

OPINIÃO: A Importância dos Mestrados Profissionais e Inovação Tecnológica

SENAI
PELO FUTURO DO TRABALHO

70
ANOS
FORMANDO CAMPEÕES

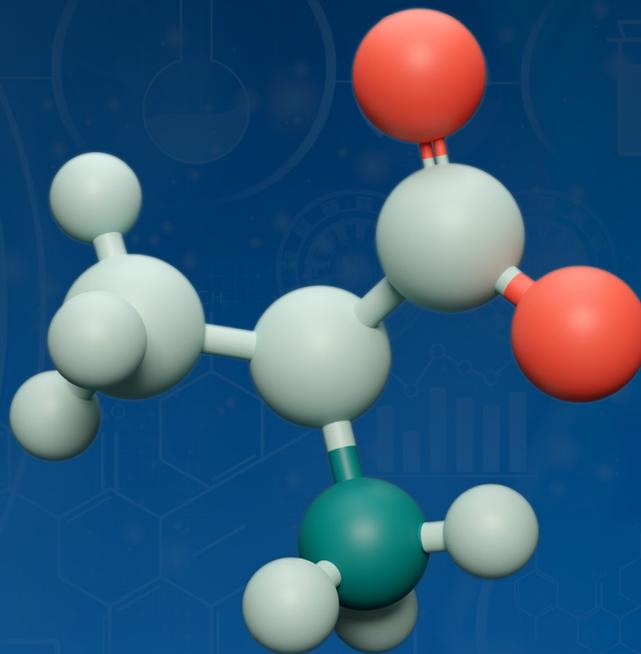
Revista Científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

REVISTA **Processos**
Químicos

www.rpqsenai.org.br

Ano 16
nº 31
Jan/Jun
2022

A Síntese Homoquiral da Alanina



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos**
Químicos

Revista Científica da Faculdade de Tecnologia
SENAI Roberto Mange

SENAI

Goiânia, v.16, n.31, ano16, Jan/Jun 2022.

Sandro Mabel

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Claudemir José Bonatto

Diretor de Educação e Tecnologia

Osvair de Almeida Matos

Gerente de Educação Profissional

Misclay Marjorie Correia da Silva

Diretora da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Almiro Martins da Silva Neto

Supervisor Técnico

Kenia Francisca Barboza de Carvalho

Coordenadora da Área de Química

Corpo Editorial

Ademir João Camargo

Andre Luiz Simoes

Anselmo Eucana de Oliveira

Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior

Gilberto Lúcio Benedito Aquino

Guilherme Roberto de Oliveira

Hamilton Barbosa Napolitano

Kleber Carlos Mundim

Marcia Cibele Martins Castoldi

Maria Assima Bittar Gonçalves

Roberta Signini

Solemar Silva Oliveira

Valter Henrique Carvalho Silva

Revista Processos Químicos / SENAI. Departamento Regional de Goiás - v.15, n.30 (jul/dez 2021). Goiânia: SENAI/DR/GO. Gerência de Educação Profissional / Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, 2021.

v.: il.

Semestral

Gerência de Educação Profissional do SENAI/DR/GO

Capa e Diagramação: Núcleo de Educação a Distância SESI SENAI Goiás

Revisão Linguística: Gerência de Educação Profissional SENAI Goiás

ISSN 1981-8521

1. Educação Profissional - Periódicos. 2. Processos Químicos.

I. SENAI. Departamento Regional de Goiás

CDD - 540

Tiragem: 1.500 exemplares

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Av. Engenheiro Roberto Mange, nº 239

Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO

Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

e-mail: revistapq.senai@fieg.com.br

ARTIGOS CONVIDADOS

- 09 *A Síntese Homoquiral da Alanina: Avaliação do Caminho Reacional Através de Métodos de Estrutura Eletrônica*

Matheus A. R. N. Silva & Valter H. C. Silva

- 19 *Desenvolvimento de Produto Farmacêutico*

Marden O. Santos, Hamilton B. Napolitano & José L.R. Martins

ARTIGOS GERAIS

- 29 *Revestimento em Frutas com Quitosana Pura e Misturada a Outros Materiais - Uma Revisão Sistemática*

Camilla L. Vieira, Diego P. R. Ascheri & Roberta Signini

- 45 *Estudo da Eficiência de Nanocarreador de Anfotericina B Frente a *Cryptococcus Neoformans**

Aline C. O. Silva, Thainara A. Gouvea, Jéssica A. R. Ambrósio, Priscila M. S. C. M. Leite, Flávia V. Moraes & Erika P. Gonçalves

- 53 *Estudo do Efeito da Concentração de Gelatina na Morfologia e no Grau de Intumescimento do Hidrogel*

Jéssica A. R. Ambrosio, Bruna C. dos S. Pinto, Vitor L. M. Marmo & Andreza R. Simioni

- 61 *Desenvolvimento de um Método de Nanoprecipitação para o Aprisionamento de Fármaco em Nanopartículas de Poli-ε-Caprolactona*

Bruna C. S. Pinto, Vitor L. M. Marmo, Jéssica A. R. Ambrosio, Andreza R. Simioni & Milton B. Junior

- 67 *Estudo do Efeito da Taxa de Cisalhamento da Solução Reacional na Obtenção de Nanopartículas de Óxido de Zinco*

Thainara A. Gouvêa, Aline C. O. Silva & Erika P. Gonçalves

71

Transferência de Tecnologia e Inovação da Indústria Farmacêutica

David A. Silva, Jéssica M. Araújo, Osmar N. Silva & José L.R. Martins

77

A Importância dos Mestrados Profissionais e Inovação Tecnológica

Margarete C. L. Erbe1 & José L. R. Martins

OPINIÃO

80

A Transformação Digital na Gestão: Aplicação da Gestão Ágil com Soluções Digitais em uma Unidade Operacional SENAI

Almiro M. S. Neto & Misclay M. C. Silva

O entendimento do estado da arte, bem como a clareza dos seus pressupostos e implicações são fundamentos essenciais para o desenvolvimento tecnológico. No contexto atual do setor produtivo inovador, seria um contrassenso falar de inovação tecnológica divorciado do estado da arte. Nesta esteira, temos a Revista Processos Químicos (RPQ), vinculada ao Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), que publica artigos com resultados originais de pesquisa, trabalhos de revisão, educação tecnológica de temas afins aos processos químicos. Ou seja, a RPQ estimula e promove processos de transferência de tecnologia para as empresas dos setores produtivos alimentício e farmacêutico, entre outras empresas de base tecnológica afins com a engenharia química. Cabe destacar o forte comprometimento do SENAI em promover a inovação e a transferência de tecnologias industriais, contribuindo para elevar a competitividade da indústria brasileira. Finalmente, destaco ainda a RPQ como indutora qualificada da produtividade e competitividade na indústria.

Neste trigésimo primeiro volume, a RPQ publica o artigo intitulado “A Síntese Homoquiral da Alanina: Avaliação do Caminho Reacional Através de Métodos de Estrutura Eletrônica” que investiga oito rotas possíveis para a síntese homoquiral da alanina. O artigo “Revestimento em Frutas com Quitosana Pura e Misturada a Outros Materiais – Uma Revisão Sistemática” apresenta uma busca feita nas bases de dados Science Direct, Scopus e Web of Science sobre revestimentos que estenderam a vida útil das frutas, preservando as qualidades nutricionais, protegendo contra danos de impactos e demonstraram potencial antimicrobiano, inibindo a formação de fungos e bactérias. Destaco ainda o artigo “Transferência de Tecnologia e Inovação da Indústria Farmacêutica” que aborda a inovação tecnológica, como essencial nas estratégias de diferenciação, competitividade e crescimento dos negócios. Esses artigos destacados indicam a trilha tecnológica que temos trilhado.

ALMIRO MARTINS DA SILVA NETO

Supervisor Técnico

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

A Síntese Homoquiral da Alanina: Avaliação do Caminho Reacional Através de Métodos de Estrutura Eletrônica

Matheus A. R. N. Silva & Valter H. Carvalho-Silva

Com o objetivo de contribuir para uma compreensão mais profunda da homoquiralidade, este trabalho investigou 8 rotas possíveis para a síntese homoquiral da Alanina. Em 4 reações, os compostos de partida E-etanimina e Z-etanimina foram estudados reagindo com monóxido de carbono e avaliando-se a formação dos estereocentros R e S para intermediários da síntese da alanina. Em outras 4 reações, as etaniminas foram postas a reagir com dióxido de carbono, também se analisando a formação dos estereocentros quirais. Calculou-se então as estruturas moleculares e as energias dos estados estacionários (reagentes, produtos, complexos de van der Waals e estados de transição) dessas reações. Constatou-se o favorecimento das reações com o isômero Z das iminas, bem como das reações envolvendo CO. Porém, não houve identificação de canais preferenciais para a formação dos centros quirais R ou S da Alanina indicando que o processo de homoquiralidade pode estar relacionado a efeitos dinâmicos no processo reativo.

Palavras-chave: *alanina; homoquiralidade; isomeria E/Z; MP2.*

In order to contribute to a deeper understanding of homochirality, this work investigated 8 possible routes for the homochiral synthesis of Alanine. In 4 reactions, E-ethanimine and Z-ethanimine were studied by reacting with carbon monoxide and evaluating the formation of the R and S stereocenters for intermediates of Alanine synthesis. In the other 4 reactions, the ethanimines were reacted with carbon dioxide, also analyzing the formation of chiral stereocenters. The molecular structures and the energies of the stationary states (reactants, products, Van der Waals complexes and transition states) of these reactions were then calculated. Reactions with the Z-isomer of the imines were found to be favored, as well as reactions involving CO. However, no preferential channels were identified for the formation of the chiral centers R or S of alanine suggesting that homochirality can be related to dynamics effects in reactional process.

Keywords: *alanine; homochirality; E/Z isomerism MP2.*

Introdução

A quiralidade é um fenômeno químico amplamente estudado e que permeia a área de atuação de várias ciências como química, biologia, bioquímica, astroquímica, farmácia e indústria^{1,2}. Suas implicações práticas são de especial importância quando do estudo das realidades biológicas, nas quais as interações com enantiômeros distintos levam a respostas biológicas totalmente distintas.

Mais que isso, as biomoléculas fundamentais para a vida existem, com raras exceções, apenas em uma das duas configurações enantioméricas possíveis, ao que se chama homoquiralidade biológica. Aminoácidos, blocos fundamentais das proteínas, existem exclusivamente na forma levógira, já monossacarídeos, açúcares mais simples, e nucleotídeos, unidades formadoras do DNA e RNA, são exclusivamente dextrorrotatórios.^{3,4}

Uma vez que o efeito de diferentes enantiômeros em meio biológico gera respostas tão diferentes e que na natureza se observa essa seletividade quiral nos blocos construtores, a pergunta que surge naturalmente é: por que e por quais mecanismos a homoquiralidade foi estabelecida? Apesar de largamente estudado por pesquisadores das diversas áreas, com várias hipóteses propostas – dentre elas a degeneração preferencial de um dos isômeros após síntese racêmica, influência de campos externos direcionando a reação, indução da síntese homoquiral pela existência homoquiral de maior ordem –, nenhuma ainda foi suficiente para obter um consenso com relação à resposta a esse questionamento.⁵⁻⁷

Isso motiva esse estudo a investigar fatores de ordem cinética ou termodinâmica que poderiam justificar a síntese homoquiral na ausência de influências externas.⁵⁻⁸ Sua elucidação não é exclusivamente de interessante em pesquisa básica, mas também pode possibilitar um desenvolvimento tecnológico, particularmente no setor farmacêutico (reconhecimento quiral, síntese orgânica assimétrica, mecanismo de atividade de drogas), levando a um grande impacto econômico e social do conhecimento sobre a homoquiralidade.^{5,9}

Para um estudo mais essencial da questão, é interessante olhar para os blocos construtores mais simples presentes na

estrutura biológica, para daí poder-se expandir relações de causalidade para estruturas mais complexas. Assim, elegeu-se o aminoácido Alanina, que é o segundo aminoácido mais simples a apresentar quiralidade para empreender esse estudo. Além de poucos átomos em sua estrutura, a Alanina também possui uma rota biológica de síntese bastante simplificada comparada com outros aminoácidos.¹⁰ A Alanina é o aminoácido quiral mais simples encontrado na natureza. É constituída por um carbono central, que é o estereocentro quiral, ligado a um grupo amino, um grupo carboxila, um grupo metila e um hidrogênio. É, portanto, um aminoácido de baixo peso molecular, 89u, possuindo apenas 13 átomos. Possui cadeira lateral apolar e ponto isoelétrico 6,0.¹⁰ A Alanina é uma substância muito importante para a vida, ocupa cerca de 7,8% da composição média das proteínas, perdendo apenas para a Leucina.¹⁰ Ela pode ser facilmente sintetizada em diferentes regiões dos organismos vivos via transaminação de um grupo amino para o ácido pirúvico, o que a torna um aminoácido não-essencial, ou seja, pode ser sintetizado por animais superiores. Também pode ser fonte de grupos amino para formação de outros aminoácidos não-essenciais, via reações de transaminação. Em mamíferos tem uma função importante na gliconeogênese, ao transportar esqueletos carbônicos dos músculos para o fígado, onde glicose é então sintetizada, tendo assim participação ativa no controle da concentração de glicose no sangue.¹⁰⁻¹²

Há vários estudos para a síntese da Alanina a partir de métodos fermentativos ou enzimáticos. Muitos deles nem sequer citam uma aplicação específica que justifique a investigação de síntese^{13,14}, o que mostra uma autoevidente importância do aminoácido.

A Alanina, entretanto, têm vasta importância na indústria alimentícia, como precursora da vitamina B6, um aditivo alimentar, ou como adoçante, devido ao seu sabor adocicado; na medicina como tratamento nutricional pré e pós-operatório em combinação com outros aminoácidos; na indústria farmacêutica, precursora de fármacos como a ofloxacina e o enalapril; além de diversos usos na indústria química, como o ácido metilglicinodiácético (MGDA), um excelente quelante que pode ser usado em produtos de

limpeza.^{15,16} Além disso, estudos recentes mostram que a Alanina pode ser usada como inibidor de microrganismos resistentes a antibióticos.¹⁷

Para todos esses usos, a especificidade na formação do isômero L é fundamental, o que leva a uma dificuldade de implementação das sínteses orgânicas mais comuns como a de Strecker e de Becherer-Berg, que não são estereoespecíficas.¹⁸ Contudo, as rotas biológicas em geral possuem problemas quanto à purificação do produto final, sendo a investigação de novos métodos de síntese que aliem tanto a homoquiralidade quanto o alto grau de pureza do meio após a reação um campo ainda relevante de estudo.^{15,16}

Embora a L-Alanina seja o isômero mais relevante do ponto de vista biológico, existe uma demanda pequena nos organismos, especialmente na parede celular procariontes pela D-Alanina. Os estudos sobre a relevância biológica da D-Alanina têm se multiplicado nos últimos anos, destacando-se seu papel nos sistemas nervoso e endócrino de animais e a relação com algumas doenças, sendo ainda um campo bastante inexplorado.¹⁹ Estudos teóricos com cálculos de diversas propriedades e arranjos conformacionais da Alanina^{20,21} bem como de sua síntese ou de possíveis precursores^{22,23} têm sido realizados já há algumas décadas e avançam nos anos recentes.

Moléculas quirais têm sido detectadas em meio interestelar (ISM – do inglês Interstellar Medium), meteoritos e grãos de gelo tais como o óxido de propileno e alguns aminoácidos mais simples, especialmente a glicina, além de outras moléculas potenciais precursoras de biomoléculas como a metanimina e a etanimina.^{24–27}

Até o momento, a Alanina não foi encontrada em ISM, sendo identificada em alguns meteoritos junto com outros aminoácido, mas com forte suspeita de contaminação terrestre.^{28–31} Além disso, o único composto quiral efetivamente detectado no ISM permanece sendo o óxido de propileno.³²

Uma série de estudos teóricos e experimentais têm sido feitos para simular a formação de moléculas análogas em ISM, seja em fase gasosa, seja em cristais de gelo.^{33,34} Os estudos realizados por NHLABATSI e colaboradores (2016)³⁴ e KRISHNAN e colaboradores (2017)³⁵ mostram

possíveis rotas reacionais para a formação do aminoácido glicina a partir do bloco elementar metanimina, CO e água. Contudo, o intermediário super-reativo, carbeno, do primeiro estudo e o arranjo concertado trimolecular do segundo estudo levam a barreiras energéticas da ordem de 60 kcal/mol e 30 kcal/mol, respectivamente, muito elevadas mesmo para reações astroquímicas.

Estudos teóricos de degradação da Glicina protonada³⁶ e da Alanina³⁷, simulando o ISM, demonstram que os canais reativos de degradação que levam a liberação de CO₂ possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos. Isso sugere que a incorporação de CO₂ a partir de um intermediário imínico seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

Neste cenário, o presente trabalho pretende contribuir para uma melhor compreensão do fenômeno da homoquiralidade biológica, analisando mecanismos envolvidos na seletividade quiral relacionados a transição entre intermediários imínicos, sistemas planares elementares de interesse astroquímico e bioquímico, e estereocentros quirais de aminoácidos. Pode-se, então, inferir a partir dos resultados teóricos canais reativos preferenciais para síntese homoquiral da S-Alanina. Foram utilizados métodos teóricos para comparar os perfis cinéticos e termodinâmicos, predizendo os canais reativos preferenciais para a formação da S-Alanina. Esse estudo encontra-se centrado em cálculos quânticos de estrutura eletrônica.

Metodologia

DESENHO REACIONAL

A partir das estruturas elementares encontradas na literatura, foram propostas 8 mecanismos reacionais (ver Figura 1) que formam intermediários da síntese da Alanina, justamente na possível etapa chave para a formação do estereocentro do aminoácido. As reações foram nomeadas com trincas, obedecendo o seguinte critério: (composto de partida - reagente chave - estereocentro formado). Os compostos de partida são a etanimina nas formas Z e E, compostos já identificados em ISM.²⁶

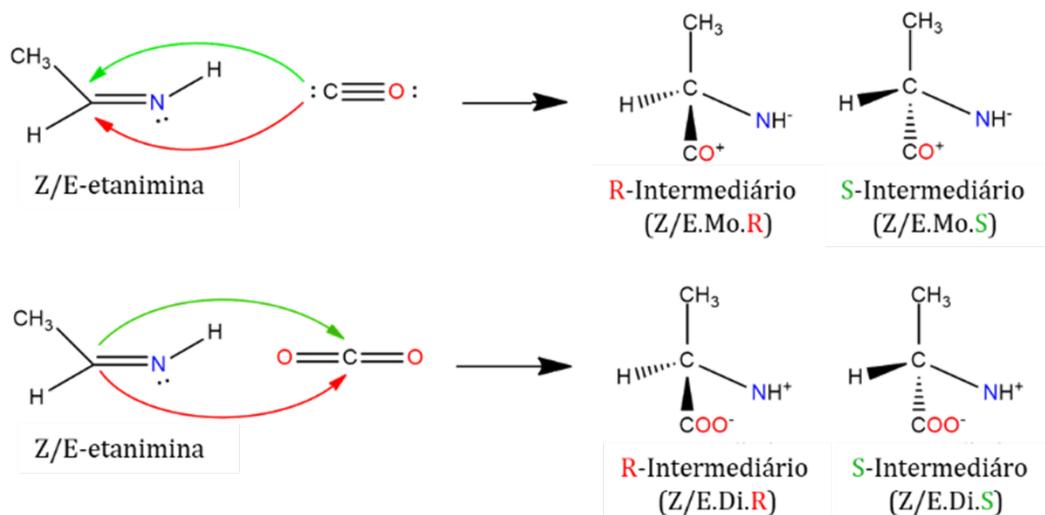


Figura 1. Canais reativos a partir das moléculas de Z/E-etanimina que foram estudadas usando o procedimento computacional descrito

O reagente CO_2 , na trinca Di (de dióxido de carbono), foi idealizado a partir dos estudos de fotodegradação da Alanina³⁷ e degradação da glicina protonada³⁶. Uma vez que os canais reativos de degradação que levam a liberação de CO_2 possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos, propõe-se que a incorporação de CO_2 na etanimina seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

O intermediário com estereocentro R, dará origem a R-Alanina, e o intermediário com estereocentro S, que dará origem a S-Alanina.

ESTADOS ESTACIONÁRIOS NO CAMINHO REACIONAL

As otimizações das geometrias e energias de reagentes, produtos, complexos de van der Waals e estados de transição das reações descritas na seção **Desenho Reacional** foram calculados com o nível de teoria MP2/aug-cc-pVDZ. A teoria do Coupled-Cluster com excitações triplas tratadas de forma perturbativa, CCSD(T)/aug-cc-pVTZ, também foi utilizada para refinar os valores das energias.

Os pontos estacionários foram caracterizados por cálculos analíticos de frequência harmônica: a ausência

ou existência de uma frequência imaginária indica que as estruturas otimizadas são mínimas locais ou estados de transição, respectivamente. As contribuições da ZPE (zero point energy) foram consideradas no cálculo das barreiras de energia. Os parâmetros de energia termodinâmica e cinética foram calculados como a diferença entre a energia dos produtos e reagentes e a diferença entre a energia do estado de transição e a das estruturas reagentes, respectivamente. Todos os cálculos foram realizados usando o pacote Gaussian09.³⁸

Resultados e Discussão

As estruturas dos complexos de van der Waals, estados de transição e produtos intermediários para as reações Z.Mo.R/Z.Mo.S, E.Mo.R/E.Mo.S, Z.Di.R/Z.Di.S e E.Di.R/E.Di.S estão representadas nas Figuras 2 a 5.

Primeiramente, é importante notar que os complexos de van der Waals para todas as oito reações são estruturas planares. A dupla da imina e a moléculas de CO ou CO_2 , se encontram sempre no mesmo plano, o que não dá nenhuma vantagem para o ataque da reação seja no sentido da formação do estereocentro R ou do S.

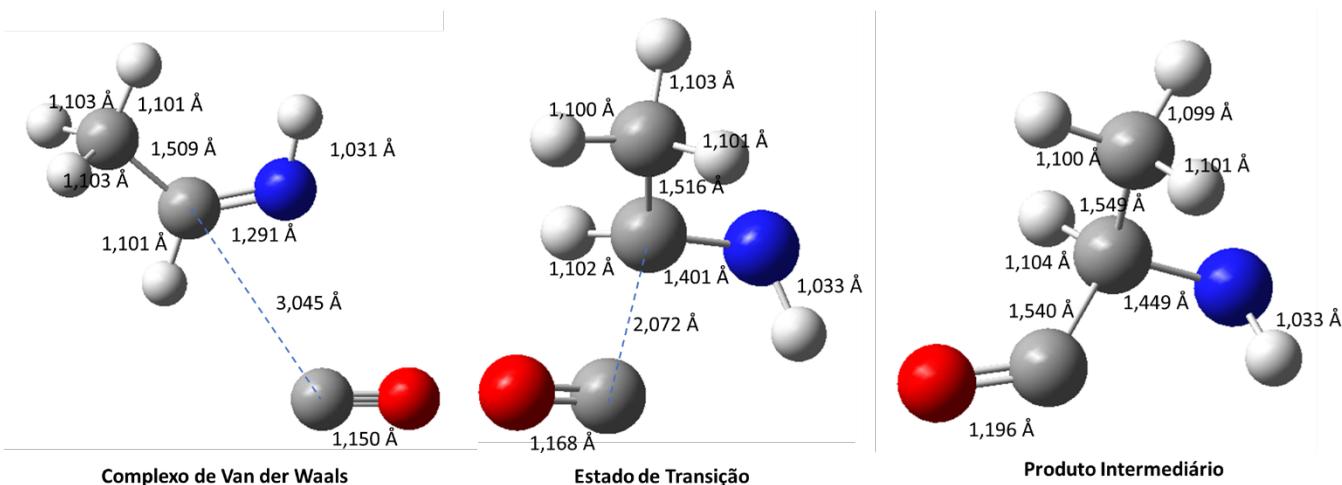


Figura 2. Estruturas dos estados estacionários para a reação Z.Mo.R. As estruturas para a reação Z.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.

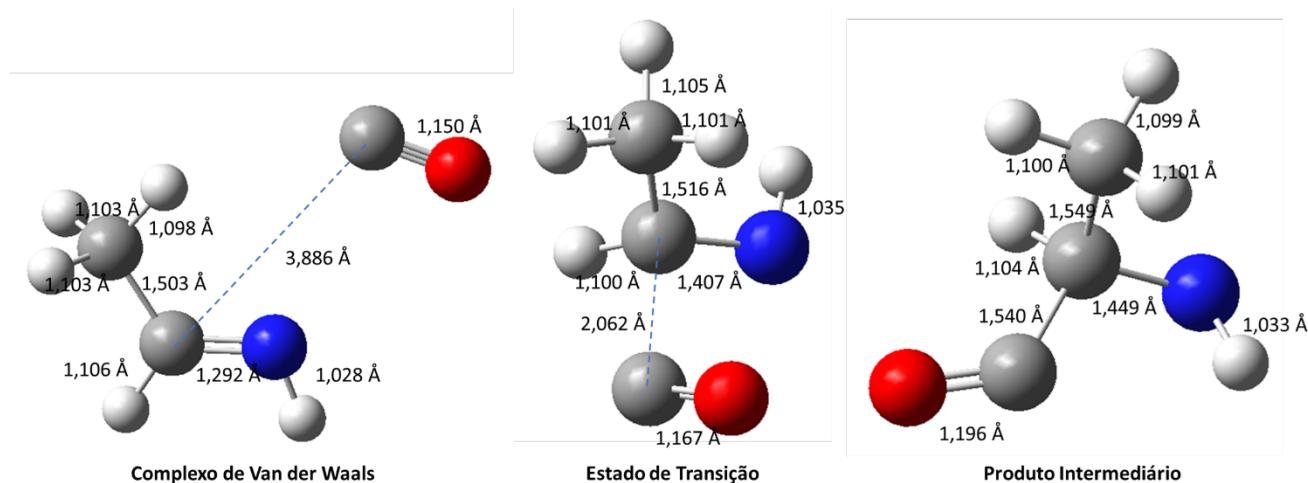


Figura 3. Estruturas dos estados estacionários para a reação E.Mo.R. As estruturas para a reação E.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.

Para todas as oito reações a estrutura do estado de transição é muito similar à do produto intermediário formado, o que fica bastante evidente também nos cálculos de energia. Contudo, pode-se notar que o isômero Z é uma estrutura mais próxima do intermediário que o isômero E.

A partir dos resultados para estrutura e energia em MP2/aug-cc-pVDZ e single-point em CCSD(T)/aug-cc-pVTZ

foram calculadas as alturas de barreira e variação reacional da energia interna, entalpia e energia livre de Gibbs.

Esses dados, bem como ilustrações das etapas dos processos, estão expressos nos gráficos da Figura 6 para cada uma das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R, E.Mo.S, Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S.

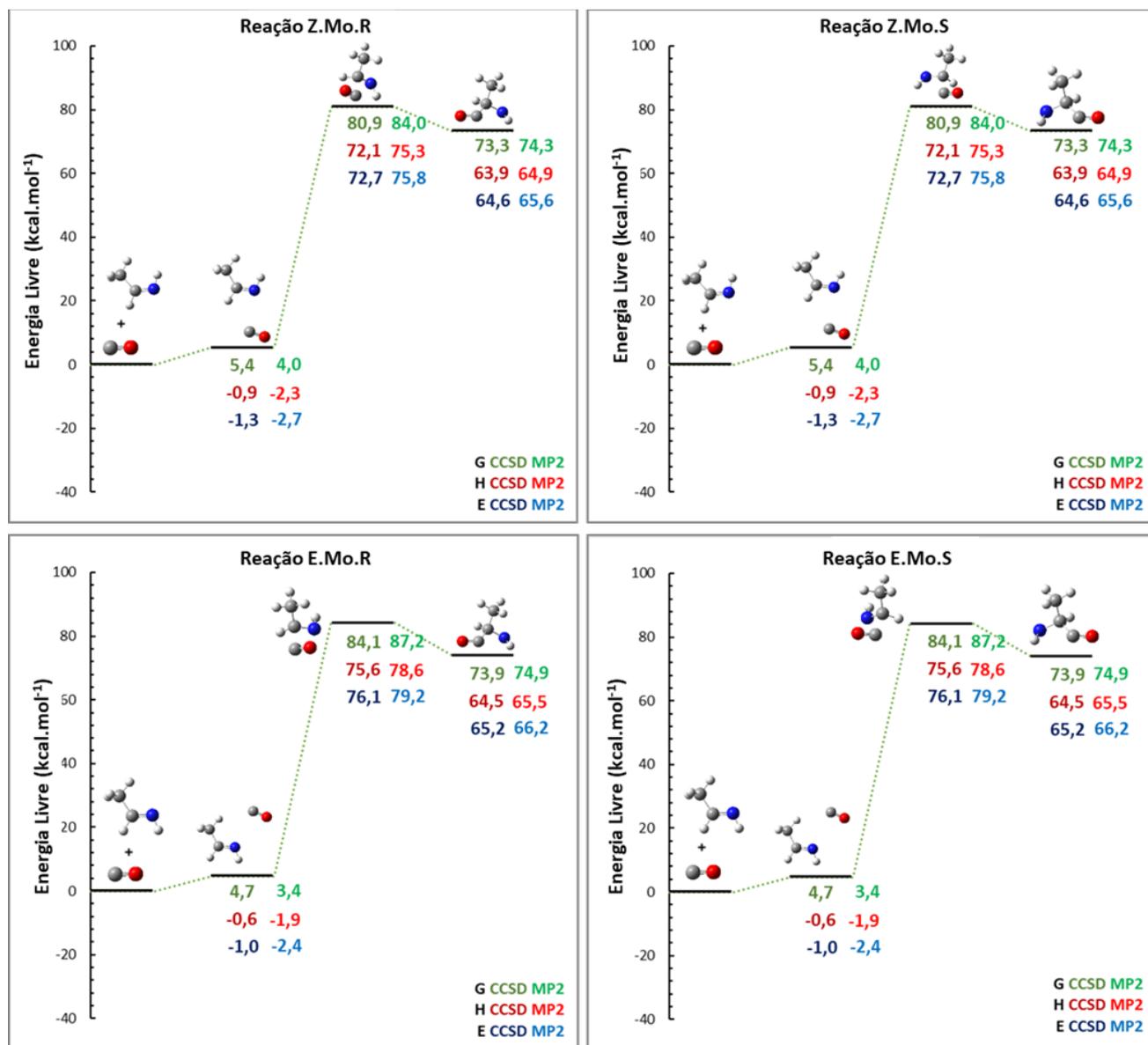


Figura 4. Gráficos de perfil energético das reações de estudo com monóxido de carbono. Quatro estados estacionários são mostrados: reagente (referência), complexo van der Waals de entrada, estado de transição e produto intermediário formado. A escala é em função da energia livre de Gibbs. Os valores de entalpia (em vermelho) e energia interna (em azul) podem ser vistos abaixo dos valores de energia livre (em verde). Os níveis de cálculo CCSD (mais escuro) e MP2 (mais claro) são exibidos.

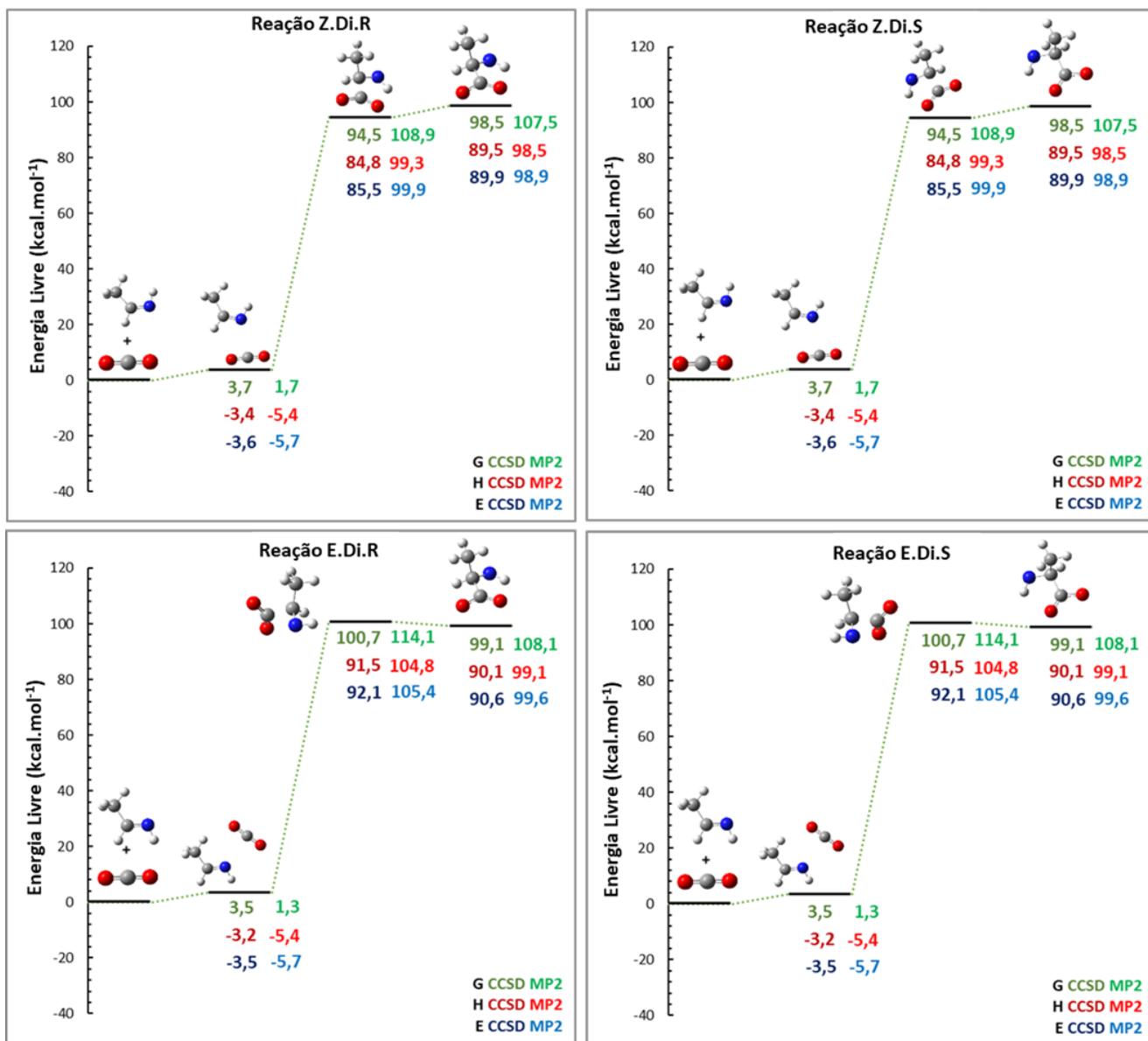


Figura 5. Gráficos de perfil energético das reações de estudo com dióxido de carbono. Quatro estados estacionários são mostrados: reagente (referência), complexo Van der Waals de entrada, estado de transição, e produto intermediário formado. A escala é em função da energia livre de Gibbs. Os valores de entalpia (em vermelho) e energia interna (em azul) podem ser vistos abaixo dos valores de energia livre (em verde). Os níveis de cálculo CCSD (mais escuro) e MP2 (mais claro) são exibidos. Nas reações Z.Di.R e Z.Di.S há uma ocorrência de valores de energia mais altos dos produtos em relação ao estado de transição nos dados CCSD. Isto pode ser devido às aproximações feitas no método híbrido de cálculo das energias e à muito pequena diferença de energias entre estes dois estados (~1 kcal) verificada nos valores brutos de MP2, nos quais esta inversão não é verificada.

Conforme visto nos gráficos das Figuras 4 e 5, todas as 8 reações são extremamente endotérmicas e não-espontâneas. Os resultados indicam que as reações propostas possuem barreiras energéticas muito elevadas, requerendo, portanto, condições reacionais muito específicas para serem vencidas.

As barreiras encontradas nesse estudo são ainda maiores que aquelas verificadas no mecanismo proposto por³⁴ para a síntese da glicina a partir da metanimina. Mesmo que os pesquisadores tenham proposto intermediários cujas condições de obtenção são significativamente mais complexas, pois passam por mais de uma etapa de reação com barreiras elevadas, o mecanismo proposto por este trabalho pode ter apresentado barreiras maiores devido à presença do grupo metila no reagente de partida para a obtenção da Alanina.

Esse grupo potencialmente apresenta um impedimento estérico para o ataque ao carbono da dupla o que pode ser a causa de maiores barreiras de energia. Não há estudos disponíveis que usem os intermediários de NHLABATSI e colaboradores (2016)³⁴ para a síntese da Alanina para que possa haver uma mais acurada comparação apenas dos mecanismos. Um outro fator a ser considerado na comparação com os estudos citados é que estes apresentam um nível de cálculo significativamente mais baixo para as energias, o que também pode contribuir para a discrepância nas barreiras energéticas.

SINGH e colaboradores (2018)³³ relatam uma diferença muito pequena de energia entre a Z-etanimina e a E-etanimina, menos de 1 kcal, o que sugeria que não houvesse diferenças significativas nas reações para os dois isômeros. Isto foi verificado na análise da energia reacional comparando todas as reações na qual percebe-se que a diferença de menos de 1 kcal entre as formas Z e E é refletida. Contudo, quando se trata da barreira da reação, nota-se uma diferença significativa (cerca de 5%) entre os isômeros, o que mostra que a reação com o isômero Z é mais favorável.

Verifica-se também que as reações envolvendo CO são mais favoráveis que as reações envolvendo CO₂, possuindo barreiras mais baixas e tendo variações na

energia reacional menores. Além disso, nota-se que as barreiras das reações inversas para o CO são maiores, o que mostra uma menor tendência dos produtos dessas se decompor. Isso está alinhado com os resultados obtidos por JOHNS e SEURET (1972)³⁷ e XAVIER e colaboradores (2019)³⁶ que relatam a formação preferencial de CO₂ como produto da degradação dos aminoácidos Alanina e glicina, respectivamente.

Por fim, nota-se que nesses mecanismos não existe diferença nem termodinâmica nem cinética na formação de estereocentros quirais R e S. Na Figura 4, as alturas de barreira e variações de energia reacional dos gráficos à esquerda, estereocentro R, são exatamente idênticas aos gráficos da direita, estereocentro S. Mostrando que não há favorecimento termodinâmico.

Conclusão

Os resultados para estrutura e energia para as reações de adição de CO ou CO₂ à Z/E-etanimina foram obtidos com sucesso. Na comparação entre os parâmetros termodinâmicos e cinéticos, nota-se que existe um favorecimento das reações com a Z-etanimina e que não existe o favorecimento de algum dos estereocentros quirais. Todas as reações estudadas são extremamente endotérmicas e não-espontâneas, porém a ocorrência das reações envolvendo CO é favorecida em relação às que envolvem CO₂.

Neste trabalho, foram obtidas possíveis rotas de síntese de estruturas precursoras da Alanina, porém, não foram encontradas evidências do favorecimento da formação de algum dos estereoisômeros, R ou S, do aminoácido em detrimento do outro.

Agradecimentos

Os autores são gratos pelo apoio dado pela CAPES e ao CNPq. Esta pesquisa também é apoiada pelo Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás.

Referências Bibliográficas

- 1 AQUILANTI, V.; GROSSI, G.; LOMBARDI, A.; MACIEL, G. S.; PALAZZETTI, F. The Origin of Chiral Discrimination: Supersonic Molecular Beam Experiments and Molecular Dynamics Simulations of Collisional Mechanisms. *Physica Scripta* **2008**, 78 (5), 1–7. <https://doi.org/10.1088/0031-8949/78/05/058119>.
- 2 AQUILANTI, V.; MACIEL, G. S. Observed Molecular Alignment in Gaseous Streams and Possible Chiral Effects in Vortices and in Surface Scattering. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **2006**, 36 (5–6), 435–441. <https://doi.org/10.1007/s11084-0069048-z>.
- 3 HEIN, J. E.; BLACKMOND, D. G. On the Origin of Single Chirality of Amino Acids and Sugars in Biogenesis. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45 (12), 2045–2054. <https://doi.org/10.1021/ar200316n>.
- 4 GUIJARRO, A.; YUS, M. The Origin of Chirality in the Molecules of Life, 1st ed.; Wiley-Blackwell: Londres, **2009**; Vol. 1. <https://doi.org/10.1002/anie.200805910>.
- 5 BONNER, W. A. The Origin and Amplification of Biomolecular Chirality. *Orig Life Evol Biosph* **1991**, 21 (2), 59–111.
- 6 AQUILANTI, V.; MACIEL, G. S. Observed Molecular Alignment in Gaseous Streams and Possible Chiral Effects in Vortices and in Surface Scattering. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **2006**, 36 (5–6), 435–441. <https://doi.org/10.1007/s11084-006-9048-z>.
- 7 HEIN, J. E.; BLACKMOND, D. G. On the Origin of Single Chirality of Amino Acids and Sugars in Biogenesis. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45 (12), 2045–2054. <https://doi.org/10.1021/ar200316n>.
- 8 LIU, S. Homochirality Originates from the Handedness of Helices. *Journal of Physical Chemistry Letters* **2020**, 11 (20), 8690–8696. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c02144>.
- 9 BLACKMOND, D. G. The Origin of Biological Homochirality. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2010**, 2 (5), 1–10. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a002147>.
- 10 NELSON, D. L.; COX, M. M.; HOSKINS, A. A. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8th ed.; W. H. Freeman and Company: New York, **2021**.
- 11 SNELL, K. Alanine as a Gluconeogenic Carrier. *Trends in Biochemical Sciences* **1979**, 4 (6), 124–128. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(79\)90442-0](https://doi.org/10.1016/0968-0004(79)90442-0).
- 12 FELIG, P. The Glucose-Alanine Cycle. *Metabolism* **1973**, 22 (2), 179–207. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90269-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(73)90269-2).
- 13 WANG, Y.; FURUKAWA, S.; SONG, S.; HE, Q.; ASAKURA, H.; YAN, N. Catalytic Production of Alanine from Waste Glycerol. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, 59 (6), 2289–2293. <https://doi.org/10.1002/anie.201912580>.
- 14 TIAN, S.; JIAO, Y.; GAO, Z.; XU, Y.; FU, L.; FU, H.; ZHOU, W.; HU, C.; LIU, G.; WANG, M.; MA, D. Catalytic Amination of Polylactic Acid to Alanine. *J Am Chem Soc* **2021**. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c08159>.
- 15 CUI, R.; LIU, Z.; YU, P.; ZHOU, L.; ZHOU, Z. Biosynthesis Of L-Alanine From cis-Butenedioic Anhydride Catalyzed by a Triple-Enzyme Cascade via a Genetically Modified Strain. *Green Chemistry* **2021**, 23 (18), 7290–7298. <https://doi.org/10.1039/d1gc02244j>.
- 16 LIU, P.; XU, H.; ZHANG, X. Metabolic Engineering of Microorganisms for L-Alanine Production. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* **2021**, No. August. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab057>.
- 17 KUANG, S.; FANG, C.; CHEN, Y.; TAO, J.; CHEN, J.; JIE, P.; PENG, X.; XIAN, Z.; GUI, L.; LI, H. Synergy of Alanine and Gentamicin to Reduce Nitric Oxide for Elevating Killing Efficacy to Antibiotic-Resistant *Vibrio Alginolyticus*. *Virulence* **2021**, 12 (1), 1737–1753. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1947447>.
- 18 SANDFORD, S. A.; NUEVO, M.; NUEVO, M.; BERA, P. P.; BERA, P. P.; LEE, T. J. Prebiotic Astrochemistry and the Formation of Molecules of Astrobiological Interest in Interstellar Clouds and Protostellar Disks. *Chemical Reviews* **2020**, 120 (11), 4616–4659. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00560>.
- 19 LEE, C. J.; QIU, T. A.; SWEEDLER, J. V. D-Alanine: Distribution, Origin, Physiological Relevance, and Implications in Disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* **2020**, 1868 (11), 140482. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140482>.
- 20 CSÁSZÁR, A. G. Conformers of Gaseous α -Alanine. *Journal of Physical Chemistry* **1996**, 100 (9), 3541–3551. <https://doi.org/10.1021/jp9533640>.
- 21 RAHMANI, M.; BENMALTI, M. E. A. Theoretical Study of the Vibrational Properties of L-Alanine and Its Zwitterionic Form in the Gas Phase and in Solution. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2021**, 0 (0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1918580>.
- 22 SHIVANI, P.; PANDEY, P.; MISRA, A.; TANDON, P. A Theoretical Quantum Chemical Study of Alanine Formation in Interstellar Medium. *European Physical Journal D* **2017**, 71 (8). <https://doi.org/10.1140/epjd/e2017-70575-2>.
- 23 SINGH, K. K.; TANDON, P.; MISRA, A.; SHIVANI, P.; YADAV, M.; AHMAD, A. Quantum Chemical Study on the Formation of Isopropyl Cyanide and Its Linear Isomer in the Interstellar Medium. *International Journal of Astrobiology* **2021**, 20 (1), 62–72. <https://doi.org/10.1017/S147355042000035X>.

- 24 G. A. Discovery of the Interstellar Chiral Molecule Propylene Oxide (CH₃CHCH₂O). *Science* (1979) **2016**, 352 (6292), 1449–1452. <https://doi.org/10.1126/science.aae0328>.
- 25 ELSILA, J. E.; GLAVIN, D. P.; DWORKIN, J. P. Cometary Glycine Detected in Samples Returned by Stardust. *Meteoritics and Planetary Science* **2009**, 44 (9), 1323–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2009.tb01224.x>.
- 26 MARTINEZ, O.; LOOMIS, R. A.; ZALESKI, D. P.; STEBER, A. L.; NEILL, J. L.; MUCKLE, M. T.; HARRIS, B. J.; HOLLIS, J. M.; JEWELL, P. R.; LATTANZI, V.; LOVAS, F. J.; MCCARTHY, M. C.; REMIJAN, A. J.; PATE, B. H.; CORBY, J. F. The Detection of Interstellar Ethanamine (CH₃CHNH) from Observations Taken during the Gbt Primos Survey. *Astrophysical Journal Letters* **2013**, 765 (1). <https://doi.org/10.1088/2041-8205/765/1/L9>.
- 27 IOPPOLO, S.; FEDOSEEV, G.; CHUANG, K. J.; CUPPEN, H. M.; CLEMENTS, A. R.; JIN, M.; GARROD, R. T.; QASIM, D.; KOFMAN, V.; VAN DISHOECK, E. F.; LINNARTZ, H. A Non-Energetic Mechanism for Glycine Formation in the Interstellar Medium. *Nature Astronomy* **2021**, 5 (2), 197–205. <https://doi.org/10.1038/s41550-020-01249-0>.
- 28 BADA, J. L.; GLAVIN, D. P.; MCDONALD, G. D.; BECKER, L. A Search for Endogenous Amino Acids in Martian Meteorite ALH84001. *Science* (1979) **1998**, 279 (5349), 362–365. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.279.5349.362>.
- 29 GLAVIN, D. P.; BADA, J. L.; BRINTON, K. L. F.; MCDONALD, G. D. Amino Acids in the Martian Meteorite Nakhla. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, 96 (16), 8835–8838. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.16.8835>.
- 30 PIZZARELLO, S.; WANG, Y.; CHABAN, G. M. A Comparative Study of the Hydroxy Acids from the Murchison, GRA 95229 and LAP 02342 Meteorites. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **2010**, 74 (21), 6206–6217. <https://doi.org/10.1016/J.GCA.2010.08.013>.
- 31 ELSILA, J. E.; JOHNSON, N. M.; GLAVIN, D. P.; APONTE, J. C.; DWORKIN, J. P. Amino Acid Abundances and Compositions in Iron and Stony-Iron Meteorites. *Meteoritics and Planetary Science* **2021**, 600 (3), 586–600. <https://doi.org/10.1111/maps.13638>.
- 32 ELLINGER, Y.; PAUZAT, F.; MARKOVITS, A.; ALLAIRE, A.; GUILLEMIN, J. C. The Quest of Chirality in the Interstellar Medium: I. Lessons of Propylene Oxide Detection. *Astronomy and Astrophysics* **2020**, 633, 1–7. <https://doi.org/10.1051/0004-6361/201936901>.
- 33 SINGH, K. K.; SHIVANI; TANDAN, P.; MISRA, A. A Quantum Chemical Study on the Formation of Ethanamine (CH₃CHNH) in the Interstellar Ice. *Astrophysics and Space Science* **2018**, 363 (10). <https://doi.org/10.1007/s10509-018-3399-6>.
- 34 NHLABATSI, Z. P.; BHASI, P.; SITHA, S. Possible Interstellar Formation of Glycine through a Concerted Mechanism: A Computational Study on the Reaction of CH₂NH, CO₂ and H₂. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, 18 (30), 20109–20117. <https://doi.org/10.1039/c5cp07124k>.
- 35 KRISHNAN, Y.; VINCENT, A.; PARANJOTHY, M. Classical Dynamics Simulations of Interstellar Glycine Formation via CH₂=NH + CO + H₂O Reaction. *Journal of Chemical Sciences* **2017**, 129 (10), 1571–1577. <https://doi.org/10.1007/s12039-017-1367-2>.
- 36 XAVIER, N. F.; BAPTISTA, L.; BAUERFELDT, G. F. Thermodynamic and Kinetic Aspects of Glycine and Its Radical Cation under Interstellar Medium Conditions. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* **2019**, 486 (2), 2153–2164. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz936>.
- 37 JOHNS, R. B.; SEURET, M. G. PHOTOCHEMISTRY OF BIOLOGICAL MOLECULES-IV. GASEOUS PRODUCTS FROM THE PHOTOLYSIS OF ALANINE PEPTIDES IN THE SOLID STATE. *Photochemistry and Photobiology* **1972**, 16 (5), 413–424. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1972.tb06309.x>.
- 38 FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A.; VREVEN, JR.; KUDIN, J. C.; BURANT, J. M.; MILLAM, S. S.; IYENGAR, J.; TOMASI, V.; BARONE, B.; MENNUCCI, M.; COSSI, G.; SCALMANI, N.; REGA, G. A.; PETERSSON, H.; NAKATSUJI, M.; HADA, M.; EHARA, K.; TOYOTA, R.; FUKUDA, J.; HASEGAWA, M.; ISHIDA, T.; NAKAJIMA, Y.; HONDA, O.; KITAO, H.; NAKAI, M.; KLENE, X.; LI, J. E.; KNOX, H. P.; HRATCHIAN, J. B.; CROSS, C.; ADAMO, J.; JARAMILLO, R.; GOMPERTS, R. E.; STRATMANN, O.; YAZYEV, A. J.; AUSTIN, R.; CAMMI, C.; POMELLI, J. W.; OCHTERSKI, P. Y.; AYALA, K.; MOROKUMA, G. A.; VOTH, P.; SALVADOR, J. J.; DANNENBERG, V. G.; ZAKRZEWSKI, S.; DAPPRICH, A. D.; DANIELS, M. C.; STRAIN, O.; FARKAS, D. K.; MALICK, A. D.; RABUCK, K.; RAGHAVACHARI, J. B.; FORESMAN, J. V.; ORTIZ, Q.; CUI, A. G.; BABOUL, S.; CLIFFORD, J.; CIOSLOWSKI, B. B.; STEFANOV, G.; LIU, A.; LIASHENKO, P.; PISKORZ, I.; KOMAROMI, R. L. 42; MARTIN, D. J.; KEITH, T.; ALLAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLA, J. A. Gaussian 09. Pittsburgh PA **2003**

Matheus A. R. N. Silva & Valter H. Carvalho-Silva*

Divisão de Modelagem de Transformações Físicas e Químicas, Grupo de Química Teórica e Estrutural, Universidade Estadual de Goiás, 75132-903, Anápolis/GO.

*E-mail: fatioleg@gmail.com

Desenvolvimento de Produto Farmacêutico

Marden O. Santos, Hamilton B. Napolitano &
José L.R. Martins

A inovação tecnológica é importante no desenvolvimento de produto farmacêutico com impacto no crescimento dos negócios. Com toda a base de pesquisas elaborada durante a fase de preformulação é possível estabelecer uma estratégia de desenvolvimento do produto de forma que sejam elaborados processos de fabricação robustos, com desenhos de testes específicos, com suas respectivas especificações e faixas de trabalho, para cada finalidade almejada durante a etapa de desenvolvimento e/ou para um componente específico da formulação proposta. O presente trabalho indica os processos que envolvem a transferência de tecnologia no desenvolvimento de produto farmacêutico para formulações no estado sólido.

Palavras-chave: *produto farmacêutico; estado sólido; desenvolvimento tecnológico.*

Technological innovation is an important step in pharmaceutical product development with an impact on business growth. With the entire research base elaborated during the preformulation phase, it is possible to establish a product development strategy so that robust manufacturing processes are elaborated, with specific test designs, with their respective specifications and work ranges, for each desired purpose. during the development stage and/or for a specific component of the proposed formulation. The present work indicates the processes that involve technology transfer in the development of pharmaceutical products for solid state formulations.

Keywords: *pharmaceutical product; solid state; technological development.*

Introdução

A *International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use* (ICH) é um conselho criado a em 1990 que reúne as autoridades sanitárias de diversos países com o objetivo discutir, orientar e definir recomendações através da disponibilização de guias técnicos, a fim de harmonizar os requisitos para o desenvolvimento, qualidade, segurança e eficácia de medicamentos. Dentre os guias realizados pelo ICH, destaca-se aqui o Guia ICH Q8 (R2) – *Pharmaceutical Development*¹, apresentado inicialmente em novembro de 2005 com o objetivo de estabelecer um processo de desenvolvimento de produtos em que o controle final do produto não seja mais o principal objetivo, e que este seja um estudo aprofundado sobre as etapas de desenvolvimento através de pesquisa com relação aos materiais, ensaios de controle de produto, análise de riscos no desenvolvimento, controles de atributos críticos, controle dos pontos críticos de processo e por fim determinar o ciclo de vida do produto. Um ponto crítico dentro do guia é a definição do Design Space (Figura 1), este parâmetro no guia tem a finalidade de definição dos limites operacionais que envolvem uma etapa de processo na relação do produto com o fármaco, afim de definir quais pontos críticos podem alterar características na formação do produto ou até na formação de impurezas indesejáveis.¹

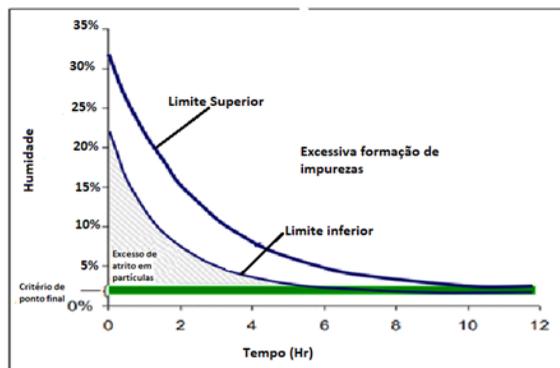


Figura 1. Exemplo de aplicação do design space adaptado de ICH Q8¹

Aos riscos envolvidos no desenvolvimento do produto (Figura 2) é normalmente aplicado o Guia ICH Q9 – *Quality Risk Management*², onde este define as responsabilidades, os pontos de controle a serem observados, os formatos de controle de risco e como realizar o tratamento em casos de desvios. A avaliação objetiva dos riscos e modo de controlá-los é tão importante na manutenção da qualidade do produto quanto a viabilidade financeira de determinados fármacos, pois a medida que o medicamento tem a sua procura diminuída seja por mudança do próprio mercado ou seja por entrada de moléculas mais nova o controle de melhoria do produto pode torna-lo inviável.²

A terceira parte descrita dentro dos guias do ICH do planejamento e desenvolvimento de um produto farmacêutico é relacionado ao planejamento do sistema de qualidade que irá envolver todo o processo. Essa abordagem está descrita no guia ICH Q10 – *Pharmaceutical Quality System*³. Nele estão as orientações do planejamento das mudanças ao longo do tempo, alterações pós-registros do produto, transferências de tecnologias até a descontinuação do produto no mercado. Um ponto de destaque no guia são os planejamentos de ações corretivas e ações preventivas como forma de melhoria do produto originalmente desenvolvido, através da investigação de desvios, não conformidades, auditorias e inspeções de órgãos sanitários, podendo assim elevar a qualidade esperada do produto.³

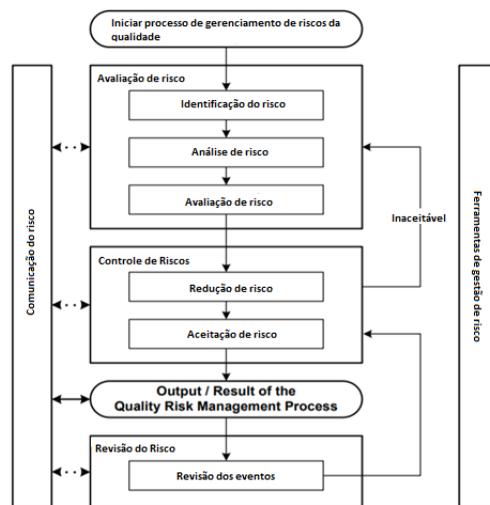


Figura 2. Modelo de matriz de risco adaptado de ICH Q9 (2005)²

A convergência dos guias ICH Q8 (R2)¹, ICH Q9² e ICH Q10³ culminou com a elaboração em novembro de 2017 do ICH Q12 – *Technical and Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management*⁴. Esse guia introduz o conceito de ciclo de vida do produto e coloca uma abordagem mais ampla ao desenvolvimento de produtos avaliando dados obtidos ao longo do tempo, como por exemplos os comportamentos da fabricação lote a lote, estabilidade ao longo da vida do produto e mudanças posteriores ao desenvolvimento do produto. A regulação brasileira é descrita através das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC)⁵. No que tange a avaliação de boas práticas de fabricação, RDC 301 de 21 de agosto de 2019⁵, relata em seus artigos 6º e 8º a importância dos estudos de ciclo de vida do produto durante um processo para a obtenção do certificado de boas práticas de fabricação.^{4,5}

Insumo Farmacêutico Ativo

O primeiro passo para o desenvolvimento do produto farmacêutico é a escolha do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). Este insumo deve estar de acordo com a norma RDC 359, de 27 de março de 2020⁶. Essa norma abrange diversos requisitos baseados na listagem dos guias do ICH relacionados abaixo:

- ICH Q1A – Estudos de estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.⁷
- ICH Q1B – Estudos de Estabilidade de Fotoestabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.
- ICH Q1D – Agrupamento e Matrização para Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.
- ICH Q1E – Avaliação dos relatórios de estabilidade.
- ICH Q2(R1) – Validação de Procedimentos Analíticos.
- ICH Q3A (R2) – Impurezas em novos insumos Farmacêuticos Ativos.
- ICH Q3C (R6) – Impurezas: Guia para Solventes Residuais.

- ICH Q3D (Rq) – Guia para impurezas Elementares.
- ICH Q6A – Testes e Critérios de Aceitação para Novos Insumos Farmacêuticos e Novos Medicamentos: Substâncias Químicas.⁸
- ICH Q11 – Desenvolvimento e Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas).
- ICH M7 (R1) – Avaliação de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.

Todas os guias acima devem ser contemplados em documento fornecido pelo desenvolvedor do fármaco no formato de *Drug Master File* (DMF). Esse documento é de responsabilidade de elaboração da empresa farmoquímica fornecedora do IFA para desenvolvimento. Hoje no Brasil, não é realidade para a maioria das empresas nacionais ter a própria fabricação do IFA, sendo este fornecido por terceiros, por esse motivo a avaliação adequada durante a fase de prospecção da empresa fornecedora do insumo é uma das etapas mais importantes dentro do projeto. A depender das alterações de rota de síntese entre um fabricante e outro todo o escopo de um projeto de desenvolvimento pode ser reiniciado caso produto final não atenda as características desejadas no desenho original do desenvolvimento do produto.⁹

A norma RDC 359 de 27 de março de 2020⁶, em seu artigo 16º, define os pontos críticos obrigatórios no IFA, onde os parâmetros físico-químicos descritos podem alterar drasticamente a relação de segurança e eficácia do medicamento. Um ponto de destaque nesse artigo, faz-se em relação a avaliação do tipo de polimorfismo está presente no IFA, haja vista que a depender da rota de fabricação e solventes utilizados na purificação e cristalização do fármaco ele pode vir a apresentar formas cristalinas diferenciadas, impactando diretamente na capacidade de absorção do medicamento.⁶

A formação de impurezas oriundas do processo de síntese, residuais de síntese ou até após os estudos de estabilidade são outro ponto sensível na escolha do IFA adequado ao desenvolvimento, como descritos no artigo 40º da norma. Essas impurezas que podem ser intrínsecas ao processo de síntese do produto quando associadas as interações Fármaco-Excipiente após a proposição do produto farmacêutico, podem levar a alterações desde mais simples como características físicas como odor e cor, como podem também levar a uma perda de eficácia do medicamento por degradação do ingrediente ativo.⁶

Como citado anteriormente, a falta de um parque farmoquímico torna mandatório a importação do IFA para atendimento do cenário nacional. Nesse ponto, um terceiro problema é encontrado com relação a estabilidade do fármaco. O maior fluxo de exportação de países produtores de IFA se dá para mercados que possuem em sua descrição de zona de estabilidade classificada como Zona I ou Zona II (Japão, Estados Unidos e Europa). O Brasil é localizado em uma condição climática classificada como Zona IV o que necessita de estudos de estabilidade em condições diferentes das apresentadas em Zona I ou II. Por essa diferença, faz-se por vezes necessário o complemento do DMF do fármaco com novos estudos para adequação da zona climática, o que demanda um maior tempo e recursos para a adequação dos documentos necessários para o registro no Brasil.^{9,6}

Estudo de Preformulação

A etapa de preformulação é o conjunto de levantamento bibliográfico, escolha de excipientes, materiais de embalagem, planejamento de rotas de fabricação e processos que antecedem o início da execução da fabricação dos lotes piloto em um processo de desenvolvimento farmacotécnico e analítico dentro do processo global de desenvolvimento de um novo produto farmacêutico.^{11,12}

Na maioria dos processos de preformulação para um candidato a produto genérico, esse trabalho é iniciado primeiramente através da deformulação de um medicamento eleito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, como medicamento de referência de mercado dentro do próprio portal

da entidade. Essa deformulação consiste na avaliação de cada um dos excipientes presentes na formulação, uma proposta de rota de manipulação baseada na avaliação da função de cada excipiente, e a definição do material de embalagem primário, a partir das pesquisas realizadas sobre a necessidade de proteção do medicamento versus as possíveis incompatibilidades do medicamento frente ao material de embalagem e aos excipientes.

Polimorfismo

Um dos primeiros pontos tratados em todos os processos de preformulação é a pesquisa relacionada a polimorfos do IFA utilizado no desenvolvimento do produto. O tipo de polimorfo utilizado tem relação direta com vários aspectos importantes na qualidade final do produto como biodisponibilidade, estabilidade química do fármaco, estabilidade física do produto final, dissolução e solubilidade (Figura 3).⁸

Polimorfismo é a capacidade de uma molécula se apresentar em mais de um estado de conformação cristalina sendo comumente encontrado dentro dos IFAs. Esses polimorfos apresentam diferenças entre as suas propriedades físico-químicas, estabilidade e biodisponibilidade nos produtos farmacêuticos. A técnica de difração de raios X em pó (PDRX) é a mais amplamente utilizada da detecção desses polimorfos, não só identificando as formas cristalinas na sua forma isolada, mas também após a interação de métodos de fabricação como a granulação e compressão de medicamentos.¹⁰

Transições polimórficas provenientes do processo de síntese também devem ser consideradas na avaliação da preformulação. Elementos como tipo de manipulação, via seca ou granulação por via úmida, podem gerar diferentes conformações cristalinas no produto. A utilização de excipientes com a funcionalidade de agir com um inibidor de transição polimórfica como o uso de polivinilpirrolidona pode diminuir ou impedir essa transição tornando o produto mais estável.¹¹

Para a GCZ Rajamma et al. (2015)¹³ demonstrou uma possibilidade de três tipos de cristais diferentes no processo de recristalização GCZ a partir de uma amostra amorfa da substância. Nos ensaios avaliados em relação as suas propriedades físico-químicas, foi verificado que os cristais obtidos demonstraram diferentes características com relação ao parâmetro de estabilidade quando comparados a sua forma amorfa original, mas em relação a solubilidade, os resultados obtidos não tiveram grandes diferenças em todas as amostras testadas.

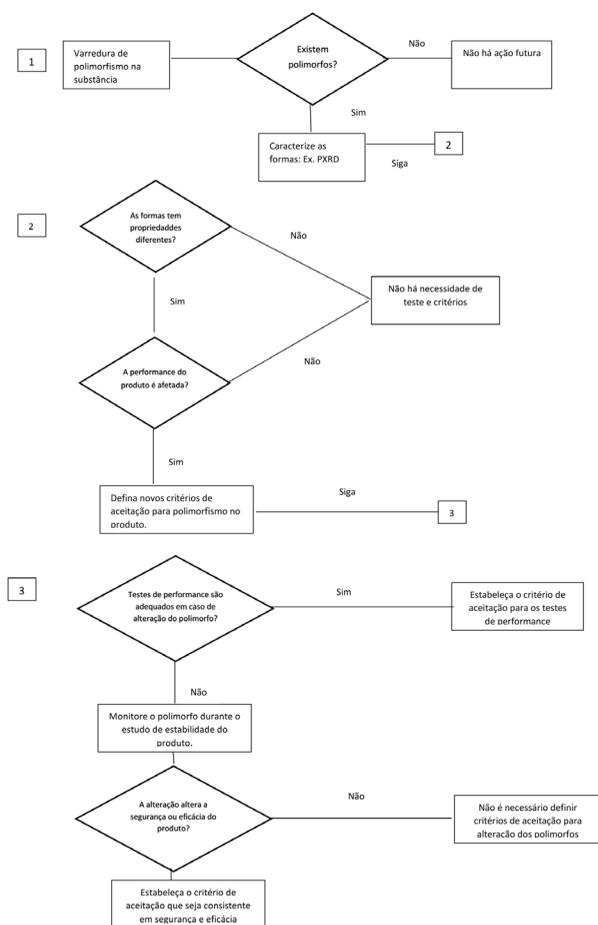


Figura 3. Árvore decisória para polimorfismo adaptada de ICH Q6A⁸

ECLASSIFICAÇÃO BIOFARMACEUTICA

A bioclassificação farmacêutica (BCS) é um sistema amplamente utilizado para agrupar os fármacos com relação a sua solubilidade e sua permeabilidade. Esse sistema é aplicado nas fases iniciais de desenvolvimento de produtos e tem alta relevância nas conduções de estudos de equivalência e bioequivalência farmacêutica. Essa classificação foi adotada com referência no Brasil a partir de 2003 com a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de Bioequivalência” publicado pela Anvisa.¹⁴ Nesse sistema os fármacos são classificados como:

- Classe I – Alta solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe II – Baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe III – Alta solubilidade e baixa permeabilidade;
- Classe IV – Baixa solubilidade e baixa permeabilidade;

A GCZ é um fármaco considerado como classe II, ou seja, de baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Compatibilidade de Fármaco e Excipientes

O estudo de compatibilidade de fármaco e excipientes consiste na aplicação de técnicas, principalmente a calorimetria diferencial exploratória (DSC) em misturas binárias ou ternárias do fármaco e excipientes para avaliar as possibilidades de interações sólido-sólido entre os materiais onde essa interação é capaz de promover alterações nas propriedades físicas ou químicas do produto comprometendo a formulação. Esse estudo visa avaliar se a interação fármaco e excipiente pode promover uma maior estabilidade ou instabilidade ao fármaco ao longo dos testes de estabilidade.¹⁵

O uso da DSC com técnica principal para a pesquisa de estudos de compatibilidades também é recomendado por ser um método analítico relativamente rápido, confiável e preditivo das interações entre os compostos pela ação do calor. E mesmo que a técnica isolada não possa fornecer a certeza sobre a incompatibilidade, ela quando associada a outras técnicas como infravermelho e difração de raios x podem confirmar as alterações detectadas.

Características Físicas e Físico-químicas

Durante a etapa de preformulação outras características aplicadas como métodos gerais descritos em farmacopeia também passam a ser avaliados para o IFA e para a relação dos excipientes avaliados durante a pesquisa. Esses testes visam gerar especificações adequadas para que quando avaliados isoladamente ou em conjunto após a manipulação, seja possível determinar faixas de trabalho para especificações de processo e controle final do produto. Da mesma forma, realizada para a determinação dos estudos de polimorfismo, as características e faixas de trabalho a serem definidas devem seguir racional conforme sistemas de árvores decisórias conforme ICH.⁸

Os principais ensaios avaliados são para as etapas de processo: Peso médio, dimensional de comprimidos, dureza, distribuição granulométrica de pós, umidade do pó, desintegração, densidade de pós e materiais particulados. Para produtos finalizados são: Peso médio, umidade, dureza, dissolução, avaliação de perfil de dissolução, limites de impurezas, teor e uniformidade de conteúdo. Das técnicas laboratoriais que auxiliam nas avaliações dos resultados dos produtos obtidos, temos como os principais atuantes no desenvolvimento das formulações farmacêuticas a Espectrometria por infravermelho por transformada de Fourier, o ensaio de

dissolução, espectrometria de absorção na região do UV-Visível, DSC e PDRX.¹⁶

Espectrometria de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), que pode ser utilizada tanto na avaliação do IFA, para certificação da sua identidade, quanto em etapas de manipulação de produtos com o intuito de se medir a homogeneidade da mistura e incorporação dos excipientes no granulado afim de se obter uma melhor uniformidade de mistura e conseqüentemente um processo de fabricação mais uniforme. Essas técnicas podem ser avaliadas tanto no formato on-line, através da medição de sondas com detecção de infravermelho próximo, quanto por amostras retiradas no processo durante o tempo de manipulação.¹⁷

Ensaio de dissolução onde a aplicação do ensaio de dissolução é utilizada inicialmente na avaliação da disponibilidade do fármaco e no processo de desintegração e solubilização da forma farmacêutica afim de determinar tanto variações do processo de manipulação quanto definir especificações finais de controle de qualidade do fármaco. Também é utilizado o ensaio de dissolução para estabelecer de forma preditiva uma correlação in vivo – in vitro quando comparado o ensaio de dissolução com o teste de biodisponibilidade do produto, garantindo assim a eficácia da ação do medicamento. A avaliação no estado sólido do produto após processo de manipulação é avaliada principalmente pelas técnicas de DSC, PDRX e FTIR.¹⁸ Estado sólido cristalino

ESTADO SÓLIDO CRISTALINO

O desenvolvimento racional de um medicamento com o intuito de se obter drogas cada vez mais específicas e uma maior velocidade no desenvolvimento de novos tratamentos é altamente necessário na medicina contemporânea. O entendimento estrutural de fármacos é um caminho consolidado na ciência e as propriedades dos compostos, juntamente com a formação do arranjo supramolecular, permite-nos compreender as características Físicas e Físico-químicas. Nesse contexto, a metodologia cristalográfica dos raios X (incluindo superfícies de Hirshfeld) é adequada devido à alta resolução que pode descrever a densidade

eletrônica, visto que, tal metodologia nos permite construir a estrutura molecular de um fármaco.¹⁹

A estrutura supramolecular e o design baseado em ligantes indicam a importância da análise topológica completa de todos os componentes responsáveis pela atividade química do medicamento. Os métodos computacionais para o cálculo podem elucidar a moléculas de tal forma a otimizar a interação fármaco-receptor e ampliar a gama de desenvolvimento de novos cristais já descritos em bancos de dados como o Cambridge Structural Database (CSD).²⁰

A superfície molecular de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada para analisar os contatos intermoleculares, é gerada pelo software CrystalExplorer17¹⁹. A superfície é construída com base na densidade eletrônica de uma molécula com relação às moléculas vizinhas, podendo fornecer informações que descrevem regiões onde são observados os contatos intermoleculares²¹. A superfícies de Hirshfeld permite estudar as interações intermoleculares dos cristais que é calculada como a soma de sua unidade assimétrica vista em figuras específicas de densidades de átomos esféricos. Essas superfícies estão localizadas em uma região do espaço cristalino ao redor da molécula, definida por uma função de peso contínua definida para uma molécula em um cristal – com o espaço no cristal sendo dividido em regiões específicas – onde a distribuição de elétrons de um átomo à molécula domina a soma correspondente sobre o cristal, que está localizado em uma região do espaço cristalino ao redor da molécula.²¹

ESTRUTURA ELETRÔNICA

A avaliação das propriedades físico-químicas, densidade eletrônica, interações de ligações químicas e análise estruturais também podem ser complementadas através de cálculos teóricos e modelos computacionais, a fim de confirmar os dados obtidos experimentalmente. Dados obtidos através da densidade eletrônica de um sistema, como energias de transição eletrônica e capacidades doadoras de ligações de hidrogênio, são amplamente usados para prever atividades biológicas.²²

Os estudos computacionais, também podem ser utilizados para confirmar resultados experimentais da obtenção de compostos através de sínteses ou processos de cristalização

tornando-se uma ferramenta adicional a processos de caracterização.²³

Os cálculos teóricos contribuem para a análise estrutural, uma vez que permitem uma comparação entre os resultados experimentais e os resultados teóricos calculados. Para a análise topológica quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) as geometrias da estrutura GCZ foram otimizadas apenas para os átomos de hidrogênio. Todos esses cálculos foram realizados usando a teoria do funcional de densidade (DFT) implementado no pacote do Gaussian09.²⁴ Os cálculos da estrutura eletrônica contribuem nas etapas de desenvolvimento dos produtos com relação a avaliação da estabilidade do cristal utilizado no fármaco. Dados obtidos através da teoria quântica dos átomos auxiliam na avaliação de quais formas cristalinas podem se apresentar mais estáveis e em quais pontos da molécula ela poderá sofrer maior interação química.²⁴

Considerações Finais

Dentro das ferramentas utilizadas para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas, existem os que são baseados no modelo de liberação de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida. Os modelos de liberação são designados por formas farmacêuticas de liberação imediata e formas farmacêuticas de liberação modificada, onde essas podem ser prolongadas ou retardadas.²⁵

Os modelos de liberação prolongada têm a finalidade de facilitar a administração do fármaco de forma que o paciente possa fazer uso de apenas uma dose de maior concentração que modula ao longo dia a quantidade de fármaco liberada e o local dentro do trato gastrointestinal afim de melhorar a sua absorção. Essa “programação” do processo de liberação é avaliada a partir principalmente das características da BCS do fármaco, associada a estudos de dissolução em meios com variações de pH e matrizes de na composição dos excipientes que auxiliem nessa modulação da liberação e planejamento

da porção do trato intestinal onde o medicamento será disponibilizado.³⁰

Outro tipo de aplicação de liberação modificada, a liberação retardada, não realiza uma modulação da liberação do fármaco através do tempo, mas sim a aplicação de revestimentos protetivos dependentes de alterações fisiológicas, como por exemplo o pH, em que o fármaco tem sua liberação em uma porção específica do trato, onde a sua permeabilidade possa ser maximizada ou que o fármaco não possa sofrer ações de meios fisiológicos, como o suco gástrico, que possam promover a sua decomposição.²⁶

Após a proposta de formulação finalizada, inicia-se a construção do processo de manipulação do fármaco. Um dos processos mais amplamente utilizados na manipulação de formas farmacêuticas sólidas por granulação é o uso da granulação em leito fluidizado. Essa técnica consiste basicamente granulação em duas fases, onde na primeira os grânulos são formados através da pulverização da solução granulante e uma segunda fase em que os grânulos são secos por um fluxo de ar contínuo. Esse processo apresenta a vantagem de diminuir as variações intrínsecas do processo de secagem fornecendo uma melhor uniformidade no processo.²⁷

Outra vantagem do uso da técnica de leito fluidizado é a possibilidade de aplicação de excipientes com capacidade de alterar solubilidade do fármaco durante a sua manipulação, como por exemplo surfactantes, com o intuito de melhorar a desintegração do grânulo e a sua solubilidade frente ao meio de dissolução.²⁸ As técnicas de predição de fórmulas, BCS, perfis de dissolução e técnicas de manipulação, quando associadas são determinantes na elaboração de formulações de liberação prolongada ou retardada, pois auxiliam na avaliação da modulação da liberação do fármaco. Por outro lado a etapa de compressão já não representaria um ponto crítico no processo. A etapa de compressão, para esse tipo de formulação, não é ponto crítico para a liberação do medicamento.²⁹

Estudo de estabilidade é o conjunto de testes realizados com o produto farmacêutico sob condições específicas de estresse, para condições de umidade e calor para avaliar qual a extensão da validade do produto e se o mesmo ao final do período de testes mantém as condições físicas, físico-químicas, microbiológicas e com relação a formação de impurezas dentro dos limites especificados tal qual no momento da avaliação do produto na condição inicial do teste.⁷

As alterações durante o estudo de estabilidade de um produto são classificadas em físicas, físico-químicas, químicas e toxicológicas e as características dos produtos podem ser com relação a suas características físicas, como ganho ou perda de umidade, dureza e friabilidade do produto. Essas alterações podem ser provenientes do fármaco, dos excipientes, ou da interação fármaco x excipiente. Dada a enorme variedade de excipientes, processos produtivos, materiais de embalagem diferentes que podem ser utilizados em cada formulação planejada por cada fabricante de medicamento, a pesquisa aprofundada dos componentes inertes da formulação poderão tomar o processo de desenvolvimento mais seguro, economicamente viável e eficiente.¹²

Referências Bibliográficas

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development ICH Q8 (R2) **2009**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management ICH Q9 **2005**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System ICH Q10 **2008**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Q12, Nov. **2019**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf

5. Brasil. Resolução RDC n.º 301, de 21 de Agosto de 2019. Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Ed. 162, Seção 1.p.64
6. Brasil Resolução RDC n.º 359, de 27 de Março de 2020. Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). Diário Oficial da União, Ed. 63, Seção 1.p.87
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability Testing of New Drugs Substances and Products Q1A (R2), Feb. 2003. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A 1999. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>
9. RODRIGUES, P. H. A., COSTA, R. D. F., KISS, C., A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira no s limites da subordinação econômica, Physis: Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 28(1), e280104, 2018
10. LU J., ROMANÍ S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Curr. Med. Chem. 2009; 16:884–905.
11. BHARATE, S.S.; VISHWAKARMA, R.A. Impact of preformulation on drug development. Expert Opin. Drugs Deliv. 2013, 10, 1239–1257
12. DARJI, M.A.; LALGE, R.M.; MARATHE, S.P.; MULAY, T.D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H.K.; REPKA, M.A.; Narasimha Murthy, S. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. AAPS PharmSciTech 2018, 19, 12–26.
13. RAJAMMA, A. J., SATEESHA, S. B., NARODE, M. K., PRASHANTH, V. & KARTHIK, A. M. Preparation and crystallographic analysis of gliclazide polymorphs. Indian J. Pharm. Sci. 77, 34 2015.
14. Brasil. Resolução RE n.º 897, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Seção 1. 2003 Jun 02. p. 54.
15. JONDALE, S., BHISE, S. & PORE, Y. Physicochemical Investigations and Stability Studies of Amorphous Gliclazide. AAPS. Pharm.Sci. Tech. 13, 448–59 2012.
16. ALJOHANI, M., MCARDLE, P., ERXLEBEN, A., Dual-drug amorphous formulation of gliclazide. Drug development and Industrial Pharmacy 47, 302–307, 2021
17. ALCALÀ, M.; BLANCO, M.; BAUTISTA, M.; GONZÁLEZ, J.M. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. J. Pharm. Sci. 2010, 99, 336–345
18. ZABORENKO N., SHI Z., CORREDOR C.C., SMITH-GOETTLER B.M., ZHANG L., HERMANS A., NEU C.M., ALAM M.A., COHEN M.J., LU X., et al. First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. AAPS J. 2019;21:1–20.
19. BOJARSKA, J.; REMKO, M.; BREZA, M.; MADURA, I.D.; KACZMAREK, K.; ZABROCKI, J.; WOLF, W.M. A Supramolecular Approach to Structure-Based Design with A Focus on Synthons Hierarchy in Ornithine-Derived Ligands: Review, Synthesis, Experimental and in Silico Studies. Molecules 2020, 25, 1135.
20. SPACKMAN M.A., JAYATILAKA D., Hirshfeld surface analysis, CrystEngComm. 11 2009 19–32.
21. MCKINNON J.J., MITCHELL, A.S., SPACKMAN, M.A., Visualising intermolecular interactions in crystals: naphthalene vs. terephthalic acid, Chemical Communications. 1998 2071– 2072.
22. MATTA, C. F., Modeling biophysical and biological properties from the characteristics of the molecular electron density, electron localization and delocalization matrices, and the electrostatic potential, Journal of Computational Chemistry. 35 2014 1165–1198.
23. ELANGOVAN, N, SOWRIRAJAN, S, Synthesis, single crystal (XRD), Hirshfeld surface analysis, computational study (DFT) and molecular docking studies of (E)-4-((2-hydroxy-3,5-diiodobenzylidene)amino)-N-(pyrimidine-2-yl) benzenesulfonamide, Hellyon, 7 2021 e07724.
24. FRISCH, M. J. . et al. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian Inc.: Wallingford CT, 2009
25. Brasil. Resolução-RDC n.º 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1. 2011 Ago 5. p. 117-119.
26. THAKRAL S., THAKRAL N.K., MAJUMDAR D.K. Eudragit: A technology evaluation. Expert. Opin. Drug Deliv. 2013;10:131–149.
27. LOURENÇO V., LOCHMANN D., REICH G., MENEZES J.C., HERDLING T., SCHEWITZ J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. Eur. J. Pharm. Biopharm 2012
28. KWON H.J., HEO E.J., KIM Y.H., KIM S., HWANG Y.H., BYUN J.M. Development and evaluation of poorly water-soluble celecoxib as solid dispersions containing nonionic surfactants using fluidized-bed granulation. Pharmaceutics. 2019;11:136

29. FRANEK, F., JARLFORS, A., LARSEN, F., HOLM, P. & STEFFANSEN, B. In vitro solubility, dissolution and permeability studies combined with semi-mechanistic modeling to investigate the intestinal absorption of desvenlafaxine from an immediate- and extended release formulation. *Eur J Pharm Sci* 77, 303–313, **2015**
30. MAPA, B. DE C., ARAÚJO, L. U., SILVA-BARCELLOS, N. M., CALDEIRA, T. G. & SOUZA, J. Gliclazide: Biopharmaceutics Characteristics to Discuss the Biowaiver of Immediate and Extended Release Tablets. *Appl. Sci.* 10, 7131 **2020**.
31. CHARALABIDIS A., SFOUNI M., BERGSTRÖM C., MACHERAS P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.* **2019**;566:264–281.
32. COUTINHO, W.F.; SILVA JÚNIOR, W.S. Diabetes care in Brazil. *Ann. Glob. Health* **2015**, 81, 735–741.
33. DELEERS, M., GELBCKE, M., AND MALAISSE, W.J., Transport of Pr 3+ by hypoglycemic sulfonylureas across liposomal membranes. *FEBS Lett.* 151 **1983** 269272.
34. HOLMES B., HEEL R.C., BROGDEN R.N., SPEIGHT T.M., AVERY G.S., GLICLAZIDE A. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy diabetes mellitus. *Drugs.* **1984**;27(4):301–327.
35. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality, Module 3, M4Q(R1), Sept. **2002**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf
36. QIAN C., Y. LIU, X. Chen, Improved synthesis of 1-[hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2 (1H)-yl]-3-(4-methylbenzenesulfonyl)urea, *J. Chem. Res.* 11 **2008** 635–636.
37. SPACKMAN, P.R.; YU, J.; MORTON, C.J.; PARKER, M.W.; BOND, C.S.; SPACKMAN, M.A.; JAYATILAKA, D.; THOMAS, S.P. Bridging crystal engineering and drug discovery by utilizing intermolecular interactions and molecular shapes in crystals. *Angewandte* **2019**, 58, 16780–16784.
38. Tița B., Fuliș A., Bandur G., Marian E., Tița D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J. Pharm. Biomed.* **2011**;56:221–227.
39. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration **2004** Guidance for industry: PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf>
40. PALMER, K. J. & BROGDEN, R. N. Gliclazide. *Drugs* 46, 92–125 **1993**.
41. WU Y., DING Y., TANAKA Y., ZHANG W. **2014**. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int. J. Med. Sci.* 11 (11), 1185–1200. 10.7150/ijms.10001

Marden O. Santos, Hamilton B. Napolitano & José L. R. Martins*

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Anápolis, University City, 75083-515 Anápolis-GO, Brazil.

Geolab Indústria Farmacêutica, Via principal 1B, Qd. 08 B, Anápolis, GO, Brazil

*E-mail: jose.martins@unievangelica.edu.br

Revestimento em Frutas com Quitosana Pura e Misturada a Outros Materiais - Uma Revisão Sistemática

Camilla L. Vieira, Diego P. R. Ascheri & Roberta Signini

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos, que produziram revestimentos utilizando quitosana. Para pesquisa, utilizou-se do banco de dados, artigos que continham a palavra-chave revestimento de/com quitosana para frutas. A busca foi feita nas bases de dados Science Direct, Scopus e Web of Science. Foi encontrado 113 artigos. Dessa quantidade, foram selecionados 40, pelos critérios de inclusão e exclusão. Os revestimentos que foram produzidos apresentaram boas propriedades mecânicas e de barreira. Os revestimentos estenderam a vida útil das frutas, preservando as qualidades nutricionais, protegendo contra danos de impactos e demonstraram potencial antimicrobiano, inibindo a formação de fungos e bactérias.

Palavras-chave: *quitosana; revestimento de frutas; preservação.*

A systematic review of articles was performed, which produced coatings using chitosan. For research, we used the database, articles that contained the keyword coating of/with chitosan for fruits. The search was performed in the Science Direct, Scopus and Web of Science databases. 113 articles were found. Of this amount, 40 were selected, according to the inclusion and exclusion criteria. The coatings that were produced showed good mechanical and barrier properties. The coatings have extended the shelf life of the fruits, preserving the nutritional qualities, protecting against impact damage and demonstrating antimicrobial potential, inhibiting the formation of fungi and bacteria.

Keywords: *chitosan; coating of fruits; preservation.*

Introdução

As frutas possuem compostos que ajudam a regular o organismo e antioxidantes que são nutrientes essenciais na proteção das células. Em conjunto, estes nutrientes possuem propriedades favoráveis a saúde, que fazem das frutas um alimento de grande importância.¹ No entanto, possuem vida útil relativamente curta, após a colheita, pois a intensa atividade metabólica continua e estão susceptíveis a lesão mecânica, o que intensifica a perda de sólidos por meio da respiração, causando alterações sensoriais e nutricionais, implicando em importantes perdas econômicas.²

Cada fruta possui características químicas e nutricionais diferentes, possuindo um tempo de degradação conforme o seu metabolismo, forma de armazenamento e transporte. Devido à má conservação pós-colheita aliada a alta perecibilidade e sazonalidade da produção, faz com que a oferta durante alguns períodos do ano seja baixa.³

Para diminuir a senescência das frutas e aumentar o tempo comercial, são utilizadas algumas estratégias após a colheita, como armazenamento e isolamento do ambiente externo através de embalagens plásticas com redução de temperatura.⁴⁻⁶ Porém, o uso de embalagens plásticas conduz a questões sanitárias e ambientais, promovendo o aumento de resíduos químicos e microrganismos com maior resistência. Desta forma, a busca por novos métodos e tecnologias de preservação⁷ e a exploração de novos materiais para embalagem torna-se uma alternativa viável. Como novos materiais, tem-se os filmes comestíveis produzidos de polímeros naturais, que surge como uma alternativa eficaz e ambientalmente correta para estender a vida útil das frutas, protegendo-as dos efeitos ambientais.⁸

Esses filmes aplicados como revestimento, possuem a propriedade de preservar a boa aparência do produto e ampliar a vida útil dos alimentos, principalmente frutas e vegetais. O revestimento quando aplicado, cria uma barreira ao vapor de água e gases, atuando como uma atmosfera modificada, diminuindo a taxa de respiração e, conseqüentemente, modifica as concentrações de dióxido de carbono (CO₂) e oxigênio (O₂), alterando as condições internas da fruta revestida, estendendo o tempo de prateleira e melhorando a segurança contra microrganismos.⁹ Neste sentido, existem

estudos que utilizam polissacarídeos para produção de materiais biodegradáveis para revestimento e/ou embalagem para alimentos, como, por exemplo, o uso de quitina e seus derivados.¹⁰⁻¹⁸

Filmes de quitosana foram usados em alguns alimentos como revestimento para evitar a sua degradação, foram testados em ovos,¹⁹ frutas,²⁰ legumes,²¹ laticínios²² e carnes.²³ Observou-se que a cobertura desses produtos com revestimento de quitosana ofereceu uma proteção contra a contaminação e deterioração microbiana, aumentando a vida útil e a qualidade dos alimentos.²⁴

A quitosana possui propriedade antibacteriana o que dificulta o crescimento de micróbios na superfície das frutas, retardando a degradação. A propriedade antimicrobiana da quitosana pode ser explicada pela mudança na permeabilidade celular devido às interações entre as moléculas de quitosana carregadas positivamente e as membranas celulares microbianas carregadas negativamente. É mediada pelas forças eletrostáticas entre os grupos amino protonado (NH₂) da quitosana e cargas negativas nas superfícies celulares. Essa interação leva a perda de proteínas e outros constituintes intracelulares, ocasionando morte da cepa bacteriana.²⁵

Quando pura ou em blends, a quitosana forma um material de revestimento promissor, para ser usado como protetor contra microrganismos nas frutas.²⁶⁻³³

Desta forma, esse artigo apresenta uma revisão sistemática sobre revestimento de quitosana em frutas, com o objetivo de fazer um comparativo da quantidade de trabalhos que já produziram revestimento com quitosana misturada a outros compostos ou sozinha. Será descrito como os revestimentos são elaborados, os seus componentes e de que forma eles colaboram com a preservação da qualidade das frutas.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão (CI)	Critérios de exclusão (CE)
(CI1) Revestimento de quitosana em frutas	(CE1) Revestimento de quitosana para área da saúde ou farmacêutica (liberação de fármacos ou para feridas da pele)
(CI2) Revestimento de quitosana misturada a outros compostos para frutas	(CE2) Trabalhos que não foram testados o revestimento em frutas
	(CE3) Trabalhos que utilizaram frutas cortadas/picadas

Metodologia

A pesquisa foi feita por buscas de artigos que produziram revestimentos alimentícios utilizando a quitosana. A busca aconteceu entre os meses de setembro a abril de 2021. A base de dados utilizada foram *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. Foi utilizado como palavras-chave *chitosan coatings on fruits* e *fruits coated with chitosan*, para uma pesquisa com maiores possibilidades de encontrar artigos do interesse. Os mesmos termos foram utilizados na língua portuguesa. Não foi estabelecido limite de ano e idiomas, sendo incluído para a revisão apenas artigos, desconsiderado dissertações, capítulos de livros e artigos de revisões. Os artigos encontrados com o tema exposto estão situados entre 1997-2021.

Através dos critérios de inclusão e exclusão (Quadro 1) foram selecionados para análise os artigos de inicial interesse encontrados nas plataformas de busca, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de cada um, classificando-os em “selecionado” ou “rejeitado”, em alguns casos houve a necessidade de uma leitura do artigo para realizar essa classificação. Em seguida os trabalhos selecionados foram totalmente lidos e realizado uma nova classificação em “incluído” ou “excluído”, conforme os critérios pré-estabelecidos. Foram considerados trabalhos que continham revestimento de quitosana, na qual foram testados em frutas.

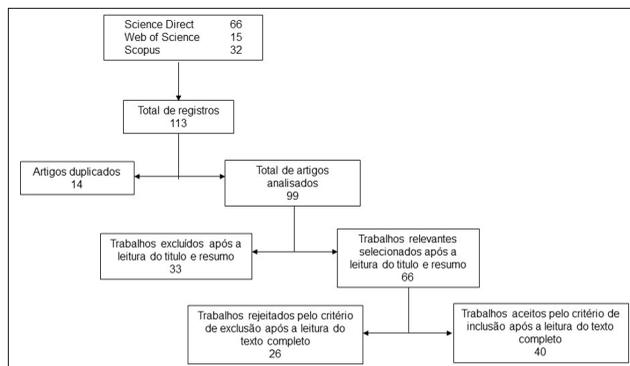


Figura 1. Método de seleção das publicações relevantes

Resultado e Discussão

Foram selecionados 113 trabalhos com a *string* estabelecida. Através da estratégia de busca, foram encontrados na base de dados do *Science direct* 66 artigos, 32 no *Scopus* e 15 na *Web of Science*. Do total dos trabalhos, 14 eram duplicados, permanecendo nesta etapa, um total de 99 artigos, após a leitura dos títulos e resumos foram removidos 33 artigos por não terem realizado testes em frutas, ficando um total de 66 artigos. Nessa etapa da triagem, com 66 artigos selecionados, foi realizado uma nova leitura, classificando os trabalhos conforme os critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura na íntegra dos trabalhos selecionados, foram excluídos 26 artigos, permanecendo 40, que estão de acordo com os critérios de inclusão estabelecido. Na Figura 1 segue um fluxograma sobre a pesquisa realizada.

Os 40 artigos que foram incluídos para revisão sistemática, 16 foram pelo critério de inclusão CI1 e 24 pelo critério CI2. Dos 26 artigos excluídos, 13 foram pelo critério de exclusão CE1, 6 pelo critério CE2 e outros 7 pelo critério CE3.

A Figura 2 demonstra a quantidade de artigos publicados por ano. A partir das bases de pesquisa e dos critérios de inclusão selecionado o período encontrado sobre o tema do trabalho está entre 1997 até 2021. Em 1997, foi encontrado um trabalho que continha em seu conteúdo revestimento de quitosana para frutas. Nas bases pesquisadas observou que o próximo ano que foi encontrado outro trabalho foram 10 anos depois, em 2007. Percebe-se um longo intervalo até a próxima publicação, nas bases pesquisadas, sobre o tema abordado nessa revisão, provavelmente por ser um tema que antes não era considerado de grande importância, mas que atualmente, com a crescente preocupação ambiental, e com fontes escassas de matéria prima de recursos fósseis, está sendo bem explorada a busca por polímeros menos poluentes. Pesquisas sobre opções poliméricas biodegradáveis, que não agridem o ambiente e que tenha as propriedades mais próximas de embalagens plásticas vem crescendo e se tornou interesse das indústrias de embalagens. A Figura 2 está a quantidade de artigos publicados no período de 1997-2021.

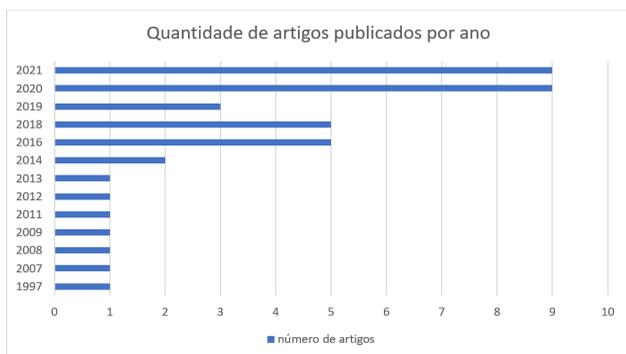


Figura 2. Distribuição dos artigos publicados por ano de publicação

O ano com maior publicação aconteceu em 2020 a abril de 2021, com total de 9 artigos. No ano de 2019 foi encontrado 3 artigos, em 2016 e 2018 foi encontrado 5 para cada ano, em 2014 foi encontrado 2 e nos anos de 1997, 2007 a 2009 e 2011 a 2013 foi identificado apenas 1 artigo para cada ano.

Os autores dos artigos incluídos nesta pesquisa de revisão sistemática utilizaram a técnica de dissolução dos solventes para o preparo dos revestimentos. Alguns utilizaram também agitação magnética ou sonicador ou aquecimento ou todas as técnicas juntas para melhor preparo das soluções. Para introduzir os revestimentos nas frutas, 38 trabalhos optaram por emergir a fruta na solução de revestimento, executando então a imersão, 2 trabalhos optaram pela pulverização e apenas 1 introduziu o revestimento através de uma esponja, na qual, enxarcava a esponja com a solução e molhava a fruta. Os revestimentos obtidos era lisos e cobria toda a fruta.

No Quadro 2 encontra-se todas as frutas que foram utilizadas nos artigos selecionados e a técnica utilizada para revestir as frutas.

Foram selecionados trabalhos que utilizaram a quitosana sozinha ou misturada a outros compostos para produzir revestimento para frutas. Os outros compostos foram o extrato fenólico da acerola, extrato de folha de mirtilo (BLE), alginato de sódio, casca de romã, nanoquitosana, proteína de soja, timol, carboximetilcelulose, cera de abelha, óleo essencial de mentha crispata. óleo essencial

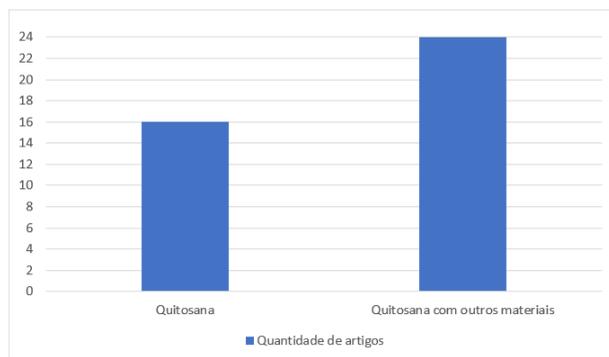


Figura 3. Quantidade de artigos de utilização de quitosana sozinha e quantidade que utilizaram a quitosana junto a outro composto

de ruta graveolens (RGEO), ácido oleico, monocristais de celulose, amido de banana, gel de Aloe vera, própolis, glutamato de cálcio, óleos essenciais de tomilho e alecrim, nisina (NS), natamicina (NT), romã (PE) e extrato de semente de uva (GE), nano-silício, tirosol, óleos essenciais de hortelãs e ftalato de celulose com nanopartículas de óxido de zinco.

Na Figura 3 estão a quantidade de artigos encontrados. Dos 40 trabalhos encontrados, 16 utilizaram apenas quitosana e 24 utilizaram a quitosana com outro composto.

A utilização de outros compostos junto a quitosana, promove a melhora de algumas propriedades dos revestimentos, como, características mecânicas, físico-químicas e colaboram com a capacidade de inibir microrganismos.

Em alguns trabalhos, foram adicionados os plastificantes, surfactantes e outros compostos para produzir os revestimentos. No Quadro 3 possui a relação dos compostos utilizados no preparo de cada revestimento.

Os plastificantes tornam os revestimentos mais maleáveis com maior resistência ao rompimento. Os plastificantes possuem afinidade com as cadeias dos polímeros provocando interações, que formam ligação química, facilitando assim o espaçamento intermolecular e o deslizamento das cadeias.⁷³ O uso de plastificantes nos revestimentos comestíveis, alteram as características poliméricas, fazendo com que os revestimentos tenham maior maleabilidade e melhoram as propriedades físicas e mecânicas.

Quadro 2. Frutas utilizadas e a forma de introdução do revestimento

Fruta	Técnica utilizada para introduzir o revestimento na fruta	Referência
Banana	Imersão	34
Blueberry	Imersão	35
Cereja	Imersão	31
Damasco	Imersão	36
	Imersão	37
Figo	Imersão	38
Framboesa	Imersão	39
Fruta-do-conde	Imersão	40
	Imersão	41
Goiaba	Imersão	42
	Pulverização	43
Kiwi	Imersão	44
Laranja	Imersão	45
Lichia	Imersão	46
Maçã	Imersão	47
Mamão	Imersão	48
	Imersão	49
Manga	Imersão	50
	Imersão	51
	Imersão	52
	Imersão	53
	Imersão	54
	Imersão	55
	Imersão	56
	Imersão	57
	Imersão	58
	Imersão	59
Pera	Imersão	60
	Imersão	61
	Imersão	62
Tangerina	Imersão	63
	Com uma espuma*	64
	Imersão	65
Tomate	Imersão	66
	Imersão	67
Tomate e Uva	Imersão	68
	Imersão	69
Uva	Imersão	70
	Imersão	71
	Pulverização	72

*a esponja foi umidificada na solução de revestimento e passada a esponja no exterior de toda a fruta até total recobrimento.

Os plastificantes são fluidos com baixa volatilidade, utilizados para aumentar a flexibilidade e extensibilidade dos filmes, reduzindo as forças intermoleculares entre as cadeias de polímero, consequentemente, diminui a temperatura de transição vítrea dos polímeros. A seleção de um plastificante adequado e sua concentração, influência nas propriedades mecânicas dos filmes formados.⁷⁴ Na Figura 4 possui a quantidade de artigos que utilizaram plastificantes.

Através dos dados da Figura 4, observa-se que 9 trabalhos utilizados nesta revisão foi acrescentado o plastificante glicerol em sua formulação, o sorbitol e polietilenoglicol foi utilizado em apenas um trabalho cada um, e nos outros 29 artigos os autores não utilizaram nenhum plastificante.

O glicerol e o sorbitol possuem qualidades em ser hidrossolúvel, polar, não volátil, baixa massa molecular e possui grupos hidroxila,⁷⁵ com boa compatibilidade com a quitosana, reduzindo as forças intermoleculares, melhorando a flexibilidade dos revestimentos. A quebra das ligações de hidrogênio aumenta a mobilidade molecular da quitosana, fazendo com que os revestimentos se tornem flexíveis.⁷⁶

Polietilenoglicol (PEG), que têm a fórmula geral de $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, é considerado um polímero atóxico e biocompatível⁷⁷ e pode ser usado como plastificador em revestimentos comestíveis, corroborando para melhor propriedades mecânicas e biodegradabilidade.⁷⁸

Apesar das propriedades que os plastificantes podem oferecer aos revestimentos, o seu uso foi dispensado em alguns trabalhos, preferindo utilizar o surfactante Tween 80, que tem a propriedade de manter melhor a molhabilidade. Na Figura 5 possui a quantidade de artigos que utilizaram o surfactante Tween 80.

Surfactantes são substâncias anfílicas, o equilíbrio entre as frações hidrofílicas e hidrofóbicas pode determinar sua aplicação. O Tween 80 tem um alto valor de equilíbrio hidrofílico/lipofílico, sendo usado em fabricação de revestimentos, melhorando a molhabilidade.⁷⁹⁻⁸⁰ Um total de 13 trabalhos optaram por incluir o surfactante Tween 80 nos revestimentos produzidos.

Os outros compostos utilizados juntos com a quitosana, faz com que alguma característica dos revestimentos seja aprimorada. O extrato de folha de mirtilo, por exemplo, possui atividade antileucêmica contra células sensíveis, e incorporar extratos de folha de mirtilo em um revestimento com quitosana, pode melhorar a função antimicrobiana dos revestimentos.³⁵ A ação antimicrobiana e antifúngica dos filmes de quitosana pode ser melhorada com a adição de timol (óleo essencial),³⁸ extrato de semente de uva,⁵⁵ casca de romã,⁴¹ óleo de tomilho,⁵¹ glutamato de cálcio,⁵² o óleo essencial de mentha crispatá,⁵³ própolis,⁵⁷ aloe vera gel⁶⁵ entre outros compostos. As propriedades mecânicas dos filmes podem ser melhoradas com a adição de extrato fenólico da acerola⁴³ e com oxido de zinco, que reforça as barreiras dos revestimentos e melhora as propriedades mecânicas.⁷¹

As frutas utilizadas para testes dos revestimentos produzidos foram de acordo com cada região que os autores residiam. O fruto mais utilizado foi o morango, um fruto muito perecível, por possuir uma fina parede celular e ser muito suscetível a fungos. Outros frutos que também contém uma fina camada celular e que foi usado por mais de um autor, foram as peras, tomates, uvas, mamões, damascos e goiabas. Outros autores também utilizaram blueberry, cereja, figo, framboesa e maçã, que são frutas suscetíveis a rápida degradação. Frutas que possuía grossa parede celular como banana, fruta do conde, kiwi, laranja, lichia, manga e tangerina também foram utilizadas para testes de revestimento. No Quadro 2 e 3 são apresentadas as frutas utilizadas nos trabalhos.

A proteção que o revestimento de quitosana na fruta oferece, pode ser por dois mecanismos. O primeiro mecanismo, a quitosana forma uma película e oferece proteção contra a desidratação da fruta, reduzindo a evaporação da água e ao mesmo tempo inibe a perda de massa da fruta. O segundo mecanismo, é pelo fato da quitosana possui propriedade antibacteriana, o que inibe o crescimento de micróbios na superfície das frutas, retardando o apodrecimento.⁶⁸

Dos 40 artigos selecionados, 8 utilizaram o morango para testes com o revestimento obtido. Essa grande quantidade, deve-se pelo fato de ser uma fruta muito perecível, com uma fina parede celular, o que facilita o ataque de fungos, fazendo com que o tempo de prateleira seja muito curto.

Revestimentos para morango foram produzidos pelos autores HERNANDEZ-MUÑOZ *et al.* (2008) que utilizou a quitosana com glutamato de cálcio, por Shahbazi (2018) que utilizou quitosana, carboximetilcelulose e óleo essencial de mentha crispatá, também por Wang e Gao (2013) que prepararam soluções de quitosana de diferentes concentrações com o surfactante Tween 80, por Muley e Singhal (2020) que usou quitosana e proteína isolada de soja, por Duran *et al.* (2016) que usou quitosana com nisina (NS), natamicina (NT), romã (PE) e extrato de semente de uva (GE), por Quintana *et al.* (2021) que utilizou óleos essenciais de tomilho e alecrim, por Martizez-González *et al.* (2020) que utilizou nanopartículas de quitosana, própolis e surfactante TWEEN⁸⁰ e PINZON *et al.* (2019) utilizou amido de banana, quitosana, gel Aloe vera e sorbitol.

Os revestimentos dobraram a vida útil dos morangos, protegendo em período maior de crescimentos fungicidas. A perda de massa das frutas está associada principalmente à respiração e à evaporação da umidade através da pele. A pele fina dos morangos os torna suscetíveis à rápida perda de água, resultando em encolhimento e deterioração. Os revestimentos atuaram como barreiras, restringiram a transferência de água e protegeram a pele das frutas contra lesões mecânicas, além de selar pequenas feridas e, assim, retardou a desidratação. O revestimento de quitosana foi eficiente para retardar a senescência frutífera, mantendo a fruta em boa qualidade por maior período.

SUSENO *et al.* (2014) prepararam revestimento de quitosana para bananas. O revestimento fez com que a perda de massa da fruta diminuísse. O principal mecanismo da perda de massa das frutas e vegetais frescos é a difusão em fase de vapor, conduzida pela pressão de vapor da água entre o interior e o exterior da fruta, o que leva a um processo de transpiração aprimorado, o revestimento faz com que essa respiração diminua de tal forma que atrasa a senescência da fruta mantendo as qualidades nutricionais.

Nas frutas de blueberry utilizadas por YANG *et al.* (2014), o revestimento de quitosana com extrato de folha de mirtilo (BLE) fez com que a taxa de decaimento ficassem menores, conservando os frutos por maior período durante o armazenamento.

Quadro 3. Composição dos revestimentos

Outros Compostos Somados A Quitosana	Plastificante	Sulfactante	Fruta	Referência
-	---	---	Banana	34
extrato de folha de mirtilo (BLE)	---	---	Blueberry	35
-	glicerol	---	Cerejas	31
proteína de soja	---	---	Damasco	36
extrato de casca de romã com e sem o timol	glicerol	Tween 80	Damasco	37
-	---	---	Figo	38
nanoquitosana	---	---	Framboesa	39
---	---	---	Fruto do conde	40
alginato de sódio e casca de romã	glicerol	---	Goiaba	41
---	---	Tween 80	Goiaba	42
extrato fenólico da acerola	---	---	Goiaba	43
---	---	---	Kiwi	44
---	---	---	Laranja	45
---	---	Tween 80	Lichia	46
---	---	Tween 80	Maça	47
---	---	Tween 80	Mamão	48
---	---	---	Mamão	49
---	---	Tween 80	Manga	50
óleo de tomilho	---	Tween 80	Manga	51
glutamato de cálcio	---	---	Morango	52
carboximetilcelulose e óleo essencial de mentha crispata	glicerol	tween 80	Morango	53
---	---	Tween 80	Morango	54
nisina (NS), natamicina (NT), romã (PE) e extrato de semente de uva (GE)	polietileno glicol	---	Morango	55
óleos essenciais de tomilho e alecrim	---	Tween 80	Morango	59
proteína isolada de soja	glicerol	---	Morango	56
própolis	glicerol	---	Morango	57
amido de banana e gel Aloe vera	sorbitol	---	Morango	58
ácido oleico e monocristais de celulose	---	---	Pera	60
óleo essencial de arruda	glicerol	Tween 80	Pera	61
---	---	-	Tangerina	62
---	---	Tween 80	Tangerina	63
carboximetilcelulose e cera de abelha	---	---	Tangerina	64
aloe vera gel	---	---	Tomate	65
nano-silício	---	---	Tomate	66
tirosol	---	Tween 80	Tomate	67
---	---	---	Tomate	68
---	---	---	Uva	69
---	---	---	Uva	69
óleos essenciais de hortelãs	glicerol	---	Uva	70
---	---	---	Uva	71
ftalato de celulose incorporados com nanopartículas de óxido de zinco	---	---	Uva	72

A cereja possui uma fina parede celular, fazendo com que esse fruto perca rapidamente a sua qualidade através da perda de massa, o revestimento de quitosana preparado por TOKATLI e DEMIRDOVEN (2020) foi eficaz na redução da transferência de massa e diminuição da respiração durante o armazenamento em maior período. A perda de massa está relacionada a perda da água da fruta, o revestimento conseguiu manter os frutos com pouca variação de massa por mais tempo aumentando a durabilidade.

Os damascos foram revestidos por ZHANG *et al.* (2018) de quitosana com proteína de soja isolada por e Gull *et al.* (2021) com quitosana com extrato de casca de romã. Os revestimentos reduziram com sucesso a incidência de decaimento, perda de peso, firmeza retida, atividade antioxidante, carotenoide e teor de ácido ascórbico. A fruta apresentou boa preservação em maior período, demonstrando que os revestimentos com quitosana são eficientes para maior conservação.

Figos foram revestidos por Saki *et al.* (2019) com quitosana com e sem o timol. Observaram que a perda de massa em frutas frescas está principalmente associada à perda de água causada pela transpiração e respiração. Os revestimentos de quitosana formam uma camada na superfície do pericarpo e atuam como uma barreira protetora que reduz a respiração e a transpiração na superfície da fruta. O revestimento de quitosana com timol foi mais eficiente para retardar a perda de massa do figo, quando comparado com o revestimento sem timol, durante o armazenamento.

A fruta do conde foi utilizada por Liu *et al.* (2016) para testes de revestimento de quitosana dissolvido em ácido cítrico. Os revestimentos foram eficazes para a conservação da fruta, com redução da decadência de 44%. O revestimento conduziu a uma firmeza da fruta significativamente maior, devido ao efeito sinérgico entre a quitosana e ácido cítrico. Os revestimentos conseguiram também desacelerar a perda massa do cherimoia.

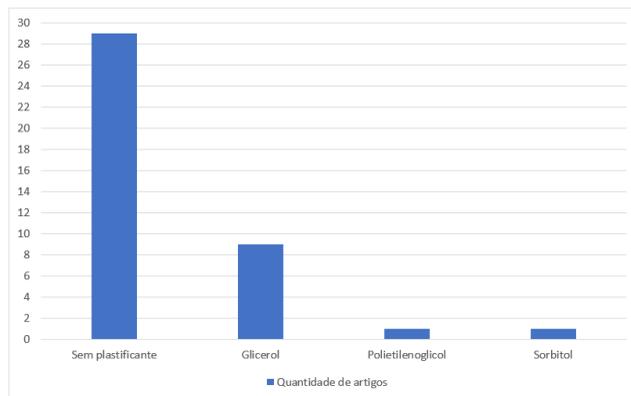


Figura 4. Tipo de plastificante utilizado e quantidade de artigos que não utilizaram plastificante

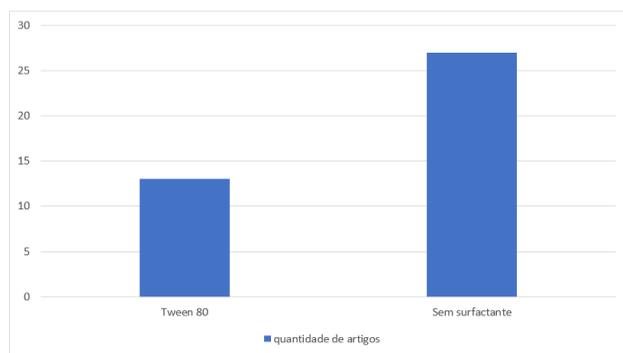


Figura 5. Quantidade de surfactantes utilizados nos revestimentos

Revestimentos foram preparados para testes em goiabas, por Hong *et al.* (2012) que utilizaram quitosana com surfactante Tween 80, Nair, Saxena e Kaur (2018) utilizaram quitosana com alginato de sódio e casca de romã e Silva *et al.* (2021) que prepararam revestimento de quitosana com extrato fenólico da acerola. Nos três trabalhos houve manutenção da firmeza nas goiabas que estavam com revestimento. O revestimento cobriu as cutículas da casca, reduzindo a infecção, respiração e outros processos de amadurecimento durante o armazenamento. A perda de massa das goiabas foi desacelerada. Os revestimentos foram eficazes, fazendo com que houvesse pouca perda de massa durante o armazenamento, formando uma barreira física à perda de umidade.

Através da análise dos revestimentos nas goiabas pode-se afirmar que a quitosana sozinha ou associada a outros compostos foi eficiente para retardar a senescência, mantendo as qualidades nutricionais da fruta, colaborando com aumento da vida útil para o consumo humano.

Kiwi foi utilizado por Kaya *et al.* (2016), prepararam revestimento de quitosana. O revestimento aumentou significativamente o período de firmeza da fruta e reduziu a perda em massa dos kiwis e conseqüentemente retardaram a degradação, mantendo os frutos em bom estado por tempo prologado.

A laranja foi utilizada por Adetunji *et al.* (2018), prepararam revestimento de quitosana com ramnolípídeo. A firmeza é um dos principais fatores que determinam a qualidade e a vida útil das frutas durante o armazenamento. A aplicação de revestimento impediu significativamente a perda de firmeza e da massa nas laranjas armazenadas, o revestimento também inibiu a desidratação e o encolhimento das frutas.

A lichia foi revestida de quitosana com Tween 80 por Zhang e Quantick (1997). O revestimento reduziu a perda de massa e dessecação da fruta, retardando o amadurecimento. A aplicação do revestimento de quitosana atrasou as alterações do conteúdo de antocianina, flavonoide, compostos fenólicos totais e inibiu parcialmente o aumento da atividade de peroxidase, que está associada ao adoçamento tecidual devido a formação de uma barreira protetora na superfície da fruta que reduz o fornecimento de oxigênio para oxidação enzimática de fenólicos. O revestimento de quitosana foi capaz de inibir a ação de fungos, quando comparado a frutos sem nenhum tratamento.

A maçã foi utilizada nos experimentos de Shao *et al.* (2012) prepararam revestimento de quitosana com surfactante Tween 80. Os revestimentos demonstraram excelente atividade antioxidante. A maçã tem natureza respiratória acelerada, o que faz com que seja altamente perecível, o revestimento de quitosana demonstrou capacidade de inibir a troca gasosa que ocorre na superfície da fruta, reduzindo a taxa respiratória, atrasando assim a senescência das frutas.

Revestimentos de quitosana para mamões foram utilizados por HEWAJULIGE *et al.* (2009) e ALI *et al.* (2011) que acrescentaram o surfactante Tween 80. Os revestimentos aumentaram a firmeza do mamão, proporcionalmente a concentração de quitosana nos revestimentos. Os revestimentos de quitosana com maiores concentração fez com que as taxas de ácido cítrico tivessem decaimento mais lento e manteve as cores dos mamões por um período maior de armazenamento. Quando a taxa de ácido cítrico é mantida, retarda a senescência da fruta.

A manga foi revestida por JONGSRI *et al.* (2016) que utilizaram quitosana com TWEEN⁸⁰ e SHAH *et al.* (2021) que prepararam revestimento de quitosana com óleo de tomilho e Tween 80. Os revestimentos diminuíram a senescência da fruta através da conservação da massa. Os autores sugeriram que o revestimento pode ser aplicado para fins comerciais durante o período de armazenamento, transporte e comercialização de frutas.

A pera foi utilizada por Rosenbloom, Wang e Zhao (2020) que produziram revestimento com quitosana, ácido oleico e nanocristais de celulose e Peralta-Ruiz *et al.* (2021) que produziu revestimento de quitosana com óleo essencial de ruta graveolens (RGEO). Os revestimentos contribuíram efetivamente para a diminuição da perda de massa das peras durante o armazenamento, demonstrou boas propriedades de conservação da fruta, semelhante ao armazenamento de peras com atmosfera controlada. Os revestimentos não conseguiram evitar o amolecimento das peras, indicando que a tendência de firmeza reduzida pode corresponder à maturidade da colheita, manuseio ou armazenamento das peras mais do que o tratamento de preservação pós-colheita.

Revestimento em tangerinas foram produzidos por Chen *et al.* (2021) que utilizaram apenas quitosana e por Chien, Sheu, por Lin (2007) que utilizaram a quitosana de baixo massa molecular com Tween 80 e por Baswal *et al.* (2020) que produziram revestimento para tangerina, com quitosana, carboximetilcelulose e cera de abelha. O revestimento com a quitosana presente na formulação, conseguiu reduzir significativamente a perda de massa, a deterioração e a perda de firmeza. Os revestimentos demonstraram

boas características de preservação da fruta, podendo futuramente serem utilizados comercialmente.

Tomates foram usados para teste dos revestimentos produzidos por Kahtri et al. (2020), que utilizaram quitosana com Tween 80, por Zhu et al. (2019) que utilizou a quitosana com nano-silício e por Tampucci et al. (2021) com Tirosol e Tween 80. Os revestimentos retardaram o amadurecimento da fruta, preservando substâncias importantes para manutenção da vida, como ácido ascórbico, que é um antioxidante vital, e licopeno, o pigmento vermelho, que ajuda na manutenção da saúde humana.

Andrijanto et al. (2020) prepararam revestimento de quitosana para recobrir tomates e uvas. O revestimento de quitosana aumentaram a vida útil das frutas, quanto maior a concentração de quitosana nos revestimentos, maior a vida útil. A vida útil das frutas foi aumentada com o revestimento, podendo ser utilizados para preservação de uvas e tomates.

Uvas foram empregadas nos testes dos revestimentos por Melo et al. (2018), que utilizaram nanoquitosana, por Guerra et al. (2016) que utilizaram quitosana com óleos essenciais de dois tipos de hortelãs (hortelã-pimenta e villosa Huds) e acrescentou glicerol como plastificante, por Indusmathi, Sarojini e Rajarajeswari (2019), que prepararam revestimentos de quitosana com ftalato de celulose incorporados com nanopartículas de óxido de zinco e Nia et al. (2021) que usaram apenas quitosana. Os revestimentos provocaram retardamento do amadurecimento nas frutas. diminuíram a perda de massa e açúcar das frutas, criando uma barreira da fruta com ambiente externo, diminuindo a respiração. Com o revestimento houve também um aumento da retenção e preservação da umidade nas frutas.

Nia et al. (2021) pulverizou com solução de quitosana uma pequena plantação de uvas antes da colheita, isso fez com que o amadurecimento fosse retardado, evitando também a degradação das frutas. Os fungicidas sintéticos poderiam ser substituídos com sucesso por tratamentos alternativos pré e pós-colheita

para aumentar a qualidade dos frutos da mesa durante o período pós-colheita.

Alguns trabalhos realizaram testes do efeito antimicrobiano através de cepas bacterianas, sendo que os microrganismos testados estão listados no Quadro 4.

Os revestimentos com quitosana demonstraram eficácia na manutenção da qualidade microbiana das cerejas no trabalho de Tokatli e Demirdoven (2020). Foi inibido bactérias aeróbicas mesofílicas totais (TMAB), levedura e moldes em todas as temperaturas de armazenamento testado. Os resultados microbiológicos foram confirmados pelos valores da atividade hídrica.

Os revestimentos feito por Gull et al. (2021) de quitosana enriquecidos com extrato de casca de romã foram eficazes na inibição das contagens de TPBC nos damascos durante o armazenamento.

O crescimento microbiano nas laranjas com o revestimento produzido por Adetunji et al. (2018), foi reduzido significativamente, durante o armazenamento. A alta atividade antibacteriana da quitosana pode causar perturbação celular e, conseqüentemente, morte de microrganismos de deterioração.

O revestimento de Shao et al. (2012) feito de quitosana e utilizado na maçã, foi capaz de controlar completamente o desenvolvimento da decadência causado por *P. expansum* e *B. cinérea*.

Mamões com revestimentos de quitosana elaborado por Hewajulige et al. (2009), apresentaram retardamento significativo da germinação dos esporos do *C. gloeosporioides*, independente da concentração de quitosana utilizada.

Testes antimicrobianos foram feitos por Jongsri, et al. (2016) e Shah et al. (2021). As mangas revestidas não apresentaram sintomas da doença provocada por *C. gloeosporioides*. A resposta de defesa induzida pelo revestimento de quitosana pode ser resultado dos níveis de oxigênio interno mais baixos criados pela barreira de quitosana no fruto. Os baixos níveis internos de oxigênio e o lento amadurecimento das frutas foram o fator limitante do crescimento e do metabolismo fúngico. O revestimento evitou que ocorresse ataque

desse fungo, reduzindo a deterioração até o final do período de armazenamento.

Testes antibacteriológicos em morangos foram feitos por Shahbazi (2018), Duran et al. (2016), Pinzon et al. (2019) e Quintana et al. (2021). Os revestimentos nos morangos que tinham a quitosana com maior massa molecular e com maior concentração nas soluções, demonstraram boa inibição a fungos. O morango que foi revestido de quitosana com óleos essenciais de tomilho e alecrim, apresentaram boa atividade antimicrobiana para as bactérias gram positivas e gram negativas.

Os revestimentos de quitosana mostraram eficácia para inibir o crescimento das bactérias mesófilas, leveduras e bolores presentes nas superfícies das peras. Peralta-Ruiz et al. (2021) relatam o efeito antimicrobiano da quitosana contra as bactérias *Gram-positivas* e *Gram-negativas*, que pode ser reforçado com a atividade antimicrobiana presente nos óleos essenciais.

Os revestimentos de quitosana produzido por Chien, Sheu e Lin (2007), utilizados nas tangerinas, demonstraram resistência contra o crescimento de *P. digitatum*, *P. italicum*, *B. lecanidion* e *B. cinérea*. Tendo a eficácia aumentada com aumento da concentração da quitosana.

Os testes de inibição de microrganismos feito por Zhu et al. (2019), em revestimentos em tomates, demonstraram que o diâmetro da zona de inibição do revestimento de quitosana com nano-silício contra *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus* foi superior que nos revestimentos de quitosana. Isso pode ser devido ao fato de que a quitosana livre contém grupo de aminoácidos em sua superfície, assim limita sua atividade antibacteriana.

Os revestimentos com quitosana utilizados nas uvas, produzido por Melo et al (2018), Guerra et al. (2016) e Indusmathi, Sarojini e Rajarajeswari (2019), demonstraram atividade antimicrobiana. Essa propriedade de inibição da quitosana, pode ser devido à presença de grupos de amino, que interagem com as paredes celulares negativamente carregadas de microrganismos e levam à quebra de substância proteica.

Quadro 3. Composição dos revestimentos

Fruta	Microrganismo	Referências
Cereja	bactérias aeróbicas mesofílicas totais	31
Damasco	bacteriana psicrófila total (TPBC)	37
Laranja	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	45
Maça	<i>P. expansum</i> <i>B. cinerea</i>	48
Mamão	<i>C. gloeosporioides</i>	49
Manga	<i>Colletotrichum truncatum</i>	50
	<i>C. gloeosporioides</i>	51
Morango	<i>L. monocytogenes</i>	53
	Bactérias mesófilas aeróbias	55
	Bactérias mesófilas aeróbias	58
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	59
Pera	bactérias mesófilas, leveduras e bolores	61
Tangerina	<i>P. digitatum</i> <i>Penicillium italicum</i> <i>Botrydiploia lecanidion</i> <i>Botrytis cinerea</i>	63
Tomate	<i>Escherichia coli</i> e o <i>Staphylococcus</i>	66
Uva	<i>Salmonella</i> Spp. <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>L. monocytogenes</i>	69
	<i>Aspergillus niger</i> <i>Botrytis cinérea</i> <i>Penicillium expansum</i> <i>Rhizopus stolonifer</i>	70
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	71

Os revestimentos apresentaram efeito antimicrobiano para todas as bactérias testadas, independente se eram *gram* positivas ou *gram* negativas. Os revestimentos com quitosana podem ser usados para melhorar a qualidade pós-colheita das frutas, aumentando o tempo de prateleira do fruto com atividade antimicrobiana.

Através da análise dos trabalhos selecionados, a quitosana forma um ótimo revestimento para proteção das frutas, contribuindo com a preservação das qualidades nutricionais, atrasando a senescência. Os revestimentos com quitosana demonstraram também boa atividade antimicrobiana, inibindo e até impedindo, a proliferação de fungos e bactérias nas frutas. O polímero pode ser usado como uma futura matéria prima para produção de revestimentos, contribuindo com a conservação da fruta e meio ambiente, por ser um polímero biodegradável de fonte natural.

Conclusão

Através da análise de vários artigos sobre o uso da quitosana como revestimento de frutas, sozinha ou combinada a outro composto, foi demonstrado que possui grande potencial. As propriedades naturais de ação antifúngica e antibacteriana, fazem da quitosana um polímero com propriedades importantes, capazes de aumentar a durabilidade das frutas, preservando a qualidade nutricional. Todos os artigos concordam que os revestimentos provocam a redução da taxa de respiração da fruta e perda de massa, diminuindo o decaimento, fazendo com que a firmeza dos frutos dure por mais tempo. Os revestimentos demonstraram boas propriedades antimicrobiológicas, fazendo com que a proliferação de fungos ou bactérias fossem inibidas. Os autores acordam que os revestimentos produzidos são uma boa opção, para serem utilizados na preservação das frutas.

Referências

- KAUR, C.; KAPOOR, H. C. Antioxidants in fruits and vegetables -The millennium's health. *International Journal of Food Science and Technology* **2001**, 36, 703.
- SAPPER, M.; CHIRALT, A. Starch-based coatings for preservation of fruits and vegetables. *Coatings* **2018**, 8, 152.
- RESENDE, J. T. V.; SILVA, T.; NOVELO, D.; RESENDE, N. C. V.; SANTOS, L. S.; LIMA, D. P.; SCHWARZ, K. Caracterización química de fresas orgánicas congeladas y envueltas en aluminio. *Research, Society and Development* **2020**, 9, 1.
- HERNÁNDEZ-MUÑOZ, P.; ALMENAR, E.; VALLE, V.; DEL, VELEZ, D.; GAVARA, R. Effect of chitosan coating combined with postharvest calcium treatment on strawberry (*Fragaria × ananassa*) quality during refrigerated storage. *Food Chemistry* **2008**, 110, 428.
- LINKE, M.; GEYER, M. Condensation dynamics in plastic film packaging of fruit and vegetables. *Journal of Food Engineering* **2013**, 116, 144.
- MURSHED, R.; LOPEZ-LAURI, F.; SALLANON, H. Effect of salt stress on tomato fruit antioxidant systems depends on fruit development stage. *Physiology and Molecular Biology of Plants* **2014**, 20, 15.
- ECOBICHON, D. J. Pesticide use in developing countries. *Toxicology* **2001**, 160, 27. CrossRef PubMed
- LUKSIENE, Z.; BUCHOVEC, I. Impact of chlorophyllin-chitosan coating and visible light on the microbial contamination, shelf life, nutritional and visual quality of strawberries. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* **2019**, 52, 463.
- CARELI-GONDIM, Í.; MESQUITA, T. C.; VILAS BOAS, E. V. DE B.; CALIARI, M.; SOARES JÚNIOR, M. S. The effect of active coating and refrigerated storage on the quality of avocado cultivar, Quintal. *Journal of Food Science and Technology* **2020**, 57, 143.
- CERQUEIRA, D. A.; RODRIGUES FILHO, G. C.; MEIRELES, S. Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. *Carbohydrate Polymers* **2007**, 69, 579.
- CLARO, P. I. C.; NETO, A. R. S.; BIBBO, A. C. C.; MATTOSO, L. H. C.; BASTOS, M. S. R.; MARCONCINI, J. M. Biodegradable Blends with Potential Use in Packaging: A Comparison of PLA/Chitosan and PLA/Cellulose Acetate Films. *J Polym Environ* **2016**, 24, 363.
- GOPI, S.; PIUS, A.; KARGL, R.; KARIN, S. K.; THOMAS, S. Fabrication of cellulose acetate/chitosan blend films as efficient adsorbent for anionic water pollutants. *Polymer Bulletin* **2019**, 76, 1557.
- KALAYCIOĞLU, Z.; KAHYA, N.; ADIMCILAR, V.; KAYGUSUZ, H.; TORLAK, E.; AKIN-EVINGÜR, G.; ERIM, F. B. Antibacterial nano cerium oxide/chitosan/cellulose acetate composite films as potential wound dressing. *European Polymer Journal* **2020**, 133, 109777.
- KASHYAP, P. L.; XIANG, X.; HEIDEN, P. Chitosan nanoparticle based delivery systems for sustainable agriculture. *International Journal of Biological Macromolecules* **2015**, 77, 36.
- MENDES, J. F.; PASCHOALIN, R. T.; CARMONA, V. B.; SENA NETO, A. R.; MARQUES, A. C. P.; MARCONCINI, J. M.; MATTOSO, L. H. C.; MEDEIROS, E. S.; OLIVEIRA, J. E. Biodegradable polymer blends based on corn starch and thermoplastic chitosan processed by extrusion. *Carbohydrate Polymers* **2016**, 137, 452.
- ROSLI, W.; DAUD, W.; DJUNED, F. M. Cellulose acetate from oil palm empty fruit bunch via a one step heterogeneous acetylation. *Carbohydrate Polymers* **2015**, 132, 252.
- STEFANESCU, C.; DALY, W. H.; NEGULESCU, I. I. Biocomposite films prepared from ionic liquid solutions of chitosan and cellulose. *Carbohydrate Polymers* **2012**, 87, 435.
- WRÓBLEWSKA-KREPSZTUL, J.; RYDZKOWSKI, T.; BOROWSKI, G.; SZCZYPIŃSKI, M.; KLEPKA, T.; THAKUR, V. K. Recent progress in biodegradable polymers and nanocomposite-based packaging materials for sustainable environment. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization* **2018**, 23, 383.
- KIM, S. H.; YOUN, D. K.; NO, H. K.; CHOI, S. W.; PRINYAWIWATKUL, W. Effects of chitosan coating and storage

- position on quality and shelf life of eggs. *International Journal of Food Science and Technology* **2009**, 44, 1351.
20. JIANG, Y.; LI, Y. Effects of chitosan coating on postharvest life and quality of longan fruit. *Food Chemistry* **2001**, 73, 139.
 21. DEVLIEGHERE, F.; VERMEULEN, A.; DEBEVERE, J. Chitosan: Antimicrobial activity, interactions with food components and applicability as a coating on fruit and vegetables. *Food Microbiology* **2004**, 21, 703.
 22. COMA, V.; DESCHAMPS, A.; MARTIAL-GROS, A. Bioactive Packaging Materials from Edible Chitosan Polymer - Antimicrobial Activity Assessment on Dairy-Related Contaminants. *Journal of Food Science* **2003**, 68, 2788.
 23. Darmadji, P.; Izumimoto, M. Effect of chitosan in meat preservation. *Meat Science* **1994**, 38, 243.
 24. MARTÍNEZ-CAMACHO, A. P.; CORTEZ-ROCHA, M. O.; EZQUERRA-BRAUER, J. M.; GRACIANO-VERDUGO, A. Z.; RODRIGUEZ-FÉLIX, F.; CASTILLO-ORTEGA, M. M.; YÉPIZ-GÓMEZ, M. S.; Plascencia-Jatomea, M. Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties. *Carbohydrate Polymers* **2010**, 82, 305.
 25. LIU, H.; DU, Y.; WANG, X.; SUN, L. Chitosan kills bacteria through cell membrane damage. *International Journal of Food Microbiology* **2004**, 95, 147.
 26. CHANG, W.; LIU, F.; SHARIF, H. R.; HUANG, Z.; GOFF, H. D.; ZHONG, F. Preparation of chitosan films by neutralization for improving their preservation effects on chilled meat. *Food Hydrocolloids* **2019**, 90, 50.
 27. FERNÁNDEZ-SAIZ, P.; SÁNCHEZ, G.; SOLER, C.; LAGARON, J. M.; OCIO, M. J. Chitosan films for the microbiological preservation of refrigerated sole and hake fillets. *Food Control* **2013**, 34, 61.
 28. GATTO, M.; OCHI, D.; YOSHIDA, C. M. P.; SILVA, C. F. Study of chitosan with different degrees of acetylation as cardboard paper coating. *Carbohydrate Polymers* **2019**, 210, 56.
 29. GOUVÊA, D. M.; MENDONÇA, R. C. S.; SOTO, M. L.; CRUZ, R. S. Acetate cellulose film with bacteriophages for potential antimicrobial use in food packaging. *LWT - Food Science and Technology* **2015**, 63, 85.
 30. LECETA, I.; URANGA, J.; ARANA, P.; CABEZUDO, S.; DE LA CABA, K.; GUERRERO, P. Valorisation of fishery industry wastes to manufacture sustainable packaging films: Modelling moisture-sorption behaviour. *Journal of Cleaner Production* **2015**, 91, 36.
 31. TOKATLI, K.; DEMIRDÖVEN, A. Effects of chitosan edible film coatings on the physicochemical and microbiological qualities of sweet cherry (*Prunus avium* L.). *Scientia Horticulturae* **2020**, 259, 108656.
 32. WANG, C. F.; AN, Y.; LI, Q. H.; WAN, S. J.; CHEN, W. X.; LIU, X. D. Nonsolvent effects on morphology of cellulose acetate films prepared by dry-cast process. *Journal of Macromolecular Science, Part B: Physics* **2012**, 51, 2266.
 33. WANG, K.; LI, T.; CHEN, S.; LI, Y.; RASHID, A. The biochemical and molecular mechanisms of softening inhibition by chitosan coating in strawberry fruit (*Fragaria x ananassa*) during cold storage. *Scientia Horticulturae* **2020**, 271.f
 34. SUSENO, N.; SAVITRI, E.; SAPEI, L.; PADMAWIJAYA, K. S. Improving Shelf-life of Cavendish Banana Using Chitosan Edible Coating. *Procedia Chemistry* **2014**, 9, 113.
 35. YANG, G.; YUE, J.; GONG, X.; QIAN, B.; WANG, H.; DENG, Y.; ZHAO, Y. Blueberry leaf extracts incorporated chitosan coatings for preserving postharvest quality of fresh blueberries. *Postharvest Biology and Technology* **2014**, 92,
 36. ZHANG, L.; CHEN, F.; LAI, S.; WANG, H.; YANG, H. Impact of soybean protein isolate-chitosan edible coating on the softening of apricot fruit during storage. *Lwt* **2018**, 96, 604.
 37. GULL, A.; BHAT, N.; WANI, S. M.; MASOODI, F. A.; AMIN, T.; GANAI, S. A. Shelf life extension of apricot fruit by application of nanochitosan emulsion coatings containing pomegranate peel extract. *Food Chemistry* **2021**, 349, 129149.
 38. SAKI, M.; VALIZADEHKAJI, B.; ABBASIFAR, A.; SHAHRJERDI, I. Effect of chitosan coating combined with thymol essential oil on physicochemical and qualitative properties of fresh fig (*Ficus carica* L.) fruit during cold storage. *Journal of Food Measurement and Characterization* **2019**, 13, 1147.
 39. LIUISHKEH, S. R.; SHIRZAD, H.; ASGHARI, M. R.; ALIREZALU, A.; PATEIRO, M.; LORENZO, J. M. Effect of chitosan nanoemulsion on enhancing the phytochemical contents, health-promoting components, and shelf life of raspberry (*Rubus sanctus schreber*). *Applied Sciences (Switzerland)* **2021**, 11, 1.
 40. LIU, K.; LIU, J.; LI, H.; YUAN, C.; ZHONG, J.; CHEN, Y. Influence of postharvest citric acid and chitosan coating treatment on ripening attributes and expression of cell wall related genes in cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) fruit. *Scientia Horticulturae* **2016**, 198, 1.
 41. NAIR, M. S.; SAXENA, A.; KAUR, C. Effect of chitosan and alginate based coatings enriched with pomegranate peel extract to extend the postharvest quality of guava (*Psidium guajava* L.). *Food Chemistry* **2018**, 240, 245.
 42. HONG, K.; XIE, J.; ZHANG, L.; SUN, D.; GONG, D. Effects of chitosan coating on postharvest life and quality of guava (*Psidium guajava* L.) fruit during cold storage. *Scientia Horticulturae* **2012**, 144, 172.

43. SILVA, N. C.; BARROS-ALEXANDRINO, T. T.; ASSIS, O. B. G.; MARTELLI-TOSI, M. Extraction of phenolic compounds from acerola by-products using chitosan solution, encapsulation and application in extending the shelf-life of guava. *Food Chemistry* **2021**, 354.
44. KAYA, M.; ĆESONIENE, L.; DAUBARAS, R.; LESKAUSKAITE, D.; ZABULIONE, D. Chitosan coating of red kiwifruit (*Actinidia melanandra*) for extending of the shelf life. *International Journal of Biological Macromolecules* **2016**, 85, 355.
45. ADETUNJI, C. O.; ADEJUMO, I. O.; AFOLABI, I. S.; ADETUNJI, J. B.; AJISEJIRI, E. S.. Prolonging the shelf life of 'Agege Sweet' orange with chitosan-rhamnolipid coating. *Horticulture Environment and Biotechnology* **2018**, 59, 687.
46. ALI, A.; MUHAMMAD, M. T. M.; SIJAM, K.; SIDDIQUI, Y. Effect of chitosan coatings on the physicochemical characteristics of Eksotika II papaya (*Carica papaya* L.) fruit during cold storage. *Food Chemistry* **2011**, 124, 620.
47. ZHANG, D.; QUANTICK, P. C. Effects of chitosan coating on enzymatic browning and decay during postharvest storage of litchi (*Litchi chinensis* Sonn.) fruit. *Postharvest Biology and Technology* **1997**, 12, 195.
48. Shao, X. F.; Tu, K.; Tu, S.; Tu, J. A Combination of heat treatment and chitosan coating delays ripening and reduces decay in "gala" apple fruit. *Journal of Food Quality* **2012**, 35, 83.
49. HEWAJULIGE, I. G. N.; SULTANBAWA, Y.; WIJERATNAM, R. S. W.; WIJESUNDARA, R. L. C. Mode of action of chitosan coating on anthracnose disease control in papaya. *Phytoparasitica* **2009**, 37, 437.
50. JONGSRI, P.; WANGSOMBOONDEE, T.; ROJSITTHISAK, P.; SERAYPHEAP, K. Effect of molecular weights of chitosan coating on postharvest quality and physicochemical characteristics of mango fruit. *LWT - Food Science and Technology* **2016**, 73, 28.
51. SHAH, S.; HASHMI, M. S.; QAZI, I. M.; DURRANI, Y.; SARKHOSH, A.; HUSSAIN, I.; BRECHT, J. K. Pre-storage chitosan-thyme oil coating control anthracnose in mango fruit. *Scientia Horticulturae* **2021**, 284, 110139.
52. HERNANDEZ-MUNOZ, P.; LOPEZ-RUBIO, A.; DEL-VALLE, V.; ALMENAR, E.; GAVARA, R. Mechanical and water barrier properties of glutenin films influenced by storage time. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry* **2004**, 52, 79.
53. SHAHBAZI, Y. Application of carboxymethyl cellulose and chitosan coatings containing *Mentha spicata* essential oil in fresh strawberries. *International Journal of Biological Macromolecules* **2018**, 112, 264.
54. WANG, S. Y.; GAO, H. Effect of chitosan-based edible coating on antioxidants, antioxidant enzyme system, and postharvest fruit quality of strawberries (*Fragaria x ananassa* Duch.). *LWT - Food Science and Technology* **2013**, 52, 71.
55. DURAN, M.; ADAY, M. S.; ZORBA; N. N. D.; TEMIZKAN, R.; BÜYÜKCAN, M. B.; CANER, C. Potential of antimicrobial active packaging "containing natamycin, nisin, pomegranate and grape seed extract in chitosan coating" to extend shelf life of fresh strawberry. *Food and Bioproducts Processing* **2016**, 98, 354.
56. MULEY, A. B.; SINGHAL, R. S. Extension of postharvest shelf life of strawberries (*Fragaria ananassa*) using a coating of chitosan-whey protein isolate conjugate. *Food Chemistry* **2020**, 329, 127213.
57. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. DEL C.; BAUTISTA-BAÑOS, S.; CORREA-PACHECO, Z. N.; Corona-Rangel, M. L.; Ventura-Aguilar, R. I.; Del Río-García, J. C.; Ramos-García, M. de L. Effect of nanostructured chitosan/propolis coatings on the quality and antioxidant capacity of strawberries during storage. *Coatings* **2020**, 10, 1.
58. PINZON, M. I.; SANCHEZ, L. T.; GARCIA, O. R.; GUTIERREZ, R.; LUNA, J. C.; VILLA, C. C. Increasing shelf life of strawberries (*Fragaria ssp*) by using a banana starch-chitosan-Aloe vera gel composite edible coating. *International Journal of Food Science and Technology* **2019**, 55, 92.
59. QUINTANA, S. E.; OLIMPIA, L.; GARCÍA-RISCO, M. R.; FORNARI T. Comparison between Essential Oils and Supercritical Extracts into Chitosan-Based Edible Coatings on Strawberry Quality during Cold Storage. *Journal of Supercritical Fluids* **2021**, 171, 105198.
60. ROSENBLOOM, R. A.; WANG, W.; ZHAO, Y. Delaying ripening of 'Bartlett' pears (*Pyrus communis*) during long-term simulated industrial cold storage: Mechanisms and validation of chitosan coatings with cellulose nanocrystals Pickering emulsions. *Lwt* **2020**, 122, 109053.
61. PERALTA-RUIZ, Y.; GRANDE-TOVAR, C. D.; PAOLA, D.; PORRAS, N.; SINNING-MANGONEZ, A.; DELGADO-OSPINA, J.; PAUTT, Y. M.; CHAVES-L, C. PackHam's Triumph Pears (*Pyrus Communis* L.) Post-Harvest Treatment during Cold Storage Based on Chitosan and Rue Essential Oil. *Molecules* **2021**, 26, 725.
62. CHEN, C.; NIE, Z.; WAN, C.; GAN, Z.; CHEN, J. Suppression on postharvest juice sac granulation and cell wall modification by chitosan treatment in harvested pummelo (*Citrus grandis* L. Osbeck) stored at room temperature. *Food Chemistry* **2021**, 336, 127636.
63. CHIEN, P. J.; SHEU, F.; LIN, H. R. Coating citrus (Murcott tangor) fruit with low molecular weight chitosan increases postharvest quality and shelf life. *Food Chemistry* **2007**, 100, 1160.
64. BASWAL, A. K.; DHALIWAL, H. S.; SINGH, Z.; MAHAJAN, B. V. C.; KALIA, A.; S GILL, K. Influence of carboxy methylcellulose, chitosan and beeswax coatings on cold storage life and quality of Kinnow mandarin fruit. *Scientia Horticulturae* **2020**, 260, 108887.

65. KHATRI, D.; PANIGRAHI, J.; PRAJAPATI, A.; BARIYA, H. Attributes of Aloe vera gel and chitosan treatments on the quality and biochemical traits of post-harvest tomatoes. *Scientia Horticulturae* **2020**, 259, 108837.
66. ZHU, Y.; LI, D.; BELWAL, T.; LI, L.; CHEN, H.; XU, T.; LUO, Z. Effect of nano-SiO_x/chitosan complex coating on the physicochemical characteristics and preservation performance of green tomato. *Molecules* **2019**, 24, 1.
67. TAMPUCCI, S.; CASTAGNA, A.; MONTI, D.; MANERA, C.; SACCOMANNI, G.; CHETONI, P.; ZUCCHETTI, E.; BARBAGALLO, M.; FAZIO, L.; SANTIN, M.; RANIERI, A. Tyrosol-enriched tomatoes by diffusion across the fruit peel from a chitosan coating: A proposal of functional food. *Foods* **2021**, 10, 1.
68. ANDRIJANTO, E.; REKSA, T.; MAHEDA, J.; DIANI, R.; WAHYU, E. Synthesis and utilization of chitosan as edible coating material for natural fruit preservation. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* **2020**, 830.
69. MELO, N. F. C. B.; SOARES, B. L. M.; DINIZ, K. M.; LEAL, C. F.; CANTO, D.; FLORES, M. A. P.; TAVARES-FILHO, J. H. C.; GALEMBECK, A.; STAMFORD, T. L. M.; STAMFORD-ARNAUD, T. M.; STAMFORD, T. C. M. Effects of fungal chitosan nanoparticles as eco-friendly edible coatings on the quality of postharvest table grapes. *Postharvest Biology and Technology* **2018**, 139, 56.
70. GUERRA, I. C. D.; OLIVEIRA, P. D. L.; SANTOS, M. M. F.; LÚCIO, A. S. S. C.; TAVARES, J. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MADRUGA, M. S.; SOUZA, E. L. The effects of composite coatings containing chitosan and *Mentha* (*piperita* L. or *x villosa* Huds) essential oil on postharvest mold occurrence and quality of table grape cv. Isabella. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* **2016**, 34, 112.
71. INDUMATHI, M. P.; SARAL SAROJINI, K.; RAJARAJESWARI, G. R. Antimicrobial and biodegradable chitosan/cellulose acetate phthalate/ZnO nano composite films with optimal oxygen permeability and hydrophobicity for extending the shelf life of black grape fruits. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, 132, 1112.
72. NIA, A. E.; TAGHIPOUR, S.; SIAHMANSOUR, S. Pre-harvest application of chitosan and postharvest Aloe vera gel coating enhances quality of table grape (*Vitis vinifera* L. cv. 'Yaghouti') during postharvest period. *Food Chemistry* **2021**, 347, 129012.
73. PAVINATTO, A.; MATTOS, A. V. A.; MALPASS, A. C. G.; OKURA, M. H.; BALOGH, D. T.; SANFELICE, R. C. Coating with chitosan-based edible films for mechanical/biological protection of strawberries. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, 151, 1004.
74. MEIER, M. M.; KANIS, L. A.; DE LIMA, J. C.; PIRES, A. T. N.; SOLDI, V. Poly(caprolactone triol) as plasticizer agent for cellulose acetate films: Influence of the preparation procedure and plasticizer content on the physico-chemical properties. *Polymers for Advanced Technologies* **2004**, 15, 593.
75. MOORE, G. R. P.; MARTELLI, S. M.; GANDOLFO, C.; SOBRAL, P. J. A.; LAURINDO, J. B. Influence of the glycerol concentration on some physical properties of feather keratin films. *Food Hydrocolloids* **2006**, 20, 975.
76. CHEN, M.; RUNGE, T.; WANG, L.; LI, R.; FENG, J.; SHU, X. L.; SHI, Q. S. Hydrogen bonding impact on chitosan plasticization. *Carbohydrate Polymers* **2018**, 200, 115.
77. RAJAVARDHANA RAO, T.; OMKARAM, I.; SUMALATHA, B.; VEERA BRAHMAM, K.; LINGA RAJU, CH. Electron paramagnetic resonance and optical absorption studies of manganese ions doped in polyvinyl(alcohol) complexed with polyethylene glycol polymer films. *Ionics* **2012**, v. 18, 695.
78. ZUBIR, N.; SAM, S. T.; ZULKEPLI, N.; OMAR, M. The effect of rice straw particulate loading and polyethylene glycol as plasticizer on the properties of polylactic acid/polyhydroxybutyrate-valerate blends. *Polymer Bulletin* **2018**, 75, 61.
79. RODRIGUEZ, M.; OSÉS, J.; ZIANI, K.; MATÉ, J. I. Combined effect of plasticizers and surfactants on the physical properties of starch based edible films. *Food Research International* **2006**, 39, 840.
80. BRANDELERO, R. P. H.; YAMASHITA, F.; GROSSMANN, M. V. E. The effect of surfactant Tween 80 on the hydrophilicity, water vapor permeation, and the mechanical properties of cassava starch and poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT) blend films. *Carbohydrate Polymers* **2010**, 82, 1102.

Camilla L. Vieira*, Diego P. R. Ascheri & Roberta Signini

Campus de Central Anápolis – CET- Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, Brasil

*E-mail: camillavieira81@gmail.com

Estudo da Eficiência de Nanocarreador de Anfotericina B Frente a *Cryptococcus Neoformans*

Aline C. O. Silva, Thainara A. Gouvea, Jéssica A. R. Ambrósio, Priscila M. S. C. M. Leite, Flávia V. Moraes & Erika P. Gonçalves

O *Cryptococcus neoformans* foi descrito em 1905 e sua infecção desenvolve lesões cutâneas, respiratória e disseminada nos pacientes. Para o tratamento alguns antifúngicos podem ser utilizados, a escolha do fármaco se dá pelo grau da doença, porém a mais difundida é a Anfotericina B devido o mecanismo de ação e interação com a membrana do fungo, promovendo assim sua destruição. Na mesma proporção de destruição dos fungos a Anfotericina B também interage com a parede das células, tornando-se também um fármaco com alto poder de toxicidade. As nanopartículas de gelatina foram processadas pelo método de dessolvatação em dois passos, o que garantiu a obtenção das partículas com tamanho e formas adequados para a aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos, foram caracterizadas por Microscopia de Varredura (MEV) e espalhamento de luz dinâmico (DLS) onde foi confirmado a morfologia esférica das partículas com tamanho médio de 175,1 nm e 176,3 nm respectivamente para o sistema livre e encapsulado respectivamente. Por fim, a eficácia do sistema de liberação frente a leveduras de *Cryptococcus neoformans* por Teste de Difusão de Disco nas seguintes concentrações: 0,5 mg.mL⁻¹; 1,0 mg.mL⁻¹; 1,5 mg.mL⁻¹; 2,0 mg.mL⁻¹ o que apresentou resultados positivos indicando que mais baixas concentrações de Anfotericina B podem ser administradas com eficiência se utilizado o sistema nanoestruturado de entrega de fármacos.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*; Anfotericina B; nanopartícula de gelatina.

Cryptococcus neoformans was described in 1905 and its infection develops skin, respiratory and disseminated lesions in patients. For treatment, some antifungals can be used, the choice of drug is based on the degree of the disease, but the most widespread is Amphotericin B due to the mechanism of action and interaction with the fungal membrane, thus promoting its destruction. In the same proportion of fungal destruction, Amphotericin B also interacts with the cell wall, also becoming a drug with high toxicity power. The gelatin nanoparticles were processed by the two-step desolvation method, which ensured the obtaining of particles with suitable size and shapes for application in controlled drug delivery systems, characterized by Scanning Microscopy (SEM) and light scattering dynamics (DLS) where the spherical morphology of the particles with average size of 1751.1 nm and 176.3 nm respectively for the free and encapsulated system was confirmed. Finally, the efficiency of the delivery system against *Cryptococcus neoformans* yeasts by Disc Diffusion Test at the following concentrations: 0.5 mg.mL⁻¹; 1.0 mg.mL⁻¹; 1.5 mg.mL⁻¹; 2.0 mg.mL⁻¹ which showed positive results indicating that lower concentrations of Amphotericin B can be efficiently administered if the nanostructured drug delivery system is used.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; Amphotericin B; gelatin nanoparticles.

Introdução

Os processos de nanoencapsulamento de fármacos resultam dos avanços recentes na nanobiotecnologia, a utilização de carreadores na escala nanométrica proporciona ao sistemas de liberação melhorias na entrega dos bioativos devido a elevada área superficial.^{1,2} Os materiais poliméricos tem sido escolhidos para a preparação de nanocarreadores devido à facilidade de preparação, possibilidade de modificação de sua superfície, excelente estabilidade e boa escalabilidade para a produção industrial.^{3,4}

A gelatina é um polímero promissor para aplicação como nanocarreadores de fármacos^{5,6} por ser uma material polimérico hidrofílico natural, portanto biodegradável, apresentando características não imunogênicas e atóxico.^{7,8}

O *Cryptococcus neoformans* pode infectar indivíduos saudáveis, mas a maior proporção é de humanos imunodeprimidos. O primeiro estágio da doença é a infecção do trato respiratório caracterizando forma aguda, subaguda ou crônica. A infecção secundária se dá no Sistema Nervoso Central (SNC) pela afinidade do fungo com o tecido, podendo causar meningite, encefalite ou meningoencefalite.⁹ A criptococose não apresenta preferência por sexo ou raça, entretanto a contaminação é dada muito mais em adultos e raramente em crianças. A prevalência da levedura ocorre em ambientes isolados e é adquirida pela inalação das estruturas fúngicas de fezes de aves.¹⁰

Vários antifúngicos são utilizados no tratamento da criptococose, dentre eles a Anfotericina B está entre as mais eficientes. Os tratamentos são longos e o paciente deve ser monitorado, pois esta droga tem afinidade ao colesterol, que está diretamente relacionado a membrana celular do ser humano, tornando-a nefrotóxica. Ademais possui baixa solubilidade em vários solventes e fluidos corporais o que dificulta a administração sendo necessária a realização endovenosa.¹¹

Neste trabalho, relatamos a eficácia do sistema de liberação de fármacos formado por nanocarreadores de gelatina produzidas via dessolvatação em dois passos encapsuladas com Anfotericina B na inibição do crescimento de *Cryptococcus neoformans*.

Materiais e Métodos

MATERIAIS

Gelatina de Pele Suína tipo A Bloom 300, Anfotericina B foi adquirida da Sigma-Aldrich (St. Louis). Solventes orgânicos de grau analítico foram comprado da Synth (Brasil) e usado como recebido.

SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE GELATINA

As nanopartículas de gelatina (NPG) foram preparadas pelo método de dessolvatação em dois passos, conforme descrito por Carvalho *et al.*¹² Acetona (25 mL) foi rapidamente adicionada a 25 mL de gelatina aquosa (0,05 g.mL⁻¹), aquecida a 50 °C e agitada lentamente. Após 2 minutos, o sobrenadante foi descartado. O gel precipitado foi redissolvido em 25 mL de água a 50°C e o pH ajustado com ácido clorídrico para 3,0. Em agitação constante a 40 °C, 75 mL de acetona foi adicionada lentamente durante 25 minutos. Imediatamente após a adição de acetona, 0,2 mL de uma solução aquosa de glutaraldeído (25%) foi adicionado à mistura e agitado por 1 hora. A solução foi então incubada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi particionado e centrifugado (Eppendorf Centrifuge 5804R) a 5000 rpm por 20 minutos e lavada três vezes com solução aquosa de acetona (75%). Subseqüentemente, o resíduo da centrifugação foi diluído com 2,5 mL da solução de acetona (75%).

Este procedimento produziu as nanopartículas em branco (NPG). Uma representação esquemática da síntese das NPG's está apresentado na Figura 1.

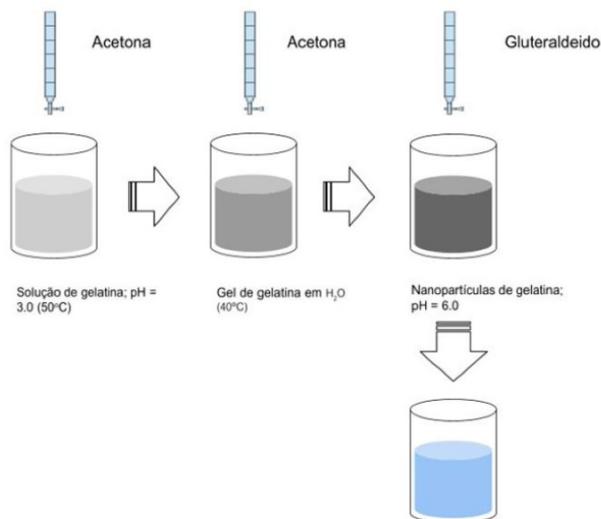


Figura 1. Representação esquemática das etapas de síntese das NPG's. Fonte: Os autores

Para o carregamento de Anfotericina B (AB) em NPG, a solução de NPG foi centrifugada e o sólido foi seco em temperatura ambiente (25 °C) por 5 h para remoção do solvente, e 1mL de Anfotericina 5,0 mg.mL⁻¹ foi incubado na nanopartícula por 48 horas em álcool etílico sob agitação magnética. A solução foi dividida e centrifugada a 5.000 rpm por 20 minutos e lavar três vezes com acetona solução (75%). Posteriormente, o sólido foi diluído com 2,5mL da acetona solução (75%) e armazenada a 4 °C. A quantidade de fármaco adsorvido nas nanopartículas foi determinado por espectroscopia de absorção UV-Visível após a determinação da curva analítica usando o mesmo procedimento descrito anteriormente por Ambrósio *et al.*¹³

A morfologia das partículas foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), pelo método de elétrons secundários em um microscópio

EVO-MA10 (Zeiss) com filamento de tungstênio, o tamanho médio das partículas foi avaliado por espalhamento de luz dinâmico (DLS) realizada no ZetaSizer Nano - ZS90 (Malvern).

Os testes de difusão em disco foram realizados em *Cryptococcus neoformans*. Paratanto células leveduriformes foram mantidas em placas de petri, contendo meio YPD sólido, a 4 °C. A cultura de leveduras foi obtida a partir do espalhamento de leveduras em meio sólido YPD (0,5% de extrato de levedura, 1% de peptona, 0,5% de dextrose, esterilizado por autoclavação) e incubação por 24 horas, à 30 °C. Para o início dos experimentos, duas alçadas do crescimento de leveduras foram recolhidas e ressuspendidas em 10 mL solução salina (0,9% NaCl, esterilizada por autoclavação). A concentração celular foi obtida por espectrofotometria em comprimento de onda de 530 nm, e ajustada com a mesma solução para 1x10⁶ células/mL. Um mililitro de cultura contendo 1x10⁶ células leveduriformes de *Cryptococcus neoformans* foram inoculadas em placas de petri contendo 20 mL. As células foram espalhadas com auxílio de alça de Drigalsky. Sobre as leveduras inoculadas foram adicionados papeis de filtro estéreis de 6 mm de diâmetro, sobre os quais foram adicionados 10 µL de diferentes concentrações de anfotericina B e com anfotericina B nanoencapsulada.

O tratamento com anfotericina B e com NPG-AB sobre as leveduras foi realizado em diferentes concentrações das substâncias, a saber: 0,5 mg/mL, 1,0 mg/mL, 1,5 mg/mL e 2,0 mg/mL, bem como na sua ausência (NPG). Sobre os papéis de filtro estéreis, em contato com as leveduras inoculadas nas placas de petri, foram adicionados 10 µL das diferentes concentrações de anfotericina B e de NPG-AB. Como controles negativos foram utilizados: 10 µL de água destilada (placa anfotericina B) e 10 µL de NPG (placa anfotericina B nanoencapsulada). As leveduras plaqueadas e na presença das substâncias foram incubadas a 30°C por 2 dias e tiveram os halos de inibição medidos e fotodocumentados.

Resultados e Discussão

A metodologia de dessolvatação envolve a adição de um agente dessolvante à uma solução aquosa de gelatina visando desidratar as moléculas de gelatina. Este processo causa a mudança da conformação esticada para enrolada^{14,15}

A realização da segunda etapa de dessolvatação aumenta a eficiência na formação de nanopartículas uniformes.¹⁶

Neste trabalho a acetona foi utilizada como agente de dessolvatação. No processo de dessolvatação as moléculas de gelatina de alto peso molecular foram precipitadas na primeira etapa de dessolvatação. A remoção das moléculas de gelatina de baixo peso molecular suspensas em solução é primordial para a formação das partículas esféricas. Então, as nanopartículas esféricas são produzidas a partir das moléculas de gelatina de alto peso molecular redissolvidas.¹⁷

O Glutaraldeído age como agente reticulante, dando estabilidade à forma das partículas pela formação das ligações cruzadas. A reticulação de tecidos colagenosos produz partículas com características não trombogênicas além de reduzir a biodegradação, mantendo as características biocompatíveis da gelatina, preservando a resistência e flexibilidade.^{18,19} Com a utilização da técnica de dessolvatação em duas etapas, foi possível a síntese de nanopartículas com tamanho e forma adequadas, estas características foram observadas por ensaios de MEV, que avaliaram a forma e tamanho relativo das partículas.

Nas imagens apresentadas na Figura 2, observa-se que as partículas formadas possuem formatos esféricos conforme previsto por AMBROSIO *et al*¹³ evidenciando que o processo de dessolvatação em dois passos mostrou-se eficiente para a obtenção das NPG's. A utilização do glutaraldeído como agente estabilizador das ligações cruzadas das nanopartículas de gelatina mostrou-se eficiente, segundo LEO, *et al*²⁰ os grupos amina presentes na estrutura da gelatina são os responsáveis pela interação com as moléculas de

glutaraldeído resultando na reticulação das partículas de gelatina no formato esférico.

A mais alta concentração inicial de gelatina no processo de dessolvatação favorece a desnaturação facilitando o processo de quebra da tripla hélice. A reorganização estrutural da gelatina formando as nano esferas é dependente da concentração, deste modo a maior concentração inicial de gelatina, baixa concentração de propanona, e baixa concentração de glutaraldeído na etapa de reticulação são indicados para preservar a estrutura da gelatina durante processo de síntese de nanopartículas para aplicações específicas.¹⁹

O diâmetro médio das partículas foi determinado por DLS apresentando diâmetro médio de 175,1 nm e 176,3 nm, para as NPG e NPG-AB respectivamente. A uniformidade da partícula/homogeneidade também foi confirmada pelo índice de polidispersividade (faixas de PDI de 0,0 para uma amostra perfeitamente uniforme em relação ao tamanho da partícula; a 1,0 para uma amostra altamente polidispersa com vários tamanhos de partícula populações). A análise das NPG's sintetizadas encontrou-se um PDI de 0,16 e para as NPG-AB encontrou-se um PDI de 0,19 que mostra índices de polidispersividade monomodais e homogeneidade do sistema. Em aplicações de entrega de drogas usando nanoformulações, um PDI de 0,3 e abaixo é considerado aceitável e indica uma população homogênea.²¹

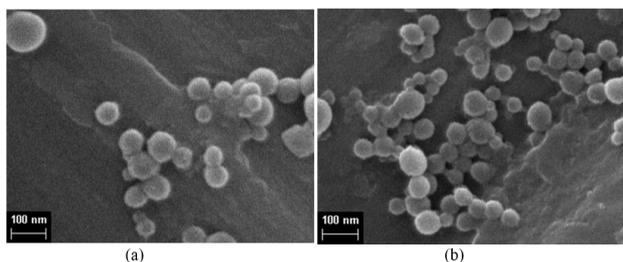


Figura 2. Micrografias das amostras de nanopartículas. (a)NPG, (b) NPG-AB. Fonte: Os autores

Tabela 1: Análise dos tamanhos de partículas obtidos por DLS. Fonte: Os autores

TAMANHO (nm)	NPG	NPG-AB
	INTENSIDADE (%)	INTENSIDADE (%)
130	0	0
135	0	0
140	0	0
145	1,6	2,2
150	3,6	3,2
155	7,6	7,8
160	8,6	8,6
165	10,6	12,6
170	11,2	13,2
175	20,8	24,8
180	29,6	32,2
185	20,8	23,6
190	14,8	21,8
195	0,8	5,4
200	0	0
205	0	0

O potencial de superfície das NPG foi encontrado em um valor de +30,1 mV e para as NPG-AB +31,4 mV. Em ambos os casos o potencial manteve-se estável por 90 dias. O fármaco foi carregado na superfície das NPG's por adsorção e a eficiência de encapsulamento (EE) foi de 74% apresentando-se satisfatória.

Leveduras de *Cryptococcus neoformans* expostos a fungicidas estão sob pressão seletiva para evoluir. A baixa solubilidade da AB implica na administração endovenosa, e a sua afinidade ao colesterol causa reações adversas dentre elas a nefrotoxicidade. O desenvolvimento de sistemas capazes de inibir a ação das leveduras reduzindo as reações adversas.²² O uso de nanopartículas surge como uma nova tecnologia para o desenvolvimento destes sistemas, portanto, é necessário testar a eficácia destas formulações de AB nanoestruturadas contra as leveduras. Os resultados dos

testes de difusão em disco apresentam a sensibilidade da difusão das formulações e determinam as propriedades destas perante às leveduras estudadas.²³ Analisando-se as imagens apresentadas na Figura 3, observa-se que tanto as formulações de anfotericina nanoestruturadas quanto as formulações com fármaco livre, apresentaram efetividade de inibição do crescimento microbiano. Os resultados, valores médios aferidos, dos ensaios realizados para a determinação da atividade antifúngica das preparações de Anfotericina B avaliadas estão apresentados na Tabela 2. Somente os controles negativos localizados nos centros das placas Figura 3 não apresentaram zona de inibição nessas condições.

Tabela 2. Halos de inibição do crescimento fúngico formados utilizando 10 µL das formulações estudadas (NPG e NPG-AB) em diferentes concentrações sobre os isolados de *Cryptococcus neoformans*. Fonte: Os autores

Concentração	NPG	NPG-AB
0,5 mg/mL	9 mm	13 mm
1,0 mg/mL	12 mm	13 mm
1,5 mg/mL	14 mm	17 mm
2,0 mg/mL	14 mm	14 mm

Observa-se que, sobre leveduras de *Cryptococcus neoformans* todas as preparações AB e NPG-AB apresentaram efetividade de inibição a partir da concentração de 0,5 mg.mL⁻¹, caracterizada pela formação de halos de inibição do crescimento fúngico igual ou superior a 9 mm.²⁴

A melhor eficácia na atividade antifúngica das formulações nanoestruturadas indicam que a utilização desta tecnologia possibilita a redução na dosagem de fármaco para o combate à infecções por *Cryptococcus neoformans*. Este resultado é promissor na redução das reações adversas e nefrotoxicidade causada pela administração de Anfotericina B.

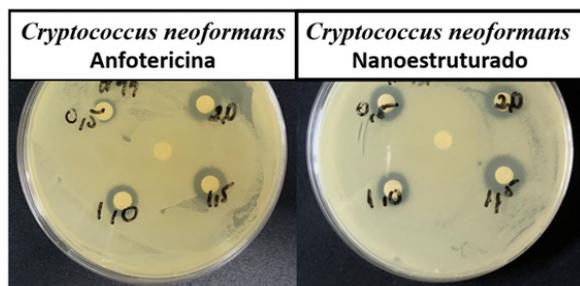


Figura 3. Atividade antifúngica de diferentes concentrações de eugenol sobre os isolados de *Cryptococcus neoformans*. Fonte: Os autores

* Teste de difusão em disco de diferentes concentrações de Anfotericina B Pura ou Nanoestruturada (aplicação de 10 μ L de NPG e NPG-AB em cada uma das seguintes concentrações: 0,5 mg.mL⁻¹, 1,0 mg.mL⁻¹, 1,5 mg.mL⁻¹ e 2,0 mg.mL⁻¹) sobre as leveduras de *C. neoformans*. Como controle negativo de AB, aplicação de 10 μ L de água esterilizada e como controle negativo de NPG-AB, aplicação de 10 μ L de NPG.

Conclusão

Os avanços em nanotecnologia e o conhecimento sobre as DDS facilitaram o tratamento e a diminuição das doses da AB, o fato de utilizar um sistema relativamente simples e com custo reduzido como a gelatina contribui para ampla pesquisa e a diminuição dos custos de tratamento. A metodologia aplicada permitiu a produção de nanopartículas esféricas de gelatina conforme confirmado pelos ensaios realizados.

O sistema nanoestruturado atuou como esperado, apresentando formação de halos de inibição mais proeminentes em concentrações mais baixas quando comparados aos formados com a inibição causada pela administração de mais elevadas concentrações de AB livre. Este resultado é promissor para a aplicação de sistemas de liberação controlada baseados em gelatina para o carreamento de Anfotericina B endovenosa, pois a eficiência do sistema com menores concentrações indica que ocorrerá menores efeitos causados pelas reações adversas desta droga no sistema renal do paciente.

Referências

- MARTÍNEZ-BALLESTA, M. C.; GIL-IZQUIERDO, A.; GARCÍA-VIGUERA C. *et al.* Nanoparticles and Controlled Delivery for Bioactive Compounds: Outlining Challenges for New “Smart- Foods”. *Health. Foods.* 7: 72-101 **2018**
- RIZVI, S.A.A.; SALEH, A.M. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceutical Journal* 26(1): 64–70. **2018**
- FRATES K, MARKIEWICZ T, GALLO P *et al.* Protein Polymer-Based Nanoparticles: Fabrication and Medical Applications. *International Journal of Molecular Sciences.* 19(6), 1717-1737. **2018**
- MAHESH AG, NARSIREDDY A, RAO NM *et al.* Designing nanostructured materials for photodynamic therapy: An update. *Science Advances Today.* 3: 25267-25280. **2017**
- SINGH K, MISHRA A. Gelatin nanoparticle: preparation, characterization and application in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 5:2149–2157. **2019**
- ZWIOREK K, KLOECKNER J, WAGNER E, *et al.* Gelatin nanoparticles as a new and simple gene delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 7:22–28. **2005**
- XU Y, ZHANG J, LIU X, *et al.* MMP-2-responsive gelatin nanoparticles for synergistic tumour therapy. *Pharmaceutical Development and Technology* 24(8):1002–1013. **2019**
- JAHANSHAHI M, SANATI MH, HAJIZADEH S, *et al.* Gelatin nanoparticles fabrication and optimization of the particle size. *Physica Status Solidi A.* 205:1–5. **2008**
- OLIVEIRA, A. B. S.; Tratamento da criptococose e resistência antifúngica ao *Cryptococcus sp*, Governador Valadares, MG, **2012**.
- MEDEIROS, C. S. Q.; *Criptococose experimental e efeito de drogas antifúngicas*, Recife, PE, **2010**.
- SALDANHA, C. A. Avaliação da Atividade Antifúngica da Anfotericina B Conjugada com Nanopartículas Magnéticas Estabilizadas com Bicamada de Ácido Laurico no Tratamento da Paracoccidiodomicose. 2012. 103 f. Dissertação (Doutorado em Biologia Animal) – Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, Brasília, **2012**.
- CARVALHO, J. A.; DA SILVA A. A.; TEDESCO, A. C.; JUNIOR, M.B.; SIMIONI, ANDREZA R. . Functionalized Photosensitive Gelatin Nanoparticles for Drug Delivery Application. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, v. 30, p. 1-14, **2019**.
- AMBROSIO, J. A. R.; PINTO, B. C. S.; GODOY, D. S.; CARVALHO, J. A.; ABREU, A.S.; DA SILVA, B.G. M.; LEONEL, L. C.; COSTA, M. S.; BELTRAME JUNIOR, M.; SIMIONI, A. R.. Gelatin nanoparticles loaded methylene blue as a candidate for photodynamic antimicrobial chemotherapy

applications in *Candida albicans* growth. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, v. 30, p. 1-15, **2019**.

14. ELZOGHBY AO, ELGOHARY MM, KAMEL NM. Implications of protein- and peptide-based nanoparticles as potential vehicles for anticancer drugs. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 98:169–221. **2015**
15. FARRUGIA CA, GROVES MJ. Gelatin behaviour in dilute aqueous solution: designing a nanoparticulate formulation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 51:643–649. **1999**
16. COESTER CJ, LANGER K, BRIESEN HV, *et al.* Gelatin nanoparticles by two-step desolvation: a new preparation method, surface modifications and cell uptake. *Journal of Microencapsulation*; 17:187–193. **2000**
17. AMBROSIO, J. A. R. ; PINTO, B. C. S. ; GODOY, D. S. ; CARVALHO, J. A. ; ABREU, A.S. ; DA SILVA, B.G. M. ; LEONEL, L. C. ; COSTA, M. S. ; BELTRAME JUNIOR, M. ; SIMIONI, A. R.. Gelatin nanoparticles loaded methylene blue as a candidate for photodynamic antimicrobial chemotherapy applications in *Candida albicans* growth. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, v. 30, p. 1-15, **2019**.
18. BAJPAI AK, CHOUBEY J. Release study of sulphamethoxazole controlled by swelling of gelatin nanoparticles and drug-biopolymer interaction. *Journal of Polymer Science*. 42: 253–275. **(2005)**
19. AHSAN, S. M.; Rao, C. M. Structural studies on aqueous gelatin solutions: Implications in designing a thermo-responsive nanoparticulate formulation. *International Journal of Biological Macromolecules* 95, 1126–1134. **2017**
20. LEO, E.; VANDELLI, M.A.; Cameroni, R.; Forni, F. Doxorubicin-loaded gelatin nanoparticles stabilized by glutaraldehyde: Involvement of the drug in the cross-linking process. *International Journal of Pharmaceutics* 155, 75–82 **1997**
21. VAGHASIYA, K.; RAY E.; SINGH, R.; JADHAV K.; SHARMA A.; KHAN, R.; KATARE, O.P.; VERMA, R. K. Efficient, enzyme responsive and tumor receptor targeting gelatin nanoparticles decorated with concanavalin-A for site-specific and controlled drug delivery for cancer therapy. *Materials Science & Engineering C* 123 **2021**
22. BERTO, C., e DALZUCHIO, T. Nefrotoxicidade e resistência fúngica associadas à Anfotericina B: uma revisão comentada. *Saúde E Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar*, 10, 141–157. **2021**
23. HOSEINZADEH, E; MAKHDOUMI, P; TAHA, P; HOSSINI, H.; PIRSAHEB, M.; RASTEGAR, O. S. E STELLING, J. . A review of available techniques for determination of nano-antimicrobials activity, *Toxin Reviews*, **2016**
24. CARLSON, T.; LUPINACCI, E.; MOSELEY, K.; CHANDRASEKARAN, S. Effects of environmental factors on sensitivity of *Cryptococcus neoformans* to fluconazole and amphotericin B, *FEMS Microbiology Letters*, Volume 368, Issue 7, **2021**

**Aline C. de O. Silva, Thainara
A. Gouvea, Jéssica A. R. Ambrósio,
Priscila M. S. C. M. Leite, Flávia V.
Morais & Erika P. Gonçalves***

Laboratório de Tecnologia de Híbridos e Compósitos, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Av. Shishima Hifumi, nº2911, CEP 12244-000, Brasil.

*E-mail: erika@univap.br

Estudo do Efeito da Concentração de Gelatina na Morfologia e no Grau de Intumescimento do Hidrogel

Jéssica A. R. Ambrosio, Bruna C. dos S. Pinto, Vitor L. M. Marmo & Andreza R. Simioni

Os sistemas hidrogel vem ganhando cada vez mais espaço em aplicações conjuntas com a engenharia biomédica. A Terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento que se baseia na combinação de um fotossensibilizador (FS), luz e o oxigênio molecular levando a formação de espécies reativas (ROS), como o oxigênio singleto, responsável pela morte celular do alvo. O objetivo do trabalho foi avaliar a influência da concentração de gelatina e da reticulação em três grupos de hidrogel. Os resultados foram avaliados por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e quanto a capacidade de intumescimento (% GI).

Palavras-chave: *hidrogel; terapia fotodinâmica; cloro alumínio ftalocianina.*

Hydrogel systems have been gaining more and more space in joint applications with biomedical engineering. Photodynamic Therapy (PDT) is a treatment modality that is based on the combination of a photosensitizer (PS), light and molecular oxygen leading to the formation of reactive species (ROS), such as singlet oxygen, responsible for target cell death. The objective of this work was to evaluate the influence of gelatin concentration and cross-linking in three hydrogel groups. The results were evaluated by scanning electron microscopy (SEM) and for swelling capacity (% GI).

Keywords: *hydrogel; photodynamic therapy; chlorine aluminum phthalocyanine.*

Introdução

Mesmo com todos os avanços da medicina nos últimos anos e as mudanças que os tratamentos apresentaram em decorrência dos avanços tecnológicos, a maioria dos casos que apresentam o câncer como diagnóstico tem como principal alternativa de tratamento a cirurgia, que pode trazer inúmeros problemas ao paciente. Na contramão desta tendência está o crescente de novas técnicas menos invasivas e danosas ao paciente, como a Terapia Fotodinâmica.¹

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento baseada em três principais pilares: Luz em comprimento de onda adequado, oxigênio e um fotossensibilizador (FS). A técnica apresenta vantagens quando comparada as técnicas convencionais como a cirurgia, como por exemplo a diminuição da frequência de aplicação e a não – invasividade. Na atualidade a TFD é usada em conjunto com a cirurgia, de modo a trazer mais segurança e a erradicação total do tumor. Na técnica o FS é preferencialmente acumulado no tecido doente, trazendo maior seletividade a técnica.^{1,2}

O princípio de funcionamento da TFD se inicia com a administração do FS, seguida pela irradiação do local após um período pré-determinado de espera. As reações provenientes do contato dos fótons presentes na luz e os elétrons do FS levam a liberação de energia, que em contato com o oxigênio molecular levam a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), como o oxigênio singlete, que é o principal responsável pela erradicação do tumor.³

A Cloro Alumínio Ftalocianina (CIAIPc) é um fotossensibilizador recomendado para uso combinado com a Terapia Fotodinâmica (TFD), uma vez que apresenta atividade antimicrobiana conhecida na literatura em ensaios *in vitro* e *in vivo*, além de não sofrer alteração de propriedades quando em contato com um sistema de liberação e a alta capacidade de geração do oxigênio singlete.^{2,4,5}

O avanço da nanotecnologia e o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada permitiu que muitos tratamentos tópicos fossem desenvolvidos, dentre eles pode-se destacar o uso de sistemas hidrogel. O câncer de pele é uma das variações mais comuns da doença e pode ser tratado por cirurgia apenas em alguns casos, tornando ainda maior a necessidade do desenvolvimento de outras técnicas de tratamento tópico.^{6,7}

Um sistema hidrogel é formado por uma estrutura em rede disposta em formato tridimensional por toda a sua extensão, tendo como sua principal característica a propriedade de intumescimento, que permite a absorção e retenção de ao menos 10% do peso do sistema.⁸

A propriedade de intumescimento aliada ao encapsulamento de um fotossensibilizador pode contribuir para o desenvolvimento de um sistema de liberação controlada (*Drug Delivery System – DDS*). Um DDS atua como carreador do princípio ativo, atuando de forma direcionada e direta no alvo do tratamento^{8,9}. A gelatina é um polímero derivado do colágeno, portanto pertencente a classe dos polímeros naturais, que apresenta propriedades como biocompatibilidade e biodegradabilidade, além do baixo custo.¹⁰

Além da preocupação com as trocas que acontecem devido ao contato do sistema hidrogel com a pele durante o tratamento e a influência deste fenômeno na cicatrização, deve-se atentar também ao modelo e as características do sistema em questão, uma vez que se tratando de um hidrogel existe o processo de gelificação, já no caso das nanopartículas sabe-se também que o tamanho das mesmas pode exercer influência neste processo.^{11,12}

Com o objetivo de comparar e investigar a influência que a gelatina e a reticulação exercem na morfologia e na capacidade de intumescimento do sistema o estudo propõe a análise por microscopia eletrônica de varredura e a avaliação da capacidade de intumescimento de três formulações de hidrogel.

Materiais e Métodos

A síntese do hidrogel foi feita com base na metodologia descrita por BAKRAVI, A et.al (2018) com pequenas alterações baseadas em FRACHINI, E.C.G (2019). As proporções de gelatina em cada grupo e o grau de reticulação estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Especificações dos grupos sintetizados.

Formulação	Quantidade de gelatina / água Di	Agente Reticulante
Menos concentrado	2,5g/100mL (2,5%)	1 μ L
Formulação padrão	5,0g/100mL (5%)	1 μ L
Mais concentrado	7,5g/100mL (7,5%)	1 μ L

Em todas as sínteses utilizou-se o glutaraldeído como agente reticulante, os testes de intumescimento foram realizados com água deionizada a temperatura ambiente, as amostras utilizadas na microscopia eletrônica de varredura (MEV) e em parte dos estudos de intumescimento passaram previamente pelo processo de liofilização. O Fluxograma de síntese e testes é representado na Figura 1.

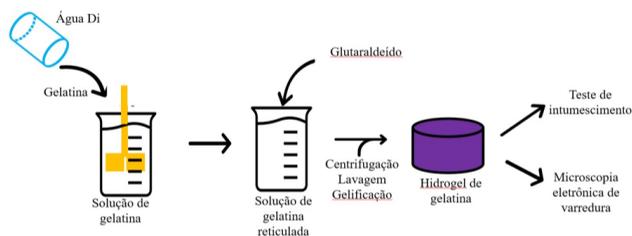
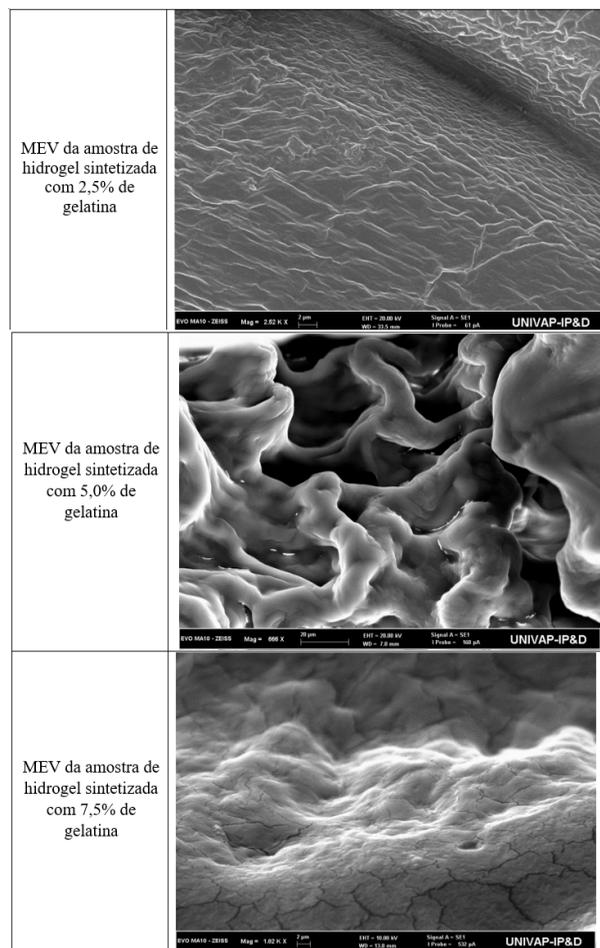


Figura 1. Fluxograma de síntese e caracterização. Fonte: O Autor.

Resultados e Discussão

A síntese das três amostras de hidrogel que formam o estudo foi feita com base no método de reticulação química. O Quadro 1 mostra os resultados das análises de MEV das três amostras.

Quadro 1. Resultado das análises da MEV. Fonte: O Autor



A literatura cita que a relação entre o tamanho dos poros do sistema hidrogel e o seu potencial de intumescimento como sendo diretamente proporcional, fato que pode ser comprovado a partir da observação do

Quadro 1, uma vez que os maiores tamanhos de poro foram encontrados nas amostras de 5% presentes no grupo liofilizado, que apresenta melhores capacidades de intumescimento no período estudado.¹³

A morfologia em rede tridimensional, bem como a capacidade de intumescimento são características primordiais para que um sistema possa ser classificado como hidrogel. O processo de fabricação e a composição do sistema podem interferir em parâmetros espaciais e biológicos do mesmo, facilitando os processos de avaliação e aplicação destes sistemas. Sabe-se também que o modelo de gelificação usado na fabricação pode interferir nos resultados do MEV.^{14,15}

Na comparação das imagens de MEV em cada uma das condições utilizadas no estudo observa-se que a imagem referente a amostra sintetizada com 5% de gelatina apresenta estrutura mais densa, característica que juntamente com a homogeneidade é um indicativo de que o processo de *crosslinking* ocorreu de forma correta.¹⁶

Todos os grupos sintetizados apresentaram os poros em estrutura micrométrica, escala que exerce influência no comportamento das células com as quais entra em contato, melhorando a adesão e o crescimento celular.^{17,18}

A natureza do polímero base para o desenvolvimento de um sistema hidrogel pode determinar algumas características futuras do sistema. BANG, S et.al, 2017 cita que a escolha de um polímero natural traz ao sistema as características de biocompatibilidade, enquanto um polímero sintético pode apresentar melhor formação das redes tridimensionais.¹⁷

A gelatina é um polímero natural derivado do colágeno que apresenta boas características de adesão e temperatura de transição sol-gel em torno de 30°C. Altas temperaturas levam a formação de hidrogéis de maneira mais rápida. TREESUPPHARAT, W et.al, 2017 fabricou compósitos de gelatina e celulose bacteriana e a partir das análises dos espectros de MEV observou a relação da quantidade de gelatina na formulação e o

tamanho dos poros, e a classificou como diretamente proporcional.^{17,19}

Para a realização dos estudos de intumescimento (Quadro 2) das amostras, cada formulação de hidrogel sintetizado foi dividida em dois grupos: o hidratado (não sofreu tratamento posterior) e o liofilizado (após a síntese passou pelo processo de liofilização).

Em seguida as amostras foram dimensionadas, pesadas e imersas em água deionizada, os resultados e os períodos das avaliações estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Análises de intumescimento (Amostras hidratadas). Fonte: O Autor.

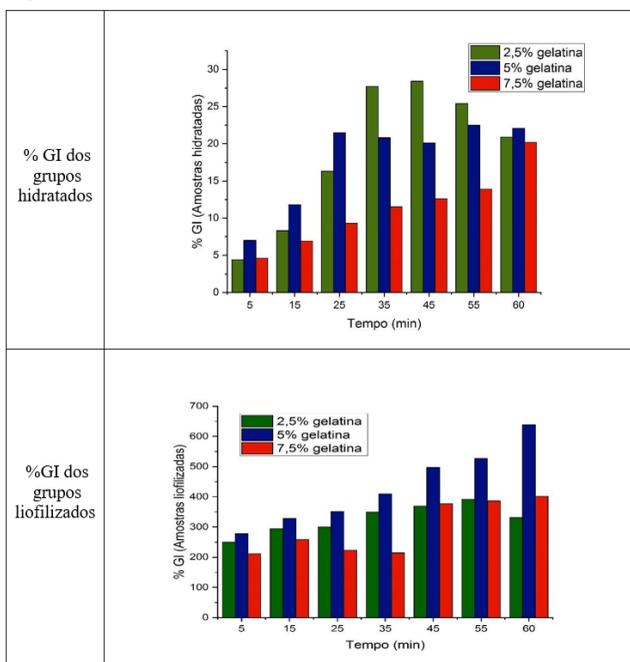
Tempo (min)	% GI 2,5g gelatina	% GI 5,0g gelatina	% GI 7,5g gelatina
05	4,4	7,0	4,6
15	8,3	11,8	6,9
25	16,3	21,5	9,3
35	27,7	20,8	11,5
45	28,4	22,1	12,6
55	25,4	22,5	13,9
60	20,9	22,1	20,2

Tabela 3. Análises de intumescimento (Amostras liofilizadas). Fonte: O Autor.

Tempo (min)	% GI 2,5g gelatina	% GI 5,0g gelatina	% GI 7,5g gelatina
05	249,9	277,8	211,5
15	294,3	328,0	258,5
25	300,2	351,1	223,1

35	249,0	409,6	213,9
45	369,6	497,8	377,4
55	391,7	527,2	386,4
60	331,1	638,5	401,9

Quadro 2. Resultados análises de intumescimento. Fonte: O Autor.



De acordo com CLAUS J et.al (2020) altas taxas de intumescimento podem refletir negativamente na adesão celular de uma formulação, sendo mais adequado escolher formulações com taxas medianas de intumescimento, que apresentam boa adesão celular devida à razão volume – superfície.²⁰

Zhao, Y; Sun, Z. (2017) afirmaram a relação inversamente proporcional entre a reticulação e o grau de intumescimento de uma formulação. Sabe-se também que a propriedade de intumescimento é afetada pelo processo de reticulação e outros fatores, como os solventes e reagentes utilizados na síntese, sua

proporção e estabilidade, que podem afetar diretamente na força do sistema.^{13, 21-23} EL-HALAH, A et.al (2020) atribuiu um maior intervalo da penetração da água nas redes a dificuldade de relaxamento das mesmas, uma vez que já apresentam grande teor de água. O que pode ser observado nos dois gráficos, uma vez que a proporção de água na formulação do estudo chega a mais de 90% em um de seus grupos, justificando por exemplo, os valores semelhantes apresentados pelos três grupos que passaram pelo processo de liofilização.¹³

Quando um sistema hidrogel atinge seu equilíbrio nos níveis de intumescimento, isso significa que o mesmo já alcançou a máxima expansão de sua cadeia. A alta densidade de cadeia gera um sistema que apresenta tamanho de poro menor, conseqüentemente mais difícil de ser expandido e apresentar altos índices de intumescimento. O processo também é afetado pelo grau de reticulação do sistema.^{23,24}

O grau de reticulação tem influência direta na capacidade de degradação um sistema hidrogel. O fenômeno também interfere na capacidade de intumescimento do sistema, que representa a capacidade de troca entre as partes relacionadas por contato, no caso o sistema hidrogel e a pele^{25,26}. De acordo com MOUSAVI, S et.al (2019) um sistema hidrogel adequado para uso como curativo deve apresentar porosidade e permitir a passagem de nutrientes, bem como outras características adequadas para aplicação conjunta com tecido vivo. A capacidade de absorção e retenção de água é fundamental para manter as boas condições no local da ferida e não interferir negativamente no processo de cicatrização da mesma.²⁷

Conclusão

As proporções de polímero e agente reticulante exercem grande influência no comportamento do sistema hidrogel, em características como estabilidade mecânica, adesão e intumescimento. Não é possível especificar uma formulação ideal, visto que cada polímero tem suas particularidades e possibilidades de aplicação, sendo necessária a experimentação de diferentes

proporções até que as quantidades de intumescimento sejam satisfatórias e condizentes com a aplicação desejada. Com base no estudo pode – se dizer que a síntese realizada com 5% de gelatina em sua formulação apresentou resultados satisfatórios de intumescimento e configura um bom candidato para uso como DDS para aplicações envolvendo a TFD.

Referências

- CHEN, T; YAO, T; PENG, H; WHITTAKER, A. K; LI, Y; ZHU, S; WANG, Z. An Injectable Hydrogel for Simultaneous Photothermal Therapy and Photodynamic Therapy with Ultrahigh Efficiency Based on Carbon Dots and Modified Cellulose Nanocrystal. *Adv. Funct.Mater.* v.31, n.45, p.1-12, **2021**. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.202106079>.
- CASTILHO-FERNANDES, A; LOPES, T.G; PRIMO, F.L; PINTO, M.R; TEDESCO, A.C. Photodynamic process induced by chloro-aluminum phthalocyaninenanoemulsion in glioblastoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* v.19, p. 221-228, **2017**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100017301953>.
- SANTOS, A.F; ALMEIDA, D.R.Q; TERRA, L.F, BAPTISTA, M.S, LABRIOLA,L. Photodynamic therapy in cancer treatment – an update review. *J Cancer Metastasis Treat.* v.5, n.25, p.1-20, **2019**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209659/>.
- SILVA, D.N.A; SILVA, N.T; SENA, I.A.A; AZEVEDO, M.L.S; SILVA JÚNIOR, F.L; SILVA, R.C.M; VASCONCELOS, R.C; MORAES, M.M; LONGO, J.P.F; ARAÚJO, A.A; MARTINS, A.R.L.A. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy with chloro-aluminumphthalocyanine on periodontal clinical parameters and salivary GSH and MDA levels in patients with periodontitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* v.31, p.1-6, **2020**. www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100020301976.
- MOHAMMED, I; OLUWOLE, D.O; NEMAKAL, M; SANNEGOWDA, L.K; NYOKONG, T. Investigation of novel substituted zinc and aluminium phthalocyanines for photodynamic therapy of epithelial breast cancer. *Dyes and Pigments.* v.170, p.1-11, **2019**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143720819305455>.
- ALGAHTANI, M. S; AHMAD, M.Z; AHMAD, J. Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* v.59, p.1-12, **2020**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224720311369>.
- CAPANEMA, N.S.V; MANSUR, A.A.P; CARVALHO, S.M; CARVALHO, I.C; CHAGAS, P; OLIVEIRA, L.C.A; MANSUR, H.S. Bioengineered carboxymethyl cellulose-doxorubicin prodrug hydrogels for topical chemotherapy of melanoma skin cancer. *Carbohydr. Polym.* v.195, p.401-412, **2018**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804993/>.
- LIU, H; WANG, C; LI, C; QIN, Y; WANG, Z; YANG, F; LI, Z; WANG, J. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.* v.8, p.7533-7549, **2018**. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2018/ra/c7ra13510f>.
- HOSSEN, S; HOSSAIN, M.K; BASHER, M.K; MIA, M.N.H; RAHMAN, M.T; UDDIN, M.J. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *J. Adv. Res.* v.15, p.1-18, **2019**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123218300791>.
- ZHAO, X; LANG, Q; YILDIRIMER, L; LIN,Z. Y; CUI, W; ANNABI, N; WOEI NG, K; DOKMECI, M.R; GHAEMMAGHAMI, A.M; KHADEMHOSSEINI, K. Photocrosslinkable Gelatin Hydrogel for Epidermal Tissue Engineering. *Adv. Healthcare Mater.* v.5, n.1, p.108-118, **2015**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608855/>.
- YU, W; LIU, R; ZHOU, Y; GAO, H. Size-Tunable Strategies for a Tumor Targeted Drug Delivery System. *ACS Cent. Sci.* v.6, p.100-116, **2020**. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.9b01139>.
- FRACHINI, E.C.G; PETRI, D.F.S. Magneto-Responsive Hydrogels: Preparation, Characterization, Biotechnological and Environmental Applications. *J. Braz. Chem. Soc.* v.30, n.10, p.2010-2028, **2019**. <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/Dxhb6fPz9JZCf9m5HjRRP9L/?lang=en>.
- EL-HALAH, A; GONZÁLEZ, N; CONTRERAS, J; LÓPEZ-CARRASQUERO, F. Effect of the synthesis solvent in swelling ability of polyacrylamide hydrogels. *J Polym Res.* v.27, n.21, p.1-10, **2020**. <https://www.springerprofessional.de/en/effect-of-the-synthesis-solvent-in-swelling-ability-of-polyacryl/17519826>.
- UNAGOLLA, J.M; JAYASURIYA, A.C. Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives. *Applied Materials Today.* v.18, n.100479, p.1-22, **2020**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352940719305980>.
- ZHOU, X; ZHAO, F; GUO, Y; ROSENBERGER, B; YU, G. Architecting highly hydratable polymer networks to tune the water state for solar water purification. *Sci. Adv.* v.5, n.6, p.1-7, **2019**. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaw5484>.
- EFE, H; BICEN, M; KAHRAMAN, M.V; KAYAMAN-APOHAN, N. Synthesis of 4-Acryloylmorpholine-based Hydrogels and Investigation of their Drug Release Behaviors. *J. Braz. Chem. Soc.* v.24, n.5, p. 814-820, **2013**. <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/HzJKLRg547K4TvyhZQnsNkj/?lang=en>.
- BANG, S; JUNG, U; NOH, I. Synthesis and Biocompatibility Characterizations of in Situ Chondroitin Sulfate–Gelatin Hydrogel for Tissue Engineering. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* v.15, p.25–35, **2018**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603532/>.

18. POELLMANN, M.J; HARRELL, P.A; KING, W.P; JOHNSON, A.J.W. Geometric microenvironment directs cell morphology on topographically patterned hydrogel substrates. *Acta Biomaterialia*.v.6, n.9, p.3514-3523, **2010**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706110001765>.
19. TREESUPPHARAT, W; ROJANAPANTHU, P; SIANGSANOH, C; MANUSPIYA, H; UMMARTYOTIN, S. Synthesis and characterization of bacterial cellulose and gelatin-based hydrogel composites for drug-delivery systems. *Biotechnology Reports*. v.15, p.84-91, **2017**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736723/>.
20. CLAUS J, BRIETZKE A, LEHNERT C, OSCHATZ S, GRABOW N, KRAGL U. Swelling characteristics and biocompatibility of ionic liquid based hydrogels for biomedical applications. *PLoS One*. v.15, n.4, **2020**. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231421>.
21. ZHAO, Y; SUN, Z. Effects of gelatin-polyphenol and gelatin-genipin cross-linking on the structure of gelatin hydrogels. *Int J Food Prop*. v.20, n.S3, p.S2822–S2832, **2017**. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10942912.2017.1381111#:~:text=Scanning%20electron%20microscopy%20showed%20that,thermal%20stability%20than%20gelatin%E2%80%93genipin>.
22. XING, Q; YATES, K; VOGT, C; QIAN, Z; FROST, M.C; ZHAO, F. Increasing Mechanical Strength of Gelatin Hydrogels by Divalent Metal Ion Removal. *Sci. Rep.*v.4, n.4706, p. 1-10, **2014**. <https://www.nature.com/articles/srep04706>.
23. YACOB, N; HASHIM, K. Morphological Effect on Swelling Behaviour of Hydrogel. *AIP Conference Proceedings* . v.1584, n.153, p.1-8, **2014**. <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.4866123>.
24. NOH, I; KIM, N; TRAN, H.N; LEE, J; LEE, C. 3D printable hyaluronic acid-based hydrogel for its potential application as a bioink in tissue engineering. *Biomater Res*. v.23, n.3, p.1-9, **2019** <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-018-0152-8>.
25. MAITRA, J; SHUKLA, V. K. Cross-linking in Hydrogels - A Review. *American Journal of Polymer Science*. v.4, n.2, p.25-31, **2014**. https://www.researchgate.net/publication/303025587_Cross-linking_in_hydrogels__a_review
26. NAGHIEH, S; SARKER, M.D; SHARMA, N.K; BARHOUMI, Z; CHEN, X. Printability of 3D Printed Hydrogel Scaffolds: Influence of Hydrogel Composition and Printing Parameters. *Appl. Sci*. v.10, n.292, p.1-18, **2020**. <https://www.mdpi.com/20763417/10/1/292/htm>.
27. MOUSAVI, S; KHOSHFETRAT, A. B; KHATAMI, N; AHMADIAN, M; RAHBARGHAZI, R. Comparative study of collagen and gelatin in chitosan-based hydrogels for effective wound dressing: Physical properties and fibroblastic cell behavior. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.v.518, p.625-631, **2019**. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X19316250>.

Jéssica A. R. Ambrosio*, Bruna C. dos S. Pinto, Vitor L. M. Marmo & Andreza R. Simioni

Laboratório de Síntese Orgânica, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Av. Shishima Hifumi, nº2911, CEP 12244000, Brasil.

*E-mail:jessicaacdc.ja@gmail.com

Desenvolvimento de um Método de Nanoprecipitação para o Aprisionamento de Fármaco em Nanopartículas de Poli-ε-Caprolactona

Bruna C. S. Pinto, Vitor L. M. Marmo, Jéssica A. R. Ambrosio, Andreza R. Simioni & Milton B. Junior

Neste trabalho foi averiguado as melhores condições de síntese para o desenvolvimento de nanopartículas (NPs) poliméricas de poli-ε-caprolactona (PCL) por meio do processo de nanoprecipitação para o encapsulamento de compostos fotossensíveis. Para tal objetivo foi avaliado a influência dos parâmetros de síntese, como o efeito do solvente e não solvente, no tamanho do sistema nanoparticulado. As nanopartículas obtidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e por espalhamento dinâmico de luz (DLS) para avaliação da superfície e do formato da formulação desenvolvida. Os resultados mostraram que o tamanho médio das nanopartículas está intimamente relacionado ao tipo de não solvente utilizado conforme análise por MEV e DLS. As nanopartículas obtidas variaram de cerca de 264 a 650 nm de tamanho.

Palavras-chave: *polímero; nanoprecipitação; poli-caprolactona.*

In this manuscript, the best synthesis conditions for the development of nanoparticles through the nanoprecipitation process for the encapsulation of photosensitive compounds were investigated. For this purpose, the influence of synthesis parameters, such as the effect of solvent and non-solvent, on the size of the nanoparticle system was evaluated. The nanoparticles obtained were characterized by scanning electron microscopy and dynamic light scattering to evaluate the surface and shape of the developed formulation. The results showed that the average size of nanoparticles is closely related to the type of non-solvent used as analysed by scanning electron microscopy and size distribution measured by DLS. The obtained nanoparticles ranged from about 264 to 650 nm in size.

Keywords: *polymer; nanoprecipitation; polycaprolactone.*

Introdução

O método de nanoprecipitação também conhecido como método de deslocamento de solvente, descrito inicialmente por Fessi e colaboradores, é utilizado para o desenvolvimento de sistemas nanoparticulados e destaca-se por ser uma técnica de execução rápida e simplista¹.

O processo de formação das nanopartículas ocorre em uma etapa única e de maneira instantânea. Para a aplicação da tecnologia de nanoprecipitação são necessários dois solventes miscíveis. A fase polimérica juntamente com o fármaco compõe a fase chamada de solvente. E uma segunda fase chamada de não solvente é adicionada ao sistema, sendo o polímero e fármaco insolúveis na mesma².

Ocorre o processo de dessolvatação polimérica pela adição do polímero na fase não solvente, onde acontece a dispersão do polímero na solução, o qual precipita e incorpora o fármaco em uma espécie de armadilha³. A produção instantânea do sistema nanoparticulado é descrita pelo efeito Marangoni, que corresponde ao resultado da difusão, turbulência interfacial e transferência de massa de solvente e não solvente, resultando na precipitação do soluto⁴. A nanoprecipitação permite a produção de nanopartículas com distribuição unimodal na faixa de 100 a 300 nm sendo aplicável a uma ampla gama de polímeros, como ácidos poli(d,l-láctico-co-glicólicos), derivados de celulose ou policaprolactonas⁵.

Este método não requer taxas de cisalhamento/agitação estendidas, sonicação ou temperaturas muito altas, e é caracterizada por ausência de interfaces óleo-água⁷.

Sendo assim, o trabalho propõe comparar e investigar o efeito do não solvente no desenvolvimento de uma formulação nanoparticulada de poli- ϵ -caprolactona. As amostras desenvolvidas foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espalhamento dinâmico de luz (DLS) para caracterização em relação ao seu tamanho e formato.

Materiais e Métodos

As nanopartículas de poli- ϵ -caprolactona (PCL) foram preparadas pelo método de nanoprecipitação, conforme mencionado em Lino, R.C. e colaboradores (2020)⁷ e com adaptações baseadas em Schubert, S. e colaboradores (2011)⁸ (Figura 1). O polímero PCL, cedido pelo Instituto Granado de Tecnologia da Poliacrilonitrila - IGTPAN, foi previamente pesado e solubilizado em acetona em banho ultrassônico. Os componentes da fase solúvel (fase orgânica – FO) foram solubilizados em agitador magnético de maneira lenta. Em sequência, a FO foi adicionada, de maneira controlada com auxílio de um conta-gotas, sob a fase aquosa (fase insolúvel – FA – água ou metanol) na presença de um estabilizante de fase (Tween 80). A evaporação do solvente ocorreu *overnight*. Após este procedimento, a amostra foi submetida ao processo de centrifugação a 15000 rpm e lavada com água destilada para remoção das impurezas. As proporções utilizadas em cada grupo estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Especificações dos grupos sintetizados. Fonte: O Autor

Formulação	Não solvente	Solvente
1	Metanol	Acetona
2	Água	Acetna

As análises de MEV foram realizadas em um equipamento EVO-MA10 (Zeiss, Alemanha). A técnica de DLS foi executada em um equipamento Zetasizer (ZetaSizer Nano ZS90, Malvern). O Fluxograma de síntese e testes é representado na Figura 1.

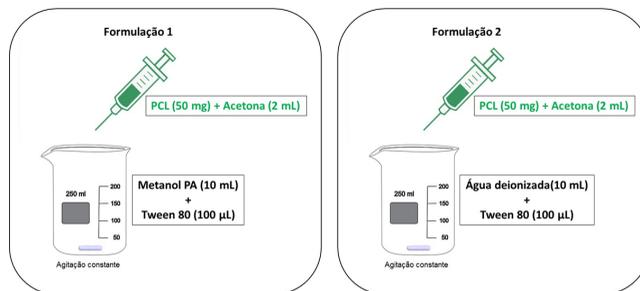
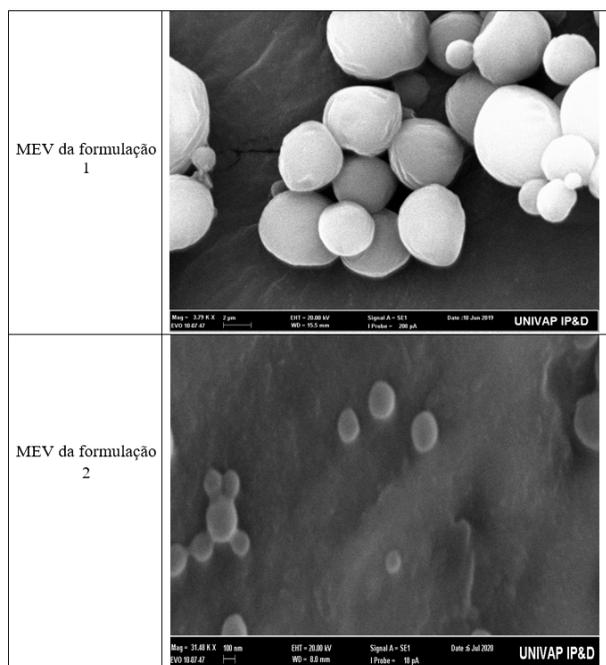


Figura 1. Fluxograma de síntese e caracterização. Fonte: O Autor

Resultados e Discussões

Todos os sistemas poliméricos nanoparticulados de PCL foram desenvolvidos pela técnica de nanoprecipitação. As micrografias obtidas para cada formulação sintetizada estão representadas no Quadro 1.

Quadro 1. Micrografias das nanopartículas de PCL sintetizadas por nanoprecipitação. Fonte: O Autor



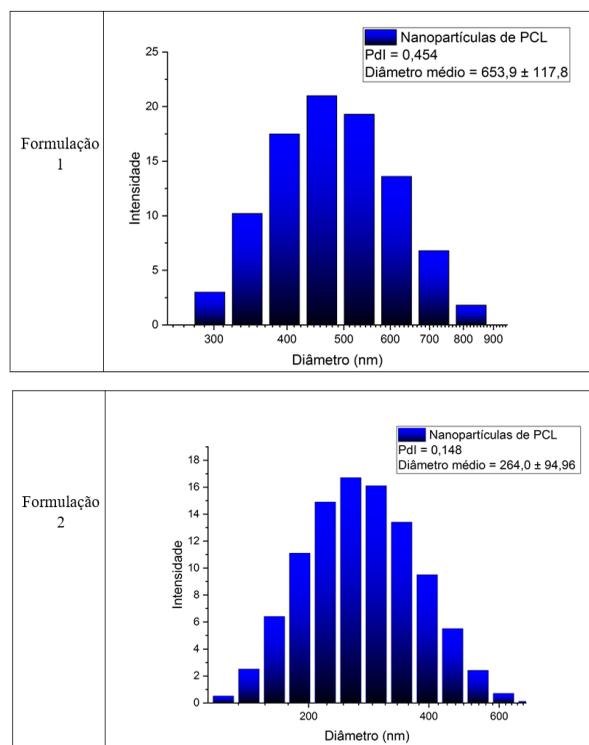
A análise do MEV mostra claramente a formação de nanopartículas uniformes, de formato esférico, com superfície regular e lisa para a formulação 2, sendo essas as características desejáveis para o sistema proposto neste estudo⁹. Já a formulação 1, apresenta partículas com tamanho na escala micrométrica e distribuição heterogênea e não regular, fatores estes que não agregam positivamente para um sistema nanoparticulado.

Uma vez que a razão de volume solvente/não solvente e a concentração de polímero foi mantida constante (ou seja, 0,2 mL e 50 mg, respectivamente), o tamanho das

partículas aumentou gradualmente em quando foi usado álcool (metanol) como não solvente. A este respeito, foi demonstrado anteriormente que a taxa de difusão do solvente no não solvente deve certamente ser considerado, uma vez que quanto maior a taxa de difusão, menor as nanopartículas¹⁰.

O Quadro 2 mostra os resultados das medições por espalhamento dinâmico de luz, que permite a determinação do raio hidrodinâmico da suspensão nanoparticulada.

Quadro 2. Distribuição de tamanho medido por DLS para o sistema nanoparticulado. Fonte: O Autor



A partir das análises do DLS, verificou-se que as nanopartículas desenvolvidas utilizando água como não-solvente possuem um diâmetro hidrodinâmico médio de volume de 264,0 ± 94,96 nm. Elas também mostraram uma distribuição de tamanho estreita (Índice de Polidispersidade (PDI) = 0,148).

Já as nanopartículas sintetizadas pelo uso de metanol como não solvente apresentaram tamanho médio de $653,9 \pm 117,8$ nm com PDI igual a 0,454. A água levou a formação de nanopartículas menores que o metanol, conforme medida de DLS (Quadro 2). Esses tamanhos foram obtidos com reprodutibilidade muito alta (menos de 4% de desvio entre triplicatas) e com índices de polidispersidade que mostram suspensões nanoparticuladas homogêneas (no caso da formulação 2).

Muitos fatores podem influenciar o tamanho das NPs poliméricas, como a composição quali-quantitativa das fases utilizadas no processo de síntese, relacionada a variáveis como tensão superficial, viscosidade e hidrofobicidade¹¹.

O valor numérico de PDI varia de 0,0 (para uma amostra perfeitamente uniforme em relação ao tamanho de partícula) a 1,0 (para uma amostra altamente polidispersa com populações de vários tamanhos de partícula). Valores de 0,2 e abaixo são mais comumente considerados aceitáveis na prática para materiais de nanopartículas à base de polímeros. O tamanho de partícula é um atributo muito crítico de nanocarreadores, que afeta a estabilidade, a eficiência de encapsulamento, o perfil de liberação do fármaco, a biodistribuição, e captação celular¹².

As medidas de DLS permitiram analisar o tamanho médio do sistema nanoparticulado proposto e demonstrar a sua constância no intervalo de tempo com PDI < 0,2 sendo considerado significativa neste estudo.

Sendo assim, o estudo permitiu estabelecer uma rota de síntese para nanopartículas de PCL com condições otimizadas visando o futuro encapsulamento de compostos fotossensíveis ou outros bioativos.

Conclusão

A nanoprecipitação é um método rápido, simples e econômico para a preparação de nanocápsulas que produz nanopartículas monodispersas com tamanhos na escala nanométrica. Além disso, a nanoprecipitação é escalável e os parâmetros envolvidos na nanoprecipitação podem ser facilmente ajustados para controlar o tamanho das nanopartículas produzidas com resultados reproduzíveis.

Referências

1. FESSI, H.; DEVISSAGUET, J.-P.; PUISIEUX, F.; THIES, C., **1992**. Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of nanoparticles. US Patent 593 522.
2. SOUTO, E. B.; SEVERINO P., SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir de polímeros pré-formados: parte II. Polímeros, v. 22, p. 101-106, **2012**. <https://www.scielo.br/j/po/a/MQ8KgmbmVvvgxg75jjmx4DLK/?format=pdf&lang=pt>.
3. SALATIN, S.; BARAR, J.; BARZEGAR-JALALI, M.; ADIBKIA, K.; KIAFAR, F.; JELVEHGARI, M. Development of a nanoprecipitation method for the entrapment of a very water soluble drug into Eudragit RL nanoparticles, Res Pharm Sci, v. 12, p. 1-14, **2017**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333474/pdf/RPS-12-1.pdf>
4. SAHIN, A.; ESENDAGLI, G.; YERLIKAYA, F.; CABAN-TOKTAS, S.; YOYEN-ERMIS, D.; HORZUM, U.; AKTAS, Y.; KHAN, M.; COUVREUR, P.; CAPAN, Y. A small variation in average particle size of PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation leads to considerable change in nanoparticles' characteristics and efficacy of intracellular delivery. Artif. Cells Nanomed. Biotechnol., v. 45, p. 1657-1664, **2017**. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2016.1276924>.
5. PULINGAM, T.; FOROOZANDEH, P.; CHUAH, J. A.; SUDESH, K. Exploring Various Techniques for the Chemical and Biological Synthesis of Polymeric Nanoparticles, Nanomater, v. 12, p. 576-602, **2022**. <https://www.mdpi.com/2079-4991/12/3/576/htm>.
6. BILATI, U.; ALLÉMANN, E.; DOELKER, E. Nanoprecipitation Versus Emulsion-based Techniques for the Encapsulation of Proteins Into Biodegradable Nanoparticles and Process-related Stability Issues, AAPS PharmSciTech, v. 6, p. 594-604, **2005**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750607/pdf/12249_2008_Article_64594.pdf.
7. LINO, R.C.; CARVALHO, S. M.; NORONHA, C. M.; SGANZERLA, W. G.; ROSA, C. G.; NUNES, M. R.; BARRETO, P. L. M. Development and Characterization of Poly-ε-caprolactone Nanocapsules Containing β-carotene Using the Nanoprecipitation Method and Optimized by Response Surface Methodology. Braz. Arch. Biol., v. 63, p. 1-12, **2020**. <https://www.scielo.br/j/babt/a/spfvmmk5nXG7Dw6YxdZKBhd/?lang=en>.
8. SCHUBERT, S.; JR, J.T.D.; SCHUBERT, U.S. Nanoprecipitation and nanoformulation of polymers from history to powerful possibilities beyond poly(lactic acid). Soft Matter, v.7, p.1581–1588, **2011**. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/sm/c0sm00862a>.

9. BARRERAS-URBINA, C. G.; RAMÍREZ-WONG, B.; LÓPEZ-AHUMADA, G. A.; BURRUEL-IBARRA, S. E.; MARTÍNEZ-CRUZ, O.; TAPIA-HERNÁNDEZ, J. A.; FÉLIX, F. R. Nano- and Micro-Particles by Nanoprecipitation: Possible Application in the Food and Agricultural Industries, *Int J Food Prop*, v. 19, p. 1912-1923, **2016**. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10942912.2015.1089279>.
10. MOURDIKOU DIS, S.; PALLARES, R. M.; THANH, N. T. K. Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties, *Nanoscale*, v. 10, p. 12871-12934, **2018**. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2018/nr/c8nr02278j>
11. ZIELINSKA, A.; CARREIRÓ, F.; OLIVEIRA, A. M.; NEVES, A.; PIRES, B.; VENKATESH, D.; DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; EDER, P.; SILVA, A. M.; SANTINI, A.; SOUTO, E. B. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology, *Molecules*, v. 25, p. 3731-3750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824172/>.
12. DANA EI, M.; DEHGANKHOLD, M.; ATAEI, S.; DAVARANI, F. H.; JAVANMARD, R.; DOKHANI, A.; KHORASANI, S.; MOZAFARI, M. R. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems, *Pharmaceuticals*, v. 10, p. 57-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027495/pdf/pharmaceutics-10-00057.pdf>

**Bruna C. S. Pinto, Vitor
L. M. Marmo, Jéssica A.
R. Ambrosio, Andreza R.
Simioni* & Milton B. Junior**

Laboratório de Sistemas Micro e Nanoparticulados, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Av. Shishima Hifumi, nº2911, CEP 12244000, Brasil.

E-mail: simioni@univap.br

Estudo do Efeito da Taxa de Cisalhamento da Solução Reacional na Obtenção de Nanopartículas de Óxido de Zinco

Thainara A. Gouvêa, Aline C. O. Silva & Erika P. Gonçalves

Nanopartículas de óxido de Zinco (ZnO) têm tido crescente interesse nas pesquisas e desenvolvimento, devido a suas características de biocompatibilidade, inércia química e elevada área superficial, tem sido apontado como material promissor para a aplicação nos mais diferenciados ramos industriais; tais como; carreadores de fármacos, sensores ambientais, reforço para compósitos entre outros. Contudo os formatos das partículas são determinantes como requisito para tais aplicações. Neste trabalho, as partículas de ZnO são obtidas via co-precipitação, sendo essa uma das técnicas mais baratas e acessíveis a produção em larga escala. Os parâmetros de processo influenciam no formato final das partículas obtidas, assim estudou-se diferentes velocidades de agitação para a produção das partículas e avaliou-se a forma obtida por microscopia eletrônica de varredura, verificando-se que a taxa de cisalhamento, vinculada à velocidade de agitação mecânica empregada no meio reacional da síntese por co-precipitação implica na variação do formato das partículas formadas.

Palavras-chave: *óxido de zinco; cisalhamento; velocidade de agitação; co-precipitação.*

Zinc oxide nanoparticles (ZnO) have been of increasing interest in research and development, due to their biocompatibility characteristics, chemical inertness and high surface area, it has been pointed out as a promising material for application in the most differentiated industrial branches; such as; drug carriers, environmental sensors, reinforcement for composites, among others. However, the shapes of the particles are crucial as a requirement for such applications. In this work, ZnO particles are obtained via co-precipitation, which is one of the cheapest and most accessible techniques for large-scale production. The process parameters influence the final shape of the particles obtained, so different agitation speeds were studied for the production of particles and the shape obtained by scanning electron microscopy was evaluated, verifying that the shear rate, linked to the speed of mechanical agitation employed in the reaction medium of the synthesis by co-precipitation implies in the variation of the shape of the particles formed.

Keywords: *manangement; ergonomics; productivity; weighing center.*

Introdução

No ápice da Guerra Fria, inúmeros avanços tecnológicos e científicos foram desenvolvidos e, especificamente em 1959, o termo “nanotecnologia” foi apresentado por Richard Feynman¹. As dimensões das nanopartículas variam de 10-1000 nm de diâmetro, assim, elas possuem diâmetro suficientemente pequeno para diferenciação mensurável das suas propriedades físicas e químicas do material em estado bruto². De forma geral, elas possuem uma elevada área superficial o que resulta na maior reatividade das nanopartículas quando comparada às partículas maiores.

Com a possibilidade de controle das dimensões e morfologia das estruturas obtidas a nanotecnologia vem emergindo rapidamente, apresentando-se promissora para aplicações em várias áreas da ciência e tecnologia, sendo são amplamente empregadas no campo da física, química, biologia, medicina, alimentação e agricultura.³

As nanopartículas (NP's) de óxido metálico, especialmente óxido de zinco (ZnO), são de interesse significativo devido à possibilidade de elevada produtividade e baixo custo. À temperatura ambiente o ZnO não é tóxico, termicamente estável, biocompatível e eletroquimicamente ativo como material semicondutor de óxido tecnológico.^{4,6}

ZnO NPs além de apresentar propriedades antibacterianas, anticorrosivas, antifúngicas e UV propriedades de filtragem mostram perspectivas promissoras para drogas anticancerígenas/-entrega de genes, imagem celular, biosensing e assim por diante⁷.

A forte propriedade de absorção de UV do ZnO o torna um componente de cosméticos e loções de proteção solar⁸. Além disso, o antibacteriano superior, antimicrobiano e excelente UV propriedades de bloqueio de ZnO NPs facilitam seu uso em purificadores de água e em têxteis⁹. Além destes, o óxido de zinco também é usado em produção de concreto, fotocatalise, eletrônica, eletrotecnologia indústrias, etc.

Entre os vários métodos, a coprecipitação é o mais conveniente, fácil e econômico para a produção de várias NPs de óxidos metálicos com alto rendimento e pureza. O processo não exige complexos parâmetros, equipamentos sofisticados, insumos dispendiosos ou grande área de espaço para instalação da planta industrial.

Neste método, a solução precursora formada por sais de metais é primeiro tratado com agente precipitante, uma solução alcalina para obter os precipitados que é posteriormente lavado para remover as impurezas e seco para obter pó sólido.¹⁰

O presente estudo tem como objetivo avaliar a influência do cisalhamento no meio reacional gerado pelo intensidade de agitação para sintetizar nanopartículas de Óxido de Zinco (ZnO_ NP's).

Materiais e Métodos

A síntese das nanopartículas foi realizada por co-precipitação, a metodologia foi adaptada pelo descrito na literatura^{11,12}. Para a avaliação da influência do cisalhamento da solução a agitação do meio reacional foi variada. As condições de síntese estão apresentadas na Figura 01.

Ambas soluções foram preparadas em etanol. A solução de nitrato de zinco foi submetida a agitação, após a estabilização da velocidade adicionou-se a solução de hidróxido de potássio ao meio reacional. Após a adição de toda a solução a agitação foi mantida constante durante 12 minutos.

As nanopartículas produzidas foram separadas do sobrenadante por centrifugação à 15000 RPM, os resíduos de reação foram retirados por lavagem com água deionizada e centrifugadas à 15000 RPM por 3 vezes. As amostras foram secas em temperatura ambiente por 48 horas.

A morfologia das partículas foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura.

PROTOCOLO 1	PROTOCOLO 2	PROTOCOLO 3	PROTOCOLO 4
Zn(NO ₃) ₂ (0,4 mol.L ⁻¹)			
KOH (0,8 mol.L ⁻¹)			
Velocidade de agitação: 1500 RPM	Velocidade de agitação: 3000 RPM	Velocidade de agitação: 6000 RPM	Velocidade de agitação: 12000 RPM

Figura 1. Condições de Síntese das nanopartículas. Fonte: O Autor

Resultados e Discussão

O produto obtido nas sínteses realizadas, após a secagem, apresentou coloração branca em forma de pó solto, porém observou-se que nas partículas obtidas pelos protocolos 3 e 4 apresentaram maior fluidez quando comparadas às obtidas pelos protocolos 1 e 2. Este comportamento pode ser explicado a partir da análise das imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura, Figura 2.

O tamanho, formato e características superficiais influenciam a fluidez de pós cerâmicos. Tamanhos reduzidos de partículas, superfícies e formatos irregulares reduzem a fluidez devido à elevada energia de coesão.¹³ Nos pós obtidos pelo protocolo 4, Figura 2 (d), mesmo que possuam tamanho nanométricos, o que pode ser responsável pela queda na fluidez dos pós, o formato esférico das partículas favorece esta propriedade, o que não foi observado pelas partículas obtidas nos protocolos 1 e 2 que também possuem tamanhos nanométricos, porém têm formato cúbico e placas finas respectivamente.

A nucleação é o estágio inicial de formação e uma nova fase. A formação de cristais em meio fluido com o surgimento de fase sólida acontece a partir da organização de maneira estável, dos íons dentro de uma fase líquida. A organização destas espécies química ocorre a partir de uma orientação preferencial.¹⁴ O óxido de zinco possui formas polimórficas, podendo se cristalizar nas estruturas do tipo blenda de zinco, sal gema e wurtzita, sendo esta última a fase termodinamicamente mais estável em condições ambiente.¹⁵ O processo de nucleação inicia-se com a formação de cristais nanométricos, que ao atingirem o tamanho crítico (termodinamicamente estável), passam a crescer pela deposição de novos íons na superfície. Assim, o processo de nucleação e crescimento pode ser favorecido pelo baixo cisalhamento do meio fluido, pois essa condição favorece os choques efetivos e a mobilidade ordenada dos íons até a superfície dos núcleos formados, resultando na formação de partículas maiores.¹⁴

As imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura indicam que taxa de cisalhamento empregada na agitação do meio reacional impacta diretamente no formato e tamanho das partículas formadas. O aumento da velocidade de agitação do meio implica em maiores tensões cisalhantes no meio fluido. Com a aplicação de agitação de 1500 rpm, protocolo 1, Figura 2a, os cristais formados tem características cúbicas e dimensões na escala nanométrica, aproximadamente 200 nm. O aumento da velocidade de agitação do meio para 3000 rpm, protocolo 2, Figura 2b, permite a formação de partículas com formato de placas finas nanométricas. Com agitação vigorosa, a partir de 6000 rpm, houve a esferificação dos pós obtidos. Na Figura 2c, observa-se partícula esférica com superfície rugosa com tamanho na escala micrométrica. A rugosidade superficial possivelmente é resultado da coalescência das placas formadas inicialmente no processo de crescimento dos núcleos. O aumento do cisalhamento do meio reacional, Figura 2d, resulta em uma menor taxa de nucleação, o que favorece a formação de partículas menores, sem que haja possibilidade do desenvolvimento das estruturas cúbicas e placas.

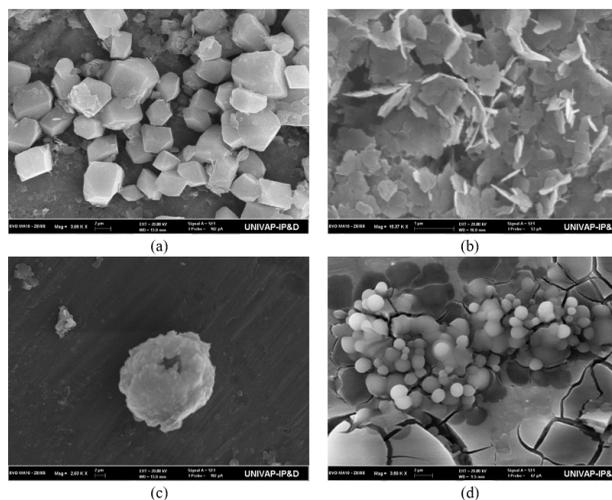


Figura 2. Resultado das análises da MEV

Conclusão

A condição de cisalhamento do meio reacional causada pela velocidade de agitação mecânica empregada nas sínteses de nanopartículas de ZnO por co-precipitação exerce grande influência no formato das partículas formadas. Pelos estudos realizados por microscopia eletrônica de varredura pode-se verificar que é possível o controle do formato das partículas controlando-se a velocidade de agitação, o que torna-se promissor, visto que o ZnO tem sido empregado em diversos ramos do desenvolvimento, e a forma das partículas poderá impactar nas propriedades requeridas para cada aplicação.

Referências

1. ABDELRAHIM, S.I.; ALMAGBOUL, A.Z.; OMER, M.E.A.; ELEGAMI, A. Antimicrobial activity of Psidium guajava L. *Fitoterapia* 73, 7–8, 713-715. **2002** DOI: 10.1016/s0367-326x(02)00243-5
2. ISO. Occupational ultrafine aerosol exposure characterization and assessment. Draft technical report number 6. ISO/TC146 Particle size selective sampling and analysis. **2004**.
3. WANG, Y.; WANG, J.; WU, DENG, X.; WEN, T.; CHEN, C.; ZHANG, H.; LIU, Y.; JIAO, Z. J. *Nanosci. Nanotechnol.* 10, 7121. **2010** DOI: 10.1166/jnn.2010.2824
4. KUMAR, N.; SRIVASTAVA, A. Green photoluminescence and photoconductivity from screen-printed Mg doped ZnO films. *Journal of Alloys and Compounds.* 735, 25. **2018** DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.11.024
5. KUMAR, N.; SRIVASTAVA, A. Tuning NBE emission and optical band gap of nanocrystalline ZnO thin films using Fe dopant – *Materials Today: Proceeding* – 5, 3,1, 9089-9093. **2018**. DOI: 10.1016/j.matpr.2017.10.025
6. SHUKLA, R.K.; KUMAR, N.; SRIVASTAVA, A.; PANDEY, A.; PANDEY, M. Optical and sensing properties of Al doped ZnO nanocrystalline thin films prepared by spray pyrolysis. *Materials Today: Proceeding.* 5, 3, 1, 9102-9107. **2018** DOI: 10.1016/j.matpr.2017.10.027
7. JIANG, J.; PI, J.; CAI, J. The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Bioinorganic Chemistry and Applications.* **2018** DOI: 10.1155/2018/1062562
8. NEWMAN, M. D.; STOTLAND, M.; ELLIS, J. I. The safety of nanosized particles in titanium dioxide- and zinc oxide-based sunscreens - *Journal of the American Academy of Dermatology.* 61, 4, 685-692. **2009** DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.051
9. HATAMIE, A.; KHAN, A.; GOLABI, M.; TURNER, A. P. F.; BENI, V.; MAK, W. C.; SADOLLAHKHANI, A.; ALNOOR, H.; ZARGAR, B.; BANO, S.; NUR, O. AND WILLANDER M. Zinc Oxide Nanostructure-Modified Textile and Its Application to Biosensing, Photocatalysis, and as Antibacterial Material - *Langmuir* 31 10913–10921. **2015**. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b02341
10. SINGH, T. A.; DAS, J.; SIL, P. C. Zinc oxide nanoparticles: A comprehensive review on its synthesis, anticancer and drug delivery applications as well as health risks - *Advances in Colloid and Interface Science.* 286,102317. **2020** DOI: 10.1016/j.cis.2020.102317
11. THAMBIDURAI, S.; GOWTHAMAN, P.; VENKATACHALAM, M.; SURESH, S. Natural Sunlight Assisted Photocatalytic Degradation of Methylene Blue by Spherical Zinc Oxide Nanoparticles Prepared by Facile Chemical Co-Precipitation Method. *Optik.* 207, 163865. **2020** DOI: 10.1016/j.ijleo.2019.163865
12. KATIYAR, A.; KUMAR, N. AND SRIVASTAVA, A. Optical properties of ZnO nanoparticles synthesized by coprecipitation method using LiOH. *Materials Today: Proceedings* 5 9144–9147. **2018** DOI: 10.1016/j.matpr.2017.10.034
13. RAHAMAN, M. N. *Ceramic Processing and Sintering – 2ª Ed – CRC Press.* ISBN: 0824709888. **2003**
14. CALLISTER Jr., W. D.; RETHWISCH, D. G. *Ciência e Engenharia de Materiais - Uma Introdução.* 10ª Ed. LTC. ISBN: 8521637284
15. REED, J. S. *Principles of Ceramics Processing.* 2ª Ed. John Wiley & Sons. ISBN-10: 978-0-471-59721-6

**Thainara A. Gouvêa,
Aline C. O. Silva & Erika P.
Gonçalves*.**

Laboratório de Tecnologia em Híbridos e Compósitos, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Av. Shishima Hifumi, nº2911, CEP 12244-000, Brasil.

*E-mail: erika@univap.br

Transferência de Tecnologia e Inovação da Indústria Farmacêutica

David A. Silva, Jéssica M. Araújo, Osmar N. Silva & José L.R. Martins

A inovação tecnológica, é considerada como essencial nas estratégias de diferenciação, competitividade e crescimento dos negócios. Dentre os setores que mais investem em desenvolvimento de novos produtos encontra-se a indústria farmacêutica. A compreensão acerca dos fatores críticos do processo de transferência de tecnologia, auxilia as empresas e universidades e contribui para a disseminação do conhecimento. O presente trabalho visa apresentar a transferência de tecnologia e os processos que a envolvem, dando maior enfoque no contexto farmacêutico industrial. Para tal foi feita uma análise contextual acerca do setor farmacêutico e uma retomada histórica, apresentando os principais acontecimentos que definiram o contexto atual.

Palavras-chave: *inovação tecnológica; setor farmacêutico; transferência de tecnologia.*

Technological innovation, considered essential in the techniques of evaluation, competitiveness and business growth. Among the sectors that most invest in the development of new products is the pharmaceutical industry. Understanding the critical factors of the technology transfer process, helping companies and universities and contributing to the dissemination of knowledge. The work aims to present technology transfer and the processes that involve it, focusing on the industrial pharmaceutical context. To this end, a contextual analysis of the pharmaceutical sector and a historical resumption of the sector was made, presenting the main events that defined the current context.

Keywords: *technological innovation; pharmaceutical sector; technology transfer.*

Introdução

A inovação é um fenômeno socioeconômico proeminente que envolve mudanças e empreendedorismo e não, como muitos acreditam, como sendo de caráter predominantemente técnico (SILVA, 2021).

Assim sendo, a inovação, especialmente a inovação tecnológica, é considerada como essencial nas estratégias de diferenciação, competitividade e crescimento dos negócios. A adoção de estratégias e práticas inovadoras pelas empresas está intimamente relacionada à busca por diferenciação que seja capaz de produzir produtos e serviços para o mercado, resultando em uma vantagem competitiva sustentável em relação a seus competidores (FUCK; VILHA, 2011). A inovação tecnológica deve promover um ambiente favorável à ciência com impacto direto e indireto no setor produtivo, principalmente através dos setores de pesquisa, desenvolvimento e inovação gerados em torno das empresas (TURCHI; MORAIS, 2017).

A inovação tecnológica não é resultado apenas de investimentos financeiros por parte das empresas. Existem outros componentes relevantes, como o empreendedorismo inovador, a pesquisa científica e tecnológica, a invenção, o desenvolvimento tecnológico, a extensão tecnológica, a comunicação social, os mecanismos de estímulos fiscais e financeiros, a educação em diversos níveis, a gestão do conhecimento e o gerenciamento de programas e projetos. Assim sendo, existem fatores internos e externos às empresas e demais instituições envolvidas no processo. (PLONSKI, 2005).

Um dos desafios da Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I) é favorecer uma maior articulação entre esses atores. Alguns percalços no contexto das economias emergentes e em desenvolvimento, como a falta de integração entre empresas e pesquisadores, além de ressaltar também que a falta de investimentos para potencializar o desenvolvimento tecnológico e inovação contínua, segue sendo uma das principais barreiras para acelerar o crescimento econômico e melhorar o índice de desenvolvimento humano (IDH) (BUAINAIN & SOUZA, 2019).

Desta maneira é possível identificar que a política de inovação ainda não descobriu sistematicamente o papel de outras ferramentas e as várias maneiras pelos quais a demanda privada afeta a inovação. As abordagens no âmbito da inovação possuem um número limitado, embora crescente, de contratos públicos e contratos pré-comerciais, não havendo solidez em políticas explícitas para melhorar a inovação e pedir novas soluções. A percepção de que a interação inteligente e contextualizada de medidas baseadas em demandas, com uma mudança de mix ao longo tempo, pode proporcionar aceitação e difusão além de vincular-se à inovação, mas, as políticas baseadas em demandas precisam manter os incentivos ao longo do tempo (VIEIRA; SANTOS, 2020).

Diante do exposto, a eficiência tecnológica de um país é definida pela capacidade de gerar e introduzir inovações no mercado e desempenha um papel fundamental na dinâmica do desenvolvimento econômico nacional. No entanto, seu alcance exige uma combinação de vários fatores: investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação, base científica sólida, interação entre empresas e Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação (ICTs), promovendo a criação de redes e alianças estratégicas, além da atuação do Estado como um facilitador e articulador (BRAGA; COSTA, 2016).

Dentre os setores que mais investem em desenvolvimento de novos produtos encontra-se o farmacêutico, com destaque na indústria farmacêutica, considerada intensiva em capital e ciência (science based). Ao longo de sua história, apresenta ritmo acelerado de inovações implementadas, principalmente, científicas, acadêmicas e hospitalares. O lançamento de novos produtos se constitui em elemento central no padrão de competição, justificando a importância da inovação tecnológica para as empresas do setor. Concomitante a isso, o fato de ser uma indústria baseada em conhecimento, faz com que ela seja uma forte indutora e difusora de tecnologias avançadas (FILHO; CAPANEMA, 2010).

Sendo assim, os contextos sociais e econômicos são permeados pelo desenvolvimento, incorporação e utilização de tecnologias também nos sistemas de saúde, bem como,

a sua sustentabilidade, advindos da contínua produção de bens e consumo. Mudanças no perfil epidemiológico, o crescimento contínuo dos gastos em saúde e a produção cada vez maior de novas tecnologias tem gerado uma demanda de atenção em que há a necessidade da articulação entre os setores envolvidos na produção, incorporação e utilização de tecnologias nos sistemas de saúde (VIANA et al., 2011).

O Mercado Farmacêutico no Brasil

Segundo estudos desenvolvidos pelo GUIA INTERFARMA 2019, calcula-se que o mercado farmacêutico brasileiro faça uma movimentação entre US\$ 39 e 43 bilhões no ano de 2023, vendendo cerca de 238 milhões de doses. No que diz respeito ao faturamento, é provável que o mercado nacional esteja bem equilibrado, levando em conta os medicamentos de referência, os similares, os medicamentos que não precisam necessariamente de prescrição e os medicamentos genéricos. Calcula-se que o país suba duas posições até o ano de 2023 no ranking mundial de mercados farmacêuticos (INTERFARMA, 2021).

Diante da constante evolução do setor farmacêutico, desenvolver e aprimorar a capacidade tecnológica da indústria é de extrema importância, sendo que um dos caminhos possíveis para alcançar este objetivo se dá por meio da Transferência de Tecnologia. Uma boa compreensão acerca dos fatores críticos do processo de transferência de tecnologia, auxilia as empresas e universidades a implantarem mais eficazmente os projetos de transferência, o que contribui para a disseminação do conhecimento (DINIZ, D.M.; CRUZ, M.A.; CORREA, V.S., 2018). Em virtude da complexidade de movimentações e inovações tecnológicas, torna-se necessário a implantação de modelos de gestão de inovação versáteis e neste sentido, a expansão da indústria farmacêutica nacional deve ser a partir do desenvolvimento de tecnologias próprias ou adquirindo tecnologias de outras instituições financeiras (LOPES, 2019).

De modo geral a indústria farmacêutica é composta basicamente por dois tipos de empresas: o grupo de empresas maiores, que detém o direito de grande parte das patentes de fármacos novos; e o grupo das empresas em crescimento,

chamadas de empresas emergentes, normalmente responsáveis pela produção de fármacos com patente de domínio público. O grupo das grandes empresas cresceu e se desenvolveu utilizando-se da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos como molas propulsoras (TEIXEIRA, 2014).

As últimas décadas foram marcadas por importantes mudanças nas empresas multinacionais especializadas em biotecnologia que notavelmente assumiram um protagonismo no desenvolvimento de produtos na área e passaram a vender tecnologias para grandes indústrias farmacêuticas (LOPES, 2016).

O Polo Farmoquímico de Anápolis

O pólo farmacêutico do estado de Goiás, mais especificamente, o Distrito Agro Industrial de Anápolis (DAIA) reúne empresas de diversos segmentos, dentre as principais encontra-se as indústrias farmoquímicas, que apresenta alguns números significativos: segundo o IBGE (2010) foi relatado um crescimento expressivo de 190,2% em 2009, o que coloca Goiás na terceira posição no ranking nacional, estando atrás apenas dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, respectivamente (IBGE, 2010).

O DAIA foi construído com incentivos governamentais, e concentra, além de firmas de vários segmentos, instituições de pesquisa e gestão, sindicatos e federações. A cooperação entre empresas e governo, tem fomentado políticas públicas para incentivo à pesquisa e inovação, sendo a ANVISA, FINEP, BNDES, CNPQ importantes órgãos governamentais (SANTOS, 2010).

Em Anápolis, o setor farmoquímico conta com laboratórios produtores de fármacos para uso humano e animal, além disso, destaca-se indústrias fornecedoras de embalagens, cartonagem, blisters, máquinas e equipamentos e serviços diversos, um instituto de gestão e tecnologia farmacêutica, sete instituições de nível superior, um sindicato patronal das indústrias farmacêuticas e um núcleo da FIEG (SANTOS, 2010).

A vocação ao comércio e à indústria, tem contribuído para o bom desempenho de Anápolis frente ao crescente economia goiana. A dificuldade referente ao processo de desenvolvimento tecnológico e incremental por parte das indústrias farmoquímicas instaladas no DAIA, bem como a baixa oferta de profissionais qualificados em nível de pesquisa, motivou um grupo de

professores e pesquisadores a criar o o Mestrado Profissional em Ciências Farmacêuticas.

História da Abertura do Mestrado Profissional em Ciências Farmacêuticas da UniEVANGÉLICA

O grupo que originou a proposta do Mestrado Profissional em Ciências Farmacêuticas, surgiu no curso de Farmácia da UniEVANGÉLICA, e foi agregando pessoas por meio de parcerias construídas no período de formação dos docentes em programas de *Stricto Sensu*. Além da Farmácia, havia profissionais da Biologia e Biomedicina que também buscavam estabelecer relações de pesquisa, entretanto necessitava de investimento em recursos humanos capacitados para imprimir algo consistente.

Em 2016 buscamos agregar um grupo de pesquisadores que atuavam tanto na Farmácia como na Biologia e Biomedicina, e pesquisava em áreas afins com o intuito de criar uma proposta inovadora que pudesse contribuir com a formação de Mestres.

Com o apoio institucional, este grupo se fortaleceu e a Mantenedora se convenceu da importância de um Programa nesta área, especialmente devido a sua natureza histórica na área educacional, e estabeleceu uma política de investimento o que possibilitou a contratação de profissionais para completar o grupo e a implantação de Laboratórios específicos para o *Stricto Sensu*.

Mesmo que internamente, o curso de Farmácia vem promovendo ações de modo a encorajar a pesquisa em diferentes áreas da graduação, as pesquisas servem de norte para a graduação, porque destaca, além de outros aspectos, a possibilidade de conhecimento das metodologias e técnicas para a preparação de trabalhos acadêmicos e científicos. O curso também lança mão de incentivos da instituição para os acadêmicos, como bolsas PIBIC, Editais do CNPq e FUNADESP, para que desde os primeiros períodos de formação acadêmica sejam levados a pesquisar.

Diante desse contexto, implantar o Mestrado Profissional em Ciências Farmacêuticas PPGCF – UniEVANGÉLICA

representou um marco para a região Centro-Oeste, haja vista que descentralizou a pesquisa, levando em conta o coletivo e, ainda, privilegiando outros aspectos que não só os da situação local. A oferta desse mestrado profissional priorizou às pesquisas em saúde identificadas na agenda nacional e internacional, formando um pesquisador capaz de atuar na prática, na docência, na produção científica e na pesquisa e Desenvolvimento de Produção.

Conclusão e Direções Futuras

Este estudo fornece uma visão especializada em áreas de ênfase que merecem consideração na formação de estudantes de pós-graduação. Ao identificar conhecimentos e habilidades de ponta necessários para o sucesso nas ciências farmacêuticas, os programas de treinamento de pós-graduação podem desenvolver melhor currículos que acompanhem as necessidades contemporâneas da força de trabalho.

Para causar impacto, é importante analisar como as dinâmicas diferenciadas de campos mais amplos afetam e estruturam oportunidades e limitações do que pode ser alcançado e as divergências e lutas sobre o que (pode) não ser alcançado. Estudar isso em profundidade requer a colaboração de atores que lutam por mudanças que estão envolvidos em projetos concretos, bem como com especialistas de várias disciplinas. Convidamos e acolhemos essas colaborações e oferecemos nossa experiência e perspectivas interdisciplinares.

O presente estudo aponta fortes evidências de que a inovação tecnológica é fundamental para o desenvolvimento e crescimento econômico local e regional. O setor farmacêutico está em constante evolução sendo necessário usufruir desta perspectiva de mercado criando um ambiente favorável à geração de novas oportunidades empreendedoras. O profissional farmacêutico atua na fronteira do conhecimento científico contribuindo de maneira decisiva para o avanço da ciência em medicamentos e seus correlatos. Vários são os desafios e os caminhos ainda a serem percorridos, e o PPGCF da UniEVANGÉLICA em colaboração com a indústria local tem colocado tais discussões dentro desta agenda e oferecemos nossa perspectiva, além de nomear e enquadrar essas atividades

em termos de inovação farmacêutica e social, não apenas buscamos despertar mais interesse nessas questões, mas também esperamos contribuir ativamente para elas por meio da solução de problemas locais e compartilhamento de conhecimento. Também buscamos contribuir, engajando-nos com atores locais para discutir nossas descobertas.

No entanto, sabemos que para causar impacto, é importante analisar como as dinâmicas diferenciadas de campos mais amplos afetam e estruturam oportunidades e limitações do que pode ser alcançado e as divergências e lutas sobre o que (pode) não ser alcançado. Estudar isso em profundidade requer a colaboração de atores que lutam por mudanças que estão envolvidos em projetos concretos, bem como com especialistas de várias disciplinas.

Referências

1. BRAGA, P. S. C.; COSTA, L. S. A implantação de um núcleo de inovação tecnológica: a experiência da Fiocruz. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, n. 4, v. 10, **2016**.
2. BUAINAIN, A. M.; SOUZA, R.F. Propriedade intelectual e desenvolvimento no Brasil – Rio de Janeiro: Ideia D; ABPI, **2019**.
3. CZELUSNIAK, V.A.; DERGINT, D.E.A.; RIBEIRO, M.C.P.; CZELUSNIAK, D.J. A propriedade intelectual e as políticas de comércio internacional. *Revista de Tecnologia e Sociedade*, v.7, n.13 **2011**.
4. DIAS, A.A., & PORTO, G.S. Gestão de Transferência de Tecnologia na Inova Unicamp. *Revista de Administração Contemporânea*, v.17, n.3, art. 1, p. 263-284, **2013**.
5. DINIZ, D. M.; CRUZ, M. A.; CORRÊA, V. S. Fatores Críticos da Transferência de Conhecimento entre Universidade e Empresa (U-E). *READ. Revista Eletrônica de Administração*, v. 24, n. 2, p. 230-252, **2018**.
6. FILHO, P.L.P.; CAPANEMA, L.X.L. A cadeia farmacêutica nacional e o desafio da inovação: possibilidades para a atuação do BNDES e outros agentes. XXX Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Maturidade e desafios da Engenharia de Produção: competitividade das empresas, condições de trabalho, meio ambiente. São Carlos, SP, Brasil, 12 -15 de outubro de **2010**.
7. FLEISCHER, Frederico. *Patentes Farmacêuticas e Direito à Vida*. Curitiba. Ebook Kindle, **2015**.
8. FUCK, M. P.; VILHA, A. M. “Inovação Tecnológica: da definição à ação” *Contemporâneos: Revista de Artes e Humanidades (Online)*, v.9; p. 1-21, **2011**.
9. HASENCLEVER, Lia et al. *Economia Industrial de Empresas Farmacêuticas*. Rio de Janeiro: E-papers, **2010**.
10. INTERFARMA. Indústria farmacêutica segue crescendo em ritmo acelerado **2020**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/industria-farmacautica-segue-crescendo-em-ritmo-acelerado/> Acesso em: 26/09/2022.
11. LIMA DE OLIVEIRA, W.; OLIVEIRA, J. R. M. D. DE S.; CAMPOS JÚNIOR, J. M. DE; MATOS, P. DE O. Encomendas tecnológicas em processos de obtenção de sistemas complexos de defesa. *Coleção Meira Mattos: revista das ciências militares*, v. 15, n. 5. **2021**.
12. LOPES, C. N. C. Transferência de tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2016**. Disponível em: Acesso em: 01/07/ 2020.
13. LOPES, S.L.A.R. Avaliação da Gestão de Transferência de Tecnologia nas Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação do Brasil. 129 f. Tese (Doutorado) - Curso de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia Para Inovação (Profnit), Universidade de Brasília, Brasília, **2019**.
14. ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO (OCDE). **2005**. Manual de Oslo: Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação. 3ª ed., Rio de Janeiro, FINEP. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/4639.html>. Acesso em: 15/03/2012.
15. PLONSKI, G.A. Bases para um movimento pela inovação tecnológica no Brasil. *São Paulo em perspectiva*, v. 19, n. 1, p. 25-33, **2005**.
16. PRYSTHON, C.; SCHMIDT, S. Experiência do Leaal/UFPE na produção e Transferência de Tecnologia. *CI.Inf. Brasília, Brasília, DF*, v. 31, n. 1, jan.-abr. **2002**.
17. SANTOS, E.P. Universidade do vale do rio dos sinos – Unisinos o contexto institucional do polo farmacêutico em goiás: cooperação e competição, SÃO LEOPOLDO, **2010**.
18. SILVA, L.C.S., KOVALESKI, J.L., GAIA, S., GESIL, S.A.S., & CATEN, C.S.T. Processo de transferência de tecnologia em universidades públicas brasileiras por intermédio dos núcleos de inovação tecnológica. *Revista Interciência*, v. 40, n.10, p.664 – 669, **2015**.
19. SILVA, O.N. A hélice quádrupla como motor propulsor da inovação e desenvolvimento de Anápolis, Goiás, Brasil, *Revista Processos Químicos*, v. 15 n. 29, **2021**.
20. TAKAHASHI, V. P. Capacidades tecnológicas e transferência de tecnologia: estudo de múltiplos casos da indústria farmacêutica no Brasil e no Canadá. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica). Escola de Engenharia de São Carlos, **2002**.

21. TEIXEIRA, A. A Indústria Farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos. Orientador: Eduardo Strachman. **2014**. Tese (Doutorado) - Curso de Faculdade de Ciências e Letras, Departamento de Economia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, **2014**.
22. TORRES, R. L.; HASENCLEVER, L.; NASCIMENTO, T. C. Avaliação das capacidades tecnológicas e das estratégias de aprendizado na indústria farmacêutica para a produção de medicamentos biológicos. In: HASENCLEVER, L. et al. Vulnerabilidades do complexo industrial da saúde: reflexos das políticas industrial e tecnológica na produção local e assistência farmacêutica. Rio de Janeiro: E-papers, p. 25-52, **2018**.
23. TURCHI, L.M.; MORAES, J. M (Org.). Políticas de apoio à inovação tecnológica no Brasil: avanços recentes, limitações e propostas de ações. Brasília: Ipea, **2017**, p. 47-80.
24. URIAS, E. A indústria farmacêutica brasileira: um processo de coevolução de instituições, organizações industriais, ciência e tecnologia. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Geociências. Campinas, 104p. **2009**.
25. VIANA, A.L.A.; IOZZI, F.L.; ALBUQUERQUE, M.V.; BOUSQUAT, A. Healthcare, development and technology innovation: a new investigation field. Lua Nova, São Paulo, v. 83, p.41-77, **2011**.
26. VIEIRA, F.S.; SANTOS, M.A.B. O setor farmacêutico no Brasil sob as lentes da conta-satélite de saúde. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Ipea **2020** DOI: <http://dx.doi.org/10.38116/td2615>. & Sons. ISBN-10: 978-0-471-59721-6

David A. Silva, Jéssica M. Araújo, Osmar N. Silva & José L.R. Martins*

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas,
Universidade Evangélica de Anápolis, University City, 75083-
515 Anápolis-GO, Brazil.

*E-mail: jose.martins@docente.unievangelica.edu.br

A Importância dos Mestrados Profissionais e Inovação Tecnológica

Margarete C. L. Erbe & José L. R. Martins

A criação de novos programas de pós-graduação necessita considerar que a qualidade do ensino não deve passar apenas por indicadores de desempenho comparativos, hierarquizando os Programas de Pós-Graduação, sejam eles Profissionais ou Acadêmicos. Sejam Instituições de Ensino Superior públicas ou particulares o viés socioeconômico deve ser prioritário, justificado pelas características da população brasileira. A busca pela qualidade de ensino e pesquisa oferecida pelos Mestrados Profissionais é evidenciada pela demanda crescente de oferta e procura desta modalidade de aprendizado. Pesquisas vinculadas aos desafios da profissão, demandas de cunho científico e titulação são excelentes atrativos que resulta na obtenção do reconhecimento profissional.

Palavras-chave: *mestrados profissionais; inovação tecnológica; qualificação de mão-de-obra.*

The creation of new graduate programs needs to consider that the quality of education should not only go through comparative performance indicators, prioritizing Graduate Programs, whether Professional or Academic. Whether public or private Higher Education Institutions, the socioeconomic bias should be a priority, justified by the characteristics of the Brazilian population. The search for the quality of teaching and research offered by Professional Masters is evidenced by the growing demand for supply and demand for this type of learning. Research linked to the challenges of the profession, scientific demands and degrees are excellent attractions that result in obtaining professional recognition.

Keywords: *professional masters; technological innovation; labor qualification.*

Introdução

Esta é uma reflexão sobre a responsabilidade das Instituições de Ensino Superior (IES) na criação e apoio aos “Programas de Pós-Graduação Profissional”. Busca discutir as necessidades do Plano de Desenvolvimento das Instituições de Ensino Superior (IES) e da elaboração de estratégias do Plano Educacional, com a inclusão do perfil do profissional que está em formação para atuar no interesse do município, região, estado e federação. Questiona qual a autonomia das IES para a criação, manutenção, monitoramento e injeção de recursos nos Programas de Pós-graduação.

Desenvolvimento

Frente a uma necessidade de qualificação de mão-de-obra que atenda a um mercado de trabalho cada vez mais exigente, justifica-se a importância da pós-graduação, em especial os Mestrados Profissionais.

O esforço social que ocorre para a manutenção do ensino público e privado, deveria fazer com que a IES tivesse como sua, a responsabilidade da realização de pesquisas e inovação tecnológica em consonância com os interesses municipal, regional, estadual e federal. Controles e distribuição de recursos para a pesquisa, vinculado à qualidade, benefício, alcance e divulgação deveriam ser efetuados pela própria IES, se consolidando, desta forma como um Centro de Referência nas áreas apoiadas, não se distanciando do desenvolvimento socioeconômico regional.

A criação, por parte da IES, de novos programas de pós-graduação necessita considerar que a qualidade do ensino não deve passar apenas por indicadores de desempenho comparativos, hierarquizando os Programas de Pós-Graduação, sejam eles Profissionais ou Acadêmicos, distante de uma discussão necessária sobre a pesquisa. Quem detém as informações para distinguir a qualidade ou necessidade de um curso? Sejam IES públicas ou particulares o viés socioeconômico deve ser prioritário, justificado pelas características da maioria da população brasileira.

Para o desenvolvimento e manutenção dos programas, as IES estão reféns da Coordenação de Aperfeiçoamento

de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que, detentora de recursos oriundos do Ministério da Educação (Art. 46, Lei no 9.394/1996) e com uma métrica de indicadores comparativa entre seus pares, exerce o controle pelo credenciamento das IES, pela autorização e reconhecimento, sempre temporários, de cada curso. Todos os Programas de Pós-Graduação das IES buscam atingir uma classificação cada vez mais alta na escala de avaliação da CAPES. Os Programas Acadêmicos estão em busca do nível 7 e conseqüentemente de mais recursos, pois os editais e concessão de bolsas estão vinculados a este critério. Os Programas Profissionais estão em busca do nível 5 (nível máximo a ser obtido e estabelecido para os Programas Profissionais) e como recompensa fica feliz em não ser descredenciado e, alcançando o nível 4, poderá propor a criação de Doutorado Profissional. Observa-se que a distinção de ações por parte da CAPES e conseqüentemente por parte de muitas IES frente aos Programas Profissionais está atrelada pela ausência institucionalizada de liberação de recursos, destacando-se a impossibilidade de participação em diversos editais, pois estes são direcionados aos Programas Acadêmicos. Frisando novamente a liberação de recursos sem a avaliação adequada do critério socioeconômico das pesquisas elaboradas. É oportuno esclarecer que, salvo raras exceções, os Programas Profissionais não recebem recurso financeiro administrativo, taxa de bancada ou bolsa de estudo por parte da IES ou CAPES. A capacitação de professores do ensino médio por meio de Mestrados Profissionais em Rede, foi escolha unilateral da CAPES sendo a única modalidade com financiamento de mestrados profissionais desta agência, e se distanciam na forma de gestão de demais Programas de Mestrado Profissional. Agências de fomento e IES justificam a ausência de liberação de recursos pela possibilidade de aproximação e afinidade que os Programas Profissionais têm com o Terceiro Setor (iniciativas privadas de utilidade pública com origem na sociedade civil). Neste contexto, o professor, além de pesquisador, deve se responsabilizar pelos recursos para a subsistência do programa que está inserido.

O professor que atua em Programas de Pós-Graduação Profissional no Brasil tem, a cada quadriênio de avaliação da CAPES, um desafio maior. Além de atuar no ensino, tem como compromisso de trabalhar com a pesquisa, extensão

e inovação tecnológica. Sendo ainda o programa mais bem avaliado se a sua atuação faz um cruzamento com a internacionalização. O professor deve estar preparado para orientar um profissional que poderá atuar em diversos campos, seja na área industrial, empresarial, agronegócio, comercial, hospitalar, enfim em todas as áreas de negócio. Faz-se necessário que os programas atuem de forma multidisciplinar e interdisciplinar, avaliando quais são os desafios específicos de cada área de conhecimento. A contribuição deste profissional é indiscutível.

Desafio maior ainda é com a internacionalização, onde os professores devem estar preparados para discorrer sobre a sua área de conhecimento em língua estrangeira, de preferência o inglês, em busca de maior visibilidade e troca de saberes.

Quanto aos discentes, há a certeza de que a qualificação em Mestrado Acadêmico stricto sensu garante a absorção do indivíduo pelo mercado de trabalho de alto nível? Há a certeza de que a qualificação em Mestrado Profissional stricto sensu garante um crescimento na carreira escolhida? A maioria dos discentes do Mestrado Acadêmico são jovens, que dão sequência aos estudos de graduação e vislumbram um doutoramento para ter melhor oportunidade na carreira de professor de IES ou de pesquisador. Já, os discentes do Mestrado Profissional, em sua maioria são adultos, que já definiram a sua carreira profissional e buscam por uma reciclagem e atualização do conhecimento. Muitos discentes buscam a pesquisa e titulação para a obtenção deste reconhecimento junto às instituições em que já estão atuando. É importante salientar que os alunos do Mestrado Profissional, além de cumprirem o estabelecido pelo Programa de Pós-Graduação (créditos, pesquisas, dissertação e artigo), mantém os empregos e muitas vezes, durante o curso recebem atividades adicionais em seu ambiente de trabalho, como consequência da qualificação que estão alcançando. A qualidade de ensino e pesquisa oferecida pelos Mestrados Profissionais é evidenciada pela demanda crescente de oferta e procura desta modalidade de aprendizado. Pesquisas vinculadas aos desafios da profissão e demandas de cunho científico são excelentes atrativos.

A diferenciação entre os Doutorados Acadêmicos e os Doutorados Profissionais leva a crer que está vinculada

à redução de recursos públicos das agências de fomento para o desenvolvimento de pesquisa, uma vez que não unifica o tratamento fornecido aos doutorandos da área acadêmica para os da área profissional, isto é, enquanto um tem a possibilidade de ter seus custos subsidiados por meio de bolsas de estudo, a área profissional deve custear todas as atividades do doutoramento, não sendo considerada para a distribuição do fomento a relevância da pesquisa e o impacto direto para o desenvolvimento regional.

Conclusão

A procura pelo Mestrado Profissional stricto sensu é demanda dos discentes, havendo assim a necessidade dos programas estabelecerem estratégias específicas. Neste contexto, cabe à IES incluir no seu Plano de Desenvolvimento e na elaboração de estratégias do Plano Educacional o perfil de pesquisas, inovação tecnológica e projetos de interesse, direcionando assim o desenvolvimento pela capacitação e qualificação de mão-de-obra, que atenda um mercado de trabalho cada vez mais exigente. Indicadores de desempenho comparativos entre os cursos, hierarquizando os Programas de Pós-Graduação Profissional estão distantes de uma discussão necessária sobre a pesquisa. É a região em que está inserida a IES que deve apresentar quais são as necessidades de pesquisas e projetos que devem ser supridas. Sejam para as IES públicas ou particulares, o viés socioeconômico da pesquisa deve ser prioritário, justificado pelas características regionais e necessidades da maioria da população brasileira.

Margarete C. L. Erbe^{1*} & José L. R. Martins²

¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Presidente do Fórum Nacional dos Mestrados Profissionais (FOPROF)

² Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA e Coordenador da Regional Centro Oeste do Fórum Nacional de Mestrados Profissionais (FOPROF)

*E-mail: margarete.erbe@ufpr.br

foi criado em 2010 por David J. Anderson e Don Reinertsen e considerava, em sua origem, uma abordagem *Lean* para o desenvolvimento de *softwares* aplicando o Kanban nesta vertente. Ao longo dos anos, por ser um método adaptativo e evolucionário, saiu das fronteiras da indústria de *software* e buscou aplicações na gestão de setores de Recursos Humanos, Jurídico, *Marketing* e outros. De uma forma geral, o Método Kanban aumenta a eficiência operacional e a produtividade das empresas por permitir a gestão visual e identificar gargalos no fluxo de trabalho. Como vantagens em sua adoção, tem-se a simplicidade (princípio “comece com o que você já faz hoje”), excelente gestão de visual de tarefas, eliminação da sobrecarga de trabalho, melhoria na comunicação interna e ganho de visão sistêmica dos processos administrativos⁶.

O SENAI – Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial completou 70 anos em Goiás no ano de 2022 e é monitorado por seu Departamento Nacional no alcance de diversos objetivos estratégicos, conforme o Mapa Estratégico vigente. Para melhorar a sua eficiência operacional, a qualidade educacional e alinhamento de ações junto à Indústria, o Departamento Regional do SENAI indica grandes vetores de futuro por meio de sua Diretoria de Educação e Tecnologia: Transformação digital dos negócios – Cultura digital, Fortalecimento da Rede Tecnológica, Alavancagem do EaD e Educação de excelência. Neste processo, as Unidades Operacionais SENAI, localizadas em diversos municípios goianos tem os vetores como os direcionadores das diversas ações realizadas ao longo dos ciclos regionais de monitoramento. A Faculdade SENAI Roberto Mange por sua vez, primeira Unidade Operacional do SENAI em Goiás, se alinha estrategicamente ao seu Departamento Regional e Departamento Nacional, os quais estão em total consonância com os conceitos de Indústria 4.0, *Lean management* e Gestão Ágil praticados em todo o mundo.

Até este momento, foram apresentados e revisitados junto ao leitor os conceitos básicos de ordem mundial,

nacional e regional que permeiam todo este texto e motivam o autor a compartilhar uma simples, mas consistente solução, a qual se alinha ao vetor de futuro “Transformação digital dos negócios – Cultura digital” proposto pelo Departamento Regional do SENAI Goiás.

Assim, apresenta-se a solução intitulada “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner”. Esta solução tem como objetivo a aplicação e a integração da conhecida Metodologia de Gestão Ágil na realidade da gestão das tarefas da Supervisão Técnica da Unidade Operacional SENAI Faculdade SENAI Roberto Mange, utilizando-se a ferramenta Microsoft Planner, que usa o Método Kanban para a gestão de tarefas. A inovação contida na prática da “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner” consiste no uso da transformação digital de processos da Indústria 4.0 na aplicação e adaptação do Método Kanban, anteriormente utilizado apenas industrialmente na gestão visual de linhas de montagem de veículos e no desenvolvimento de softwares, na gestão de Áreas Técnicas voltadas à formação profissional de uma Faculdade SENAI. Assim, foi realizada uma aplicação inédita em uma unidade SENAI do Estado de Goiás e todos os benefícios da transformação digital e gestão visual estão sendo colhidos pela Unidade Operacional SENAI.

O projeto “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner” surgiu com a observação e reflexão da Supervisão Técnica e Direção da Unidade Operacional SENAI sobre o atual momento de mercado em que as empresas se encontram submetidas. Foi percebido que a pandemia do COVID-19 acelerou a necessidade de transformação digital por parte das empresas e trouxe novos desafios. Na Unidade Operacional SENAI, foi percebida a mesma relação de competitividade e produção para que os produtos SENAI fossem entregues com maior agilidade, qualidade e alinhamento à Indústria local. Além disso, existiam algumas “dores” (termo utilizado conforme indicação bibliográfica) no processo a serem resolvidas, como perdas de prazos, ausência de métricas e indicadores na equipe, demandas atravessadas, excesso de atividades urgentes,

falta de visualização de atividades em andamento, falta de visualização das interdependências entre as áreas técnicas e falta de tempo para a melhoria contínua⁶. Tendo em vista este cenário, por meio de pesquisas e estudos de casos diversos, vislumbrou-se o Método Kanban por meio de uma plataforma digital como a ferramenta mais ideal (por sua simplicidade e capacidade total de implementação virtual) para a mitigação das “dores” apresentadas.

Para a implementação contínua deste método junto à equipe, existe uma diversidade de *softwares* no mercado. No entanto, priorizando-se uma aplicação consistente, robusta e de fácil acesso, percebeu-se que, no pacote de soluções Microsoft Office 365 já disponibilizado aos colaboradores institucionais de todo o Estado de Goiás, existia a licença institucional para o *software web-based* Microsoft Planner. O Planner é um aplicativo leve, móvel e baseado na Web que já carrega o Método de Gestão Ágil Kanban em sua programação. Ainda, permite a utilização em *smartphones, tablets, desktops, laptops e smartwatches*, com acesso corporativo para todos os Colaboradores SENAI. Uma das grandes vantagens deste sistema é que ele se integra a todo o pacote de soluções Microsoft, utilizando-se das soluções em nuvem e de outras ferramentas disponibilizadas pelo desenvolvedor⁷.

Metodologia

Tendo em vista a implementação (contínua) da proposta do projeto indicado, foram consideradas diversas etapas importantes para o alcance do objetivo geral do projeto: Como mudanças gerais percebidas pelo uso da ferramenta, obteve-se:

- Estudo sobre o Método Kanban e aplicativos *desktop/laptop/mobile* de apoio (preferência a *softwares* corporativos SENAI);
- Definição das dimensões necessárias do quadro Kanban para atender às necessidades reais de gestão de uma Unidade Operacional SENAI;

- Estabelecimento do rol de tarefas comuns à Área Técnica, sob a visão da Supervisão Técnica e Direção da Unidade Operacional SENAI;
- Criação de *buckets* (colunas) no Microsoft *Planner*, os quais se referem às Áreas Técnicas da Unidade Operacional SENAI (Metalmeccânica, Automotiva, Energia e Automação, Química, Segurança do Trabalho, Aprendizagem Industrial, Gestão, Marcenaria, Núcleos Avançados, Laboratórios de Serviços, Graduações, Pós-graduações, TI, Vestuário, EaD, Atendimento *In Company* e Comunicação interna e externa) e possuem um process owner, o qual é o responsável por conduzir as respectivas ações da área Técnica SENAI (Instrutor Orientador);
- Criação dos *cards* (cartões) personalizados conforme cada Área Técnica. Cada cartão possui as seguintes informações relacionadas à tarefa que o nomeia: nome da tarefa, prazo de início e encerramento, prioridade da tarefa (urgente, importante, média e baixa), anotações, anexos, status de andamento (Não iniciada / Em andamento / Concluída), responsáveis e comentários. Para esta ação, o conhecimento da Supervisão Técnica e da Direção da Unidade Operacional sobre as áreas de atuação da Instituição SENAI são determinantes para a aderência das tarefas junto aos responsáveis (*process owner*);
- Determinação da criticidade e prazos das tarefas conforme o Plano de Gestão da Unidade Operacional e Planejamento Estratégico do Departamento Regional. As metas físicas e financeiras são levadas em conta nesta fase;
- Capacitação da equipe envolvida no sistema para Gestão Ágil (Microsoft Planner);
- Acompanhamento por *desktop, tablet, smartphone e smartwatch* por parte do Supervisor Técnico, do andamento das tarefas por meio da gestão visual e ferramentas de análise disponibilizadas pela plataforma virtual. O Supervisor Técnico utiliza dos campos de comentários para comunicar o andamento geral das tarefas, fornecer apoio e orientações e solicitar as entregas.

Resultados e Discussão

A aplicação do projeto “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner” apresentou uma série de resultados interessantes a serem observados como:

- Contribuição da boa prática para melhoria de indicadores: em relação aos indicadores de gestão da Unidade Operacional SENAI, foi elaborado um formulário de avaliação da ferramenta de gestão implementada. Tal formulário (Figura 2) foi aplicado à equipe que utiliza o sistema desenvolvido, tomando-se o cuidado em não se solicitar a identificação dos participantes. São indicadores interessantes indicados pela equipe participante⁶: a falta de previsibilidade nas ações reduziu para 100% da equipe; as demandas atravessadas reduziram para 80% da equipe; a sobrecarga de trabalho reduziu para 70% da equipe; as horas extras como rotina reduziram para 70% da equipe; a falta de visualização de interdependências com outras áreas Técnicas reduziu para 90% da equipe e a comunicação entre os membros da equipe aumentou para 72,8% da equipe.

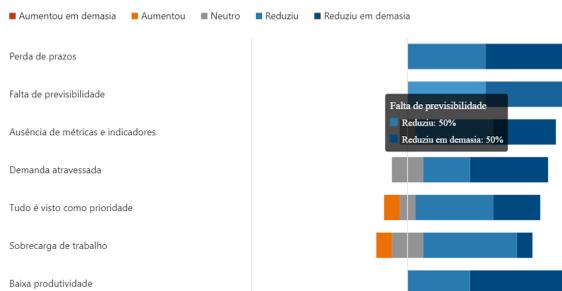


Figura 2. Formulário para avaliação da percepção da equipe (resumo).

- Contribuição da prática para o aumento da produção aluno-hora e/ou receita e/ou número de matrículas pagas: em relação aos indicadores de produção e financeiros gerais da Unidade Operacional SENAI, foi consultado o Sistema Integrado de Monitoramento (SIM), o qual apresenta os dados comparativos em relação aos anos de 2022 e 2021. São dados interessantes: a produção

aluno-hora aumentou em 25,2%; o número de matrículas aumentou em 1,71; a receita aumentou em 39,4%. É importante ressaltar que o projeto apresentado contribui indiretamente nestes indicadores físicos pois ele se trata do *Lean management* no processo de gestão das Áreas Técnicas que atinge transversalmente a todos os indicadores da Unidade Operacional SENAI.

Como mudanças gerais percebidas pelo uso da ferramenta, obteve-se:

- maior engajamento da equipe nas tarefas;
- melhoria na comunicação interna;
- redução no uso de folhas de papel (*paperless*) devido ao incentivo no uso de arquivos em nuvem;
- implantação da *cyber* segurança em sistema e dados pois a plataforma Planner é integrada ao ecossistema Microsoft 365 e já carrega esta importante vantagem estratégica;
- aumento da consciência do papel de cada colaborador na equipe e ampliação do sentimento de pertencimento ao time;
- otimização de ações e tempo de execução;
- redução do tempo de reuniões;
- reforço da imagem institucional para a equipe.

O projeto “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner”, por se situar como uma solução de transformação digital para a gestão visual de equipes (e gestão *Lean*, diga-se de passagem) já possui em seu cerne todos os indicadores básicos para o acompanhamento, gerenciamento e avaliação da solução proposta. O sistema Planner já disponibiliza ao usuário inicial, na tela de abertura, os indicadores gerais de toda a equipe, como a relação de tarefas não iniciadas, tarefas em andamento, tarefas atrasadas e tarefas concluídas. Ainda, é possível rastrear a mesma situação por cada área técnica e *process owner*, além de se usar gráficos como sistemas supervisórios das tarefas listadas no sistema

(Figura 3). Ainda, para além das soluções de software, uma atividade de gestão do Supervisor Técnico é a realização de reuniões trimestrais para a análise geral do sistema e do grau de satisfação da equipe com a solução apresentada, de forma a fortalecer o time no rumo do cumprimento das metas da Unidade Operacional SENAI com o uso da gestão visual virtual Kanban.

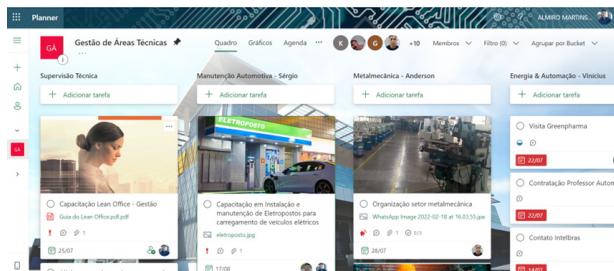


Figura 3. Tela do usuário do sistema Microsoft Planner.

A solução apresentada pode ser implantada em outras organizações. Segue uma análise sobre este processo e os requisitos para a implantação:

- Identificação de uma ou de várias das “dores” no processo, como: perdas de prazos, ausência de métricas e indicadores, demandas atravessadas, excesso de atividades urgentes, falta de visualização de atividades em andamento, falta de visualização das interdependências entre as áreas técnicas e falta de tempo para a melhoria contínua;
- Disponibilização de um sistema virtual Kanban (Microsoft ou soluções concorrentes semelhantes);
- Time com interesse na transformação digital em processos administrativos.

Portanto, a solução possui elevado potencial de ser replicada em outras instituições pois é simples, permite a gestão visual de tarefas, é integrada em *software* para computadores e aplicativos para sistemas *mobile* e possui baixíssimo custo de implantação e manutenção.

Conclusão

A transformação digital é uma realidade do mundo contemporâneo e as organizações são elementos importantes neste processo. A aplicação da Gestão Ágil por meio de *softwares* e aplicativos se atenta aos novos requisitos do mundo do trabalho e permite o engajamento entre pessoas e times de forma que se garanta a entrega dos diversos resultados solicitados às empresas. O projeto “Gestão Ágil SENAI via Kanban Microsoft Planner” mostrou-se simples, concreto e viável e trouxe excelentes resultados a uma Unidade Operacional SENAI. No entanto, este projeto é apenas uma pequena iniciativa frente a todas as possibilidades que o *digital* trará às organizações nos próximos anos.

Agradecimentos

Os autores agradecem todo o apoio oferecido pelo SENAI Goiás e Federação das Indústrias do Estado de Goiás (FIEG) na elaboração e execução deste projeto, em especial a todo o Time Técnico da Faculdade SENAI Roberto Mange, Unidade Operacional Anápolis, que comprou com muito boa vontade e internalizou o projeto nas atividades rotineiras da Instituição. De forma mais que especial, menciona-se o apoio da Diretora da Faculdade SENAI Roberto Mange, Sra. Misclay Marjorie Correia da Silva, na concepção estratégica e amparo na execução deste projeto. Menciona-se que o seu fomento à inovação, pesquisa, desenvolvimento de capacidades técnicas, emocionais e digitais, aliados à grande paixão pela instituição SENAI tornam a instituição um excelente local para a elaboração e o desenvolvimento de estratégias inovadoras em gestão. Ainda, agradece-se à Supervisão Educacional da Faculdade SENAI Roberto Mange, representada pela Sra. Grace Christina de Souza e à Supervisão Administrativa da Faculdade SENAI Roberto Mange, representada pela Sra. Wanessa Lourenço Silva por toda a parceria frente à gestão da Instituição.

Referências

1. CATHARINA Stahn, VEIT Hartmann, AMELIA Koczy. Working world 4.0: will everything remain different?! "AWA" project examines the changes of digitalization on a company level. *Procedia Computer Science*, Volume 200, **2022**, Pages 969-975, ISSN 1877-0509, <https://doi.org/10.1016/j.procs.2022.01.295>.
2. CRISTINA Orsolin Klingenberg, MARCO Antônio Viana Borges, JOSÉ Antônio do Vale Antunes. Industry 4.0: What makes it a revolution? A historical framework to understand the phenomenon. *Technology in Society*, Volume 70, 2022, 102009, ISSN 0160-791X, <https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2022.102009>.
3. FRAUNHOFER - Institut für Entwurfstechnik Mechatronik **2022**. Arbeit 4.0. Disponível em <<https://www.iem.fraunhofer.de/de/schwerpunktthemen/arbeit-4-0.html>>. Acesso em 24/07/2022.
4. A. MAYR, M. WEIGELT, A. KÜHL, S. GRIMM, A. ERLI, M. POTZEL, J. FRANKE. Lean 4.0 - A conceptual conjunction of lean management and Industry 4.0. *Procedia CIRP*, Volume 72, **2018**, Pages 622-628, ISSN 2212-8271, <https://doi.org/10.1016/j.procir.2018.03.292>.
5. CARSTEN Stechert, HANS-Patrick Balzerkiewitz. Digitalization of a Lean Product Development Organization. *Procedia CIRP*. Volume 91, **2020**, Pages 764-769, ISSN 2212-8271, <https://doi.org/10.1016/j.procir.2020.02.232>.
6. MUNIZ, Antônio et al. *Jornada Kanban na prática: Unindo teoria e prática com o objetivo de acelerar o aprendizado do Kanban para quem está iniciando*. 1ª ed. São Paulo: Brasport. **2021**.
7. MICROSOFT Planner: Organize o trabalho em equipe com um gerenciamento de tarefas intuitivo, colaborativo e visual. Disponível em <https://www.microsoft.com/pt-br/microsoft-365/business/task-management-software>. Acesso em 25/07/2022.

**Almiro M. S. Neto* & Misclay
M. C. Silva**

Faculdade SENAI Roberto Mange, Unidade Operacional Anápolis/
Goiás

*E-mail: almiro.senai@fieg.com.br

Instruções para Envio de Artigos para a Revista Processos Químicos

Prezado(a) autor(a),

Para que seu artigo possa entrar em nosso processo de avaliação, visando à possível publicação na revista Processos Químicos, o texto deverá satisfazer às seguintes condições:

- ▶ Utilizar somente o editor Microsoft Word, numerando todas as páginas;
 - ▶ Conter, no máximo, 40 laudas, incluindo Figuras, Tabelas, Esquemas etc.;
 - ▶ Conter Resumo e *Abstract*, ambos com até 100 palavras;
 - ▶ Conter Palavras-chave e *Keywords*, ambos com até 3 palavras;
 - ▶ Título com, no máximo, 20 palavras;
 - ▶ Titulação do autor (créditos). Dados pessoais do autor: endereço, telefone, e-mail;
- ▶ As figuras, tabelas, esquemas etc. devem ser colocados após as referências e devidamente identificados. Se escaneados, devem ser em alta resolução (800 dpi/ bitmap para traços) com extensão TIF ou JPEG. As fotos ou desenhos com cor (300 dpi/grayscale) devem ser enviados com extensão tif/jpg, para não termos problemas ao aplicá-las no padrão da Revista. Outras extensões possíveis: CDR, EPS ou CDX. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm) ou, excepcionalmente, de 2 colunas (17,5 cm).
- ▶ As figuras (gráficos, esquemas, etc.) deverão ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco).

► A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores (para a revista, a menor unidade é o departamento). Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão se seguir imediatamente ao nome de cada autor. Os autores devem ser agrupados por endereço. Indicar com asterisco(*) o autor para correspondência, colocando seu e-mail no rodapé desta página (um só e-mail). A segunda página deverá conter o título, o resumo e o *abstract* do trabalho;

► As referências bibliográficas deverão ser numeradas e todas citadas ao final do artigo. Será utilizada a abreviatura da revista como definida no *Chemical Abstracts Service Source Index* (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não possa ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo. Exemplos de citações:

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; J. Indian Chem. Soc. **1990**, 67, 518.
2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol. **1976**, 19, 708.
3. Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; J. Braz. Chem. Soc. **1996**, 7, 123;
4. Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; Quim. Nova **2001**, 24, 473.
5. Regitz, M. Em Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1990**, cap. 2.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; Advanced Inorganic Chemistry, 5th ed., Wiley: New York, **1988**.

► Espaço duplo entre linhas;

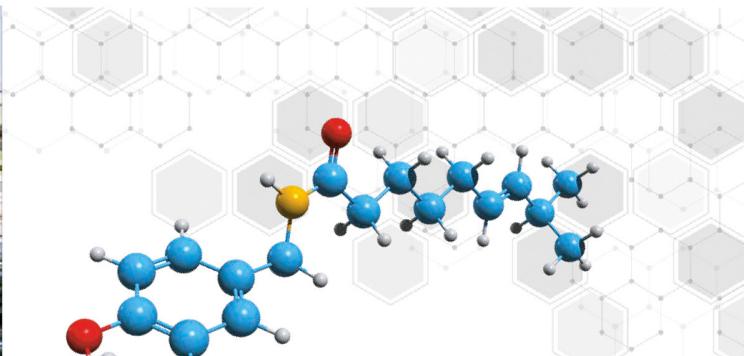
► Fonte: *Times New Roman* 12;

► A linguagem empregada deve ser atual. Isso implica a não utilização de termos, tais como: destarte, outrossim, descrever-se-á.

► O texto deve apresentar discurso impessoal, ou seja, expressões, tais como: constatamos, verificamos, utilizamos devem ser substituídas por constatou-se, foi verificado, utilizou-se.

► Enviar uma cópia do artigo, acompanhada de carta de encaminhamento à Editoria da Revista Processos Químicos, por meio do site www.rpqsenai.org.br. Mais informações podem ser obtidas mediante endereço eletrônico: revistapq.senai@fieg.com.br.

LABORATÓRIO DE POLIMORFISMO MOLECULAR



COMO PODEMOS TE AJUDAR?

Materiais Sólidos podem apresentar diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas (polimorfismo molecular). Este fenômeno, conhecido como polimorfismo, pode impactar a Identificação e Quantificação de Fases e Pureza do Material de Partida.

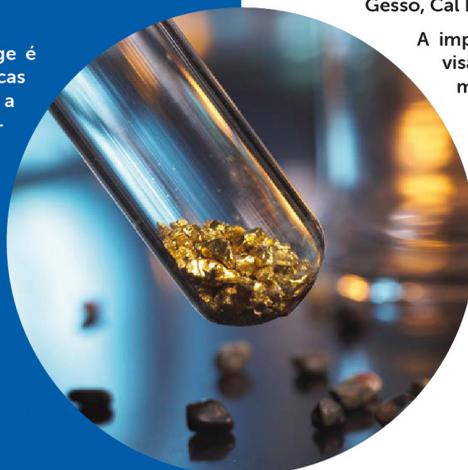
Algumas técnicas de caracterização no estado sólido são frequentemente empregadas para identificação e elucidação estrutural em sólidos farmacêuticos, entre elas se destaca a Difratometria dos raios X, com ampla aplicação nos seguintes controles: Cimento, Calcário, Gesso, Cal Livre, Minerais, entre outros.

A implantação do Controle de Polimorfismo Molecular visa atender à demanda de controle estrutural (polimorfismo) de amostras sólidas do setor produtivo de mineração (entre outros).

QUEM SOMOS?

A Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange é uma das mais importantes instituições tecnológicas de Anápolis, com histórico compromisso com a difusão de conhecimento aplicado ao desenvolvimento industrial. Ao longo dos anos, tem apoiado as indústrias por meio da formação de recursos humanos e da prestação de serviços de Tecnologia e Inovação (assistência ao setor produtivo, serviços de laboratório, pesquisa aplicada e informação tecnológica, entre outros).

A implantação do Controle de Polimorfismo Molecular visa atender a demanda de controle estrutural (polimorfismo) de amostras sólidas dos setores produtivos, em que se destacam as indústrias do setor Mineralógico.



NOSSOS SERVIÇOS

- Realizar análises de difração dos raios-X de materiais sólidos do setor produtivo de mineração
- Desenvolvimento tecnológico no controle estrutural junto ao setor produtivo

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange
polimorfismo.senai@sistemafieg.org.br
(62) 3902-6227 | (62) 9 9866-1638

SENAI
PELO FUTURO DO TRABALHO

FIEG
PELO FUTURO DA INDÚSTRIA