

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica
Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Otimização da liofilização do pericárdio bovino com o auxílio de
ferramentas matemáticas

Camila Figueiredo Borgognoni

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Ronaldo Nogueira de Moraes Pitombo

Co-orientador:
Profa. Dra. Joyce da Silva Bevilacqua

São Paulo
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica
Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Otimização da liofilização do pericárdio bovino com o auxílio de
ferramentas matemáticas

Camila Figueiredo Borgognoni

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Ronaldo Nogueira de Moraes Pitombo

Co-orientador:
Profa. Dra. Joyce da Silva Bevilacqua

São Paulo
2009

Camila Figueiredo Borgognoni

Otimização da liofilização do pericárdio bovino com o auxílio de
ferramentas matemáticas

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Ronaldo Nogueira de Moraes Pitombo
Orientador/Presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2009.

DEDICATÓRIA

À minha família e aos meus amigos, em especial à minha mãe pelo apoio incondicional e a meu pai, *in memoriam*, que de algum lugar está compartilhando conosco esta felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ronaldo Nogueira de Moraes Pitombo, professor notável, pela orientação.

À Profa. Dra. Joyce da Silva Bevilacqua, pela co-orientação.

Ao secretário Juarez Vieira de Souza pela atenção, ajuda e amizade.

Ao Prof. Dr. Luis Filipe C. P. Lima pela colaboração nas análises dinâmico-mecânicas.

Aos colegas e funcionários do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pelo apoio e cooperação, e à Divisão de Bioengenharia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pela concessão de bolsa de doutorado e pelo auxílio financeiro para a realização da pesquisa.

BORGOGNONI, C. F. **Otimização da liofilização do pericárdio bovino com o auxílio de ferramentas matemáticas**. 2009. 99p. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

A liofilização é um método de conservação utilizado para a obtenção de produtos desidratados de alta qualidade. É um processo que requer tempo e energia, podendo levar dias para terminar se o ciclo de liofilização não for otimizado. O objetivo da otimização do processo de liofilização é minimizar o consumo de energia e reduzir o tempo de processo, sem que ocorra a perda na qualidade do produto liofilizado. A utilização de modelos matemáticos que predizem o comportamento do produto durante a liofilização pode reduzir drasticamente o número de experimentos, além de determinar variáveis importantes que não podem ser medidas experimentalmente. Tecidos biológicos são produtos sensíveis que se submetidos à altas temperaturas podem sofrer alterações irreversíveis. O estudo da liofilização do pericárdio bovino tem como objetivo sua conservação, facilitando sua manipulação e armazenamento. O objetivo deste projeto foi o uso da teoria fenomenológica que envolve a liofilização, com a utilização de parâmetros essenciais determinados por experimentos de laboratório, para guiar o desenvolvimento de um modelo matemático capaz de descrever a dinâmica do processo de liofilização do pericárdio bovino para, através de seu estudo e da análise das características do produto liofilizado, alcançar a validação do processo. O estudo do congelamento na liofilização do pericárdio bovino foi feito, determinando-se os tempos de processo e o conteúdo de umidade residual do produto seco. A modelagem matemática do processo foi apresentada a partir da determinação de taxas de sublimação por microscopia óptica acoplada à liofilização, sob diferentes pressões de câmara e taxas de aquecimento de placa. Os produtos liofilizados foram avaliados quanto à manutenção de suas propriedades físicas. Os resultados mostraram que o congelamento lento com tratamento térmico apresentou curto tempo de liofilização e baixo valor de umidade residual do produto final. O modelo matemático demonstrou a liofilização do pericárdio bovino e o produto não apresentou alterações em suas propriedades físicas após o processo. Sendo assim, validou-se a técnica de microscopia óptica acoplada à liofilização na determinação da taxa de sublimação durante a liofilização do pericárdio bovino e validou-se o processo através da modelagem matemática.

Palavras-chave: Liofilização. Modelagem matemática. Pericárdio bovino.

BORGOGNONI, C. F. **Freeze-drying optimization of bovine pericardium by mathematical modeling**. 2009. 99p. Pharmaceutical Sciences School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Freeze-drying is a method of preservation that provides high-quality dehydrated products. It is a process that requires time and energy and it may take days to finish. Freeze-drying optimization is used to minimize the process time keeping the high quality of the product. Mathematical models that predict the behavior of products during freeze-drying can drastically reduce the number of experiments and determine variables in a study that could not be experimentally measured. Biological tissues are sensitive to heat and might be irreversibly modified. The study of bovine pericardium freeze-drying improves its handling and storage. The purpose of this project was to determine key parameters which served to guide the development of a mathematical model able to describe the bovine pericardium freeze-drying process and achieve its validation. The study of the freezing step in the bovine pericardium freeze-drying was done by analyzing the time of the process and the residual moisture content of the dried product. Mathematical modeling of the process was shown from the determination of sublimation rates by freeze-drying microscopy under different chamber pressures and heating rates. The freeze-dried products were evaluated for the maintenance of their physical properties. The results revealed that slow freezing with thermal treatment had short process time and low residual moisture of the final product. The mathematical model demonstrated the bovine pericardium freeze-drying and the product indicated no change in their physical properties after the process. Thus, the freeze-drying microscopy analysis was validated in determining the sublimation rate during the bovine pericardium freeze-drying and the process was endorsed through mathematical modeling.

Keywords: Freeze-drying. Mathematical modeling. Bovine pericardium.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01.	Válvula aórtica feita de pericárdio bovino.	18
FIGURA 02.	Liofilizador FTS Systems.	30
FIGURA 03.	Espectrofotômetro HunterLab.	30
FIGURA 04.	Equipamento Vapor PRO.	31
FIGURA 05.	Analisador dinâmico mecânico NETZSCH.	31
FIGURA 06.	Texturômetro TA-XT2.	32
FIGURA 07.	A) Acessório para testes de tração; B) Acessório para testes de punção.	32
FIGURA 08.	Microscópio eletrônico de varredura JEOL.	33
FIGURA 09.	Equipamento LYOSTAT.	33
FIGURA 10.	Medidas do corpo de prova para testes de tração, em mm.	35
FIGURA 11.	Medidas do corpo de prova para testes de punção, em cm.	36
FIGURA 12.	Curva de liofilização do pericárdio bovino utilizando congelamento lento (tempo de liofilização: aproximadamente 10 horas).	40
FIGURA 13.	Curva de liofilização do pericárdio bovino utilizando congelamento rápido (tempo de liofilização: aproximadamente 4 horas).	41
FIGURA 14.	Curva de liofilização do pericárdio bovino utilizando congelamento lento com <i>annealing</i> (tempo de liofilização: aproximadamente 4,5 horas).	41
FIGURA 15.	Curva de liofilização do pericárdio bovino utilizando congelamento rápido com <i>annealing</i> (tempo de liofilização: aproximadamente 6 horas).	42
FIGURA 16.	Pericárdio bovino fresco sem tratamento (A) e pericárdio bovino fresco reticulado em glutaraldeído (B).	45
FIGURA 17.	Representação das ligações cruzadas entre moléculas de colágeno e glutaraldeído.	45
FIGURA 18.	Representação da deformação sofrida pela amostra durante o teste de tração.	47

FIGURA 19.	A) Gráfico de força versus deslocamento de PB, obtido no ensaio de tração; B) Gráfico de tensão versus deformação de PB, obtido pelo programa MATLAB.	47
FIGURA 20.	A) Gráfico de força versus deslocamento de PBT, obtido no ensaio de tração; B) Gráfico de tensão versus deformação de PBT, obtido pelo programa MATLAB.	48
FIGURA 21.	A) Gráfico de força versus deslocamento de PBL, obtido no ensaio de tração; B) Gráfico de tensão versus deformação de PBL, obtido pelo programa MATLAB.	48
FIGURA 22.	A) Gráfico de força versus deslocamento de PBTL, obtido no ensaio de tração; B) Gráfico de tensão versus deformação de PBTL, obtido pelo programa MATLAB.	49
FIGURA 23.	Valores de elasticidade do pericárdio bovino sem tratamento (PB) e do pericárdio bovino reticulado com glutaraldeído (PBT), antes e após a liofilização, obtidos por ensaios de tração.	50
FIGURA 24.	Valores de tensão de ruptura do pericárdio bovino sem tratamento (PB) e do pericárdio bovino reticulado com glutaraldeído (PBT), antes e após a liofilização.	51
FIGURA 25.	Representação da deformação sofrida pela amostra durante o teste de punção.	52
FIGURA 26.	Gráficos de força versus deslocamento das amostras de pericárdio bovino analisadas, obtidos em ensaios de punção.	53
FIGURA 27.	Gráficos de tensão versus deformação das amostras de pericárdio bovino analisadas, obtidos em ensaio de punção.	54
FIGURA 28.	Valores de elasticidade do pericárdio bovino sem tratamento (PB) e do pericárdio bovino reticulado com glutaraldeído (PBT), antes e após a liofilização, obtidos por ensaios de punção.	56

FIGURA 29.	Módulos de armazenamento em função da freqüência de amostras de pericárdio bovino.	58
FIGURA 30.	Fotografias de MEV das superfícies lisas (lado esquerdo) e rugosas (lado direito) do pericárdio bovino liofilizado. (A, B) sem tratamento, (C, D) sem tratamento e colapsado, (E, F) reticulado em glutaraldeído, (G, H) reticulado em glutaraldeído e colapsado.	61
FIGURA 31.	Fotografias de MEV da superfície rugosa e da lateral do pericárdio bovino liofilizado. (A, B) sem tratamento, (C, D) sem tratamento e colapsado, (E, F) reticulado em glutaraldeído, (G, H) reticulado em glutaraldeído e colapsado.	62
FIGURA 32.	Fotos do pericárdio bovino obtidas por microscopia óptica acoplada a liofilização. Secagem primária: (A) 25 minutos, (B) 30 minutos, (C) 45 minutos e (D) 50 minutos.	63
FIGURA 33.	Formato da amostra considerada por Liapis; Litchfield (1979a) (A) e nesse estudo (B).	64
FIGURA 34.	Esquema do sistema considerado nesse estudo.	64
FIGURA 35.	Espessuras da camada seca ao longo do tempo de liofilização.	67
FIGURA 36.	Amostras de pericárdio bovino de diâmetros 1,5mm (A), 3,0mm (B), 4,5mm (C) e 6,0mm (D).	67
FIGURA 37.	Velocidades da camada seca ao longo do tempo de liofilização.	69
FIGURA 38.	Fluxos de vapor de água ao longo do tempo de liofilização.	69
FIGURA 39.	Temperaturas do produto, obtidas matematicamente, em diversas posições da interface, sob pressão de 160mTorr e taxa de aquecimento de placa de 1,5°C/min.	71
FIGURA 40.	Temperaturas do produto, obtidas matematicamente, em diversas posições da interface, sob pressão de 320mTorr e taxa de aquecimento de placa de 1,5°C/min.	72

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

