

## DESENVOLVIMENTO DE PARTÍCULAS DE BIGEL CONTENDO HIDROGEL DE ALGINATO DE CÁLCIO E ORGANOGELO DE MONOESTEARATO DE GLICERILA

Sarah Regina Pereira CAMELO

CAMELO, Sarah Regina Pereira. **Desenvolvimento de partículas de bigel contendo hidrogel de alginato de cálcio e organogel de monoestearato de glicerila.** Projeto de investigação científica, do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fibra, Belém, 2019.

Géis são formulações semissólidas compostas basicamente por dois componentes: um líquido e um sólido. O componente líquido é denominado como solvente, enquanto o componente sólido é conhecido como agente gelificante (DASTIDAR, 2008; SINGH *et al.*, 2013). Os géis são tipicamente formados pelo aprisionamento da fase líquida numa rede tridimensional de agente gelificante (PAL *et al.*, 2013); (BABU *et al.*, 2014). Com base na polaridade do solvente, os géis podem ser divididos em duas categorias: organogel (apolar) e hidrogel (polar) (CO & MARANGONI, 2012); bastante utilizados em diferentes áreas: farmacêutica, cosmética, indústria de alimentos, etc. Os organogéis, devido a sua natureza lipofílica, podem

melhorar a permeação de fármacos através estrato córneo (MURDAN, 2005). A natureza oleosa desse sistema é o principal problema que cria dificuldade na remoção da formulação após aplicação na pele (REHMAN *et al.*, 2014). Como os hidrogéis, possuem características hidrofílicas, geram sistemas com maior aderência do paciente por causa de suas propriedades, como a fácil remoção após aplicação, o efeito de resfriamento, etc (DU *et al.*, 2014). No entanto, esses sistemas são ineficazes ao veicular fármacos hidrofóbicos devido à sua baixa permeabilidade na pele (GALLARDO *et al.*, 2005). Os emulgéis foram introduzidos para superar a desvantagem do hidrogel (RAHMANI-NEISHABOOR *et al.*, 2013) Emulgéis são emulsões de óleo-em-água ou água-em-óleo gelificados por um agente gelificante (MOHAMED, 2004), e apresentam características de ambos: emulsão e gel. Esses sistemas apresentam uma menor estabilidade estrutural devido à diferentes comportamentos mecânico de cada fase (CHEN *et al.*, 2006). Problema que pode ser resolvido com a estruturação (gelificação) das duas fases, gerando um sistema denominado de bigel (MARTINS *et al.*, 2019). Os bigéis, devido às fases estruturadas serem de polaridade diferente (aquosa e oleosa), possuem as

vantagens de ambas (SINGH *et al.*, 2014). Por serem uma classe emergente de materiais, é necessária uma extensa análise desse sistema antes das aplicações comerciais. Diferentes parâmetros são importantes durante a síntese dos bigéis, incluindo: armazenamento, velocidade de mistura, temperatura de mistura, quantidade de gelificante, proporção organogel/hidrogel, adição de emulsificantes e incorporação de emulgéis em vez de organogel ou hidrogel (SHAKEEL *et al.*, 2019). É necessário segregar as duas fases, e estudá-las em separado afim de se obter um sistema com características e funções adequadas. Uma das principais características que tornam os organogéis interessantes é o seu potencial para melhorar as características físicas de um produto para uso industrial, sem incrementar seu teor de ácidos graxos *trans* ou saturados, mantendo suas características reológicas (ROGERS *et al.*, 2009b). A propriedade termorreversível dos organogéis gerou muito interesse pelo uso potencial como sistema de liberação de fármacos. Várias formulações baseadas nesse sistema foram projetadas para administrar agentes bioativos por diferentes vias de administração (MURDAN, 2005; PÉNZES *et al.*, 2005; LIM *et al.*, 2008; IWANAGA *et al.*, 2010; SAHOO *et al.*, 2012).

No entanto, a formação de um organogel depende de alguns fatores. A temperatura para solubilização dos estruturantes ou de estabilização dos géis, a estrutura e composição do solvente (ou óleo líquido), a presença de surfactantes, concentração do estruturante/gelificante, a adição simultânea de diferentes estruturantes, o método de incorporação e a interação com outros componentes podem resultar em mudanças drásticas no produto obtido (MARANGONI & GARTI, 2011). Esta investigação desenvolve e caracteriza organogéis, utilizando Azeite de Oliva (AO) da marca Vila real (Lote: VR01305); Óleo de girassol (OG) da marca Liza (lote: L02C, Brasil) e Óleo de Soja (OS) da marca Liza (lote: 07B, Brasil), contendo monoestearato de glicerila (MEG) como agente gelificante, da marca Isofar (Lote: 131646). Os organogéis foram sintetizados por meio do método de aquecimento/resfriamento (LUKYANOVA *et al.*, 2010). Uma determinada quantidade de MEG foi misturada a uma massa dos solventes orgânicos dentro de béqueres, segundo as seguintes porcentagens em massa de MEG: 2%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10%, 15%, 20%, 30% et 40%. Essa mistura foi agitada sob aquecimento (70 °C) até completa homogeneização do agente gelificante; essa solução foi

resfriada de duas maneiras à temperatura ambiente (25 °C) e em banho de gelo (5 °C) para formar o organogel. Após preparo cada um dos organogéis foi avaliado pelo método do tubo invertido baseado no escoamento gravitacional do organogel, efeito dependente principalmente da concentração do agente gelificante; embora o tempo e a temperatura de resfriamento possam também interferir no produto final (SAGIRI *et al.*, 2015<sup>a</sup>). O teste de estabilidade foi realizado de acordo com estudos encontrados na literatura. Após o preparo dos organogéis (a 5 e 15% de MEG), as amostras foram mantidas por 24 horas na geladeira. Posteriormente, foram divididas e acondicionadas sob diferentes temperaturas (5, 25 e 35°C), sendo essas avaliadas no 1º, 4º e 7º dias (ROCHA *et al.*, 2013). Adotou-se também o método de ciclização de temperatura, que intercala a exposição das amostras do ciclo a diferentes temperaturas (5 e 25°C) após o resfriamento. As amostras do ciclo foram avaliadas no 3º, 4º, 7º e 10º dias após a refrigeração (GARCIA *et al.*, 2013). Para padronização da avaliação, foi definida uma classificação referente às características observadas (GODOI, 2017). A formação de organogéis ocorre em três etapas: nucleação cristalina inicial, ramificação cristalina

repetida e crescimento final do cristal. Estruturas formadas com baixas concentrações de agente gelificante/estruturante podem estar relacionadas ao crescimento de cristais restritos a duas dimensões (plaquetas). A gelificação requer a criação de uma rede cristalina contínua, conseguida com o aumento da concentração do gelificante, gerando uma estrutura tridimensional que imobiliza completamente a fase oleosa (XIAO HUANG *et al.*, 2005; ROGERS *et al.*, 2009; ROGERS & KIM, 2011). Todas as amostras foram observadas com ampliação de 80x (MARTINS *et al.*, 2016), em microscópio óptico e trinocular da marca Nikon, modelo Eclipse E200, e a câmera acoplada ao trinocular da marca Prime cam. A estabilidade das amostras de organogel variou frente às diferentes temperaturas de armazenamento (5 °C, 25 °C e 35 °C) e à composição em gelificante presente na amostra. A maior concentração de MEG (15%) foi capaz de melhor resistir as oscilações de temperatura; característica essa mantida principalmente nos organogéis gerados a partir do óleo de girassol e soja. Ácidos graxos de cadeia longa (óleo de girassol e soja) que apresentam alta viscosidade são capazes de produzir organogéis com maior firmeza e melhores propriedades

reológicas. A sua maior hidrofobicidade é mais eficiente ao solubilizar a parte hidrofóbica do organogelificante, além de facilitar a agregação da parte hidrofílica. Todas essas características facilitam a formação de um número maior de zonas de junção na rede tridimensional, produzindo géis mais fortes (LAREDO *et al.*, 2011) capazes de resistir melhor as alterações de temperatura quando comparados aos organogéis produzidos com azeite de oliva (ácido graxo de cadeia média). Além do comprimento da cadeia do ácido graxo, o grau de instauração deste altera as características do organogel formado fortes (LAREDO *et al.*, 2011; VALOPPI *et al.*, 2017). Os organogéis produzidos a partir de óleo de girassol obtiveram uma maior estabilidade em comparação ao organogéis de óleo de soja. Esse resultado é explicado pela diferença na composição em ácidos graxos insaturados. O óleo de girassol é formado majoritariamente por ácido oleico (C18:1n9 = 21,09%) e linoleico (C18:2n6 = 67,78%); enquanto o óleo de soja apresenta uma maior constituição de ácidos graxos insaturados: ácido oleico (C18:1n9 = 23,61%), linoleico (C18:2n6 = 55,26%) e ácido linolênico (C18:3n3 = 4,52%) (JORGE *et al.*, 2005) De acordo com a análise microscópica, foi possível observar uma mesma

tendência em todos os organogéis, independente da composição do óleo. As amostras submetidas ao resfriamento à temperatura de 5°C formaram uma rede tridimensional composta por fibras curtas e mais agrupadas e na temperatura à 25°C, foram formadas fibras mais alongadas à medida que aumentava a concentração em organogelificante. Pode-se sugerir que quanto maior a concentração do organogelificante, mais aglomeradas ficaram as fibras e mais denso ficou o organogel, impedindo uma visualização clara na lâmina (organogel gerado com 20%de MEG). O comportamento microestrutural de óleos e gorduras é uma característica que pode influenciar diretamente nos atributos físicos e sensoriais de produtos de base lipídica, tais como aparência, textura, plasticidade e reologia (SILVA *et al.*, 2016). O organogelificante MEG proporciona uma tendência à formação de cristais do tipo agulha, entretanto, o solvente orgânico e a temperatura também influenciam no tipo de estrutura formada (BARBOSA, 2018). As amostras de organogel contendo 15% de MEG que foi produzida à temperatura de 25° C apresentaram resultado satisfatório para a microestrutura, devido à presença de fibras longas e uma rede bem estruturada; enquanto as

amostras trabalhadas a temperatura de 5° C demonstraram não serem capazes de formar organogéis firmes e estáveis, pois apresentaram uma pequena fibra, mais curta, dificultando o aprisionamento da fase interna. Conclui-se que o organogel obtido a partir do óleo de girassol contendo 15% de agente gelificante, gerado à temperatura de 25°C, comportou-se como o melhor sistema dentre os demais avaliados. Uma investigação mais detalhada do comportamento térmico dos organogéis e a composição dos óleos, com a definição da porcentagem em ácidos graxos faz-se necessária para uma compreensão mais aprofundada do comportamento desses materiais.

## REFERÊNCIAS

BABU, S.S., PRAVEEN, V.K., AJAYAGHOSH, A., 2014. Functional  $\pi$ -Gelators and Their Applications. Chem. Rev. 114, 1973–2129. <https://doi.org/10.1021/cr400195e>.

BARBOSA, Karina Martins. **Obtenção e caracterização de sistemas lipídicos à base de óleo de soja utilizando a tecnologia de organogéis.** 2018. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) –

Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2018.

CHEN, H., CHANG, X., DU, D., LI, J., XU, H., YANG, X., 2006. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 315, 52–58.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.015>.

CO, E., MARANGONI, A., 2012. Organogels: An Alternative Edible Oil-Structuring Method. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 89.

<https://doi.org/10.1007/s11746-012-2049-3>.

DASTIDAR, P., 2008. Supramolecular gelling agents: can they be designed? *Chem. Soc. Rev.* 37, 2699–2715.

<https://doi.org/10.1039/B807346E>.

DU, X., ZHOU, J., GUVENCH, O., SANGIORGI, F.O., LI, X., ZHOU, N., XU, B., 2014. Supramolecular Hydrogelators and Hydrogels: From Soft Matter to Molecular Biomaterials | *Chemical Reviews*. *Bioconjugate Chemistry* 25, 1031–1035.

<https://doi.org/10.1021/bc500187m>.

GALLARDO, V., MUÑOZ, M., RUÍZ, M.A., 2005. Formulations of hydrogels and lipogels with vitamin E. *Journal of Cosmetic Dermatology* 4, 187–192.

<https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2005.00310.x>.

GARCIA, R.K.A., GANDRA, K.M., BARRERA-ARELLANO, D., 2013. Development of a zero trans margarine from soybean-based interesterified fats formulated using artificial neural networks. *Grasas y Aceites* 64, 521–530. <https://doi.org/10.3989/gya.049113>.

GODOI, K. R. R. **Desenvolvimento e caracterização de organogéis a partir de óleo de soja com diferentes estruturantes lipídicos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2017.

IWANAGA, K., SUMIZAWA, T., MIYAZAKI, M., KAKEMI, M., 2010. Characterization of organogel as a novel oral controlled release formulation for lipophilic compounds. *International Journal of Pharmaceutics* 388, 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.12.045>.

JORGE, N., SOARES, B.B.P., LUNARDI, V.M., MALACRIDA, C.R., 2005. Alterações físico-químicas dos óleos de girassol, milho e soja em frituras. *Química Nova* 28, 947–951. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000600003>

LAREDO, T., BARBUT, S., MARANGONI, A.G., 2011. Molecular interactions of polymer oleogelation. *Soft Matter* 7, 2734–2743. <https://doi.org/10.1039/C0SM00885K>.

LIM, P.F.C., LIU, X.Y., KANG, L., HO, P.C.L., CHAN, S.Y., 2008. Physicochemical effects of terpenes on organogel for transdermal drug delivery. *Int J Pharm* 358, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.02.021>.

LUKYANOVA, L., FRANCESCHI-MESSANT, S., VICENDO, P., PEREZ, E., RICO-LATTES, I., WEINKAMER, R., 2010. Preparation and evaluation of microporous organogel scaffolds for cell viability and proliferation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 79, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.03.044>.

MARANGONI, A.G., GARTI, N., 2011. *Edible Oleogels: Structure and Health Implications*, 1st ed. Copyright © 2011 AOCS Press.

MARTINS, A.J., CERQUEIRA, M.A., FASOLIN, L.H., CUNHA, R.L., VICENTE, A.A., 2016. Beeswax organogels: Influence of gelator concentration and oil type in the gelation process. *Food Research International* 84, 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.03.035>.

MARTINS, A.J., SILVA, P., MACIEL, F., PASTRANA, L.M., CUNHA, R.L., CERQUEIRA, M.A., VICENTE, A.A., 2019. Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogel ratio on rheological and textural properties. *Food Research International* 116, 1298–1305. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.019>.

MOHAMED, M.I., 2004. Optimization of chlorphenesin emulgel formulation. *AAPS J* 6, 81–87.  
<https://doi.org/10.1208/aapsj060326>.

MURDAN, S., 2005. Organogels in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2, 489–505.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.2.3.489>.

PAL, K., SINGH, V.K., ANIS, A., THAKUR, G., BHATTACHARYA, M.K., 2013. Hydrogel-Based Controlled Release Formulations: Designing Considerations, Characterization Techniques and Applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering* 52, 1391–1422.  
<https://doi.org/10.1080/03602559.2013.823996>.

PÉNZES, T., BLAZSÓ, G., AIGNER, Z., FALKAY, G., ERŐS, I., 2005. Topical absorption of piroxicam from organogels—in vitro and in vivo correlations. *International Journal of Pharmaceutics* 298, 47–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.03.013>.

RAHMANI-NEISHABOOR, E., JALLILI, R., HARTWELL, R., LEUNG, V., CARR, N., GHAHARY, A., 2013. Topical application of a film-forming emulgel dressing that controls the release of stratifin and acetylsalicylic acid and improves/prevents hypertrophic scarring. *Wound Repair*

and Regeneration 21, 55–65.  
<https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00857.x>.

REHMAN, K., AMIN, M.C.I.M., ZULFAKAR, M.H., 2014. Development and Physical Characterization of Polymer-Fish Oil Bigel (Hydrogel/Oleogel) System as a Transdermal Drug Delivery Vehicle. *Journal of Oleo Science* 63, 961–970.  
<https://doi.org/10.5650/jos.ess14101>.

ROCHA, J. C. B. **Obtenção e caracterização de organogéis de óleo de soja preparados com cera de cana-de-açúcar e suas frações.** 2012. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.

ROGERS, M.A., KIM, J.H.J., 2011. Rheological assessment of the sol–gel transition for self-assembling low molecular weight gelators. *Food Research International* 44, 1447–1451.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.014>.

ROGERS, M.A., PEDERSEN, T., QUARONI, L., 2009a. Hydrogen-Bonding Density of Supramolecular Self-Assembled Fibrillar Networks Probed Using Synchrotron Infrared Spectromicroscopy. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cg900370g> (accessed 2.8.19).

ROGERS, M.A., WRIGHT, A.J., MARANGONI, A.G., 2009b. Nanostructuring fiber morphology and solvent inclusions in 12-hydroxystearic acid / canola oil organogels. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 14, 33–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2008.02.004>.

SAGIRI, S.S., SINGH, V.K., BANERJEE, I., PRAMANIK, K., BASAK, P., PAL, K., 2015. Core–shell-type organogel–alginate hybrid microparticles: A controlled delivery vehicle. *Chemical Engineering Journal* 264, 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.11.032>.

SAHOO, S., KUMAR, N., BHATTACHARYA, C., SAGIRI, S.S., JAIN, K., PAL, K., RAY, S., NAYKA, B., 2012. Organogels: Properties and Applications in Drug Delivery. *Designed Monomers and Polymers* 14, 95–108.  
<https://doi.org/10.1163/138577211X555721>.

SHAKEEL, A., FAROOQ, U., IQBAL, T., YASIN, S., LUPI, F.R., GABRIELE, D., 2019. Key characteristics and modelling of bigels systems: A review. *Materials Science and Engineering: C* 97, 932–953.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>.

SILVA, R.C. DA, MARTINI SOARES, F.A.S.D., MARUYAMA, J.M., DAGOSTINHO, N.R., SILVA, Y.A., RACT, J.N.R., GIOIELLI, L.A., 2016. Microscopic approach of the crystallization of tripalmitin and tristearin

by microscopy. *Chemistry and Physics of Lipids* 198, 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2016.04.004>.

SINGH, V.K., BANERJEE, I., AGARWAL, T., PRAMANIK, K., BHATTACHARYA, M.K., PAL, K., 2014. Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 123, 582–592. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.09.056>.

SINGH, V.K., PAL, K., PRADHAN, D.K., PRAMANIK, K., 2013. Castor oil and sorbitan monopalmitate based organogel as a probable matrix for controlled drug delivery. *Journal of Applied Polymer Science* 130, 1503–1515. <https://doi.org/10.1002/app.39315>.

VALOPPI, F., CALLIGARIS, S., BARBA, L., ŠEGATIN, N., ULRICH, N.P., NICOLI, M.C., 2017. Influence of oil type on formation, structure, thermal, and physical properties of monoglyceride-based organogel. *European Journal of Lipid Science and Technology* 119, 1500549. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500549>.

XIAO HUANG, PIERRE TERECH, SRINIVASA R. RAGHAVAN, AND, RICHARD G. WEISS, 2005. Kinetics of 5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\beta$ -yl N-(2-Naphthyl)carbamate/n-Alkane Organogel Formation and Its Influence on the Fibrillar Networks [WWW Document]. URL <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja0426544> (accessed 2.8.19).