# Artigo convidado

# Propriedades e Aplicações de Quitosana

Sergio Paulo Campana Filho, Roberta Signini e Márcia Barreto Cardoso

Alguns dos principais aspectos relativos à ocorrência na biomassa, preparação, características, propriedades e aplicações de quitina, quitosana e derivados são discutidos. O caráter renovável das matérias-primas empregadas para a produção desses polímeros bem como suas características, tais como biocompatibilidade e biodegradabilidade, são destacadas. As principais aplicações de quitosana são discutidas, com ênfase nas aplicações destinadas ao desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos. Outras aplicações, incluindo aquelas voltadas para o desenvolvimento de sensores eletrônicos, como a "língua eletrônica", e para a formulação de fluidos para exploração de petróleo, são mencionadas.

Palavras-chave: biomassa; quitina; quitosana.

The occurrence in the biomass, the preparation, characteristics, properties and applications of chitin, chitosan and derivatives are discussed. The renewable character of the raw materials used to prepare these polymers as well as their characteristics, such as biocompatibility and biodegradability, are emphasized. The applications of chitosan in pharmacy, mainly those related to the development of devices for the controlled delivery of drugs, are discussed. Other applications, including those related to the development of electronic sensors, such as the "electronic tongue", as well as the formulation of fluids for the exploitation of crude oil wells, are mentioned.

Keywords: biomass; chitin; chitosan.

# Introdução

A quitina é um polissacarídeo abundantemente encontrado na natureza - a ocorrência de quitina só é inferior à da celulose - que ocorre em animais marinhos (caranguejos, camarões, lagostas, lulas), insetos, fungos e leveduras. Sua estrutura se assemelha à da celulose, pois se trata de um polímero linear cujas cadeias são constituídas por unidades N-acetilglicosamina unidas por ligações  $\beta(1-4)^{1,2}$ . A quitosana, o principal derivado da quitina, também ocorre na natureza, principalmente nas paredes celulares de alguns fungos, mas é geralmente obtida, em laboratórios de pesquisa bem como nas indústrias, pela hidrólise alcalina dos grupos acetamida da quitina. Assim, a execução da reação de desacetilação da quitina resulta na produção de quitosana, um copolímero composto por unidades N-acetilglicosamina e glicosamina.

Quitina e quitosana apresentam propriedades muito interessantes, tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixas toxicidade e alergenicidade e atividades antimicrobiana e hemostática, que abrem grandes perspectivas para aplicações nas áreas médica, farmacêutica e em odontologia, na agricultura e nas indústrias alimentícia e de cosméticos<sup>1-3</sup>. Também possuem a capacidade de interagir com diferentes substâncias, tais como lipídeos, proteínas, corantes, íons metálicos, herbicidas e pesticidas, o que indica potenciais aplicações voltadas para a concentração, recuperação, análise e separação dessas substâncias bem como para a descontaminação de efluentes industriais. Em função das propriedades e das aplicações acima mencionadas e do fato que quitina e quitosana são produzidos a partir de matériasprimas de baixo custo, esses polímeros têm despertado muito interesse nas áreas acadêmica e industrial.

O crescente interesse em quitina e quitosana, tanto no campo científico como no tecnológico, pode ser constatado pelo número de artigos publicados em revistas científicas e de patentes registradas em nível mundial nos últimos trinta anos. Assim, o número de publicações relacionadas à quitina e quitosana conheceu uma progressão exponencial nesse período, passando de aproximadamente 480 artigos no início dos anos 1970 para 10700 artigos no período 1998-2002<sup>4</sup>. Em relação às patentes relacionadas à quitina e quitosana, somente o *United States Patent and Trademark Office* registra

7115 patentes no período 1976-2007<sup>5</sup>, devendo ainda ser levado em conta os registros de patentes na Europa, Japão, China e Coréia.

Em função da importância e do interesse crescentes em quitina e quitosana, as principais características e propriedades desses polímeros bem como suas aplicações atuais e potenciais são apresentadas no texto a seguir.

# Quitina

A quitina é um polímero linear cujas cadeias são constituídas por unidades 2-acetamido-2-desoxi-Dglicopiranose (N-acetilglicosamina) unidas por ligações  $\beta(1\rightarrow 4)$  (Figura 1). Na natureza a quitina ocorre associada a outros materiais, como proteínas, lipídeos, sais inorgânicos, pigmentos e outros polissacarídeos, constituindo estruturas e materiais de suporte que conferem defesa, proteção e resistência mecânica aos organismos em que ocorrem<sup>2</sup>. Assim, por exemplo, a quitina integra os exoesqueletos de artrópodes, como as carapaças de caranguejos e cascas de camarões. Sendo um produto natural, a composição de quitina pode variar no que diz respeito ao comprimento das cadeias poliméricas e quanto ao conteúdo de unidades de N-acetilglicosamina e, assim, aproximadamente 5-10% das unidades da quitina comercialmente disponível podem corresponder a resíduos de glicosamina. Geralmente, as variações mencionadas são atribuídas aos tratamentos executados para extrair a quitina da biomassa, mas a quitina nativa também apresenta variações estruturais em função da espécie de organismo bem como de seu estágio de desenvolvimento.

A quitina ocorre como três estruturas polimórficas denominadas  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -quitina $^6$ . A polimorfa mais abundante é a  $\alpha$ -quitina, a qual ocorre em associação com proteínas e materiais inorgânicos para constituir estruturas rígidas e resistentes, como as cutículas de artrópodes. A polimorfa  $\beta$ -quitina é o principal componente dos gládios de lulas do gênero Loligo, enquanto a  $\gamma$ -quitina integra uma espessa cutícula que recobre algumas zonas do estômago desses moluscos¹. As polimorfas de quitina correspondem a diferentes arranjos das cadeias poliméricas no estado sólido. Em  $\alpha$ -quitina ocorre um denso empacotamento, o qual resulta do arranjo antiparalelo de suas cadeias em

diferentes lamelas, favorecendo a existência de numerosas ligações hidrogênio inter- e intra-cadeias da mesma lamela e de lamelas vizinhas. A disposição paralela das cadeias de quitina, como ocorre na polimorfa β-quitina, não é tão favorável ao estabelecimento de ligações hidrogênio, principalmente entre cadeias de lamelas adjacentes, e resulta em material menos densamente empacotado. A estrutura da γ-quitina é a menos estudada e conhecida e é sugerido que pode ser uma distorção das duas estruturas anteriores

**Figura 1:** Representação esquemática da unidade repetitiva de quitina, em que "n" é o grau médio de polimerização.

Como consequência dos seus arranjos no estado sólido, as estruturas polimórficas de quitina exibem diferentes propriedades. Assim, a  $\alpha$ -quitina apresenta maior cristalinidade, absorve menor quantidade de água, é menos solúvel e menos reativa que a  $\beta$ -quitina<sup>6,7</sup>.

Apesar das características e propriedades da β-quitina serem superiores às da α-quitina, a produção de β-quitina a partir de gládios de lulas ainda não atingiu a escala industrial. Assim, as carapaças de crustáceos, que são rejeitos abundantes do processamento industrial de frutos do mar, são as principais matérias-primas para a produção industrial de α-quitina. Os maiores produtores mundiais são Japão, EUA e China, mas Índia, Noruega, Canadá, Itália, Polônia, Chile e Brasil, entre outros, também possuem indústrias produtoras de α-quitina<sup>2</sup>. As carapaças secas de crustáceos são ricas em α-quitina (15-20%), mas também contêm proteínas (25-40%) e carbonatos (40-55%), além de pigmentos e lipídeos em quantidades muito menores. Dessa maneira, a extração da α-quitina da biomassa envolve tratamentos que visam a eliminação das substâncias com as quais o polissacarídeo está associado<sup>1,2</sup>. A següência de tratamentos com soluções ácida (soluções aguosas de ácido clorídrico são as mais empregadas) e alcalina (soluções aquosas de hidróxido de sódio são as mais frequentemente usadas) resulta na eliminação de carbonatos e proteínas, respectivamente. Os pigmentos podem ser eliminados por extração com solventes adequados (etanol ou acetona) ou por tratamento com agentes oxidantes convenientes (permanganato de potássio, hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio podem ser usados).

O rendimento do processo de extração e a qualidade da  $\alpha$ -quiitina produzida dependem da natureza da matéria-prima e das condições empregadas no seu processamento. Em função de sua limitada solubilidade, que se restringe a sistemas de solventes não-convencionais e tóxicos, e de sua labilidade térmica, a  $\alpha$ -quitina não pode ser processada como outros polímeros para a confecção de filmes e artefatos, o que limita fortemente suas aplicações. De fato, o uso mais comum de  $\alpha$ -quitina é como matéria-prima para a produção de quitosana.

# Quitosana e derivados

A quitosana, polímero produzido pela desacetilação de quitina, possui estrutura primária idêntica à de quitina, exceto que em quitosana predominam as unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranose (Figura 2). Entretanto, o conteúdo de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranose remanescentes da quitina é uma importante característica da quitosana, e é definido como o grau médio de acetilação (GA) do polímero. A completa desacetilação de quitina demanda a execução de desacetilações sucessivas, o que resulta em elevado consumo de reagentes e de água, além de favorecer a ocorrência de acentuada despolimerização<sup>8</sup>. Assim, as quitosanas comerciais são copolímeros que contém ao menos 40% - 50% de unidades 2-acetamido-2-desoxi-Dglicopiranose, tipicamente 20 – 30%, e que são solúveis em soluções aguosas diluídas de ácidos, tais como ácido acético e ácido clorídrico.

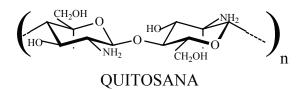


Figura 2: Representação esquemática da unidade repetitiva de quitosana, em que "n" é o grau médio de polimerização.

Os processos químicos de desacetilação de quitina mais empregados nas indústrias e laboratórios de pesquisa são processos heterogêneos em que o polímero é suspenso em soluções aguosas concentradas de NaOH ou KOH (40% - 60%) e tratado por tempos variáveis (0,5h - 24h) e a temperaturas relativamente elevadas (50°C -130°C)<sup>2,8</sup>. As condições empregadas nesses processos, tais como a concentração da solução alcalina e a razão quitina/solução alcalina, o tamanho das partículas de quitina, a temperatura, o tempo e a atmosfera de reação, afetam as características da quitosana obtida. As condições mais severas aumentam a eficiência da desacetilação, porém também resultam em acentuada despolimerização via hidrólise alcalina das ligações glicosídicas. O borbulhamento do meio reacional com gases inertes e a adição de agentes redutores<sup>9</sup>, o tratamento de explosão a vapor<sup>10</sup>, a extrusão reativa<sup>11</sup> e a irradiação com microondas<sup>12</sup> e ultra-som<sup>13</sup> são medidas frequentemente empregadas no sentido de minimizar a despolimerização e aumentar a eficiência da desacetilação. Recentemente foi demonstrado que a execução de ciclos térmicos de congelamento à temperatura do nitrogênio líquido e aquecimento à temperatura ambiente intercalados com sucção do reator com bomba de vácuo resulta em desacetilação mais eficiente e menor taxa de despolimerização quando comparadas a processos executados na mesma condição. porém sem a execução dos ciclos mencionados8. Conclusões semelhantes resultaram de estudo no qual a suspensão de quitina em solução aguosa de NaOH 40% foi previamente submetida a irradiação com ultra-som de alta potência<sup>14</sup>, e em ambos os casos foi sugerido que a exclusão do oxigênio molecular do meio reacional e a destruição parcial dos domínios cristalinos de quitina foram os fatores responsáveis pela maior eficiência da desacetilação e minimização da despolimerização<sup>8,14</sup>.

A quitosana, como já mencionado, é solúvel em meios aquosos ligeiramente ácidos devido à protonação dos grupos amino de suas unidades glicosamina. Assim, é a ocorrência de cargas positivas devido à presença de um número suficiente de grupos amino protonados (-NH3+) que confere solubilidade à quitosana nesses meios. Entretanto, os grupos amino são ácidos fracos (pKa≈6,5-7,0) e a quitosana é insolúvel em meio neutros e alcalinos, o que limita muitas de suas aplicações

12

potenciais. No sentido de superar as limitações associadas às solubilidades restritas de quitina e quitosana, a conversão desses polímeros em derivados tem sido sugerida (Figura 3).

A quitosana é insolúvel em meios neutros, entretanto é nessa condição que a maioria das enzimas fisiológicas exibe máxima atividade, o que resulta em severas limitações ao uso da quitosana, por exemplo, em diversas aplicações na área farmacêutica. Dessa maneira, é muitas vezes conveniente a realização de reações que levem à obtenção de derivados solúveis em ampla faixa de pH e que apresentem propriedades funcionais tão boas ou melhores do que os polímeros de partida.

As reações de conversão de quitina e quitosana em derivados com características adequadas e propriedades ampliadas são, geralmente, reações envolvendo os grupo -NH<sub>2</sub> e -OH presentes nas cadeias dos polímeros. Alguns exemplos de derivados de quitosana que são solúveis em meio neutro e apresentam grande potencialidade para aplicações nas áreas farmacêutica e médica incluem os derivados carboximetilados, os sais de amônio quartenário e os derivados N-alquilados e N-acilados<sup>15</sup>.

A O-carboximetilação da quitosana é geralmente executada por reação do polímero com ácido monocloroacético em suspensão de isopropanol/solução aquosa de hidróxido de sódio à temperatura ambiente<sup>16</sup>. A reação de quitosana com ácido glioxílico seguida de redução com cianoboroidreto de sódio resulta em N-carboximetilquitosana, sendo que o derivado N,N-dicarboximetilado é obtido em presença de excesso de ácido glioxílico<sup>17</sup>. Os derivados carboximetilados de quitosana (O-, N- e O,N-carboximetilquitosana) são solúveis em ampla faixa de pH e apresentam propriedades que os qualificam para uso em muitas aplicações na área médica. Assim, a N,O-carboximetilquitosana previne a ocorrência de adesões pericárdicas pós-cirúrgicas e seu uso em cirurgias cardíacas tem sido estudado<sup>18,19</sup>.

A preparação de sais de amônio quaternário de quitosana introduz cargas positivas permanentes nas cadeias do polímero devido à quaternização dos átomos de nitrogênio dos grupos amino. A N,N,N-trimetilquitosana (TMQ), por exemplo, é solúvel em amplo intervalo de pH<sup>20</sup> e alguns trabalhos<sup>21,22</sup> têm comprovado sua eficiência como auxiliar na absorção de drogas no intestino. A TMQ também apresenta atividade antibacteriana

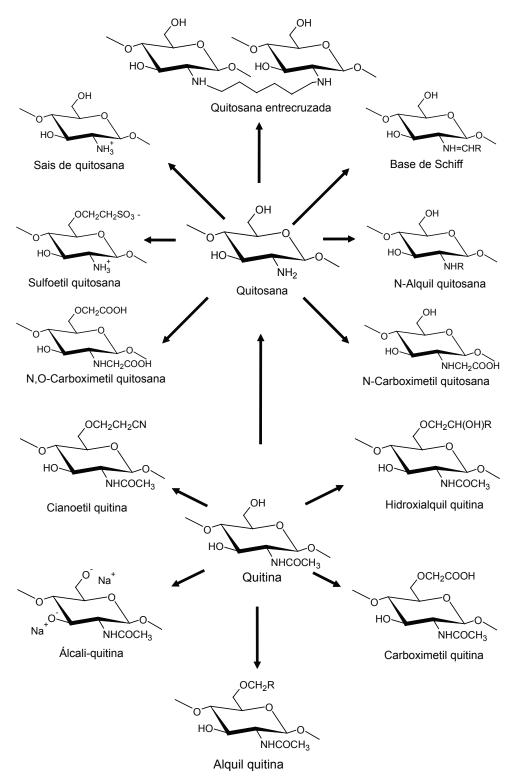


Figura 3: Alguns derivados de quitina e quitosana.

superior a da quitosana<sup>23,24</sup>, o que se deve à interação das cargas positivas de TMQ com substâncias carregadas negativamente presentes nas membranas celulares bacterianas. Os trabalhos mais recentes têm se dedicado a esclarecer a relação entre as condições empregadas na N-metilação de quitosana e as características estruturais da TMQ resultante<sup>(20,25,26)</sup> e também entre as características estruturais e as propriedades de TMQ, tais como a capacidade de auxiliar na absorção de drogas<sup>21,20</sup>, toxicidade<sup>25</sup> e atividade mucoadesiva<sup>27</sup> Erro! Indicador não definido.

# Aplicações de quitina, quitosana e derivados

A quitosana foi descrita pela primeira vez por Rouget em 1859<sup>28</sup>, mas há registros mais antigos que descrevem o seu uso em países orientais e no continente americano para o tratamento de abrasões e para a cicatrização de ferimentos, respectivamente<sup>29</sup>. Além das aplicações ligadas à saúde humana, a história registra outros usos da quitosana, como o verniz que reveste um violino Stradivarius recentemente analisado, em cuja composição foi detectada a presença de um material quitinoso<sup>30</sup>. Apesar da grande potencialidade, a falta de conhecimentos básicos sobre as propriedades da quitosana, incluindo a sua reatividade química, limitou severamente suas aplicações industriais até o início dos anos 1970<sup>15</sup>. A partir de então, muitos estudos que visaram aumentar o conhecimento sobre as relações estruturas/ propriedades deste polímero e derivados resultaram em avanços significativos e na proposição de diversas aplicações. Atualmente os usos industriais e em larga escala de quitina ainda são muito menos importantes que os de celulose, mas alguns importantes segmentos do mercado já são ocupados por derivados de quitina, principalmente a quitosana.

O desenvolvimento de novas aplicações de quitosana está fortemente embasado no fato que o polímero pode ser obtido de fontes renováveis, em suas propriedades, tais como atoxicidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade, e em sua capacidade de interagir com diversas substâncias. Os principais campos de aplicação de quitosana são os tratamentos de águas

residuárias e efluentes industriais, as áreas de medicina e farmácia, biotecnologia, a agricultura, a conservação e o processamento de alimentos.

Os usos de quitosana e seus derivados em agricultura e na indústria de alimentos envolvem o recobrimento de sementes<sup>31</sup>, a preservação dos alimentos contra a deterioração microbiana<sup>32-36</sup>, a formação de filmes biodegradáveis<sup>37,38</sup> e a clarificação e desacidificação de sucos de frutas<sup>37</sup>. Além disto, quitosana pode ser um suplemento alimentício para a redução de colesterol e triglicérides<sup>39,40</sup>.

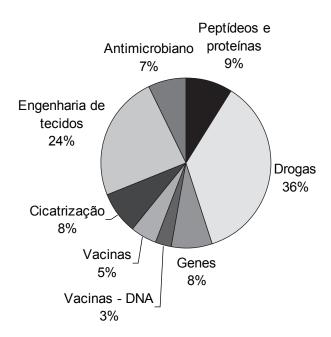
A capacidade da quitosana interagir com íons metálicos permite que o polímero seja empregado no tratamento de águas residuárias e efluentes industriais, uma das aplicações da quitosana conhecidas há mais tempo<sup>28</sup>, entretanto, recentemente o interesse nos usos de quitosana e derivados tem se concentrado em desenvolvimentos para aplicações na área médica e, principalmente, na liberação controlada de fármacos. Um estudo recente<sup>41</sup> mostra as principais aplicações de quitosana nas áreas farmacêutica e médica no período 1994 - 2004 (Figura 4). No que diz respeito às aplicações de quitosana e seus derivados na área farmacêutica, observa-se que essas se concentram principalmente na elaboração de dispositivos para a liberação controlada de fármacos e na engenharia de tecidos, mas também são descritas aplicações em vacinas e como agentes antimicrobianos.

O uso de quitosana como excipiente apresenta muitas vantagens, pois o polímero atua aumentando a solubilidade de fármacos pouco solúveis, como proteínas e peptídeos, e estabilizando as emulsões comumente empregadas no campo farmacêutico. A quitosana e seus derivados apresentam grande versatilidade para aplicações nessa área, pois podem ser empregados na forma de implantes, esponjas, filmes, grânulos, xerogéis, microe nanopartículas<sup>42</sup>. Os usos como sistemas particulados carreadores de princípios ativos são, particularmente importantes nas terapêuticas que visam a administração de fármacos pela via oral, através das mucosas e também na administração parenteral.

A liberação controlada de drogas, uma área tecnológica de grande interesse, é um dos campos nos quais a quitosana e derivados têm encontrado grande número de aplicações. O emprego de dispositivos que permitem a liberação controlada de fármacos apresenta

muitas vantagens sobre os métodos convencionais, tais como:

- a) nível constante do principio ativo, pois a liberação é uniforme;
- b) utilização mais eficaz do agente ativo, pois sendo a liberação constante e uniforme é necessária menor quantidade do agente ativo para produzir o mesmo efeito que o atingido quando o método convencional é empregado;
- c) liberação e retenção do agente ativo no sítio de ação, de forma que se tem uma redução na dosagem e, consequentemente, redução dos efeitos colaterais;
- d) administração menos freqüente do medicamento, uma vez que ocorre um menor número de aplicações para manutenção da concentração do agente ativo.



**Figura 4:** Principais aplicações de quitosana como material biomédico durante o período de 1994 a 2004<sup>41</sup>.

Deve ser ressaltado que a quitosana tem atividades antiácida e anti-úlceras, o que previne ou minimiza alguns efeitos colaterais indesejáveis associados à administração de medicamentos pela via oral. Além disso, a quitosana adsorve grande quantidade de água em meio ácido, o que resulta em acentuados intumescimento e aumento de volume, levando à formação de hidrogel. O intumescimento provoca o aumento da porosidade

e, portanto da permeabilidade do hidrogel, levando à liberação do fármaco. Tal característica é muito interessante, pois o intumescimento se deve, em grande medida, à protonação dos grupos amino de quitosana a qual, por sua vez, depende da acidez do meio. Assim, dispositivos à base de quitosana são adequados para a administração controlada de fármacos no trato gastrintestinal, pois a dependência da sua capacidade de intumescer com o pH permite que a liberação do fármaco ocorra apenas no local adequado<sup>42</sup>.

Alguns fármacos podem ser administrados utilizando géis de quitosana e derivados em sua formulação<sup>43</sup>. Assim, por exemplo, o sistema quitosana/gelatina entrecruzado com glutaraldeído foi utilizado em estudo visando à liberação dos seguintes fármacos modelo: levamisol, cimetidina, e cloramfenicol<sup>44</sup>. Os hidrogéis de quitosana também podem ser usados para liberação de paracetamol<sup>45</sup>. Outros exemplos de hidrógeis de quitosana que têm grande potencial para serem usados para a liberação de fármacos são: quitosana/glicerofosfato<sup>46</sup>, poli(N—isopropilacrilamida)-quitosana<sup>47</sup>, cloridrato de N-[2-hidroxi-3-trimetilamonio], quitosana/polietileno glicol / α-β-glicerofosfato<sup>48</sup> e complexo de quitosana com tripolifosfato<sup>49</sup>.

Devido às suas propriedades muco-adesiva e antimicrobiana, a quitosana é adequada para o tratamento de moléstias e inflamações do trato oral, como a mucosite<sup>50</sup>. inflamação da mucosa bucal recorrente em pacientes de leucemia submetidos à quimio- e radioterapia. Assim, a nistatina, que é considerada agente profilático de mucosite, foi incorporado em gel e em filmes de quitosana. Os resultados in vitro e in vivo mostraram que quitosana é um excelente candidato para o tratamento da mucosite bucal, oferecendo não somente efeitos paliativos de oclusão, mas também se confirmando como um composto terapêutico de liberação em potencial<sup>41</sup>. Filmes de quitosana com polietilenoglicol podem ser usados como matriz para a liberação de cloridrato de ciprofloxacina, pois apresentam boa compatibilidade e são adequados para a liberação deste fármaco<sup>51</sup>.

As formas excipientes mais utilizadas para a liberação de fármacos são as micro-esferas ou micro-partículas, termos empregados para designar sistemas particulados desenhados para a liberação de fármacos independentemente das dimensões, composição química

e técnica empregada para a preparação das partículas. A viabilidade do uso de micro-partículas de quitosana para a liberação de fármacos se deve, geralmente, ao entrecruzamento da quitosana. Genta et al<sup>52</sup> produziram micro-esferas de quitosana com diferentes graus de reticulação, as quais interagiram com solução de mucina. Esses estudos mostraram que o aumento do grau de reticulação resultou em menor capacidade de interação das partículas. Micro-esferas de quitosana entrecruzadas com 20% de formaldeído mostraram-se adequadas para a liberação controlada de cloridrato de metoclopramida, sendo que a taxa de liberação foi independente do pH do meio<sup>53</sup>. Micro-esferas de quitosana enxertadas com poli(ácido acrílico) mostraram-se adequadas para liberação controlada de fármacos visando ao trato gastrintestinal<sup>54</sup>. Micro-esferas de glutamato de quitosana / ácido hialurônico foram utilizadas para a liberação de sulfato de gentamicina, sendo observada uma melhora na propriedade de mucoadesão, a qual é muito importante para formulações de medicamentos administrados na cavidade nasal<sup>55</sup>. Micro-esferas de quitosana, com diferentes massas molares e graus de acetilação, entrecruzadas com glutaraldeído ou etanodial (aldeído oxálico) foram utilizadas para o controle de liberação do contraceptivo centeromano<sup>56</sup>.

Os efeitos da massa molar, do grau de acetilação da quitosana e do grau de reticulação foram estudados. tendo sido observado que a quitosana com massa molar média (1134 kg mol-1) e grau de desacetilação de 62% mostrou-se mais adequada para a liberação do contraceptivo desde que a quantidade de glutaraldeído e etanodial na reação de entrecruzamento fosse de 6% (m/m) e 4% (m/m), respectivamente. Foi estudada também, a liberação de 6-mercaptourina<sup>57</sup> utilizando micro-esferas de quitosana N-acetiladas, N-acetilquitosana, N-propionilquitosana como N-butirilquitosana. Desse estudo foi constatado que o grupo acila introduzido na cadeia polimérica afetou a hidrofobicidade e também a cristalinidade do polímero. Consequentemente, a capacidade de intumescimento e de liberação foram afetadas, de tal forma que a taxa de liberação do 6-mercaptourina diminuiu na sequência N-propionilquitosana ( $t_{50\%} \sim 19h$ ) > N-butirilquitosana  $(t_{50\%} \sim 36h) > N$ -acetilquitosana  $(t_{50\%} \sim 100h)$ .

Quitosana nas formas de esponja e micro-grânulos

também pode ser utilizada para liberação de drogas. Porttero et al,58 desenvolveram esponjas em bicamada com quitosana e etilcelulose para o transporte de insulina. Oungbho e Muller<sup>59</sup> prepararam esponjas de quitosana, a partir de géis de quitosana e de soluções de quitosana entrecruzada, para serem usadas como dispositivos para a liberação de fármacos. Nesse caso, o fármaco modelo utilizado no estudo foi um hormônio cortiscoteróide (acetonida de triancinolona). Micro-grânulos de quitosana entrecruzada com glutaraldeido, utilizadas para a liberação do diclofenaco de sódio, exibiram capacidade de liberar o fármaco dependente do pH. Em meio ácido os micro-grânulos hidrolisam<sup>60</sup>, sendo assim esse sistema de liberação controlada é adequado quando se visa o estômago. Multi-microesferas de quitosana/acetato de celulose foram preenchidas com fármacos de diferentes graus de hidrofilicidade, tendo sido observado bom efeito no que diz respeito à liberação. Observou-se, porém, que a taxa de liberação foi afetada pela hidrofilicidade do fármaco, pois a taxa de liberação tornou-se menor com o aumento da hidrofilicidade61.

Aderivatização do grupo—NH2 com reagentes contendo grupos tiol permite a formação de quitosana tiolada, a qual pode ser usada para administração de peptídeos, por rota nasal, e fármacos com atividade antiviral, por rota oral<sup>62-64</sup>. Várias propriedades da quitosana são melhoradas pela derivatização com grupos tióis, tais como: (a) a mucoadesividade é aumentada devido à formação de ligações dissulfíticas; (b) a permeação paracelular é mais acentuada; (c) ocorre a geleficação *in situ*; (d) tem-se uma melhor coesão e estabilidade nas matrizes responsáveis pelo transporte do fármaco; (e) a liberação controlada dos princípios ativos é mais prolongada.

Doxorubicina e seus derivados bioativos são utilizados na terapia de tratamento de câncer, porém a eficácia é limitada devido à toxicidade do fármaco. Uma forma de resolver esse problema é utilizar, por exemplo, nanopartículas de quitosana como um sistema de liberação controlada desse fármaco. De fato, estudos realizados com nanopartículas de quitosana mostram que a complexação do doxorubicina com quitosana é possível e adequada para o tratamento de tumores cancerígenos<sup>65,66</sup>. Nanopartículas de quitosana/tripolifosfato também podem ser utilizadas como veículo para melhorar a liberação de fármacos como, por exemplo, ciclosporina A na mucosa

ocular. A vantagem deste sistema de liberação envolve o fato que o fármaco fica em contado íntimo com a córnea e a superficie conjuntiva<sup>67</sup>. As nanopartículas obtidas pela complexação de quitosana e liposomos também podem ser usadas para a liberação de fármacos na mucosa ocular<sup>68</sup>. Nanopartículas de quitosana, para a liberação de fármacos hidrofóbicos, como, por exemplo, triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil-éter-5-cloro-2-(2,4diclorofenoxi)fenol)) e furosmida, podem ser obtidas pelo entrecruzamento iônico da quitosana com tripolifosfato em presença de ciclodextrina<sup>69</sup>. Nanopartículas de quitosana/ciclodextrina também podem ser usadas para a liberação de insulina e heparina<sup>70</sup>. Estudos recentes mostraram que a utilização de nanopartículas de quitosana / ciclodextrina melhora a absorção de fármacos que podem ser utilizados para administração por rota oral ou nasal. Um estudo visando à determinação do coeficiente de difusão de oxitetraciclina a partir de sistemas particulados constituídos por quitosana/alginato/polietilenoglicol (PEG) em meio simulador do trato gastrintestinal revelou a potencialidade do sistema estudado para a liberação controlada do fármaco<sup>71</sup>. Nanopartículas de guitosana/ poli(ácido metacrílico) preparadas pela polimerização do monômero acrílico em presença de quitosana exibem propriedades muito interessantes visando à elaboração de dispositivos para a liberação controlada de fármacos<sup>72</sup>. De fato, as características das nanopartículas, tais como sua estrutura morfológica, dimensões e carga efetiva superficial, podem ser controladas na etapa de preparação e as propriedades de permeação do sistema podem ser moduladas em função das características mencionadas<sup>73</sup>.

Conforme discutido, as aplicações mais importantes de quitosana na área farmacêutica têm se voltado para o desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos, sendo que na medicina o desenvolvimento de "pele artificial" e o tratamento de queimaduras são as aplicações mais importantes<sup>74</sup>. Entretanto, apesar da enorme potencialidade de quitosana e derivados para aplicações farmacêuticas, na medicina e para a confecção de biomateriais, é necessário que sejam superadas as limitações associadas à aprovação desses polímeros para aplicações nessa área. De fato, a produção de quitina e quitosana, bem como de seus derivados, visando à aplicações biomédicas deve levar em conta a necessidade de disponibilizar polímeros de

elevado grau de pureza e com características uniformes e reprodutíveis para tais aplicações<sup>75</sup>. Atualmente esses requisitos não são observados na maioria dos produtos comercialmente disponíveis<sup>2</sup>, mas tal demanda deve ser atendida nos próximos anos em função do grande interesse em integrar as novas tecnologias baseadas em quitosana ao setor produtivo. Por outro lado, deve ser ressaltado que as aplicações em outras áreas devem se consolidar mais rapidamente, pois não enfrentam as mesmas limitações já citadas, como são os casos das aplicações na agricultura e nas áreas alimentícia e de cosméticos. Deve ainda ser destacado que, em função de suas propriedades e características, a quitosana tem sido empregada em novas áreas com resultados muito promissores. Assim, dispositivos eletrônicos, como a "língua eletrônica", sensor desenvolvido com o objetivo de classificar bebidas como o café, sucos e vinhos, vem sendo desenvolvidos pela deposição de filmes ultrafinos de quitosana e polímeros condutores, como a poli(ortoetoxianilina)<sup>76</sup>. Também, a N,N,N-trimetilquitosana, derivado hidrossolúvel de quitosana, vem sendo empregada na formulação de fluidos para a exploração de petróleo, em substituição a polímeros sintéticos, com bons resultados<sup>77</sup>.

### Conclusões

A quitosana, um polímero biodegradável, biocompatível e atóxico que pode ser preparado a partir de matérias-primas renováveis e relativamente baratas, como rejeitos da indústria pesqueira, exibe propriedades e características que permitem sua aplicação em biotecnologia, medicina, farmácia, indústria de alimentos e de cosméticos e na agricultura. A presença de grupos hidroxila e amino nas unidades repetitivas de quitosana permite a realização de reações que introduzem novos grupos funcionais nas cadeias do polímero e que resultam em características e propriedades mais adequadas no que diz respeito a aplicações, principalmente nas áreas médica e farmacêutica.

A exploração de recursos naturais renováveis e relativamente baratos continua sendo um importante fator a incentivar o desenvolvimento de estudos abrangentes visando à melhor compreensão das relações estruturas/propriedades de quitosana e derivados e

à proposição de novas aplicações. A consolidação das aplicações potenciais de quitosana e derivados, sobretudo aquelas ligadas à área da saúde humana, deve ocorrer paulatinamente na medida em que sejam disponibilizados comercialmente produtos que atendam às demandas do setor, relativas à pureza dos polímeros e à reprodutibilidade de características e propriedades. Os estudos atualmente em curso vêm demonstrando que as propriedades de quitosana e derivados possibilitam novas perspectivas de aplicações em áreas tais como a indústria eletrônica e na exploração de petróleo.

#### REFERÊNCIAS

- Abram, A. P.; Higuera, I.; Em *Quitina y quitosano: obtencion, caracterizacion y aplicaciones*, A. P. Abram ed., Programa Cyted 2004, Pontificia Universidad Catolica del Peru/Fondo Editorial, Lima, Peru, 2004.
- Campana Filho, S. P.; Britto D.; Curti E.; Abreu F. R.; Cardoso M. B.; Battisti M. V.; Sim P. C.; Goy R. C.; Signini R.; Lavall, R. L.; *Quím. Nova* 2007, 30 (3), 644.
- Campana Filho, *Tese de Livre-Docência*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2002.
- 4. http://www.sciencedirect.com, acessada em **04/10/2007**.
- http://www.uspto.gov/patft/index.html, acessada em 04/10/2007.
- Lavall, R. L.; Assis, O. B. G.; Campana Filho, S. P.; Bioresour. Technol. 2007, 98, 2465.
- 7. Lamarque, G.; Viton, C.; Domard, A.; *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 992.
- 8. Lamarque, G.; Cretenet, M.; Viton, C.; Domard, A.; *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1380.
- 9. Campana Filho, S. P.; Signini, R.; *Int. J. Polym. Mater.* **2002**, *51*(8), 695.
- 10. Focher, B.; Beltrame, P. L.; Naggi, A.; Torri, G., *Carbohydr. Polym.* **1990**, *1*(4), 405.
- 11. Rogovina, S.; Akopova, T. A.; Vikhoreva, G. A.; J. *Appl. Polym. Sci.* **1998**, *70*, 927.

- Goycoolea, F. M.; Higuera-Ciapara, I.; Hernandes, G.: Lizardi, J.; Garcia, K. D.; Em *Advances in Chitin Science*, A. Domard, G. A. F. Roberts, K. M. Vårum eds.; Jacques André Publisher, Lyon, France, 1997.
- 13. Cardoso, M. B.; Signini, R.; Campana-Filho, S. P.; *Polym. Bull.* **2001**, *47*, 183.
- 14. Campana-Filho, S. P.; Thouvignon, R.; Domard, A.; Book of Abstracts of the 10th International Conference on Chitin and Chitosan / 6th International Conference of the European Chitin Society, 2006, 8.
- Campana Filho, S. P.; Desbrières, J.; "Chitin, chitosan and derivatives" em: Natural Polymers and Agrofibers Based Composites; Section I; 41-71;
  E. Frollini, A. L. Leão & L. H. C. Mattoso; 2000.
- 16. Abreu, F. R., Campana Filho, S. P.; *Polímeros Ciência e Tecnologia* **2005**, *15*, 79.
- 17. Abreu, F. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil, **2002**.
- 18. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TD.; Surgery, 1996;120(5):866.
- 19. Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TD.; *Surgery*, **1997**, *121*(3):314.
- 20. Curti, E.; Britto, D.; Campana Filho, S. P.; *Macromol. Biosci.* **2003**, *3*, 571.
- 21. Thanou, M.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E. *STP Pharma Sciences* **2000**, *10*(4), 315.
- 22. Thanou, M.M.; Kotzé, A.F.; Scharringhausen, T.; Lueben, H.L.; Boer, A.G.; Verhoef, J.C.; Junginger, H.E.; *J. Controlled Release* **2000**, *64*, 15.
- 23. Kim, C.H.; Choi, J.W.; Chun, H.J.; Choi, K.S. *Polym. Bull.* **1997**, *38*, 387.
- 24. Jia, Z.; Shen, D.; Xu, W.; Carbohydr. Res. **2001**, *333*, 1.
- 25. Hamman, J.H.; Kotzé, A.F.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2001**, *27*(5), 373.
- Snyman, D.; Hamman, J.H.; Kotzé, J.S.; Rollings,
  J.E.; Kotzé, J.S.; Carbohydr. Polym. 2002, 50, 145.
- 27. Snyman, D.; Hammam, J.H.; Kotzé, A.F. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2003**, *29*, 61.

- 28. Li, Q.; Dunn, E. T.; Grandmaison, E. W.; Goosen, M. F. A.; "Applications and properties of chitosan" Em: Applications of chitin and chitosan, Matheus F. A. Goosen ed.; Technomic Publishing Company, Lancaster/USA; 1997, 3
- Allan, G. G.; Altaman, L. C.; Bensinger, R. E.;
  Gosh, D. K.; Hirabayashi, Y.; Neogi, A. N.; Neogi,
  S.; Em: Chitin, chitosan and related enzymes; J. P.
  Zikakis, ed., Academic press, Inc., 1984,119.
- 30. Alper, J.; Science 1984, 84, 36.
- Hadwiger, L. A.; Fristensky, B.; Riggleman, R.
  C.; Em: Chitin, chitosan and related enzymes; J. P.
  Zikakis, ed., Academic press, Inc., 1984, 291.
- 32. Shahidi,F.; Arachchi, J.K.V.; Jeon Y-J.; *Trends Food Sci. Technol.* **1999**,*10*, 37.
- 33. Kanatt, S. R.; Chander, R.; Sharma, A.; *Food Chem.* **2008**, *106*, 521.
- 34. Muzzarelli, R.A.A.; *Carbohydr. Polym.* **1996**, *29*, 309.
- 35. Devlieghe, F.; Vermeulen, A.; Debevere, V.J.; *Food Microbiology* **2004**, *21*, 703.
- 36. Romanazzi, G.; Karabulut, O.A.; Smilanick, J.L.; Postharvest Biology and Technology 2007, 45, 134.
- 37. Roller, S.; Covill, N.; Int. J. *Food Microbiology*, **1999**, *47*, 67.
- 38. Britto, D.; Assis, O.B.G.; Int. J. *Biol. Macromol.* **2007**, *41*, 198.
- 39. Koide, S.S.; Nutr. Res. 1998, 18, 1091.
- 40. Muzzarelli, R.A.A.; Carbohydr. Polym. 1996, 29, 309.
- Issa, M.M.; Köping-Höggard, M.; Artursson,
  P.; Drug Discovery Today: Technologies / Drug delivery/formulation and nanotechnology 2005, 2, 1.
- 42. Muzzarelli, R. A. A.; Em: *Chitosan per os*; R. A. A. Muzzzarelli, ed.; Atec Edizioni, Grottamare/Itália, **2000**.
- Berger, J.; Reist, M.; Mayer, J.M.; Felt, O.;
  Peppas, N.A.; Gurny, P. R.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2004, 57, 19.

- 44. Yao, K. D.; Yin, Y. J.; Xu, M. X.; Wang, Y. F.; *Polym. Int.* **1995**, *38*, 77
- 45. Falk, B.; Garramone, S.; Shivkumar, S.; *Matt. Lett.* **2004**, *58*, 3261
- 46. Ruel-Gariépy, E.; Chenite, A.; Chaput, C.; Guirguis, S.; Leroux, J.-C.; *Int. J. Pharm.* **2000**, *203*, 89
- 47. Cao, Y.; Zhang, C.; Shen, W.; Cheng, Z.; Yu, L.L.; Ping, Q.; J. *Controlled Release* **2007**, *120*, 186.
- 48. Wu, J.; Wei, W.; Wang, L-Y.; Su, Z-G.; Ma, G-H.; *Biomaterials* **2007**, *28*, 2220.
- 49. Win, P.P.; Shin-ya, Y.; Hong, K-J.; Kajiuchi, T.; *Carbohydr. Polym.* **2003**, *53*, 305.
- Aksungur, P.; Sungur, A.; Ünal, S.; Iskit, A. B.;
  Squier, C. A.; Senel, S.; J. Controllede Release 2004, 98, 269
- 51. Wang, Q.; Dong, Z.; Du, Y.; Kennedy, J.F.; *Carbohydr. Polym.* **2007**, *69*, 336.
- 52. Genta, I.; Costantini, M.; Asti, A.; Conti, B.; Montanari, L.; Carbohydr. Polym. 1998, 36, 81.
- Ganza-Gonzáles, A.; Anguiano-Igea, S.; Otero-Espinar, F.J.; Méndez, J. B.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1999, 48, 149.
- 54. Josué, A.; Laranjeira, M.C.; Fávere, V.T.; Kimura, I. Y.; *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2000**, *10*, 116.
- 55. Lim, S.T.; Martin, G.P.; Berry, D.J.; Brown, M.B.; J. *Controlled Release* **2000**, *66*, 281.
- 56. Gupta, K.C.; Jabrail, F. H.; *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 744.
- 57. Mi, F-L.; Peng, C-K.; Lo, S-H.; Yang< C-C.; *Carbohydr. Polym.* **2005**, *60*, 219.
- 58. Portero, A.; Teijeiro-Osorio, D.; Alonso, M. J.; Remuñán-López, C.; *Carbohydr. Polym.* **2007**, *68*, 617.
- 59. Oungbho, K.: Muller, B. W. *Int. J. Pharm.* **1997**, *156*, 229.
- 60. Gupta, K.C.; Kumar, M.N.V.R.; *Biomaterials* **2000**, *21*, 1115.
- 61. Zhou, H.Y.; Chen, X.G.; Liu, C.S.; Meng, X.H.; Liu, C.G.; Yu, L.J.; *Biochemical Engineering Journal* **2006**, *31*, 228.

### Artigo convidado

- Bernkop-Schnürch, A.; Hornof, M.; Guggi,
  D.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2004, 57, 9.
- 63. Krauland, A. H.; Guggi, D.; Bernkop-Schnürch, A.; *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 270.
- 64. Palmberg, T. F.; Hombach, J.; Bernkop-Schnürch, A.; *Int. J. Pharm.* **2007**, *article in press*
- 65. Janes, K. A.; Fresneau, M. P.; Marazuela, A.; Fabra, A.; J. *Controlled Release* **2001**, *73*, 255.
- 66. Mitra, S.; Gaur, U.; Ghosh, P.C.; Maitra, A.N.; J. *Controlled Release* **2001**, *74*, 317.
- 67. De Campos, A. M.; Sánchez, A.; Alonso, M. J.; *Int. J. Pharm.* **2001**, *224*, 159.
- Dielbold, Y.; Jarrín, M.; Sáez, V.; Carvalho, E.L.S.;
  Orea, M.; Calonge, M.; Seijo, B.; Alonso, M.J.;
  Biomaterials 2007, 28, 1553.
- Maestrelli, F.; Garcia-Fuentes, M.; Mura, P.; Alonso, M.J.; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2006, 63, 79.
- 70. Krauland, A. H.; Alonso, M.J.; *Int. J. Pharm.* **2007**, *340*, 134.
- Cruz, M. C. P.; Ravagnani, S. P.; Brogna, F. M. S.; Campana Filho, S. P.; Triviño, G. C.; Lisboa, A. C. L.; Mei, L. H. I.; *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2004, 40, 243.
- 72. Hu, Y.; Jiang, X. Q.; Ding, Y.; Ge, H. X.; Yuan, Y. Y.; Yang, C. Z.; *Biomaterials* **2002**, *23*, 3193.
- 73. Ahn, J. S.; Choi, H. K.; Cho, C. S.; *Biomaterials* **2001**, *22*, 923.

- 74. Boucard, N.; Viton, C.; Agay, D.; Mari, E.; Roger, T.; Chancerelle, Y.; Domard, A.; *Biomaterials* **2007**, *28*, 3478
- 75. Khor, E.; Current Opinion in Solid State and Materials Science **2002**, 6, 313.
- 76. Borato, C. E., Leite, F. L., Mattoso, L. H. C.; Goy, R. C.; Campana Filho, S. P.; Vasconcelos, C. L.; Trindade Neto, C. G.; Pereira, R. M.; Fonseca, J. L. C.; Oliveira Jr, O. N.; IEEE Transactions on Dielectrics and electrical insulation 2006, 13(5), 1101.
- 77. Nascimento, R. S. V.; Correa, C. C.; Silva, J. F. M.; Cescon, L. S.; Britto, D.; Campana Filho, S. P.; Livro de Resumos do IV Simpósio Ibero-americano de Quitina (IV SIAQ), p. 97; Natal/Brasil, 2007.

# Sergio Paulo Campana Filho\*<sup>1</sup>, Roberta Signini<sup>2</sup>, Márcia Barreto Cardoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Físico-Química. Instituto de Química de São Carlos, USP. Av. Trabalhador São-carlense, 400,13560-970 São Carlos, SP, Brasil

<sup>2</sup>Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

\*E-mail: scampana@iqsc.usp.br