

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/07/2020.

Thais Cerqueira Silva

Síntese e avaliação térmica de géis de ácido hialurônico: uso em preenchimento facial e viscosuplementação

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Araraquara.

Orientador: Prof. Dr. Clovis Augusto Ribeiro

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Luis Fertoni

Araraquara

Julho de 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

S586s Silva, Thais Cerqueira
Síntese e avaliação térmica de géis de ácido hialurônico: uso em preenchimento facial e viscosuplementação / Thais Cerqueira Silva. – Araraquara : [s.n.], 2019
83 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química

Orientador: Clovis Augusto Ribeiro

Coorientador: Fernando Luis Ferttonani

1. Ácido hialurônico. 2. Proteínas - Ligações cruzadas.
3. Polímeros na medicina. 4. Análise térmica. 5. Reologia.
I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

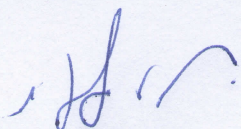
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Síntese e avaliação térmica de géis de ácido hialurônico: uso em preenchimento facial e viscosuplementação"

AUTORA: THAÍS CERQUEIRA SILVA

ORIENTADOR: CLOVIS AUGUSTO RIBEIRO

COORIENTADOR: FERNANDO LUIS FERTONANI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

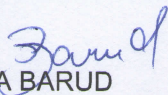
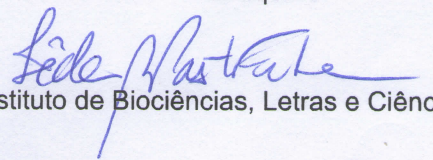


Prof. Dr. CLOVIS AUGUSTO RIBEIRO

Departamento de Química Analítica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof^a. Dr^a. IEDA APARECIDA PASTRE FERTONANI

Departamento de Química e Ciências Ambientais / Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - UNESP - São José do Rio Preto



Prof. Dr. HERNANE DA SILVA BARUD

Núcleo de Pesquisa em Biotecnologia / Universidade de Araraquara - UNIARA - Araraquara

Araraquara, 18 de julho de 2019

DADOS CURRICULARES

Identificação

Nome: Thais Cerqueira Silva

Nome em citações bibliográficas: Silva, T. C.

Dados pessoais

Nascimento: 22 de Janeiro de 1991 Nacionalidade: Brasileira Naturalidade: Penápolis –
SP

Filiação: Florindo Jacinto da Silva e Neuza do Santos Cerqueira Silva Civil: Solteira

Formação acadêmica

2012 – 2016: Bacharel em Química – Instituto de Biociências Letras e Ciência Exatas
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, Campus São José do
Rio Preto - SP.

Atividades acadêmicas

- **Trabalhos complementares à formação do Mestre:**

Estágio-docência na disciplina Laboratório de Química Analítica Qualitativa
sob supervisão do Prof. Dr Fernando Luis Fertoni.

Atuou e atua no Grupo PET-Química Ambiental sob a tutoria da Prof. Dra.
Iêda Ap. Pastre em atividades efetivas do Grupo. Atualmente é consultora para o grupo
PET.

Curso: Viscosidade e outras propriedades reológicas: Medições e aplicações.
TA instruments, 2017. Presencial, teórico-prático. AlfaVille, São Paulo, SP.

- **Trabalhos publicados e/ou submetidos a periódicos indexados:**

Oliveira, Ana Beatriz Bortolozo ; De Moraes, Fabio Rogério ; Candido, Natalia Maria ; Sampaio, Isabella ; Paula, Alex Silva ; De Vasconcellos, Adriano ; **Silva, Thais Cerqueira** ; Miller, Alex Henrique ; Rahal, Paula ; Nery, Jose Geraldo ; Calmon, Marília Freitas . Metabolic Effects of Cobalt Ferrite Nanoparticles on Cervical Carcinoma Cells and Nontumorigenic Keratinocytes. Journal of Proteome Research (Print), v. n/a, p. acs.jpoteome.6b00411, 2016.

Silva Cerqueira, Thais; Augusto Ribeiro, Clovis; Fertonani, Fernando L.; Batistuti, José P.; Pastre, Iêda Ap, Marques dos Santos, C. C.. "Preenchimento dérmico facial com produto à base de ácido hialurônico e 1,4 Butanediol diglycidyl ether" (57° CBQ/2017)

Silva Cerqueira, Thais; Batistuti, José P.; Pastre, Iêda Ap, Marques dos Santos, C. C. Fertonani, Fernando L.; Augusto Ribeiro, Clovis. "Preparo e avaliação cinética de gel a base de ácido hialurônico-BDDE" (57° CBQ/2017)

Silva Cerqueira, Thais; Augusto Ribeiro, Clovis; Fertonani, Fernando L.; Batistuti, José P.; Pastre, Iêda Ap, Guizzellini, Filipe C.. "Preenchimento dérmico facial com produto à base de ácido hialurônico e 1,4 Butanediol diglycidyl ether" (57° CBQ/2017).

Thais Cerqueira, Clovis Augusto Ribeiro, Fernando L. Fertonani, José P. Batistuti, Iêda Aparecida Pastre Fertonani, Filipe C. Guizzellini. "Dinâmica da água em géis de ácido hialurônico: avaliação térmica" (XI CBRATEC/2018)

Iêda Aparecida Pastre Fertonani, Matheus Antonio da Silva, Fernando L. Fertonani, **Thais Cerqueira**. "Avaliação da influência da matéria orgânica no tratamento térmico da caulinita" (XI CBRATEC/2018)

Iêda Aparecida Pastre Fertonani, Matheus Antonio da Silva, Fernando L. Fertonani, **Thais Cerqueira**. "Avaliação da influência da matéria orgânica no tratamento térmico da caulinita" (XI CBRATEC)/2018)

- **Participação em eventos científicos:**

Workshop de análise térmica e calorimetria, 2016. (Comissão Organizadora)

II Workshop de Metrologia em Química e Qualidade, 2017. (Comissão Organizadora)

Curso: Viscosidade e outras propriedades reológicas: Medições e aplicações. TA instruments, 2017. Presencial, teórico-prático. AlfaVille, São Paulo, SP.

57° Congresso Brasileiro de Química, CBQ, 23 a 27 de outubro de 2017, em Gramado/RS

XI Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, CBRATEC, 22 a 24 de Abril de 2018, em Rio de Janeiro/RJ.

Atividades profissionais

2019

Professor de Química no Centro de Estudos Phillips, São José do Rio Preto - SP

2018

Professor de Química no Centro de Estudos Phillips, São José do Rio Preto – SP

Professor Química Geral, plataforma Super Prof, São José do Rio Preto - SP

Coordenador Local de aplicação Enem 2018 – Fundação Cesgranrio, Ilha Solteira - SP

2017

Professor de Química no Centro de Estudos Phillips, São José do Rio Preto - SP

Coordenador Local de aplicação Enem 2017 – Fundação Cesgranrio, Ilha Solteira - SP

Dedico esse trabalho à minha mãe Neuza dos S. Cerqueira Silva, ao meu pai Florindo J. Silva pela paciência e confiança. Agradeço por acreditar e apoiar todos meus sonhos e objetivos.

AGRADECIMENTOS

Dedico meu agradecimento em primeiro lugar a Deus e a todos meus familiares Neuza, Florindo, Maria, José, Maria José, Ellis, Julius César, Marina, Marcus Vinicius, Letícia, Heitor, Guilherme, Elsa, Vanessa, Odair, Inez, José, Alexander, Daniele José Cerqueira e Helena que contribuíram na minha formação, dando o apoio fundamental para permanecer em busca dos meus sonhos e objetivos, ensinando valores e princípios fundamentais em minha formação pessoal.

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador Dr. Prof. Clóvis Augustos Ribeiro, ao meu co-orientador Prof. Dr. Fernando Luis Fertoni e ao Prof. Dr. José Paschoal Batistuti pela total dedicação em minha formação científica, tornando em um profissional mais maduro e ético em busca do desenvolvimento científico e tecnológico. Muito obrigada pela confiança, colaboração e, sobretudo, pelo valioso conhecimento a mim passado.

A todos meus companheiros de pesquisa do Laboratório de Fotoquímica UNESP\IBILCE Laboratório de Análise Térmica IQ/UNESP, Bruno, Filipe, Diógenes, Cecília, Carla, Jovan, José Ricardo, Thomas, Nathalia, Paulo, Tony, Luciana, João, Gilmarcio Gabriel, Matheus em Especial a Prof. Dr Marisa Spirandeli Crespi.

Agradeço aos meus amigos do grupo PET – Programa de Educação Tutorial em especial a minha tutora Prof. Dr. Iêda Aparecida Pastre Fertoni por contribuir no meu desenvolvimento pessoal e profissional frente as ações de trabalho de ensino, pesquisa e extensão.

Agradeço também a todos os professores e funcionários e Alunos do Instituto de Química, Instituto de Biociências Letras e ciência exatas por compartilharem comigo conhecimento e experiência que levarei por toda minha vida.

“Imagination is everthing it is the preview of lifes
coming attractions.”

Albert Einstein (1879-1955)

RESUMO

O envelhecimento suscitou nas pessoas a procura por procedimentos para a diminuição das rugas, sulcos e sinais de envelhecimento. Diversas técnicas de rejuvenescimento são sugeridas para tratar os aspectos visuais do envelhecimento facial. Os enchimentos são uma ferramenta importante para combater tais fenômenos. Existem muitos tipos de preenchedores dérmicos usados nas práticas clínicas de rotina, porém com baixo tempo de permanência na região de preenchimento. Os principais tipos de agentes de enchimento são: 1- de proteína (colágeno dérmico); 2- polissacarídeos (ácido hialurônico); 3- gordura; e 4- agentes sintéticos. Dentre estes, o ácido hialurônico é um importante composto para o aumento do volume da pele, por ser biocompatível, não imunogênico, etc. Para fins de enchimento, o ácido hialurônico deve ser estabilizado por reticulação química, resultando num polímero viscoelástico insolúvel em água, menos susceptível à degradação enzimática e com melhor elasticidade, comparados ao produto in natura. O objetivo deste trabalho foi obter géis reticulados a partir de ácido hialurônico, empregando-se o agente reticulante 1,4- butanodiol diglicidil eter, frente a distintas relações massa/massa do agente, buscando a preparação de géis de alta hidrofiliabilidade. Em concordância com os objetivos deste trabalho foi possível, confirmar a produção/preparação de géis de alta hidrofiliabilidade e com cadeias efetivamente elásticas e baixo grau de reticulação. Os géis produzidos são mecânica e quimicamente estáveis e foram caracterizados do ponto de vista cinético e estrutural, por ensaios gravimétricos de intumescimento, e comparados aos ensaios obtidos por TG-DTA, DSC, FTIR, Reologia e de microscopia ótica das superfícies dos géis. Foram obtidos géis com elevado grau de intumescimento e com partículas apresentando esfericidade, o que agrega ganho efetivo às propriedades visco elásticas do produto, importante no que tange à aplicação subcutânea.

Palavras chaves: Ácido hialurônico; Ligações cruzadas; Polímeros na medicina; Análise térmica; Reologia

ABSTRACT

Aging has led people to look for procedures to reduce wrinkles, furrows and signs of aging. Several rejuvenation techniques are suggested to treat the visual aspects of facial aging. Fillers are an important tool to combat such phenomena. There are many types of dermal fillers used in routine clinical practice, but with a low dwell time in the filling region. The main types of fillers are: 1- protein (dermal collagen); 2- polysaccharides (hyaluronic acid); 3-fat; and 4-synthetic agents. Among these, hyaluronic acid is an important compound for increasing the volume of the skin, because it is biocompatible, non-immunogenic, etc. For filling purposes, hyaluronic acid should be stabilized by chemical crosslinking, resulting in a water insoluble viscoelastic polymer, less susceptible to enzymatic degradation and with better elasticity, compared to the in natura product. The objective of this work is to obtain crosslinked gels from hyaluronic acid, using the cross-linking agent 1,4-butanediol diglycidyl ether, against different mass / mass ratios of the agent, in order to prepare high hydrophilicity gels. In agreement with the objectives of this work, it was possible to confirm the production / preparation of gels of high hydrophilicity and with elastic chains and low degree of crosslinking. The gels produced are mechanically and chemically stable and were characterized from a kinetic and structural point of view by gravimetric swelling tests and compared to the tests obtained by TG, DSC, FTIR rheology and optical microscopy of the surfaces of the gels. Gels with a high swelling degree and with spherical particles were obtained, which adds an effective gain to the viscoelastic properties of the product, important for subcutaneous application.

Keywords: Hyaluronic acid; Crosslinking; Polymers in medicine; Thermal analysis; Rheology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** I. Estrutura primária do AH: unidades repetidas dissacarídicas do ácido hialurônico II. Estrutura secundária do AH. III. **(A, B)** Estrutura terciária do AH: Estrutura de fita enovelada da molécula de AH. Imagens AFM ref. 165. Bar = 250 nm.....16
- Figura 2.** Sugestão de mecanismo para a formação das ligações entrecruzadas nos géis.....19
- Figura 3.** A formulação do gel a base de ácido hialurônico utilizando variações de volume do agente reticulante BDDE 13, 25, 37, 50%.....28
- Figura 4:** Efeito das razões mássicas gel reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% 50% no estudo do intumescimento do gel como função do tempo (h).....36
- Figura 5a- (A)** Infravermelho (ATR-FTIR) reagentes e o gel de ácido hialurônico(AH) com 50%BDDE; **(B)** ampliação da região de 500 a ~2000 cm^{-1} 38
- Figura 51b.** (A) Infravermelho (ATR-FTIR) do gel: purificado (GBDDE) e não purificado (GBDDEST); (B) ampliação: 1000 a 2000 cm^{-1} 40
- Figura 6a-** Micrografias do gel preparado com 50%BDDE: **D, E, F)** GBDDE gel lavado com solução tamponante, PBS, e intumescido; **G, H, I)** GBDDE lavado e adicionado de 10% de HA (GBDDE10%); **A, B, C)**, sem lavar e intumescer com PBS, GBDDEST.....4
- 3
- Figura 6b.** 2b1) Ensaio de extrusão, para o gel, 50%BDDE; 2b2) transparência do gel 50%BDDE antes e após a adição de 10%HA intumescido.....43

Figura 7. Valores de n como função dos teores de BDDE. Valores de $0,45 \leq n \leq 0,50$, controle pelo processo de difusão de Fick.....	53
Figura 8. Valores de D , coeficiente de difusão, em solução tamponante, pH 6,5; 7; 7,5; sem e com ajuste $I = 0,145 \text{ mol L}^{-1}$. Traço: $D_{H_2O} = 5,0 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, valor referência; 25 °C.....	54
Figura 9. Valores de M_c como função dos pH 6,5; 7,0 e 7,5. Para géis reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e 50%.....	55
Figura 10. Valores de q (índice de densidade de reticulação) como função com %BDDE como agente reticulante 13%, 25%, 37% e 50%, para os pH 6,5; 7,0; 7,5.....	56
Figura 11. Valores de V_e como função com %BDDE como agente reticulante 13%, 25%, 37% e 50%, para os pH 6,5; 7,0; 7,5.....	57
Figura 12. Curvas DSC para géis de AH com $13 \leq \%BDDE \leq 50\%$; intumescidos a pH 7,0; a) sem ajuste de I ; b) $I = 0,156 \text{ mol L}^{-1}$, em NaCl. Detalhe: sinal em -18°C . $\beta = 5^\circ\text{C min}^{-1}$; cadinho: Al, 50 μL , aberto; atmosfera estática inerte: de N_2	59
Figura 13. a) Curvas DSC com diferentes %BDDE: 16 a 50%; intumescido a pH 7 $I = 0,145 \text{ mol L}^{-1}$, em NaCl; b) Ampliação sinal em -18°C ; condições experimentais iguais as da Fig.12.....	64
Figura 15. Curvas DSC gel HA-BDDE, intumescido a pH 7; $I = 0,156 \text{ mol L}^{-1}$, em NaCl. Amostras aquecidas previamente para remoção parcial do solvente até a $T = 80, 60, 25^\circ\text{C}$ resfriamento prévio a $T = -80^\circ\text{C}$ e obtenção das curvas DSC de aquecimento; condições experimentais iguais as da Fig.12.....	68
Figura 16. Módulo elástico (G') função da frequência de oscilação 0,1 a 2 Hz. Para géis de HA reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e 50%	70
Figura 17. Módulo viscoso (G'') função da frequência de oscilação 0,1 a 2 Hz.. Para géis de HA reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e 50%.....	71
Figura 18. Tangente de delta função da frequência de oscilação 0,7Hz. Para géis de HA reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e 50% e produtos comerciais Boloterio Basic, Juvederm Ultra, Juvederm Ultra Plus e Restylane.....	74
Figura 19. Viscosidade complexa (η^*) função da frequência de oscilação 0,1 a 100 Hz. Para géis de HA reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e 50%.....	75
Figura 20. Viscosidade complexa (η^*) função da frequência de oscilação 0,1 a 2 Hz em escala logarítmica. Para géis de HA reticulado com BDDE 13%, 25%, 37% e	

50%.....	75
Figura S3- Valores de %Q e do Q% _{máx.} obtidos a partir das curvas Q% vs. t para pH 6,5, 7,0, 7,5; sem a) e com ajuste $I = 0,145 \text{ mol L}^{-1}$ b); 13, 25, 37 e 50%BDDE.....	48
Figura S3a. Curva Log F vs. log t, para o gel de 36,6% BDDE; sem a) e com ajuste $I = 0,156 \text{ mol L}^{-1}$ b).....	49
Figura S4: A curva TG apresentada a seguir foi obtida para o gel preparado pela adição de 13%BDDE, e a perda de massa de água livre foi utilizada nos cálculos citados anteriormente. Esta curva é representativa das demais.....	66
Figura S5- Experimento de varredura contínua para a verificação a estabilidade dos picos das curvas de resfriamento e aquecimento, respectivamente. Número de ciclos: 5 ciclos; intervalo de temperaturas ($-80^{\circ}\text{C} \leq T \leq 25^{\circ}\text{C}$); último ciclo -80° até 120°C . Gel de 13 %BDDE	67

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Número de procedimentos estéticos realizados no Brasil, Japão e França em 2016, pelo estudo internacional estatístico sobre procedimentos estéticos cosméticos realizado em 2016 pelo ISAPS.....22
- Tabela 2:** Determinação de pH dos reagente e amostra em etapa de síntese.....34
- Tabela 3.** Teores de AH encontrados nos géis reticulados com BDDE 13%, 25%, 37% 50%
- Tabela 4.** a) Grau de intumescimento $Q\%$, n (expoente difusional), D , coeficiente de difusão, em relação a %BDDE usada na síntese dos géis e dos parâmetros experimentais: pH (6,5; 7; 7,5) e I (sem e com ajuste $I = 0,156 \text{ mol L}^{-1}$); 25 °C51
- Tabela 5.** Dados de DSC para água livre e ligada para géis de HA reticulado com BDDE 13, 25, 37 e 50% e produto comercial Rennova Lift, concentração de AH, grau de reticulação relativo.....61
- Tabela 6.** Resumo dos valores dos parâmetros G' , η^* , G'' e $\tan \delta$ para a frequência de 0.7 Hz e os valores da massa molar média para os géis preparados.....69
- Tabela S1.** Principais bandas de absorção dos espectros IR obtidas a partir dos reagentes; gel AH-BDDE puro; géis purificados (GBDDE) e não purificado (GBDDEST)4
- 1
- Tabela S2:** Valores de ΔH de cristalização e de fusão da água e as respectivas temperaturas (T_{onset}) para a recristalização e T_{pico} para a fusão. Valor referência para o $\Delta H_{\text{normalizada}}$ da água.....65

Sumário

Síntese e avaliação térmica de géis de ácido hialurônico: uso em preenchimento facial e viscosuplementação	1
DADOS CURRICULARES	2
Dados pessoais	2
Formação acadêmica	2
Atividades acadêmicas	2
• Trabalhos publicados e/ou submetidos a periódicos indexados:	2
• Participação em eventos científicos:	3
Atividades profissionais	4
2018 4	
AGRADECIMENTOS.....	6
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	10
LISTA DE TABELAS.....	17
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
1.1. Ácido Hialurônico (AH).....	15
2.1.1. Estrutura química	15
2.1.2. Modificação do grupo hidroxílico	18
2.2. Reticulação	18
2.3 Intumescimento.....	20
2.4. Análise Térmica	21
2.5. Médicas e cosméticas	22
2.6. Preenchimentos faciais ou viscoamento	23
2.7. Viscosuplemento.....	24
2.8. Propriedades Reológicas	25
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. Objetivos gerais	26
2.2. Objetivos específicos	26

3.	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1.	Materiais	28
	Reagentes utilizados na síntese do gel (AH-GBDDE)	28
4.2.	Formulação do gel de ácido hialurônico-BDDE	28
4.5.	Obtenção dos parâmetros cinéticos e estruturais das membranas dos géis	29
4.6.	Equipamentos	31
4.6.1.	Espectroscopia de infravermelho (ATR-FTIR).....	31
4.6.2.	Microscopia Óptica.....	31
4.6.3.	Obtenção das curvas DSC.....	32
4.6.4.	Avaliação reológica dos géis.....	32
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.3.	Avaliação da Evolução do pH no Processo de Síntese	33
4.4.	Estudo da Razão de Intumescimento dos Géis.....	33
4.4.1.	Calculo da Concentração de AH presente nos Géis	35
	Avaliação Morfoestrutural das superfícies dos géis	40
	Obtenção dos parâmetros cinéticos e estruturais dos géis.....	43
4.2.	Ensaio térmico.....	56
5.2.1.	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	56
5.3.	Avaliação das Propriedade Reológicas dos géis.....	67
5.	Considerações Finais.....	74
6.	CONCLUSÕES.....	76
7.	PERSPECTIVA DO ESTUDO	76
8.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	77

1. INTRODUÇÃO

Preenchedores dérmicos são indicações cosméticas e médicas usadas em prática clínica de rotina. O período de permanência do material preenchedor pode ser classificada de acordo com a composição do produto, como temporário (ex. colágeno), semipermanente (ex. Hidroxiapatita de Cálcio) ou permanente (ex. Polímeros de dimetilsiloxano). Dentre os diferentes materiais para preenchimento temporário o ácido hialurônico é o mais utilizado, sendo possuidor um vasto campo de aplicação. (Sánchez-Carpintero, 2010)

O ácido hialurônico (AH) pode ser modificado no grupo carboxílico, hidroxílico, acetamida e no terminal reduzido do polímero por reações de esterificação, eterificação, dentre outras. A reticulação pode ser realizada a partir da exposição direta do AH ao agente reticulante, em meio alcalino. A maioria dos métodos apresentados na literatura Kogan et. al. em 2006 para reticular o AH emprega reagentes polifuncionais (ex.: bis-epóxidos, carbodiimidias e divinilsulfona) (Kogan et. al., 2006).

O processo de reticulação química altera principalmente a solubilidade e as propriedades físicas e reológicas da molécula de AH, gerando géis com alta capacidade de intumescimento (La Gatta, et. al., 2016). O processo de intumescimento é governado por fatores físico-químico como presença de forças de coesão, grupos hidrofílicos, densidade de reticulação, e flexibilidade da cadeia do polímero favorecendo, sinergicamente, o intumescimento (MASON, 2000).

A presença de grupos hidrofóbicos, além da densidade de reticulação, e a presença de íons desfavorecem a absorção de água, assim como o pH e a composição do solvente são fatores externos que interferem no processo de formação do gel. Neste contexto, o objetivo do projeto foi preparar o gel de AH utilizando como agente reticulante o 1,4 Butanodiol diglicidil éter (BDDE) e a avaliação térmica e estrutural dos géis e a cinética do processo de intumescimento.

6. CONCLUSÕES

O presente trabalho de pesquisa tem como resultados:

- A efetiva obtenção dos géis reticulados a partir de ácido hialurônico eo agente reticulante BDDE em 13, 25,37 e 50%.
- Consolidação dos estudos de Gravimetria, avaliação cinética, estrutural, térmica e reologia indicam para uso preferencialmente:
 - 1- Gel 25% de BDDE para preenchimento facial;
 - 2- Gel de 37% BDDE para viscosuplementação.

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Annalisa La Gatta , Chiara Schiraldi , Agata Papa , Mario De Rosa; Comparative analysis of commercial dermal fillers based on crosslinked hyaluronan: Physical characterization and in vitro enzymatic degradation, , *Polymer Degradation and Stability* 96(4):630-636).

ALMOND, A., BRASS, A., SHEEHAN, J. K. Dynamic exchange between stabilized conformations predicted for hyaluronan tetrasaccharides: comparison of molecular dynamics simulations with available NMR data. *Glycobiology*, v. 8, n. 10, p. 973-980, 1998.

BAND, P. A. Hyaluronan derivatives: chemistry and clinical applications. In: LAURENT TC, Editor. *The chemistry biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives*. London: Portland Press, 1998, p. 33-42.

BARBUCCI, R., LAMPONI, S., BORZACCHIELLO, A., AMBROSIO, L. TORRICELLI, P., GIARDINO, R. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*, v. 23, p. 4503–4513, 2002.

Boullea, Koenraad de et. al. *Dermatol Surg* 2013;39:1758–1766.

COLTHUP, N.B. Dally, L. H. Stephen E. Wiberley. *Introduction to infrared and Raman Spectroscopy*. Cap. 4. Pag. 168, 1964.

D., PINCHUK, I., SHINAR, H., YEDGAR, S. Interaction of hyaluronic acid-linked phosphatidylethanolamine (HyPE) with LDL and its effect on the susceptibility of LDL lipids to oxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 104, p. 149–160, 2000.

D.Y. Wen; Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician.*, 62 (3) (2000), pp. 565–570

D.Y. Wen; Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician.*, 62 (3) (2000), pp. 565–570

E. George; Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*, 57 (11) (1998), pp. 637–640

E. Neovius, M. Lemberger, A.C. Docherty Skogh, J. Hilborn, T. Engstrand; Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 66 (2013), pp. 37–42

Fauze A. Aouada; Edvani C. Muniz; Carlos M. P. Vaze Luiz H. C. Mattoso. Correlação Entre Parâmetros Da Cinética De Intumescimento Com Características Estruturais E Hidrofílicas De Hidrogéis De Poliacrilamida E Metilcelulose. *Quim. Nova*, Vol. 32, No. 6, 1482-1490, 2009

FLORY, P. J.; REHNER, J. J.; *J. Chem. Phys.* 1943, 11, 521.

G. Kogan, L. Soltes, R. Stern, P. Gemeiner; Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol. Lett.*, 29 (2007), pp. 17–25

- H. Fam, J.T. Bryant, M. Kontopoulou. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology.*, 44 (2) (2007), pp. 59–74
- Hema Sundaram, M.D. Daniel Cassuto, M.D. Rockville, Md.; *Biophysical Characteristics of Hyaluronic Acid Soft-Tissue Fillers and Their Relevance to Aesthetic Applications*, Fairfax, Va.; and Milan, Italy. From private practice. Received for publication March 20, 2012; accepted May 8, 2013.
- I. SÁNCHEZ-CARPINTERO, D. CANDELAS, R. RUIZ-RODRÍGUEZ. DERMAL Fillers: Types, Indications, and Complications *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* Volume 101, Issue 5, 2010, pp 381-393.
- J. Necas, L. Bartosikova, R. Brauner, J. Kolar; Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet. Med.*, 53 (2008), pp. 397– 411
- J.R. Fraser, T.C. Laurent, U.B. Laurent; Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.*, 242 (1997), pp. 27–33
- KABLIK J, MONHEIT GD, YU L, CHANG G, GERSHKOVICH J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatologic Surgery.*, v. 35, n. 1, p. 302–312, 2009.
- L Drake, SM Dinehart, ER Farmer, *etal.* Guidelines of care for soft tissue augmentation: collagen implants *J Am Acad Dermatol*, 34 (1996), pp. 695–697
- L.B. Dahl, I.M. Dahl, A. Engström-Laurent, K. Granath; Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis.*, 44 (12) (1985), pp. 817–822
- L.J. Lapcík, L. Lapcík, S.D. Smedt, J. Demeester, P. Chabracek. Hyaluronan: preparation, structure, properties, and applications *Chem. Rev.*, 98 (1998), pp. 2663–2684
- L.S. Simon; Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Fact or fantasy? *Rheum Dis Clin North Am.*, 25 (2) (1999), pp. 345–357
- LARSEN, N. E., POLLACK, C. T., REINER, K., LESHCHINER, E., BALAZS, E. A. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 27, p. 1129-1134, 1993.
- Lett.*, 29 (2007), pp. 17–25.
- M.N. Collins, C. Birkinshaw; Comparison of the effectiveness of four different crosslinking agents with hyaluronic acid hydrogel films for tissue-culture applications. *J. Appl. Polym. Sci.*, 104 (2007), pp. 3183–3191
- MASON, M., VERCRUYSSSE, K. P., KIRKER, K. R., FRISCH, R., MARECAK, D. M., PRESTWICH, G. D., PITT, W. G. Attachment of hyaluronic acid to polypropylene, polystyrene, and polytetrafluoroethylene. *Biomaterials*, v. 21, p.31-36, 2000.

MOHAMMED AL-SIBANI; AHMED AL-HARRASI; REINHARD H. H. NEUBERT. Evaluation of in-vitro degradation rate hyaluronic acid-based hydrogel cross-linked with 1,4 butanedion diglycidyl ether (BDDE) using RP-HPLC and UV-Vis spectroscopy. *Journal of Drug delivery and technology*. 29(2015) 24-30

P., GIARDINO, R. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*, v. 23, p. 4503–4513, 2002.

P.A. Dieppe, L.S. Lohmander ; Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet.*, 365 (9463) (2005), pp. 965–973

PRESTWICH, G. D., PITT, W. G. Attachment of hyaluronic acid to polypropylene, polystyrene, and polytetrafluoroethylene. *Biomaterials*, v. 21, p.31-36, 2000.

S. Fagien - Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (Autologen and Dermalogen), *PlastReconstrSurg*, 105 (2000), pp. 362–373

SCHNITZER, E., DAGAN, A., KRIMSKY, M., LICHTENBERG, SESTAK, JAROSLAV. MIRACLE OF REINFORCED STATES OF MATTER Glasses: ancient and innovative materials for the third Millennium *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 61 (2000) 305.323.

SHINAR, H., YEDGAR, S. Interaction of hyaluronic acid-linked phosphatidylethanolamine (HyPE) with LDL and its effect on the susceptibility of LDL lipids to oxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 104, p. 149–160, 2000.

SM SHAHEEN, K YAMAURA - *Journal of controlled release*, 2002 - Elsevier

T. Luan, L. Wu, H. Zhang, Y. Wang ; A study on the nature of intermolecular links in the cryotropic weak gels of hyaluronan . *Carbohydr.Polym.*, 87 (2012), pp. 2076–2085

W.Y. Chen, G. Abatangelo; Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.*, 7 (1999), pp. 79–89

X. Ayral, Injections in the treatment of osteoarthritis, *Best Pract Res ClinRheumatol.*, 15 (4) (2001), pp. 609–626

X. Xu, A.K. Jha, D.A. Harrington, M.C. Farach-Carson, X. Jia; Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft Matter*, 8 (2012), pp. 3280–3294

ZHAO, LI-SHAN; CAO, ZE-XIEN; WANG, QIAND, WANG. Glass transition of aqueous solutions involving annealing induced ice recrystallization resolves liquid-liquid transition puzzle of water. *Scientific Reports*, 27.01.2015