



ENXERTIA DE BETA-CICLODEXTRINA EM QUITOSANA PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS COM CAPACIDADE PARA POLI INCLUSÃO

Bárbara Bortolazzi Gavioli (PIBIC/CNPq/Uem), Marcos R. Mauricio (Co-Orientador), Adley Forti Rubira (Orientador), e-mail: afrubira@uem.br. Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra - Química

Palavras-chave: quitosana, ciclodextrina, inclusão

Resumo:

Para a obtenção de oligômeros de quitosana solúveis em pH neutro, foi realizada a degradação controlada da quitosana. Conjuntamente foi realizada a modificação química da beta-ciclodextrina (β -CD) para inserção de grupamentos vinílicos, gerando um monômero da β -CD. Finalmente foi efetuada a modificação dos oligômeros da quitosana com a β -CD explorando o método da adição de *Michael*. O grau de funcionalização da quitosana com a β -ciclodextrina foi avaliado a partir de espectros de RMN ^1H . Os materiais sintetizados apresentam alta capacidade de formar complexos de inclusão com solutos hidrofóbicos de interesse em diversas áreas.

Introdução

A quitosana com diferentes graus de acetilação é solúvel em meio ácido e apresenta alta hidrofiliabilidade devido ao grande número de grupos hidroxila e grupos amino presentes na cadeia polimérica, permitindo sua utilização na obtenção de filmes, cápsulas ou mesmo partículas a base de quitosana (Fajardo, Lopes, Muniz, Piai, & Rubira, 2013; Do et al., 2014).

Estes grupos reativos possibilitam reações com diferentes moléculas, entre elas a beta-ciclodextrina (β -CD), que é um polissacarídeo cíclico com elevada capacidade de formar complexos com solutos hidrofóbicos, principalmente fármacos. A obtenção destes polímeros possibilita o desenvolvimento de novos carregadores de fármacos, minimizando efeitos colaterais e ampliando o tempo de efeito destes fármacos no organismo (Bellia et al., 2009; Guo, Liu, Liu, Yu, & Zhang, 2008.)

Neste trabalho apresentamos a modificação de oligômeros de quitosana funcionalizados com β -CD-GMA, para posterior avaliação quanto a capacidade de formação de complexos de inclusão, a qual é fundamental para a aplicação do material sintetizado em diversas áreas.



Materiais e métodos

Obtenção de oligômeros da quitosana

A quitosana *in natura* com grau de desacetilação de 87% foi submetida a processos de degradação controlada para obtenção de oligômeros. 2,0 g de quitosana foi solubilizado em 50,0 mL de solução 2,0 % de ácido acético, sob agitação constante. Após solubilização, aqueceu-se a solução a 80 °C e adicionou-se 1,0 mL (0,20 mol/L) de H₂O₂, manteve-se a reação durante o intervalo de tempo entre 30 à 120 minutos. Após o período reacional, a solução foi neutralizada com adição de NaOH e adicionado metanol para precipitação dos oligômeros de quitosana. O material obtido foi seco a 50 °C durante 48 h e caracterizado por meio de Cromatografia de Permeação em Gel - GPC.

Inserção de grupos vinílicos na β-CD.

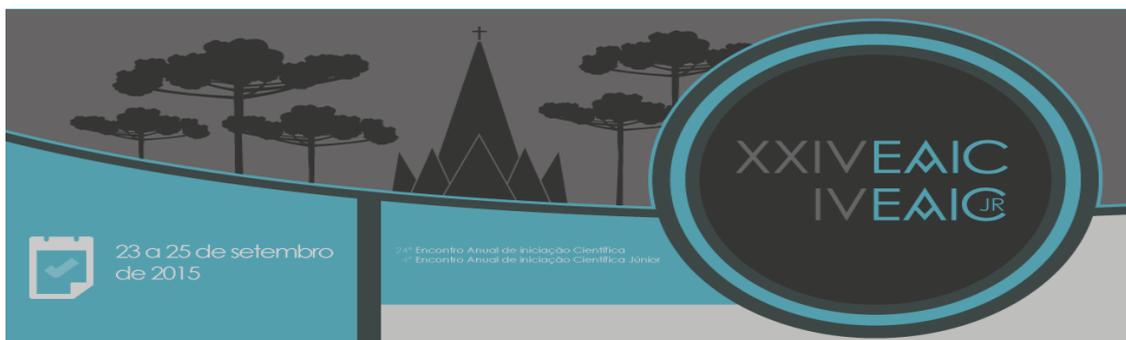
Para modificação da β-CD empregou-se como agente de funcionalização o monômero vinílico Metacrilato de Glicidila (GMA). Para modificação, 1,0 g de β-CD foi solubilizado em 10,0 mL de DMF seco a temperatura ambiente sob agitação constante. Após a solubilização foi adicionado 0,10 mL de GMA e 0,05 g do catalisador DMAP. A reação foi mantida sob agitação constante durante 12 h em temperatura ambiente. Após período reacional, o material resultante foi precipitado e lavado em acetona repetidas vezes para retirada de todo GMA não consumido na reação. O material obtido foi caracterizado por meio de RMN ¹H. RMN ¹H (D₂O): δ ppm: 6,14 e 5,74 hidrogênios ligados ao carbono vinílico (HC=CH₂), 4,0 - 3,4 hidrogênio da estrutura da β-CD e 1,92 hidrogênios da metila proveniente do GMA (R-CH₃).

Modificação dos oligômeros de quitosana com β-CD-GMA

A funcionalização dos oligômeros da quitosana com a β-CD-GMA foi realizado por meio do mecanismo da *adição de Michael*. Para isso, foi solubilizado 0,10 g do oligômero da quitosana em água à temperatura de 50 °C. Após a solubilização foi adicionado diferentes quantidades da β-CD-GMA em relação à massa de quitosana (1 e 5% m/m) e manteve-se o sistema sob agitação constante durante 48 h. Esgotado o período reacional, precipitou-se o material em metanol lavando repetidas vezes para completa remoção da β-CD-GMA não consumida durante a reação. Caracterizou-se o material obtido por meio de RMN ¹H.

Resultados e Discussão

A efetiva obtenção dos oligômeros da quitosana em função do tempo de degradação química foi acompanhada por meio da análise de GPC, Tabela 1. A análise de GPC mostra que a quitosana inicial apresenta elevada



massa molar (M_w) e em 30 minutos de reação há uma diminuição considerável na massa molar da quitosana. Para maiores tempos de reação não é evidenciada uma diminuição considerável na massa molar, indicando que o fator tempo não é fundamental para a obtenção dos oligômeros. O aumento no tempo de degradação gera um maior número de cadeias heterogêneas como pode ser evidenciado pelo aumento no valor de PDI.

Tabela 1. Determinação da massa molar dos oligômeros de quitosana

Tempo (min)	M_n (Da)	M_w (Da)	PDI
0	62,325	282,943	4,54
30	2,725	6,783	2,5
45	1,403	5,005	3,6
60	1,776	5,173	3,0
120	1,699	5,096	3,0

A funcionalização dos oligômeros da quitosana com a β -CD-GMA foi realizada por meio do mecanismo da *adição de Michael*. A caracterização da reação foi verificada por meio de análise de RMN ^1H , Figura 1.

Analisando os espectros da Figura 1 é possível observar na região de 4,0-3,0 ppm os picos característicos das unidades glicosídicas da quitosana e da β -CD-GMA.

Ao verificar os espectros para a quitosana modificada com a β -CD, espectros referentes à Quito- β -CD-GMA 1:1 e a Quito- β -CD-GMA 1:5, é possível evidenciar o surgimento de um novo pico no espectro em 3,8 ppm. Este pico em 3,8 ppm, pode ser atribuído a efetiva reação entre o grupamento amina e o grupamento vinil inserido na β -CD por meio da adição de Michael.

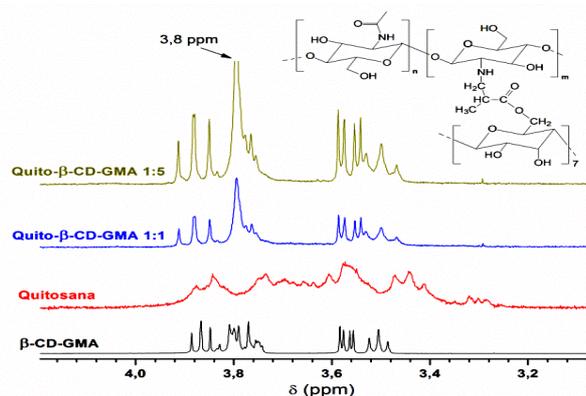


Figura 1. Espectro de RMN ^1H ampliado na região de 4,0-3,0 ppm, para: β -CD-GMA; Quitosana; Quito- β -CD-GMA 1:1; Quito- β -CD-GMA 1:5.



Analisando a estrutura química do material obtido podemos atribuir o pico em 3,8 ppm à sobreposição dos hidrogênios metilênico (CH_2) e metínico (CH) provenientes do GMA incorporado na β -CD, juntamente com a estrutura da quitosana, confirmando a reação entre os oligômeros da quitosana com a β -CD-GMA.

Conclusões

A obtenção dos oligômeros da quitosana via degradação química foi efetiva. A análise de GPC demonstra que o fator tempo não é preponderante para a obtenção de oligômeros solúveis em pH neutro.

A análise dos espectros de RMN ^1H , referentes à modificação da β -CD com GMA e aos oligômeros de Quitosana funcionalizados com a β -CD-GMA, evidencia que as rotas sintéticas utilizadas para as modificações são apropriadas. No espectro de RMN ^1H para a Quito- β -CD-GMA é observado um alargamento do pico em 3,8 ppm proveniente da adição da β -CD-GMA na estrutura do oligômero da quitosana evidenciando a funcionalização dos oligômeros de quitosana com a β -CD-GMA.

Agradecimentos

A CAPES, CNPq, Fundação Araucária e a UEM.

Referências

Bellia, F.; La Mendola, D.; Pedone, C.; Rizzarelli, E.; Saviano, M.; Vecchio, G. Selectively functionalized cyclodextrins and their metal complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 9, p. 2756-81, 2009.

Do, M. J.; Im, G. I.; Jo, S. D.; Kim, B. S.; Kim, J. S.; Lee, H.; Lee, Y.; Park, T. G.; Ryu, J. H. Chitosan-g-hematin: enzyme-mimicking polymeric catalyst for adhesive hydrogels. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 224-33, 2014.

Fajardo, A. R.; Lopes, L. C.; Muniz, E. C.; Piai, J. F.; Rubira, A. F. Incorporation of theophylline in a chitosan/chondroitin sulfate hydrogel matrix: *In vitro* release studies and mechanical properties according to pH changes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 128, n. 5, p. 3417-24, 2013.

Guo, D. S.; Liu, Y.; Liu, Y. P.; Yu, Z. L.; Zhang, Y. M. Supramolecular architectures of beta-cyclodextrin-modified chitosan and pyrene derivatives mediated by carbon nanotubes and their DNA condensation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 31, p. 10431-9, 2008.