

# OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA / PROPRANOLOL POR SPRAY DRYING

Ednaldo G. do Nascimento<sup>1\*</sup> (M); Kátia S. C. R. dos Santos<sup>2</sup>; Arnóbio A. da Silva Júnior<sup>1</sup>

1- Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal – RN, [ednaldogn@yahoo.com.br](mailto:ednaldogn@yahoo.com.br)

2- Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus – AM

**Resumo:** O trabalho estudou a aplicação de micropartículas de quitosana como excipiente em cápsula de gelatina dura contendo propranolol, avaliando a variabilidade da massa molecular e as partículas da quitosana por spray drying. As formulações foram caracterizadas por peso médio, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, segundo a farmacopeia. Enquanto que as micropartículas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios-X. Os resultados mostraram que as micropartículas obtidas da quitosana sem o fármaco e depois misturadas fisicamente com o propranolol promoveu uma liberação modificada de 85% do fármaco após 5 horas. Enquanto que, as micropartículas de quitosana atomizadas com o propranolol liberou apenas 55% com 5 horas, ambas apresentaram-se como sistema de liberação modificada. As amostras de quitosana secas apresentaram-se amorfas e morfologia homogênea e esférica.

**Palavras-chave:** *polímero, quitosana, spray dryer, micropartículas.*

## *Obtain and characterization of chitosan / propranolol microparticles by spray drying*

**Abstract:** The study investigated the application of chitosan microparticles as carriers into hard gelatin capsule containing propranolol, evaluating the variability of the molecular weight and the chitosan particles by spray drying. The formulations were characterized by average weight, dosing unit dose uniformity and dissolution profile according to the pharmacopoeia. While the microparticles were characterized by Fourier transformed infrared spectroscopy, scanning electron microscopy and X-ray diffraction. The results showed that chitosan microparticles obtained without the drug and then physically mixed with propranolol promoted a modified release 85% of the drug after 5 hours. While, chitosan microparticles sprayed with propranolol released only 55% at 5 hours is presented both as a modified release system. Samples of dried chitosan showed up amorphous and homogeneous and spherical morphology.

**Keywords:** *polymer, chitosan, spray dryer, microparticles.*

## **Introdução**

A quitina é o segundo polímero natural mais abundante na terra, perdendo apenas para a celulose, extraída dos exoesqueletos dos crustáceos, insetos e moluscos e ainda pode ser encontrada em alguns tipos de fungos [1]. A partir desse polímero, por meio de uma desacetilação em meio alcalino, obtém-se a quitosana que é um polissacarídeo biocompatível com baixa toxicidade e atividade hemostática [2].

A quitosana vem sendo utilizada na área farmacêutica, como na latenciação para obtenção de pró-fármacos de quitosana, micropartículas, liberação transdérmica, complexos de quitosana e DNA, transfecção e desenvolvimento de vacinas [3]. Dentre essas formas, as micropartículas tem sido alvo de estudo, sendo obtidas pela técnica de secagem por atomização em spray dryer. Tal técnica é empregada para alterar a cristalinidade das substâncias e melhorar o perfil de liberação de fármacos. Além de ser uma boa ferramenta de purificação e homogeneização, na obtenção de partículas esféricas e uniformes melhorando a propriedade de biodisponibilidade de fármacos ou de excipientes [4]. Para avaliar e investigar o potencial da quitosana como excipiente, utilizou-se o cloridrato de propranolol (Classificação Biofarmacêutica do tipo I) como fármaco teste [5]. Assim, a velocidade de dissolução do fármaco não é limitada pela solubilidade intrínseca do propranolol, mas, sim, pela interferência dos excipientes ou sistemas matriciais na liberação do mesmo. Desta forma, neste estudo avaliou-se o comportamento da quitosana como adjuvante farmacotécnico em cápsulas de gelatina dura com cloridrato de propranolol na liberação do fármaco.

## **Experimental**

### *Material*

Quitosana de baixa massa molecular e média e com grau de desacetilação entre 75 a 85% adquiridos pela Sigma-Aldrich Brasil Ltda; o talco farmacêutico pela Via farma Ltda; o Cloridrato de

Propranolol pela SM empreendimentos farmacêuticos Ltda e os demais reagentes analíticos fornecidos pela VETEC.

#### *Obtenção da quitosana em spray dryer e preparação das formulações*

O processo de secagem por atomização da quitosana foi realizada pelo equipamento *Spray dryer* modelo ADL311S da YAMATO. As soluções das amostras de quitosana foram preparadas na concentração de 0,5% (m/v) dissolvidas em solução de ácido acético a 1% (v/v), sob agitação magnética por um período de 24 horas para garantir a total solubilização do polímero. Em seguida a solução foi atomizada por *spray drying* com temperatura de entrada de 140 °C e temperatura de saída de 90 °C, com pressão do ar em 0,1 MPa, taxa média de fluxo de ar de secagem de 0,32 m<sup>3</sup>/min, através do bico aspersor 406 µm e um fluxo de alimentação de 5 mL/min. O processo de secagem por atomização ocorreu nas duas amostras de quitosana, a de massa molecular baixa e a média, sendo que ambas sofreram a secagem por atomização isoladas e depois com o propranolol. A proporção de massa de quitosana e do fármaco foi de 2:1, respectivamente, respeitando a concentração total de 0,5% da solução. Assim, foram preparadas as formulações ilustradas na Tabela.

**Tabela** Formulações contendo 40 mg de cloridrato de propranolol

Formulação	Componentes		
	Matéria-prima (Excipiente)	Propranolol	Talco
<b>Processada em <i>spray dryer</i></b>			
<b>QBMS</b>	Quitosana Baixa Massa Molecular – 76mg	40mg	21mg
<b>QMMS</b>	Quitosana Média Massa Molecular – 76mg	40mg	21mg
<b>Processada em <i>spray dryer</i></b>			
<b>QBMØ</b>	Quitosana Baixa Massa Molecular /Propranolol (2:1) – 116mg		21mg
<b>QMMØ</b>	Quitosana Média Massa Molecular/Propranolol (2:1) – 116mg		21mg

#### *Caracterização das cápsulas de cloridrato de propranolol*

A influência das propriedades físico-químicas (peso médio, teor, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução) da quitosana foi realizada de acordo com os ensaios de qualidade descritos em Compêndios Oficiais para formas farmacêuticas sólidas contendo cloridrato de propranolol [6-7].

#### *Morfologia das diferentes partículas de quitosana*

O estudo de morfologia foi realizado por microscopia eletrônica de varredura (MEV) modelo TM 3000, de marca HITACHI, com até 6.000 vezes de aumento. As imagens foram obtidas utilizando tensão de aceleração de 20kV [8-9].

#### *Avaliação da cristalinidade por Difração de Raios- X (DRX)*

As partículas foram analisadas por DRX em um aparelho Bruker D2 Phaser utilizando radiação CuK $\alpha$  ( $\lambda=1,54\text{\AA}$ ) com um filtro de Ni, com passo angular de 0,004°, corrente de 10 mA, voltagem de 30kV, utilizando um detector Lynxeye, sendo registrado em 2 $\theta$  de 4 a 45°.

#### *Caracterização das micropartículas por espectroscopia de infravermelho (FTIR)*

As amostras foram analisadas pela técnica de espectroscopia de Infra-vermelho por transformada de Fourier, modelo IRPrestige-21 de marca SHIMADZU, na região espectral MID (middle Infrared) de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>.

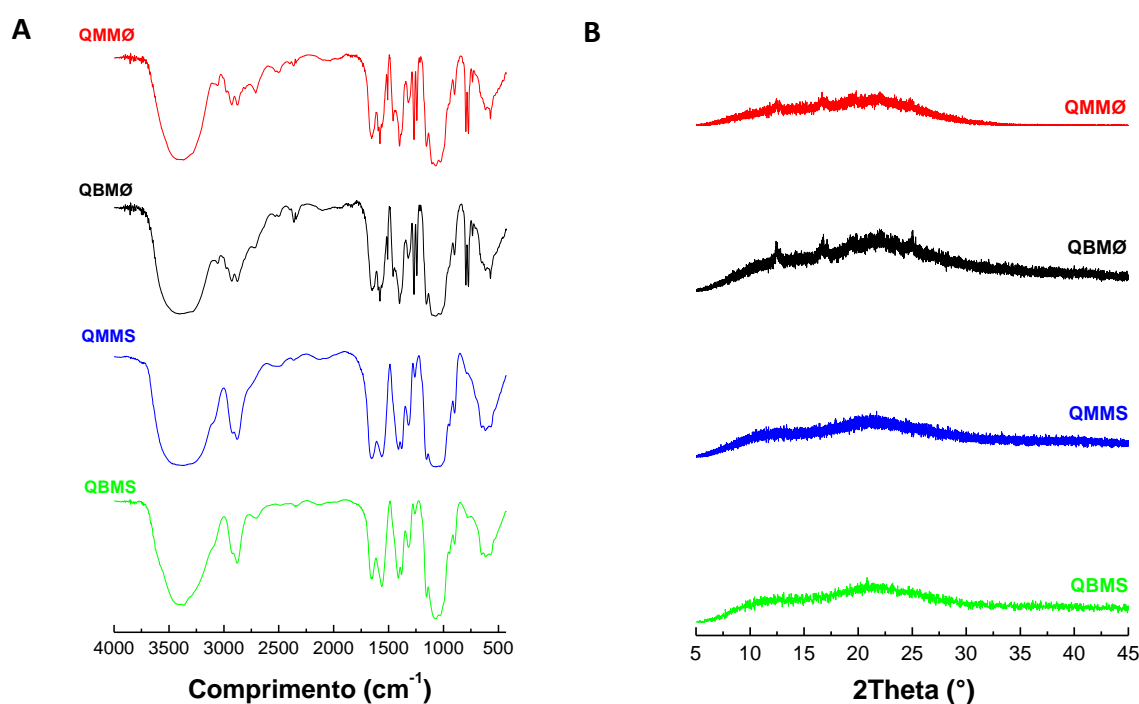
#### *Análise Estatística*

Os resultados experimentais obtidos para análise das formulações preparadas com propranolol foram submetidos ao teste de Kruskal Wallis para cronfonto de valores estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ ) nas múltiplas comparações e o teste Mann Whitney para comparação de duas amostras.

## Resultados e Discussão

O processo de secagem por *spray dryer* apresentou um rendimento de 56,49% de 57,29% para as amostras de quitosana isoladas e com o fármaco, respectivamente. Tal resultado obtido foi superior ao encontrado na literatura por Santos e col., que obteve rendimentos de 16,21 a 44,71% empregando a mesma técnica para obtenção de micropartículas de quitosana [10]. Quanto ao processo de doseamento, as formulações apresentaram um teor variando de 90,58 a 103,81% e uniformidade de dose unitária com variação de peso dentro das especificações inerentes a formulação, segundo os compêndios oficiais.

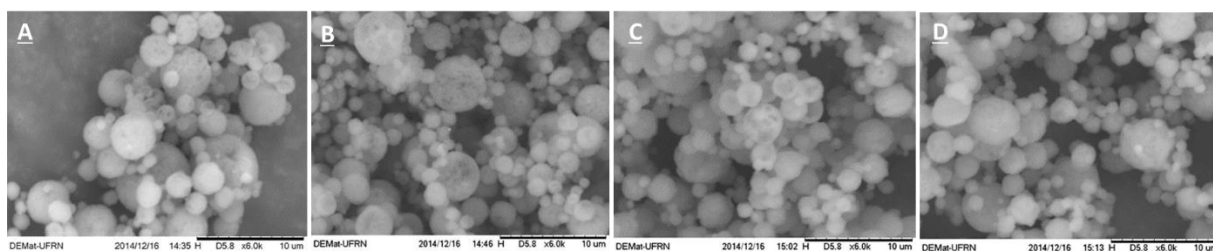
Analisando os espectros de infravermelho (Fig. 1-A), observou-se bandas similares características da estrutura química da quitosana, sendo evidenciada na região de  $1655\text{ cm}^{-1}$  com deformação de C=O da amida e a banda na região de  $3450\text{ cm}^{-1}$  com estiramento OH ligado ao grupamento amina, a qual aparece sobreposta à banda de estiramento N-H [12]. Além delas, observou-se também a deformação angular de N-H (entre  $1583$  a  $1594\text{ cm}^{-1}$ ) e deformação angular simétrica de  $\text{CH}_3$  (entre  $1380$  a  $1383\text{ cm}^{-1}$ ). As formulações QBMØ e QMMØ apresentaram as bandas  $2965\text{ cm}^{-1}$  correspondente à amina secundária e  $798\text{ cm}^{-1}$  referente ao alfa-substituído naftaleno, características do propranolol [13].



**Figura 1** – (A) Espectros de infravermelho e (B) difratogramas de micropartículas de quitosana com e sem propranolol (QBMS, QBMØ, QMMS, e QMMØ)

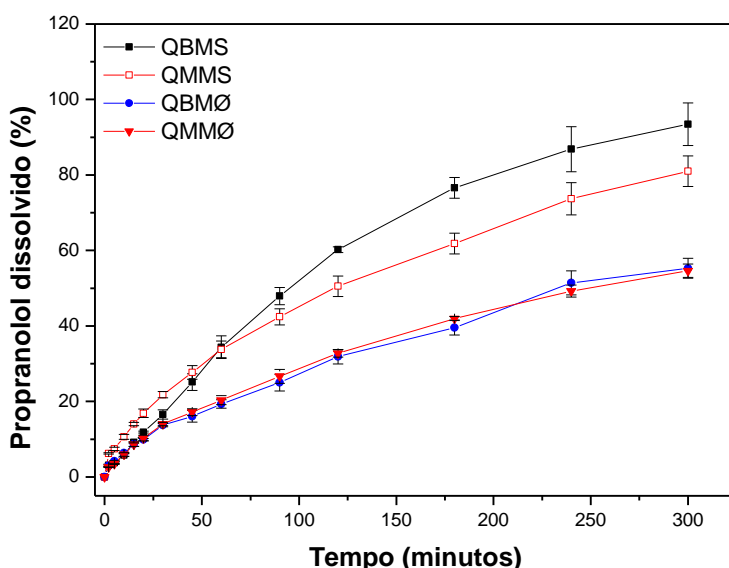
As micropartículas obtidas pelo processo de secagem apresentaram-se totalmente amorfas (Fig. 1-B). As micropartículas obtidas com propranolol (QBMØ e QMMØ) também apresentaram a ausência de reflexos cristalinos mesmo contendo o fármaco, tal comportamento foi observado no trabalho de Ali *et al.* nas nanopartículas de quitosana carreadora de prata para bioativo poliéster [14].

As fotomicrografias da Fig. 2, mostram as estruturas das amostras de quitosanas secas por atomização contendo 0,5% de quitosana. A morfologia das micropartículas apresentou-se esférica com uma superfície pouco rugosa com diferentes graus de aglomeração.



**Figura 2** – Fotomicrografias obtida por MEV no aumento 6.000x para amostras secas de quitosana processada em spray dryer, sendo A: QBMS, B: QMMS, (C) QBMØ e (D) QMMØ.

Nos resultados dos testes de dissolução (Fig. 3), todas as formulações não foi observado uma liberação imediata, e sim uma liberação modificada ao longo do tempo. Segundo os compêndios oficiais, para que uma formulação seja considerada de liberação imediata, preconiza que 78,75% da quantidade declarada se dissolva em 30 minutos. A princípio, a propriedade de gelificação ou intumescimento da quitosana seria a justificativa mais plausível para esse retardamento da liberação do fármaco, cujo comportamento também foi observado no impacto da quitosana na desintegração de comprimidos de furosemida [15].



**Figura 3** - Perfil de dissolução das formulações de cápsulas contendo 40 mg de propranolol (n=6).

Pelo perfil de dissolução foi também calculado o fator de semelhança ( $f_2$ ) entre as formulações e obteve-se:  $f_2 = 50,35$  entre QBMS e QMMS;  $f_2 = 77,98$  entre QBMØ e QMMØ. Estes valores estão de acordo com a literatura para equivalência entre formulações, pois estão compreendidas entre 50 e 100 [16]. Portanto, os conjuntos das amostra acima são semelhantes conforme a determinação do fator de similaridade. Na análise estatística as formulações de QBMØ e QMMØ foram semelhantes entre si, com  $p = 0,5127$ .

## Conclusões

A interferência do excipiente na dissolução do fármaco foi evidente quando a quitosana foi utilizada como diluente, tendo influência direta na formulação, retardando a liberação do fármaco, provavelmente pelas suas propriedades físico-químicas, cujas características estão ligadas diretamente ao seu grau de desacetilação. Através dos estudos de MEV, verificou-se uma forma homogênea e

esférica e por DRX verificou-se uma amorfização nos difratogramas de todas as amostras após o processo de secagem por atomização pelo aparelho de *Spray Dryer*.

As micropartículas de quitosana com propranolol no teste de dissolução *in vitro* proporcionaram um aprisionamento do fármaco, retardando sua liberação e caracterizando a formulação como um sistema de liberação modificada. O mesmo foi observado com as amostras de quitosana secas em *Spray Dryer* sem o fármaco, só que em menor intensidade, modificaram a liberação, retardando a sua dissolução. A variação da massa molecular da quitosana não apresentou nenhuma diferença significativa estatisticamente na dissolução do fármaco, sugerindo que nesse sistema de liberação a sua massa molecular não promoveu nenhuma interferência. Portanto, baseado nos dados obtidos, observou-se que a quitosana quando processada pela técnica do *Spray Dryer*, promove uma liberação retardada, sugerindo seu emprego primordial em formulações de liberação prolongada.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica (LAMMEN) da UFRN, Laboratório de Microscopia Eletrônica de Varredura do DEMAT da UFRN.

### Referencias bibliográficas

1. W. L. Teng; E. Khor; T. K. Tan; L. Y. Lim; S. C Tan. *Carbohydrate Research*, 2001, 332, p. 305-316.
2. Y. Usami; Y. Okamoto; T. Takayama; Y. Shigemasa; S. Minami, *Carbohydrate Polymers*, 1998, 36, 137-141.
3. H. S. R. C. Silva; K. S. C. R. dos Santos; E. I Ferreira. *Quim. Nova*. 2006, 29, 776-785.
4. M. Asada; H. Takahashi; H. Okamoto; H. Tanino; K. Danjo. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 270, 167-174.
5. P. Zakeri-milani; M. Barzegar-jalali; M. Azimi; H. Valizadeh. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 73, 102-106.
6. Brasil. Farmacopeia Brasileira, 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010a, 546.
7. USP 30-NF 25. 30th revision of the United States Pharmacopeia and 25<sup>th</sup> edition of National Formulary. Rockville: *United States Pharmacopeial Convention*, 2007.
8. H. S. Mansur; E. S. Costa Jr. *Química nova*, 2008, 31, 1460-1466.
9. H. K. Stulzer; M. P. Tagliari; M. A. S. Silva; C. M. Laranjeira. *Lat. Am. J. Pharm*, 2007, 26, 866-871.
10. J. E. dos Santos; J. da P. Soares; E. R. Dockal; S. P. C. Filho; E. T. G. Cavalheiro. *Polímeros: ciência e tecnologia*, 2003, 13, 242-249.
11. M. L. P. Bernardes; A. Mueller; K. S. Gebara. *Interbio*. 2010, 4, ISSN 1981-3775.
12. K. M. N. de C. Canella; R. B. Garcia. *Quim. Nova*, 2001, 24, 13-17.
13. K. Chaturvedi; S. Umadevi; S. Vaghani. *Scientia Pharmaceutica*, 2010, 78, 927-939.
14. S. W. Ali; S. Rajendran; M. Joshi. *Carbohydrate Polymers*. 2011, 83, 438-446.
15. B. K. Rasool; S. A. Fahmy; O. W. A. Galeel. *Pak J. Pharm. Sci.*, 2012, 25, 815-822.
16. Brasil, *Resolução RDC n.31*, de 11 de agosto de 2010. Diário Oficial da União, 12 de agosto. Brasília, 2010.