

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE ENGENHARIA QUÍMICA
ENGENHARIA QUÍMICA**

JOÃO VITOR PETRAUSKAS

SIMULAÇÃO DE LIOFILIZAÇÃO DE ESPONJA DE GELATINA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Londrina

2022

JOÃO VITOR PETRAUSKAS

SIMULAÇÃO DE LIOFILIZAÇÃO DE ESPONJA DE GELATINA

Gelatin sponge lyophilization simulation

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química, do Departamento Acadêmico de Engenharia Química, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador(a): Profa. Dra. Larissa Maria Fernandes

Londrina

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

JOÃO VITOR PETRAUSKAS

SIMULAÇÃO DE LIOFILIZAÇÃO DE ESPONJA DE GELATINA

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química, do Departamento Acadêmico de Engenharia Química, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Data de aprovação: 23 de maio de 2022.

Guilherme Duenhas Machado
Doutor em Engenharia Química
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

José Guilherme de Souza Corrêa
Analista de Validação
Maquira Indústria de Produtos Odontológicos S.A

Larissa Maria Fernandes
Doutora em Engenharia Química
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Londrina

2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, por sempre ter acreditado em mim e pelo incentivo de seguir atrás dos meus sonhos. A meu pai, agradeço pro tudo que fez por mim, todo apoio emocional e financeiro, e por ele ter me proporcionado chegar a este momento, mesmo depois de falecido. A minha mãe, agradeço por nunca ter desistido de mim, e ter me acompanhado durante toda essa trajetória. As minhas irmãs, agradeço pelos finais de semana de alegria, e por toda a força durante a graduação. A meu namorado, agradeço por todas as palavras de força e autoestima, pelas noites que passou em claro comigo e por principalmente acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditava.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Larissa, por ter me guiado durante esta trajetória.

Aos meus colegas de sala, agradeço por me ajudarem em cada etapa.

Aos meus amigos do estágio, agradeço pelas dores e alegrias que foram passados juntos, que me ajudaram a ter um estágio leve e muito divertido.

RESUMO

Petrauskas, João V. **Simulação de liofilização de esponja de gelatina.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Departamento Acadêmico de Engenharia Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Londrina, 2022.

A esponja de gelatina é um dispositivo hemostático, que possui funcionalidade de promover a hemostasia durante cirurgias. Para que atue de maneira adequada, a esponja precisa de um processo de secagem sofisticado. A esponja deve possuir uma rápida e total reidratação, permitindo que ela consiga absorver a quantidade de sangue necessária, além de se digerir no local de sua aplicação. No intuito de entender como padronizar as esponjas de gelatina, que estavam dentro das análises de absorção e digestibilidade, mas apresentam resultados muito diferentes entre os lotes para estes dois parâmetros, realizou-se uma simulação verificando as condições de temperatura e pressão no processo de secagem, com o auxílio do software Aspen Plus®. Percebeu-se que de acordo com a faixa de trabalho do liofilizador utilizados na empresa os parâmetros estavam adequados, inferindo-se assim a necessidade de validação da simulação e novos testes em outros fatores que possam influenciar muito mais na padronização das esponjas de gelatina.

Palavras-chave: Secagem. Liofilizador. Esponja. Gelatina. Hemostático.

ABSTRACT

PETRAUSKAS, João V. **Gelatin sponge lyophilization simulation**. 2022. Term Paper (Graduate) - Academic Department of Chemical Engineering, Federal Technological University of Paraná. Londrina, 2022.

The gelatin sponge is a hemostatic device, which has functionality to promote hemostasis during surgeries. For it to work properly, the sponge needs a sophisticated drying process. The sponge should have a fast and total rehydration, allowing it to absorb the amount of blood needed, in addition to digesting itself at the site of its application. To understand how to standardize gelatin sponges, which were within the absorption and digestibility analyses, but present very different results between the batches for these two parameters, a simulation was performed verifying the temperature and pressure conditions in the drying process, with the aid of the Aspen Plus® software. It was noticed that according to the working range of the lyophilizer used in the company the parameters were adequate, thus inferring the need for validation of the simulation and new tests on other factors that can influence much more in the standardization of gelatin sponges.

Keywords: Drying. Lyphilizer. Sponge. Gelatin. Hemostatic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de desnaturação do colágeno.....	11
Figura 2 – Comparativo entre duas esponjas de gelatina.	13
Figura 3 – Esponja Hemostática Absorvível.....	16
Figura 4 – Curva Típica de Secagem.....	18
Figura 5 – Ponto Triplice da água	20
Figura 6 – Estrutura básica de um liofilizador.....	21
Figura 7 – Liofilizador Série LH Terroni.....	27
Figura 8 – Etapa de mistura da solução de gelatina	28
Figura 9 – Fração mássica dos componentes na corrente de gelatina.	29
Figura 10 – Etapa de congelamento solução de gelatina.....	29
Figura 11 – Etapa de liofilização da solução de gelatina congelada.	30
Figura 12 – Análise de sensibilidade das condições de operação do reator de Gibbs.	31
Figura 13 – Curva de secagem de espuma de gelatina secas a 40 °C e 60 °C, com temperatura de congelamento a -20 °C.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agentes hemostáticos	15
Tabela 2 – Formulação da esponja de gelatina.....	23
Tabela 3 – Composição solução de aldeído	24
Tabela 4 – Perfil de aminoácidos das gelatinas de subprodutos suínos para diferentes bloom's.	24

LISTA DE SIMBOLOS

P_c	pressão crítica
V_c	volume crítico
$Z^{*,RA}$	termo de compressibilidade
P	pressão
R	constante universal dos gases
T	temperatura absoluta
T_c	temperatura crítica
T_r	temperatura reduzida
V	volume
Z	fator de compressibilidade
x	fração molar

Letra grega

γ	coeficiente de atividade líquida
----------	----------------------------------

Subscrito

m	molar
i	espécie molecular i
j	espécie molecular j

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. ESTUDO DE CASO.....	12
3. HIPÓTESES	13
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
4.1. AGENTES HEMOSTÁTICOS	14
4.2. GELATINA	15
4.2.1. ESPONJAS DE GELATINA	16
4.3. SECAGEM	17
4.4. LIOFILIZAÇÃO	19
4.4.1. CONGELAMENTO	21
4.4.2. SECAGEM PRIMÁRIA	21
4.4.3. SECAGEM SECUNDÁRIA	22
4.5. SIMULADOR ASPEN PLUS®	23
5. METODOLOGIA.....	23
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
7. CONCLUSÃO.....	33
8. SUGESTÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXO A – CERTIFICADO DE ANÁLISE DA GELATINA GELITA	39

1. INTRODUÇÃO

As indústrias que estão voltadas para a área da saúde estão em constante desenvolvimento e devem tratar seus produtos com adequada excelência, para conseguir atender uma grande demanda e fazer com que eles excedam as expectativas de seus clientes. Dentro da área da saúde, estão as indústrias de dispositivos médicos, que produzem seringas, ventiladores, máscaras, luvas de procedimentos, monitores, entre outros. É de grande importância para uma indústria de dispositivos médicos a certificação da ISO 13485, esta norma, aceita internacionalmente, estabelece os requisitos para um sistema de gestão da qualidade específico para a indústria de dispositivos médicos (ISO, 2022).

A indústria odontológica, também faz parte desta classificação de dispositivos médicos, e conta com um catálogo variado, indo desde embalagens de aparelhos, produtos como cimento e resina para restauração dental, até curativos usados em cirurgias. Alguns curativos podem ser produzidos a partir de gelatinas, chamados de esponjas de gelatina, obtidos por meio de secagem.

A gelatina tem origem animal. Apresenta uma cadeia proteica simples, resultante da desnaturação térmica ou degradação química e física das fibras proteicas insolúveis do colágeno, envolvendo a ruptura das estruturas de tripla-hélices (BATISTA, 2004). A Figura 1 representa o esquema de desnaturação do colágeno.

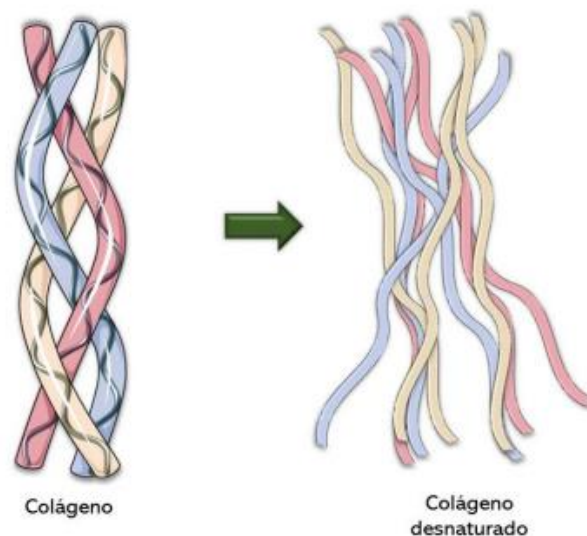


Figura 1 - Esquema de desnaturação do colágeno.

Fonte: Adaptada de Costa et al., 2020.

A funcionalidade de uma esponja de gelatina dentro de uma cirurgia é o preenchimento de contornos irregulares da ferida, possibilitando a hemostasia (CARVALHO, 2013; PRADO, 2014; LA TORRE, 2007). Além disso, a esponja deve se dissolver sem apresentar efeitos contrários ao corpo humano. A esponja de gelatina é feita a partir da liofilização, método que tem como o princípio a sublimação, ou seja, o produto é previamente congelado, e a sua secagem acontece a vácuo em baixas temperaturas, assim, a água congelada será evaporada, sem passar pelo estado líquido (SHYAMKUWAR et al., 2010). Por acontecer em baixa temperatura e em pressão a vácuo as propriedades do produto não serão alteradas. (VIEIRA, 2010).

As características dos produtos liofilizados é apresentação de porosidade (ORREGO-ALZATE, 2008), no caso da gelatina, ela tem aspecto esponjoso. Durante a etapa de congelamento é formada uma matriz sólida, e durante a etapa de secagem a água congelada vai sendo evaporada, dando lugar aos poros (VIEIRA, 2010). Além disso a esponja de gelatina possui capacidade de se reidratar, absorvendo 45 vezes sua massa, e é biodegradável, se digerindo no local de aplicação (WHEAT, WOLF, 2009). O estudo proposto, tem intuito de entender como padronizar as características de uma esponja de gelatina utilizando de ferramentas computacionais.

2. Estudo de caso

Durante análises de diferentes lotes de gelatinas hemostáticas liofilizadas, verificou-se que mesmo as amostras estando de acordo com o procedimento de operação padrão da empresa, seus resultados quantitativos e qualitativos eram bem desiguais.

Eram realizadas duas análises, a absorção de água da gelatina, e sua digestibilidade acelerada em meio ácido. Para analisar sua absorção utiliza-se água, pesando quantificando a massa da esponja antes e depois de sua hidratação, enquanto para observar sua digestibilidade acelerada, cronometra-se o tempo que a esponja é digerida em uma solução de ácido clorídrico e pepsina. A pepsina é uma enzima que reage em meio ácido, sendo uma enzima digestiva produzida pelas paredes do estômago (TECNAL, 2022).

De acordo com os procedimentos padrões estabelecidos pela empresa para estas duas análises, a esponja necessita absorver pelo menos 35 vezes a sua massa, e que tenha uma digestibilidade acelerada inferior a 75 minutos. Os resultados das

análises eram diferentes de amostra para amostra, demonstrando assim, produtos com características diferentes, mesmo sendo produzidos de forma padronizada.

Também foi observado que visualmente as amostras são desiguais, já que mesmo a olho nu era possível verificar uma diferença de porosidade entre elas. A Figura 2 mostra o comparativo de esponjas de dois lotes diferentes, mas que foram produzidas da mesma maneira, seccionadas apenas depois da secagem.



Figura 2 – Comparativo entre duas esponjas de gelatina.

Fonte: Maquira, 2021.

Partindo da premissa que os curativos hemostáticos devem ser de extrema qualidade, já que são destinados para uso cirúrgicos, surgiu a motivação de entender como padronizar este produto.

3. Hipóteses

As hipóteses para a padronização do produto são:

1. A temperatura de congelamento antes do processo de secagem influencia no produto.
2. A espessura do molde da solução de gelatina influencia no processo de secagem.
3. As condições operacionais (pressão e temperatura) do liofilizador não eram suficientes para a secagem do produto.

A primeira hipótese tem grande potencial, mas não será estudada neste trabalho pelo fato de a indústria não possuir um controle rígido no processo de congelamento do produto, sendo eles congelados em congeladores comuns com

temperatura mínima de -17 °C, além do mais, foi priorizado o estudo de equipamentos existentes na empresa, deixando a compra de novos para resolução do problema para segundo caso.

A segunda hipótese foi descartada pelo fato de ser de difícil implementação para a empresa, já que gerariam custos adicionais para melhorar um produto que cumpre com a seu objetivo, como por exemplo a compra de novos moldes para produção. A mudança na espessura do produto, necessitaria de uma mudança de especificação, embalagem e novo marketing para o produto, trazendo assim uma nova demanda para diversos setores da empresa.

A hipótese proposta foi de que os parâmetros utilizados nos equipamentos de secagem, poderiam ser inadequados para uma secagem eficiente do produto, fazendo com que as gelatinas secassem de maneira desproporcional no interior do liofilizador. Assim, uma das alternativas é a simulação da secagem da solução de gelatina, para avaliar os parâmetros operacionais.

4. Fundamentação teórica

4.1. Agentes Hemostáticos

Para que se tenha uma cirurgia de sucesso é necessário prevenir sangramentos durante os procedimentos, caso contrário pode-se ter riscos de infecções por cicatrização inadequada, além do aumento da taxa mortalidade. Não realizar um estancamento do sangue pode levar a um aumento do tempo cirúrgico e necessidade de transfusões sanguíneas, aumentando assim custos de procedimentos cirúrgicos. Para controle do sangramento, podem ser usados alguns métodos, dentre eles o uso de agentes hemostáticos tópicos (CRESPO, 2021).

Os agentes hemostáticos tópicos são utilizados no controle de um sangramento indesejável, onde a simples compressão da área hemorrágica não é suficiente para obter hemostasia, sendo estes conceitos válidos também para os procedimentos cirúrgicos em odontologia (JESUS, 2016).

Os agentes hemostáticos são divididos em três grandes grupos: agentes hemostáticos passivos, agentes hemostáticos ativos e selantes fibrinas. Os agentes passivos ou mecânicos, como por exemplo, as esponjas de gelatina, colágeno, entre outros, agem na hemóstase primeira, auxiliando na formação de coágulos e plaquetas. A forma de controle de hemorragia acontece de maneira mecânica, criando

uma matriz tridimensional onde as plaquetas são adicionadas formando o coágulo (CRESPO, 2021).

Os agentes hemostáticos ativos promovem uma estrutura física ao redor do local do sangramento na qual as plaquetas podem se agregar, permitindo assim a formação do coágulo. (BOUCHER, TRAUB, 2009)

Os Selantes fibrinas são concentrados de trombina e fibrinogênio. Neste tipo de agente hemostático a coagulação ocorre pela reação do Fibrinogênio com a trombina, formando monômeros fibrinosos, que se polimerizam formando o coágulo. Entretanto hemostasia não ocorre devido a força mecânica do coágulo e sim a velocidade que é formado, graças a concentração de trombina. (CRESPO, 2021).

A Tabela 1 ilustra os três diferentes tipos de agentes hemostáticos.

Tabela 1 - Agentes hemostáticos.

Agentes	Substâncias disponíveis
Passivos	Celulose, colágeno, gelatina, polissacarídeos
Ativos	Trombina, trombina + gelatina, trombina + colágeno
Vedantes, adesivos tissulares	Adesivo de fibrina, albumina + glutaraldeído, polímeros de etileno-glicol, adesivo de cianocrilato

Fonte: Adaptado de Carvalho, Marchi, 2011.

4.2. Gelatina

A gelatina é uma proteína que se deriva do colágeno animal a partir da hidrólise parcial de ossos e peles, principalmente de suínos e bovinos (ROJAS, 2014 apud SILVA et, al 2011). Entretanto alguns autores estudaram a extração de gelatina a partir de outros animais, como subprodutos de tilápia (MOLINARI, 2013), subprodutos do frango (FERREIRA, 2013) entre outros. Dependendo da matéria prima utilizada e da intensidade da hidrólise, gelatinas com propriedades diferentes podem ser obtidas, permitindo o uso delas para diversas finalidades (ROJAS, 2014 apud ALMEIDA; SANTANA, 2010).

Quando utilizado no ambiente médico a gelatina possui a propriedade de se adaptar perfeitamente aos contornos irregulares da ferida. Assim, ao ser colocada no local de sangramento ela se adapta e aumenta seu volume (graças a seu caráter

hidrofílico) permitindo um efeito de tamponamento em espaços confinados, restringindo o fluxo sanguíneo e promovendo uma matriz da qual o coágulo pode se formar, simulando um mecanismo de coagulação natural (CARVALHO, 2013; PRADO, 2014; LA TORRE, 2007).

4.2.1. Esponjas de Gelatina

A gelatina é um agente hemostático que age como uma matriz física para iniciação do coágulo. A matriz de gelatina pode ser utilizada em diferentes formas: esponjas, pó e solução fisiológica estéril, formando um aspecto espumoso quando misturados ou saturados em trombina purificada (PEREIRA, BORTOTO, FRAGA, 2018).

Desenvolvida por Correl e Wise (1945), a esponja de gelatina é desnaturada por um processo que impedirá sua digestão imediata em fluidos teciduais, mas que não deve ocorrer por muito tempo para que não acarrete uma absorção muito demorada. O produto satisfatório é determinado pela velocidade com que uma solução padronizada de pepsina dissolverá um cubo do material. A esponja acabada é uma massa porosa branca brilhante que é elástica e pode ser esterilizada por autoclave (FRANTZ, 1946). A Figura 3 ilustra uma esponja liofilizada.



Figura 3 – Esponja Hemostática Absorvível

Fonte: Cirúrgica Santa Cruz, 2022.

Referente a suas propriedades, destaca-se a sua absorção, quando aplicada seca, a gelatina tem capacidade de absorver mais de 45 vezes seu peso em sangue e fluidos. Depois de sua aplicação liquefaz-se em uma semana ou menos, e é completamente absorvida entre quatro e seis semanas (PFIZER; WHEAT, WOLF, 2009). A porosidade de esponjas liofilizadas depende do modo de secagem e da taxa de congelamento da solução (FRISS, 1999).

Os pontos positivos de se utilizar as gelatinas são a acessibilidade, facilidade de utilização e baixo preço, tudo isso relacionado a uma boa atividade hemostática, fazendo assim com que hemostáticos tópicos com matriz de gelatina uma ferramenta popular para redução da morbidade causada pela hemorragia (PEREIRA, BORTOTO, FRAGA, 2018). Além disso a gelatina é um material caracterizado pela sua não toxicidade, não ser cancerígeno, ter biocompatibilidade e ser biodegradável (KANDA et al., 2015; YEH et al., 2008; ZEUGOLIS et al., 2008), assim a gelatina é um material que atende os requisitos mínimos estabelecidos pela ISO 10993-5:2009, que descreve métodos de teste para avaliar a citotoxicidade in vitro de dispositivos médicos.

4.3. Secagem

A secagem é uma operação unitária que envolve transferência de massa e transferência de calor agindo de maneira simultânea. De acordo com Fellows (2019), a secagem também pode ser denominada como desidratação, e consiste na aplicação de calor sob condições controladas para remover a maior parte de água por evaporação, ou por sublimação no caso da liofilização.

Esta operação é importante para a redução da massa e do volume e redução nos custos de transporte e armazenamento. Além do mais, produtos secos possuem um tempo de vida prolongado. Isto acontece devido a diminuição na atividade da água, impedindo o crescimento microbiano e a atividade enzimática. Entretanto a temperatura do processo de secagem não é suficiente para ocasionar uma inativação ou esterilização do produto. Assim, qualquer teor de umidade durante o armazenamento pode resultar em uma deterioração do produto (SCHUMACHER et. al., 2002; FELLOWS, 2019).

Há vários métodos de secagem e tipos de secadores desenvolvidos para necessidades específicas, que se distinguem pela maneira como a energia é transmitida ao alimento ou como o alimento é transportado pelo secador. O secador pode operar de modo contínuo ou batelada, a transferência de calor pode ser direta ou indireta e a natureza do produto a ser seco apresenta uma enorme gama de possibilidades, que vão desde líquidos até sólidos (TADINI, 2016).

Para dimensionar um equipamento de secagem é necessário que sejam realizados testes nas condições de secagem requerida, e em condições diferentes, considerando todas as influências sobre o processo. A partir destes ensaios é possível a construção uma curva que mostra a variação da umidade em função do tempo, denominada de curva de secagem (TADINI, 2016).

Conforme Tadini (2016) uma curva de secagem tem utilidade direta na determinação do tempo de secagem necessário para processos em batelada. No entanto, pode ser extraída muito mais informação das mesmas, caso elas sejam convertidas em taxas de secagem ou em fluxos de transferência de massa de água. É possível observar uma curva típica de secagem na Figura 4.

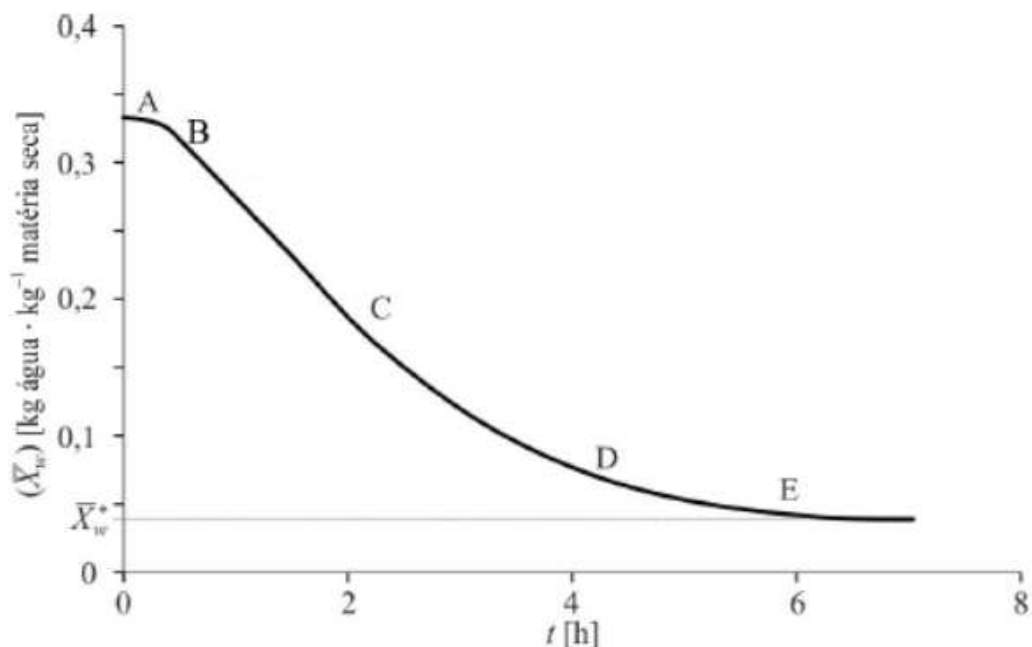


Figura 4 – Curva Típica de Secagem

Fonte: Tadini, 2016.

Quando o produto entra no secador há um período de ajuste inicial (A-B na Figura 4), que varia de acordo com que a superfície aquece à temperatura de bulbo

úmido. Assim, ocorre o início da secagem, onde é visto que o produto ainda continua úmido em sua superfície, já que a água se move do interior para a superfície na mesma taxa que é evaporada, isto é denominado de período de taxa constante e continua até um teor crítico de umidade ser atingido (B-C na figura 4). A partir do ponto de teor crítico de umidade, a taxa de secagem cai lentamente se aproximando de zero no teor de equilíbrio, ou seja, quando o produto entra em equilíbrio com o ar seco, estágio conhecido como período de taxa decrescente. Produtos higroscópios possuem dois ou mais períodos de taxa decrescentes, enquanto os não higroscópios possuem apenas um. Na figura 4 é possível observar este período em C-D e D-E. (FELLOWS, 2019)

4.4. Liofilização

A liofilização é um processo de secagem que ocorre por meio de sublimação. Foi desenvolvido para reduzir as perdas de compostos responsáveis pelo sabor e aroma nos alimentos, que são perdidos nos processos convencionais de secagem. (ORREGO-ALZATE, 2008). As propriedades químicas e organolépticas do produto a ser seco, não são alteradas pelo processo ser realizado a baixa temperatura e em ausência de ar atmosférica (VIEIRA, 2010). Apesar do início na indústria alimentícia, o mesmo tem sido utilizado em diferentes áreas ao passar dos anos, destacando-se produtos farmacêuticos, biomateriais e biofarmacos.

De acordo com Chang e Patro (2004) a liofilização consiste em três etapas, o primeiro é o congelamento responsável pela obtenção de uma matriz sólida, o segundo estágio é a secagem primária, onde a sublimação acontece por meio da redução da pressão dentro da câmara de liofilização. A secagem primária encerra-se quando toda a água livre congelada for removida por sublimação. O último estágio é chamado de secagem secundária ou dessorção, nesta etapa, a água congelada ligada é removida pelo aumento de temperatura, assim o produto alcançará a umidade residual desejada.

Para que ocorra o processo de sublimação, a temperatura e a pressão devem ser suficientes para que a água mude do estado físico sólido para o gasoso. O diagrama de fases da água, mostrado na Figura 5, permite avaliar o estado físico da água em função da temperatura e pressão que ela está submetida (VIEIRA, 2010).

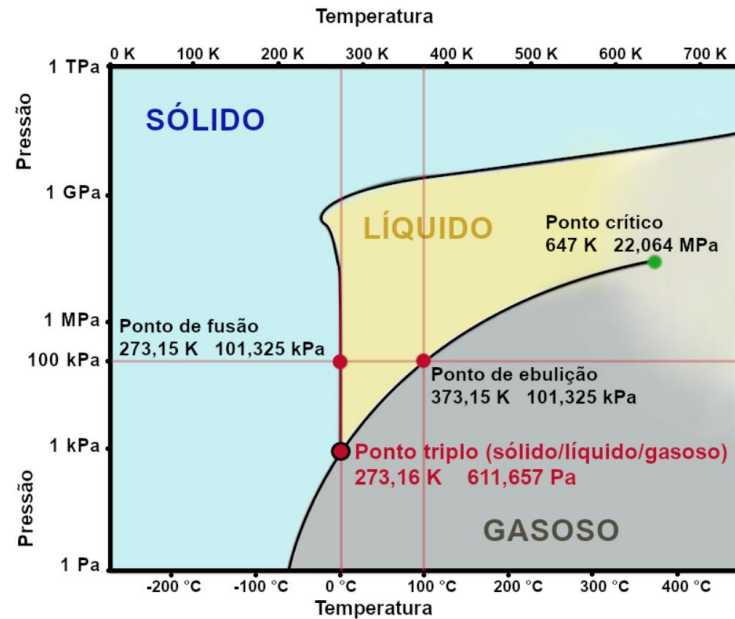


Figura 5 – Ponto Triplice da água

Fonte: IPEM

O desempenho do processo depende da escolha adequada das condições operacionais e, portanto, há necessidade de uma extensiva análise de seus efeitos no tempo de processamento e na qualidade do produto obtido. A liofilização foi desenvolvida para superar as perdas de compostos responsáveis pelos aromas nos alimentos, os quais são muito suscetíveis às modalidades de processamento que empregam temperaturas elevadas, como a secagem convencional (IBARZ e BARBOSA-CANOVAS, 1999).

O equipamento responsável pela liofilização é o liofilizador e consiste basicamente em uma câmara de secagem, um condensador, responsável pelo congelamento do vapor perdido durante a sublimação da água do produto, de uma bomba de vácuo, que permite que o equipamento funcione a vácuo, permitindo uma secagem em baixas temperaturas e de um compressor. Um esquema de liofilizador simplificado pode ser visto na Figura 6.

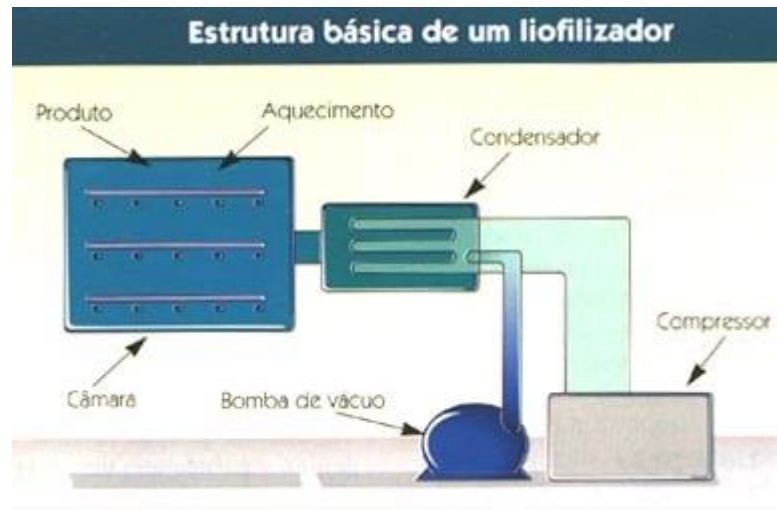


Figura 6 – Estrutura básica de um liofilizador.

Fonte: Costa, 2019.

4.4.1. Congelamento

O congelamento ocorre devido a redução da temperatura até temperaturas abaixo do ponto de congelamento, acarretando a cristalização da maior parte da água presente no produto e, eventualmente dos solutos presentes (VIEIRA, 2010 apud COLLA, HERNÁNDEZ; 2003). O método de congelamento e a temperatura final do produto congelado podem afetar a rede cristalina e o produto obtido (KHAIRNAR, et al., 2014).

A diferença entre os métodos de congelamento utilizados reside principalmente na velocidade em que ocorre o congelamento. O congelamento lento é prejudicial para materiais formados por células, pois propicia a formação de grandes cristais de gelo que, após a sublimação da água ou da substância aquosa, pode causar prejuízos mecânicos à estrutura das células. No entanto o congelamento rápido é resultado de uma queda brusca de pressão ou temperatura e, em resposta a esta espécie de choque, pequenos cristais de gelo são formados e distribuídos uniformemente sem afetar a estrutura da célula (BOSS, 2004).

4.4.2. Secagem Primária

A secagem primária é o termo designado para a etapa de sublimação, ou seja, a mudança do estado sólido para o gasoso. Na medida em que o gelo sublima, são formados poros no interior do produto que está sendo desidratado. Neste estágio a

maior parte da umidade é perdida (VIEIRA, 2010). Para que a sublimação ocorra, o material congelado é destinado para uma câmara de secagem que terá sua pressão reduzida por uma bomba de vácuo. De acordo com KHAIRNAR (2014), a liofilização de produtos farmacêuticos ocorre em uma faixa de pressão de $3,99.10^{-5}$ a $3,99.10^{-4}$ bar, dependendo do produto, da temperatura e das características do sistema.

A pressão da câmara precisa ser menor do que a pressão de vapor de gelo na interface de sublimação no produto para facilitar a sublimação do gelo e transporte de vapor de água para o condensador onde é depositado como gelo. Pressões de câmara muito altas diminuem a taxa de sublimação reduzindo o gradiente de pressão entre interface de sublimação e câmara, mitigando assim a força motriz para sublimação e remoção contínua de gelo. Se a pressão da câmara exceder a pressão de vapor na interface de sublimação, nenhuma transferência de massa é possível. Por outro lado, pressões muito baixas ($< 6,66.10^{-5}$ bar) também são contra produtivas para taxas de sublimação rápidas, uma vez que limitam muito a taxa de transferência de calor para o produto (KHAIRNAR, 2014).

Para que a secagem primária seja otimizada é necessário encontrar condições de operação que maximize a quantidade de água removida nesta etapa. Neste estágio, a forma dos poros e a distribuição da temperatura na camada seca do produto não podem ser controladas. (BOSS, 2004).

4.4.3. Secagem Secundária

A secagem secundária ocorre teoricamente quando toda água possível é removida na secagem primária. As porções remanescentes de água não congelada, que não foram sublimadas, são eliminadas através de evaporação (VIEIRA, 2010). A secagem secundária tem como principal função a redução do teor de umidade residual contida no produto, para níveis que não suportarão mais reações químicas ou desenvolvimento biológico (JENNINGS, 2009).

Durante a sublimação, parte significativa do calor latente é consumida. Devido a esse fenômeno, a temperatura do alimento congelado decresce. Como tal, é necessário fornecer mais calor ao produto, por meio de condução, convecção ou radiação. O final da secagem primária pode ser constatado pelo aumento da temperatura do produto em um valor próximo ao do ambiente ou pela observação

visual quando desaparece a interface entre a camada seca e a camada congelada (ORDÓÑEZ, 2005).

4.5. Simulador Aspen Plus®

O software Aspen Plus®, é um simulador de processos da ApenTech® muito utilizado na indústria química, pois possui um imenso banco de dados de propriedades físico-químicas de componentes e modelos termodinâmicos, além de diferentes modelos prontos para inúmeras operações unitárias (ASPENTECH®, 2022).

O Aspen Plus® simula o comportamento dos processos utilizando balanços de massa e energia, equilíbrios de fase e químicos, e a cinética das reações. O simulador consegue trazer confiabilidade e agilidade para contas que possuem grande grau de dificuldade quando executadas de maneira tradicional.

O simulador da AspenTech®, promete flexibilidade, estimando custo de processos, dimensionando equipamentos, fazendo a gestão de energia, melhorar rendimentos e qualidade dos produtos (ASPENTECH®, 2022).

5. Metodologia

5.1. Matéria Prima

A matéria prima para a produção de esponja hemostática consiste em Gelatina, a partir de pele suína, uma solução de aldeído e água purificada. A Tabela 2 ilustra esta formulação.

Tabela 2 – Formulação da esponja de gelatina.

Componente	Quantidade (%)
Gelatina	0,01x
Solução de Aldeído	0,0x
Água purificada	0,9xx

*(x) variável alterada por questão de sigilo.

Fonte: Maquira, 2021.

A composição para a solução de aldeído é vista na Tabela 3.

Tabela 3 – Composição solução de aldeído

Componente	Quantidade (%)
Aldeído	0,004x
Água purificada	0,9xxx

*(x) variável alterada por questão de sigilo.

Fonte: Maquira, 2021.

A composição da Gelatina não foi encontrada, assim baseou-se na composição para gelatina de subprodutos suínos a partir da literatura, para um bloom próximo de 260 g, de acordo com certificado de análise fornecido pela empresa Gelita, que pode ser encontrado no Anexo A. A composição para a gelatina pode ser encontrada na Tabela 4 sendo definida com base no perfil de aminoácidos que estrutura a gelatina.

Tabela 4 – Perfil de aminoácidos das gelatinas de subprodutos suínos para diferentes bloom's.

Aminoácido	Composição de aminoácidos (g/100g de amostra)			
	Bloom 200 g	Bloom 220 g	Bloom 240 g	Bloom 280 g
Ácido aspártico	4,42	4,81	5,04	4,92
Ácido glutâmico	8,91	9,20	9,29	9,37
Hidroxiprolina	9,23	9,43	9,41	9,84
Serina	3,17	3,48	3,30	3,60
Glicina	22,42	23,36	23,20	24,2
Histidina	0,70	0,92	0,71	1,11
Arginina	8,55	9,21	9,01	8,82
Treonina	1,62	1,67	1,73	1,74
Alanina	8,90	9,05	9,19	9,88
Prolina	12,91	13,02	13,43	14,22
Tirosina	0,58	0,60	0,61	0,49
Valina	1,99	2,26	2,26	2,32
Metionina	0,70	0,74	0,76	0,70
Cistina	0,48	0,62	0,46	0,49
Isoleucina	1,39	1,43	1,52	1,62
Leucina	2,68	2,94	3,05	3,01
Fenilalanina	1,81	2,23	2,29	1,91
Lisina	3,29	3,35	3,35	3,49
Total	93,75	98,32	98,61	101,72

Fonte: KEMPKA. 2012.

O modelo termodinâmico utilizado foi o modelo Ideal, assim como Bushnaq et al (2022), pois este modelo é adequado para operações a vácuo. O modelo termodinâmico Ideal utiliza tanto a lei de Raoult quanto a lei de Henry. Ele é recomendado para sistemas que o comportamento ideal possa ser assumido, como em sistemas a vácuo e em sistemas isométricos a baixas pressões. (ASPENTECH®, 2022).

De acordo com AspenTech® este modelo é descrito pelo coeficiente de atividade ideal (equação 1), equação de gás ideal (equação 2) e pelo modelo de Rackett (equação 3).

$$\ln \gamma_i = 0 \quad (1)$$

Usado para a fase líquida, onde γ é igual a 1.

$$PV = RT \quad (2)$$

Utilizado para a fase vapor.

$$V_m^l = \frac{RT_c(Z_m^{RA})^{1+(1+T_r)^{2/7}}}{P_c} \quad (3)$$

Usado para volume molar líquido. Sendo:

$$T_c = \sum_i \sum_j x_i x_j V_{ci} V_{cj} (T_{ci} T_{cj})^{1/2} (1 - k_{ij}) / V_{cm}^2 \quad (4)$$

$$\frac{T_c}{P_c} = \sum_i x_i \frac{T_{ci}}{P_{ci}} \quad (5)$$

$$Z_m^{RA} = \sum_i x_i Z_i^{*,RA} \quad (6)$$

$$V_{cm} = \sum_i x_i V_{ci} \quad (7)$$

$$Tr = T/Tc \quad (8)$$

$$k_{ij} = \frac{8(V_{ci}V_{cj})^{1/2}}{\left(V_{ci}^{1/3} + V_{cj}^{1/3}\right)^3} \quad (9)$$

5.2. Congelamento

Dentro do processo produtivo o congelamento ocorre em refrigeradores comerciais, assim, apesar de ser um parâmetro importante para a liofilização, não há rígido controle na temperatura de congelamento. A temperatura utilizada será de -17 °C, temperatura mínima alcançada pelos congeladores, indicada pela responsável do setor.

O congelador foi simulado dentro do Aspen Plus® V12 por meio de um trocador de calor HEATER, simulando a troca de calor entre as correntes de entrada e saída, não levando em consideração uma cinética de congelamento.

O bloco HEATER representa um modelo básico de trocador de calor que realiza cálculos simples de equilíbrio energético, precisando apenas de um fluxo de processo. Pode ser usado para representar aquecedores, refrigeradores, válvulas, bombas e compressores. (AL-MALAH, 2017)

5.3. Liofilização

O equipamento utilizado na indústria para a realização da secagem é um liofilizador semi industrial série LH da Marca Terroni, mostrado na Figura 7. De acordo com o fabricante, a câmara de secagem opera em uma faixa de temperatura de -40 °C a 60 °C. O condensador funciona em uma temperatura de -30 °C e a bomba de vácuo tem uma pressão final de $1,33 \cdot 10^{-5}$ bar podendo funcionar em ciclos constantes.

A operação de secagem será simulada no Aspen Plus® V12, e como não há um modelo pré-estabelecido para um secador que opere por meio de sublimação, um reator de Gibbs (BUSHNAQ et al., 2022) foi utilizado para simular a perda de água do processo nas condições operacionais propostas.

O reator de Gibbs utiliza a minimização da energia livre de Gibbs para encontrar o equilíbrio químico e equilíbrio de fases. Este modelo consegue incluir o equilíbrio de fase sólida e não necessita de estequiometria da reação para seus cálculos. (ALMALAH, 2017)



Figura 7 – Liofilizador Série LH Terroni

Fonte: Terroni, 2022.

5.4. Análise de Sensibilidade

Para definir as condições de operação do equipamento, realizou-se a análise de sensibilidade variando pressão e temperatura do equipamento de secagem com o auxílio do Aspen Plus® V12.

6. Resultados e Discussão

6.1. Matéria Prima

Os componentes foram inseridos no software Aspen Plus® de acordo com as Tabelas 2, 3 e 4 colocados como convencionais. Para a gelatina utilizou-se o blomm de 280 g. O ácido aspártico, a hidroxiprolina, a histidina, a arginina, a pronila e a cistina foram retiradas, pois não apresentavam os coeficientes necessários para cálculo da pressão de vapor pela equação estendida de Antoine, em especial a Histidina não apresentava dados de sua entalpia de formação para gás e energia livre de Gibbs para gás ideal a 25 °C. Estes aminoácidos retirados representam 33,9% da composição da gelatina. Para os aminoácidos restantes, utilizou-se os sites Nist e Chemeo para inserir manualmente suas estruturas químicas, energia livre de Gibbs e entalpia de formação para gás e sólido.

A mistura foi representada por dois misturadores, Figura 8, operando em pressão e temperatura ambiente, nomeados de MIXER1 E MIXER2. O primeiro misturador prepara a solução de aldeído que será misturada junto de mais água e gelatina no segundo misturador.

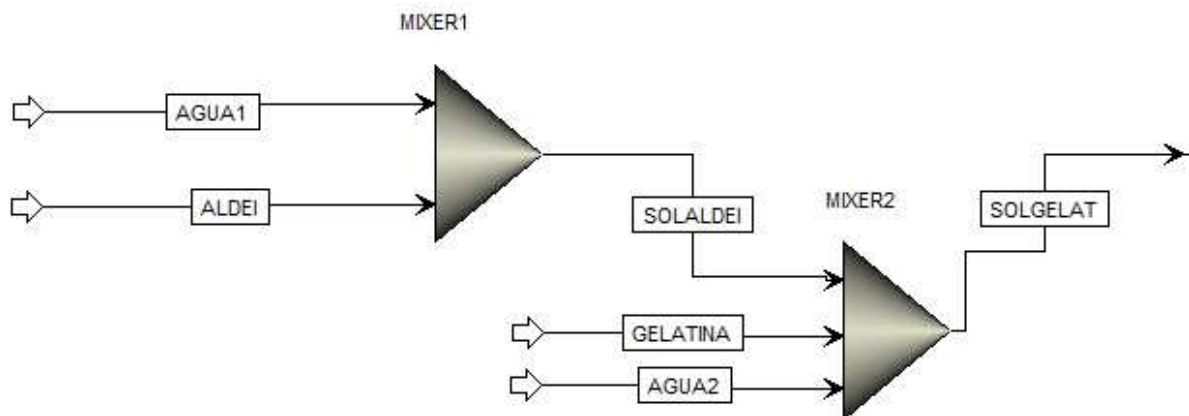


Figura 8 – Etapa de mistura da solução de gelatina

Fonte: Autor, 2022.

As correntes AGUA1 E AGUA2 representam água purificada, as correntes ALDEI e SOLALDEI representam o aldeído e a solução de aldeído respectivamente, a corrente de GELATINA representa o perfil de aminoácidos, enquanto a corrente SOLGELAT representa a solução de gelatina. Para suprir a necessidade dos aminoácidos faltantes na composição de gelatina, empregou-se a água, a fração mássica inseridas no simulador é mostrada na Figura 9.

Composition	
Mass-Frac	
Component	Value
TRIOX-01	
WATER	0,2696
ALANI-01	0,0988
L-GLU-01	0,0937
SERIN-01	0,036
GLYCI-01	0,242
VALIN-01	0,0232
TYROS-01	0,049
THREO-01	0,0174
SOLE-01	0,0162
LEUCI-01	0,0301
L-PHE-01	0,0191
LYSIN-01	0,0349
METHI-01	0,07
Total	1

Figura 9 – Fração mássica dos componentes na corrente de gelatina.

Fonte: Autor, 2022.

6.2. Congelamento

Para a etapa de congelamento, Figura 10, utilizou-se de um trocador de calor do tipo Heater, que não necessita de entrada de utilidades, nomeado como FREEZE, operando em pressão ambiente com temperatura de -17°C .

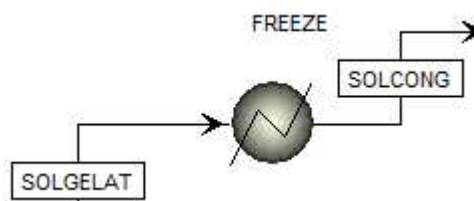


Figura 10 – Etapa de congelamento solução de gelatina.

Fonte: Autor, 2022.

As correntes SOLGELAT e SOLCONG representam a solução de gelatina e a solução de gelatina congelada respectivamente.

6.3. Liofilização

O modelo utilizado para representação de um liofilizador foi um Reator de Gibbs, Figura 11, nomeado de FREEZE-D. O reator foi configurado para apresentar 2 fases fluidas (líquido e vapor) e uma fase sólida. Em um processo real, haveria um condensador acoplado a câmara de secagem, para que não houvesse fase vapor e a pressão de vapor não interferisse no processo de secagem.

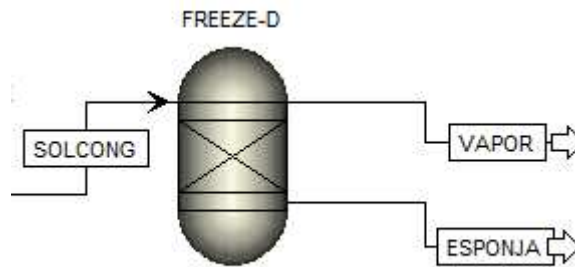


Figura 11 – Etapa de liofilização da solução de gelatina congelada.

Fonte: Autor, 2022.

De acordo com a Figura 11, percebe-se que o esperado é de que a umidade fosse retirada da esponja em forma de vapor, resultando em uma esponja sólida, entretanto o modelo não se comportou de maneira adequada para apresentar uma sublimação, pois o resultado da corrente ESPONJA apresenta alta fração mássica líquida e baixa fração mássica sólida, ou seja, os componentes que antes se apresentavam no estado sólido ao passar pela etapa de congelamento estão em fase líquida, algo que não ocorre na realidade.

Apesar da inadequação frente a sublimação, o modelo foi utilizado, pois o equilíbrio de Gibbs determina a quantidade do componente água que resta na esponja depois de ser submetido condições de operação específicas, assim este valor foi considerado como o único valor de umidade da esponja.

6.4. Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada pelo Aspen Plus® para o bloco que representava o liofilizador, variando a temperatura e pressão. Para a temperatura utilizou-se a faixa de -40 °C a 60 °C (Fornecida pelo fabricante do equipamento), com um passo de 10 °C. A pressão foi inserida em uma faixa de 0,01 bar a 0,0001 bar (respeitando a pressão limite de $1,33 \cdot 10^{-5}$ bar fornecida pelo fabricante), com 10

intervalos. As duas variáveis foram analisadas em função de uma variável a , definida como a fração mássica de água presente na corrente ESPONJA, referente ao produto da simulação. O resultado desta análise é mostrado na Figura 12.

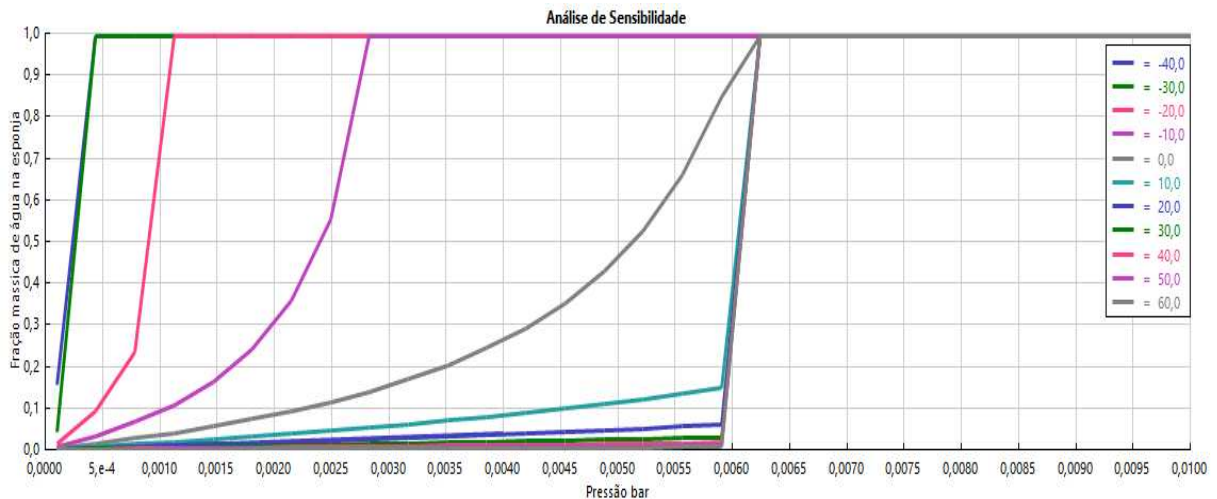


Figura 12 – Análise de sensibilidade das condições de operação do reator de Gibbs.

Fonte: Autor, 2022

Para que o produto atinja o esperado, a quantidade de água presente, umidade final, deve ser próxima a zero, é possível perceber pela Figura 12 que para todas as temperaturas na faixa de operação especificada, é possível alcançar uma baixa umidade, no entanto para que isso ocorra nas temperaturas abaixo de 0 a pressão no interior da câmara deve ser muito pequena, entretanto são pressões possíveis de alcançar de acordo com o fabricante.

Em temperaturas acima de 20 °C o comportamento é praticamente igual, a secagem se inicia apenas em pressões menores de 0,006 bar e vai diminuindo linearmente até 0,004 bar, abaixo desta pressão também pode ser visto um comportamento linear, no entanto a umidade decai rapidamente com a diminuição da pressão.

Percebe-se que a gelatina pode ser seca em qualquer temperatura da faixa de operação do liofilizador Terroni, no entanto ela depende fortemente da pressão utilizada, além disto a secagem só se inicia em pressões abaixo de 0,006 bar em temperaturas de 0 °C a 60 °C. Para temperaturas de -10 °C necessita-se de pressões abaixo de 0,004 bar e para temperaturas abaixo de -20 °C a secagem só ocorre em pressões abaixo de 0,002 bar.

É interessante que a liofilização aconteça em temperaturas acima de 0 °C com pressões próximas de 0,004 bar, sem a necessidade de pressões muito baixas, que para serem geradas demandariam custo elevado, além disto não seria necessário a utilização de temperaturas acima de 20 °C quando não levado em consideração o tempo de secagem.

Para conhecer o tempo de secagem é necessária a construção de curvas de secagem para a esponja de gelatina, por limitações na simulação, já que ela funciona apenas no modo estático e não possibilidade de manuseio do liofilizador do laboratório do setor (não estar apto para o uso durante o estágio) não foi possível a construção delas, assim analisou-se o trabalho de Shyamkuwar et al. (2010) que estudou a secagem de uma espuma de gelatina, muito similar a formulação deste estudo, e que construiu as curvas de secagem para duas temperaturas de secagem diferentes (40 °C e 60 °C) para temperatura de congelamento constante a -20°C. Seu resultado pode ser visto na Figura 13.

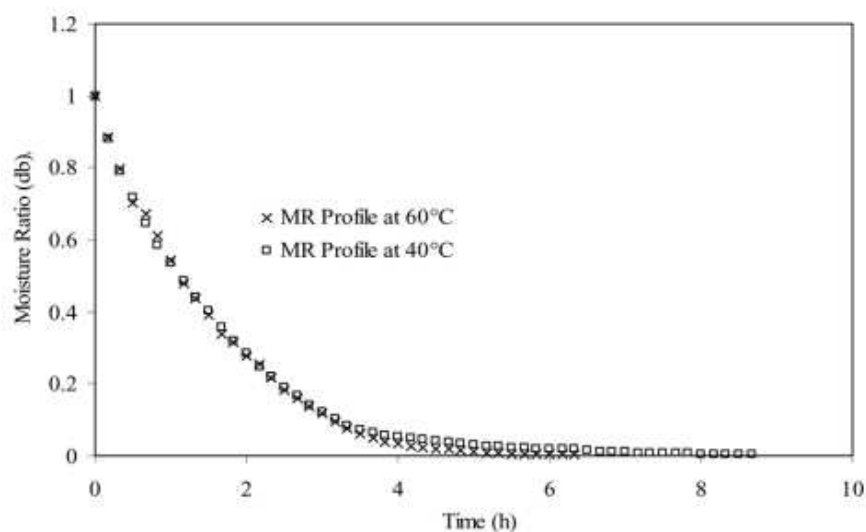


Figura 13 – Curva de secagem de espuma de gelatina secas a 40 °C e 60 °C, com temperatura de congelamento a -20 °C.

Fonte: Shyamkuwar et al. 2010.

É visto que o comportamento de secagem para as temperaturas de 40 °C e 60 °C são similares, levando em consideração que para maiores temperaturas a secagem ocorre de maneira mais rápida. Assim levando em consideração a simulação realizada neste trabalho, e os resultados de Shyamkuwar et al. (2010), percebe-se a

necessidade da validação da simulação e construção das curvas de secagem para a esponja de gelatina, para verificar qual o impacto deste parâmetro na não padronização das esponjas.

Acredita-se que outro parâmetro possa influenciar muito mais nas características da esponja de gelatina. De acordo com Fereshteh (2018) a taxa de congelamento é o parâmetro mais significativo diante os parâmetros instrumentais. As moléculas de água se tornam sólidas em temperaturas de 0 °C a -4 °C, e em temperaturas abaixo de -4 °C haverá esponjas com menor porosidade. Assim um estudo sobre a taxa de congelamento e temperatura de congelamento poderia ser mais apropriado para a padronização das esponjas.

7. Conclusão

O simulador Aspen Plus® se mostrou adequado para a simulação de secagem da solução de gelatina, já que possui grande parte dos compostos necessários e opções para adição daqueles não existentes no banco de dado, além de conseguir modelar diferentes operações unitária. Pelo fato da não existência de um modelo pronto para um liofilizador um artifício teve que ser aplicado, uma maior experiência pelo usuário poderia construir um modelo bem mais coerente com a liofilização, assim é necessário avaliar posteriormente se esta consideração faz jus a realidade.

De acordo a análise realizada infere-se que toda a faixa de operação do liofilizador, informada pelo fabricante, está apta para a secagem da solução de gelatina, obtendo uma esponja com baixa umidade ou praticamente sem umidade. Levando a pensar que as condições de operação do equipamento de secagem são suficientes e não impactam negativamente nas características físicas e morfológicas das esponjas.

A construção das curvas de gelatina para as temperaturas acima de 20 °C seriam de extrema importância para a empresa, pois ajudaria a entender o comportamento da secagem de gelatina em relação ao tempo, podendo otimizar o tempo de funcionamento do liofilizador.

De acordo com a literatura consultada percebe-se que a temperatura de congelamento e a taxa de congelamento, etapa que vem antes da secagem, tem grande impacto nas características finais da esponja, assim, deduz-se que estudos sobre o congelamento da solução de gelatina devem ser realizados.

8. Sugestões finais

- Verificar se a simulação está de acordo com a realidade, para isto é possível a instalação de célula de carga, assim como no trabalho de Shyamkuwar et al. (2010) que irá contabilizar a umidade do material durante a secagem.
- Realizar a cinética de secagem a partir de dados reais, também utilizando uma célula de carga durante a secagem e identificar o comportamento de secagem do material.
- Dar maior importância para a implementação de um controle mais rígido na etapa de congelamento da solução, e a realização de estudos sobre a temperatura e taxa de congelamento, com fim de identificar características da esponja (porosidade, tamanho dos poros, taxa de absorção de água e digestibilidade acelerada).

Referências

AL-MALAH, K. I. M. **Aspen Plus: Chemical Engineering applications**. Wiley: USA, 2017

ASPENTECH, Disponível em: <<https://www.aspentech.com/en/products/engineering/aspentech-plus>>.

BATISTA, J. A. **Desenvolvimento, Caracterização e Aplicações de Biofilmes a Base de Pectina, Gelatina e Ácidos Graxos em Bananas e Sementes de Brócolos**. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) – Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

BOUCER, B. A.; TRAUB O. **Achieving hemostasis in the surgical field**. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7 Pt 2):2S-7S. doi: 10.1592/phco.29.pt2.2S. PMID: 19558278. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19558278/>.

BOSS, E. A. **Modelagem e otimização do processo de liofilização: aplicação para leite desnatado e café solúvel**. 2004. 107p. Tese (Doutorado em Engenharia Química). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2004.

BUSHNAQ, H.; KRISHNAMOORTHY, R.; ABU-ZAHRA, M.; HASAN, S.W.; TAHER, H.; ALOMAR, S.Y.; AHMAD, N.; BANAT, F. **Supercritical Technology-Based Date Sugar Powder Production: Process Modeling and Simulation**. *Processes*. 2022, 10, 257. <https://doi.org/10.3390/pr10020257>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9717/10/2/257#cite>.

CARVALHO, M. V. H. MARCHI, E. 2011. **Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares**. Disponível em: <http://rmmq.org/artigo/detalhes/413>.

CARVALHO, M.V.H; MARCHI, E; PANTOROTO. M; ROSSINI, M; SAN DA SILVA, D.M; TEODORO, L.F.F; PANTAROTO, A. **Agentes hemostáticos locais e adesivos teciduais**. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Jundiaí, v. 1, n. 40, p. 66-71, 2013.

CHANG, B. S.; PATRO, S.Y. **Freeze-drying Process Development for Protein Pharmaceuticals**. in **“Lyophilization of Biopharmaceuticals**. (Constantino, H.R. and Pikal, M.J .eds) American Association of Pharmaceutical Scientists. Pp113-138. 2004. Disponível em: <https://documents.in/document/freeze-drying-process-development-for-protein-processchang-bs-and-patro.html>

CHEMEO. **HIGH QUALITY CHEMICAL PROPERTIES**. Disponível em: <https://www.chemeo.com/>.

CIRURGICASANTACRUZ. **Curamedicinal**. Disponível em: <http://www.cirurgicasantacruz.com.br/produtos.php?fabricante=Cura%20Medical>.

CORRELL, J. T.; WISE, E. C. **Certain properties of a new physiologically absorbable sponge**, Proc. Soc. Exper. Biol. + Med., 1945, 58:233.

COSTA, A. **Já incluiu alimento liofilizado na sua dieta?**. próxima. 2019. Disponível em: <https://www.proxima.com.br/home/proxima/how-to/2019/10/25/ja-incluiu-alimento-liofilizado-na-sua-dieta.html>.

COSTA, A. M. PORTO, A. L. F. OLIVEIRA, V. M. PORTO, T. S. **HIDROLIZADOS DE COLÁGENO, SEUS PRODUTOS E SUAS BIOATIVIDADES: UMA MINI-REVISÃO**. Ciagro. 2020. Disponível em: <https://ciagro.institutoidv.org/ciagro/uploads/1659.pdf>.

CRESPO, I. C. et al. **Agentes hemostáticos tópicos de uso cirúrgico**. Revista de la OFIL, v. 31, n. 1, p. 79-98, 2021. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-714X2021000100016&script=sci_abstract&tlng=en.

FELLOWS, P.J., **Tecnologia do Processamento de Alimentos: Princípios e Práticas**. Porto Alegre: Grupo A, 2019. 9788582715260. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715260/>.

FERESHTEH, Zeinab. **Freeze-drying technologies for 3D scaffold engineering**. In: **Functional 3D tissue engineering scaffolds**. Woodhead Publishing, 2018. p. 151-174. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081009796000070>.

FERREIRA, M. F. **Extração e caracterização de gelatina proveniente de subprodutos do frando: pés**. Trabalho de Conclusão de Curso para Obtenção do Título de Engenheiro de Alimentos. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2013.

FRANTZ, Virginia Kneeland. **New absorbable hemostatic agents**. Bulletin of the New York Academy of Medicine, v. 22, n. 2, p. 102, 1946. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1871486/>.

FRIESS, W. **Collagen–biomaterial for drug delivery**. Eur J Pharm Biopharm. 1999, 45, 113-136. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704909/>.

IPEM. **Ponto Triplo da Água**. Disponível em: <https://ipemsp.files.wordpress.com/2019/10/pontotriplodaaagua.jpg>.

ISO. **ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity**. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/36406.html>

ISO. **ISO 13485 MEDICAL DEVICES**. Disponível em: <https://www.iso.org/iso-13485-medical-devices.html>.

JESUS, Alberto Martins de. **Avaliação do efeito citotóxico e oxidante de hemostáticos empregados em odontologia**. Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia em saúde) – Universidade de Mogi das Cruzes, 2016. Disponível em: <http://pergamumweb.umc.br/pergamumweb/vinculos/000000/00000065.pdf>.

KANDA, N. et al. **Orthotopic Osteogenicity Enhanced by a Porous Gelatin Sponge in a Critical-Sized Rat Calvaria Defect**. *Macromol Biosci* 15, 1647–1655 (2015). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200698/>.

KEMPKA, A. P. et al. **Desenvolvimento de matriz de imobilização de lipase utilizando gelatina de diferentes blooms adicionada de plastificantes hidrofílicos**. 2012. Disponível em: < <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100632>>.

KHAIRNAR, Sandip et al. **A Review on Freeze Drying Process of Pharmaceuticals**. *International Journal of Research in Pharmacy & Science*, v. 4, n. 1, 2014.

LA TORRE, R.A; BACHMAN, S.L; WHEELER, A.A; BARTOW, K.N; SCOTT, J.S. **Hemostasis and hemostatic agentes in minimally invasive surgery**. Mosby, Inc., v. 142, n. 4, 2007.

MOLINARI, M. C. **Extração e caracterização de gelatina a partir de subprodutos de tilápia**. Trabalho de Conclusão de Curso para Obtenção do Título de Engenheiro de Alimentos. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2013.

ORDÓÑEZ, J. A. **Tecnologia de alimentos: Componentes dos alimentos e processos**. Porto Alegre: Artmed, v. 1, 2005. 294p.

ORREGO-ALZATE, C. E. **Congelación y Liofilización de Alimentos**. Universidad Nacional de Colombia, Manizales. 172 p. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Orrego-4/publication/288824364_CONGELACION_Y_LIOFILIZACION_DE_ALIMENTOS/links/56840ae208ae197583937707/CONGELACION-Y-LIOFILIZACION-DE-ALIMENTOS.pdf;

PRADO, T.D; RIBEIRO, R.G; DAMASCENO, A.D; NARDI, A.B. **Hemostasia e procedimentos anti-hemorragicos**. Centro científico conhecer., Goiânia, v. 1, n. 1, p. 210, 2014.

PEREIRA, B. M.; BORTOTO, J. B.; FRAGA, G. P. **Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects**. *Revista do colegio brasileiro de Cirurgioes*, v. 45, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/bbtkdfQvLDxFKhHcM48YCbK/?lang=en&format=html>.

PFIZER. **Folheto de Instruções**. Gelfoam® hemostático absorvível. 2012. Disponível em:<
<https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/gelfoam.pdf>>.

ROJAS, V. M. **Extração e caracterização de gelatina de subprodutos suínos**. 2014. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2014. Disponível em: <http://riut.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/6667>.

SCHUMACHER, A., GASPARIN, C., BARTH, L. **Secagem**. UFRGS, 2002. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/afeira/operacoes-unitarias/conservacao/secagem>.

SHEN, V.K., SIDERIUS, D.W., KREKELBERG, W.P., AND HATCH, H.W., EDS., **NIST Standard Reference Simulation Website**, NIST Standard Reference Database Number 173, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, <http://doi.org/10.18434/T4M88Q>

SHYAMKUWAR, A. L., CHOKASHI, K. P., WAJE, S. S., & THORAT, B. N. (2010). **Synthesis, Characterization, and Drying of Absorbable Gelatin Foam**. Drying Technology, 28(5), 659–668. doi:10.1080/07373931003799137.

TADINI. **Operações Unitárias na Indústria de Alimentos** - Vol. 2. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. 9788521632689. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521632689/>.

TERRONI. **Produtos Terroni Equipamentos Científicos**. Disponível em: <https://www.terroni.com.br/produto/liofilizadores-semi-industriais/liofilizador-serie-lh/>.

VIEIRA, A. P. **Efeito das condições de congelamento sobre atributos de qualidade de fatias de abacaxi liofilizado**. 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/90753>.

WHEAT, J. C.; WOLF, J. S. **Advances in bioadhesives, tissue sealants, and hemostatic agents**. Urologic Clinics of North America, v. 36, p. 265-275, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406326/>.

YEH, M. K. et al. **Studies on a novel gelatin sponge: preparation and characterization of cross-linked gelatin scaffolds using 2-chloro1-methylpyridinium iodide as a zero-length cross-linker**. J Biomater Sci Polym Ed 23, 973–990 (2012). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549037/>.

ZEUGOLIS, D. I. et al. **Electro-spinning of pure collagen nano-fibres - just an expensive way to make gelatin?** Biomaterials 29, 2293–2305 (2008). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313748/>.

Anexo A – Certificado de Análise da Gelatina Gelita



CERTIFICATE OF ANALYSIS

GELITA AG - Uferstr. 7 - 69412 Eberbach - Germany

Manufactured in Germany DE BW 03004 EG

Your Contact: Simone Augustin, phone: +49 (0)6271/84-2524, fax +49 (0)6271/84-4524 email: simone.augustin@gelita.com

Customer: EURO TECHNEW COMERCIO IMPORTACAO EXPORTACAO DE MATERIAIS DENTARIOS LDA, Vila Nova
 Order Ref.: Your inquiry dd. / our offer
 Order No.: 276037 Production Date: 11.10.2021
 Lot: 646332 Best before: 11.10.2026

GELITA® Porcine Skin Gelatine
 Pharmaceutical Grade
 260 Bloom, 6 mesh

Parameter	Test Method	Specification	Test Result	
Gel Strength (Bloom)	Ph. Eur. / USP-NF	245 - 275	270	g Bloom
Viscosity	6,67%, 60° C	3,4 - 4,4	3,8	mPa's
Loss on drying	Ph. Eur. / USP-NF	≤ 15,0	11,1	%
pH	6,67 %, 60 °C	5,0 - 5,4	5,4	
Conductivity	Ph. Eur. / USP-NF (1%, 30°C)	≤ 1000	184	µS/cm
Peroxides	Ph. Eur. / USP-NF	≤ 10	corresponding	mg/kg
Chromium*	ICP-OES	≤ 10	corresponding	mg/kg
Iron*	ICP-OES	≤ 30	corresponding	mg/kg
Zinc*	ICP-OES	≤ 30	corresponding	mg/kg
Sulfur dioxide*	Ph. Eur. / USP-NF	≤ 50	corresponding	mg/kg
Identification*	Ph. Eur. / USP-NF	corresponding	corresponding	
Appearance/Solubility*	Ph. Eur.	corresponding	corresponding	
Total Aerob. Microb. Count	Ph. Eur. / USP-NF	≤ 1000	corresponding	cfu/g
Total Yeast/ Mould Count	Ph. Eur. / USP-NF	≤ 100	corresponding	cfu/g
Escherichia coli	Ph. Eur. / USP-NF	0	negative	/g
Salmonella	Ph. Eur. / USP-NF	0	negative	/10g

* Reduced frequency testing in accordance to an internal quality program.

This product exhibits a minimum shelf life of 5 years when stored in the original container under typical warehouse conditions. Store at room temperature, dry and odorless. Do not break seals until ready to dispense.

This certificate was made electronically and therefore it is valid without a signature.

Signed: Andreas Probst on 20.10.2021

Product release

Material management: Luca Bothe 20.10.2021

Quality assurance: Andreas Probst 20.10.2021

STDANA-1-21.12.2015/APHM9-2021080900/AUG/276037/20.10.2021 12:17:20