

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DIRETORIA DE GRADUAÇÃO E EDUCAÇÃO PROFISSIONAL  
CURSO DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

BRENA ROBERTA RIBEIRO

**SÍNTESE DE QUITOSANA FTALATO E SUA CARACTERIZAÇÃO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TOLEDO  
2014

BRENA ROBERTA RIBEIRO

## **SÍNTESE DE QUITOSANA FTALATO E SUA CARACTERIZAÇÃO**

Trabalho Conclusão de Curso de graduação, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, do curso superior de Tecnologia em Processos Químicos da Coordenação de Processos Químicos – COPEQ – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de tecnólogo em Processos Químicos.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Fiori Zara

TOLEDO  
2014

**TERMO DE APROVAÇÃO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

BRENA ROBERTA RIBEIRO

**SÍNTESE DE QUITOSANA FTALATO E SUA CARACTERIZAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial para obtenção de título de Tecnólogo em Processos Químicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, Campus Toledo, pela seguinte Banca Examinadora:

---

Profº Drº Ricardo Fiori Zara  
Orientador – UTFPR Campus Toledo

---

Vanderson Galan – Especialista Prati Donaduzzi

---

Drª Tatiana Shioji Tiuman – UTFPR Campus Toledo

**Toledo, 2014.**

A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso

## RESUMO

RIBEIRO, Brena Roberta. Síntese de quitosana ftalato e sua caracterização. 2014. 28f. TCC – Diretoria de Graduação e Educação Profissional, UTFPR. Toledo, 2014.

A quitina e a quitosana são exemplos de polímeros naturais e exploração recente. A quitina constitui a base do exoesqueleto de crustáceos aquáticos e de insetos, além de ocorrer na parede celular de fungos e leveduras. Enquanto a quitosana é seu derivado por desacetilação, o que lhe confere baixo custo e sua utilização contribui com os cenários econômico e ambiental. Devido à presença de grupos amino, por meio da modificação estrutural é possível obter derivados de quitosana, tal como a quitosana ftalato, que é um éster de quitosana, e confere a ela características diferentes das iniciais, como por exemplo, resistência a meios ácidos e permeabilidade aquosa. Com isso, é possível utilizá-la como filme de revestimento, visando proteção ao produto carreado. O objetivo do presente estudo foi sintetizar quitosana ftalato e realizar sua caracterização. O procedimento de síntese consistiu na síntese a partir da reação de esterificação da quitosana. O produto final recebeu tratamento em estufa com circulação de ar para então serem realizadas leituras por espectroscopia de Infravermelho (IV), rendimento, resistência dependente do pH e grau de substituição para caracterização do sintetizado. Os resultados obtidos através dos espectros de IV apontaram o acontecimento da reação. O produto mostrou-se resistente a pH ácido de 1,2 e 4,00, além do rendimento (98%) e grau de substituição (9%) serem considerados satisfatórios quando comparados a outros estudos.

Palavras-chave: síntese orgânica, quitosana ftalato, revestimento gastrorresistente,

## ABSTRACT

RIBEIRO, Brena Roberta. Synthesis of chitosan phthalate and their characterization. 2014. 28f. TCC – Diretoria de Graduação e Educação Profissional, UTFPR. Toledo, 2014.

Chitin and chitosan are examples of natural polymers and recent exploration. Chitin forms the basis of the exoskeleton of crustaceans aquatics and insects, besides occurring in the cell walls of fungi and yeasts. While chitosan is derived by its deacetylation, which gives low cost and its use contributes to the economic and environmental scenarios. Due to the presence of amino groups by structural modification is possible to obtain derivatives of chitosan, such as chitosan phthalate, which is an ester of chitosan, and gives it different characteristics, for example, acid resistance and permeability means aqueous. With this, you can use it as a coating film, aiming protection of adduced product. The aim of this study was to synthesize chitosan phthalate and perform their characterization. The procedure consisted of the synthesis from the esterification reaction of chitosan. The final product was treated in an oven with air circulation and then readings are carried out by infrared spectroscopy (IR), yield strength dependent on pH and degree of substitution for the characterization of the synthesized. The product was resistant to acid pH of 1.2 and 4.00, as well as yield (98%) and degree of substitution (9%) were considered satisfactory when compared to other studies.

Keywords: organic synthesis, Chitosan phthalate, Gastro-resistant coating,

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Esquema de obtenção de quitosana.....	12
<b>FIGURA 2</b> – Estrutura de quitosana.....	13
<b>FIGURA 3</b> – Espectro IV de quitosana.....	14
<b>FIGURA 4</b> – Estrutura do anidrido ftalico e estrutura da quitosana ftalato.....	15
<b>FIGURA 5</b> – Espectro IV de quitosana ftalato.....	16
<b>FIGURA 6</b> – Espectro de IV de quitosana.....	21
<b>FIGURA 7</b> – Espectro de IV de quitosana ftalato.....	22

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>08</b>
1.1	OBJETIVOS	09
1.1.1	Objetivo Geral	09
1.1.2	Objetivos Específicos	09
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>10</b>
2.1	SISTEMA COM REVESTIMENTO GASTRORRESISTENTE	10
2.2	QUITOSANA	11
2.3	QUITOSANA FTALATO	14
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>17</b>
3.1	MATERIAL E REAGENTES	17
3.2	METODOLOGIA	17
3.2.1	Síntese da Quitosana Ftalato	17
3.2.2	Caracterização de Quitosana e Quitosana Ftalato por Infravermelho	18
3.2.3	Determinação do rendimento da reação	18
3.2.4	Ensaio gastrorresistente	18
3.2.5	Grau de Substituição <sup>1</sup>	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
4.1	SINTESE	20
4.2	RENDIMENTO	20
4.3	CARACTERIZAÇÃO DE QUITOSANA E QUITOSANA FTALATO	20
4.4	ENSAIO GASTRORRESISTENTE	23
4.5	GRAU DE SUBSTITUIÇÃO	23
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os polímeros sintéticos representam uma classe de materiais versáteis e tem ampla aplicação e apresentam várias vantagens contribuindo para os avanços da ciência. Polímeros utilizados em formas farmacêuticas sólidas possuem inúmeras finalidades, como a proteção do princípio ativo contra agentes externos, mascaramento do sabor e odor, facilitação da deglutição, melhora da aparência do produto final, controle da liberação do fármaco e proteção do fármaco contra fluidos digestivos ou revestimento entérico. Esses podem ser porosos ou não e apresentam vantagens como proteção e carreamento de toda a forma farmacêutica (MURAKAMI, 2009).

A quitina e a quitosana são exemplos de polímeros naturais e exploração recente. A quitina constitui a base do exoesqueleto de crustáceos aquáticos e de insetos, além de ocorrer na parede celular de fungos e leveduras. Enquanto a quitosana é seu derivado por desacetilação, o que lhe confere baixo custo e sua utilização contribui com os cenários econômico e ambiental. Ambas são biodegradáveis e com baixa toxicidade. (CARDOSO, 2008; VILLANOVA et al., 2010).

Devido à presença de grupos amino, através da modificação estrutural é possível obter derivados de quitosana, tal como a quitosana ftalato, que é um éster de quitosana, com características diferentes das iniciais, como por exemplo, resistência a meios ácidos e permeabilidade aquosa. Com isso, é possível utilizá-la como filme de revestimento, visando proteção ao produto carreado (AIEDEH; TAHAB, 1999; LARANJEIRA; FÁVERE, 2009).

Segundo a *The United States Pharmacopeia* (2010), sistemas de liberação controlada, ou *drug delivery systems*, são aqueles que possuem características de liberação da droga em relação ao tempo e/ou localização, para atingir um objetivo terapêutico que não é possível obter com formas convencionais. Essa tecnologia aliada com revestimento ácido-resistente pode atuar no carreamento de fármacos ácido sensíveis e cuja liberação deve ocorrer no intestino delgado, evitando a degradação do fármaco e comprometimento do efeito terapêutico (THE UNITED STATES PHARMACOPÉIA, 2010).

O desenvolvimento de materiais que visam melhorar a entrega de fármacos auxilia sua aplicação com maior segurança, haja vista a promoção de maior resistência, proteção e consequentemente maior estabilidade. Considerando, que a quitosana é de origem natural e renovável e sua principal fonte de obtenção é o processo de desacetilação de quitina, o

desenvolvimento de estudos visando à utilização de quitosana minimiza, ainda que indiretamente, a problemática ambiental gerada pelo acúmulo dos resíduos que contêm quitina, além do custo reduzido de sua obtenção.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Sintetizar quitosana ftalato a partir de quitosana e realizar sua caracterização físico-química.

### 1.1.2 Objetivos Específicos:

- Caracterização da quitosana pura em espectro de infravermelho;
- Síntese de quitosana ftalato a partir de quitosana e anidrido ftálico;
- Determinação do rendimento da reação;
- Caracterização da quitosana ftalato em espectro de infravermelho;
- Teste gastrorresistente;
- Determinação do grau de substituição da quitosana ftalato.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 SISTEMA COM REVESTIMENTO GASTRORRESISTENTE

A via de administração medicamentosa mais frequentemente utilizada é a oral, contudo apresenta algumas desvantagens com relação à possibilidade de absorção irregular e a degradação pelas enzimas e secreções do trato gastrointestinal. Alternativas eficientes que promovam a proteção a disponibilidade do fármaco no sítio de absorção requerido, com taxas de dissolução maiores são descritas na literatura (AULTON, 2005).

Permeabilidade e solubilidade do fármaco são fatores que influenciam a biodisponibilidade oral. A fim de minimizar a interferência de fatores que causam prejuízo ao fármaco e, conseqüentemente, seu efeito terapêutico, alguns sistemas de liberação vêm sendo desenvolvidos (TOZAKI, 1997):

Sistemas de liberação controlada pelo tempo de trânsito;

- Sistemas de liberação repetida;
- Sistemas de liberação sustentada;
- Sistemas com revestimento entérico com liberação modificada dependente do pH;

A prática em revestir comprimidos busca a garantia de estabilidade, protegendo-o de fatores ambientais, para mascarar sabores desagradáveis e torna-los resistentes ao meio ácido estomacal. O revestimento entérico ou gastrorresistente é projetado para resistir ao baixo pH dos fluidos gástricos e modificar-se quando em contato com pH mais elevado, para que dessa forma ocorra a liberação no sítio ativo desejado e no caso de fármacos ácido sensíveis não haja dano ou perda do efeito terapêutico (MURAKAMI, 2009).

As películas para revestimento gastrorresistente geralmente são constituídos por polímeros com solubilidade ou permeabilidade que dependem do pH. A diferença do pH do trânsito gastrointestinal permite a dissolução ou não da camada de revestimento. Também, a partir do estômago a absorção ocorre com composto predominantemente não ionizáveis e são bem absorvidos no intestino delgado compostos com pH próximo a 6,5 (AIEDEH, TAHAB, 1999). Os polímeros gastrorresistentes utilizados atualmente são, principalmente, aqueles derivados de celulose, entre eles acetofalato de celulose, hidroxipropilmetilcelulose de ftalato, acetosuccinato de hidroxipropilmetilcelulose, contudo esses polímeros apresentam

carácter ácido, o que muitas vezes dificulta sua direta aplicação em fármacos ácido-sensíveis (VILLANOVA et al., 2010).

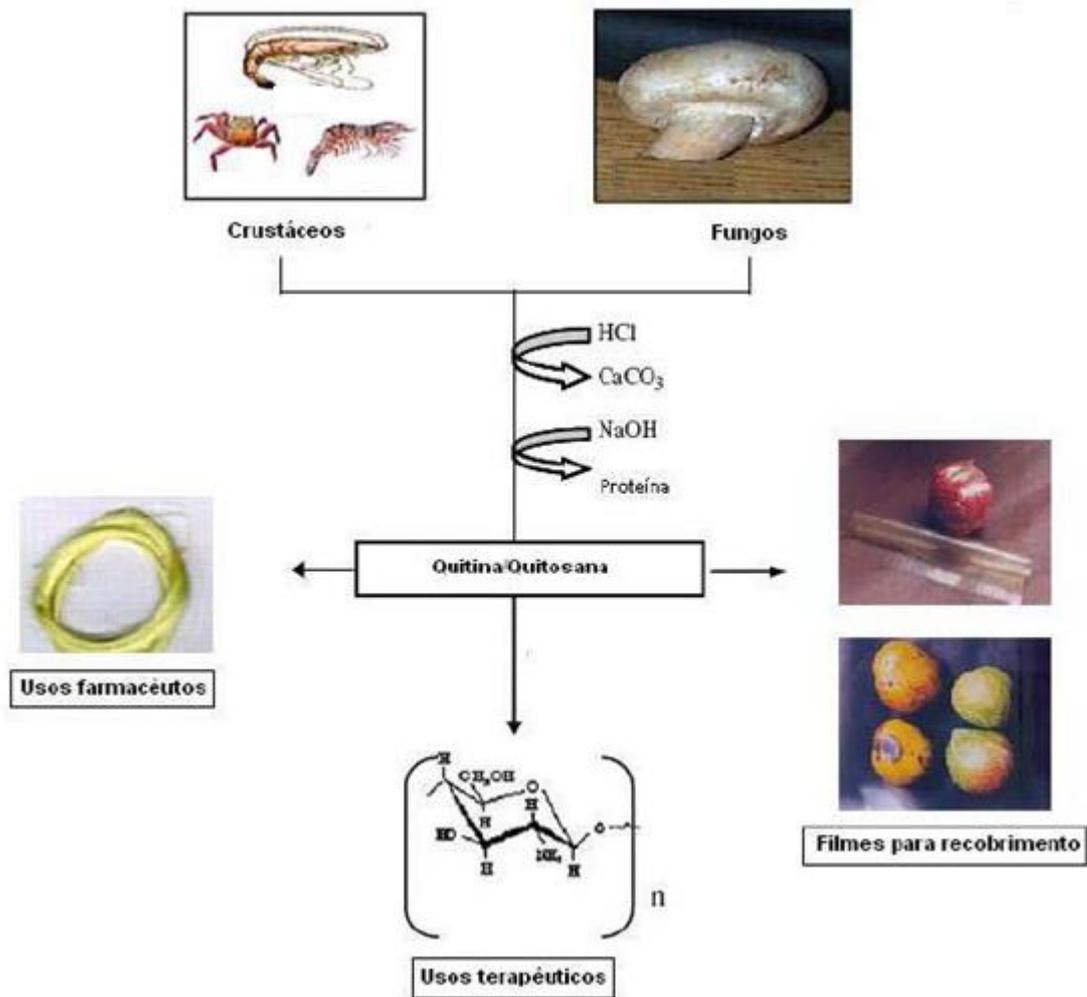
A liberação controlada é uma tecnologia que além de garantir a entrega no sítio ativo de interesse e proteger o fármaco, também tem função de manutenção dos níveis plasmáticos constantes e reduz a frequência dos efeitos colaterais do fármaco (AIEDEH, TAHAB, 1999).

## 2.2 QUITOSANA

Polímeros são macromoléculas, que possuem alto peso molecular devido à repetição de segmentos, os meros, ao longo da sua cadeia. Ou seja, *poli* significa muitos e meros significa partes. Os polímeros são formados pela reação de polimerização, que consiste na combinação entre os monômeros. É importante ressaltar que para toda molécula polimérica existe um determinado grau de polimerização, que é o número de meros na cadeia. Os polímeros podem ser classificados de diferentes formas, segundo sua ocorrência: naturais ou sintéticos, que são, respectivamente, aqueles de obtenção direta na natureza e aqueles obtidos por meio de síntese (FERRARI, 2008).

A quitina é um exemplo de polímero natural, ela é uma poliamina acetilada, biodegradável e atóxica, constituindo a base do exoesqueleto de crustáceos aquáticos, além de ocorrer no exoesqueleto de insetos e na parede celular de leveduras e fungos. Em termos de disponibilidade, é próxima a da celulose, uma extensão de mais de 10 gigatoneladas anualmente. A quitosana, também um polímero de obtenção natural, pode ser encontrada naturalmente na parede de alguns fungos, especialmente nas espécies do gênero *Mucor*. Porém, a maior fonte disponível de quitosana é o processo de desacetilação da quitina (CARDOSO, 2008; FERRARI, 2008).

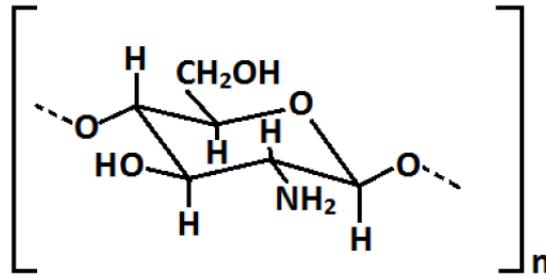
O processo mais comum de desacetilação da quitina para obtenção de quitosana, empregada em laboratórios de pesquisa (Figura 1), é aquele realizado em suspensão de solução aquosa de hidróxido de sódio, sendo que a concentração dessa solução, o excesso de álcali, o tempo e a temperatura da reação são variáveis, conforme o procedimento adotado (AZEVEDO et al., 2007).



**Figura 1:** Esquema de obtenção de quitosana pelo método de desacetilação da quitina  
**Fonte:** Azevedo et al. (2007)

Azevedo et al. (2007) reuniram em seu estudo diversas aplicações para a quitosana, desde a agricultura (mecanismos defensivos e adubo para plantas), tratamento de água (floculante para clarificação, remoção de íons metálicos, polímero ecológico e redução de odores), indústria alimentícia (fibras dietéticas, redutor de colesterol, conservante para molhos, fungicida e bactericida, revestimento de frutas), indústria de cosméticos (esfoliante para a pele, tratamento de acne, hidratante capilar, creme dental) e biofarmacêutica (imunológico, antitumoral, hemostático e anticoagulante). Mas sua maior aplicação é na área biomédica (suturas cirúrgicas, implantes dentários, reconstituição óssea, lentes de contato, liberação controlada de drogas em animais e humanos, encapsulamento de materiais).

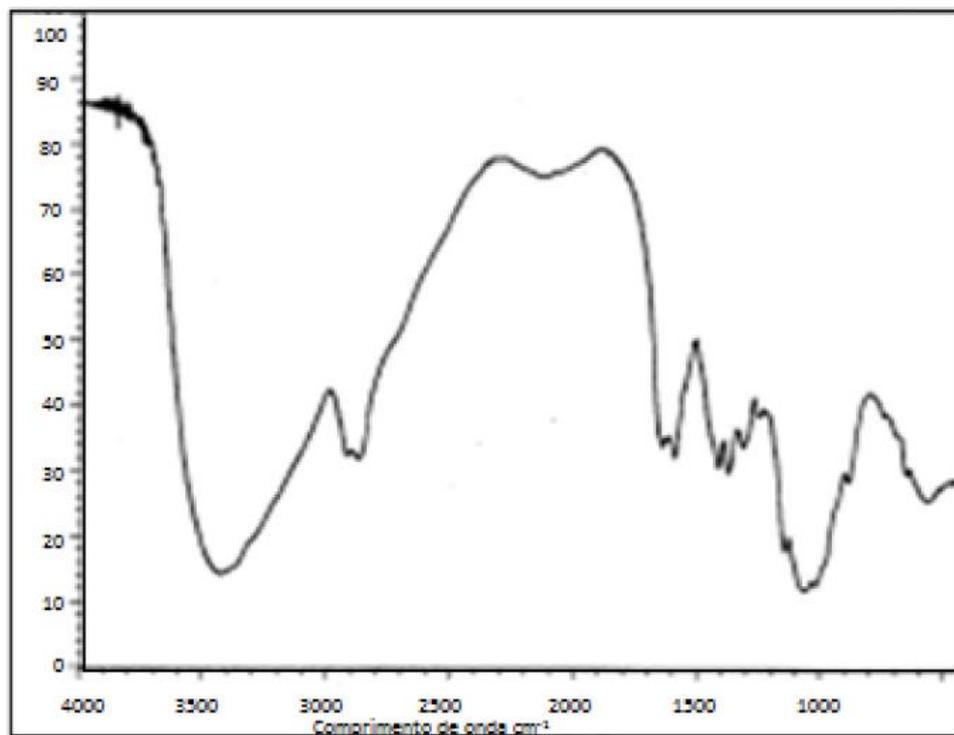
Sua estrutura química é composta por unidades de 2-acetamido-2-deoxi-D-glicopirranose e 2-amino-2-deoxi-D-glicopirranose unidas por ligações glicosídicas, sendo predominante a presença desta última como consta na Figura 2.



**Figura 2. Estrutura da quitosana**  
**Fonte: Aiedeh e Taha (1999)**

Devido à presença de grupos amínicos, a quitosana é considerada mais versátil quimicamente do que a celulose, haja vista as possíveis substituições nesses grupos. Sua constituição lhe confere solubilidade em solventes como ácidos orgânicos diluídos (acético e fórmico) e ácidos inorgânicos, para originar soluções viscosas, propriedades como polieletrólito e agente quelante e também com possibilidade de formação de filmes, fibras e membranas. A quitosana possui peso molecular na ordem de  $1,5 \times 10^5$  Dalton, grau de polimerização entre 600 e 1.800, uma extensão entre 60 e 80 % de desacetilação (DAMIAN, 2005).

A caracterização por espectroscopia na região do infravermelho (IV) da quitosana e suas formas é uma técnica bem aceita. Aiedeh e Taha (1999) realizaram a análise espectrométrica de IV de quitosana como pode ser visualizado na Figura 3:



**Figura 3. Espectro de infravermelho de quitosana**  
**Fonte: Aiedeh e Taha (1999)**

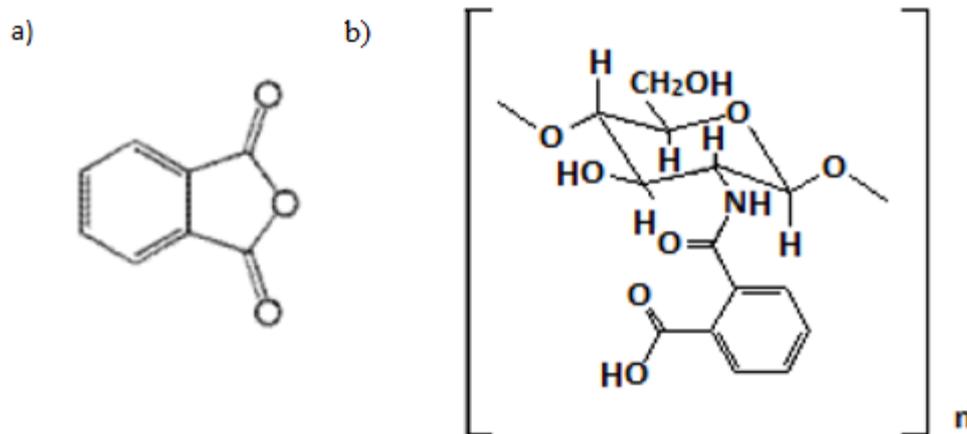
Podem ser observadas no espectro bandas de estiramento na região de  $3496\text{ cm}^{-1}$ ,  $3360\text{ cm}^{-1}$ ,  $1156\text{ cm}^{-1}$  e  $1030\text{ cm}^{-1}$ ,  $1593\text{ cm}^{-1}$  referente, respectivamente as ligações O-H, N-H, -C-O-C-, e ao grupo NH<sub>2</sub>, nota-se a sobreposição de algumas bandas, principalmente na região de  $1500\text{ cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, WEBSTER; KIEMLE, 2005; FRANCO, 2009).

### 2.3 QUITOSANA FTALATO

A modificação estrutural de biopolímeros como a quitosana é de grande interesse para fins terapêuticos. Por possuir uma grande quantidade de grupamentos reativos, como as hidroxilas e os grupos amino, a quitosana é susceptível às mudanças estruturais, principalmente em reações de N-acetilação, N-alquilação e N-carboxilação (ROSA, 2008). Filmes de quitosana podem ser empregados no revestimento de alimentos, comprimidos e cápsulas. Os ésteres de quitosana, ftalato e succinato, podem ser utilizados como matrizes poliméricas para liberação controlada (VILLANOVA et al, 2007).

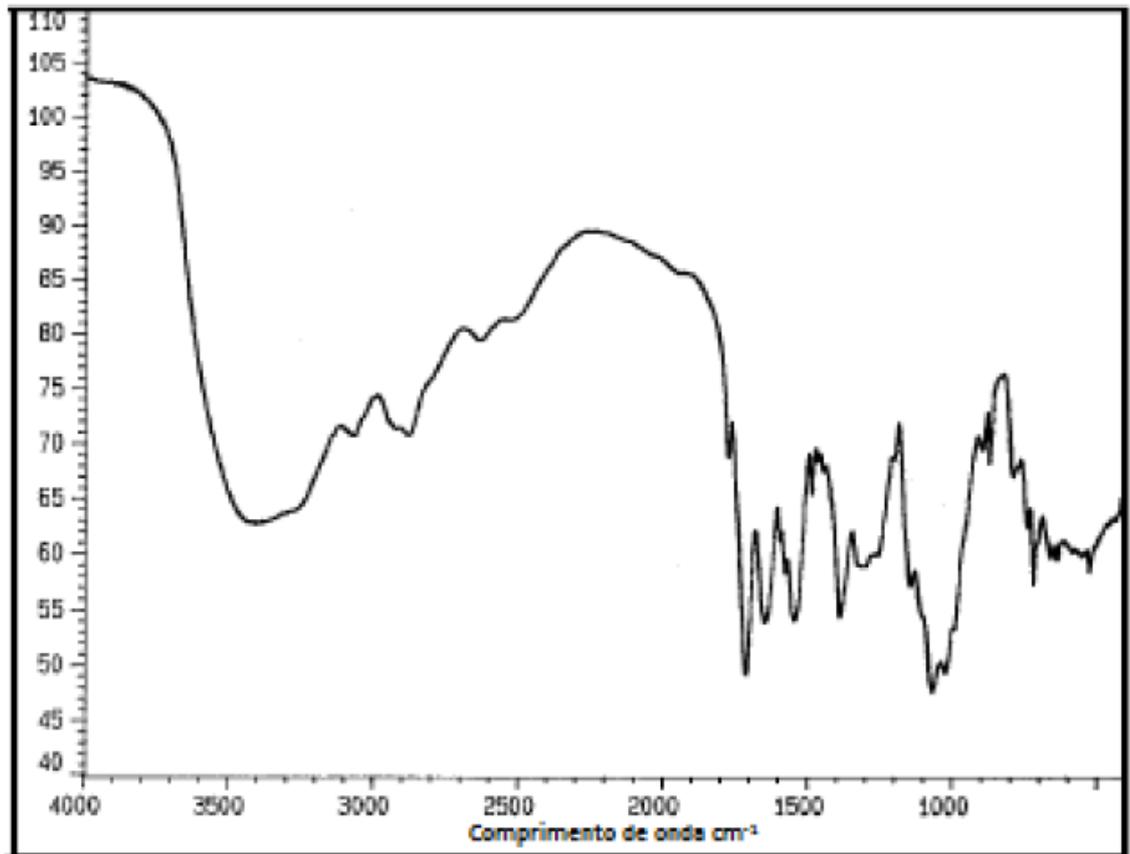
A reação responsável pela modificação de quitosana em quitosana ftalato é a reação de esterificação, caracterizada pela troca de um ligante, um hidrogênio ionizável, por um ácido oxigenado. Para ésteres de quitosana, ocorre substituição de um hidrogênio do grupo amino do polímero pelo grupo ftálico. Tal reação acontece haja vista que o hidrogênio do grupo amínico é protonado na presença de meio ácido, facilitando o ataque do oxigênio do grupo ftálico (SOLOMONS, 2000; GONSALVES et al. 2011; PENHA, 2012).

A quitosana ftalato é uma derivação de quitosana, a estrutura do composto responsável pela esterificação, o anidrido ftálico, está representada na Figura 4, bem como produto dessa reação. A modificação de quitosana para quitosana ftalato permite a sua solubilização em meio alcalino, devido a essa mudança em sua estrutura (PENHA, 2010; BEZERRA, 2011).



**Figura 4:** a) Estrutura do anidrido ftálico (BEZERRA, 2011) b) Estrutura de quitosana ftalato (AIEDEH E TAHA, 1999)

Considerando o estudo realizado por Aiedeh e Taha (1999), a caracterização da quitosana ftalato por IV, para que seja possível a verificação da ocorrência da reação e também para a confirmação da obtenção do produto desejado, o espectro esperado é demonstrado na Figura 5.



**Figura5. Espectro de infravermelho de quitosana ftalato**  
Fonte: Aiedeh, Taha (1999)

É observada a presença de bandas características desse composto, como 1659 e 1557cm<sup>-1</sup> referente à carbonila da quitosana, 1714cm<sup>-1</sup> da carbonila do grupo ftalato e 1580cm<sup>-1</sup> do anel aromático (AIEDEH, TAHAB, 1999).

### 3 MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 MATERIAL E REAGENTES

- Béquer de 500 mL
- Espátula;
- Pipeta de 5 e 50 mL
- Provetas graduadas de 10 e 50 mL
- Piridina;
- Quitosana – Polymar;
- Anidrido Ftálico
- Solução de Ácido Clorídrico (0,37%)
- Solução de Hidróxido de Sódio ( $1 \text{ molL}^{-1}$  e  $3 \text{ molL}^{-1}$ )
- Agitador magnético
- Balança analítica
- Espectrometro Infravermelho – Perkim Elmer, modelo Espectron 65;
- Espectrometro Ultravioleta
- pHmetro

#### 3.2 METODOLOGIA

##### 3.2.1 Síntese de quitosana ftalato

A metodologia de síntese adotada é uma adaptação do estudo realizado por Aiedeh e Taha (1999), onde, inicialmente, 1,0 g de quitosana foi dissolvida em 50 mL de solução aquosa de HCl (0,37%) à temperatura ambiente. E uma solução de piridina (5 mL) e anidrido ftálico (0,92 g) adicionada gota a gota com agitação vigorosa. O pH da reação foi mantido a 7,0 por adição de solução de NaOH (1,0 M). Após 40 minutos, a agitação foi cessada. O precipitado resultante foi separado e por fim, foi levado para estufa para secagem com circulação de ar.

### 3.2.2 Caracterização da quitosana ftalato por infravermelho

A reação foi acompanhada espectroscopia na região de infravermelho(IV) (Perkim Elmer, modelo Espectron 65). A amostra foi lida diretamente pelo modulo de reflexão atenuada (ATR), observando o aparecimento de bandas de absorção característica à carbonila da quitosana, a carbonila do grupo ftalato, do anel aromático, além das bandas características aos grupamentos pertencentes ao composto.

### 3.2.3 Determinação do rendimento da reação

O rendimento da reação foi determinado pela relação entre o rendimento real ( $Rr$ ) e o rendimento teórico ( $Rt$ ). Sendo o rendimento teórico aquele igual à soma das massas dos reagentes, sem considerar nenhum tipo de perda, uma reação com rendimento de 100%. Enquanto o rendimento real, em percentual, considera a massa de produto final ( $m$ ) obtida.

$$Rr = m/Rt . 100$$

### 3.2.4 Ensaio gastrorresistente

Os ensaios têm por finalidade a simulação do ambiente gastrointestinal, referente ao pH, do ser humano. Sob as seguintes condições:

- Volume do meio: 100mL;  
Temperatura:  $37 \pm 0,5$  °C;
- Tempo de ensaio: 150 minutos;
- Amostra: 0,1g do polímero sintetizado.

O polímero foi submetido a agitação em três meios: ácido clorídrico 0,1N pH 1,2. Tampão pH 4,00 e tampão fosfato pH 6,8, todos sem enzimas. Visualmente, foram avaliadas duas características sobre o comportamento das amostras: aparência e solubilização.

### 3.2.5 Grau de Substituição

O grau de substituição foi calculado pela diferença entre a concentração de quitosana em solução de quitosana pura e na solução de quitosana conjugada. seguindo a Lei de Beer Lambert (HOLLER, 2009):

$$A = \alpha \cdot l \cdot c$$

Onde:

$A$  é a absorvância em determinado comprimento de onda 232nm;

$\alpha$  é a absorvidade molar (quitosana);

$l$  é o caminho óptico;

$c$  é a concentração.

Quitosana e quitosana ftalato foram hidrolisados em solução de hidróxido de sódio 3M por 48h e a leitura realizada em espectroscopia de ultravioleta no comprimento de onda 232 nm, utilizando a quitosana não conjugada como branco.

Para a leitura, foram preparadas:

- 0,1 g quitosana em 30 mL de NaOH ( $3 \text{ molL}^{-1}$ );
- 0,1 g de quitosanaftalto em 30 mL de NaOH ( $3 \text{ molL}^{-1}$ )

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SINTESE DE QUITOSANA FTALATO

Baseado na metodologia de Aiedeh e Taha (1999) foi desenvolvido a metodologia do presente estudo, respeitando as condições que favorecem a reação. A caracterização do produto foi realizada e os resultados apresentados a seguir.

### 4.2 RENDIMENTO

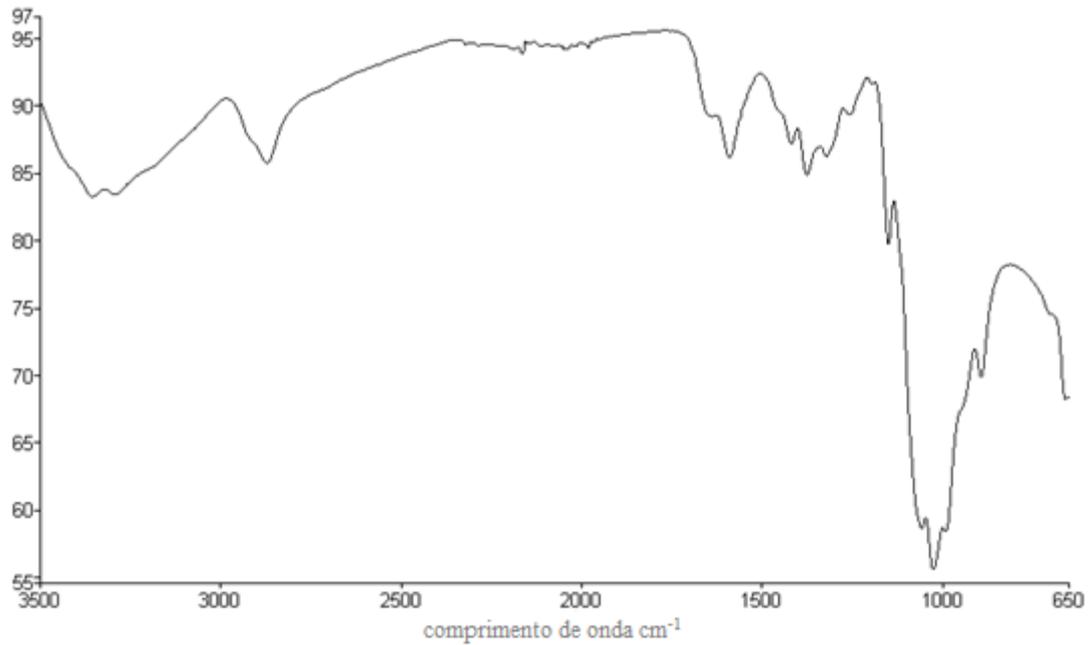
O rendimento de um processo indica, em termos quantitativos, o que se obtém de produto. Conhece-lo possibilita estabelecer o quão vantajoso é aquele processo e qual o grau de aproveitamento pode ser obtido, também, estabelecer pontos críticos acerca de perdas, duração do processo, mudança de escala e suas proporcionalidades.

Rendimento teórico é aquele que considera um processo sem perdas, ou seja o produto final em quantidade (g) igual aos reagentes. Enquanto que o rendimento real considera perdas durante o processo (KOTZ; TREICHEL; WEAVER, 2009).

O processo de síntese adotado para este estudo chegou ao rendimento médio de 98%, considerado bom, principalmente por ser tratar de um polímero e das características de solubilização da quitosana. Para fins industriais, um processo necessita ser vantajoso economicamente, o grau de perdas e pontos críticos deve ser baixo e melhorado constantemente.

### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DE QUITOSANA E QUITOSANA FTALATO

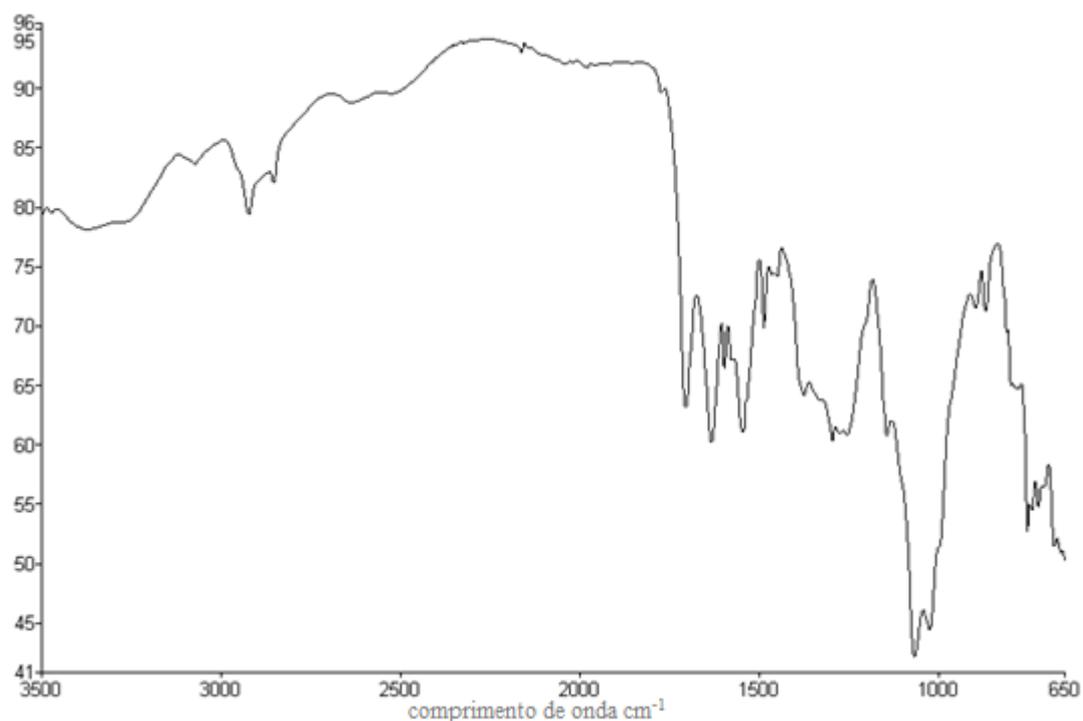
O espectro obtido é apresentado na Figura 6 (quitosana) e Figura 7 (quitosana ftalato).



**Figura 6: Espectro IV de quitosana**

Foi realizada leitura da quitosana utilizada, a fim de observar a ocorrência de algumas bandas que caracterizam o composto, e também compará-la ao espectro da quitosana ftalato sintetizada. É importante observar que há a presença de grupamentos O-H ( $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ ), C-O-C ( $\sim 1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ ) e também na região próxima de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , com baixa intensidade, picos que estão relacionados aos grupamentos C-O e  $\text{NH}_2$  (AIEDEH; TAHA, 1999; HOLLER, 2009).

As variações encontradas no espectro da quitosana são justificadas pela própria natureza da mesma, pois são oriundas do processo de desacetilação da quitina, e este grau é de 60 a 95%, podendo, assim, as impurezas causarem interferências no espectro de IV (DAMIAN, 2005).



**Figura 7: Espectro IV de quitosana ftalato.**

A molécula de quitosana ftalato ainda que uma molécula extensa, possui grupamentos funcionais que permitiram sua caracterização por IV.

Banda larga devido à presença de O-H na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  e sobreposição na região  $3300\text{ cm}^{-1}$  pela presença de N-H de corrente dos grupamentos N-H. Na região de  $1500\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$  ocorre a presença de muitas bandas, que podem ser relacionados com os grupos ésteres e ácido carboxílicos que ocorrem nas regiões de  $1690\text{ a }1760\text{ cm}^{-1}$  e também do anel aromático,  $1500\text{ e }1600\text{ cm}^{-1}$  (AIEDEH; TAHA, 1999; HOLLER, 2009).

Destaca-se a presença de bandas intensas a moderados nessa região e a sua não ocorrência no espectro da quitosana, haja vista que, segundo Holler (2009), ocorre entre  $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$  uma banda característica do grupamento O=C-NH, que caracteriza o acontecimento da reação de síntese. Pois, é devido a presença de grupos amínicos a possibilidade de modificação da quitosana para ésteres de quitosana e é este grupamento que une as estruturas ftalato e quitosana.

Ainda segundo HOLLER (2009) a região entre  $\sim 3500\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ , ou região de frequência de grupo, é usada para identificar grupos funcionais comuns. Já a região  $1200\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ , é a impressão digital do espectro e é usada para identificar compostos. Próximo de  $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$  há bandas fortes características de ésteres pela presença de C=O, sendo, exatamente, a

esterificação da molécula de quitosana a responsável pela síntese de quitosana ftalato (HOLLER, 2009).

#### 4.4 ENSAIO GASTRORRESISTENTE

Os ensaios foram realizados para verificação do perfil de resistência dependente do pH *in vitro*. Os resultados foram:

- Meio gástrico simulado sem enzimas, pH 1,2 e meio com pH 4,0: Não observou-se modificações de cor, textura fragmentação ou intumescimento.
- Meio entérico simulado sem enzimas, pH 6,8: a amostra sofreu fragmentação, tornou-se translúcida e sua textura ganhou aspecto gelatinoso.

As amostras foram submetidas tanto a simulação individual em cada meio, quanto de um meio para outro. E as modificações físicas ocorridas indicaram que a quitosana ftalato é sensível ao meio alcalino e resistente ao meio ácido, confirmando seu perfil gastrorresistente.

#### 4.5 GRAU DE SUBSTITUIÇÃO

O grau de substituição indica quanto foi possível converter em quitosana ftalato pela esterificação da quitosana.

A literatura traz para a quitosana absorvidade molar de  $3,467 \text{ mgmLcm}^{-1}$  (OLIVEIRA, 2013) e com os demais valores obtidos pela leitura em espectro de UV, foi determinado a concentração de quitosana, na amostra hidrolisada de quitosana ftalato, segundo Beer Lambert:

$$9,999 = 3,467 \text{ mL/mgcm} \cdot 1 \text{ cm} \cdot c$$

$c = 2,884 \text{ mgmL}^{-1}$  de quitosana no produto final.

E a concentração de quitosana não conjugada:

$$c = 100 \text{ mg}/30 \text{ mL}$$

$c = 3,33 \text{ mgmL}^{-1}$  considerando quitosana 100% desacetilada.

Contudo, segundo o fabricante, a quitosana utilizada possui grau de desacetilação 0,95. Assim, a concentração real é  $3,166\text{mgmL}^{-1}$ .

Assim, o grau de substituição, calculado pela diferença entre as duas concentrações, foi de aproximadamente 0,09 ou 9%, resultado ainda que expressivamente pequeno mostrou-se satisfatório haja vista com 9% de quitosana ftalato ser possível tornar o polímero gastrorresistente, além do grau de substituição ser próximo ao de Aiedeh e Taha (1999).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos processos de síntese orgânica apresentam dificuldades quanto ao rendimento em massa e ao efetivo grau de sintetização. Contudo, de acordo com as análises de caracterização realizadas a metodologia desenvolvida apresentou resultados satisfatórios. Um revestimento dependente do pH para ser eficaz deve, necessariamente, ser resistente a quais outros meios que não aquele a qual destina sua entrega e assim, foi comprovada a resistência da quitosana ftalato aos meios ácidos.

Um processo de síntese é vantajoso quando a perda de massa no decorrer da reação é pequena. O rendimento de 98% obtido é bom, principalmente se considerados os pontos críticos existentes, e que ainda assim foi possível controlar a perda de reagentes. Porém, ainda mais interessante que conhecer o rendimento de uma reação e tê-lo em alto nível, é conhecer o grau de substituição. O grau de substituição para a quitosana ftalato indicou que 9% dos reagentes adicionados à reação são convertidos em quitosana ftalato. Considerando, também, que há variação do grau de desacetilação que interfere na pureza da quitosana.

Para tanto, as caracterizações realizadas afirmaram a metodologia desenvolvida e a resistência do sintetizado a meio com pH baixo e sensibilidade a meio alcalino. Os resultados obtidos podem colaborar com o desenvolvimento da ampliação de escala, visando a produção industrial e aplicação como revestimento de liberação controlada dependente do pH.

## REFERÊNCIAS

AIEDEH, Khaled; TAHAB, Mutasem O. Synthesis of Chitosan Succinate and Chitosan Phthalate and Their Evaluation as Suggested Matrices in Orally Administered, Colon-Specific Drug Delivery Systems. **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.** V.332, p.103–107, Weinheim, 1999.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2º ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZEVEDO, V. V. C. et al. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v.2.3, p. 27-34, 2007.

BEZERRA, Adriana Maia. **Síntese e avaliações físico-químicas e biológicas de derivados de quitosana de alta e baixa massa molecular.** 2011. f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9135/tde-22042013-105019/pt-br.php>>

CARDOSO, Márcia Barreto. **Contribuição ao estudo da reação de desacetilação de quitina: Estudos da desacetilação assistida por Ultrassom de alta potência.** . 102 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-02092008-170940/pt-br.php>>

DAMIAN, César; BEIRÃO, Luiz H.; FRANSCISCO, Alicia de; ESPIRITO SANTO, Milton L. P.; TEIXEIRA, Evanilda. Quitosana: um Amino Polissacarídeo com Características Funcionais. **Alimentos. Nutricionais.**, Araraquara, v. 16, n. 2, p. 195-205, abr./jun. 2005. Disponível em: <<http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/viewFile/320/310>>

FERRARI, Priscileila Colerato. **Desenvolvimento ee Dispersões Sólidas para Liberação Colônica de Metronidazol.** 2008. 96 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campus Araraquara, 2008. Disponível em: <[http://www2.fcfar.unesp.br/Home/Posraduacao/CienciasFarmaceuticas/priscileila\\_colerato-completo.pdf](http://www2.fcfar.unesp.br/Home/Posraduacao/CienciasFarmaceuticas/priscileila_colerato-completo.pdf)>

FRANCO, Ana Paula. **Caracterização Estrutural e Adsorção de Íons Metálicos por Carboximetilcelulose e Quitosana *in Natura* e Impregnada com Zeólita.** 2009. 166 f. Tese (Doutorado) - Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, 2009. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/19679/teseAnaPaulaFranco2009.pdf?sequence=1>>

GONSALVES, Arlan A; Araujo, Cleônica R. M.; SOARES, Nivlado A.; GOULART, Marília O. F.; ABREU, Fabiane C. Diferentes Estratégias para a Reticulação de Quitosana. **Química Nova**, vol. 34, nº7, p. 1215-1223, 2011.

HOLLER, F. JAMES; SKOOG, Douglas A./crouch, Stanley R. **Princípios de análise instrumental**. 6ª edição. São Paulo: Bookman,2009.

KOTZ,J. C. TREICHEL, P. M. e WEAVER, G. C. **Química Geral e Reações Químicas**. São Paulo: Cengage Learning, 2009.

LARANJEIRA, Mauro C. M.; FÁVERE, Valfredo T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, Vol. 32, nº. 3, p. 672-678, 2009.

MURAKAMI, Fábio Seigi. **Omeprazol sódico: caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes**. 2009. 122 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciência da Saúde, Programa de Pós-graduação em Farmácia, 2009. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/92635/263783.pdf?sequence=1>>

PENHA, Antonia Rosangela Soares. **Estudo da Potencialidade da Lignina Iangambina e da Quitosana no Tratamento da Leishmaniose Experimental em Camundongos Suíços**. 2010. 57 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, 2010. Disponível em: <[http://bdtd.biblioteca.ufpb.br/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=915](http://bdtd.biblioteca.ufpb.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=915)>

ROSA, Tania Regina De Oliveira. **Obtenção de derivados anfifílicos da O-caboximetilquitosana e aplicação no aumento da solubilidade de fármaco pouco solúvel**. 2008. 122 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Vale do Itajaí, 2008. Disponível em: <[http://www6.univali.br/tede/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=571](http://www6.univali.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=571)>

SILVERSTEIN, Robert M.;WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7º ed.

SOLOMONS, T.W. Graham. **Química Orgânica v.2**. 8º ed. Rio de Janeiro, LTC, 2000.

OLIVEIRA, Fernanda de Moraes. **Determinação do grau de desacetilação da quitosana por espectrofotometria de ultravioleta visível**. 12º Congresso Brasileiro de Polimeros, 2013.

THE UNITED STATES PHARMACOPÉIA (USP 33), 33º ed., 2010.

TONDO FILHO, Volnei José. **Desenvolvimento de minicomprimidos gastro-resistentes contendo Omeprazol**. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, 2011. Disponível em: <[http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/26261/DISSERTACAO\\_MESTRADO\\_FINAL\\_VOLNEI.pdf?sequence=1](http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/26261/DISSERTACAO_MESTRADO_FINAL_VOLNEI.pdf?sequence=1)>

TOZAKI, H. et al. Chitosan capsules for colonic-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon. **J. Pharm. Sci.**, vol. 86, p.1016-1021, 1997.

VILLANOVA, J. C. O. et al. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.