

ESTUDO COMPARATIVO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DISPOSITIVOS A BASE DE QUITOSANA NACIONAL

Danielle Gomes de Oliveira¹, Bruna Pereira da Silva², Cristina Kelly Toscano Gaião³, Davidson Marrony Santos Wanderley⁴, Demis Ferreira de Melo⁵, Lidiane Pinto Correia⁶, Laryssa Mirelle da Silva⁷, Paulo César Dantas da Silva⁸, Wesley Castro da Silva⁹, Rosemary Sousa Cunha Lima¹⁰

RESUMO

Os dispositivos a base de quitosana vem despertando uma atenção maior no meio científico, principalmente em aplicações farmacêuticas, na confecção de matrizes carreadoras de fármacos e regeneração tecidual. Neste contexto, este trabalho objetivou desenvolver e caracterizar dispositivos como micropartículas (MPs) e biofilmes, a partir de quitosana comercial de um fornecedor nacional, visando aumentar a efetividade e aplicabilidade. O desenvolvimento dessas MPs ocorreu através de uma secagem por atomização e a formação dos biofilmes pelo método sol-gel. A caracterização envolveu a técnica de Difração de Raios-X (DRX). Os métodos utilizados foram viáveis para produção das matrizes carreadoras de fármacos. A DRX das amostras demonstrou que os produtos obtidos apresentaram perfis mais amorfos quando comparados aos pós e pôde-se evidenciar que o biofilme revelou-se mais amorfo que as Mps. Isso resulta em uma maior facilidade de degradação desse material apontando para uma maior possibilidade de liberação de fármacos, inseridos em sua estrutura.

Palavras-chave: Biopolímero. Biomaterial. Quitosana.

COMPARATIVE STUDY AND PHYSICAL CHEMISTRY CHARACTERIZATION OF DEVICES CHITOSAN BASE NATIONAL

ABSTRACT

Devices chitosan base is attracting greater attention in the scientific community, particularly in pharmaceutical applications, the making-carrying arrays of drugs and tissue regeneration. In this context, this study aimed to develop and characterize microparticles (MPs) and biofilms from commercial chitosan a national supplier, to increase the effectiveness and applicability. The development of these MPs occurred through a spray drying and the formation of biofilms by sol-gel method. The characterization technique involved

¹ Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. danigomesoliveira@gmail.com

² Mestranda em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. bruna.silva00@outlook.com

³ Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. cristiinakelly@hotmail.com

⁴ Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. davidsonwanderley14@gmail.com

⁵ Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. demiscz@gmail.com

⁶ Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco, Brasil (2015).

Professora da Faculdade Maurício de Nassau - Campina Grande-PB. li.correia@gmail.com

⁷ Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. lary.msilva@hotmail.com

⁸ Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco. paulocds@hotmail.com

⁹ Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. wesleycastros@hotmail.com

¹⁰ Doutorado em Engenharia de Processos pela Universidade Federal de Campina Grande, Brasil (2010).

Professora Titular Universidade Estadual da Paraíba. rosysousa1@hotmail.com

Diffraction X-ray (XRD). The methods used were viable for production of the carrier matrix drugs. XRD of the samples showed that the products obtained showed more amorphous profiles when compared to post and it could be noted that the biofilm proved to be more amorphous than Mps. This results in ease of degradation of the material pointing to a greater possibility of drug release, inserted in their structure.

Keywords: Biopolymer. Biomaterial. Chitosan.

1. INTRODUÇÃO

A quitosana é um polissacarídeo linear constituído por unidades 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose e 2-acetamida-2-desoxi-D-glucopiranosose, unidas por ligações glicosídicas β (1-4). Comercialmente, é produzido pela desacetilação parcial da quitina, um elemento estrutural no exoesqueleto de insetos, conchas de crustáceos e na parede celular de alguns fungos. É o segundo biopolímero mais abundante na natureza, depois da celulose, mostrando características como: baixa toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, polieletrólito e facilidade em sofrer modificações químicas, auxiliando assim na sua otimização (MESQUITA et al., 2013; HANAFIAH et al., 2015).

Dentre as inúmeras propriedades biológicas descritas para a quitosana, a capacidade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, cicatrizante e adsorção de gorduras tornam este biopolímero um importante material para estudos no ramo de inovação tecnológica. Com ênfase na tecnologia farmacêutica, nos sistemas de liberação de fármacos ou hormônios (TAVARIA et al., 2013). Assim, a versatilidade e biocompatibilidade da quitosana despertam interesse de pesquisadores que visam o desenvolvimento de novos produtos, tais como pós, flocos, micropartículas, nanopartículas, membranas, esponjas, fibras entre outras (LARANJEIRA; FAVÉRE, 2009).

Os biofilmes se tornaram atrativos aos pesquisadores devido as suas diversas propriedades citadas anteriormente, sendo estudadas em diversas áreas, destacando-se no setor de inovação tecnológica, como exemplo, aplicação na plataforma de biossensores eletroquímicos (CORRÊA et al., 2014). O estudo das propriedades desses biofilmes pode resultar em melhoria no desempenho e também auxiliar, aprimorando novas configurações do mesmo.

Micropartículas (MPs) são definidas como pequenas partículas sólidas ou esféricas com diâmetro variando de 1 a 1.000 μm (TAN et al., 2010). As principais características desse tipo de sistema são: grande área superficial, uniformidade de conteúdo, tamanho e volume pequeno (KUMAR, 2000). As MPs estão cada vez mais investigadas por possuírem estabilidade físico-química e biológica, permitindo assim a proteção de substâncias lábeis e voláteis e o controle de liberação do fármaco encapsulado (PIMENTEL et al., 2007; GARBAYO et al., 2008; WISCHKE et al., 2008).

Os biofilmes e micropartículas produzidos a base de quitosana podem apresentar variações na sua morfologia, cristalinidade, entre outros, devido as diferentes técnicas de obtenção. Sendo assim, realizar uma pesquisa que estabeleça uma comparação entre os materiais produzidos a partir de um produto nacional, se torna útil para pesquisadores e público em geral, pelo acréscimo de informações que possam a vir esclarecer as

especificações das matrizes poliméricas, ampliando seu campo de aplicabilidade.

2. METODOLOGIA

Reagentes e amostras de quitosana

O Ácido acético (CHEMCO[®] - Indústria e comércio LTDA). Utilizado com grau analítico PA e o hidróxido de sódio (VETEC[®] - Química Fina). A quitosana foi adquirida de um fornecedor nacional, denominada A (Phytomare[®]) que, segundo o fabricante, possui alto peso molecular, lote 110221, produzida na região sul do país (Santa Catarina - SC).

Obtenção dos biofilmes de quitosana

Inicialmente foi obtida uma solução de quitosana em ácido acético a 1%, onde: 1g de quitosana foi dispersa em 100 mL de ácido acético diluído (1%) e mantida sob agitação magnética constante durante 24hs, com auxílio de um agitador magnético (Biomixer[®]). A solução resultante foi filtrada através de membranas de porosidade 14 µm, utilizando-se uma bomba à vácuo (Primatec[®], modelo 121).

Em seguida 50 mL da solução foi vertida em cada placa de Petri de 12cm. A solução foi submetida à secagem em estufa a 50°C, com circulação de ar, por um período de 12 a 24 horas (método da evaporação do solvente). Sobre os biofilmes secos foram adicionados 50 mL de solução de hidróxido de sódio a 1M, a fim de assegurar a completa neutralização do ácido. Em seguida, procedeu-se lavagem em água destilada (500mL para cada placa de 120cm), por 1h e aferido o pH da água. Houve repetição do processo até a obtenção do pH 7,0. A secagem se deu em temperatura ambiente em moldes de vidro sendo então, submetidos aos processos de caracterização. Para facilitar a compreensão deste trabalho os biofilmes obtidos foram denominados A₁.

Obtenção das micropartículas de quitosana

O processo de produção da solução de quitosana é similar a metodologia anterior, até a etapa de filtração. Após o preparo da solução de quitosana, a mesma foi submetida a uma secagem por atomização para formação das micropartículas. Esta secagem foi realizada através do aparelho mini spray dryer (Labmarq®, Brasil Ltda, modelo LM MSD 0.5), localizado no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), do Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande- PB. Para facilitar a compreensão deste trabalho às micropartículas obtidas foram denominadas A₂. Os parâmetros adotados para o Spray dryer foram os seguintes: vazão do ar de secagem 3,5m³/min; vazão do ar comprimido 40L/min, temperatura de saída, 90°C e vazão da bomba peristáltica 0,3L/hora.

Caracterização dos biofilmes e micropartículas de quitosana

As amostras foram caracterizadas pela técnica de Difração de Raios-X.

Difração de Raios X (DRX)

Foi utilizado em um Difratorômetro de Raio-X (Shimadzu[®], modelo XRD 6000) com varredura angular $5^{\circ} < 2\theta < 35^{\circ}$, na montagem de Bragg-Brentano, sistema θ - 2θ , utilizando-se radiação de Cu ($\text{K}\alpha_1$) com varredura no passo de 0,02 (2θ), com intervalo de 0,6 segundo para cada amostra. As análises foram realizadas no Certbio, do Departamento de Engenharia de Materiais da UFCG. A medida de cristalinidade dos biofilmes e micropartículas foi estimada pela medida das intensidades das regiões cristalina e amorfa, tendo como base os estudos Dallan (2005). Desta forma, o cálculo do Índice de cristalinidade foi realizado utilizando-se a Equação 1.

Equação 1. Cálculo do índice de cristalinidade.

$$I_{CR} = \frac{I_C - I_A}{I_C} \times 100$$

Sendo I_C e I_A as intensidades dos sinais das regiões cristalinas e amorfas, respectivamente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obtenção dos biofilmes e micropartículas de quitosana

A Figura 1 mostra os registros fotográficos das amostras A, A₁, A₂.

Figura 1. Fotografia das amostras A, A₁ e A₂. Câmera Sony, Cyber-shot.



Fonte: Dados da pesquisa.

As metodologias de obtenção dos biofilmes e micropartículas a base de quitosana, descritas anteriormente, demonstram-se eficazes, pois ocorreu a formação dos mesmos. Ao comparar as amostras A, A₁ e A₂ notou-se aspectos morfológicos diferentes, evidenciando a versatilidade da quitosana por apresentar-se em diversas formas.

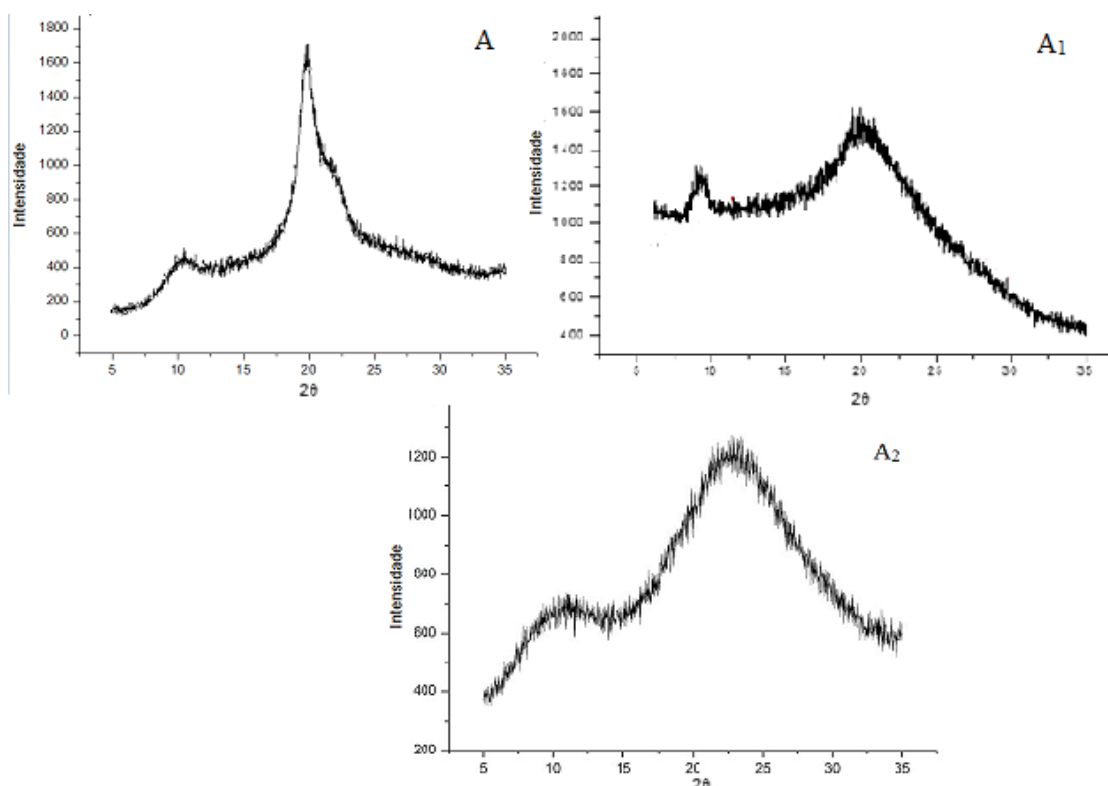
Caracterização dos biofilmes e micropartículas de quitosana

Espectroscopia por Difração de Raios-X (DRX)

Difratogramas

Os difratogramas das amostras A, A₁ e A₂ estão dispostas na Figura 2.

Figura 2. Difratomogramas das amostras A, A₁ e A₂.



Fonte: Arquivos da pesquisa.

Na Figura 2, pôde-se verificar que as amostras A, A₁ e A₂ apresentaram arranjos atômicos semelhantes, com acentuada reflexão próximos à 10° e 25°, inerentes das regiões amorfas e cristalinas, respectivamente. Sendo assim, as amostras confeccionadas demonstraram um perfil amorfo. Comparando-se com a matéria prima utilizada pôde-se observar que os produtos obtidos apresentaram-se mais amorfos, pois a estrutura semicristalina da quitosana sofreu alterações, decorrentes do processo de obtenção, resultando numa diminuição de cristalinidade, provavelmente devido à quebra das interações de hidrogênio intramolecular, que não se mantiveram após a técnica de secagem.

Índice de Cristalinidade

Os biofilmes de quitosana por si só não apresentaram padrão de cristalinidade absoluta, por isso a partir dos dois halos de maior intensidade de Raios-X das amostras, foram determinados os índices de cristalinidade (ICR), empregando a Equação 1. A Tabela 1 apresenta os resultados do ICR das amostras A, A₁ e A₂.

Tabela 1. Índice de Cristalinidade das amostras A, A₁ e A₂.

Índice de Cristalinidade	
Amostras	Porcentagem (%)
Quitosana em pó A	69,19
Biofilme A ₁	19,60
Micropartícula A ₂	30,65

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao comparar os resultados obtidos por DRX e índice de cristalinidade, apresentados na Figuras 2 e na Tabela 1 os pós de quitosana, nas condições deste trabalho, apresentaram-se um perfil menos amorfo, quando comparado com seus respectivos biofilmes e MPs, sendo A_1 mais amorfa quando comparada a A_2 . Com isso pôde-se sugerir que amostra A_1 pode ser utilizada para liberação de fármacos mais rápida, por possuírem um perfil mais amorfo facilitando sua desintegração, enquanto que A_2 poderá ser utilizada em sistemas de liberação (SL) mais lenta, dependendo também do método utilizado para encapsulação e/ou reticulação do fármaco. Porém para utilizar polímeros em SL, deve-se avaliar diversos outros fatores como as características do fármaco, suas propriedades físico-químicas, entre outras.

A mudança do perfil cristalino da quitosana na forma de MPs também foi observada por Toldo (2015), no qual também atribuiu este fenômeno a nebulização por spray drying, técnica que frequentemente produz compostos amorfos, devido ao rápido processo de secagem, o que impede a organização de uma fase cristalina.

Silveira (2013) afirmou que quanto maior a cristalinidade dos biofilmes, menor será a mobilidade das cadeias poliméricas, podendo influenciar na difusão e adsorção das moléculas na matriz polimérica.

A literatura relata que o grau de cristalinidade da quitosana depende de vários fatores como: o grau de desacetilação, a distribuição média dos grupos acetil ao longo da cadeia principal, a sua origem e pureza, método de obtenção da quitosana, peso molecular, processo de dissolução, entre outros (AZEVEDO et al., 2007). Dessa forma, pode haver influência no produto final adquirido.

4. CONCLUSÃO

A obtenção dos biofilmes e micropartículas a base de quitosana mostrou-se viável e os materiais desenvolvidos demonstraram aspectos morfológicos diferentes da matéria-prima. Quanto à cristalinidade os produtos obtidos apresentaram perfis mais amorfos quando comparados os pós, sendo possível evidenciar que o biofilme revelou-se mais amorfo que as micropartículas. Isso resulta em uma maior facilidade de degradação desse material, apontando para uma maior possibilidade de liberação de fármacos, inseridos em sua estrutura.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO V.V.C. et al. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Rev. Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2, p. 27-34, 2007.

CORREA, DS. et al. Filmes nanoestruturados contendo quitosana para aplicação como plataforma de biossensor eletroquímico. Simpósio Nacional de Instrumentação Agropecuária, **Anais: 2358-9132**, São Carlos, SP, 2014.

DALLAN, P.R.M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração da pele**. 2005. 194f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2005.

GARBAYO, E. et al. Sustained release of bioactive glycosylated glial cell-line derived neurotrophic factor from biodegradable polymeric microspheres. **European Journal of**



Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 69, p. 844–851, 2008.

HANAFIAH, M. A. K. M. et al. Removal of Acid Violet 7 Using Chitosan-GLA as the Adsorbent. **American Journal of Environmental Engineering**, vol. 5(3A), p. 13-18, 2015.

KUMAR, R.M. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. **Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**, vol. 3, nº 2, p. 236-258, 2000.

LARANJEIRA, M.C.M.; FÁVERE, V.T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Revista Química Nova**, vol. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.

MESQUITA, A.K.F. et al. Quitosana na comparação de formas mucoadesivas de liberação de fármacos: uma prospecção tecnológica. **Revista Geintec**, Teresina, PI, vol. 3, n. 3, p. 146-154, 2013.

PIMENTEL, L. F. et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 43, p. 503-514, 2007.

SILVEIRA, M.M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para uso em osmose reversa**. 2013. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2013.

TAVARIA, F. K. et al. A quitosana como biomaterial odontológico: estado da arte. **Revista Brasileira de engenharia Biomédica**, vol. 29, n. 1, p. 110-120, 2013.

TAN, M. L.; CHOONG, P. F. M.; DASS, C. R. Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery. **Revista Peptides**, vol.31, p. 184–193, 2010.

TOLDO L.T. **Microesferas magnéticas de quitosana para remoção do corante violeta de metila 2B em meio aquoso**. 2015. 88F. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências do materiais) – Pró Reitoria de pesquisa em Inovação e desenvolvimento tecnológico, Universidade Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, 2015.

WISCHKE, C.; SCHWENDEMAN, S. P. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 364, p. 298–327, 2008.