

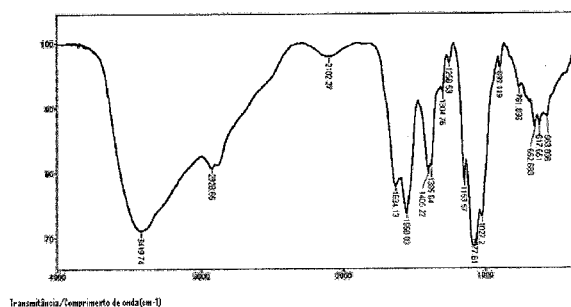
(22) Data de Depósito: 24/09/2008
(43) Data da Publicação: 06/07/2010
(RPI 2061)



(51) Int.Cl.:
C08B 37/08
A61K 31/722

(57) Resumo: A presente patente de privilégio de invenção refere-se a processos de obtenção de derivados de quitosana, sendo que as moléculas originadas por estes processos podem apresentar capacidade fotoprotetora para aplicação cosmética, farmacêutica e/ou biomédica, veterinária e em biomateriais.

(72) Inventor(es): Bronislaw Polakiewicz, Karine Gargioni Pereira
Correa de Mello, Leandra de Cássia Bernusso, Marcos Camargo
Knirsch





“PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE QUITOSANA, DERIVADOS DE QUITOSANA, DERIVADOS DE QUITOSANA COM CAPACIDADE FOTOPROTETORA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E USO”

5 Campo de Aplicação

A presente patente de privilégio de invenção refere-se a processos de obtenção de derivados de quitosana, sendo que as moléculas originadas por estes processos apresentam capacidade fotoprotetora para aplicação cosmética, farmacêutica e/ou biomédica, veterinária e em biomateriais.

10 Estado da Técnica

Com a redução da camada de ozônio nos últimos anos, os níveis de radiação ultravioleta (UV) que chegam à troposfera tiveram um incremento significativo, resultando em um aumento da incidência de câncer de pele e de fotoenvelhecimento [GRUIJL, F. R. Skin cancer and solar radiation. *Eur. J. Cancer*, v.35, (14), p.2003-2009; 1999].

A população está mais consciente de que a exposição à radiação UV pode causar lesões de pele como fotoenvelhecimento e carcinogênese [DOMLOGE, N.; BAUZA, E.; CUCUMEL, K.; PEYRONEL, D.; DAL FARRA, C.; Extrato de Artêmia: em Busca de Proteção Solar mais Ampla. *Cosmetics & Toiletries, Ed. Port.*, São Paulo, v. 14, p.60-67, 2001]. Apesar dessa consciência, aproximadamente 70% (setenta por cento) dos brasileiros se expõem ao sol sem proteção (Sociedade Brasileira de Dermatologia).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) previu 116.640 novos casos de câncer de pele para o ano de 2006. Desses, 55.480 casos seriam nos homens e 61.160 casos nas mulheres. O risco estimado para esses valores é de 61 casos novos a cada 100.000 homens e 65 para cada 100.000 mulheres. Durante a Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer de Pele, realizada em dezembro de 2004 pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, mais de 33.000 pessoas foram atendidas em todo o Brasil, dessas, quase 3.000 tinham câncer de pele, ou seja, 8,4% de todo o atendimento. Em 2006, essa mesma campanha, também realizada em dezembro, registrou 41.751 atendimentos. Das pessoas atendidas, 9,5% apresentaram a doença. Um índice preocupante apontado pela campanha é o percentual de brasileiros que ainda se expõem ao sol sem proteção: 67,6%. A percentagem de homens que afirmou não se proteger do sol foi de 76,7% e das

mulheres foi de 62,0%. Entre os pacientes que procuraram o atendimento, 16,5% já tiveram algum caso de câncer da pele na família.

5 A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) tem registro de que no início da década de noventa, a cada oitenta casos de câncer diagnosticados, um era identificado como câncer de pele. No final da mesma década, a cada dezessete casos de câncer, um era identificado como de pele.

10 A radiação solar biologicamente reativa para a pele é limitada pela radiação UVC, com comprimento de onda entre 200 e 280 nm, UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm). A extensão dos eventos biológicos causados pela radiação solar na pele é determinada pela dose e duração da exposição; a área da pele exposta; e predisposição genética do indivíduo [(INAL, E.M.; KAHRAMAN, A.; KÖKEN, T. Beneficial Effects of Quercetin on Oxidative Stress Induced by Ultraviolet A. *Clinical and Experimental Dermatology*, V.26, n.6 p. 536-539, 2001) e (SALIOU, C.; KITAZAWA, M.; McLAUGHLIN, L.; YANG, J.P.; LODGE, J.K. TETSUKA, T.; IWASAKI, K.; CILLARD, J.; OKAMOTO, T.; PACKER, L. Antioxidants Modulate Acute Solar Ultraviolet Radiation-Induced NF-KAPPA-B Activation in a Human Keratinocyte Cell Line, *Free Radical Biology and Medicine*; v.26; nº1-2;p.174-183, 1999)].

20 Os efeitos agudos da exposição ao sol incluem queimaduras e reações fototóxicas fármaco-induzidas. Os efeitos crônicos incluem o fotoenvelhecimento e câncer de pele [GUZZO, C. A.; LAZARUS, G. S.; WERTH, V.P. *Farmacologia Dermatológica* In: - Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ªed., Rio de Janeiro: Guanabara, p. 1182-1193, 1996].

25 À medida que as pesquisas acerca dos danos actínicos tornam-se cada vez mais conclusivas, revelando os graves riscos do fotoenvelhecimento e do câncer de pele ligados à exposição solar, maior é a demanda em desenvolver produtos fotoprotetores de ação prolongada e de amplo espectro, compreendendo as radiações UVB e IR (infravermelho) solares, comprovadamente responsáveis pelos efeitos deletérios do sol na pele. Além disso, a utilização crescente de
30 protetores solares, não apenas nas exposições prolongadas ao sol, mas também diariamente, motivada pela conscientização dos consumidores, tem intensificado o surgimento de filtros solares com alto Fator de Proteção Solar (FPS) [AZZELLINI, S. C, Agentes Potencializantes de Fotoprotetores, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995].

O Fator de Proteção Solar (FPS) constitui-se num valor numérico que relaciona o tempo necessário para que uma determinada dose de exposição ultravioleta provoque o aparecimento de um eritema perceptível na pele protegida, em comparação com o tempo requerido para o surgimento desse eritema em condições idênticas na pele desprotegida do mesmo indivíduo. Desta forma, é possível afirmar que quanto maior o valor do FPS utilizado, maior será o tempo de resistência da pele exposta à radiação UV ao surgimento do eritema solar. O valor do FPS depende naturalmente dos tipos e concentração de filtros solares presentes na formulação, mas o aumento do FPS não ocorre de forma linear em relação ao aumento das concentrações desses filtros [AZZELLINI, S. C, Agentes Potencializantes de Fotoprotetores, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995]. Existem exemplos de formulações que não apresentaram crescimento no FPS com o aumento dos níveis de filtros solares. A partir disso, chegou-se à conclusão de que se atinge a saturação num determinado nível e que através do aumento da concentração do filtro, o FPS não aumenta significativamente [Wünsch, T., Dr. Efeitos Sinérgicos com Filtros UV de Alto Desempenho, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v. 13, jan/fev, p. 54-7, 2001].

À medida que se acrescentam mais filtros solares em níveis mais elevados, o custo dos produtos cresce drasticamente, paralelamente com o potencial de irritação e sensibilidade da pele. Isso se tornou mais importante ainda com o aumento explosivo da utilização de filtros solares em crianças; o que leva ao paradoxo da tentativa de desenvolver mais filtros solares eficazes com menor poder de irritação [SHAATH, N. A.; WORLDWIDE, K.; FARES, H.M.; KLEIN, K. Fotodegradação Química dos Protetores Solares: Considerações aos Solventes, *Cosmetic and Toiletries* (Ed. Port), v.4, jul/ago, p. 32-6, 1992].

A eficácia de um protetor solar não depende apenas dos tipos e quantidades de filtros envolvidos, mas das características do produto final, sendo de importância decisiva a escolha adequada de todos os componentes da formulação, incluindo veículos, emulsificantes, coadjuvantes, entre outros [AZZELLINI, S. C, Agentes Potencializantes de Fotoprotetores, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995].

Por isso, torna-se claro que muitos outros fatores devem ser considerados ao se formular produtos com filtros solares, inclusive quanto à espessura, à uniformidade e à capacidade de formação de películas [SHAATH, N. A.; WORLDWIDE, K.; FARES, H.M.; KLEIN, K. Fotodegradação Química dos

Protetores Solares: Considerações aos Solventes, *Cosmetic and Toiletries* (Ed. Port), v.4, jul/ago, p. 32-6, 1992].

O uso regular de um protetor solar minimiza os efeitos danosos induzidos pelas radiações solares. É necessário que este protetor seja eficaz, fotoestável e seguro. Já que, pesquisadores demonstraram, usando uma fita adesiva e métodos de HPLC, que o metoxicinamato de etil-hexila e que o benzofenona-3 penetram no estrato córneo [(HANSON, K.M. *Pele Brilhante: Filtros Solares, Espécies Reagentes de Oxigênio e Microscopia de Fluorescência de Fóton Duplo*. In: *CONGRESS IFSCC*, 23, Orlando FL, 2004, Abstracts, EUA, *Cosmetics and Toiletries* (Port.), 2004, v.16, p.52-54)].

O efeito e a efetividade (grau de proteção) de preparações com filtros solares são caracterizados pelo seu Fator de Proteção Solar. A fotoestabilidade de um filtro depende do quanto esse é capaz de liberar energia absorvida para o ambiente, sob forma de calor, ao invés de radiação. Por último, os ingredientes ativos do filtro solar não podem exercer efeitos adversos para os seres humanos e para o meio ambiente [OSTERWALDER, U; HERZOG, B. *Designing Broad-Spectrum UV Absorbers*. *Cosmetics & Toiletries*, Carol Stream, v.119, n.9, p.61-68, 2004].

Outro parâmetro de grande importância na obtenção de protetores solares eficientes é a utilização de preparações que garantam uniformidade de aplicação na pele, ou seja, que apresentem boa espalhabilidade. Por fim, deve-se ainda considerar a manutenção das propriedades tixotrópicas e a estabilidade térmica dos fotoprotetores que tendem a permanecer por longos períodos expostos ao sol, podendo haver perda de viscosidade original ou ainda comprometimento de integrantes da formulação [AZZELLINI, S. C, *Agentes Potencializantes de Fotoprotetores*, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995].

Existem agentes filmógenos que, embora destituídos de efeito fotoprotetor intrínseco, determinam o aumento do desempenho das formulações contendo filtros solares. Além de facilitar a espalhabilidade das formulações fotoprotetoras, evita irregularidades na aplicação das mesmas e, por consequência, a falta de uniformidade na superfície da pele [AZZELLINI, S. C, *Agentes Potencializantes de Fotoprotetores*, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995].

Recentemente foram desenvolvidos copolímeros que combinam resinas de silicone com ésteres orgânicos do ácido láurico e do ácido isoestearílico, os quais potencializam o efeito de fotoprotetores pela capacidade que apresentam de formar

filmes resistentes à água, além de apresentar extrema afinidade pela pele e baixíssima toxicidade [AZZELLINI, S. C, Agentes Potencializantes de Fotoprotetores, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port), v.7, jul/ago, p.34-7, 1995].

5 O documento JP 6183928 trata de produto cosmético com aderência firme aos cabelos e à pele, contendo copolímeros vinílicos, como por exemplo, polímero 2-[2'-hidróxi-5'-(metacriloila-oxi-etil)-fenil]-benzo-triazol, sendo que este produto cosmético protege contra danos ou irritação causados por UV.

10 Como também foram desenvolvidos por MAILLAN e colaboradores (2005), ativos cromóforos associados às bases poliméricas para ser aplicado em cabelos [(MAILLAN, P.; GRIP, A.; SIT, F.; JERMANN, R.; WESTENFELDER, H. Proteção Capilar a UV e Melhora do Brilho, *Cosmetics & Toiletries* (Ed. Port.), v. 17, p. 72-75, 2005)].

15 Diante do exposto, é desejável que novas moléculas fotoprotetoras apresentem um amplo espectro de absorção às radiações UVB, UVA e IR, e que sejam ao mesmo tempo, atóxicas e seguras, ou seja, que garantam a não absorção percutânea das mesmas e que apresentem baixo ou nenhum potencial de irritação e sensibilidade à pele.

20 No trabalho desenvolvido pela equipe INOLEX CHEMICAL COMPANY (1998), constatou-se que poliésteres específicos demonstraram ser úteis como meio de reter ativos de filtros solares nas camadas externas do extrato córneo (EC) da pele. Conseguiu-se otimizar a retenção de ativos fotoprotetores no EC pelo controle dos aspectos estruturais específicos dos monômeros dos poliésteres. Polímeros com alto peso molecular e com grande número de cadeias cruzadas foram as características dos poliésteres que apresentaram maior efeito na retenção do metoxicinamato de octila e da oxibenzona no extrato córneo. Com isto, pode-se

25 minimizar os riscos de irritação na pele e, ao mesmo tempo, ampliar a eficiência e eficácia dos ativos fotoprotetores [SMITH, D.; O'CONNOR, A.; SIEGFRIED, R. Poliésteres como Sistema de Liberação Tópico, *Cosmetics and Toiletries* (Ed. Port.), v. 10, set/out, p.51-59, 1998].

30 O documento US 5403944 revelou a invenção de um polímero organopolisiloxano com grupos absorvedores de UV, o qual não penetra no estrato córneo da pele devido a grande massa molar desse polímero.

Tanto o documento US 2004137041 (2004) de YOU e SEO quanto no trabalho de YAGI e colaboradores (1992) foi explorada a propriedade filmogênica,

35 ou seja, a capacidade de formação de filme por causa do arranjo polimérico

molecular e, essa característica é que assegurou a estabilidade do perfil espectrofotométrico dos filtros, pois a molécula pôde dispor dos meios de filtragem de radiação UV anexados à estrutura básica do polímero [CHEN, Y.; DUO, Y.; LUO, Y.; TAN, H. Cinnamyl modification research of chitosan and chitin, *Gaofenzi Cailiao Kexue Yu Gongcheng*, v. 21, n.3, p.286-289, 2005 *apud* SciFinder Scholar]. O polímero formado por cadeias contendo um cromóforo passa a ser fotoestável, além de apresentar bom perfil de segurança devido à sua grande dimensão molecular. Propriedade relatada por MAILLAN e colaboradores (2005) em que associou às cadeias de poli-siloxano moléculas do cromóforo malonato de benzila [MAILLAN, P.; GRIP, A.; SIT, F.; JERMANN, R.; WESTENFELDER, H. Proteção Capilar a UV e Melhora do Brilho, *Cosmetics & Toiletries (Ed. Port.)*, v. 17, p. 72-75, 2005] e, também, na Patente FR 2756288 (1996) de RICHARD; H. e LEDUC, M. onde eles sintetizaram derivados de siloxano com cinamidas, benzilidenomalonamidas e benzilidenomalonato e perceberam que esses derivados eram fotoestáveis e com uma excelente absorção de radiação UV. O polímero pode potencializar o efeito da ação absorvedora de UV, aumentando o valor do Fator de Proteção Solar. Característica essa observada na patente FR 2860155 de SEYLER E CANDAU (2005) em que desenvolveram uma formulação fotoprotetora contendo um ativo e polímeros segmentados para proteção da pele. Constataram que o polímero potencializa o fator de proteção. De acordo com MAILLAN e colaboradores (2005), a distribuição e a carga de cromóforos UV nas cadeias de siloxano são otimizadas para potencializar a proteção UV. Além de evitar o “efeito de janelas”, que são falhas na uniformidade do filme, como detectadas em loções hidroalcoólicas, que, por evaporação do álcool, acaba comprometendo a qualidade do filme protetor [RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M. A. Fotoproteção. *Cosmetics & Toiletries (Port.)*, v.14, p.88-95, 2002]. O’NEILL (1984) estudou o efeito da irregularidade dos filmes na eficácia dos fotoprotetores e constatou que a distribuição não uniforme de ativos cromóforos na pele pode levar a grandes discrepâncias entre o que é observado clinicamente e o que é previsto para sua eficácia [O’NEILL, J. J. Effect of Film Irregularities on Sunscreen Efficacy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 73, n. 7, p.888-891, 1984].

No documento EP 1281390 foi apresentado o uso combinado de coadjuvantes de partículas de látex para aumentar o índice do Fator de Proteção

Solar e/ou a habilidade de proteção UVA de cosméticos ou composições dermatológicas.

Recentemente pesquisadores demonstraram que as formulações de filtro solares disponíveis no mercado, proporcionam a absorção percutânea dos ativos fotoprotetores, a exemplo, o metoxicinamato de etil-hexila e o benzofenona-3. Testes foram feitos usando-se fita adesiva e métodos espectrométricos de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) [(VARVARESOU, A. Percutaneous absorption of organic sunscreens. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 5, p. 53 -57, 2006); (HANSON, K.M. Pele Brilhante: Filtros Solares, Espécies Reagentes de Oxigênio e Microscopia de Fluorescência de Fóton Duplo. In: *CONGRESS IFSCC*, 23, Orlando FL, 2004, Abstracts, EUA, *Cosmetics and Toiletries*, São Paulo, 2004, v.16, p.52-54); (JANJUA, N. R.; MOGENSEN, B.; ANDERSSON, A. M.; PETERSEN, J. H.; HENRIKSEN, M.; SKAKKEBAEK, N. E.; WULF, H. C. Systemic Absorption of the Sunscreens Benzophenone-3, Octyl-Methoxycinnamate, and 3-(4-Methyl-Benzylidene) Camphor After Whole-Body Topical Application and Reproductive Hormone Levels in Humans. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 123, n. 1, p. 57-61, 2004); (JIANG, R.; ROBERTS, M. S.; COLLINS, D. M.; BENSON, H. A. E. Absorption of sunscreens across human skin: an evaluation of commercial products for children and adults. *British Journal of Clinical Pharmacology* – BJCP, v. 48, n.4, p. 635 – 637, 1999); (HAYDEN, C. G. J.; ROBERTS, M. S.; BENSON, H. A. E. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *The Lancet*, v. 350, n. 20, p. 863-864, 1997)].

No documento US 3864473 (1975) foi relatada a síntese de derivados poliméricos com a função de protetores solares [CIAUDELLI, J. P. RAMSEY, N. J. Substantive polymeric sunscreen composition US Pat 3864473, 4 fev. 1975. 4p.]. O mesmo ocorreu no documento EP0123368 (1984) que desenvolveu fotoprotetores poliméricos [CHO, J. R.; JOHNSON, S. C. Polymeric sunscreens EP Pat 0123368, 31 out. 1984].

Segundo pesquisas de SANDFORD e colaboradores (1989) e RINAUDO e colaboradores (1992) uma das características e propriedades das diversas formas físicas do biopolímero, no caso quitosana, é a sua capacidade de formar filme, flexível, resistente, permeável, facilmente moldável e de grande aderência a superfícies negativas. Características essas interessantes para a formulação de um filme fotoprotetor [(SANDFORD, P. A. "Chitosan: commercial uses and potential applications". In: SKJAK-BRAEK, S.; ANTHONSEN, T.; SANDFORD, P. A. editors.

Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications. New York: Elsevier Applied Science, p. 51-70, 1989)] e RINAUDO & DOMARD (1992) [(RINAUDO, M.; DOMARD, A. Solution properties of chitosan. In: BRINE, C.J.; SANDFORD, P.A.; ZIKAKIS, J.P., editors. Advances in Chitin and Chitosan. New Jersey: Elsevier Applied Science; p. 71-86, 1992)]. Segundo RANGEL E CORRÊA (2002), os aspectos que devem ser considerados na obtenção de valores de Fator de Proteção Solar são: uniformidade do filme, espessura do filme, filme não transparente, mínima interação com os ativos cromóforos (filtros) e, quanto mais pesado e uniforme for o filme, mais efetiva será a proteção [RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M. A. Fotoproteção. *Cosmetics & Toiletries (Port.)*, v.14, p.88-95, 2002]. Por isso, a massa molar da quitosana: 3.800 à 2.000.000 Daltons, constituída por uma série de polímeros, é interessante para os filtros solares porque torna o produto seguro, minimizando o risco de absorção percutânea do princípio ativo.

No documento DE 10145111 foi estudado o uso de quitosana na estabilização de cosméticos e/ou preparações dermatológicas na concentração de 0,5% com bons resultados. Preparações essas desenvolvidas na forma de emulsões: O/A, A/O, A/O/A e/ou O/A/O, ou seja, dispersões: hidro, óleo, hidrogéis ou óleogéis.

A aplicação da quitosana e seus derivados em dermocosméticos e avaliação desses como hidratantes já foi estudada por LIU e colaboradores (1999). Eles estudaram a capacidade higroscópica e o mecanismo de retenção de água da N-succinil-quitosana na pele. [LIU, Y.; WANG, J.; ZHANG, J. Skin moisturizers and evaluation of their properties. *Riyong Huaxue Gongye*, v.5, p.52-54, 1999. *apud* SciFinder Scholar, 2005].

No trabalho de YUAN e WEI (2004) foi desenvolvida nova lente de contato baseada em compósito de quitosana/gelatina. Eles relatam que filmes preparados de compósitos de quitosana/gelatina são mais permeáveis, transparentes, flexíveis além de serem filmes biocompatíveis e podem potencialmente serem usados como material para lentes de contato [YUAN, S. X.; WEI, T.T. New Contact Lens Based on Chitosan/Gelatin Composites. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 19, p.467-479, 2004].

Esses filmes podem ser obtidos por reação de "crosslinking" [MONTEIRO, O.A.C.; AIROLDI, C. Some studies of crosslinking chitosan-glutaraldehyde interaction in a homogeneous system. *International Journal of Biological*

Macromolecules, v. 26, p. 119-128, 1999] ou por formação de compósitos, como já descrito por YUAN e WEI (2004) [YUAN, S. X.; WEI, T.T. New Contact Lens Based on Chitosan/Gelatin Composites. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 19, p.467-479, 2004], ou por formação de “blends” biofibras, que podem ser obtidas por mistura do polímero modificado quimicamente com outros polímeros, a exemplo, celulose e fibroína de seda, ou com qualquer outro biopolímero, podendo ser a mistura desses, como descrito por HIRANO e colaboradores (2002). [HIRANO, S.; NAKAHIRA, T.; ZHANG, M.; NAKAGAWA, M.; YOSHIKAWA, M.; MIDORIKAWA, T. Wep-spun blend biofibers of cellulose-silk fibroin and cellulose-chitin-silk fibroin. *Carbohydrate Polymers*. v. 47, p. 121-124, 2002].

O documento US 6242099 revelou o desenvolvimento de microcápsulas de quitina ou derivados de quitina ou de poliaminas polihidroxiladas ou um de seus sais envolvendo substâncias hidrofóbicas que são preparadas para formar uma emulsão de fase hidrofóbica da substância hidrofóbica na fase aquosa contendo um surfactante aniônico capaz de causar a insolubilidade da quitosana ou seus derivados ou das poliamidas polihidroxiladas, misturando-se a emulsão com quitosana ou derivados de quitosana ou sal orgânico de poliaminas polihidroxiladas com a finalidade de causar o coacervado de quitosana ou de seus derivados e são aplicáveis em composições cosméticas incluindo fotoprotetores.

O documento US 20020128310 revelou uma composição médica e seu uso na produção de formulações tópicas seletivas com função de absorção da radiação UV ou com aplicação em formulações como finalidade antiviral, antifúngica, ou antiinflamatória. A composição descrita compreende um catiônico, hidrofílico e polímero contendo amina, preferencialmente grupos consistindo de quitosana natural e derivados catiônicos dessa, compostos polietileno catiônicos, DEAE-4; ou poliornitina, com outros, preferencialmente derivados de grupos consistindo de compostos amino etileno aniônico, ácidos tetraazacicloalcano-N,N,N,N-tetraacético e derivados poliméricos de porfirinas ou um composto endógeno. Os derivados de quitosana catiônicos são preferencialmente de grupos consistindo de ácido carbônico quitosana, cloreto de quitosana, 6-O-carboximetilquitosana, 6-O-dihidropirilquitosana, 6-O-hidroxietilquitosana, 6-O-sulfatoquitosana, N-sulfatoquitosana e N-carboxibutilquitosana.

O documento US 20040192646 revela uma invenção de derivados funcionais que compreende quitina e/ou quitosana. Invenção em que foi incorporado um carboidrato na cadeia do polímero, um grupo funcional foto-reativo,

um grupo anfótero, como exemplo, polioxietileno alquil éter e um glicosaminoglicano. Devido a essa incorporação, ocorreu solubilidade do polímero em pH neutro, habilidade para realizar o “*crosslinking*”, alta capacidade umectante e propriedade antitrombótica. Os grupos funcionais foto-reativos adquiridos por

5 modificações químicas na quitosana de acordo com a invenção com amino grupos ou hidroxil grupos derivados de compostos insaturados cíclicos assim como as benzofenonas, ácidos cinâmicos, azidas, diolefinas e bis-antraceno, preferencialmente são aqueles que têm grupos carbonilazidas, sulfonilazida e azida aromática.

10 O documento EP 0879592 trata de uma invenção de formulação fotoprotetora contendo (a) óleo, (b) emulsificante, (c) quitosana e (d) filtro UV fraco. Além disso, é reivindicado o uso do biopolímero catiônico como repelente à água para a composição do agente fotoprotetor.

15 O documento FR 2860155 trata de uma composição fotoprotetora contendo um ativo e polímeros segmentados para proteção da pele, onde o polímero potencializa o fator de proteção.

No trabalho desenvolvido pela equipe HENKEL (Brasil, Alemanha e Reino Unido) foi estudada a ação de ingredientes multifuncionais na formulação cosmética, no caso, agentes filmógenos, como por exemplo, glicolato de quitosana

20 (solução 1,0%). Foram feitos ensaios para determinação da resistência ao enxágue por água de duas formulações idênticas, exceto uma delas que continha 1,0% de glicolato de quitosana (equivalente a 10% de sua solução). Antes do tratamento com água a diferença nos FPS não foi considerada significativa (creme com ativo FPS 8/ creme sem ativo FPS 7). No entanto, após 20 minutos de imersão em água

25 e re-determinação dos FPS, houve diferença significativa, pois o creme com glicolato de quitosana apresentou FPS 6 contra FPS 4 para o creme placebo (diferença de 33%) [LEONARD, M.; JACKWERTH, B.; KAWA, R.; CARMINI, M. Efeitos Sinérgicos em Sistemas de Fotoproteção, *Cosmetics and Toiletries* (Ediç. Port.), v. 10, set/out, p.63-9, 1998].

30 Outra formulação possível, segundo a referência BR 9902912, é a utilização de microesferas de quitosana e seus derivados no microencapsulamento de substâncias farmacologicamente ativas e extratos vegetais.

Neste caso, o mesmo pode ser estendido para esta invenção, fazendo-se uso de microesferas, nanopartículas ou nanocápsulas do filme fotoprotetor

35 sintetizado com ativo cromóforo encapsulado, como descrito nos documentos EP

274961 e FR 2659554. E também, como descrito no trabalho de Perugini e colaboradores [PERUGINI, P.; SIMEONI, S.; SCALIA, S.; GENTA, I.; MODENA, T.; CONTI, B.; PAVANETTO, F. Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 246, p.37-45, 2002].

Diante do apresentado, a quitosana é um biopolímero com grande potencial de desenvolvimento, gerando diferentes tipos de materiais com variadas funções, incluindo atividades biológicas específicas. Conforme as modificações na estrutura, a quitina e/ou quitosana tem encontrado aplicações na área farmacêutica, cosmética, alimentícia e de diagnóstica [(OGAWA, M., MAGALHÃES NETO, E. O., VI Congresso Brasileiro de Engenharia da Pesca, 91-105, 1989); (ORNUM, J. V. "Deacetylated chitin used as adsorbent in production of clarified pineapple syrup" *Infofish Int.*, 6, 48-52, 1992)]. Como exemplos têm-se: curativos para feridas, lentes de contato, agentes hemostáticos, sistema de liberação de fármacos, agente redutor de níveis séricos de colesterol entre outras [MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

A quitina é facilmente obtida como subproduto da Indústria pesqueira, estima-se que sua produção anual seja aproximadamente tanto quanto o da celulose. Quitosana é um aminopolissacarídeo biodegradável, hidrofílico, sem odor, não tóxico, biocompatível e enzimaticamente biodegradável obtido a partir da desacetilação alcalina [(ROBERTS, G., A., I.; et al, *Chitin Chemistry*, London: Macmillan., 1992) e (LEE, S.T.; MI, F. L.; SHEN, Y.J.; SHYU, S. S.; Equilibrium and kinetic studies of copper(II) ion uptake by chitosan-tripolyphosphate chelating resin., *Polymer*, 42, p.1879 - 1892, 2001]. Sua estrutura química é formada pelos copolímeros β -(1→4)-2-amino 2-desoxi-D-glicose (GlcN) e β -(1→4)-2-acetamida 2-desoxi-D-glicose (GlcNac) com a presença de grupos amino e grupos hidroxila derivada por n-desacetilação da quitina. A proporção de unidades GlcNac em relação às GlcN é definida como grau de acetilação (GA) do biopolímero e diferencia quitina (GA>0,5) de quitosana (GA≤0,5). Contudo esse valor é apenas uma aproximação, sendo a diferença também baseada na solubilidade do biopolímero em meio ácido, no qual quitosana é solúvel, diferentemente da quitina, que é insolúvel [LE DUNG, P.; MILAS, M.; RINAUDO, M.; DESBRIÈRES, J. Water soluble derivatives obtained by controlled

chemical modifications of chitosan. Carbohydrate Polymers, v. 24, n. 3, p. 209-214, 1994); (KURITA, K.; NISHIMURA, S.I.; ISHII, S.; TOMITA, K.; TADA, T.; SHIMODA, K. Characteristic properties of squid chitin. In: BRINE, C.J.; SANDFORD, P.A.; ZIKAKIS, J.P., eds. Advances in chitin and chitosan. London, New York: Elsevier Applied Science, 1992. p.188-195. [Proceedings from the 5th International Conference on Chitin and Chitosan, New Jersey, 1991]). Quando a desacetilação da quitina é completa, outra classe de polímero é obtida, a poliglicosamina (poliamida polihidroxilada) [(GRANDMONTAGNE, B.; MARCHIO, F. Microcapsules made of chitin or of chitin derivatives containing a hydrophobic substance, in particular a sunscreen, and process for the preparation of such microcapsules. US Pat. 6242099, 2001, 9p.)].

A quitosana é um polissacarídeo catiônico, isto é, carregado positivamente em $\text{pH} < 6,0$. Os grupos aminos livres (NH_2) presentes na quitosana fazem com que esta seja insolúvel em $\text{pH} > 6,0$ e na maioria dos solventes orgânicos. Estes grupos quando são protonados conferem à matriz características policatiônicas (NH_3^+) tornando-se solúvel em $\text{pH} < 6,0$. Desta forma, a quitosana carregada positivamente irá interagir com superfícies carregadas negativamente como o cabelo e a pele. A capacidade bioadesiva da quitosana é, portanto, o principal fator do seu emprego na área de cosméticos. Além disto, é um agente umectante e hidratante, formando uma camada protetora transparente que auxilia a hidratação da pele e do cabelo. Funciona como um doador de viscosidade em xampus anfóteros/não-iônicos. É um agente condicionante fixador para os cabelos, forma filmes e substratos protéicos, podendo encapsular fragrâncias, pigmentos e ingredientes ativos. Insolúvel na maioria dos solventes, com exceção a ácidos orgânicos como, por exemplo, acético, fórmico, succínico e láctico. Seu uso é restrito, devido à insolubilidade em água, alta viscosidade e tendência a coagular em proteínas com pH elevado [MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo]. Algumas aplicações farmacêuticas da quitosana são limitadas por questões de solubilidade, já que essa é insolúvel em pH (condição ideal para que enzimas fisiológicas exercem sua atividade) [(KUBOTA, N.; TASTUMOTO, N.; SANO, T.; TOYA, K.; Carbohydr. Res., v.324, p. 268, 2000.); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I.

Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. Quím. Nova, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

Por tratar-se de um polímero natural, a massa molar de diferentes amostras de quitosana é inconsistente. Muitos valores podem ser obtidos dependendo da procedência da amostra e dos tipos de tratamento que foram empregados na sua obtenção. Para diminuir as discrepâncias nas faixas de massa molar obtidas, classificaram-se as amostras de quitosana segundo a distribuição de massa molar em: baixa, média e alta [MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

Classificação da quitosana: baixa massa molar (em média) 100.000 g/mol; quitosana de média massa molar (em média) 500.000g/mol e quitosana de alta massa molar (em média) 1.000.000 g/mol [DEE, J. D.; RHODE, O.; WACHTER, R. Chitosan-Multi-funcional marine polymer. Cosmetics and Toiletries, Carol Stream, v. 116, n. 2, 39-42, 2001); (MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89 p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo)].

O tamanho da cadeia polimérica e sua massa molar também interferem na solubilidade da amostra. Devido à alta massa molar e sua estrutura linear, a quitosana confere viscosidade às soluções em meio ácido em pequena concentração 2,0-3,0% e um comportamento pseudoplástico exibindo uma diminuição da viscosidade à medida que se aumenta a tensão de cisalhamento. A viscosidade de soluções de quitosana aumenta à medida que aumenta a concentração da amostra, diminuição da temperatura e aumento do grau de acetilação da mesma [(SINGLA, A.K.; CHAWLA, M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects- an update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v. 53; p.1047-1067, 2001); (MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89 p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo)].

Graus de acetilação baixos conduzem à obtenção de derivados de maior hidrossolubilidade, isto é, considera-se que no polissacarídeo a solubilidade aumenta proporcionalmente com o aumento de grupamentos amino livres

presentes na molécula [SINGLA, A.K.; CHAWLA, M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects- an update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v. 53; p.1047-1067, 2001].

Ademais, sendo maior a quantidade de grupos amino na estrutura do polissacarídeo, maior será a quantidade de moléculas de fármacos a serem inseridas na cadeia polimérica [SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006]. No entanto, já foi desenvolvida uma técnica para a obtenção de quitosana solúvel em água, pela reação da quitosana com anidrido succínico, obtendo-se assim a quitosana succinilada [(MELLO, K. G. P. C; BERNUSO, L.C.; PITOMBO, R. M. N.; POLAKIEWICZ, B. Synthesis and Physicochemical Characterization of Chemically Modified Chitosan by Succinic Anhydride, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 49, n. 4, p. 665 – 668, 2006); (YAMAGUCHI, R.; ARAI, Y.; ITOH, T. Preparation of partially N-succinylated chitosans and their cross-linked gels. *Carbohydrate Research*, v.88, p.172-175, 1981)].

Os derivados de quitosana N-succinilados apresentam diferentes características físico-químicas quando comparados à quitosana original [YAMAGUCHI, R., ARAI, Y., ITOH, T., HIRANO, S.; "Preparation of partially N-succinylated chitosans and their cross-linked gels". *Carbohydrate Research*, v. 88, p.172-175, 1981].

Sabe-se que a modificação química é um dos métodos propostos para aperfeiçoar as propriedades funcionais de proteínas e outros compostos para o processamento na indústria alimentícia [(LI-CHANG, et al Covalent attachment of lysine to wheat gluten for nutritional improvement. *J. Agric. Food Chem.*, v.27, p.822-877, 1979); (MATHEIS, G.; WHITAKER, J.R. Chemical phosphorylation of food protein: an overview and a prospectus. *J.Agric. Food Chem.*, v.32, p.699-705, 1984); (EL-ADAWY, T. A. Functional properties and nutritional quality of acetylated and succinylated mung bean protein isolate. *Food Chem.*, Amsterdam, v.70, p.83-91, 2000)].

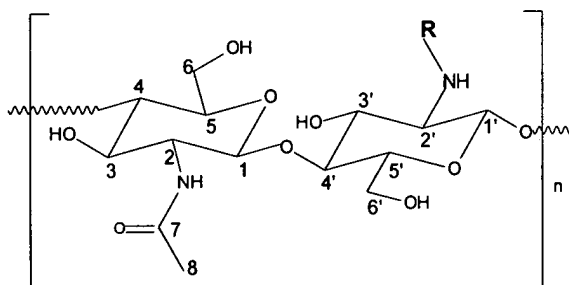
Modificações químicas na estrutura da quitosana têm sido largamente estudadas por abrirem possibilidades para novas aplicações [DUNG, P., MILA, M., RINAUDO, M., DESBRIÈRES, J.; "Water soluble derivatives by controlled chemical modifications of chitosan". *Carbohydrate Polymers*, 24, 209 – 214, 1994].

MELLO, K. G. P. C e colaboradores (2006) partindo do trabalho de YAMAGUCHI e colaboradores (1981) obtiveram a quitosana solúvel em meio básico, mas com modificações no processo de obtenção, como por exemplo, reagentes, solventes e tempo de reação [(MELLO, K. G. P. C; BERNUSSO, L.C.; PITOMBO, R. M. N.; POLAKIEWICZ, B. Synthesis and Physicochemical Characterization of Chemically Modified Chitosan by Succinic Anhydride, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 49, n. 4, p. 665 – 668, 2006); (YAMAGUCHI, R.; ARAI, Y.; ITOH, T. Preparation of partially N-succinylated chitosans and their cross-linked gels. *Carbohydrate Research*, v.88, p.172-175, 1981)].

Segundo MELLO, K. G. P. C (2005), a adição de radicais succínicos em diferentes concentrações ao grupo amino da quitosana, gera carboxiamidas. Essas conferem ao polímero solubilidade em água e características eletrolíticas, devido à presença de longa cadeia alquílica, tendo-se ao seu final, um grupo carboxilato altamente hidrofílico afastado dos sítios hidrofóbicos da molécula [MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

A presença de grupos amino primário no carbono C₂' da cadeia polimérica piranosídica da quitosana, permite modificações químicas seletivas através de reações típicas deste grupo funcional, viabilizando a síntese de derivados químicos de quitosana com potenciais usos comerciais [NIFANT'EV, N. E; CHERNETSKII, V. N., MENDELEV *Chem. J.*, v. 41, p. 96-100, 1998].

A estrutura do biopolímero quitosana com N-acilação e/ou N-alkilação (R) no amino grupo da cadeia polimérica é representada pela fórmula a seguir:



As reações mais utilizadas para a obtenção de derivados de quitosana são as reações de acilação parcial dos grupos amino do polímero com anidridos de ácido ou com haletos de ácidos carboxílicos. Como também, reações de formação de bases de Schiff com aldeídos, como por exemplo, o glutaraldeído, o formaldeído

e o glioxal. Esses aldeídos formam retículo com a quitosana, e desta forma, acarretam o aumento do peso molecular, tendo como consequência, aumento da viscosidade. Esta técnica permite, também, ligar a quitosana a outros aldeídos usados em perfumaria e na indústria alimentícia, conferindo à quitosana a

5 propriedade de fixação de aromas e fragrâncias [(BORGOGNONI, C. F. Microencapsulação por liofilização de d-limoneno em maltodextrina e quitosana modificada. São Paulo, 2005. 105p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo); (GUERRIERO, M. F. B.; BERNUSSO, L. C.; HONDA, A. P. I.; POLAKIEWICZ, B. Desenvolvimento e

10 caracterização de base-espessante com poder de fixação de fragrâncias para ser incorporada à formulação cosmética. In: 20º Congresso Brasileiro de Cosmetologia, 2006, São Paulo, *Cosmetics & Toiletries*. (Ed. Port), São Paulo: Tecnopress Editora e Publicidade Ltda, 2006, v.18. p.68-68); (MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais

15 de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo)].

No documento US 3879376 (1975), VANLERBERGHE e colaboradores apresentaram um método de processo de derivados de quitosana e composição cosmética. Nessa patente o processo de obtenção compreende a acilação da

20 quitosana com anidridos diácidos orgânicos saturados ou insaturados. A proporção empregada foi de 0,3 mols a 2,0 mols de anidrido saturado por equivalente de grupo amino presente no polímero quitosana, ou 1,0 a 2,0 mols de anidrido insaturado por grupo amino (GlcN) presente na quitosana. Em outros trabalhos analisados aparecem cálculos estequiométricos na faixa de 0,7 mols a 1,5 mols de

25 anidrido por (GlcN).

HIRANO e colaboradores (1979) estudaram a obtenção de géis derivados da reação de N-acilação da quitosana com anidridos carboxílicos em mistura de água/ácido acético/metanol. Outros novos grupos de géis podem ser formados por reação da quitosana com aldeídos [HIRANO, S.; MATSUDA, N.; MIURA, O.; IWAKI,

30 H. Some N-arylidenchitosan gels. *Carbohydrate Research*, v. 71, p. 339-343, 1979].

FUJI e colaboradores (1980), GRANT e colaboradores (1990) estudaram modificação na quitosana com o incorporamento do grupo acil através de uma reação do polímero com uma longa cadeia de cloreto de acila [(ZONG, Z.; KIMURA,

35 Y.; TAKAHASHI, M.; YAMANE, H. Characterization of chemical and solid state

structures of acylated chitosans. *Polymer*, vol. 41, p. 899 – 906, 2000); (FUJII, S.; KUMAGAI, H., NODA, M. *Carbohydr. Res.*, v. 83, p. 389, 1980); (GRANT, S. BLAIR, H.S., MCKAY, G. *Polym Commun*, v. 31, p. 267, 1990)]. HALL e colaboradores (1980) e YALPANI e colaboradores (1984) estudaram a reação de *N*-alquilação da quitosana [(HALL, L.D., YALPANI, M.J. *J Chem Soc, Chem Commun*, p. 1153, 1980), (YALPANI, M.; HALL, L.D. *Macromolecules*. V. 17, p. 272, 1984)]. HIRANO e colaboradores (1976) e MOORE e colaboradores (1981) estudaram a reação de *N*-acilação da quitosana [(HIRANO, S.; OHE, Y, ONO, H. *Carbohydr. Res.* v. 47, p. 315, 1976); (MOORE, G.K., GOERGE, A. F. *Int. J Biol Macromol*, v. 3, p.292, 1981)].

YAMAGUCHI e colaboradores (1981) desenvolveram géis de *N*-acil-quitosanas, *N*-alquilidenoquitosanas e sais de quitosana solúvel em água meio básico [YAMAGUCHI, R.; ARAI, Y.; ITOH, T. Preparation of partially N-succinylated chitosans and their cross-linked gels. *Carbohydrate Research*, v.88, p.172-175, 1981].

HIRANO e colaboradores (1981) sintetizaram derivados de quitosana *N*-carboxilacilados utilizando anidridos em ácido acético e metanol, e conseguiram obter derivados hidrossolúveis [(HIRANO, S.; MORIYASU, T.; *Carbohydr. Res.* 1981, 92, 319.); (YAMAGUCHI, R.; ARAI, Y.; ITOH, T.; HIRANO, S; *Carbohydr. Res.* 1981, 88, 172.); (HIRANO, S.; HAYAKI, K.; HIROCHI, K.; *Carbohydr. Res.* 1992, 225, 175); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

MUZZARELLI e colaboradores (1982) estudaram a reação de *N*-carboxi-alquilação da quitosana [MUZZARELLI, R. A.A.; TANFANI, F. *Pure Appl Chem*, v. 54, p. 2141, 1982]. GRANT e colaboradores (1989) estudaram a reação de *O*-acilação da quitosana [GRANT, S.; BLAIR, H.S.; MCKAY, G. *Makromol Chem*, v. 190, p. 2279, 1989].

MUZZARELLI e colaboradores (1989) relataram a produção de *N*-carboxibutilquitosana mediante utilização do ácido levulínico [(MUZZARELLI, R.; WECHY, M.; FILIPPINI, O.; LOUGH, C.; *Carbohydr. Polym.* 1989, 11, 307); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

HIRANO e colaboradores (1992) estudaram derivados *N*-acílicos de *O*-carboximetilquitosana, através de reação randômica com anidridos carboxílicos. Sintetizaram os derivados com a incorporação dos *N*-acil grupos: acetil, propionil, butiril, pentanoil, hexanoil, octanoil, decanoil, lauril, palmitoil, benzoil, succinil, ftaloil
 5 [HIRANO, S.; HAYASHI, K.; HIROCHI, K. Some *N*-acyl derivatives of *O*-carboxymethylchitosan. *Carbohydrate Research*, v.225, p. 175-178, 1992].

LE DUNG e colaboradores (1994) obtiveram derivados hidrossolúveis em condições homogêneas utilizando quitosanas com baixo grau de acetilação (12,5% e 11%). Os derivados obtidos, sais quartenários de quitosana e *N*-carboximetilquitosana, mostraram-se solúveis em toda a faixa de pH [(LE DUNG, P.; MILAS, M.; RINAUDO, M.; DESBRIÈRES, J.; *Carbohydr. Polym.*, 1994, 24, 209); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].
 10

PIZZA e colaboradores (1999) evidenciaram que a hidrólise da quitosana via quitosanases é função do pH e temperatura, sendo pH 5,8 e 54°C condições ideais para hidrólise da quitosana avaliada [(PIZZA, F.A. T.; SILOTO, A. P.; CARVALHO, C. V.; FRANCO, T. T.; *Braz. J. Chem. Eng.* 1999, 16, 85.); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].
 15
 20

SASHIWA e SHIGEMASA (1999) propuseram a obtenção de diversos derivados de quitosana hidrossolúveis. Estes incluem derivados do tipo *N*-alquil e *N*-acil-quitosana, como succinilquitosana e maleilquitosana. A obtenção de derivados *N*-acilados dá-se em presença de anidridos cíclicos [(SASHIWA, H.; SHIGEMASA, y.; *Carbohydr. Polym.* 1999, 39, 127); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].
 25

ZONG e colaboradores (2000) estudaram a caracterização química e o estado sólido das estruturas de quitosanas acetiladas. Nesse trabalho foram sintetizados derivados de quitosana por reação do polímero com cloreto de ácidos, no caso, hexanoil, decanoi e lauril. Obtendo compostos com *N*-acil e *O*-acil grupos substituídos [ZONG, Z.; KIMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; YAMANE, H. Characterization of chemical and solid state structures of acylated chitosans. *Polymer*, vol. 41, p. 899 – 906, 2000].
 30
 35

RINAUDO e colaboradores (2001) também descreveram a obtenção de *N*-carboxibutilquitosana e 5-metilpirrolidina-quitosana solúvel em água. A *N*-carboxibutilquitosana foi produzida utilizando-se quitosana [(RINAUDO, M.; DESBRIÈRES, J.; LE DUNG, P.; THUY BINH, P.; DONG, N. T.; *Carbohydr. Polym.* 2001, 46, 339); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

BAUMANN e FAUST (2001) descreveram a síntese de derivados de quitosana solúveis em água, como o *O*-sulfo, *N*-sulfo e *N*-carboximetilquitosana, em que foi solubilizado 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana em 100 mL de solução de cloreto de lítio 5% em formaldeído. Os derivados *N*-sulfo e *N*-carboximetilquitosana foram obtidos de forma sequencial. Inicialmente procedeu-se à hidrólise parcial da quitosana com HCl [(BAUMANN, H.; FAUST, V.; *Carbohydr. Res.*, 331, 43, 2001); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

JIA e colaboradores (2001) relataram a produção de sais de amônio quaternário de quitosana solúveis em água dotados de atividade antibacteriana. A produção do sal ocorreu quando o grupo amino da quitosana reagiu com um aldeído para formar uma imina, ou base de Schiff. Este intermediário reagiu com iodeto de metila para formar o sal quaternário da quitosana [(JIA, Z.; SHEN, D.; XU, W.; *Carbohydr. Res.* 333,1, 2001); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

XIE e colaboradores (2001) conseguiram inserir o ácido maléico em hidroxipropilquitosana e carboximetilquitosana produzindo derivados hidrossolúveis. [(XIE, W.; XU, P.; LIU, Q.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1699, 2001); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

AGULLÓ e colaboradores (2001) obtiveram a quitosana *N*-metilenofosfônica, derivado hidrossolúvel, também é descrita na literatura. Sua obtenção foi realizada utilizando-se ácido fosfórico e formaldeído. [(HERAS, A.; RODRÍGUES, N.M.; RAMOS, V.M.; AGULLO, E.; *Carbohydr. Polym.* 2001, 44,1); (RAMOS, V.M.; RODRÍGUES, N.M.; RODRÍGUES, M. S.; HERAS, A. AGULLO, E.;

Carbohydr. Polym. 2003, 51, 425); RAMOS, V.M.; RODRÍGUES, N.M.; DÍAZ, M. F.; RODRÍGUES, M.S.; HERAS, A.; AGULLÓ, E.; *Carbohydr. Polym.* 2003, 52, 39); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

HIRANO e colaboradores (2002) estudaram derivados de *N*-acil-graxos saturados de quitosana solúveis em água e em soluções aquosas ácidas e alcalinas. Nesse estudo os derivados foram obtidos por reação do polímero com anidridos de ácidos, no caso, de acético, propiônico, butírico, pentanóico, hexanóico, octanóico, decanóico, láurico, mirístico, palmítico e esteárico [HIRANO, S.; YAMAGUCHI, Y.; KAMIYA, M. Novel *N*-saturated-fatty-acyl derivatives of chitosan soluble in water and in aqueous acid and alkaline solutions. *Carbohydrate Polymers*, vol. 48, p. 203-207, 2002].

HIRANO e colaboradores (2003) estudaram derivados de quitosana obtidos por reação de base de Schiff, ou seja, formação de imina da quitosana por aldeídos com o objetivo de estudar a formação de biofibras com incorporação de fragrâncias [HIRANO, S.; HAYASHI, H. Some fragrant fibres and yarns based on chitosan. *Carbohydrate Polymers*, v. 54, p. 131-136, 2003].

HIRANO e colaboradores (2003) desenvolveram quitosana solúvel em pH básico. Solubilizou-se 0,48 g (3 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana em 60 mL de solução aquosa de ácido acético 2% e, após completa dissolução do polímero, foi adicionado 60 mL de metanol. A esta foi adicionado 1,5 g (15 mmol) de anidrido succínico e submeteu-se o sistema a agitação por 10 min a 50°C e, em seguida, por 24 horas à temperatura ambiente [HIRANO, S.; MORIYASU, T. Some novel *N*-(carboxyacyl) chitosan filaments. *Carbohydr. Poly.*, v. 245-248, 2003].

MUZZARELI e colaboradores (2003) desenvolveram quitosana solúvel em pH 10,0 através da formação do íon carbamato após adição de NH_4HCO_3 [(MUZZARELLI, R. A. A.; TOSI, G.; FRANCESGANGELI, O.; MUZZARELLI, C.; *Carbohydr. Res.*, 338, 2247, 2003); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

SILVA, H. S. R. C. e colaboradores (2003) e dos SANTOS e colaboradores (2003) descreveram a obtenção da carboxibutilquitosana com grau de substituição superior ao descrito na literatura. Nestes trabalhos, a quitosana foi, primeiramente,

purificada e caracterizada de acordo com a metodologia proposta por CANELLA e GARCIA (2001) [(CANELLA, K. M.N.D.; GARCIA, R.B.; *Quím. Nova* 2001, 24, 13); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FAGUNDES F. P.; GARCIA, R. B.; FERREIRA, E. I. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2003, 39, supl. 3, 87); (dos SANTOS, K. S. C.R.; COSTA SILVA, H. S. R.; FERREIRA, E. I.; Livro de Resumos da 26ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, Brasil, 2003)].

MELLO e colaboradores (2005) partindo do trabalho de YAMAGUCHI e colaboradores (1981) obtiveram a quitosana solúvel em pH básico, mas com modificações no processo de obtenção, como por exemplo, reagentes, solventes e tempo de reação [(MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo); (MELLO, K. G. P. C; BERNUSSO, L.C.; PITOMBO, R. M. N.; POLAKIEWICZ, B. Synthesis and Physicochemical Characterization of Chemically Modified Chitosan by Succinic Anhydride, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 49, n. 4, p. 665 – 668, 2006)].

No documento FR 2859726 foi apresentado um método de produção de derivados de quitina e de quitosana compreendendo esmagamento dos esqueletos das conchas de crustáceos e cefalópodes, em duas fases, na presença de uma base forte 0,1 a 20% g/g de água e, posteriormente, de um ácido orgânico 0,1 a 20% g/g água.

No documento WO 2007013717 foi documentado a obtenção de quitosana oligossacáride de alta qualidade solúvel em água, bem como a composição e método para a sua obtenção. O método baseia-se no processo de separação do polímero por membrana ultra-filtrante de acordo com a massa molar de 30kDa, 10kDa, 3kDa e de 1kDa.

No trabalho de BERNUSSO, L. C. (2007) foi usado o equivalente a 0,025mols de anidrido saturado, no caso, anidrido succínico por grupo amino do polímero 60% GD (grau de desacetilação) e 0,024 mols do mesmo anidrido para 62% GD. Como também, foi usado o equivalente de 0,010 mols de anidrido insaturado, no caso, anidrido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico ou anidrido 4-metoxibenzóico

por grupo amino do polímero 60% GD e 0,009 mols do mesmo anidrido para o polímero 62% GD. Sendo que no documento US 3879376 foram indicados o uso de 1,0 a 2,0 mols de anidrido insaturado [BERNUSSO, L. C. Síntese e caracterização de biblioteca de moléculas derivadas de rutina e de quitosana com potencial fotoprotetor. São Paulo, 2007. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

A lipossolubilidade da quitosana também foi estudada como, por exemplo, os derivados *N*-acil-graxos e *N*-alquil graxos.

No trabalho de HIRANO, S. (1971) foi investigada a *N*-acetilação seletiva de grupos aminos com anidridos carboxílicos em metanol resultando em 2-(2-carboxibenzamido)-2-deoxi- α -D-glicopiranosose ou 2-carboxibenzamido-quitosana (CAS 31505-42-7). Sob condições de acetilação, esse composto resultou em 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-deoxi-2-ftalimido- α -D-glicopiranosose, que tratando novamente com metanol contendo ácido clorídrico em refluxo resulta 2-deoxi-2-ftalimido- β -D-glicopiranosose ou 2-ftalimidoquitosana ou *N*-ftaloilquitosana (CAS 135364-79-3).

No trabalho de BERNUSSO, L. C. (2007) foi sintetizado o 2-(2-carboxibenzamido)-2-deoxi- α -D-glicopiranosose ou 2-carboxibenzamido-quitosana (CAS 31505-42-7) sob condições diferentes das que HIRANO, S. (1971) sintetizou.

Em outro trabalho de HIRANO, S. e MORIYASU, T. (1981) foram reportadas as sínteses de derivados *N*-(carboxiacil), que foram preparados por reação da quitosana com alguns anidridos dicarboxílicos resultando em modificações intramoleculares [HIRANO, S.; MORIYASU, T. *N*-(Carboxyacyl)chitosans. *Carbohydrate Research*, v. 92, p. 323-327, 1981].

No trabalho de NISHIMURA, S. I. e colaboradores (1991) foi reportada a síntese de (1-4)-2-deoxi-2-ftalimido- β -D-glicopiranosose, o mesmo que *N*-ftaloilquitosana. A solubilidade desse composto foi demonstrada em solventes orgânicos, tais como: *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMac) e piridina [NISHIMURA, S. I.; KOHGO, O.; ISHII, S.; KURITA, K.; MOCHIDA, K.; KUZUHARA, H. New trends in bioactive chitosan derivatives: use of "standardized intermediates" with excellent solubility in common organic solvents. In: BRINE, C. J.; SANDFORD, P. A.; ZIKAKIS, J. P. *Advances in Chitin and Chitosan*. London and New York: Elsevier Applied Science, 1991, p. 533 – 542].

O mesmo resultado encontrado no trabalho de NISHIMURA, S. I. e colaboradores (1991) está no trabalho de KURITA, K. e colaboradores (1991).

Nesse trabalho, foi relatada a síntese de compostos derivados de quitosana como o *N*-ftaloilquitosana e *N*-ftaloilquitosana acetilada. A molécula *N*-ftaloilquitosana mostrou-se solúvel em compostos orgânicos polares como o DMSO e piridina. O composto *N*-ftaloilquitosana acetilado mostrou-se muito solúvel, dissolvendo-se em compostos com baixo ponto de ebulição como o clorofórmio e o diclorometano [(KURITA, K.; KAMIYA, M.; NISHIMURA, S. I. Solubilization of a Rigid Polysaccharide: Controlled Partial N-Acetylation of Chitosan to Develop Solubility. *Carbohydrate Polymers*, v. 16, p. 83-92, 1991); (KURITA, K.; NISHIMURA, S.I.; ISHII, S.; TOMITA, K.; TADA, T.; SHIMODA, K. Characteristic properties of squid chitin. In: BRINE, C.J.; SANDFORD, P.A.; ZIKAKIS, J.P., eds. *Advances in chitin and chitosan*. London, New York: Elsevier Applied Science, 1992. p.188-195. [Proceedings from the 5th International Conference on Chitin and Chitosan, New Jersey, 1991])].

ZONG e colaboradores (2000) estudaram a caracterização química e o estado sólido das estruturas de quitosanas acetiladas. Nesse trabalho foram sintetizados derivados de quitosana por reação do polímero com cloreto de ácidos, no caso, hexanoil, decanoil e lauril. Obtendo compostos com *N*-acil e *O*-acil grupos substituídos [ZONG, Z.; KIMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; YAMANE, H. Characterization of chemical and solid state structures of acylated chitosans. *Polymer*, vol. 41, p. 899 – 906, 2000].

Em outro trabalho de KURITA, K. (2001) também foi reportada a síntese de *N*-ftaloilquitosana obtendo um composto solúvel em DMSO [KURITA, K.; Controlled functionalization of the polysaccharide chitin. *Progress in Polymer Science*, v.26, p. 1921-1971, 2001].

No trabalho de BAUMANN, H. e FAUST, V. (2001) também foi relatada a síntese de *N*-ftaloilquitosana com 87% de rendimento [BAUMANN, H.; FAUST, V. Concepts for improved regioselective placement of *O*-sulfo, *N*-sulfo, *N*-acetyl, and *N*-carboxymethyl groups in chitosan derivatives. *Carbohydrate Research*, vol. 331, p.43-57, 2001].

No trabalho de WU, Y. e colaboradores (2003) foram estudadas as atividades espectrofotométricas de absorção de UV-Vis do composto *N*-ftaloilquitosana e foi obtida atividade na região do UV com pico de absorção em 330nm [WU, Y.; DONG, Y.; ZHOU, H.; RUAN, Y.; WANG, H.; ZHAO, Y. Studies on the Critical Phase-Transition Behavior of Cholesteric N-Phthaloyl Chitosan/Dimethyl

Sulfoxide Solutions by Five Techniques. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 90, p. 583-586, 2003].

5 No documento WO 2003020235 foi reportada a estabilização de ativos sensíveis à oxidação e à radiação UV com dialquilnaftalatos em formulações cosméticas e dermatológicas.

10 No documento DE 3912122 de CLAUSEN (1990) foi revelado o desenvolvimento de um derivado de quitina e quitosana com grupos absorvedores de UV na molécula. O grupo absorvedor de UVB, nesse caso, é o *p*-metoxi-cinamoil. Com isto, as moléculas desenvolvidas são: *p*-metoxi-cinamoil-quitina e *p*-metoxi-cinamoil-quitosana (CAS não definido) através do processo de obtenção de: 115,3g de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoila foram acrescentados em 300mL MeSO₃H e agitado por mais de 3 horas para 20,3 g de quitina em 150 ml MeSO₃H e agitado por 2 horas a 0°C sob temperatura de -3° a 0°C. A metodologia resultou em 39,6g (3,4,5-trimetoxibenzoil)-quitina com viscosidade de 12 ml/g, com 1,9 grau de substituição, e absorção de UV na região de 240-320 nm.

15 CHEN e colaboradores (2005) estudaram a capacidade absorvedora de radiação ultra-violeta (UV) do polímero natural quitosana com incorporação do grupo cinamoil na cadeia polimérica. Eles prepararam o cinamato de quitosana e cinamato de quitina com confirmação das estruturas por infravermelho. Os resultados demonstraram uma excelente capacidade absorvedora de UV [CHEN, Y.; DUO, Y.; LUO, Y.; TAN, H. Cinnamyl modification research of chitosan and chitin, *Gaofenzi Cailliao Kexue Yu Gongcheng*, v. 21,n.3, p.286-289, 2005.apud SciFinder Scholar].

20 WU e colaboradores (2005), através de modificações régio-seletivas, estudaram alguns derivados acetilados de quitosana, como o O-cinamoil quitosana, com grau de substituição variando de 0,8 a 2,0 e os *N*-alquil graxos-O-di-cinamoil-quitosana com diferentes tamanhos de cadeia alquílica (C₂ – C₁₂) [WU, Y.; SEO, T.; MAEDA, S.; SASAKI, T.; IRIE, S.; SAKURAI, K. Circular dichroism induced by the helical conformations of acylated chitosan derivatives bearing cinnamate chromophores. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, v. 43, n. 11, p. 1354-1364, 2005].

35 No trabalho de HUANG, R. e colaboradores (2006) a molécula de *N*-succinil-O-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana foi sintetizada e foram realizados experimentos espectrofométricos que confirmaram a sua aplicação como um fotoprotetor [HUANG, R.; MENDIS, E.; RAJAPAKSE, N.; KIM, S. K. Strong

electronic charge as an important factor for anticancer activity of chitooligosaccharides (COS). *Life Sciences*, v. 78, p. 2399 – 2408, 2006].

No trabalho de TSAI, B. H. e colaboradores (2006) foi demonstrada a síntese de derivados copolímeros de quitosana por “crosslink” e com capacidade de absorção de fóton (fotocopolímero) pela reação de fotocopolimerização com polietilenoglicol [TSAI, B.; LIN, C.; LIN, J. Synthesis and Property Evaluations of Photocrosslinkable Chitosan Derivative and its Photocopolymerization with Poly(ethylene glycol). *Journal of Applied Polymer Science*, v. 100, p. 1794-1801, 2006].

No trabalho de BERNUSSO, L. C. (2007) foi sintetizado *p*-metoxi-cinamoil-quitosana ou *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana sob condições diferentes de processo de síntese do documento DE 3912122 de CLAUSEN, T. e colaboradores (1990), [BERNUSSO, L. C.; Síntese e caracterização de biblioteca de moléculas derivadas de rutina e de quitosana com potencial fotoprotetor. São Paulo, 2007. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

No trabalho de BERNUSSO, L. C. (2007) foram sintetizados e caracterizados espectrofotometricamente os derivados ftálicos de quitosana 60 e 62% GD como 2-carboxibenzamido-quitosana e o 2-ftalimido-quitosana ou *N*-ftaloil-quitosana. Estes compostos apresentaram absorção de UV. A molécula 2-carboxibenzamido-quitosana apresentou absorção com picos em 239 e 277nm (UVC) e, o *N*-ftaloil-quitosana apresentou pico em 294nm (UVB). Além desses, o *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana e o *N*-succinil-quitosana foram sintetizados. Desses o primeiro apresentou absorção de UV na região do UVB com picos em 306,5nm; já o segundo, na região do UVC com picos de absorção em 294nm e 277nm. [BERNUSSO, L. C.; Síntese e caracterização de biblioteca de moléculas derivadas de rutina e de quitosana com potencial fotoprotetor. São Paulo, 2007. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

Objetivos

Com base no descrito acima e visando solucionar e superar os problemas apresentados desenvolveu-se um novo processo de obtenção de derivados de quitosana, apresentando as seguintes características:

- maior rapidez no preparo;
- baixo custo porque emprega menor quantidade do reagente anidrido;

- elevado grau de pureza do derivado obtido, uma vez que há menor quantidade de sal formado na reação.

A partir do derivado obtido, desenvolveram-se derivados de quitosana com capacidade fotoprotetora, com as seguintes características:

- 5 - boa fotoestabilidade;
- boa efetividade (grau de proteção);
- boa estabilidade térmica;
- amplo espectro de absorção às radiações UVB e/ou UVA e/ou UVC;
- atóxico;
- 10 - boa lipo e hidrossolubilidade;
- seguro ao meio ambiente.

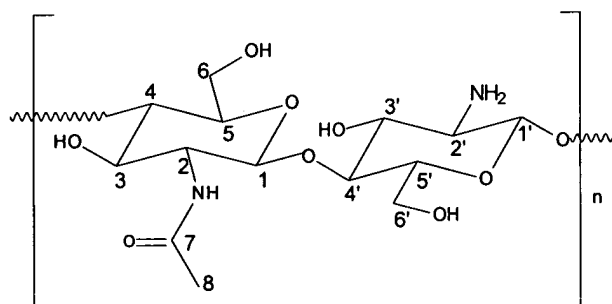
Descrição Resumida da Invenção

A presente invenção trata de um novo processo para obtenção de derivados de quitosana que compreende a reação por N-acilação ou N-alquilação de quitosana, apresentando grau de desacetilação variando entre 10% e 90%, com anidridos na proporção variando entre 1:1 a 1:4 p/p em presença de solvente orgânico prótipo ou aprótipo, em uma ou mais etapas; sendo que após a reação da quitosana com os anidridos, o processo apresenta ainda etapa de ajuste de pH da solução obtida para o intervalo entre 5,0 e 8,0 para os derivados sintetizados em meio prótipo.

Adicionalmente, a invenção contempla os derivados de quitosana obtidos a partir de tal processo, bem como composição farmacêutica e cosmética contendo os derivados obtidos e seu uso nas áreas: farmacêutica, cosmética, veterinária e/ou em biomateriais.

Descrição Detalhada da Invenção

O monômero da quitosana está representado pela fórmula estrutural a seguir:



O processo de obtenção de derivados de quitosana baseia-se na síntese química de moléculas poliméricas derivadas de quitosana com anidridos. A reação química entre o biopolímero quitosana com anidridos resulta em um biopolímero com capacidade solúvel em pHs levemente ácidos, neutro e básico e com
5 otimização da técnica de preparo resultando em menor adição de anidridos, ácidos e bases. Isto é possível, pois se leva em consideração as seguintes variáveis do polímero: Grau de Desacetilação (GD) e Massa Molar da quitosana, o que acarreta em condições particulares de molaridade do reagente a ser adicionado no meio reacional.

De acordo com o grau médio de acetilação (GA) ou grau médio de desacetilação (GD), que é o parâmetro médio para caracterizar o conteúdo médio de unidades *N*-acetil-*D*-glicosamina da quitosana, podem-se obter diversas quitosanas, variando-se, assim, suas propriedades físico-químicas, como solubilidade, pKa e viscosidade [(SINGLA, A. K.; CHAWLA, M.; *J. Pharm.*
10 *Pharmacol.* 2001, 53, 1047); (SILVA, H. S. R. C.; dos SANTOS, K. S. C.R., FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. *Quím. Nova*, vol. 29, n. 4, 776-785, 2006)].

A presente invenção trata de um novo processo para obtenção de derivados de quitosana que compreende a reação por *N*-acilação ou *N*-alquilação de quitosana, apresentando grau de desacetilação variando entre 10% e 90%, com
20 anidridos na proporção variando entre 1:1 a 1:4 p/p em presença de solvente orgânico prótipo ou aprótipo, em uma ou mais etapas; sendo que após a reação da quitosana com os anidridos, o processo apresenta ainda, para os derivados sintetizados em meio prótipo, etapa de ajuste de pH da solução obtida para o
25 intervalo entre 5,0 e 8,0.

De acordo com a invenção, o anidrido pode ser anidrido de ácido carboxílico de 2 átomos de carbono a 18 átomos de carbono. Como exemplos de anidridos empregáveis na reação, podem ser citados anidridos acético, propiônico, butírico, pentanóico, hexanóico, octanóico, decanóico, láurico, palmítico, benzóico,
30 succínico, ftálico, oléico, cinâmico, p-metoxi-cinâmico, caféico, benzofênico (cetona difenílica), salicílico, p-aminobenzóico e seus derivados sintéticos, fenilpropenóico, o-hidroxibenzóico, antranilato, avobenzônico, octocrileno, triazol, ácido gálico e seus derivados, ácido urocânico, ácido 2-fenilglutárico e seus derivados, derivados sintéticos da cânfora benzilideno, ou suas misturas ou derivados desses;

preferencialmente, empregam-se anidridos: succínico, ftálico, *p*-metoxi-*trans*-cinâmico e/ou suas misturas.

Preferencialmente, o grau de desacetilação da quitosana é de 60% e 62%; e a proporção de quitosana:anidrido são apresentados na **Tabela 1**, a seguir:

quitosana:anidrido	Proporção (p/p)	Número de mols do reagente por eq. amino grupo
quitosana:anidrido succínico	1:1,5	0,025 (60%GD)
	(meio prótipo)	0,024 (62%GD)
quitosana:anidrido ftálico	1:2,7	0,031 (60%GD)
	(meio prótipo)	0,030 (62%GD)
quitosana:anidrido <i>p</i> -metoxi- <i>trans</i> -cinâmico	1:1,1	0,031 (60%GD)
	(meio aprótipo)	
quitosana:anidrido <i>p</i> -metoxi- <i>trans</i> -cinâmico	1:1,92	0,009 (60%GD)
	(meio prótipo)	0,008 (62%GD)

TABELA 1

5 O processo de obtenção de derivados de quitosana caracteriza-se por compreender as seguintes etapas:

- (i) dissolução de quitosana em meio apropriado;
- (ii) reação de quitosana com um ou mais anidridos em presença de solvente orgânico prótipo ou aprótipo;
- 10 (iii) agitação e repouso da solução obtida na etapa (ii);
- (iv) elevação do pH da solução para o intervalo entre 5,0 e 8,0 para os derivados sintetizados em meio prótipo;
- (v) filtração do precipitado obtido na etapa (iv);
- (vi) ressuspensão em água do precipitado obtido, em meio prótipo, em
- 15 (v) e ajuste da solução para o pH desejado; ou secagem do precipitado obtido na etapa (v).

O meio para a dissolução da quitosana pode ser escolhido entre ácido acético, ácido clorídrico, ácido glicólico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido láctico, ou suas misturas; preferencialmente, ácido acético e ácido láctico. Quanto ao

20 solvente orgânico prótipo utilizado, este pode ser escolhido entre metanol, etanol,

propanol, butanol ou suas misturas; preferencialmente, etanol. Quanto ao solvente orgânico aprótipo utilizado, este pode ser escolhido entre dimetilformamida (DMF), piridina, ácido metano sulfônico (MeSO_3H).

5 Segundo a invenção, a etapa (iv) da reação acima descrita, ocorre pela adição de carbonato de sódio, hidróxido de sódio, ou suas misturas; preferencialmente, carbonato de sódio e/ou hidróxido de sódio.

10 O processo para obtenção de derivados de quitosana opcionalmente apresenta a reação entre moléculas de quitosana com compostos portadores de grupamentos que modificam a solubilidade da molécula. O grupamento que torna a molécula mais hidrossolúvel pode ser escolhido entre: grupo hidroxila, succínico ou ftálico ou suas misturas; preferencialmente succínico. Já o grupamento que torna a molécula mais lipossolúvel pode ser escolhido entre: ftálico, grupo de derivados de ácido graxos saturados, insaturados, de procedência animal ou vegetal que apresentam $\text{C}_4 - \text{C}_{18}$, preferencialmente, ácido láurico ou oléico.

15 De acordo com o processo de obtenção de derivados de quitosana, o derivado resultante, sintetizados em meio prótipo, pode apresentar-se na forma de solução levemente ácida, básica, neutra ou na forma sólida como filme ou na forma de hidrogéis.

20 Segundo uma forma particular, a invenção trata de processo de obtenção de solução básica e/ou neutra contendo derivados de quitosana sintetizados em meio prótipo, compreendendo as seguintes etapas:

- (i) reação de quitosana com o anidrido;
- (ii) agitação e repouso da solução obtida em (i);
- (iii) adição de carbonato de sódio e/ou hidróxido de sódio para elevação
25 do pH da solução para o intervalo entre 6,0 e 7,0;
- (iv) filtração do precipitado obtido na etapa (iii);
- (v) solubilização do precipitado obtido na etapa (iv) em água, na concentração desejada;
- (vi) adição de hidróxido de sódio diluído para o ajuste do pH para neutro
30 ou básico.

A invenção trata também de processo de obtenção de solução ácida contendo derivados de quitosana sintetizados em meio prótipo, compreendendo as seguintes etapas:

- (i) reação de quitosana com anidrido;
- 35 (ii) agitação e repouso da solução obtida em (i);

- (iii) adição de carbonato de sódio e/ou hidróxido de sódio para elevação do pH da solução para o intervalo entre 6,0 e 7,0;
- (iv) filtração do precipitado obtido na etapa (iii);
- (v) solubilização do precipitado obtido na etapa (iv) em água, na concentração desejada;
- (vi) adição de hidróxido de sódio diluído para ajuste do pH para neutro;
- (vii) adição de ácido acético e/ou ácido láctico diluído para ajuste do pH para levemente ácido.

5

A presente invenção trata ainda de processo de obtenção de derivados de quitosana sintetizados em meio prótipo, na forma sólida, compreendendo as seguintes etapas:

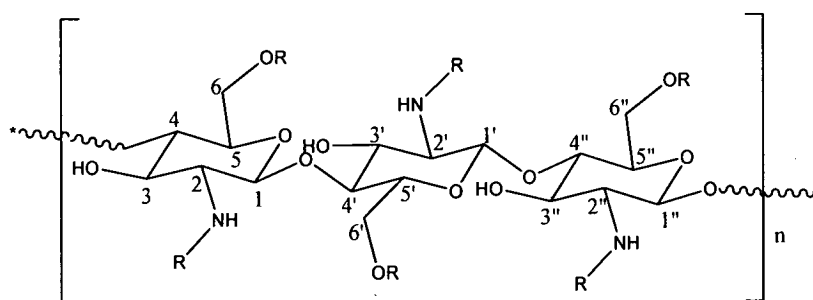
10

- (i) reação de quitosana com anidrido;
- (ii) agitação e repouso da solução obtida em (i);
- (iii) adição de carbonato de sódio e/ou hidróxido de sódio para elevação do pH da solução para o intervalo entre 6,0 e 7,0;
- (iv) filtração do precipitado obtido na etapa (iii);
- (v) secagem do precipitado obtido na etapa (iv).

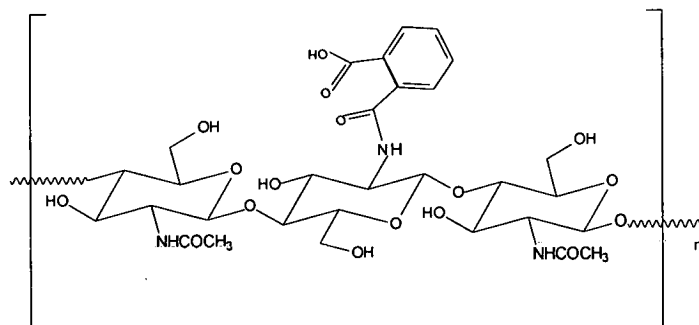
15

A estrutura dos derivados do biopolímero quitosana nesse trabalho com atividade fotoprotetora com *N*-acilação e/ou *N*-alquilação (R) no amino grupo da cadeia polimérica é representada pela fórmula a seguir:

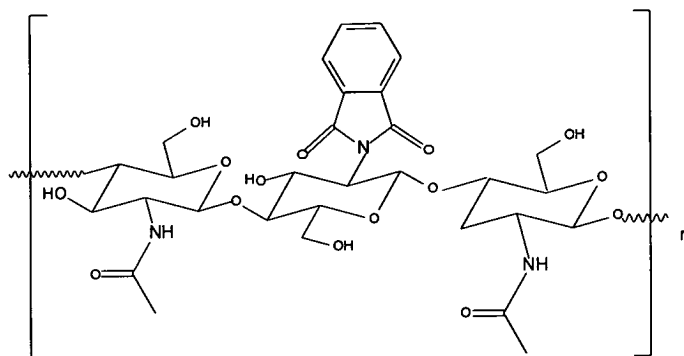
20



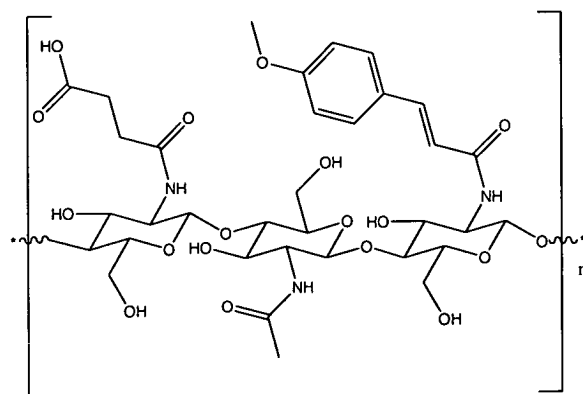
A estrutura molecular de 2-carboxibenzamido-quitosana ou 2-(2-carboxibenzamido)-2-deoxi- α -D-glicopirranose é apresentada a seguir:



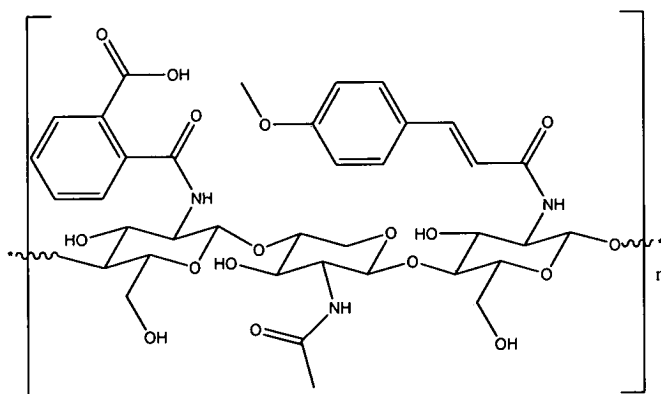
A estrutura molecular de 2-ftalimido-quitosana ou *N*-ftaloil-quitosana é apresentada a seguir:



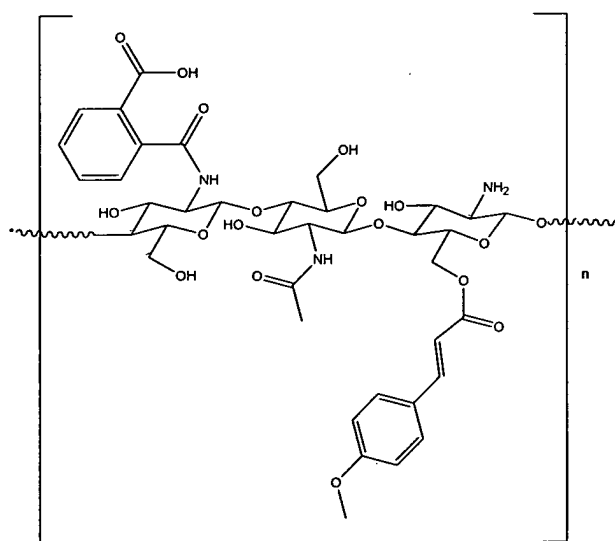
A estrutura molecular de *N*-succinil-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana é apresentada a seguir:



5 A estrutura molecular de *N*-2-carboxibenzamido-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana é apresentada a seguir:



A estrutura molecular de *N*-2-carboxibenzamido-*O*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana é apresentada a seguir:



Segundo a invenção, os derivados de quitosana podem ser obtidos por processo de acetilação, por "crosslinking" desses polímeros (utilizando glutaraldeído) ou ainda por reação enzimática.

A invenção contempla ainda os derivados de quitosana obtidos pelos processos anteriormente apresentados, bem como composições farmacêutica e cosmética contendo os mesmos.

Os derivados, segundo a invenção, podem ser: 2-carboxibenzamido-quitosana, *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-ftaloil-quitosana, *N*-succinil-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*O*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana e *N*-succinil-quitosana.

A invenção contempla ainda derivados com capacidade fotoprotetora podendo ser: *p*-metoxi-*trans*-cinamoil-quitosana, 2-carboxibenzamido-quitosana, *N*-ftaloil-quitosana, *N*-succinil-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana e *N*-2-carboxibenzamido-*O*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana.

Segundo a invenção, a composição farmacêutica compreende um ou mais derivados de quitosana, em veículo farmacêuticamente aceitável e apropriado, além de aditivos conhecidos do homem da técnica; sendo o veículo apropriado para uso tópico, tanto hidrofílico, quanto lipofílico, ou anfótero. A composição farmacêutica apresenta-se através de formulações de sabonetes líquidos e/ou em pedra, loções, cremes, hidratantes, umectantes e filtros solares, podendo destinar-se ao tratamento capilar e/ou de pele.

As composições cosméticas apresentam os derivados de quitosana obtidos em veículo aceitável e apropriado, além de aditivos conhecidos do homem da técnica. Além de veículo apropriado, a composição pode apresentar ainda solventes aquosos, solventes lipofílicos, agentes espessantes, polímeros, surfactantes, óleos sólidos (graxa ou lanolina, por exemplo), agentes hidratantes, umectantes, conservantes, modificadores de pH, corantes, flavorizantes, antioxidantes e vitaminas.

As composições utilizadas para tratamento capilar podem ser, por exemplo, formulações de xampus, condicionadores, loções e géis para serem aplicados antes ou após a lavagem como também após a tintura ou clareamento, ou após o alisamento ou permanente de cabelo. Pode também ser usada na composição de produtos de maquilagem, como por exemplo, batons, bases, rímel, sombras, lápis delineador ou máscaras e "blushers".

Os derivados de quitosana podem ser aplicados em compósitos ou "blends", biofibras ou ainda membranas com outros polímeros absorvedores de UV ou não. Podem ser usados: polisilicone-15 (dimetilcodietilbenzalmalonato), ou poliacrilamida metil benzilideno canfor (polímero de N-((2 e 4) [2-oxoborn-3-ilideno] metil} benzil} acrilamida), ou derivados de celulose, ou derivados de fibroína de seda, ou derivados de proteína animal, ou derivados de proteína vegetal suas misturas; preferencialmente polisilicone-15.

Os derivados de quitosana podem ser aplicados em géis ou hidrogéis com outros polímeros absorvedores de UV ou não. Podem ser usados: polisilicone-15 (dimetilcodietilbenzalmalonato), ou poliacrilamida metil benzilideno canfor (polímero de N-((2 e 4) [2-oxoborn-3-ilideno]metil}benzil}acrilamida), ou derivados de celulose, ou derivados de sacarose, ou derivados de fibroína de seda, ou derivados de proteína animal, ou derivados de proteína vegetal suas misturas preferencialmente derivados de sacarose.

Os derivados de quitosana podem ser aplicados em cápsulas, microcápsulas ou nanocápsulas. Podem ser usados em conjunto com outras moléculas absorvedoras de UV e/ou antioxidantes e/ou vitaminas. Das moléculas absorvedoras de UV, podem ser usados, ativos solúveis em óleo (lipossolúveis) como exemplo: éster *p*-metoxi-*trans*-cinâmico, éster *p*-aminobenzóico, éster salicílico, éster benzilidenocanfor e derivados, benzofenonas e derivados, dibenzoilmetanos, benzildifenilacrilatos, antranilatos ou triazinas ou suas misturas. Preferencialmente, emprega-se octil metoxicinamato, octil dimetil PABA, octil

salicilato, homomentila salicilato, 4-metilbenzilidenocanfor, 3-benzofenona, butilmetoxidibenzoilmetano, octocrileno, mentilantranilato, triazona. Os antioxidantes podem ser escolhidos entre: flavonóides e seus derivados, terpenos e seus derivados (alfa-tocoferol, beta-caroteno, licopeno). As vitaminas podem ser
5 escolhidas entre: vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico) e seus derivados.

Os derivados de quitosana podem apresentar ainda fragrância intrínseca do polímero sintetizado. Característica essa resultante de reações específicas de incorporação de grupos aromáticos à cadeia polimérica. Portanto, a molécula
10 (matéria-prima) apresenta, além da capacidade fotoprotetora, a opcionalidade de exalar perfume.

Estas composições da invenção se enquadram na área médica e/ou farmacêutica e/ou veterinária e/ou cosmética especialmente por sua atividade na absorção das radiações ultravioletas, combate ao dano foto-oxidativo na pele,
15 envelhecimento cutâneo e/ou câncer de pele. No combate ao dano foto-oxidativo da córnea atuando como um colírio ou afins, indicado para pessoas com hipersensibilidade ao sol como também nos casos pós-cirúrgicos em que se faz necessária proteção da radiação UV, como também, em casos de prevenção à catarata. Como também, quando combinado com qualquer substância com ações
20 sinérgicas no que se refere a sua atividade antioxidante, antienvelhecimento e fotoprotetora, como por exemplo, aplicações em géis, hidrogéis, compósitos e de "blends" biofibras ou membranas.

Estas composições da invenção se enquadram na área de formulação de polímeros especialmente pela sua propriedade de formação de filme e revestimento
25 de superfícies, acrescentando a esta, a capacidade fotoprotetora e antioxidante. Ocasionalmente, desta forma, o aumento do tempo de vida útil do polímero protegido.

A invenção trata ainda de uso de derivados de quitosana, empregando-se os derivados de quitosana obtidos nas áreas farmacêutica, cosmética, veterinária e em biomateriais, sendo que tais derivados podem apresentar propriedades
30 fotoprotetoras.

Seguem exemplos, para melhor elucidação da invenção, não devendo, contudo serem tomados para efeitos limitativos da invenção.

EXEMPLOS:Metodologias de referência

- VANLERBERGHE, G; SEBAG, H. Chitosan derivative, method of making the same and cosmetic composition containing the same. US Pat 3879376, 22 abr.1975. 9p.

No documento US 3879376 (1975), VANLERBERGHE e colaboradores apresentaram método de processo de derivados de quitosana e composição cosmética. Nessa patente o processo de obtenção compreende a acilação da quitosana com anidridos diácidos orgânicos saturados ou insaturados. A proporção empregada foi de 0,3 mols a 2,0 mols de anidrido saturado por equivalente de grupo amino presente no polímero quitosana, ou 1,0 a 2,0 mols de anidrido insaturado por grupo amino (GlcN) presente na quitosana. Em outros trabalhos analisados aparecem cálculos estequiométricos na faixa de 0,7 mols a 1,5 mols de anidrido por (GlcN).

- YAMAGUCHI, R.; ARAI, Y.; ITOH, T. Preparation of partially N-succinylated chitosans and their cross-linked gels. *Carbohydrate Research*, v.88, p.172-175, 1981

YAMAGUCHI e colaboradores (1981) desenvolveram géis de *N*-acil-quitosanas, *N*-alquilidenosquitosanas e sais de quitosana solúvel em meio básico. Nesse trabalho foi utilizado o cálculo estequiométrico de 14,6 mols de anidrido por (GlcN).

- MELLO, K. G. P. C; Síntese e avaliações físico-químicas de quitosanas quimicamente modificadas pela inserção de radicais de anidrido succínico. São Paulo, 2005. 89 p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Nesse trabalho foi utilizado o cálculo estequiométrico de 1,0 mol de anidrido por (GlcN), sendo que essa relação mostrou-se insuficiente para ocupar todos os grupamentos amino, obtendo-se dessa forma um produto insolúvel em pH neutro.

Processo:

Foram dissolvidas quatro amostras de 10,0g de quitosana em solução aquosa de ácido acético 3,0% (300mL). Após dissolução completa e sob agitação constante foram adicionados 1000mL de etanol. Em seguida, foi adicionado lentamente a cada amostra 2,5; 5,0; 10,0 e 30,0g em massa de anidrido succínico dissolvido diretamente no meio reacional. Seguiram-se três horas de agitação em

agitador mecânico e 12 horas de repouso, então, as amostras foram precipitadas levando-se ao pH 10,0 e a seguir as amostras foram filtradas a vácuo. O precipitado foi lavado com etanol/éter, filtrado e secado novamente a vácuo até peso constante. Feito isso, foram obtidos sódicos de *N*-succinil-quitosana CAS: 125692-28-6

- 5 • EDUARDO, M. F.; Avaliação Reológica e Físico-Química de Achocolatados e Bebidas Achocolatadas, São Paulo, 2004. 105 p. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Segue a metodologia de MELLO, K. G. P. C (2005) acrescentando-se a diálise no final do processo para a purificação da molécula sintetizada, já que essa se encontrava com pH 10,0. O produto da reação foi submetido à diálise para a retirada dos sais de sódio com o propósito de obtenção de um produto com pH $\approx$ 7,0.

Processos modificados:

EXEMPLO n° 1:

15 Nesse exemplo levam-se em consideração as variáveis do polímero, por exemplo, o grau de desacetilação (GD) e a sua massa molar (kD). Essas duas variáveis levam a um estudo das condições de molaridade do reagente a ser adicionado no meio reacional. Foi obtido no trabalho de BERNUSSO, L. C. (2007) quando comparado com o documento US 3879376 de VANLERBERGHE, foi usado

20 o equivalente a 0,025mols de anidrido saturado, no caso, anidrido succínico por grupo amino do polímero 60% GD (grau de desacetilação) e 0,024 mols do mesmo anidrido para 62% GD. Como também, foi usado o equivalente de 0,010 mols de anidrido insaturado, no caso, anidrido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico ou anidrido 4-metoxibenzóico por grupo amino do polímero 60% GD e 0,009 mols do mesmo

25 anidrido para o polímero 62% GD. Sendo que no documento US 3879376 foi indicado o uso de 1,0 a 2,0 mols de anidrido insaturado [BERNUSSO, L. C.; Síntese e caracterização de biblioteca de moléculas derivadas de rutina e de quitosana com potencial fotoprotetor. São Paulo, 2007. – Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

30 EXEMPLO n° 2:

Obtenção da molécula *N*-succinil-quitosana ou *N*-succinamida de quitosana CAS 78809-92-4

Em um balão de vidro sob agitação magnética foi colocado 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana de 60% GD, como também com

35 62% GD; dissolvido em 20 mL de ácido acético 5,0%. Após dissolução completa da

quitosana foi adicionado 65mL de etanol e, em seguida, iniciou-se a reação de amidação pela adição de anidrido succínico na proporção de 1:1,5 p/p, ou seja, 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico de quitosana) e 1,5 g (15 mmol de anidrido succínico) o correspondente a 25mmol de anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 60% GD e o correspondente a 24,2mmol de anidrido por equivalente de amino presente na quitosana 62% GD. Após 2,0 horas de agitação, o material foi deixado em repouso por 10 horas e então o pH da solução foi elevado para aproximadamente 4,0 com Na_2CO_3 e completado com poucas gotas de NaOH 50% para $\text{pH} \approx 7,0$; como também, pode ser ajustado o pH apenas com a adição de gotas de NaOH 50%. Feito isto, o precipitado obtido foi filtrado em funil com papel de filtro e, quando semi-úmido ressuspensão com água destilada/Milliq na concentração desejada. Antes de se completar com água, o pH é ajustado para o pH desejado. Como também, o precipitado semi-úmido obtido após ser filtrado em funil com papel de filtro pode ser secado sob pressão reduzida (dessecador) em temperatura ambiente até peso constante.

O ativo começa a solubiliza-se a partir do $\text{pH } 6,5 \approx 7,0$ com pouca adição de base (baixa molaridade). A adição do agente basificante deve ser seguida de agitação do sistema para uma melhor homogeneização. Esta técnica é específica para o preparo de soluções em diferentes concentrações do ativo com o pH desejado e com o mínimo de sal formado. Com esta técnica, têm-se a solubilidade da matéria-prima a partir do pH próximo de 7,0. Não ocorrendo dessa forma a necessidade de se submeter o polímero à diálise para a retirada de sais de acetato de sódio ou succinato de sódio, o que provoca perda do mesmo. Uma prova disso é o teste de placa, em que se coloca uma alíquota do polímero dissolvido e leva-se à estufa para secagem. Esta metodologia permite a formação de um filme translúcido do polímero obtido na placa, o que não é possível com outras metodologias.

Para se obter soluções com $\text{pH} < 7,0$, por exemplo $\text{pH } 6,0$, faz-se a correção do pH com o agente acidulante depois de ter-se chegado no $\text{pH } 7,0$ (ponto de solubilidade). Para isto, gotas de soluções ácidas, por exemplo, ácido acético ou láctico com baixa molaridade, podem ser adicionadas na solução sob agitação constante até pH mínimo de 6,0.

Além do exposto acima; diferentes graus de solubilidade desses compostos a veículos farmacotécnicos também poderão ser sintetizados para o emprego dos mesmos em diversas formulações, como por exemplo, loções, cremes e xampus.

A solubilidade é modificada de acordo com a inserção de grupamentos que deixam a molécula mais hidrossolúvel, como, por exemplo, grupo succínico e/ou ftálico; ou lipossolúvel, como por exemplo, grupos derivados de ácidos graxos, como por exemplo, o láurico e o oléico.

5 EXEMPLO nº 3:

Obtenção da molécula 2-carboxibenzamido-quitosana ou 2-(2-carboxibenzamido)-2-deoxi- α -D-glicopirranose. CAS 31505-42-7

Esta metodologia foi modificada dos trabalhos de MELLO, K. G. P. C. e colaboradores (2006); LEMIEUX, R. U. e colaboradores (1976); VANLERBERGHE, G. e colaboradores (1975); HIRANO, S. (1971). Em um balão de vidro sob agitação magnética foram colocados 2,0g (12 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana de 60%GD, como também para 62% GD, dissolvidos em 40 mL de ácido acético 5,0%. Após dissolução completa da quitosana foi adicionado 130 mL de etanol e, em seguida, iniciou-se a reação de amidação pela adição de 5,52g (37,2 mmol) de anidrido ftálico, ou seja, na proporção de 1:2,7 p/p, o correspondente a 31mmol de anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 60% GD e o correspondente a 30mmol de anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 62% GD. Após 3,0 horas de agitação, o material foi deixado em repouso por 12 horas e então o pH da solução foi elevado para $\approx 7,0$ com poucas gotas de NaOH 50%. Diante disso, foi filtrado, seco à temperatura ambiente no dessecador até peso constante [(MELLO, K. G. P. C.; BERNUSSO, L.C.; PITOMBO, R. M. N.; POLAKIEWICZ, B. Synthesis and Physicochemical Characterization of Chemically Modified Chitosan by Succinic Anhydride, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 49, n. 4, p. 665 – 668, 2006); (LEMIEUX, R.U.; TAKEDA, T.; CHUNG, B.Y. Synthesis of 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranosides. Properties and use of 2-deoxy-2-phthalimidoglycosyl halides. ACS Symposium Series (1976), 39 (*Synth. Methods Carbohydr., Symp.*), 90-115 apud SciFinder Scholar®, 2006); (VANLERBERGHE, G; SEBAG, H. Chitosan derivative, method of making the same and cosmetic composition containing the same. US Pat 3879376, 22 abr.1975. 9p.); (HIRANO, S. Some phthaloyl derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose. *Carbohydrate Research*, v. 16, p.229-231, 1971)].

30 EXEMPLO nº 4:

Referência:

No documento DE 3912122 de CLAUSEN (1990) foi revelado o desenvolvimento de um derivado de quitina e quitosana com grupos absorvedores

de UV na molécula. O grupo absorvedor de UVB, nesse caso, é o *p*-metoxi-cinamoil. Com isto, as moléculas desenvolvidas são: *p*-metoxi-cinamoil-quitina e *p*-metoxi-cinamoil-quitosana (CAS não definido) através do processo de obtenção de: 115,3g de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoila foram acrescentados em 300mL

5 MeSO₃H e agitado por mais de 3 horas para 20,3 g de quitina em 150 ml MeSO₃H e agitado por 2 horas a 0°C sob temperatura de -3° a 0°C. A metodologia resultou em 39,6 g (3,4,5-trimetoxibenzoil)-quitina com viscosidade de 12 ml/g, com 1,9 grau de substituição, e absorção de UV na região de 240-320 nm.

Esta técnica faz uso de cloretos de ácido para a síntese do derivado

10 polimérico, assim como também no documento US 3864473 de CIAUDELLI, J. P. RAMSEY, N. J. (1975) que também faz uso preferencialmente de cloretos, brometos, fluoretos e iodetos como grupos halocarbonílicos para a síntese de derivados poliméricos [CIAUDELLI, J. P. RAMSEY, N. J. Substantive polymeric sunscreen composition US Pat 3864473, 4 fev. 1975. 4p.].

15 Processo modificado:

Obtenção da molécula N-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana ou *p*-metoxi-*trans*-cinamida de quitosana CAS (não defenido)

Esta metodologia foi modificada dos trabalhos de CLAUSEN, T. e colaboradores (1990); CIAUDELLI, J. P. RAMSEY, N. J. (1975); CHO, J. R.;

20 JOHNSON, S. C. (1984); MELLO, K. G. P. C. e colaboradores (2006); HIRANO, S. (1971); VANLERBERGHE, G. e colaboradores (1975). Em um balão de vidro sob agitação magnética foi colocado 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana de 60% GD, como também com 62% GD, dissolvida em 20 mL de ácido acético 5,0%. Após dissolução completa da quitosana foi adicionado 65 mL de

25 etanol e, em seguida, iniciou-se a reação de amidação pela adição de anidrido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico na proporção de 1:1,92 p/p, ou seja, 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico de quitosana) e 1,92 g (5,43 mmol de anidrido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico) o correspondente a 9,05 mmol de anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 60% GD e o correspondente a 8,76 mmol de

30 anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 62%GD. Após 2,0 horas de agitação, o material foi deixado em repouso por 10 horas e então o pH da solução foi elevado para 7,0 com poucas gotas de NaOH 50%. A partir disto, foi filtrado, seco à temperatura ambiente no dessecador até peso constante [(MELLO, K. G. P. C; BERNUSSO, L.C.; PITOMBO, R. M. N.; POLAKIEWICZ, B. Synthesis and Physicochemical Characterization of Chemically Modified Chitosan by Succinic

35

Anhydride, Brazilian Archives of Biology and Technology, v. 49, n. 4, p. 665 – 668, 2006); (CLAUSEN, T.; GÜTHER; LENZ, H. R.; MARESCH, G. UV-Strahlen absorbierende Chitosan- und Chitinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltendes kosmetisches Mittel. DE 3912122 25 out. 1990. 8p.); (CIAUDELLI, J. P. RAMSEY, N. J. Substantive polymeric sunscreen composition US Pat 3864473, 4 fev. 1975. 4p.); (CHO, J. R.; JOHNSON, S. C. Polymeric sunscreens EP Pat 0123368, 31 out. 1984); (VANLERBERGHE, G; SEBAG, H. Chitosan derivative, method of making the same and cosmetic composition containing the same. US Pat 3879376, 22 abr.1975. 9p.); (HIRANO, S. Some phthaloyl derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose. *Carbohydrate Research*, v. 16, p.229-231, 1971)].

EXEMPLO n°5:

Obtenção da molécula de anidrido de *p*-metoxi-*trans*-cinâmico ou anidrido 4-metoxibenzóico CAS 794-94-5

Esta metodologia foi adaptada do trabalho de SIMPSON & ISRAELSTAM (1949).

Uma mistura de ácido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico 30g (168,3 mmol) e anidrido acético 50mL (528 mmol) foi submetida a refluxo por 2 horas a 50°C. Uma gota de H₂SO₄ foi instilada no meio reacional. Depois da síntese, os cristais foram filtrados no funil de Büchner e lavados com ácido acético para cristalização dos mesmos. Deixados para secar no dessecador até peso constante. Rendimento de $\cong$ 50%. [SIMPSON, J.D.M.; ISRAELSTAM, S.S. The reaction between cinnamic acid and certain phenols. *Journal of the South African Chemical Institute*, v.2, p.165-71, 1949, apud SciFinder Scholar, 2 de fevereiro de 2006].

Obtenção da molécula de *N*-ftaloil-quitosana ou 2-ftalimido-quitosana CAS 135364-79-3

Esta metodologia foi adaptada dos trabalhos de TSAI, B.H. e colaboradores (2006); WU, Y. e colaboradores (2003); LEMIEUX, R. U. e colaboradores (1976); VANLERBERGHE, G. e colaboradores (1975); HIRANO, S. (1971). Em um balão de vidro sob agitação magnética foram colocados 2,5 g (15 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana de 60% GD, como também para 62% GD, dissolvidos em 50 mL DMF sob agitação, atmosfera de nitrogênio e 80°C de temperatura por 01 hora. Após esse procedimento, foram adicionados 2,76 g (46,5 mmol) de anidrido ftálico sob agitação com atmosfera de nitrogênio e 130°C de temperatura por 08 horas. O correspondente a 31mmol de anidrido por

equivalente de amino presente no polímero quitosana 60% GD e o correspondente a 30mmol de anidrido por equivalente de amino presente no polímero quitosana 62%GD. Após essa reação, ao material foi adicionado água gelada para precipitar o produto. O meio reacional foi neutralizado e o produto foi filtrado e lavado várias vezes com água e etanol. O filtrado foi seco à temperatura ambiente no dessecador até peso constante [(TSAI, B.; LIN, C.; LIN, J. Synthesis and Property Evaluations of Photocrosslinkable Chitosan Derivative and its Photocopolymerization with Poly(ethylene glycol). *Journal of Applied Polymer Science*, v. 100, p. 1794-1801, 2006); (LEMIEUX, R.U.; TAKEDA, T.; CHUNG, B.Y. Synthesis of 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranosides. Properties and use of 2-deoxy-2-phthalimidoglycosyl halides. ACS Symposium Series (1976), 39(Synth. Methods Carbohydr., Symp.), 90-115 *apud* SciFinder Scholar®, 2006); (VANLERBERGHE, G; SEBAG, H. Chitosan derivative, method of making the same and cosmetic composition containing the same. US Pat 3879376, 22 abr.1975. 9p.); (HIRANO, S. Some phthaloyl derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose. *Carbohydrate Research*, v. 16, p.229-231, 1971)].

EXEMPLO n°6:

Obtenção da molécula N-2-carboxibenzamido-O-(p-metoxi-trans-cinamoil)-quitosana.

Esta metodologia foi adaptada dos trabalhos de WU e colaboradores (2005), KURITA e colaboradores (2001) e KURITA e colaboradores (2002), BAUMANN e colaboradores (2001), BRUICE (2001) e SOLOMONS e FRYHLE (2001).

Nesse caso, faz-se necessário a incorporação de grupos na cadeia polimérica por reação de esterificação com cloreto de ácido, protegendo os amino grupos primários pela formação de um sal com o ácido metil sulfônico (MeSO_3H) e, seguida de uma reação de amidação em *N,N*-dimetilacetamida (DMAc). De acordo com o trabalho de WU e colaboradores (2005). Nesse caso: reação de esterificação fazendo-se uso do cloreto de ácido *p*-metoxi-trans-cinâmico (cloreto de *p*-metoxi-trans-cinamoila) e posterior reação de amidação com o anidrido ftálico, ou reação de esterificação com di-cloreto de ftaloila e posterior reação de amidação com anidrido *p*-metoxi-trans-cinâmico.

Em um balão de vidro sob agitação magnética foi colocado 1,0 g (6 mmol com base no resíduo monomérico) de quitosana de 60% GD, como também com 62% GD, dissolvida em 10 mL do ácido metil sulfônico, a mistura foi agitada em

temperatura ambiente 20° C até o polímero ter ficado completamente dissolvido. Então, a solução de cloreto de *p*-metoxi-cinamoíla (3 equivalentes por grupo amino da quitosana foi gradualmente adicionado em temperatura baixa. A mistura foi agitada durante mais 30 min para que o cloreto de cinamoíla estivesse completamente dissolvido, e a reação se procedeu por três horas a temperatura ambiente e foi deixada em “overnight” a -27°C . O precipitado do produto foi lavado com água gelada e foi filtrado, além disso, foi lavado várias vezes com água destilada e neutralizado com 200mL de hidróxido de amônio 1,4%. O produto foi repassado várias vezes com água, metanol e éter e seco à vácuo. O produto dessa reação foi redissolvido em 20 mL de ácido acético 5,0%. Após dissolução completa da quitosana foi adicionado 65 mL de etanol e, em seguida, iniciou-se a reação de amidação pela adição de 2,76g (18,6 mmol) de anidrido ftálico. Após 3,0 horas de agitação, o material foi deixado em repouso por 12 horas e então o pH da solução foi elevado para $\approx 7,0$ com poucas gotas de NaOH 50%. Diante disso, foi filtrado, seco à temperatura ambiente no dessecador até peso constante

Outro método: método que emprega a Reação de Síntese de Amidas a partir de ésteres (Amonólise) indicada na literatura de BRUICE (2001) e de SOLOMONS e FRYHLE (2001). Trata-se de uma transesterificação em meio com pH neutro. No caso, a molécula 2-carboxibenzamido-quitosana reage com o *p*-metoxi-trans-cinamato de metila em condições de pH neutro e, faz-se uso de destilação do álcool formado para acelerar a reação. Pois se trata de uma reação de transesterificação muito lenta.

No método descrito por Kurita e colaboradores (2001) e Kurita e colaboradores (2002) foi aplicada a regioseletividade na proteção dos amino grupos da quitosana com grupos ftálicos. Para isso, eles fazem a proteção do amino grupo da quitosana com anidrido ftálico. A reação se procede em *N,N*-dimetilformamida, resultando em *O*-ftaloilação e em *N*-ftaloilação. A extensão do *O*-ftaloilação foi dependente do tempo de reação e temperatura. Os grupos *O*-ftálicos podem ser retirados completamente em condições apropriadas de reação com trifenilmetilação. Eles, também, removeram seletivamente os grupos *O*-ftálicos por transesterificação com metóxido para resultar em *N*-ftaloil-quitosana (2-ftalimido-quitosana).

No trabalho de BAUMANN *et al* (2001) foi estudada uma estratégia para formar a regioseletividade de grupos *O*-sulfo, *N*-sulfo, *N*-acetil e *N*-carboximetil nos derivados de quitosana. Em um dos casos, eles usaram a *N*-ftaloil-quitosana ou (2-

ftalimido-quitosana) como um intermediário grupo para dar um alto grau de sulfonação. Para isso, sintetizaram a 2-*N*-ftaloil-quitosana ou (2-ftalimido-quitosana) para proteger o amino grupo primário (NH₂). Realizaram a síntese 3,6-Di-O-sulfonação e, por último a remoção do grupo ftálico por hidrazina hidratada, com o mínimo de interferência no C- 6. [(WU, Y.; SEO, T.; MAEDA, S.; SASAKI, T.; IRIE, S.; SAKURAI, K. Circular dichroism induced by the helical conformations of acylated chitosan derivatives bearing cinnamate chromophores. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, v. 43, n. 11, p. 1354-1364, 2005); (KURITA, K.; Controlled functionalization of the polysaccharide chitin. *Progress in Polymer Science*, v.26, p. 1921-1971, 2001); (KURITA, K.; IKEDA, H.; YOSHIDA, Y.; SHIMOJOH, M.; HARATA, M. Chemoselective Protection of the Amino Groups of Chitosan by Controlled Phthaloylation: Facile Preparation of a Precursor Useful for Chemical Modifications. *Biomacromolecules*, v. 3, n.1, p. 1-4, 2002); (BAUMANN, H.; FAUST, V. Concepts for improved regioselective placement of O-sulfo, N-sulfo, N-acetyl, and N-carboxymethyl groups in chitosan derivatives. *Carbohydrate Research*, vol. 331, p.43-57, 2001); (BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4 ed. São Paulo : Pearson Prentice Hall, 2006, 704p); (SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. *Química orgânica*. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2001. v.1, p.505-511; v.2, p.353-358)].

Ensaio analítico de identificação e determinação estrutural dos derivados de quitosana

Análise de Infravermelho

Espectroscopia na região do infravermelho (IV): aparelho Bomem MB 100, pastilhas de KBr, resolução de 4cm⁻¹, 21 scans/mim, frequência de comprimento de onda (400 – 4000cm⁻¹) e transmitância (%).

Foram feitas análises do polímero de partida, quitosana 62% desacetilada (GD), como também, dos derivados de quitosana: *N*-succinil-quitosana 62% (GD), *N*-ftaloil-quitosana 62% (GD), 2-carboxibenzamido-quitosana 62% (GD) e *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% (GD).

As amostras de quitosana e seus derivados sintetizados, antes de serem submetidas ao ensaio de IV, foram submetidos à diálise e à liofilização.

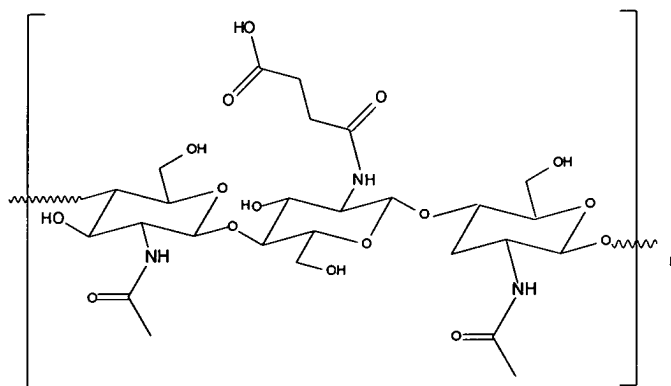
A **Figura 1** apresenta o espectro de Infravermelho da quitosana 62% GD dialisada e liofilizada.

O espectro de infravermelho da molécula quitosana 62% (GD) “dialisada e liofilizada” apresentou as seguintes bandas: estiramento em 3619cm⁻¹ de (OH); estiramento em 2928cm⁻¹ de assimetria de (C-H) de alifáticos; estiramento em

1634cm⁻¹ de (C=O) de amida I; deformação em 1558cm⁻¹ de (N-H) de amina primária; deformação simétrica em 1405cm⁻¹ do CH₃; deformação em 1385cm⁻¹ de (C=O-NH) e ao grupo CH₂ de amida III; deformação axial em 1077cm⁻¹ do (C-N); deformação angular em 1027cm⁻¹ de (C-O-C); 600 -700cm⁻¹ deformação angular fora do plano (N-H).

5

A estrutura molecular da *N*-succinil-quitosana está representada a seguir:

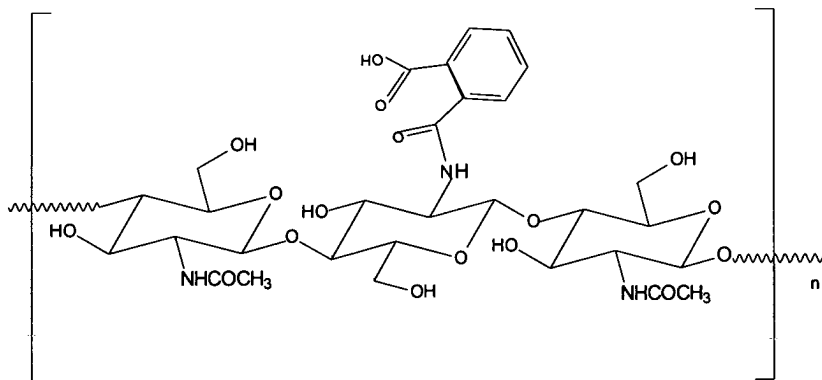


A **Figura 2** apresenta o espectro de Infravermelho da *N*-succinil-quitosana 62% (GD).

O espectro de infravermelho da molécula succinil-quitosana 62% GD "dialisada e liofilizada" apresentou as seguintes bandas: estiramento em 3430cm⁻¹ de (OH); estiramento em 2926cm⁻¹ de assimetria de (C-H) de alifáticos; estiramento em 1725cm⁻¹ de (C=O) de ácido carboxílico; deformação em 1655cm⁻¹ de (N-H) de amida; aumento na intensidade da deformação em 1560cm⁻¹ de (N-H) de amina primária; aumento na intensidade da formação fraca em 1406cm⁻¹ do CH₃; deformação em 1383cm⁻¹ de (C=O-NH) e ao grupo CH₂; deformação angular em 1029cm⁻¹ de (C-O-C).

15

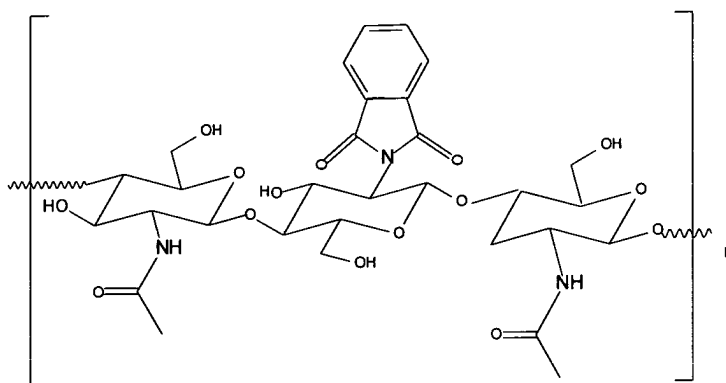
A estrutura molecular de 2-carboxibenzamido-quitosana é apresentada a seguir:



A **Figura 3** apresenta o espectro de Infravermelho de 2-carboxibenzamido-quitosana 62% (GD).

O espectro de infravermelho da molécula 2-carboxibenzamido-quitosana 62% GD “dialisada e liofilizada” apresentou as seguintes bandas: estiramento em 3423cm⁻¹ de (OH); estiramento em 2927cm⁻¹ de assimetria de (C-H) de aromáticos; estiramento em 1773-1772 de (C=O) de carboxila de ácido ftálico; estiramento em 1646cm⁻¹ de (C=O) de amida I; deformação em 1582cm⁻¹ de (N-H) de amina primária; deformação axial simétrica em 1560cm⁻¹ de (C=O)₂; deformação tímida em 1443cm⁻¹ do CH₃; deformação axial simétrica em 1385cm⁻¹ de (C=O)₂.

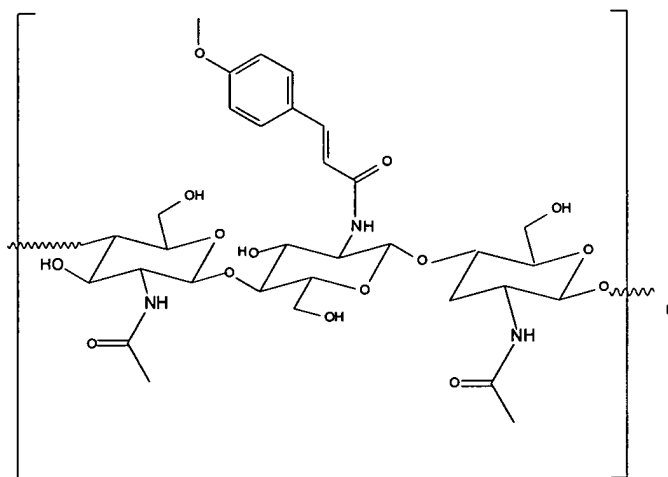
A estrutura molecular de 2-ftalimido-quitosana ou *N*-ftaloil-quitosana é apresentada a seguir:



A **Figura 4** apresenta o espectro de Infravermelho de *N*-ftaloil-quitosana 62%(GD).

O espectro de infravermelho da molécula *N*-ftaloil-quitosana ou 2-ftalimido-quitosana 62% GD “dialisada e liofilizada” apresentou as seguintes bandas: estiramento em 3448cm⁻¹ de (OH); estiramento em 2926cm⁻¹ de (C-H) de aromáticos; estiramento em 1777 de (C=O) de ftalimido; estiramento em 1711cm⁻¹ de (C=O) de ftalimido; estiramento em 969 - 1111cm⁻¹ de (piranose); estiramento em 720cm⁻¹ de aromático.

A estrutura molecular de *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana é apresentada a seguir:



A **Figura 5** apresenta o espectro de Infravermelho de *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% (GD).

O espectro de infravermelho da molécula *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% GD “dialisada e liofilizada” apresentou as seguintes bandas:

5 estiramento em 3436cm^{-1} de (OH); estiramento em 2926cm^{-1} de (C-H) de aromáticos; estiramento em 1635cm^{-1} de (C=O) de amida I; estiramento em 1563cm^{-1} de (N-H) de amina primária; estiramento em 1563cm^{-1} de (C=C) do anel aromático; estiramento em 1417cm^{-1} de (C=C) do anel aromático; estiramento em 1383cm^{-1} de (C=C) do anel aromático; deformação em 1029cm^{-1} de (C-O-C);

10 deformação em $656 - 618\text{cm}^{-1}$ de (C-H) vibração do vinil grupo.

Análise de RMN ^1H

Análise de RMN ^1H foi feita com as amostras de quitosana 62% desacetilada (GD), como também, dos derivados de quitosana: *N*-succinil-quitosana 62% (GD), *N*-ftaloil-quitosana 62% (GD), 2-carboxibenzamido-quitosana 62% (GD)

15 e *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% (GD) que foram previamente submetidos à diálise e à liofilização. Foram solubilizadas com os solventes apropriados:

A **Figura 6** apresenta o espectro de RMN ^1H de *N*-succinil-quitosana CAS 78809-92-4

20 RMN ^1H (D_2O) δ 1,9 (s, H-(CH_3), J 0,03 Hz), 2,6; 3,3~3,6; 4,5 (m, H-(C-1~C-6), J 2,75 Hz), 2,4(s, H-(- $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$), J 1,3 Hz).

A **Figura 7** apresenta o espectro de RMN ^1H de 2-carboxibenzamido-quitosana ou 2-(2-carboxibenzamido)-2-deoxi- α -*D*-glicopirranose. CAS 31505-42-7.

25 RMN ^1H (D_2O) δ 2,0 (s, H-8), 3,2 – 3,3 (m, H-2'), 3,7 – 4,1 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4,7 – 5,2(d, H-1), 7,6 – 8,2(m, H-(Ar)).

A **Figura 8** apresenta o espectro de RMN ^1H de *N*-ftaloil-quitosana ou 2-ftalimido-quitosana CAS 135364-79-3.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,29 (s, 6H-(Metileno)), J 1,04 Hz), 1,34 (t, 6H-(Metileno), J 1,04 Hz), 2,26 (s, 2H-(metileno adjunto à carbonila)), J 0,35 Hz),
 5 4,01(m, 2H-(metileno adjunto ao oxigênio)), J 1,25Hz), 1,34(d, N-(Ar)), J 1,04Hz),
 2,50(d, N-(Ar)), J 5,03 Hz), 2,9 – 5,2(m, N-(Ar)), J 8,18 Hz), 7,22 – 7.95(m, N-(Ar)), J 18,42Hz).

A **Figura 9** apresenta o espectro de RMN ^1H de *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana ou *p*-metoxi-*trans*-cinamida de quitosana CAS (não defenido)

10 RMN ^1H (D_2O) δ 2,0 (s, H-8), 3,2 – 3,3 (m, H-2'), 3,7 – 4,1 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4,7 – 5,2(d, H-1), 3,7(s, $-\text{OCH}_3$), 6,05-6,15(d, $\alpha\text{-CH}$), 6,73-6,80(d, H-(Ar)), 7,30-7,5(d, $\beta\text{-CH}$).

15 *Análise de Determinação do λ máximo de absorção de UV das moléculas através da Varredura Espectrofotométrica de UV e determinação da absortividade molar da substância (ϵ_{max}).*

A determinação do λ máximo no espectro de absorbância de UV, faixa de 400nm a 200nm para verificação do perfil de absorção da radiação ultravioleta, foi realizada no equipamento UV-1203, UV-VIS espectrofotômetro SHIMADZU CORPORATION. As amostras de quitosana 62% desacetilada (GD), como também,
 20 dos derivados de quitosana: *N*-succinil-quitosana 62% (GD), *N*-ftaloil-quitosana 62% (GD), 2-carboxibenzamido-quitosana 62% (GD) e *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% (GD) submetidas ao ensaio espectrofotométrico foram dialisadas e liofilizadas a priori.

25 A **Tabela 2** a seguir apresenta os valores obtidos da aplicação da fórmula da Absortividade molar (ϵ_{max}):

Molécula	Número de mols do Reagente por equivalente. amino grupo (mols)	λ máximo (nm)		Absortividade molar (ϵ_{max})
quitosana 60 GD	-	278,0	UVC	85,4
		239,0	UVC	323,0
quitosana 62% GD	-	278,0	UVC	136,9
		241,0	UVC	377,1
<i>N</i> -succinil-quitosana 62% GD	0,024	220,0	UVC	286,74
ácido ftálico	-	281,5	UVC	1.116,7
2-carboxibenzamido-quitosana	0,031	276,5	UVC	511,2

60 % GD		239,5	UVC	788,3
2-carboxibenzamido-quitosana 62% GD	0,030	275,5	UVC	558,9
		241,5	UVC	1.291,1
2-ftalimido-quitosana 60% GD	0,031	294,5	UVB	872,4
<i>N</i> -(<i>p</i> -metoxi- <i>trans</i> -cinamoil)-quitosana 62% GD	0,009	306,5	UVB	704,1
anidrido-(<i>p</i> -metoxi- <i>trans</i> -cinâmico)	-	289,5	UVB	1.550,6
		205,0	UVC	

TABELA 2

A **Figura 10** apresenta a determinação do λ máximo no espectro de absorbância de UV na faixa de 200nm a 400nm da molécula quitosana 60 e 62% GD (λ máximo= 278,0 e 241,0nm; meio ácido).

5 A **Figura 11** apresenta a determinação do λ máximo no espectro de absorbância de UV na faixa de 200nm a 400nm das moléculas 2-carboxibenzamido-quitosana 60% GD (λ máximo= 276,5 nm e 239,5 nm; meio ácido) e 2-carboxibenzamido-quitosana 62% GD (λ máximo= 275,5 nm e 241,5 nm; meio ácido).

10 A **Figura 12** apresenta a determinação do λ máximo no espectro de absorbância de UV na faixa de 200nm a 400nm da molécula 2-ftalimido-quitosana 60% GD (λ máximo= 294,5 nm; solvente: DMSO).

A **Figura 13** apresenta a determinação do λ máximo no espectro de absorbância de UV na faixa de 200nm a 400nm da molécula *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana 62% GD (λ máximo= 306,5 nm; meio ácido).

REIVINDICAÇÕES

1. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** caracterizado por compreender a reação por *N*-acilação ou *N*-alquilação de quitosana, apresentando grau de desacetilação variando entre 10% e 90%, com anidridos na proporção variando entre 1:1 a 1:4 p/p em presença de solvente orgânico prótipo ou aprótipo, em uma ou mais etapas; sendo que após a reação da quitosana e/ou seus derivados com os anidridos, o processo apresenta ainda, para os derivados sintetizados em meio prótipo, etapa de ajuste de pH da solução obtida para o intervalo entre 5,0 e 8,0.
2. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 1, caracterizado pelo fato do anidrido ser anidrido de ácido carboxílico de 2 átomos de carbono a 18 átomos de carbono.
3. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 2, caracterizado pelo fato do anidrido poder ser escolhido entre anidridos acético, propiônico, butírico, pentanóico, hexanóico, octanóico, decanóico, láurico, palmítico, benzóico, succínico, ftálico, oléico, cinâmico, *p*-metoxicinâmico, caféico, benzofênico (cetona difenilica), salicílico, *p*-aminobenzóico e seus derivados sintéticos, fenilpropenóico, *o*-hidroxibenzóico, antranilato, avobenzônico, octocrileno, triazol, ácido gálico e seus derivados, ácido urocânico, ácido 2-fenilglutárico e seus derivados, derivados sintéticos da cânfora benzilideno, ou suas misturas ou derivados desses.
4. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** segundo reivindicações 1 ou 3, caracterizado pelo fato do anidrido ser, preferencialmente, succínico, ftálico, *p*-metoxi-*trans*-cinâmico e/ou suas misturas.
5. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** segundo reivindicação 1, caracterizado pelo fato do grau de desacetilação da quitosana ser, preferencialmente, 60% e 62%.
6. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** segundo reivindicações 1 e 3, caracterizado pelo fato da proporção quitosana:anidrido succínico ser, preferencialmente, 1:1,5.
7. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** segundo reivindicações 1 e 3, caracterizado pelo fato da proporção quitosana:anidrido ftálico ser, preferencialmente, 1:2,7 ou 1:1,1.

8. **Processo para obtenção de derivados de quitosana** segundo reivindicações 1 e 3, caracterizado pelo fato da proporção quitosana:anidrido *p*-metoxi-*trans*-cinâmico ser, preferencialmente, 1:1,92.
- 5 9. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:
- (i) dissolução de quitosana em meio apropriado;
 - (ii) reação de quitosana com um ou mais anidridos em presença de solvente orgânico prótipo ou aprótipo;
 - (iii) agitação e repouso da solução obtida na etapa (ii);
 - 10 (iv) elevação do pH da solução para o intervalo entre 5,0 e 8,0; para os derivados sintetizados em meio prótipo;
 - (v) filtração do precipitado obtido na etapa (iv);
 - (vi) ressuspensão em água do precipitado obtido, em meio prótipo, em (v) e ajuste da solução para o pH desejado; ou secagem do precipitado obtido
 - 15 na etapa (v).
10. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a etapa (iv) ocorrer pela adição de carbonato de sódio, hidróxido de sódio ou suas misturas; preferencialmente, carbonato de sódio e/ou hidróxido de sódio.
- 20 11. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 9, caracterizado pelo fato dos derivados de quitosana obtidos, sintetizados em meio prótipo, apresentarem-se na forma de solução levemente ácida, básica, neutra ou na forma sólida.
- 25 12. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicações 1 ou 9, caracterizado pelo fato de, opcionalmente, realizar-se a reação entre moléculas de quitosana com compostos portadores de grupamentos que modificam a solubilidade da molécula.
- 30 13. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 12, caracterizado pelo fato do grupamento que torna a molécula mais hidrossolúvel poder ser escolhido entre: grupo hidroxila, succínico ou suas misturas; preferencialmente, succínico.
14. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 12, caracterizado pelo fato do grupamento que torna a molécula mais lipossolúvel poder ser escolhido entre: ftálico, grupo de derivados de ácido

graxos saturados, insaturados, de procedência animal ou vegetal que apresentam $C_4 - C_{18}$, preferencialmente, ácido láurico ou oléico.

- 5 15. **Processo para obtenção de derivados de quitosana**, segundo reivindicação 1, caracterizado pelo fato dos derivados poderem ser obtidos por processo de síntese de *N*-acil-graxos e *N*-alquil graxos, "*crosslinking*" desses polímeros ou ainda por reação enzimática.
- 10 16. **Derivados de quitosana** caracterizados por serem obtidos segundo reivindicações 1 a 15.
17. **Derivados de quitosana**, segundo reivindicação 16, caracterizados pelo fato de poderem ser 2-carboxibenzamido-quitosana, *N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-ftaloil-quitosana, *N*-succinil-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*O*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana e *N*-succinil-quitosana.
- 15 18. **Derivados de quitosana**, segundo reivindicação 16, caracterizados pelo fato de poder ser *N*-succinil-quitosana.
19. **Derivados de quitosana com capacidade fotoprotetora**, segundo reivindicações 16 e 17, caracterizados pelo fato de poderem ser *p*-metoxi-*trans*-cinamoil-quitosana, 2-carboxibenzamido-quitosana, *N*-ftaloil-quitosana, *N*-succinil-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana, *N*-2-carboxibenzamido-*N*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana e *N*-2-carboxibenzamido-*O*-(*p*-metoxi-*trans*-cinamoil)-quitosana.
- 20 20. **Composição farmacêutica** caracterizada por compreender um ou mais compostos obtidos segundo reivindicações 1 a 15, em veículo farmaceuticamente aceitável e apropriado, além de aditivos conhecidos do homem da técnica.
- 25 21. **Composição farmacêutica**, segundo reivindicação 20, caracterizada pelo fato de apresentar veículo apropriado para uso tópico, tanto hidrofílico, quanto lipofílico, ou anfótero.
- 30 22. **Composição farmacêutica**, segundo reivindicação 20, caracterizada pelo fato de poder apresentar-se através de formulações de sabonetes líquidos e/ou em pedra, loções, cremes, hidratantes, umectantes e filtros solares.
23. **Composição farmacêutica**, segundo reivindicação 20, caracterizada pelo fato de destinar-se ao tratamento capilar e/ou de pele.

24. **Composição cosmética**, caracterizada por compreender um ou mais compostos obtidos segundo reivindicações 1 a 15, em veículo aceitável e apropriado, além de aditivos conhecidos do homem da técnica.
- 5 25. **Composição cosmética** segundo reivindicação 24, caracterizada pelo fato de poder apresentar, além de veículo apropriado, solventes aquosos, solventes lipofílicos, agentes espessantes, polímeros, surfactantes, óleos sólidos, agentes hidratantes, umectantes, conservantes, modificadores de pH, corantes, flavorizantes, antioxidantes e vitaminas.
- 10 26. **Composição cosmética**, segundo reivindicação 24, caracterizada pelo fato de destinar-se ao tratamento capilar e/ou pele.
27. **Uso de derivados de quitosana** caracterizado pelo fato de empregarem-se compostos obtidos segundo reivindicações 1 a 15 em aplicações farmacêuticas, cosméticas, veterinárias e/ou em biomateriais, podendo apresentar propriedades fotoprotetoras.

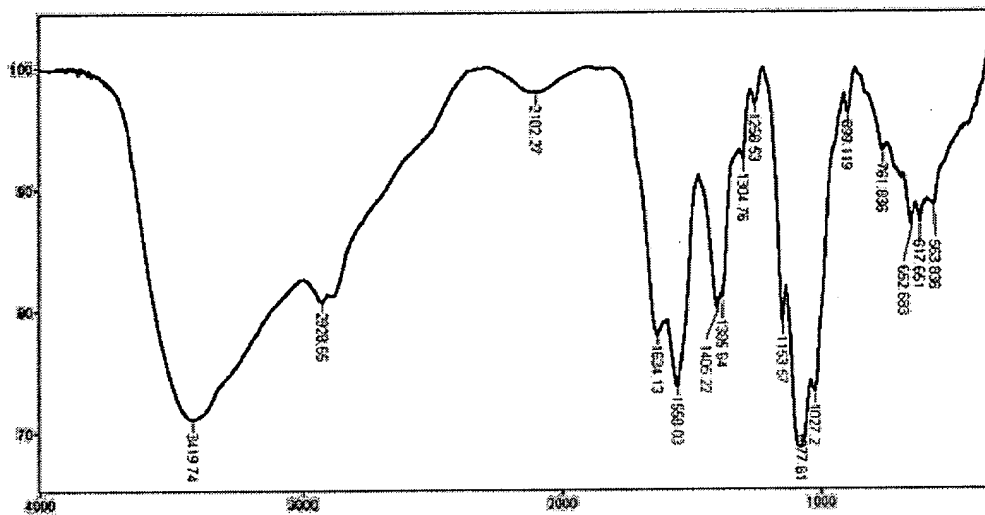


FIGURA 1

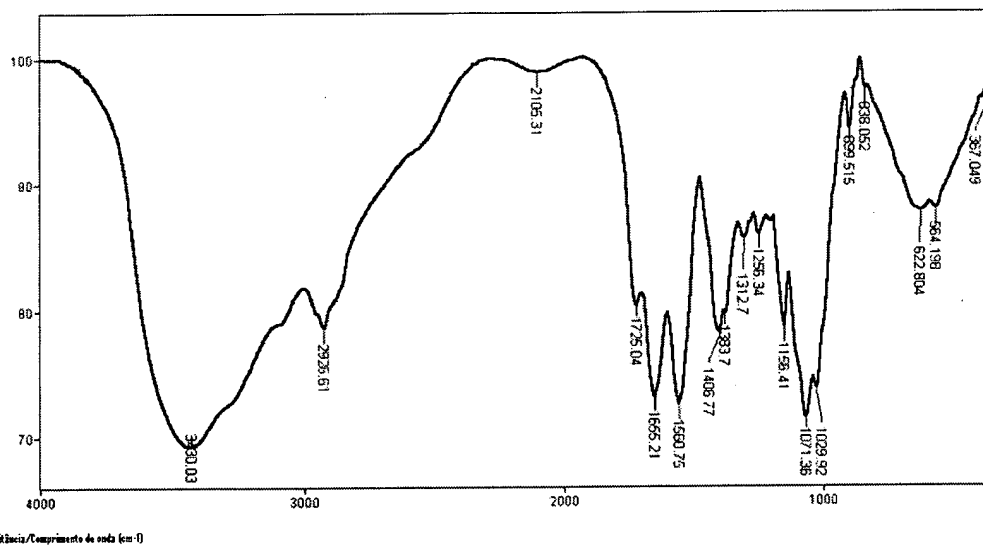


FIGURA 2

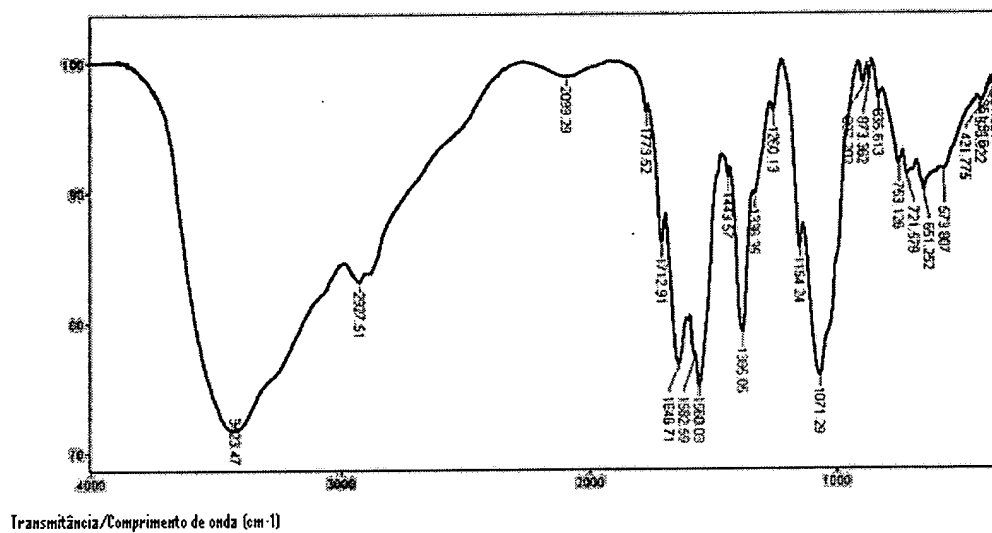


FIGURA 3

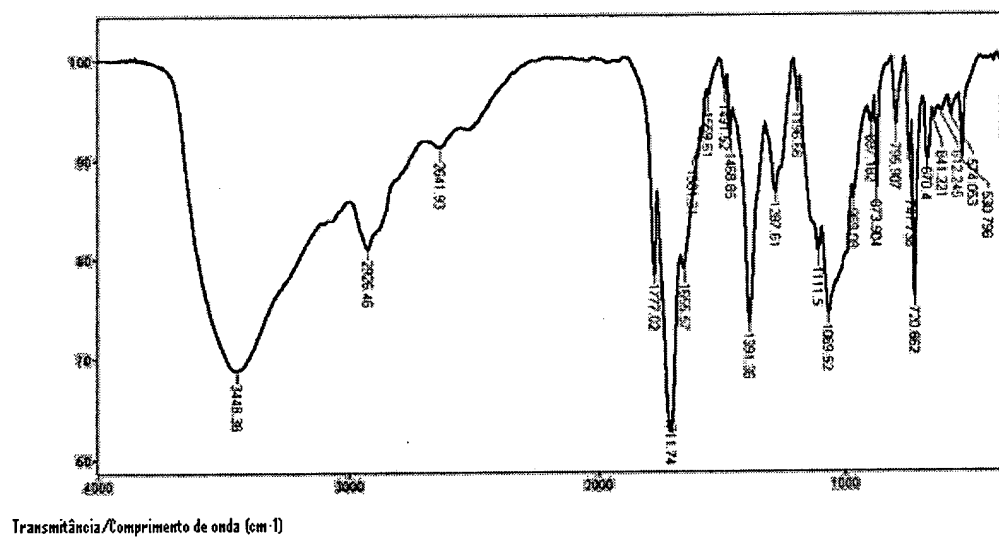
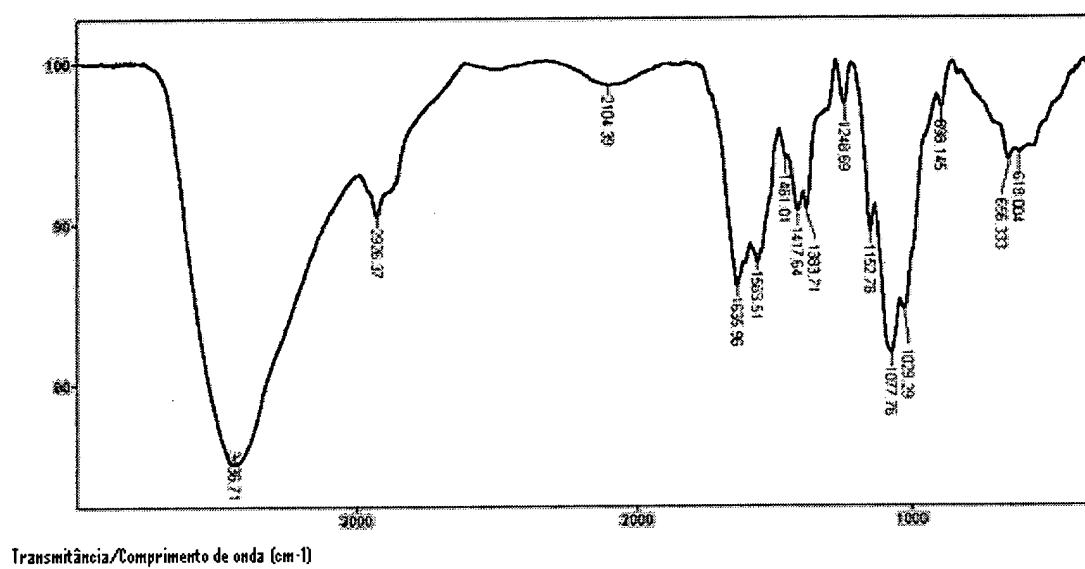
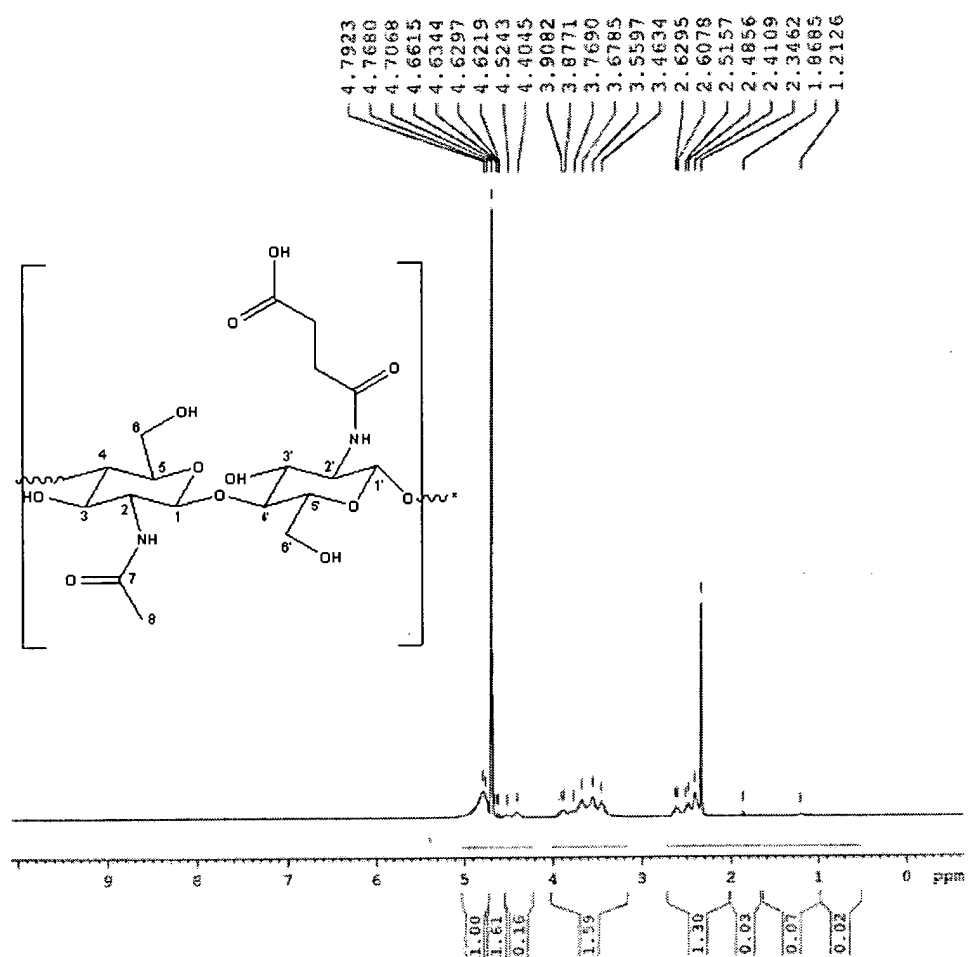


FIGURA 4

**FIGURA 5**

**FIGURA 6**

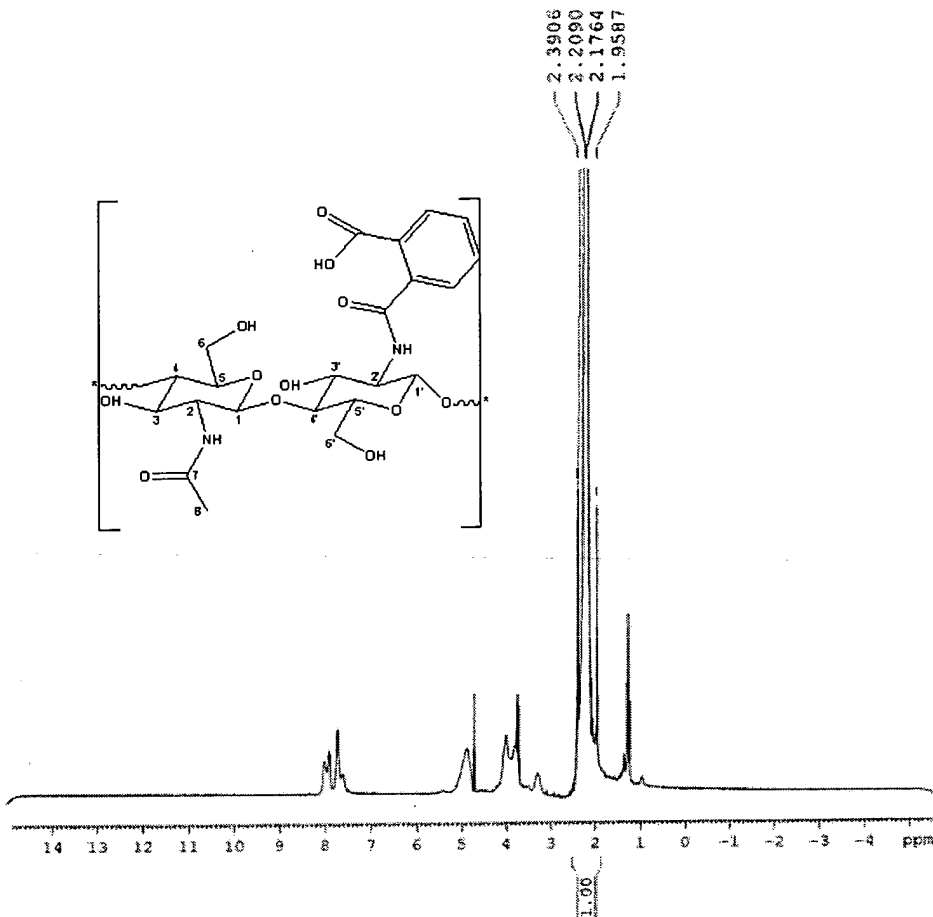
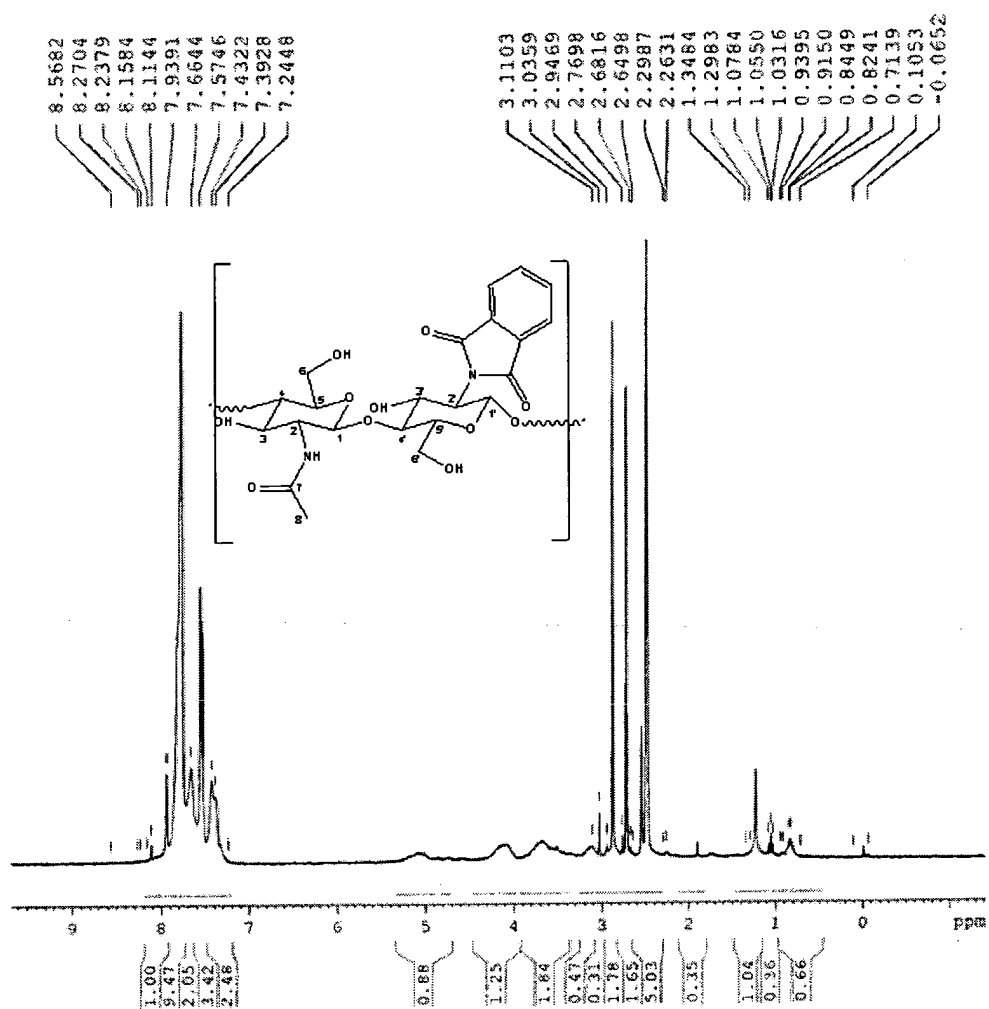
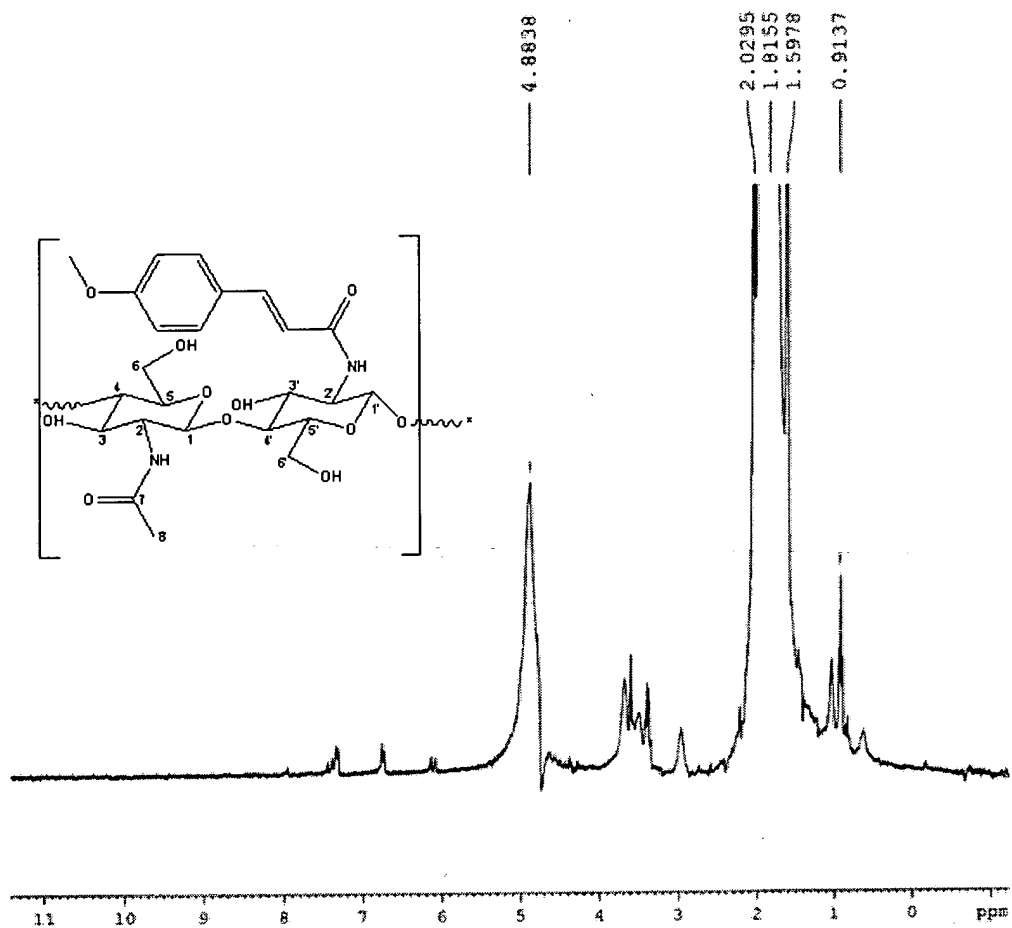
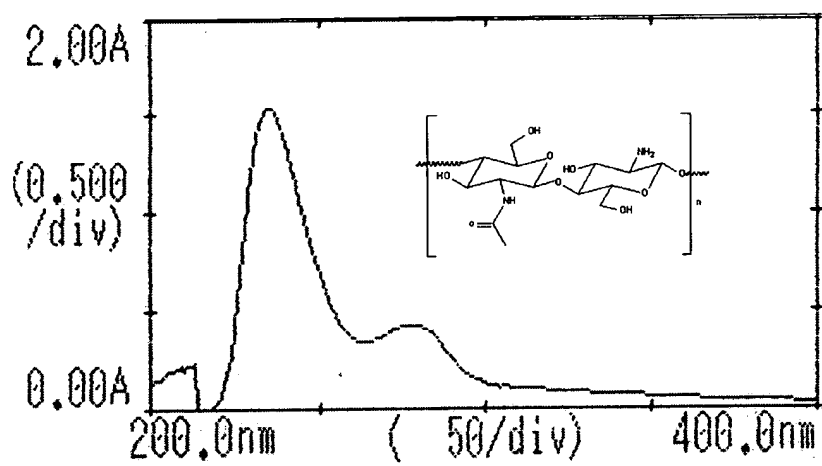
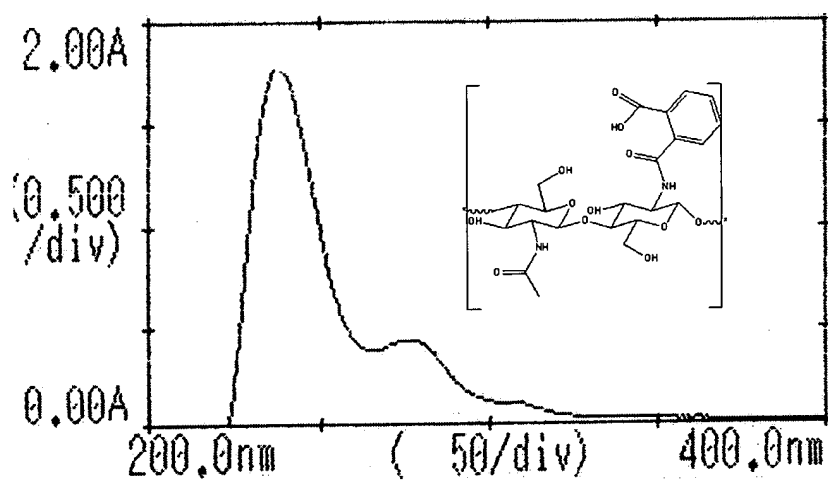
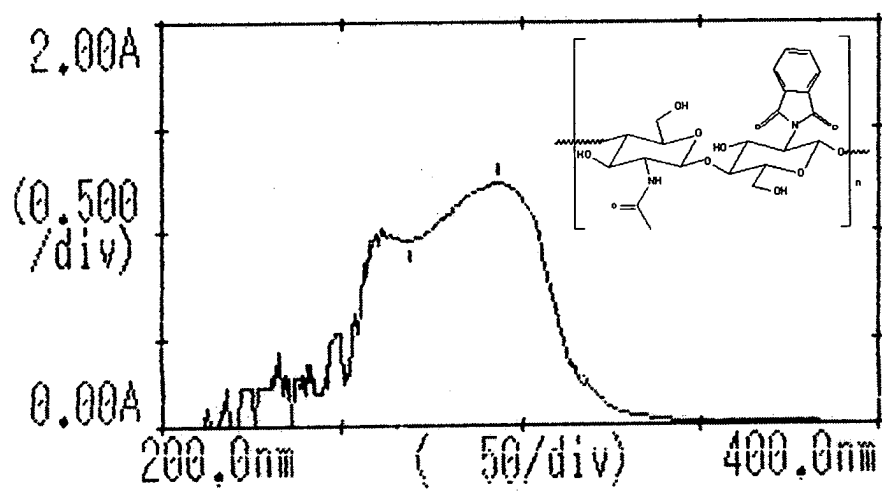
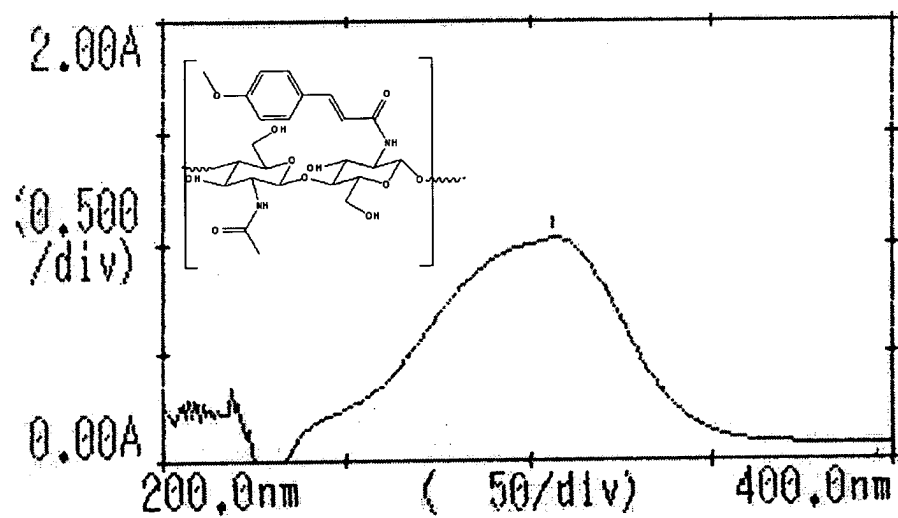


FIGURA 7

**FIGURA 8**

**FIGURA 9**

**FIGURA 10****FIGURA 11**

**FIGURA 12****FIGURA 13**

PI0804150-4

RESUMO**5 "PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE QUITOSANA, DERIVADOS DE QUITOSANA, DERIVADOS DE QUITOSANA COM CAPACIDADE FOTOPROTETORA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E USO"**

A presente patente de privilégio de invenção refere-se a processos de obtenção de derivados de quitosana, sendo que as moléculas originadas por estes processos podem apresentar capacidade fotoprotetora para aplicação cosmética, farmacêutica e/ou biomédica, veterinária e em biomateriais.