



ADRIANA PIRES VIEIRA

**QUITOSANA MODIFICADA QUIMICAMENTE COMO AGENTE NA
REMOÇÃO DE METAIS E CORANTES E LIBERAÇÃO CONTROLADA
DE FÁRMACOS**

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

ADRIANA PIRES VIEIRA

QUITOSANA MODIFICADA QUIMICAMENTE COMO AGENTE NA REMOÇÃO DE
METAIS E CORANTES E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

ORIENTADOR: PROF. DR. CLAUDIO AIROLDI

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
POR ADRIANA PIRES VIEIRA, E ORIENTADA PELO PROF. DR. CLAUDIO AIROLDI.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

V673q Vieira, Adriana Pires (1984-).
Quitosana modificada quimicamente como agente na
remoção de metais e corantes e liberação controlada de
fármacos / Adriana Pires Vieira. – Campinas, SP: [s.n.],
2012.

Orientador: Claudio Airoidi.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.

1. Quitosana. 2. Modificação química. 3. Sorção.
4. Liberação controlada de fármacos. I. Airoidi, Claudio.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Chemically modified chitosan as agent for removing metals and dyes, and controlled release of drugs

Palavras-chave em inglês:

Chitosan
Chemical modification
Sorption
Controlled release of drugs

Área de concentração: Química Inorgânica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Claudio Airoidi [Orientador]
Sirlane Aparecida Abreu Santana
Ronaldo Ferreira do Nascimento
Alviclér Magalhães
Pedro Luiz Onófrío Volpe

Data de defesa: 18/09/2012

Programa de pós-graduação: Química

*A meus pais João Batista e Cláudia Maria,
aos quais devo tudo que tenho e sou.*

*A glória de Deus é ocultar as coisas e a glória dos reis é pesquisá-las.
(Provérbios, 25:2)*

AGRADECIMENTOS

Seriam necessários alguns milênios de boas ações para agradecer a quantidade de vibrações positivas que recebi ao realizar esse trabalho. Entretanto quero deixar aqui registrado a minha gratidão àqueles que contribuíram de maneira mais direta.

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador Dr. Claudio Airoidi, pelo pronto acolhimento, pela confiança que depositou em mim ao ter aceitado orientar meu trabalho, pela paciência, presença, competência e inúmeras lições.

À professora Dra. Sirlane Santana não só pela orientação na iniciação científica e mestrado, mas também e, sobretudo, pelo apoio, confiança e amizade sempre presente.

Aos professores: Dr. Alvicler Magalhães, Dr. Pedro Corbi e Dr. Rogério Custódio pelas valiosas contribuições no exame de qualificação de área desse trabalho.

Aos professores constituintes da minha banca do exame geral de doutorado, Dr. Pedro Corbi, Dr. Tubino e Dr. Alvicler Magalhães.

Aos professores Dr. Pedro Volpe, Dr. Claudio Tormena, Dra. Carla Beatriz e Dr. Alvicler Magalhães, por terem dividido comigo valiosas experiências durante os estágios de docência.

Aos técnicos do Instituto de Química da Unicamp, Anderson (RMN), Raquel (DRX), Fabiane (TGA), Priscila (CNH), Daniel (MEV), pelo profissionalismo com que realizaram as análises em minhas amostras e principalmente a Dona Alice, pela figura doce e sempre prestativa no Lab A1-100.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Agradeço ao amigo Syed Badshah pela mãozinha, quer dizer, pela mãozona que me deu naquelas reações que insistiam em reagir errado!

À minha amiga Ana Lúcia Teixeira, com quem dividi moradia. Obrigada por ter confiado em mim e por ter me acolhido quando aqui cheguei. Obrigada pela amizade, carinho e por todas as aventuras que passamos juntas. Eu aprendi muito com você!

Aos meus amigos de laboratório, os quais tornaram os dias de trabalho muito mais divertidos, Vaeudo, Ramon, Lucas, Ricardo, Luelc, Irlene, Ana, Amanda, Cintia, Sérgio, Kaline, Elaine, Maurício, Fozia, Syed, Adnan, Khalid, Ali, Abduh, Cléo, Júlio, Newton e Natália. Foi muito bom conviver com vocês!

A todos os irmãos nordestinos que aqui conheci: Vaeudo, Ramon, Lucas, Ricardo, Thiaguim, Sérgio, Luelc, Irlene, Flamys, Lair, Janaína, Samuel, Olympio, Michel, Nego Chico, Gleyguestone, Sol, Lívia, Pedro, Gisele, Rômulo, Solânea, Martins, Cintia, José Tiago, Paula e aos que porventura eu tenha esquecido de citar. Sem dúvida vocês foram os culpados das tantas gargalhadas que dei! Obrigada por fazerem piada de tudo e inclusive de nada! Com vocês eu me senti em casa!

Aos irmãos do Grupo Espírita Aprendizes do Evangelho, sempre dispostos a estender a mão. Obrigada especialmente à Taci e à Sandra, vocês não me estenderam só uma mão, vocês me levantaram e me carregaram nos braços.

Às amigas que deixei em São Luís, Sâmia e Gabriela, pela torcida firme e forte!

A minha família em geral, que nunca deixou de se orgulhar de todas as minhas conquistas, especialmente a meus tios Manim e Graça e meus primos Newton, Vinicius e Soraia. Vocês também fazem parte dessa conquista!

E por fim a meu irmão Wilson, minha sobrinha Safira, e meus pais João Batista e Cláudia Maria. O que seria de mim se não fosse esse amor assim tão sem medidas! É a vocês que devo tudo que sou e é pra vocês que faço tudo o que faço!

E obrigada a Deus, que por onde eu ando, me presenteia com pessoas de bom coração, escuta as minhas preces e ainda tem uma imensa paciência comigo.

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome Adriana Pires Vieira
Email apiresvieira@gmail.com

Formação Acadêmica/Titulação

2009 – 2012 **Doutorado em ciências – com ênfase em Química Inorgânica.**

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas - SP, Brasil.

Orientador: Claudio Airoidi.

Bolsista do CNPq.

2007-2009

Mestrado em Química Analítica.

Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís - MA, Brasil.

Orientador (a): Sirlane Aparecida Abreu Santana.

Bolsista da CAPES.

2003-2007

Graduação em Química Bacharelado e Licenciatura.

Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís – MA, Brasil

Formação complementar

2012-2012

Calorimetry Summer School.

Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon.

Publicações

- 1 **Vieira, Adriana P.**; Badshah, Syed; Airoidi, Claudio. Ibufprofen-loaded chitosan and chemically modified chitosans - release features from tablet and film forms. *International Journal of Biological Macromolecules*, (2012) no prelo.
- 2 Moscofian, Andréa S.O.; Pires, Cléo T.G.V.M.T.; **Vieira, Adriana P.**; Airoidi, Claudio. Organofunctionalized magnesium phyllosilicates as mono- or

- bifunctional entities for industrial dyes removal. *RSC Advances*, 2 (2012) 3502-3511.
- 3 **Vieira, Adriana P.**; Santana, Sirlane A.A.; Bezerra, Cícero W.B.; Silva, Hildo A.S.; Chaves, José A.P.; Melo, J.P.M.; Silva Filho, Edson C.; Airoidi, Claudio. Removal of textile dyes from aqueous solution by babassu coconut epicarp (*Orbignya speciosa*). *Chemical Engineering Journal*, 173 (2011) 334-340.
 - 4 Chaves, José A.P.; Bezerra, Cícero Wellington B.; Silva, Hildo A.S.; Santana, Sirlane A.A.; **Vieira, Adriana P.**; de Souza, Antônio G. Estudos Cinéticos, Isotérmicos e Termodinâmicos Referentes à Adsorção do Corante Têxtil Rubi 2G Dianix sobre Quitosana. *Química dos Materiais*, 1 (2011) 13-20.
 - 5 **Vieira, Adriana P.**; Santana, Sirlane A.A.; Bezerra, Cícero W.B.; Silva, Hildo A.S.; Chaves, José A.P.; Melo, J.C.P.; Silva Filho, Edson C.; Airoidi, Claudio. Epicarp and Mesocarp of Babassu (*Orbignya speciosa*): Characterization and Application in Copper Phtalocyanine Dye Removal. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22 (2011) 21-29.
 - 6 Santana, Sirlane A.A.; **Vieira, Adriana P.**; da Silva Filho, Edson C.; Melo, Júlio C.P.; Airoidi, Claudio. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption. *Journal of Hazardous Materials*, 174 (2010) 714-719.
 - 7 **Vieira, Adriana P.**; Santana, Sirlane A.A.; Bezerra, Cícero W.B.; Silva, Hildo A.S.; de Melo, Júlio C.P.; da Silva Filho, Edson C.; Airoidi, Claudio. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp. *Chemical Engineering Journal*, 161 (2010) 99-105.
 - 8 **Vieira, Adriana P.**; Santana, Sirlane A.A.; Bezerra, Cícero W.B.; Silva, Hildo A.S.; Chaves, José A.P.; de Melo, Júlio C.P.; da Silva Filho, Edson C.; Airoidi, Claudio. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp. *Journal of Hazardous Materials*, 166 (2009) 1272-1278.
 - 9 Chaves, José A.P.; Santana, Sirlane A.A.; Schultz, Mário S.; Silva, Hildo A.S.; Penha, Rosiane S.; **Vieira, Adriana P.**; de Souza, Antônio G.; Bezerra, Cícero

- Wellington B. Removal of the Textile Dye Indanthrene Olive Green from Aqueous Solution Using Chitosan. *Adsorption Science & Technology*, 27 (2009) 947-964.
- 10 Chaves, José A.P.; Souza, Antonio G.; Bezerra, Cícero, W.B.; Silva, Hildo A.S.; Santana, Sirlane A.A.; **Vieira, Adriana P.**; Schultz, Mario S. Isotermas de Adsorção de Diferentes Corantes Têxteis sobre Quitosana. *Química no Brasil*, 2 (2008) 37-40.
- 11 Chaves, José A.P.; **Vieira, Adriana P.**; Silva, Hildo A.S.; Santana, Sirlane A.A.; Souza, Antonio G.; Bezerra, Cícero W. B. Remoção do corante têxtil turquesa G 133% remazol de soluções aquosas por quitosana: cinética, termodinâmica e isoterma. *Revista Inovação*, 8 (2008) 49-52.
-

Patentes

- 1 Airoldi, Claudio; Santana, Sirlane A.A.; **Vieira, Adriana P.**; Silva Filho, Edson C.; Melo, Júlio C.P.; Bezerra, Cícero W. B.; Silva, Hildo A.S. Processo de preparação de mesocarpo do coco babaçu quimicamente modificado; Mesocarpo de babaçu quimicamente modificado, processo de remoção de íons metálicos em soluções hidroetanólicas e uso do mesocarpo do coco babaçu quimicamente modificado. **2010**. PI1004478-7.

RESUMO

Título: QUITOSANA MODIFICADA QUIMICAMENTE COMO AGENTE NA REMOÇÃO DE METAIS E CORANTES E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

Aluno: Adriana Pires Vieira

Orientador: Claudio Airoidi

Palavras-chave: quitosana; modificação química; sorção; liberação controlada de fármacos.

O biopolímero quitosana foi modificado quimicamente a fim de se potencializar suas propriedades. Duas sequências de reações foram realizadas: i) imobilização do metil acrilato seguido da cisteamina, obtendo-se os materiais QMA e QMAC, e ii) imobilização envolvendo o etilenossulfeto, acrilato de metila e cisteamina, obtendo-se os materiais, QE, QEMA e QEMAC. As estruturas correspondentes foram caracterizadas por análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear no estado sólido ^{13}C , termogravimetria, difração de raios X e microscopia eletrônica de varredura. Os novos biopolímeros foram testados para a aplicação em sorção dos cátions de chumbo e cádmio e também do corante aniônico azul reativo e do catiônico verde brilhante. Também foram aplicados para a imobilização e liberação controlada do fármaco ibuprofeno. Os novos biopolímeros obtidos mostraram-se bons sorventes frente aos cátions metálicos e ao corante aniônico. No estudo de cinética de sorção foram utilizadas as equações de pseudo primeira e segunda ordens a fim de verificar o mecanismo que envolve o processo, sendo que o de segunda ordem mostrou-se o mais adequado. Nos experimentos isotérmicos foram utilizadas as equações de Langmuir e Freundlich, onde o modelo de Langmuir foi o que apresentou melhor ajuste. Os materiais também foram utilizados para imobilização e liberação controlada do fármaco, na forma de pastilhas e filmes reticulados com glutaraldeído. Os experimentos mostraram que a liberação é sensível ao pH. As quitosanas quimicamente modificadas permitiram a redução da liberação do fármaco no fluido gástrico, uma vez que os grupos funcionais presentes causam uma diminuição na taxa de intumescimento a pH 1,2, em contraste com o comportamento ocorrido em pH 7,4 que simula o fluido intestinal, onde há um aumento na taxa de intumescimento. Em tais condições a carga negativa do ibuprofeno é eletrostaticamente repelida pela superfície negativa dos derivados da quitosana.

ABSTRACT

Title: CHEMICALLY MODIFIED CHITOSAN AS AGENT FOR REMOVING METALS AND DYES AND CONTROLLED RELEASE OF DRUGS.

Author: Adriana Pires Vieira

Supervisor: Claudio Airoidi

Keywords: Chitosan, chemical modification, sorption, controlled release of drugs

The chitosan biopolymer is chemically modified in order to enhance its properties. Two sequences of reactions were carried out: i) immobilization of methyl acrylate followed by cysteamine to yield materials QMA and QMAC, and ii) immobilization ethylene sulfide, methyl acrylate and cysteamine to yield materials QE, QEMA, QEMAC. The corresponding structures were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance in solid state ^{13}C NMR, thermogravimetry, X-ray diffraction and scanning electron microscopy. The new polymers were tested for use in sorption of cations of lead and cadmium and also reactive blue dye anionic and cationic bright green. Were also applied to the immobilization and controlled release of drugs using ibuprofen as a model drug. The new polymers obtained proved to be good sorbents for the metallic cations and the anionic dye. In the sorption kinetics study were used equations first and second pseudo order to verify the mechanism that involves the process, and the second order proved to be the most appropriate. In isothermal experiments were used Langmuir and Freundlich equations, where the Langmuir model showed the best fit. The materials were also used for immobilization and controlled release of the drug in the form of tablets and film crosslinked with glutaraldehyde. The experiments show that the release is pH sensitive. The chemically modified chitosans possible to reduce the release of the drug in the gastric fluid, because functional groups present cause a decrease in swelling rate at pH 1.2. In contrast to the behavior that occurred at pH 7.4 simulated intestinal fluid, where there is an increase in the rate of swelling. Under such conditions the negative charge of ibuprofen is repelled electrostatically by the negative surface of the derivatives of chitosan.

ÍNDICE

	LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xxvii
	LISTA DE TABELAS	xxix
	LISTA DE FIGURAS	xxxii
1.	INTRODUÇÃO	1
2.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	5
2.1	Quitosana	5
2.1.1	Aplicações da quitosana.....	8
2.1.2	Modificações químicas na quitosana.....	9
2.2	Sorção de íons metálicos e corantes	14
2.2.1	Poluição por chumbo, cádmio e corantes.....	14
2.2.2	Sorção.....	16
2.2.2.1	<i>Isotermas de sorção</i>	17
2.2.2.2	<i>Cinética de sorção</i>	20
2.2.3	Quitosana como sorvente.....	21
2.3	Liberación controladas de fármacos	22
2.3.1	Ibuprofeno.....	26
2.3.2	O uso da quitosana na liberación controlada de fármacos.....	27
3.	OBJETIVOS	29
4.	PARTE EXPERIMENTAL	31
4.1	Reagentes	31
4.2	Síntese das Quitosanas modificadas	31
4.2.1	Modificação da quitosana com acrilato de metila e cisteamina.....	31
4.2.2	Modificação da quitosana com etilenossulfeto, acrilato de metila e cisteamina.....	33
4.3	Caracterização dos biopolímeros	35
4.3.1	Técnicas de caracterização.....	35
4.3.1.1	<i>Análise elementar</i>	35
4.3.1.2	<i>Espectroscopia na região do infravermelho</i>	35
4.3.1.3	<i>Ressonância magnética nuclear no estado sólido</i>	35

4.3.1.4	<i>Difratometria de raios X</i>	36
4.3.1.5	<i>Termogravimetria</i>	36
4.3.1.6	<i>Microscopia eletrônica de varredura</i>	36
4.3.2	Solubilidade.....	36
4.3.3	Ponto de carga zero.....	37
4.4	Aplicação em sorção de íons metálicos e corantes	37
4.4.1	Influência do pH.....	39
4.4.2	Cinética de sorção.....	39
4.4.3	Isotermas de sorção.....	40
4.4.4	Dessorção.....	40
4.5	Aplicação em carregamento e liberação controlada de fármacos ..	41
4.5.1	Carregamento das matrizes em forma de pastilha.....	41
4.5.2	Carregamento das matrizes em forma de filmes.....	41
4.5.3	Determinação da quantidade de fármaco incorporada nos biopolímeros.....	42
4.5.4	Preparação dos fluidos gástrico (SGF) e intestinal simulados (SIF).....	42
4.5.5	Taxa de Intumescimento.....	42
4.5.6	Liberação do fármaco.....	43
5.	RESULTADOS	45
5.1	Caracterização dos biopolímeros sintetizados	45
5.1.1	Análise Elementar.....	45
5.1.2	Espectroscopia na região do Infravermelho.....	46
5.1.3	Ressonância magnética nuclear.....	49
5.1.4	Difratometria de raios X.....	51
5.1.5	Termogravimetria.....	52
5.1.6	Microscopia eletrônica de varredura.....	56
5.1.7	Solubilidade.....	58
5.1.8	Ponto de carga zero.....	58
5.2	Sorção de íons metálicos	59
5.2.1	Influência do pH na sorção dos íons metálicos.....	59
5.2.2	Cinética de sorção dos íons metálicos.....	61

5.2.3	Isotermas de sorção dos íons metálicos.....	67
5.2.4	Infravermelho dos biopolímeros carregadas com íons metálicos.....	73
5.2.5	Dessorção dos cátions metálicos.....	77
5.3	Sorção de corantes.....	78
5.3.1	Cinética de sorção dos corantes.....	78
5.3.2	Isotermas de sorção dos corantes.....	83
5.4	Aplicação em carregamento e liberação controlada de fármacos..	88
5.4.1	Caracterização das matrizes carregadas.....	89
5.4.1.2	<i>Termogravimetria das matrizes carregadas com fármacos.....</i>	<i>89</i>
5.4.1.3	<i>Microscopia eletrônica de varredura dos filmes carregados com fármacos.....</i>	<i>94</i>
5.4.2	Taxa de intumescimento.....	95
5.4.3	Liberação do fármaco.....	97
6.	CONCLUSÃO.....	103
7.	REFERÊNCIAS.....	105

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Q	<i>Quitosana</i>
QMA	<i>Quitosana modificada com acrilato de metila</i>
QMAC	<i>QMA modificada com cisteamina</i>
QE	<i>Quitosana modificada com etilenossulfeto</i>
QEMA	<i>QE modificada com acrilato de metila</i>
QEMAC	<i>QEMA modificada com cisteamina</i>
Qfil	<i>Filme de quitosana reticulado com glutaraldeído</i>
QMAfil	<i>Filme de QMA reticulado com glutaraldeído</i>
QMACfil	<i>Filme de QMAC reticulado com glutaraldeído</i>
Qfil/Ib	<i>Filme de Q reticulado com glutaraldeído e com o ibuprofeno incorporado</i>
QMAfil/Ib	<i>Filme de QMA reticulado com glutaraldeído e com o ibuprofeno incorporado</i>
QMACfil/Ib	<i>Filme de QMAC reticulado com glutaraldeído e com o ibuprofeno incorporado</i>
AR 15	<i>Azul reativo 15</i>
VB	<i>Verde brilhante</i>
N_f	<i>Quantidade sorvida</i>
N_i	<i>Número de moles inicial</i>
N_s	<i>Número de moles do sobrenadante</i>
m	<i>Massa</i>
N^S	<i>Quantidade máxima de sorção de Langmuir</i>
K_L	<i>Constante de sorção da isoterma de Langmuir</i>
K_F	<i>Constante de sorção da isoterma de Freundlich</i>
R_L	<i>Fator de separação da isoterma de Langmuir</i>
N	<i>Fator de heterogeneidade da isoterma de Freundlich</i>
C_s	<i>Concentração no sobrenadante</i>
C_i	<i>Concentração inicial</i>
N_t	<i>Quantidade sorvida no tempo t</i>
N_e	<i>Quantidade sorvida no equilíbrio</i>
k_f	<i>Constante de velocidade de pseudo primeira ordem</i>
k_s	<i>Constante de velocidade de pseudo segunda ordem</i>

h	<i>Velocidade inicial – pseudo segunda ordem</i>
pH_{PCZ}	<i>Ponto de carga zero</i>
SIF	<i>Fluido intestinal simulado</i>
SGF	<i>Fluido gástrico simulado</i>
t	<i>Tempo</i>
TI	<i>Taxa de intumescimento</i>
m_t	<i>Massa no tempo t</i>
m_i	<i>Massa inicial</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	<i>Características do ibuprofeno.....</i>	27
Tabela 2.	<i>Porcentagem e quantidade molar de carbono (C), nitrogênio (N) e enxofre (S) e relação carbono/nitrogênio (C/N) e carbono/enxofre (C/S) para a quitosana (Q) e derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	45
Tabela 3.	<i>Variação da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) da quitosana e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	54
Tabela 4.	<i>Solubilidade da quitosana (Q) e seus derivados.....</i>	58
Tabela 5.	<i>Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos cinéticos de pseudo primeira e segunda ordens para a sorção de chumbo (Pb^{2+}) e cádmio (Cd^{2+}) para a quitosana (Q) e os derivadas QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC</i>	66
Tabela 6.	<i>Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos de isothermas de Langmuir e Freundlich para a sorção dos metais chumbo (Pb^{2+}) e cádmio (Cd^{2+}) para a quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	72
Tabela 7.	<i>Porcentagem de dessorção de cátions chumbo (Pb^{2+}) e cádmio (Cd^{2+}) através de EDTA em várias concentrações, para a quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	77
Tabela 8.	<i>Reutilização por três ciclos dos biopolímeros regenerados Q, QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	78
Tabela 9.	<i>Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos cinéticos de pseudo primeira e segunda ordem para a sorção dos corantes azul reativo 15 (AR) e verde brilhante (VB) com quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC,</i>	

	<i>QE, QEMA e QEMAC.....</i>	82
Tabela 10.	<i>Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos de isothermas de Langmuir e Freundlich para a sorção dos corantes azul reativo (AR) e verde brilhante (VB), com quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.....</i>	87
Tabela 11.	<i>Varição da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) dos biomateriais em forma de filme e com o fármaco incorporado.....</i>	91
Tabela 12.	<i>Varição da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) dos biomateriais em forma de pastilhas e com o fármaco incorporado.....</i>	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	<i>Representação esquemática da celulose (A) e da quitina (NHCOCH₃> NH₂) ou quitosana (NH₂> NHCOCH₃) (B).....</i>	6
Figura 2.	<i>Reação de desacetilação da quitina.....</i>	7
Figura 3.	<i>Reação de reticulação da quitosana com glutaraldeído.....</i>	11
Figura 4.	<i>Reação de acilação da quitosana com anidrido succínico.....</i>	12
Figura 5.	<i>Esquema de reação da quitosana com ácido tioglicólico.....</i>	13
Figura 6.	<i>Tipos possíveis de isotermas de sorção.....</i>	18
Figura 7.	<i>Comparação entre o sistema de liberação controlada e o convencional.....</i>	23
Figura 8.	<i>Esquema de liberação do fármaco através de uma matriz hidrofílica.....</i>	25
Figura 9.	<i>Esquema de liberação do fármaco através de uma matriz hidrofóbica.....</i>	25
Figura 10.	<i>Estrutura química do ibuprofeno.....</i>	26
Figura 11.	<i>Reações de modificação da quitosana com acrilato de metila e cisteamina.....</i>	32
Figura 12.	<i>Reação de modificação da quitosana com etilenossulfeto e reações subseqüentes com acrilato de metila e cisteamina.....</i>	34
Figura 13.	<i>Estruturas químicas dos corantes azul reativo 15 (A) e do verde brilhante (B).....</i>	38
Figura 14.	<i>Espectros na região do infravermelho da quitosana (a) e seus derivados QMA (b) e QMAC (c).....</i>	47
Figura 15.	<i>Espectros na região do infravermelho da quitosana (a) e seu derivado QE (b), QEMA (c) e QEMAC (d).....</i>	48
Figura 16.	<i>Ressonância magnética nuclear de ¹³C para a quitosana (a) e seus derivados QMA (b), QMAC (c).....</i>	49
Figura 17.	<i>Ressonância magnética nuclear de ¹³C para a quitosana (a) e seus derivados QE (b), QEMA (c) e QEMAC (d).....</i>	50

Figura 18.	<i>Difratogramas de raios X da quitosana (a) e seus derivados QMA (b), QMAC (c), QE (d), QEMA (e) e QEMAC (f).....</i>	52
Figura 19.	<i>Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana (a), QMA (b) e QMAC (c).....</i>	53
Figura 20.	<i>Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana (a), QE (b) e QEMA (c) e QEMAC (d).....</i>	55
Figura 21.	<i>Imagens de microscopia eletrônica de varredura da quitosana (a), QMA (b), QMAC (c), QE (d), QEMA (e) e QEMAC (f).....</i>	57
Figura 22.	<i>Ponto de carga zero (pH_{pcz}) para os materiais Q (\blacktriangleleft), QE (\blacklozenge), QEMA (\blacktriangle), QEMAC (\blacktriangledown), QMA (\blacksquare), QMAC (\bullet).....</i>	59
Figura 23.	<i>Influência do pH na sorção de Cd^{2+} (A) e Pb^{2+} (B) pelos biopolímeros Q (\blacktriangleleft), QE (\blacklozenge), QEMA (\blacktriangle), QEMAC (\blacktriangledown), QMA (\blacksquare), QMAC (\bullet).....</i>	60
Figura 24.	<i>Cinética de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	62
Figura 25.	<i>Cinética de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	63
Figura 26.	<i>Cinética de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	64
Figura 27.	<i>Isotermas de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	68
Figura 28.	<i>Isotermas de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	69
Figura 29.	<i>Isotermas de sorção de Cd^{2+} (\blacksquare) e Pb^{2+} (\bullet) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	70

Figura 30.	<i>Espectros de infravermelho da quitosana (A-a) e QMA (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).....</i>	74
Figura 31.	<i>Espectros de infravermelho do QMAC (A-a) e QE (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).....</i>	75
Figura 32.	<i>Espectros de infravermelho do QEMA (A-a) e QEMAC (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).....</i>	76
Figura 33.	<i>Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	79
Figura 34.	<i>Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	80
Figura 35.	<i>Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).....</i>	81
Figura 36.	<i>Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	84
Figura 37.	<i>Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	85
Figura 38.	<i>Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).....</i>	86
Figura 39.	<i>Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da quitosana (a), em forma de fime, Qfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno Qfil/Ib (c).....</i>	89

Figura 40.	<i>Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da QMA (a), em forma de filme QMAfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno QMAfil/lb (c).....</i>	90
Figura 41.	<i>Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da QMAC (a), em forma de filme QMACfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno QMACfil/lb (c).....</i>	90
Figura 42.	<i>Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana/lb (a), QE/lb (b) e QEMA/lb (c) e QEMAC/lb.....</i>	92
Figura 43.	<i>Imagens de MEV dos filmes dos biopolímeros Qfil, QMAfil e QMACfil reticulados com glutaraldeído, antes e depois do carregamento do ibuprofeno.....</i>	94
Figura 44.	<i>Taxa de intumescimento dos biopolímeros em forma de filmes: Quitosana (■) QMA (●) e QMAC (▲) em função do tempo.....</i>	96
Figura 45.	<i>Taxa de intumescimento dos biopolímeros em forma de pastilhas para Quitosana (■), QE (●), QEMA (▲) e QEMAC (◆) em função do tempo.....</i>	97
Figura 46.	<i>Liberação do fármaco ibuprofeno pelas matrizes em forma de filmes: Quitosana (■) QMA (●) e QMAC (▲) em função do tempo.....</i>	98
Figura 47.	<i>Liberação do fármaco ibuprofeno pelas matrizes em forma de pastilhas: Quitosana (■), QE (●), QEMA (▲) e QEMAC (◆) em função do tempo.....</i>	99
Figura 48.	<i>Proposta sobre a interação entre o ibuprofeno e a quitosana modificada quimicamente (QEMA).....</i>	100

1. INTRODUÇÃO

As modificações de materiais sensíveis a reações, que têm suas propriedades alteradas, são normalmente direcionadas para algumas aplicações, tanto do ponto de vista acadêmico como tecnológico. Nesse sentido, os materiais poliméricos orgânicos de baixo custo e abundantes na natureza vêm sendo bastante utilizados nesses tipos de estudos. Dentre esses se destacam os polímeros como a celulose e a quitina, que são extremamente abundantes na natureza e que são utilizados como matrizes nas mais diversas aplicações [1,2].

A quitina merece especial atenção por ser o precursor da quitosana, que possui aplicações multidimensionais que variam desde a área alimentícia, como em biotecnologia, ciência dos materiais, produtos farmacêuticos, agricultura, proteção ambiental etc [3]. Consiste no principal componente de exoesqueletos e cutículas de crustáceos e insetos, ocorrendo também nas paredes celulares da maioria dos fungos, podendo ainda, ser encontrada em algumas algas marinhas. A quitosana é geralmente obtida através do tratamento alcalino de desacetilação da quitina, o qual transforma o grupo acetamida da quitina em um grupo amina [2].

O grupo acetamida é menos reativo do que o grupo amina da quitosana, o que a torna mais interessante do ponto de vista da síntese de materiais modificados, pois permite modificações seletivas devido às diferenças de reatividade do grupo amina e das hidroxilas presentes na quitosana [4].

Nesse sentido, se podem agregar à quitosana outros grupos funcionais a fim de transformar suas propriedades de acordo com a aplicação a que se destina. A maioria das propriedades da quitosana se deve à quantidade de grupos amina, os quais em pH baixo sofrem protonação ($-\text{NH}_3^+$), tornando-a um polieletrólito catiônico solúvel [2]. A quitosana possui propriedades como a biocompatibilidade, biodegradabilidade e atoxidade. Em virtude dessas características, suas aplicações são voltadas para inúmeras áreas como a de cosméticos, pele artificial, suplementos alimentares, oftalmológicos, liberação controlada de fármacos, agente antibacteriano,

anticoagulante sanguíneo e no tratamento de efluentes para remover metais e corantes [5].

Essas propriedades, como já foram mencionadas, podem ser transformadas a fim de aumentar ou inibir determinada característica da quitosana de acordo com a finalidade que se deseja, devido à alta reatividade dos grupos amina e hidroxila em sua estrutura, que permitem diversas modificações químicas como a acilação, sulfonação, copolimerização, reticulação etc [6].

No que se refere à aplicação em tratamento ambiental, inúmeras pesquisas têm demonstrado a eficiência da quitosana como sorvente de cátions metálicos e corantes [7,8]. A remoção desses tipos de espécies nos meios aquáticos é extremamente importante, visto que os mesmos são prejudiciais ao meio ambiente. Por exemplo, cátions metálicos como os de cádmio são extremamente tóxicos mesmo em pequenas concentrações, o que pode causar severos danos aos órgãos vitais e tecidos do corpo, como o fígado, testículos, sistema imunológico, sistema nervoso central e sangue [9]. O cátion de chumbo em concentração maior que $0,05 \mu\text{g cm}^{-3}$ pode causar distúrbios mentais como retardamento e danos cerebrais permanentes [10]. A poluição por corantes é caracterizada pela alta demanda bioquímica e química de oxigênio, além da alta toxidez devido à presença de compostos fenólicos clorados e derivados sulfônicos [7].

Determinados derivados da quitosana, obtidos através da modificação química, são capazes de aumentar a eficiência da remoção de espécies como os metais tóxicos e corantes. Isso ocorre porque a modificação química permite a introdução de outros grupos funcionais que adicionam ao biopolímero centros de interação com diversas espécies [9,11-19].

Outra aplicação para a quitosana que vem ganhando destaque no cenário acadêmico é a sua utilização como matriz para carregar e liberar controladamente fármacos [20]. A utilização de materiais poliméricos capazes de formar hidrogéis como é o caso da quitosana, para liberação controlada de fármacos, tem sido uma

alternativa eficiente. O biopolímero combinado ao fármaco, quando em contato com fluidos biológicos sofre inchamento e em consequência libera o fármaco. Essa liberação pode ser controlada por fatores físico-químicos do organismo como pH, temperatura e força iônica [21].

Um fármaco utilizado como um anti-inflamatório não esteróidal é o ibuprofeno, o qual é utilizado para o alívio sintomático de dor de cabeça, mialgias, osteoartrite, dismenorréia, luxações e fraturas, febre e alívio da dor aguda ou crônica associada à reação inflamatória [22]. A inconveniência de anti-inflamatórios não esteróidais está frequentemente associado às complicações gastrointestinais, pois cerca de 15 a 30 % dos pacientes que usam esses medicamentos por um longo tempo possuem úlceras gastrointestinais e hemorragias, além de disfunção renal [23]. Desta forma, surge a necessidade de minimizar estes efeitos adversos e prolongar a sua ação inflamatória, onde a entrega direcionada desse fármaco através de matrizes como a quitosana ou derivados da quitosana, pode ajudar a reduzir os efeitos colaterais [24-27].

Assim, as pesquisas desse trabalho são direcionadas no sentido de buscar novos materiais derivados a partir da quitosana que possam ser aplicados como sorventes de poluentes aquáticos como metais ou corantes e ainda que possam ser utilizados como carreadores de fármacos nos quais possam controlar a sua liberação no organismo.

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

2.1 Quitosana

A quitosana é derivada da quitina, a qual é um dos biopolímeros mais abundantes na natureza, encontrado principalmente na carapaça de crustáceos, insetos, moluscos e na parede celular de fungos. Trata-se de um polissacarídeo constituído por uma sequência linear de açúcares monoméricos do tipo β -(1-4)2-acetamido-2-desoxi-D-glicose(N-acetilglicosamina) apresentando, assim, estrutura semelhante à das fibras de celulose, diferindo apenas pelos grupos hidroxilas localizados na posição dois, que são substituídos na quitina por grupos acetamido [28].

A quitina foi descoberta em 1811 pelo pesquisador Henri Braconnot, quando o mesmo estudava substâncias derivadas do fungo *Agaricus volvaceus*. As análises químicas do material mostraram que a nova substância insolúvel encontrada era diferente daquela contida na madeira e denominou-a fungina [29]. Doze anos depois, em 1823, Odier relatou que havia encontrado a mesma substância a partir das carapaças de insetos e a chamou de quitina, do grego khitón que significa caixa de proteção, no entanto, não observou a presença de nitrogênio em sua estrutura [30].

Odier também observou a presença dessa substância nas carapaças de caranguejos e sugeriu que ela seria o material básico na formação dos exoesqueletos de insetos e possivelmente dos aracnídeos. Em 1834, finalmente a presença de nitrogênio na estrutura da quitina foi identificada por Odier e Children. Ambos purificaram a quitina e determinaram sua fórmula empírica como sendo aproximadamente $C_{11}H_{17}O_7N_2$. O fato de esses pesquisadores trabalharem utilizando múltiplas extrações com soluções concentradas de hidróxido de potássio fez Roberts deduzir que isolaram preferencialmente a quitosana [29]. Em 1859, o pesquisador Rouger obteve um material solúvel em ácidos orgânicos a partir do tratamento da quitina com hidróxido de potássio concentrado, o qual chamou de “quitina modificada”. Somente em 1894, a quitosana foi descrita com mais detalhes por

Hoppe-Seyler, quando o mesmo, também através do tratamento alcalino da quitina, obteve um material solúvel em ácido acético e ácido clorídrico. Esse produto também precipitava em meio alcalino e foi definitivamente denominado quitosana [29].

Houve ainda muita controvérsia com relação entre as diferenças estruturais da celulose, quitina e quitosana, até que resultados obtidos a partir de difratogramas de raios X e espectros na região do infravermelho mostraram que se tratava de substâncias com diferenças estruturais [29].

A quitina, como já foi mencionada, difere das fibras de celulose apenas pelos grupos hidroxilas localizadas na posição dois, que são substituídos na quitina por grupos acetamido. Já a quitosana possui exatamente a mesma estrutura da quitina, o que diferencia uma da outra é a porcentagem de grupos amino ou acetamido presentes no polímero. Para a quitina, as unidades acetiladas ocupam cerca de 90 % do polissacarídeo, enquanto que na quitosana, o grupo amino ($-NH_2$) ocorre em maior porcentagem em relação ao grupo acetamido. A estrutura da celulose e do copolímero que constitui quitina ou quitosana, dependendo da proporção de unidades desacetiladas, é mostrada na Figura 1.

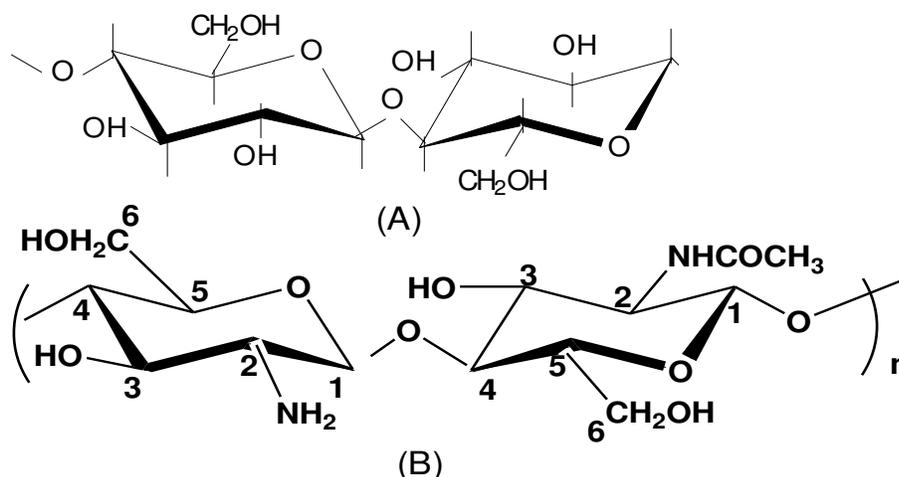


Figura 1. Representação esquemática da celulose (A) e da quitina ($NHCOCH_3 > NH_2$) ou quitosana ($NH_2 > NHCOCH_3$) (B).

Apesar de a quitina apresentar aplicações que variam entre diversos ramos industriais, por exemplo, de alimentos e cosméticos, sua maior aplicação encontra-se na produção da quitosana através de hidrólise alcalina [31], como mostra o esquema na Figura 2.

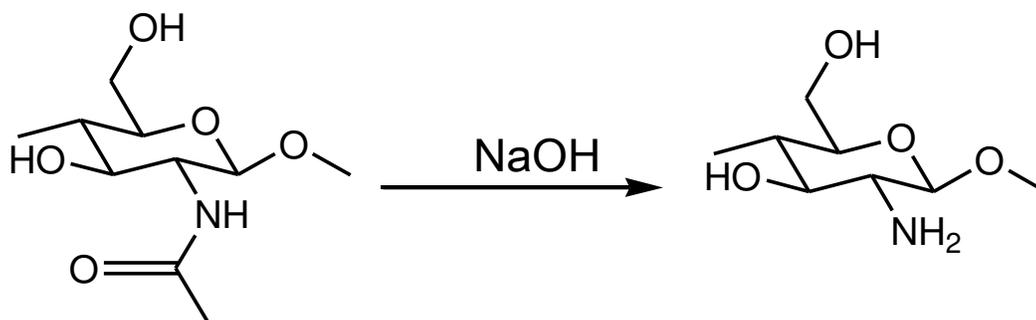


Figura 2. Reação de desacetilação da quitina.

O grau de desacetilação (GD) da quitosana é um fator determinante no que diz respeito às suas propriedades. Ele pode ser determinado por diversas técnicas como titulação condutimétrica [32], potenciométrica [33], espectroscopia eletrônica ultravioleta [34], calorimetria diferencial exploratória [35], ressonância magnética nuclear [36] e a espectroscopia na região do infravermelho [37,38], sendo esta a mais comumente usada. A utilização dessa técnica se baseia na relação entre os valores das absorvâncias (A) na região de 1655 cm^{-1} e 3450 cm^{-1} , as quais correspondem às bandas da carbonila e da hidroxila, respectivamente, de acordo com equação 1:

$$GD = 97,67 - \left[26,486 \left(\frac{A_{1655}}{A_{3450}} \right) \right] \quad \text{Equação 1}$$

O valor 97,67 é o grau máximo de desacetilação, determinado pelo método empírico proposto, e 26,486 é a constante obtida pela razão entre as absorvâncias relacionadas para o máximo grau de desacetilação [39].

Contudo, a quitosana é considerada um copolímero com a mistura das duas unidades de 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose e 2-acetamido-2-desoxi-D-

glicopirranose, na qual a primeira é predominante e é responsável pelas suas principais propriedades. Uma delas e talvez a mais determinante em termos de comparação entre quitina e quitosana é a solubilidade. A quitosana apresenta-se solúvel em ácidos diluídos, principalmente em ácido acético e clorídrico, entretanto a quitina é insolúvel nesses meios, sendo solúvel apenas em alguns sistemas de solventes como hexafluoracetona e hexafluoro-2-propanol e em misturas com N,N – dimetilacetamida, entre outros [30,40].

A quitosana apresenta-se insolúvel em água, em álcalis e em solventes orgânicos. Ácidos inorgânicos como o nítrico, bromídrico, iodídrico e perclórico dissolvem quitosana em certos valores de pH após prolongada agitação, sob aquecimento, formando soluções viscosas [41].

Alguns ácidos como o ácido sulfúrico não dissolve quitosana porque forma sulfato de quitosana que é um sólido cristalino [42]. Entretanto, em ácido acético, fórmico e cítrico, a quitosana é facilmente solubilizada. Esta solubilidade está relacionada com a quantidade de grupos aminos protonados na cadeia polimérica da quitosana [43]. Quanto maior a quantidade destes grupamentos protonados, maior será a repulsão eletrostática entre as cadeias, facilitando desse modo, o rompimento das ligações de hidrogênio intermoleculares e, conseqüentemente, aumentando a sua solvatação em água [41]. Esses grupamentos protonados conferem à quitosana alta densidade de carga [44], possibilitando-a de formar complexos eletrostáticos com espécies carregadas negativamente incluindo proteínas, polímeros, fármacos etc [45].

2.1.1 Aplicações da quitosana

As propriedades como a biocompatibilidade e biodegradabilidade da quitosana despertaram grande interesse de pesquisadores, tornando a quitosana um biomaterial utilizado nas mais diversas áreas tecnológicas. Além disso, a quitosana é atóxica, não causa alergia, possui propriedade anticoagulante, antibacteriana, antifúngica e cicatrizante. A alta hidrofiliabilidade da quitosana, devido aos grupos

hidroxilas presentes na cadeia polimérica, permite sua utilização como biomaterial na forma de micropartículas, gel e membranas em várias aplicações como bandagens, géis injetáveis, membranas periodontais. Também pode ser utilizada em formas físicas diferentes como em pó, flocos, microesferas, nanopartículas, esponjas, fibras, dependendo da aplicação específica a que se destina [46]. Diversos artigos de revisão apresentam as mais variadas áreas em que esse biopolímero é empregado [7,47,48], entre elas a área biomédica, farmacêutica, oftalmológica, indústria de alimentos, cosméticos, têxteis, agricultura, biotecnologia, tratamento de efluentes, entre outras.

Na área de biotecnologia, seu potencial foi comprovado em implantes como biomaterial em tecidos vivos [49]. Na área alimentícia, a quitosana pode ser usada tanto como aditivo alimentar como na confecção de embalagens biodegradáveis e ainda como agente na preservação antimicrobiana de alimentos [50]. Na agricultura, é usada como defensivo agrícola e na liberação controlada de fertilizantes. Na área farmacêutica, a quitosana pode ser usada como matriz na imobilização e liberação controlada de fármacos [51]. No tratamento de efluente, a quitosana mostra-se um excelente sorvente, tanto na sorção de íons metálicos como de corantes [52]. Essas aplicações se dão tanto com a quitosana sem modificação quanto com a quitosana modificada quimicamente. A modificação química da quitosana é possível de ser realizada graças aos grupos aminos e hidroxilas existentes em sua estrutura, que podem sofrer reação a fim de potencializar algumas propriedades de acordo com a aplicação a que se destina.

2.1.2 Modificações químicas na quitosana

A quitosana também pode ser submetida a modificações químicas, o que pode potencializar ou inibir suas propriedades de acordo com a aplicação desejada. Isso porque a quitosana permite modificações químicas seletivas devido às diferenças de reatividade do grupo amino na posição C-2 e das hidroxilas nas posições C-3 e C-6 [4]. Os grupos hidroxilas e amino presentes na quitosana possuem pares de elétrons livres que podem ser compartilhados, podendo inclusive atuar como base em

reações ácido-base, e também, como um nucleófilo em diversos tipos de reações de substituição [41]. As rotas de síntese de modificação química da quitosana são baseadas nas reatividades desses grupos. O grupo amino é mais reativo que as hidroxilas e a hidroxila do C-6 é mais reativa que a do C-3 [53]. Assim, a modificação química da quitosana pode ser feita a partir desses grupos pendentes, com a utilização de diversos tipos de agentes modificadores como, por exemplo, anidridos orgânicos, compostos heterocíclicos, isotiocianatos, aldeídos e epóxidos, com o objetivo de obter dessa forma, novos materiais com propriedade superiores à da quitosana [32].

Pode-se conseguir um grande número de derivados através da imobilização de novos grupos funcionais na cadeia polimérica da quitosana, o que pode torná-la mais estável quimicamente, termicamente, além de prevenir a dissolução do biopolímero quando o mesmo se encontra em soluções ácidas ou ainda aumentar a reatividade [54].

Uma vez que, em soluções ácidas o grupo amino da quitosana encontra-se protonado tornando assim a quitosana solúvel, reações com agentes reticulantes tornam a quitosana insolúvel em meio ácido [54,56] devido à formação de uma rede tridimensional formada por ligações cruzadas. Na reticulação de um polímero as fitas poliméricas adjacentes são interconectadas através de um agente reticulante. Alguns exemplos de agentes reticulantes são o glutaraldeído, epicloridrina, tripolifosfato de sódio e etilenoglicoldiglicidiléter [54,57-59]. A reação com o glutaraldeído ocorre através da formação de bases de Schiff, envolvendo duas unidades de quitosana com uma de glutaraldeído [60], conforme se observa na Figura 3.

Pesquisas indicam que a quitosana reticulada quando usada como matriz na liberação controlada de fármacos libera a droga por um tempo mais prolongado [61]. Além disso, a mesma torna-se menos susceptível à degradação por lisoenzimas [62,63].

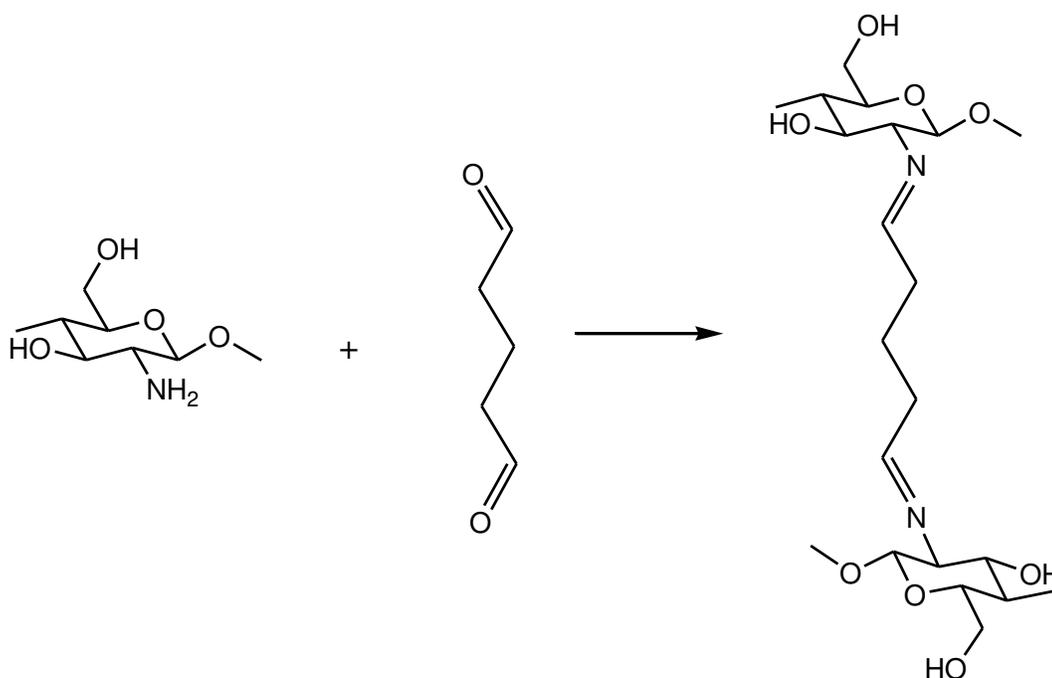


Figura 3. *Reação de reticulação da quitosana com glutaraldeído.*

Outra reação que pode ocorrer com a quitosana é a acilação, a qual pode ocorrer tanto na amina do C-2 como na hidroxila do C-6. Uma reação de acilação onde é utilizado o anidrido succínico como agente modificante [53], o qual introduz à quitosana cadeias contendo grupos carboxílicos, que podem ser úteis quando a quitosana é aplicada como sorvente de espécies com carga positiva como metais, é mostrada na Figura 4. Outra característica é que dependendo do grau de substituição, reações desse tipo podem tornar a quitosana solúvel em água, o que a torna um biomaterial excelente para aplicações biomédicas [64].

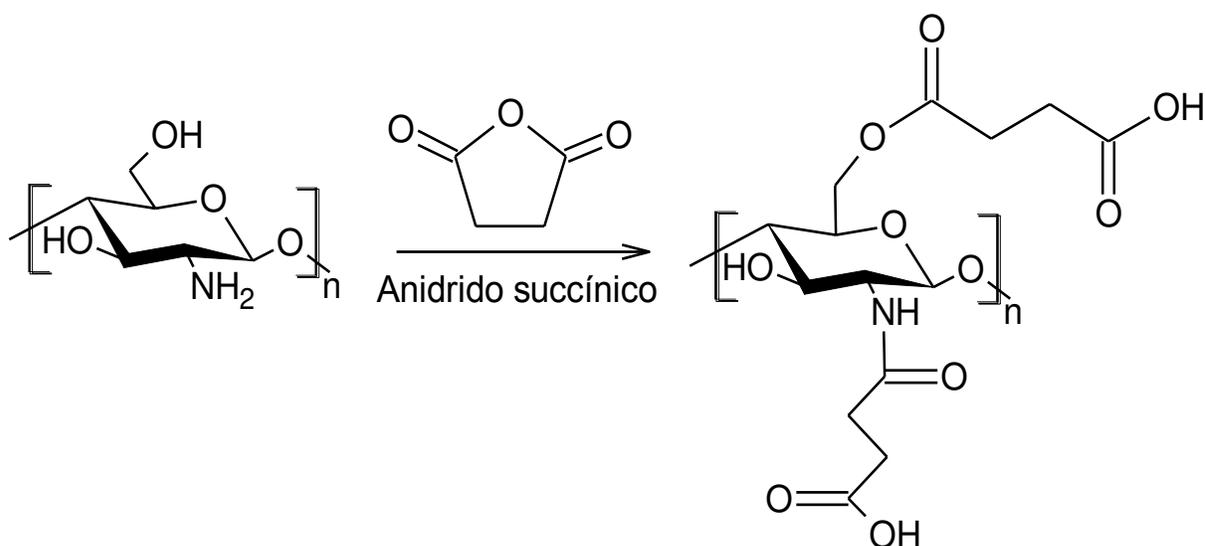


Figura 4. *Reação de acilação da quitosana com anidrido succínico.*

Através de reação controlada como monocloroacetatos de sódio, a quitosana pode ser modificada dando origem a um derivado carboximetilado. Derivados como esse tem atraído interesse em um grande número de aplicações biomédicas, tais como curativos, agentes bacteriostáticos e anticoagulantes do sangue, devido a sua estrutura física e em especial à excelente biocompatibilidade [65,66]. A N-carboximetilquitosana é obtida com a formação de base de Schiff com ácido glicóxico e redução com cianoboridreto de sódio. Esse método baseado na alquilação redutiva conduz à carboximetilação regioseletiva do grupo amino. Similarmente, diversos outros derivados de quitosana N-carboxilados são preparados a partir de ácidos carboxílicos, tendo um grupo aldeído ou cetônico [3]. A O-carboximetilquitosana pode ser obtida através do tratamento da quitosana com uma base forte, seguido da reação com ácido monocloroacético, onde se obtém uma matriz polimérica solúvel em água que pode ser usada para a liberação controlada de fármacos [67].

Outro tipo de modificação química na quitosana que pode gerar derivados com aplicações farmacêuticas é a sulfatação. As quitosanas sulfatadas são análogas à estrutura da heparina que é um anticoagulante natural e possuem atividades além de anticoagulantes, antitumoral, antiviral etc. Reações de sulfatação da quitosana

podem ser obtidas através do ácido clorossulfúrico na presença de dimetilformamida [68,69].

As quitosanas tioladas fazem parte das classes dos tiômeros e têm se destacado por possuírem propriedades mucoadesivas, muito úteis para a liberação oral de fármacos. Elas podem ser obtidas, por exemplo, a partir da reação com ácido tioglicólico ou cloridrato de cisteína [70,71]. A mucoadesividade é devido aos grupos tíóis livres que são capazes de formar ligações dissulfeto intra e inter-moleculares, que promovem uma maior adesão e tempo de permanência na mucosa gastrointestinal. Os tiômeros interagem com a cisteína das glicoproteínas do muco, formando ligações dissulfeto entre a quitosana mucoadesiva e a camada mucosa [72]. Um exemplo de obtenção de uma quitosana tiolada a partir da reação com ácido tioglicólico, é mostrado na Figura 5.

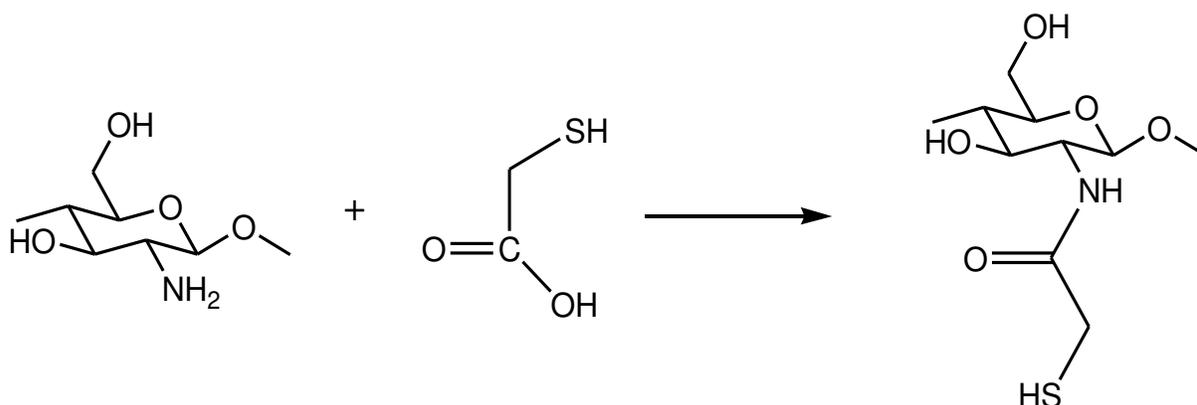


Figura 5. Esquema de reação da quitosana com ácido tioglicólico.

Na literatura se encontra um gama de diferentes tipos de modificações químicas que são realizadas na quitosana, todas potencializando a matriz precursora para uma aplicação desejada. Nesse sentido, percebe-se que a modificação química da quitosana tem sido a solução para problemas complexos, ampliando ainda mais o campo de aplicação desse biopolímero [73,74].

2.2 Sorção de íons metálicos e corantes

É extremamente necessária a busca por novos materiais que possam ser usados como sorventes de espécies poluentes. Isso porque a poluição do meio ambiente é um dos problemas mais impactantes para uma sociedade, principalmente quando se trata dos meios aquáticos. As indústrias em geral são as principais poluidoras desses recursos, isso porque muitas vezes os resíduos dos seus processos são despejados ao meio, sem nenhum tipo de tratamento.

Em se tratando de indústrias metalúrgicas, é um problema muito grave o despejo de íons de metálicos no meio ambiente, principalmente quando os íons são tóxicos, como o caso do cádmio e do chumbo. Indústrias têxteis, de papéis e tinturas também apresentam um percentual grande de despejos contendo resíduos de corantes que podem ser altamente nocivos ao meio.

2.2.1 Poluição por chumbo, cádmio e corantes

O chumbo é um metal tóxico considerado poluente, geralmente despejado em efluentes provenientes de indústrias de baterias e mineradoras. A exposição ao chumbo causa danos ao sistema reprodutivo, sendo que exposições severas estão associadas com esterilidade, abortos, nascimentos prematuros e morte neonatal [75].

Falta de apetite, gosto metálico na boca, desconforto muscular, mal estar, dor de cabeças e cólicas abdominais fortes são alguns dos sintomas de intoxicação por chumbo. No corpo humano o chumbo forma complexos que interferem com vários processos de síntese e metabólicos, inibindo enzimas e afetando o sistema nervoso. Principalmente na infância, os sintomas ligados à deposição de chumbo no cérebro são predominantes [75].

Algumas pesquisas têm demonstrado que o chumbo causa distúrbios em concentrações cada vez menores e que são as populações menos desfavorecidas, localizadas em países mais pobres, as principais vítimas desses descasos [76].

No Brasil, há um caso de poluição por chumbo que merece destaque. Em Santo Amaro da Purificação, no Estado da Bahia, a cerca de 100 Km da capital Salvador, a Companhia Brasileira de Chumbo, subsidiária do grupo multinacional Peñarroya, que trabalhou no local entre 1960 e 1993, poluiu imensamente a área, deixando um rastro de destruição e doenças nos trabalhadores da fundição, seus filhos e moradores da região [77,78]. A escória exposta a céu aberto espalhou chumbo pelas ruas, rebocos das residências, no solo e na água do rio Subaé, causando um impacto ambiental de proporções alarmantes [79,80].

O impacto ambiental negativo sobre o meio ambiente se deu no ar, na água, na vegetação natural, na produção hortifrutigranjeira e, sobretudo, na saúde da população. Estudos realizados em crianças da região em 1998 revelaram que 88 % das crianças tinham nível de chumbo no sangue maior do que $100 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ e que 32 % excediam $200 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ [81], apresentando assim saturnismo, nome que se dá a doença causada pela intoxicação por chumbo.

A empresa também foi responsável pelo acúmulo de pelo menos 500 toneladas de cádmio ao meio ambiente [82]. Estudos apontaram que cerca de 96 % das crianças residentes a menos de 900 m da fundição tinham concentração de cádmio no sangue acima do valor normal de referência [83]. Os níveis de chumbo e cádmio no cabelo de crianças de Santo Amaro eram proporcionais às concentrações desses metais no solo [84,85].

O cádmio é amplamente utilizado em revestimento de materiais, em pigmento de tintas e na indústria plástica, podendo ser exposto ao meio ambiente por meio de resíduos urbanos ou industriais, lodo de esgoto e fertilizantes fosfatados. O cádmio é facilmente absorvido pelas plantas possuindo forte tendência a entrar na cadeia alimentar humana, causando sérios danos à saúde [86]

Esse elemento possui vida biológica longa, entre 10 e 30 anos, e lenta excreção pelo organismo humano. O órgão alvo primário nas exposições ao cádmio em longo prazo é o rim. Os efeitos tóxicos provocados por ele compreendem

principalmente distúrbios gastrointestinais, pneumonite, edema pulmonar, anemia, hipertensão etc [87].

Outra classe de contaminantes são os corantes, utilizados nas indústrias de alimentos, cosméticos, plásticos, têxteis, entre outros. Estima-se que cerca de dez mil diferentes corantes e pigmentos são usados industrialmente, representando um consumo anual de aproximadamente setecentos mil toneladas em todo o planeta, sendo vinte e seis mil toneladas somente no Brasil. Dessa quantidade se estima que 20 % sejam perdidos durante as etapas de produção e processamento [88]. Isso porque o processo de fixação do corante envolve como operação final uma etapa de lavagem em banhos correntes para a retirada do excesso do corante original ou corante hidrolisado não fixado nas etapas precedentes [89].

Considerando o grande volume de efluentes gerado por esses tipos de processos, esses contaminantes causam um considerável impacto na qualidade da água, devido a uma ação combinada de uma alta demanda química de oxigênio (DQO), sólidos em suspensão, substâncias dissolvidas, cor e toxicidade [90].

Fatores como esse acabam causando uma série de danos para os meios aquáticos como eutrofização das águas, alterações na demanda bioquímica de oxigênio (DBO) e no oxigênio dissolvido, redução da fotossíntese devido à diminuição de entrada de luz na água, diferentes graus de toxicidade, mutagênese e carcinogênese [91]. Portanto, é necessário que haja pesquisas por meios capazes de sanar esses problemas ambientais. Um dos métodos que podem ser utilizados é a sorção, o qual é um processo que se utiliza um material como sorvente, que tenha capacidade de fixar em sua superfície o composto contaminante.

2.2.2 Sorção

O fenômeno de sorção é um processo de transferência de um ou mais constituintes, chamados sorvatos, de uma fase fluida para uma superfície sólida, denominada sorvente. As partículas presentes na fase fluida são atraídas para a

zona interfacial devido à existência de interações não compensadas na superfície do sorvente [92].

Trata-se de um método de remoção de poluentes que, além de associar baixo custo, possui elevada taxa de remoção e em certos casos pode se tratar de um processo reversível, dependendo do tipo de sorção, possibilitando assim a recuperação tanto da espécie sorvida, quanto do sorvente utilizado.

A sorção pode ser física ou química, dependendo do tipo de interação que ocorre entre a superfície sorvente e a espécie sorvida [93]. Na sorção física, não ocorre troca de elétrons, o que ocorre são atrações intermoleculares entre sítios de energias favoráveis, independente das propriedades eletrônicas das moléculas envolvidas. A espécie sorvida, chamada de sorbato é mantida na superfície do sorvente por interações de van der Waals, e podem se formar camadas múltiplas [94]. A sorção química envolve uma troca de elétrons entre sítios específicos de superfície e moléculas do soluto, resultando na formação de uma ligação química. A quimissorção é caracterizada por energias de interação comparáveis às interações de ligações químicas, conseqüentemente, a sorção química é mais intensa e estável do que a sorção física e é formada apenas uma camada de sorção [94].

2.2.2.1 Isotermas de sorção

A eficiência do processo de sorção geralmente é medida através das isotermas, também chamadas curvas de sorção, as quais são gráficos que relacionam o equilíbrio entre a concentração na fase fluida e a concentração nas partículas sorventes em uma determinada temperatura. Parâmetros como o pH, a temperatura, tempo de contato e pressão influenciam consideravelmente nos perfis das curvas de sorção [95].

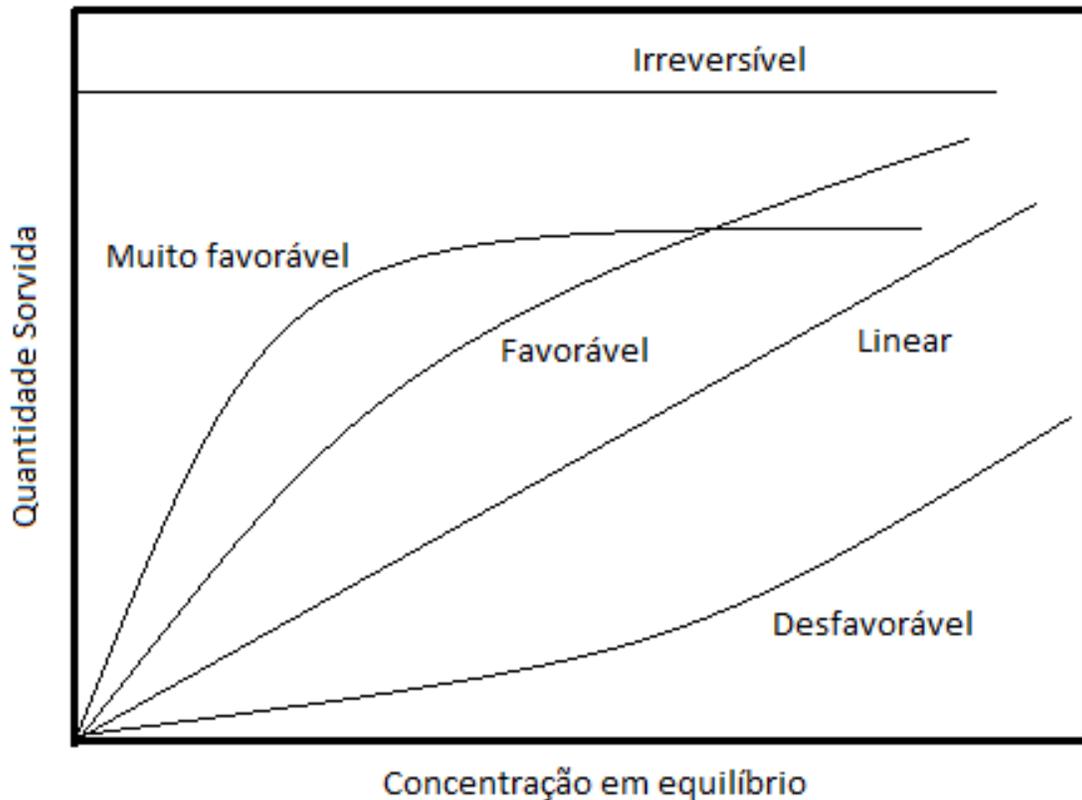


Figura 6. Tipos possíveis de isothermas de sorção.

Os pesquisadores classificaram as isothermas de acordo com os perfis obtidos pelas curvas, como se observa na Figura 6. A isoterma linear paralela ao eixo da abscissa indica que o processo é irreversível, isothermas côncavas indicam sorção favorável, já que apresentam grande quantidade sorvida a baixas concentrações de sorvato, ao contrário das isothermas convexas que expressam sorção desfavorável. A isoterma linear que sai da origem indica que a quantidade sorvida é proporcional à concentração no fluido [96].

Os modelos empíricos de isothermas são usados com frequência para tratar os dados experimentais, fornecendo assim constantes que possam indicar o mecanismo de sorção, sendo os mais comuns os modelos de Langmuir e Freundlich.

O modelo de Langmuir assume que as espécies sorvidas aderem à superfície do sorvente em sítios definidos e homogêneos e que a quantidade máxima de sorção corresponde à saturação da monocamada da superfície do sorvente, sem que haja interação lateral entre as espécies envolvidas. Dessa forma, é possível obter um valor teórico de quantidade de sorção máxima, o qual corresponde à saturação da monocamada [97]. O modelo de Lagmuir é expresso pela equação 2:

$$N_f = \frac{N^s K_L C_s}{1 + K_L C_s} \quad \text{Equação 2}$$

Sendo N_f a quantidade sorvida por grama de sorvente, C_s a concentração do sobrenadante no equilíbrio, N^s a quantidade máxima de sorção e K_L a constante de sorção de Langmuir. Os parâmetros N^s e K_L podem ser obtidos a partir de tratamentos matemáticos utilizando regressão não linear.

Outro parâmetro importante que se pode calcular a partir dos dados da isoterma de Langmuir é o fator de separação, R_L , que pode ser obtido com a equação 3.

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_i} \quad \text{Equação 3}$$

Sendo C_i a concentração inicial do sorvato. Valores de $0 < R_L < 1$ indicam que o processo é favorável, $R_L > 1$ indicam que o processo é desfavorável, $R_L = 1$ indica uma isoterma linear e $R_L = 0$ indica que o processo é irreversível [7].

Em contrapartida, o modelo de Freundlich considera que o equilíbrio de sorção ocorre em superfícies heterogêneas, havendo a formação de multicamadas após a saturação da primeira camada de sorção [98]. A equação 4 descreve esse modelo.

$$N_f = K_F C_s^{1/n} \quad \text{Equação 4}$$

Sendo N_f a quantidade sorvida por grama de sorvente, C_s a concentração do sobrenadante no equilíbrio, K_F é constantes de sorção de Freundlich e n é o fator de

heterogeneidade. Essas constantes também podem ser obtidas através de tratamentos matemáticos utilizando a regressão não linear. Quanto maior o valor de n , maior será a heterogeneidade da superfície do sorvente [99].

2.2.2.2 Cinética de sorção

O tempo de contato é um dos parâmetros que influenciam no comportamento das isotermas de sorção, portanto, é necessário que se estabeleça o tempo de equilíbrio para cada sistema. Os parâmetros cinéticos descrevem ainda a velocidade de remoção do sorvato da solução, além de fornecer parâmetros que descrevam o mecanismo pelo qual a sorção ocorre. Assim como nas isotermas, os dados cinéticos podem ser tratados através de modelos matemáticos. Os mais utilizados são os modelos de pseudo primeira e segunda ordem [100].

O modelo de pseudo primeira ordem, também conhecida como o modelo de Lagergren, assume que a velocidade de remoção do sorvato em relação ao tempo é diretamente proporcional à diferença na concentração de saturação e ao número de sítios ativos do sorvente, de tal forma que a equação integrada que expressa esse modelo é a seguinte [101]:

$$N_t = N_e \left(1 - \exp(-k_f t) \right) \quad \text{Equação 5}$$

Sendo N_t a quantidade sorvida no tempo t , N_e a quantidade sorvida no equilíbrio e k_f a constante de velocidade de sorção para o modelo de pseudo primeira ordem.

O modelo cinético de pseudo segunda ordem geralmente é usado para descrever a quimissorção envolvendo interações de valência por meio do compartilhamento ou troca de elétrons entre o sorvato e o sorvente [102,103]. Nesse modelo a velocidade da reação depende da quantidade do soluto sorvido na superfície do sorvente e da quantidade sorvida no equilíbrio, conforme a equação 6.

$$N_t = \frac{k_s N_e^2 t}{1 + N_e k_s t} \quad \text{Equação 6}$$

Sendo N_t a quantidade sorvida no tempo t , N_e a quantidade sorvida no equilíbrio e k_s é a constante de velocidade de sorção para o modelo de pseudo segunda ordem. As constantes envolvidas, tanto na equação de pseudo primeira ordem como na de pseudo segunda ordem podem ser calculadas através do método de regressão não linear. A constante k_s e o valor de quantidade sorvida no equilíbrio, N_e é usada para calcular a velocidade de sorção inicial h , para $t \rightarrow 0$ [102], de acordo com a equação 7.

$$h = k_s N_e^2 \quad \text{Equação 7}$$

2.2.3 Quitosana como sorvente

Na literatura encontra-se uma vasta lista de materiais utilizados como sorventes [104]. O carvão ativado é o sorvente convencional mais utilizado por possuir alta capacidade de sorção frente a diversos tipos de espécies, porém, o seu uso é limitado devido aos custos onerosos do processo [105]. Por esse motivo, pesquisas têm sido realizadas com o intuito de encontrar materiais mais baratos que possam ser utilizados como sorvente. Nesse sentido, materiais como sílica, zeólita, bentonita, kaolinita, sabugo de milho, casca de coco, casca de arroz, quitosana etc, tem sido investigadas mostrando capacidade de sorção significativa, especialmente frente a metais pesados e corantes [105-108].

Dentre esses, especial atenção tem sido dada à quitosana, pois ela possui várias características que a tornam um sorvente eficaz para a remoção de metais e corantes. Em primeiro lugar, possui baixo custo em relação ao carvão ativo comercial e em segundo, possui excelente habilidade quelante com forte tendência a formar complexos, principalmente com metais tóxicos [7]. Além disso, através da modificação química da quitosana pode se introduzir grupos funcionais reativos que tenham maior capacidade de interação com os metais ou corantes [109].

Dessa forma, a seletividade para um íon metálico, por exemplo, depende do tipo de grupo funcional que é introduzido na cadeia do polímero. De acordo com a teoria de bases e ácidos duros e moles descrita por Pearson, os íons metálicos têm preferência para complexar com ligantes que possuem átomos doadores compatíveis. Assim, os íons metálicos moles preferem ligantes com átomos doadores moles e íons metálicos duros têm preferência por átomos doadores duros [110,111]. Outros fatores que influenciam na afinidade entre ligantes e íons metálicos são a geometria, o tamanho, o número de coordenação do íon metálico, bem como a presença de grupos estericamente volumosos do ligante [109,111-113].

Sendo assim, a modificação química da quitosana pode ser direcionada de acordo com a aplicação a que se destina utilizando para isto grupos funcionais capazes de aumentar as propriedades de sorção frente à espécie específica.

2.3 Liberação controlada de fármacos

A liberação controlada de fármacos é importante devido ao fato de que dificilmente um princípio ativo veiculado em solução aquosa ou numa forma convencional, consegue atingir um alvo específico no organismo em concentrações adequadas, para provocar o efeito terapêutico esperado. Isso porque entre o local de administração do fármaco e o órgão ou tecido alvo, se interpõe uma série de obstáculos de naturezas anatômicas, químicas ou biológicas, que devem ser vencidas para que se obtenha o efeito desejado [114].

Entre as limitações das formas farmacêuticas convencionais estão o fato de não proporcionarem uma adequada absorção do fármaco, apresentarem uma reduzida acumulação de fármaco no local de ação, uma biodistribuição indiscriminada de fármaco por todo o organismo e, além disso, são formas farmacêuticas pouco eficazes para proteger o fármaco de uma metabolização e excreção prematuras [115].

Nas formas convencionais de administrações de fármacos, por exemplo, na forma de injeções e pílulas, a concentração do fármaco na corrente sanguínea aumenta até atingir um pico máximo e então declina. Considerando que, cada fármaco possui uma faixa terapêutica acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens aplicadas. Os sistemas de liberação controlada têm como objetivo manter a concentração do fármaco entre esses dois níveis por um tempo prolongado, utilizando-se de uma dosagem única. Um esquema de comparação do sistema de liberação convencional e controlado é mostrado na Figura 7.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos apresentam um conjunto vasto de vantagens: a frequência de administração do fármaco pode ser reduzida com um conseqüente aumento da adesão à terapêutica por parte do doente, mantendo desta forma um nível plasmático de fármaco mais adequado. Assim, proporciona um controle mais adequado da absorção do fármaco, sendo que a margem de segurança de fármacos potentes pode ser aumentada e a incidência de efeitos laterais adversos diminuídos [115].

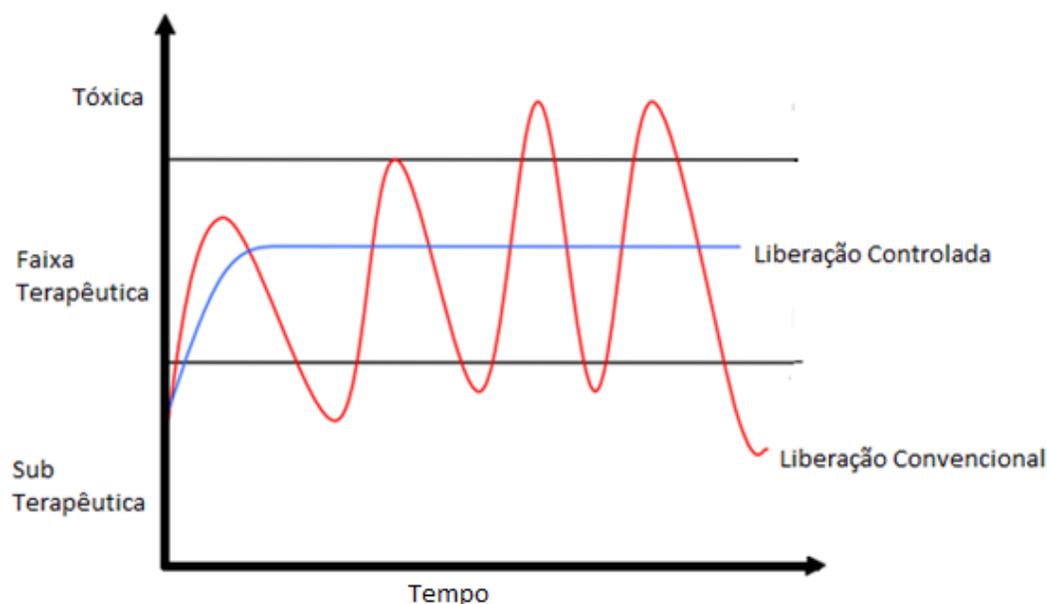


Figura 7. Comparação entre o sistema de liberação controlada e o convencional.

Esse comportamento é difícil de obter somente através da estrutura química do fármaco, portanto nos sistemas de liberação controlada são usadas matrizes, as quais são compostos que incorporados aos fármacos são capazes de liberá-los no local desejado. Com a utilização de tais agregados, o composto biologicamente ativo pode ser sintetizado visando apenas o seu potencial farmacológico, sem considerar quaisquer limitações impostas pela liberação incorreta, tais como efeitos colaterais. Dessa forma, matrizes específicas são capazes de assegurar a distribuição do composto no organismo, além de proteger o fármaco da degradação.

Geralmente, o fármaco é disperso numa matriz capaz de retardar a sua liberação, estando encapsulado em forma de partículas, grânulos, ou na forma de comprimidos. A liberação do fármaco acontece por permeação da matriz pela água, lixiviação do fármaco através da matriz ou erosão da matriz [116].

Os sistemas matriciais encontram-se classificados de acordo com a sua natureza química e mecanismo de liberação, de tal maneira que há as matrizes hidrofílicas e hidrófobas. A escolha de uma matriz é de elevada importância, uma vez que, esta escolha irá influenciar a capacidade da formulação em controlar a liberação do fármaco e desta forma sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo [117].

As matrizes hidrofílicas em contato com a água intumescem e formam um gel antes de se dissolver, a liberação é controlada pelo intumescimento, difusão e erosão [118]. Quando o fármaco entra em contato com os fluidos gastrointestinais, a superfície da matriz é hidratada e intumescer, formando uma camada gelificada, que é em seguida dissolvida promovendo a erosão do comprimido. O fármaco então é liberado por difusão através dessas camadas gelificadas e erosão da matriz, [119, 120] conforme mostra o esquema na Figura 8. Exemplos de matrizes hidrofílicas são a celulose e seus derivados e também polímeros como alginato e quitosana.

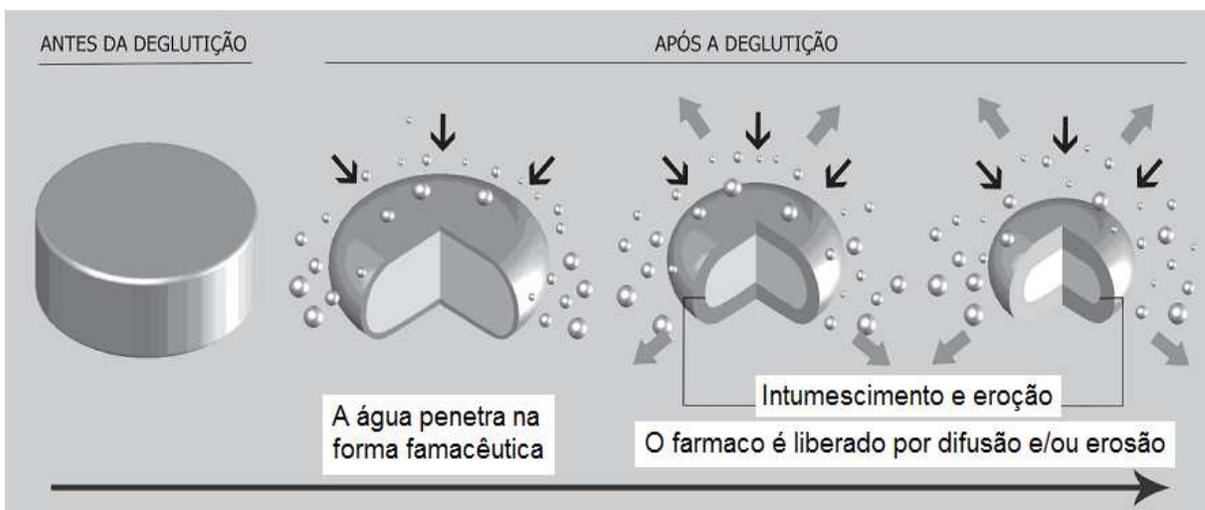


Figura 8. Esquema de liberação do fármaco através de uma matriz hidrofílica [121].

Nas matrizes hidrofóbicas, constituídas por estruturas porosas sólidas nas quais o fármaco é disperso, a liberação do fármaco é através de difusão de poros formados por penetração do líquido de dissolução na matriz, conforme mostra a Figura 9.

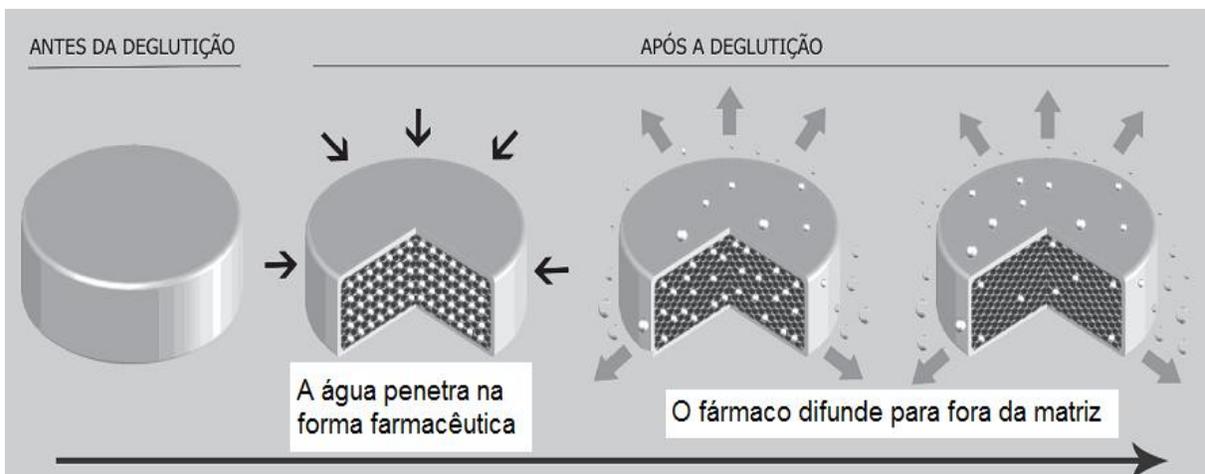


Figura 9. Esquema de liberação do fármaco através de uma matriz hidrofóbica [121].

Exemplos de matrizes desse tipo são o acetato de celulose e polietileno, os quais são polímeros insolúveis em que os poros são distribuídos aleatoriamente. Estes polímeros são insolúveis nos sucos digestivos e eliminados praticamente intactos, sendo farmacologicamente inertes [117,119,120]. As ceras, triglicerídeos,

ácidos graxos e ésteres diversos, também são usadas como matrizes hidrofóbicas, entretanto nesse caso a liberação pode ocorrer também devido a fenômenos erosivos causados pela ação de enzimas denominadas lípases gástricas [121].

2.3.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteróide que pertence ao subgrupo dos fármacos derivados do ácido propiônico, com característica anfifílica. É usado para alívio de cefaleias e dores crônicas ou agudas associadas à reação inflamatória e no tratamento de mialgias, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorrea primária, traumatismos com entorses, luxações e fraturas. Costuma-se ainda indicar o ibuprofeno para o alívio de dores após procedimentos cirúrgicos em odontologia, ginecologia, ortopedia, traumatologia e otorrinolaringologia [122].

O ibuprofeno apresenta-se como um pó branco ou como cristais incolores, os quais são insolúveis em água, entretanto solúveis em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos, carbonatos e em alguns solventes orgânicos como a acetona, metanol, cloreto de metileno, álcool etílico, éter, diclorometano, clorofórmio, hexano entre outros [123]. A estrutura química do ibuprofeno é mostrada na Figura 10 e algumas das suas características listadas na Tabela 1.

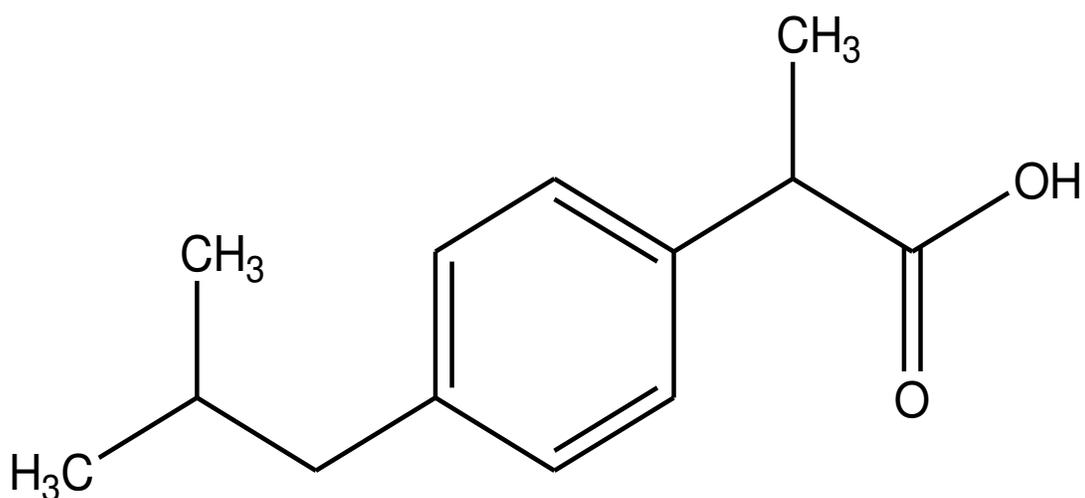


Figura 10. Estrutura química do ibuprofeno.

Tabela 1. *Características do ibuprofeno.*

Características	
Massa molecular	206,28 g mol ⁻¹
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Ponto de fusão	348-351 K
Nome IUPAC	Ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico

A desvantagem do uso de anti-inflamatórios não esteróides, como o ibuprofeno está associada a complicações gastrointestinais, uma vez que, cerca de 15 a 30 % dos pacientes que usam esses medicamentos por um longo tempo possuem úlceras gastrointestinais, hemorragias e disfunção renal [23]. Portanto, o uso de uma matriz para a liberação controlada desse medicamento, pode ser uma alternativa para sanar problemas como esses. Pesquisas nesse sentido tem sido realizadas e observa-se que polímeros biodegradáveis mostram-se excelentes materiais para serem usados como matriz na liberação de fármacos [120].

2.3.2 O uso de quitosana na liberação controlada de fármacos

Dentre os biopolímeros utilizados como matrizes para imobilização e liberação de fármacos, a quitosana merece destaque devido as suas propriedades farmacológicas como a ação hipolipêmica, tratamento de osteoartrite, efeito bacteriostático, coagulante e ação cicatrizante [124].

Os oligômeros que constituem a quitosana são absorvíveis pelo organismo sendo metabolizados por enzimas humanas, o que faz com que a quitosana seja considerada um material biodegradável. Outra propriedade importante na área medicinal que a quitosana possui é a bioadesividade devido aos grupos NH₂ e OH, os quais sofrem protonação em pH ácido e interagem eletrostaticamente com cargas negativas na mucosa ou superfícies celulares [124].

Essa interação é muito útil também nos sistemas de liberação controlada de fármacos, uma vez que ela pode resultar em um aumento no tempo de permanência

nos sítios específicos de absorção do fármaco, liberando-o gradativamente. Essa característica tem potencializado o uso da quitosana e seus derivados como matriz carregadora de agentes como ibuprofeno, furosemida, paracetamol, ácido acetilsalicílico, mesalazina e gemfibrozila, [125-130]. Entretanto, a solubilidade da quitosana em pH ácido é uma limitação já que o composto farmacológico passa pelo fluido gástrico que é ácido antes de chegar no fluido intestinal. Assim o fármaco imobilizado na quitosana tem grande probabilidade de ser liberado no estômago ao invés do intestino. Uma alternativa para esse problema é a modificação química da quitosana, na qual podem ser inseridos grupos funcionais capazes de protegê-la da solubilidade em meio ácido e ao mesmo tempo intumescer em meio levemente básico, liberando assim o fármaco no local desejado. Essas modificações podem ser também por reticulação, transformando fisicamente a quitosana em forma de nanoesferas, microesferas ou membranas.

A quitosana possui excelentes propriedades de formação de membranas e fibras devido à existência de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares nos seus resíduos D-glucosamina [131]. A utilização de membranas de quitosana tem se desenvolvido a partir da necessidade de obtenção de materiais biocompatíveis, os quais devem possuir propriedades mecânicas e características de permeação ideais para originar membranas seletivas que possam ser utilizadas em sistemas de liberação de fármacos [132].

3. OBJETIVOS

- Modificação química da quitosana, através da introdução de grupos funcionais carbonilas e tióis, a fim de torná-la mais atrativas e úteis para diversas aplicações.
- Caracterização dos derivados da quitosana através de várias técnicas.
- Aplicação das matrizes sintetizadas derivadas da quitosana na sorção de cátions metálicos e corantes.
- Estudo de isotermas e cinéticas de sorção.
- Estudo de liberação de fármaco anti-inflamatório não esteróide, através das matrizes sintetizadas em forma de pastilhas e membranas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes

A quitosana em pó, com um grau de desacetilação de 84,8 %, determinado através de espectroscopia na região do infravermelho [133], foi obtida a partir de extratos de caranguejo e fornecida pela Primex Ingredients A.S. (Noruega). Os reagentes acrilato de metila (Acros), etilenossulfeto (Aldrich), cisteamina (Aldrich), trietilamina (Aldrich), acetona (Synth), etanol (Synth), nitratos de chumbo e cádmio (Vetec), corantes azul reativo (Aldrich) e verde brilhante (Sigma) e ibuprofeno (Galena) foram utilizados sem prévia purificação.

4.2 Síntese das Quitosanas modificadas

4.2.1 Modificação da quitosana com acrilato de metila e cisteamina

Em um balão de reação 50 cm³ de acrilato de metila e 5,0 cm³ de trietilamina foram adicionados a 15,0 g de quitosana. A reação ocorreu sob agitação mecânica à temperatura de 313 K, durante 8 h. Ao final da reação o sólido foi filtrado, lavado com acetona e água destilada, seco à temperatura ambiente e denominado QMA.

Na etapa seguinte, 5,0 g de QMA foram colocadas em contato com solução de 3,0 g de cisteamina dissolvidos em 80,0 cm³ de etanol e 2,0 cm³ de trietilamina. A mistura reacional foi agitada mecanicamente por 12 h sob refluxo à temperatura de 313 K. Após o tempo de reação a suspensão foi filtrada e o sólido obtido, chamado QMAC, foi lavado com acetona e água destilada, e então seco à temperatura ambiente. Um esquema dessas reações pode ser observado na Figura 11.

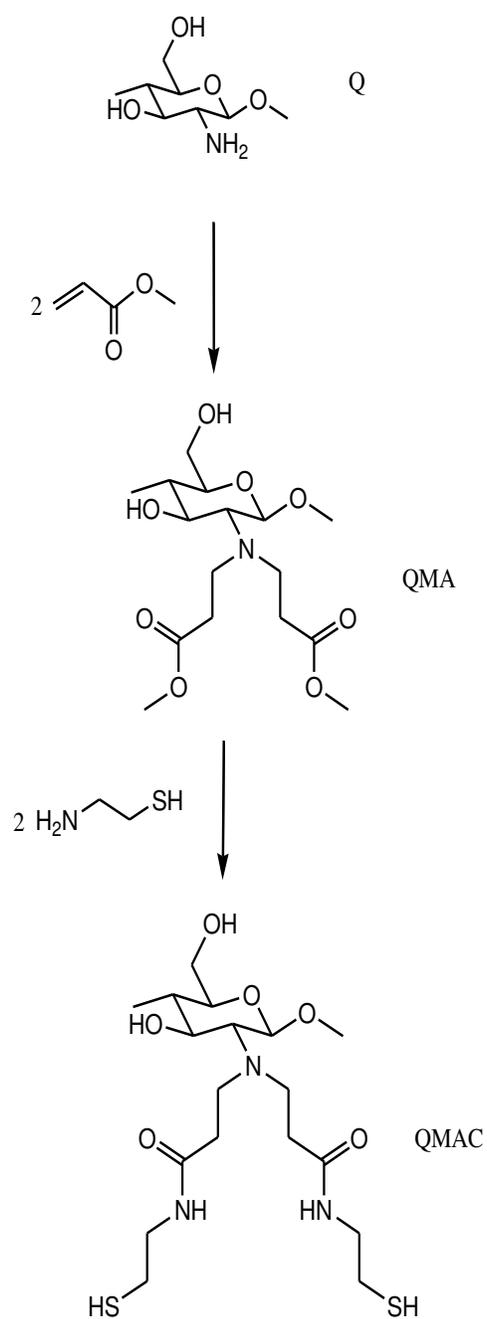


Figura 11. Reações de modificação da quitosana com acrilato de metila e cisteamina.

4.4.2 Modificação da quitosana com etilenossulfeto, acrilato de metila e cisteamina

A modificação da quitosana com etilenossulfeto foi realizada conforme procedimento descrito [134]. Em resumo, foram utilizados 20,0 g de quitosana e 50,0 cm³ de etilenossulfeto, em um balão de reação acoplado com um sistema de refluxo. A suspensão foi agitada mecanicamente sob uma temperatura de 313 K por 3 h. Após esse tempo a suspensão foi filtrada e o sólido obtido, denominado QE, foi lavado com acetona e água destilada e em seguida seco à temperatura ambiente.

Posteriormente, 10,0 g do QE foram adicionados em um balão de reação juntamente com 30,0 cm³ de acrilato de metila e 3,0 cm³ de trietilamina. A reação ocorreu com agitação mecânica a uma temperatura de 313 K por 12 h sob refluxo. Em seguida a suspensão foi filtrada e o sólido obtido lavado com acetona e água destilada e então seco em temperatura ambiente, dando o sólido QEMA.

Em sequência, 3,5 g de cisteamina dissolvidos em 80,0 cm³ de etanol e 2,0 cm³ de trietilamina foram adicionados a 6,0 g de QEMA. O sistema em refluxo permaneceu sob agitação mecânica por 12 h a uma temperatura de 313 K. Após o tempo de reação, a suspensão foi filtrada e o sólido obtido denominado QEMAC, foi lavado com acetona e água destilada e então seco à temperatura ambiente. Um esquema das reações pode ser visto na Figura 12.

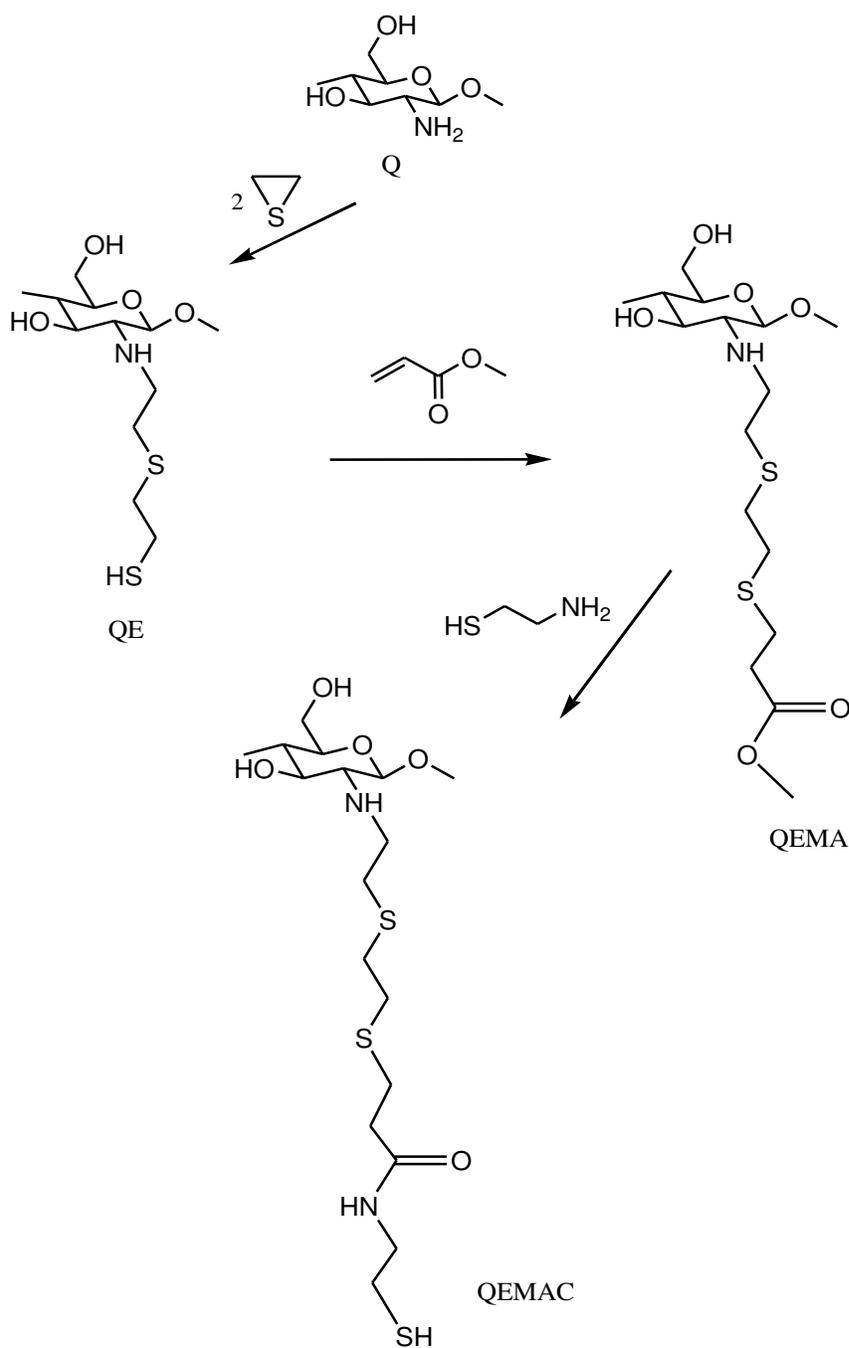


Figura 12. Reação de modificação da quitosana com etilenossulfeto e reações subseqüentes com acrilato de metila e cisteamina.

4.3 Caracterização dos biopolímeros

4.3.1 Técnicas de caracterização

4.3.1.1 *Análise elementar*

Os materiais obtidos foram analisados através da técnica de análise elementar, utilizando um instrumento Perkin Elmer PE 2400, a qual fornece informações que conduzem às porcentagens dos elementos de interesse, no caso, carbono, nitrogênio e enxofre. Através da análise dos dados é possível calcular os graus de funcionalização de cada material, como base em um dado elemento.

4.3.1.2 *Espectroscopia na região do infravermelho*

A técnica espectroscopia na região do infravermelho é de fundamental importância, uma vez que identifica espécies contidas nos materiais analisados, fornecendo subsídios para a dedução de estruturas moleculares. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos utilizando pastilhas de KBr com 1 % de amostra, com resolução de 4 cm^{-1} , com 32 acumulações, em um espectrômetro Bomem-Hartmann & Braun MB, com transformada de Fourier.

4.2.1.3 *Ressonância magnética nuclear no estado sólido*

Essa técnica com o material no estado sólido também é muito útil, em razão das várias informações em termos de estrutura e de conformação que se pode ter acesso com os estudos de diferentes materiais. Os espectros do núcleo de carbono obtidos neste trabalho foram adquiridos em espectrômetro Bruker 400 MHz Avance III com ângulo mágico, operando em CP/MAS em 100 MHz, com tempo de relaxação de 1 s e tempo de contato de 4 ms.

4.3.1.4 Difractometria de raios X

Esta técnica foi utilizada para a verificação do aspecto estrutural dos materiais obtidos. Os difratogramas foram obtidos com fonte de Cu-K α (0,154 nm) em $2\theta = 5-50^\circ$ num difratômetro Shimadzu XD3A.

4.3.1.5 Termogravimetria

A termogravimetria é uma técnica em que a massa de uma substância presente em uma atmosfera inerte ou oxidante é monitorada em função da temperatura, os quais conduzem a informações a respeito da estabilidade térmica dos materiais. As curvas termogravimétricas dos materiais neste trabalho foram obtidas através do aparelho DuPont 9900, numa faixa de temperatura de 298 até 1273 K à uma velocidade de aquecimento $0,17 \text{ K s}^{-1}$, utilizando argônio como gás de arraste a um fluxo de $1,67 \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$.

4.3.1.6 Microscopia eletrônica de varredura

Essa microscopia é uma importante técnica empregada na análise microestrutural de sólidos. Através das micrografias podem-se verificar a morfologia das partículas, suas formas e estimar seus tamanhos médios. As imagens foram obtidas com um microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM 6360-LV, operando a 20 kV. As amostras foram fixadas em fita de carbono de dupla face, aderente a um suporte de ouro, tendo sido recobertas com carbono, empregando-se um dispositivo Bal-Tec MD20.

4.3.2 Solubilidade

A solubilidade dos materiais derivados da quitosana foi avaliada em diversos valores de pH. Foram adicionados $10,0 \text{ cm}^3$ de solução de pH variando de 1 a 12, ajustados com HCl e/ou NaOH, em $0,010 \text{ g}$ de cada biopolímero. As suspensões foram agitadas manualmente e o seu aspecto observado.

4.3.3 Ponto de carga zero

O ponto de carga zero de cada material foi determinado através do método de adição de sólido [135]. Em frascos contendo 10,0 cm³ de solução de pH variando de 1 a 12, ajustados com HCl e/ou NaOH, foram adicionados 10 mg do biopolímero, as suspensões ficaram em repouso por 24 h. Após esse tempo o pH das suspensões foram medidos e anotados. A diferença entre o pH inicial e final (ΔpH) foi calculada e então traçado um gráfico de ΔpH em função do pH inicial. O valor do pH inicial onde ΔpH é zero é chamado ponto de carga zero do material.

4.4 Aplicação em sorção de íons metálicos e corantes

Os materiais obtidos através da modificação química da quitosana foram aplicados para a sorção tanto dos metais chumbo e cádmio, como também do corante aniônico azul reativo 14 (AR15) e do catiônico verde brilhante (VB), cujas fórmulas estruturais podem ser observadas na Figura 13. Todos os experimentos foram realizados em batelada.

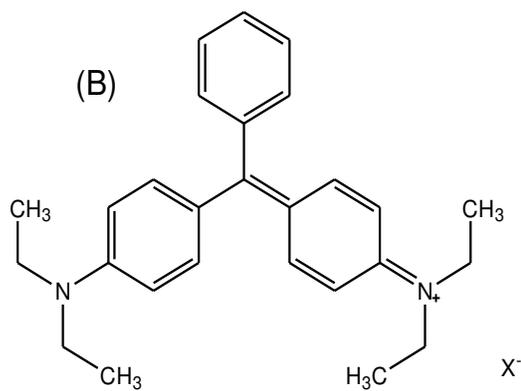
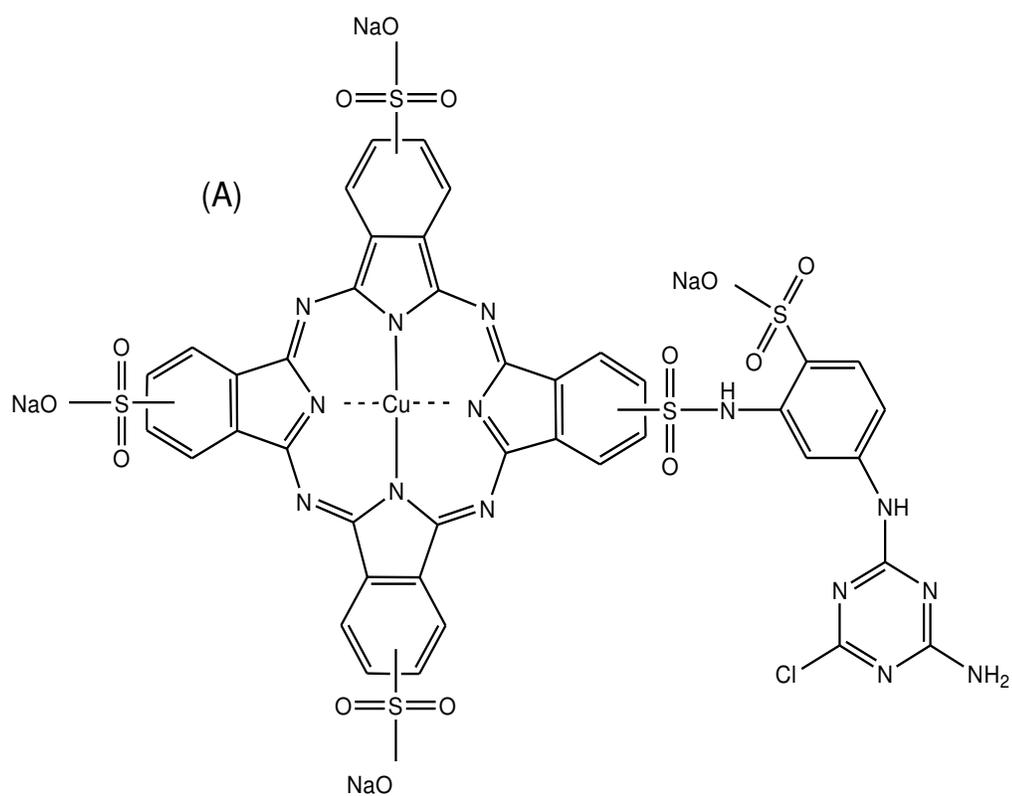


Figura 13. Estruturas químicas dos corantes azul reativo 15 (A) e do verde brilhante (B).

4.4.1 Influência do pH

Para verificar a influência do pH da solução no processo de sorção foram utilizados 10 mg de cada material em 10,0 cm³ de solução dos metais. Foram utilizados nitratos dos metais cádmio e chumbo em uma concentração de 8,0 e 9,0 mmol dm⁻³, respectivamente. O pH das soluções foram ajustados com HCl e/ou NaOH, de forma que variassem de 1 a 6. As suspensões foram agitadas por 4 h em um banho termostatizado a 298 ± 1 K e posteriormente, alíquotas do sobrenadante foram retiradas para a análise da quantidade de metais por espectroscopia de emissão atômica de plasma induzido (ICP). O teor de corantes foi determinado por espectroscopia na região do UV/vis no comprimento de onda 675 nm para o AR 15 e 625 nm para o VB. A quantidade sorvida foi calculada através da seguinte expressão:

$$N_f = \frac{N_i - N_s}{m} \quad \text{Equação 8}$$

Sendo N_f a quantidade sorvida por grama de sorvente, N_i e N_s os números de moles iniciais e do sobrenadante, respectivamente, e m a massa do sorvente utilizada.

4.4.2 Cinética de sorção

O tempo necessário para que ocorra o equilíbrio de sorção foi verificado a partir de experimentos realizados da mesma forma descrita anteriormente, onde se manteve constante a concentração das espécies e variou-se o tempo de agitação. Foram utilizados 10 mg de material em 10,0 cm³ de solução dos íons cádmio e chumbo em uma concentração de 8,0 e 9,0 mmol dm⁻³, respectivamente. Para ambos os corantes a concentração usada foi de 5,0 mmol dm⁻³. As suspensões foram agitadas em tempos variando de 5 a 300 min em um banho termostatizado a 298 ± 1 K e posteriormente, alíquotas do sobrenadante foram retiradas para a

análise da concentração em equilíbrio. O pH das soluções não precisaram de ajustes.

Os dados obtidos através dos experimentos de cinética de sorção foram submetidos a tratamentos matemáticos, através do auxílio do programa gráfico Origin® 8.0, com ajuste não linear aos modelos cinéticos de pseudo primeira (Eq. 5) e segunda ordem (Eq. 6), com o intuito de examinar o mecanismo que controla o processo de sorção [101-103].

4.4.3 Isotermas de sorção

Da mesma forma foram obtidas as isotermas de sorção, cujas suspensões foram agitadas por 2 h e variou-se a concentração das espécies. Para os metais, a variação foi de 0,70 a 9,0 mmol dm⁻³ e para os corantes, de 0,50 a 5,0 mmol dm⁻³. O pH das soluções não precisaram de ajustes.

Os dados obtidos foram ajustados aos modelos isotérmicos não lineares de Langmuir (Eq. 2) e de Freundlich (Eq. 4) [97,99], através da utilização do programa gráfico Origin® 8.0.

4.4.4 Dessorção

Uma série de experimentos de dessorção foi realizada utilizando cada material carregado com cada cátion. Os materiais com as espécies sorvidas foram coletados e lavados com água destilada para remover as espécies não sorvidas, colocados em contato com 50,0 cm³ de soluções de concentrações variadas de EDTA, sob agitação pelo tempo de 120 min. Após esse tempo, a quantidade de cátions dessorvida foi determinada no sobrenadante. O material que foi submetido ao processo de dessorção, foi novamente utilizado para sorver os cátions, e então submetido ao processo de dessorção novamente. Esse processo foi repetido por três ciclos, a fim de avaliar a capacidade de reutilização dos materiais.

4.5 Aplicação em carregamento e liberação controlada de fármacos

Os materiais derivados da quitosana foram avaliados também como matrizes para o carregamento e liberação de fármacos. Para isso os materiais foram divididos em duas categorias a partir da forma física em que foram utilizados. Os biomateriais QE, QEMA e QEMAC, por serem insolúveis foram utilizados em forma de pastilhas e os biopolímeros QMA e QMAC, solúveis em meio ácido foram utilizados em forma de filmes reticuladas. O fármaco utilizado como modelo foi o ibuprofeno.

4.5.1 Carregamento das matrizes em forma de pastilha

Os biomateriais QE, QEMA e QEMAC foram carregados com o ibuprofeno através do método de evaporação do solvente [27]. Primeiramente, 200 mg do ibuprofeno foram dissolvidos em 5,0 cm³ de heptano. Em seguida essa solução foi adicionada a 200 mg de cada biopolímero. A suspensão foi então agitada por 30 min e após esse tempo, esperou-se a total evaporação do heptano. Finalmente, foram pesados 150 mg dos materiais secos carregados com o ibuprofeno e então prensados em forma de pastilhas com 13 mm de diâmetro e 1 mm de espessura. Para fins de comparação o mesmo procedimento foi realizado para a quitosana sem modificação.

4.5.2 Carregamento das matrizes em forma de filmes

Os biopolímeros QMA e QMAC foram carregados com ibuprofeno através da formação de filmes [125]. Primeiramente, 250 mg do fármaco foram dissolvidos em 5,0 cm³ de etanol. Em seguida, foram dissolvidos 200 mg de cada quitosana modificada em 10,0 cm³ de solução de ácido acético 0,70 mol dm⁻³. Após completa dissolução dos biopolímeros a solução do fármaco foi adicionada sob agitação constante até completa homogeneização. Por fim, foram adicionados 0,50 cm³ de glutaraldeído e em seguida o gel formado foi vertido sobre um molde de vidro, e então seco a 303 K até completa evaporação do solvente. O filme foi então lavado

com NaOH 0,10 mol dm⁻³ e água destilada. Para fins de comparação esse procedimento também foi realizado com a quitosana sem modificação.

4.5.3 Determinação da quantidade de fármaco incorporada nos biopolímeros

Para determinar a quantidade do fármaco incorporado nas pastilhas, uma quantidade do material foi pesada e em então suspensa em etanol, sob agitação de 150 rpm, para que ocorresse a solubilização do fármaco. No caso dos filmes, uma quantidade determinada foi primeiramente pulverizada e então agitada em etanol. Em ambos os casos, cada sobrenadante foi analisado por espectroscopia na região do UV-visível no comprimento de onda de 222 nm [24].

4.5.4 Preparação dos fluidos gástrico (SGF) e intestinal simulados (SIF)

Para o estudo de liberação do fármaco foram simulados dois tipos de fluidos: o fluido gástrico simulado (SGF), o qual é uma solução de HCl, pH 1,2, e o fluido intestinal simulado (SIF), o qual é uma solução tampão de fosfato, pH 7,4, obtida através da dissolução de 8,0 g de NaCl, 0,20 g de KCl, 1,44 g de NaH₂PO₄ e 0,24 g de K₂HPO₄ em 1,0 dm³ de água destilada [136].

4.5.5 Taxa de Intumescimento

Para a avaliação do grau de intumescimento dos biopolímeros, as matrizes foram preparadas, como pastilhas ou filmes, sem a adição do fármaco. Uma quantidade determinada de cada matriz foi colocada em contato com 5,0 cm³ solução do fluido gástrico simulado, pH 1,2 (SGF), nas primeiras 2 h em seguida foram imersos em solução do fluido intestinal simulado, pH 7,4 (SIF), por mais 12 h. Em intervalos de tempos definidos o sólido foi filtrado e após a retirada do excesso de água com papel de filtro, o sólido foi então pesado. A taxa de intumescimento (TI) foi então calculada através da equação 9 [26].

$$TI = \frac{m_t - m_i}{m_i} \quad (\text{Eq. 9})$$

Sendo m_t e m_i as massas em um determinado tempo t e inicial, de cada material, respectivamente.

4.5.6 Liberação do fármaco

No estudo de liberação do ibuprofeno, *in vitro*, 150 mg dos materiais carregados foram colocados em 25,0 cm³ de solução de SGF, pH 1,2, a uma temperatura de 310 K, sob agitação de 150 rpm, por 2 h. Após esse tempo o material foi filtrado e transferido para 25,0 cm³ da solução de SIF, pH 7,4, o qual permaneceu sob as mesmas condições anteriores por mais 28 h. Durante todo o processo, em intervalos de tempo definidos, alíquotas de 3,0 cm³ do sobrenadante foram retiradas para determinação da concentração do ibuprofeno em 222 nm [24]. A cada alíquota retirada, igual volume da solução dos fluidos corpóreos (SGF ou SIF) era recolocado para a manutenção do volume inicial.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização dos biopolímeros sintetizados

5.1.1 Análise Elementar

Os resultados de análise elementar para os biomateriais obtidos são apresentados na Tabela 2, os quais mostram variação entre os valores para a quitosana e seus derivados. Observa-se para o composto QMA um aumento na razão C/N, com relação à quitosana (Q), o que indica a diminuição da porcentagem de nitrogênio na estrutura do composto devido à incorporação das moléculas do acrilato de metila. Entretanto, para o QMAC a relação C/N diminui devido o aumento da porcentagem dos átomos de nitrogênio provenientes da molécula de cisteamina incorporada, da qual também origina a quantidade de 0,64 mmol g⁻¹ de enxofre.

Tabela 2. Porcentagem e quantidade molar de carbono (C), nitrogênio (N) e enxofre (S) e relação carbono/nitrogênio (C/N) e carbono/enxofre (C/S) para a quitosana (Q) e derivados, QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

Amostra	Q	QMA	QMAC	QE	QEMA	QEMAC
C / %	40,49	43,21	41,41	40,75	41,64	38,43
N / %	7,35	4,86	8,16	5,54	4,05	7,49
S / %	-	-	2,07	2,25	2,09	2,18
C / mmol g ⁻¹	33,74	36,00	34,50	33,95	34,70	32,02
N / mmol g ⁻¹	5,25	3,47	5,82	3,95	2,90	5,35
S / mmol g ⁻¹	-	-	0,64	0,70	0,65	0,69
C/N	6,42	10,37	5,92	8,60	12,00	6,00
C/S	-	-	53,90	48,50	53,38	46,40

Para o biopolímero QE é evidente o aumento da relação C/N, uma vez que a incorporação do etilenossulfeto aumenta a cadeia de carbonos com introdução também de átomos de enxofre, os quais são possíveis observar a presença de 0,70

mmol g⁻¹, correspondendo a 2,25 % do composto. Para o QEMA além de se observar o aumento da razão C/N devido à introdução do acrilato de metila, há também o aumento da razão C/S em relação ao QE, uma vez que a quantidade de carbonos aumenta, diminuindo assim a porcentagem do enxofre no composto. Por fim, para o material QEMAC, se observa o aumento nas porcentagens de nitrogênio e enxofre, os quais são provenientes da incorporação da cisteamina.

5.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho

A comparação entre os espectros da quitosana (Q) e os derivados QMA e QMAC encontra-se na Figura 14. Observa-se que o espectro da quitosana, mostrado na Figura 14a apresenta uma série de bandas características: i) banda intensa e larga atribuída à frequência de estiramento do OH, que se sobrepõe à possível banda de estiramento do grupo amina em 3421 cm⁻¹; ii) flexão do NH (amida II) em 1590 cm⁻¹ e o estiramento do C=O (amida I) do grupo acetamida, proveniente da quitina, devido ao processo incompleto de desacetilação em 1652; iii) o estiramento dos grupos CH alifáticos em 1320 cm⁻¹ e em 2920 e 2850 cm⁻¹ a vibração do estiramento desses mesmos grupos e iv) estiramento das ligações C-O-C e β-glicosídicas na região de 1200 a 800 cm⁻¹ [134,137]. No espectro correspondente ao QMA na Figura 14b, o aparecimento da banda em 1720 cm⁻¹ é atribuído ao grupo carbonil do ester formado através da reação com o acrilato de metila [138]. O desaparecimento da banda em 1590 cm⁻¹, atribuído à flexão do N-H, indica que a reação ocorreu nos grupos amins da quitosana. A banda em 800 cm⁻¹ é devido ao grupo metileno proveniente do acrilato de metila [139,140]. No espectro do QMAC na Figura 14c, a principal diferença observada é a presença de uma série de pequenas bandas em torno de 2560 cm⁻¹, associadas ao estiramento do -SH [134,141-143]. Observa-se também aumento da banda em 2929 cm⁻¹, além do reaparecimento da banda em 800 e 760 cm⁻¹, associados aos grupos metilenos do acrilato de metila e da cisteamina, adicionados na molécula de quitosana após as modificações.

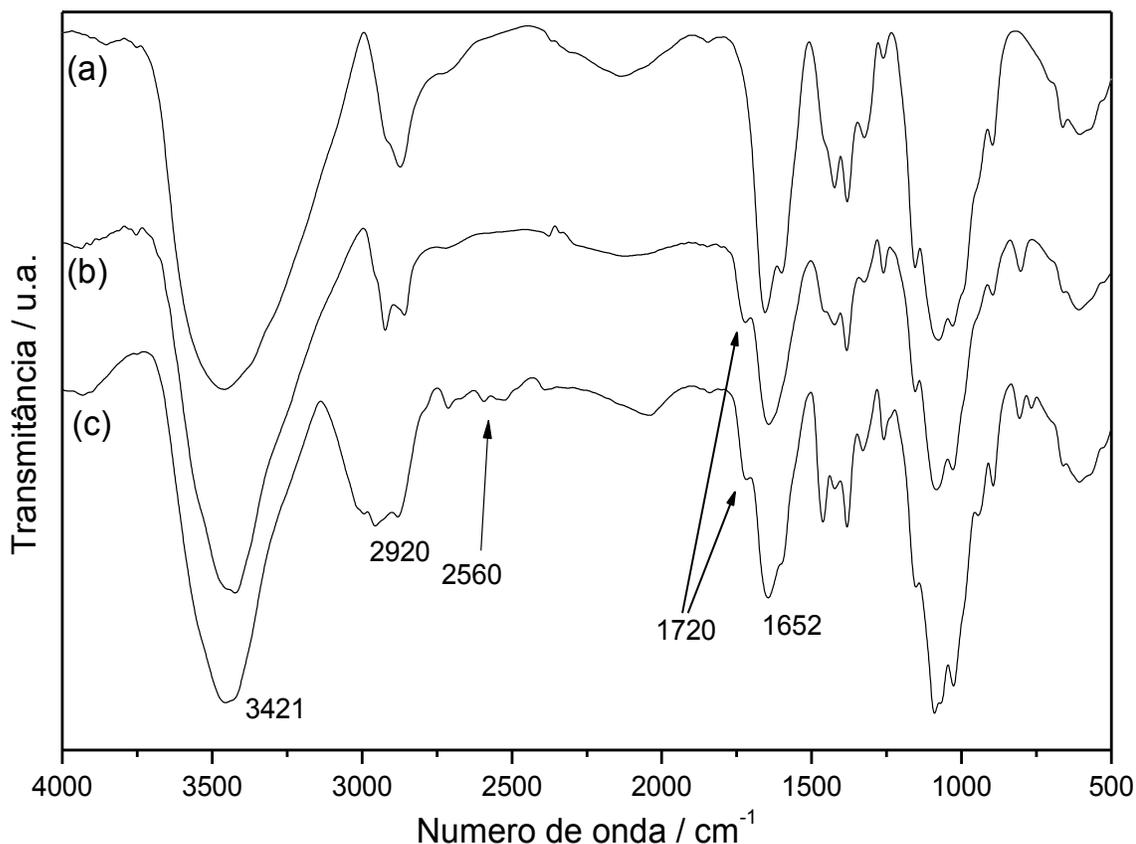


Figura 14. Espectros na região do infravermelho da quitosana (a) e seus derivados QMA (b) e QMAC (c).

Os espectros da quitosana e os derivados QE, QEMA e QEMAC são mostrados na Figura 15. O espectro de QE na Figura 15b apresenta a maioria das bandas semelhantes a da quitosana mostrado na Figura 15a, entretanto, aparece uma banda atribuída ao estiramento do grupo $-SH$ em 2550 cm^{-1} [134,141-143]. Há também um aumento na intensidade da banda em 2931 cm^{-1} [20], devido à introdução dos grupos $-CH_2$ do etilenossulfeto. Para o espectro de QEMA mostrado na Figura 15c observa-se o desaparecimento da banda referente ao grupo $-SH$ em 2550 cm^{-1} e também a presença do estiramento do grupo carbonil, em 1724 cm^{-1} , proveniente do acrilato de metila [139,140]. Esta banda também aparece no espectro do QEMAC na Figura 15d, onde também se observa em 800 cm^{-1} a banda correspondente à absorção dos

grupos metílenos do acrilato de metila e da cisteamina [140]. A diferença na banda em 1590 cm^{-1} , atribuída à flexão dos grupos N-H, indica que a reação ocorreu nos grupos amina da quitosana. A presença de bandas de baixa intensidade em torno de 2550 cm^{-1} é atribuída ao estiramento do grupo $-\text{SH}$ [134,141-143]. Também, observa-se o aumento da intensidade da banda em 2920 cm^{-1} e o aparecimento da banda em 2710 cm^{-1} , associados aos grupos metílenos do acrilato de metila e da cisteamina.

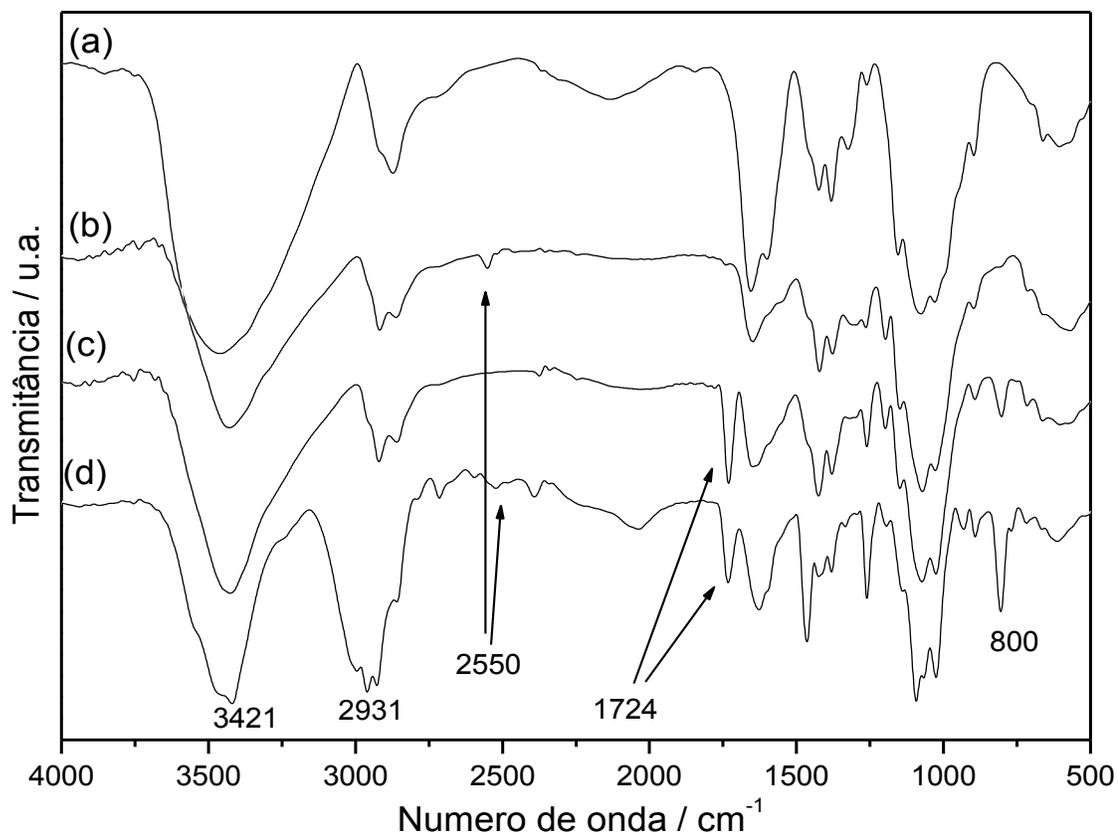


Figura 15. Espectros na região do infravermelho da quitosana (a) e os derivados QE (b), QEMA (c) e QEMAC (d).

5.1.3 Ressonância magnética nuclear

Os espectros da quitosana e dos biopolímeros QMA e QMAC são apresentados na Figura 16. No espectro da quitosana (a) são observados os sinais em 105, 55, 83, 60 e 75 ppm, os quais são atribuídos aos carbonos C1, C2, C4, C6 e C3,5, respectivamente. Além desses sinais, aparecem pequenos picos em 23 e 175 ppm, correspondentes aos grupos metil e carbonil, respectivamente, provenientes da quitina, devido à incompleta desacetilação [144,145].

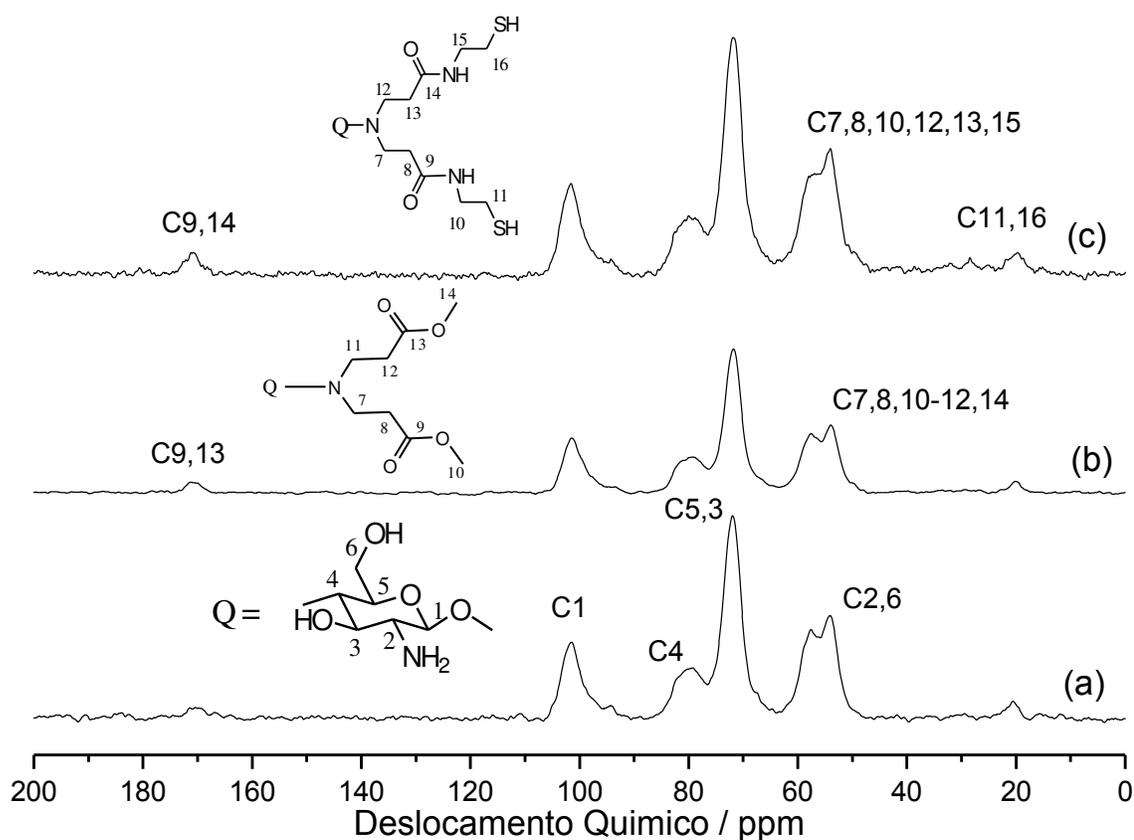


Figura 16. Ressonância magnética nuclear de ^{13}C para a quitosana (a) e os derivados QMA (b), QMAC (c).

Nos espectros do QMA e QMAC nas Figuras 16b e 16c, é possível observar similaridades com o espectro da quitosana devido à sobreposição de alguns sinais de deslocamento químico. Entretanto, é possível observar o aumento da intensidade do deslocamento químico em 175 ppm em ambos os espectros, os quais são atribuídos ao grupo carbonil proveniente do acrilato de metila. Observa-se também o aparecimento do sinal em 28 ppm, que corresponde aos carbonos C11 e C16, dos grupos metilênicos da cisteamina no espectro do QMAC da Figura 16c.

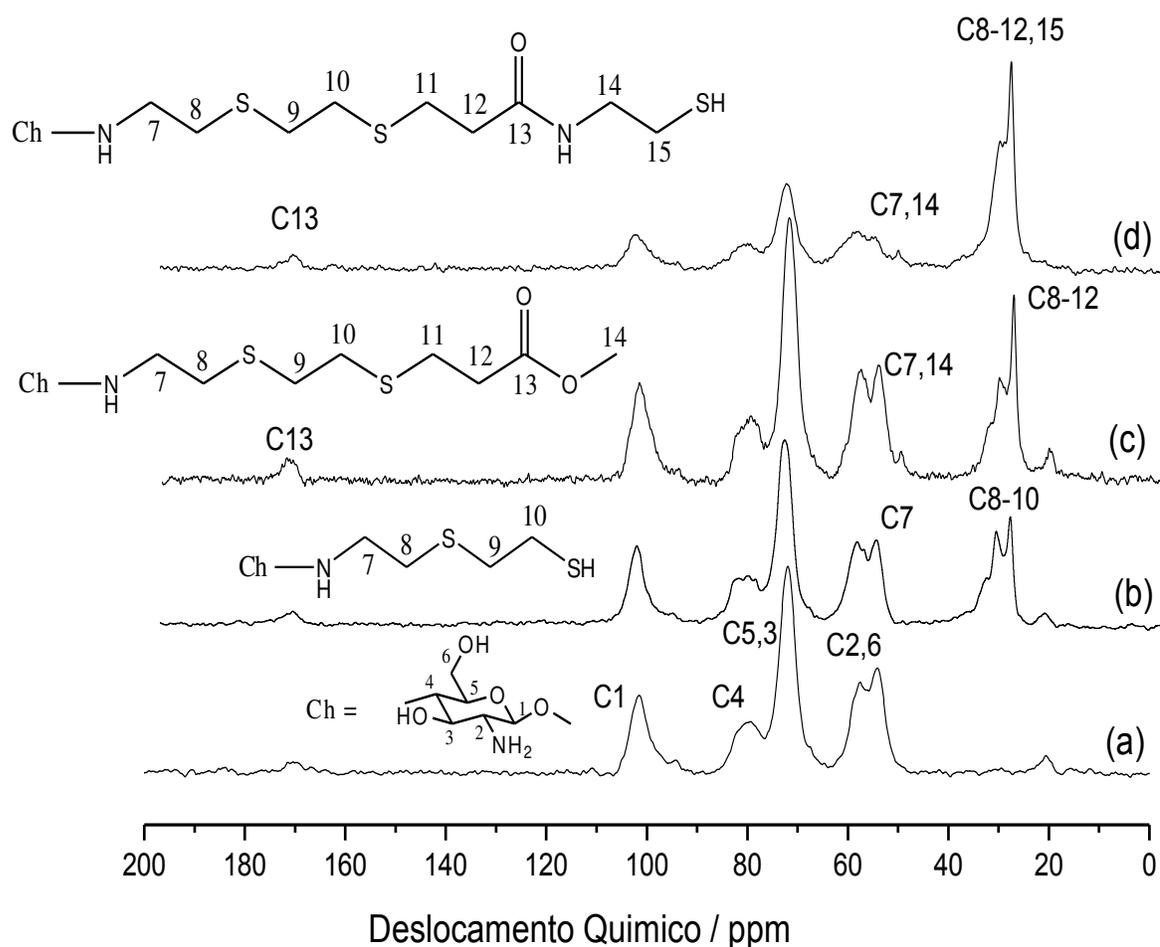


Figura 17. Ressonância magnética nuclear de ^{13}C para a quitosana (a) e os derivados QE (b), QEMA (c) e QEMAC (d).

Uma comparação entre os espectros da quitosana e dos biopolímeros QE, QEMA e QEMAC é mostrada na Figura 17. No espectro da QE da Figura 17b, é possível observar o aparecimento dos sinais sobrepostos em 32, 35 e 29 ppm, que correspondem aos carbonos C8, C9 e C10, respectivamente. O sinal que corresponde ao carbono ligado ao nitrogênio, C7, aparece em 54 ppm, sobreposto ao sinal dos carbonos C2,6 da estrutura da quitosana [146].

No espectro do QEMA da Figura 17c pode-se observar o aumento do pico em 32, 34, 28 e 31 ppm, os quais são atribuídos aos carbonos C8-12. O pico em 53 ppm corresponde a C14 e o deslocamento químico em 175 ppm aparece mais intenso devido ao grupo carbonil (C13) do acrilato de metila. No espectro do QEMAC mostrado na Figura 17d picos correspondentes aos carbonos da estrutura da glucosamina diminuíram de intensidade com relação aos picos de 28 a 34 ppm, devido à introdução da cadeia dos grupos metilênicos do acrilato de metila e da cisteamina.

5.1.4 Difractometria de raios X

Os difratogramas da quitosana e dos demais derivados, podem ser observados na Figura 18. Para a quitosana mostrado na Figura 18a observam-se dois picos em $2\theta = 11$ e 20 , que indicam baixa cristalinidade. As quitosanas modificadas, mostram difrações semelhantes, entretanto, o pico em $2\theta = 11$ desaparece nos biopolímeros QE, QEMA e QEMAC [134,137].

Quando a quitosana sofre modificação química, o agente modificante interrompe os conjuntos de ligações em toda a cadeia polimérica original, portanto, é esperada uma diminuição da organização das cadeias nas quitosanas modificadas [134], que é observada nos resultados apresentados, conforme as Figuras 18b-f. Este fato está relacionado à quebra de ligações de hidrogênio entre as cadeias, conforme acontecem as modificações químicas [135].

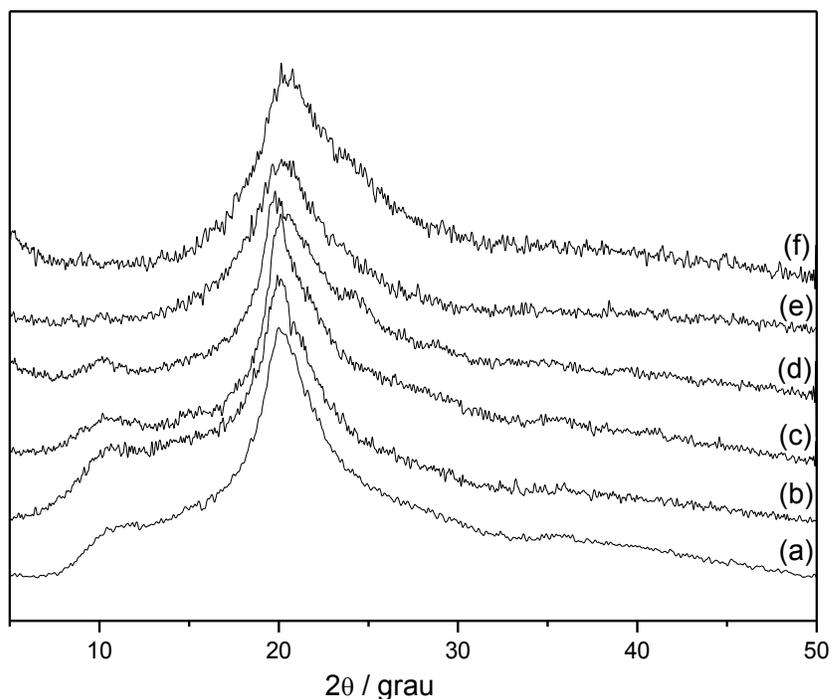


Figura 18. Difratoogramas de raios X da quitosana (a) e os derivados QMA (b), QMAC (c), QE (d), QEMA (e) e QEMAC (f).

5.1.5 Termogravimetria

As curvas termogravimétricas permitem a avaliação da degradação dos biopolímeros com o aumento da temperatura. A comparação entre os perfis dessa degradação para a quitosana, QMA e QMAC é mostrada na Figura 19 e os percentuais de perda de massa para cada estágio de decomposição dos biomateriais estão listados na Tabela 3. A quitosana mostrada na Figura 19a apresenta o primeiro estágio de perda de massa de 9 % entre as temperaturas de 304 a 388 K, como se evidencia na curva derivada. Assim como o biopolímero QMA mostrado na Figura 19b apresenta nessa mesma faixa de temperatura uma perda de 10 %. O QMAC mostrado na Figura 19c, diferentemente, perde apenas 2 % de sua composição entre as temperaturas de 304 a 330 K, também evidenciado na curva derivada.

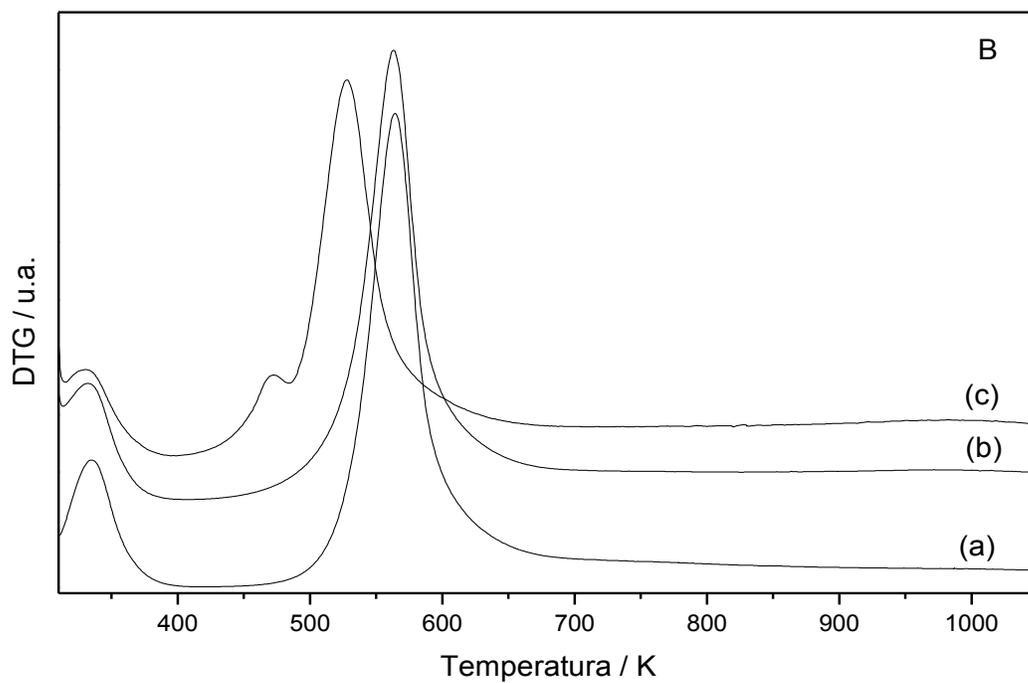
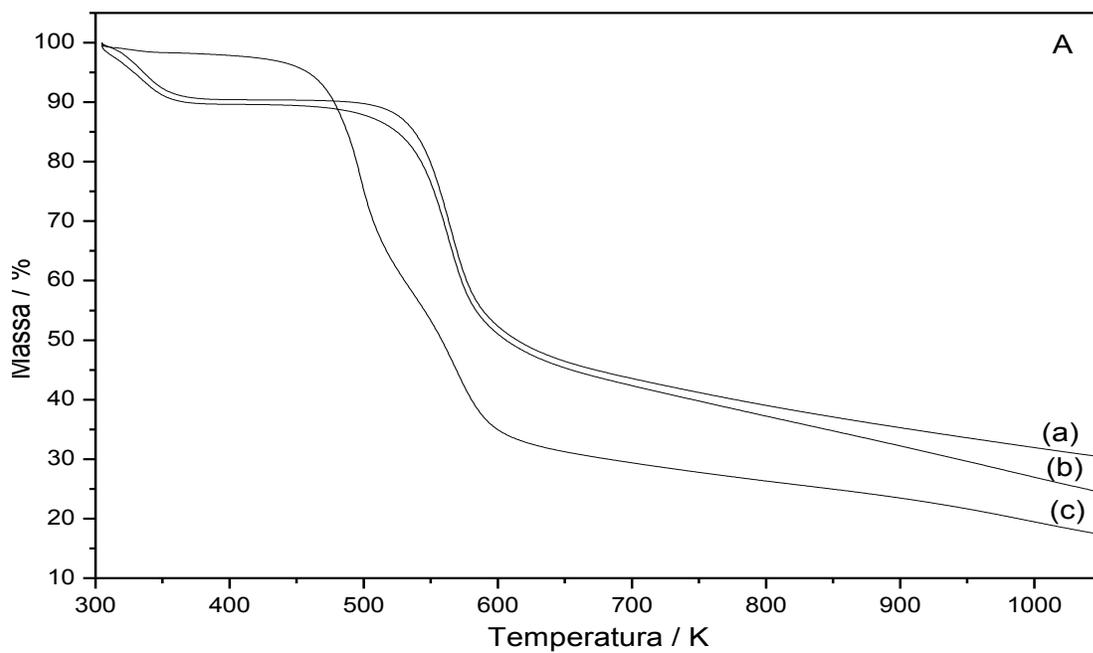


Figura 19. Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana (a), QMA (b) e QMAC (c).

Esse primeiro estágio de degradação é devido principalmente à perda de água sorvida fisicamente na superfície dos biopolímeros. O segundo estágio de decomposição para a quitosana na Figura 19a e o QMA na Figura 19b varia de 508 a 660 K, representando uma perda de massa de 44 % para ambos os materiais, o que corresponde à decomposição térmica desses biopolímeros. No caso do QMAC mostrado na Figura 19c segundo estágio varia de 428 a 485 K com perda de massa de 11 % e pode ser atribuído à cadeia de grupos introduzidos no material pela cisteamina. Há ainda um terceiro estágio que varia de 506 a 650 K, melhor observado nas derivadas, conforme mostra a Figura 19-B, com perda de massa correspondente a 40 %, atribuídos à decomposição térmica do restante do biopolímero investigado. Pode-se observar também que a quitosana é mais estável termicamente que os derivados QMA e QMAC até a temperatura de 600 K.

Tabela 3. *Variação da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) da quitosana e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.*

Matriz	ΔT / K	Δm / %
Q	304 - 388	9
	508 - 660	44
QMA	304 - 388	10
	508 - 660	44
QMAC	304 - 330	2
	428 - 485	11
	506 - 650	40
QE	298 - 360	7
	450 - 650	55
QEMA	298 - 350	1
	430 - 680	69
QEMAC	298 - 350	1
	400 - 530	38
	530 - 650	29

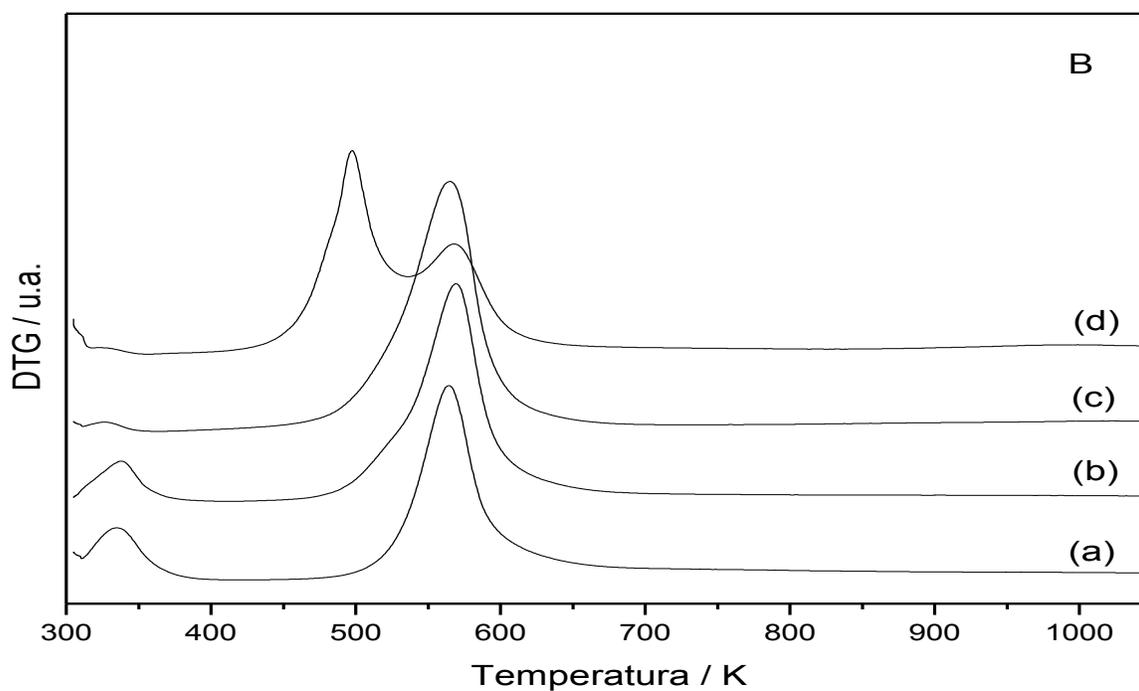
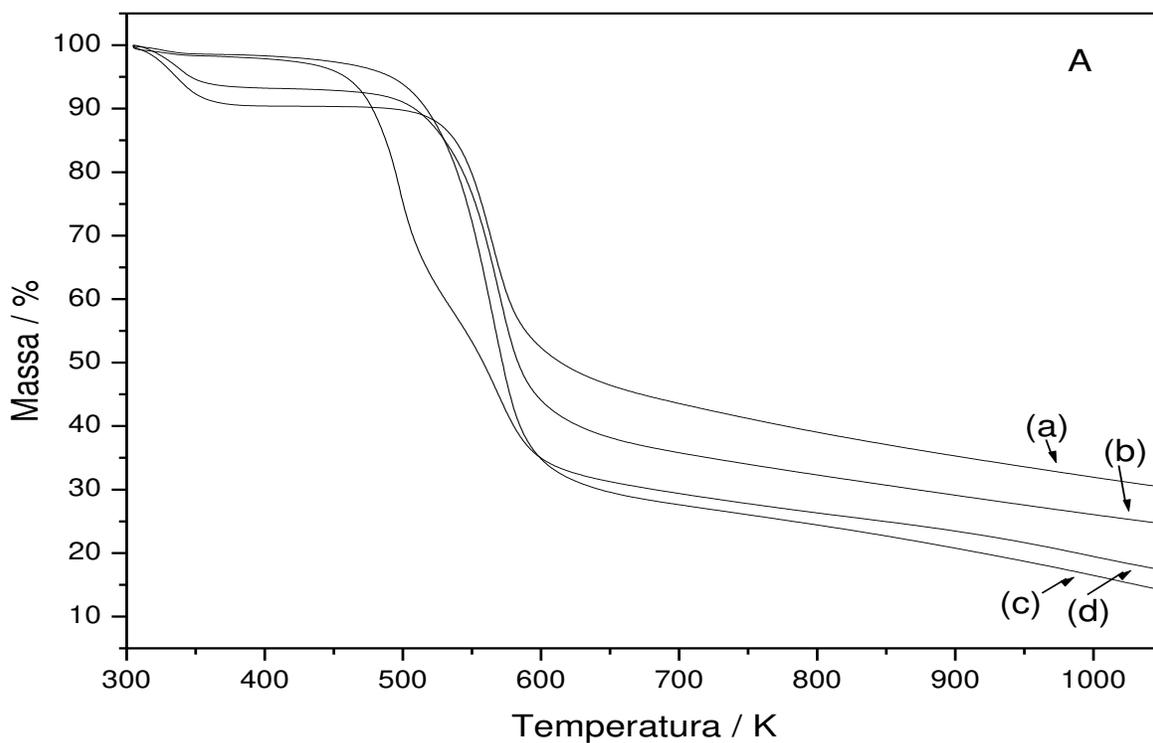


Figura 20. Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana (a), QE (b) e QEMA (c) e QEMAC (d).

Nas curvas termogravimétricas, são comparados os resultados obtidos para os biopolímeros QE, QEMA e QEMAC, mostrados na Figura 20b-d, com o da quitosana mostrado na Figura 20a e também na Tabela 3 estão listados as porcentagens de perda de massa em cada estágio de decomposição. É possível observar que o QE mostrado na Figura 20b possui uma perda de massa de 7 % entre 298 e 360 K. Esse primeiro estágio de perda de massa corresponde à água fisissorvida na superfície dos biopolímeros.

Para o QEMA mostrado na Figura 20c e QEMAC mostrado na Figura 20d essa água fisissorvida representa 1 % de perda de massa, entre as temperaturas de 298 a 350 K. O segundo estágio de decomposição do QE mostrado na Figura 20b varia de 450 e 650 K representado uma perda de massa de 55 % e para o QEMA a variação vai de 430 a 680 K correspondente a 69 % de decomposição. O QEMAC, assim como o QMAC, apresenta um estágio de decomposição a mais, que é melhor visto através das curvas derivadas mostrada na Figura 20-B. Entre 400 e 530 K há uma decomposição de 38 % correspondente à cadeia introduzida na quitosana pela cisteamina e na faixa de 530 a 650 K, com perda de massa de 29 % que são atribuídos à decomposição térmica dos biopolímeros, com vaporização e eliminação de derivados voláteis [147].

5.1.6 Microscopia eletrônica de varredura

As imagens obtidas através da microscopia eletrônica de varredura da quitosana e dos seus derivados são observadas na Figura 21. Observa-se que as modificações químicas ocorridas na quitosana não alteraram o aspecto morfológico de sua superfície, os quais continuaram a apresentar o mesmo aspecto rugoso.

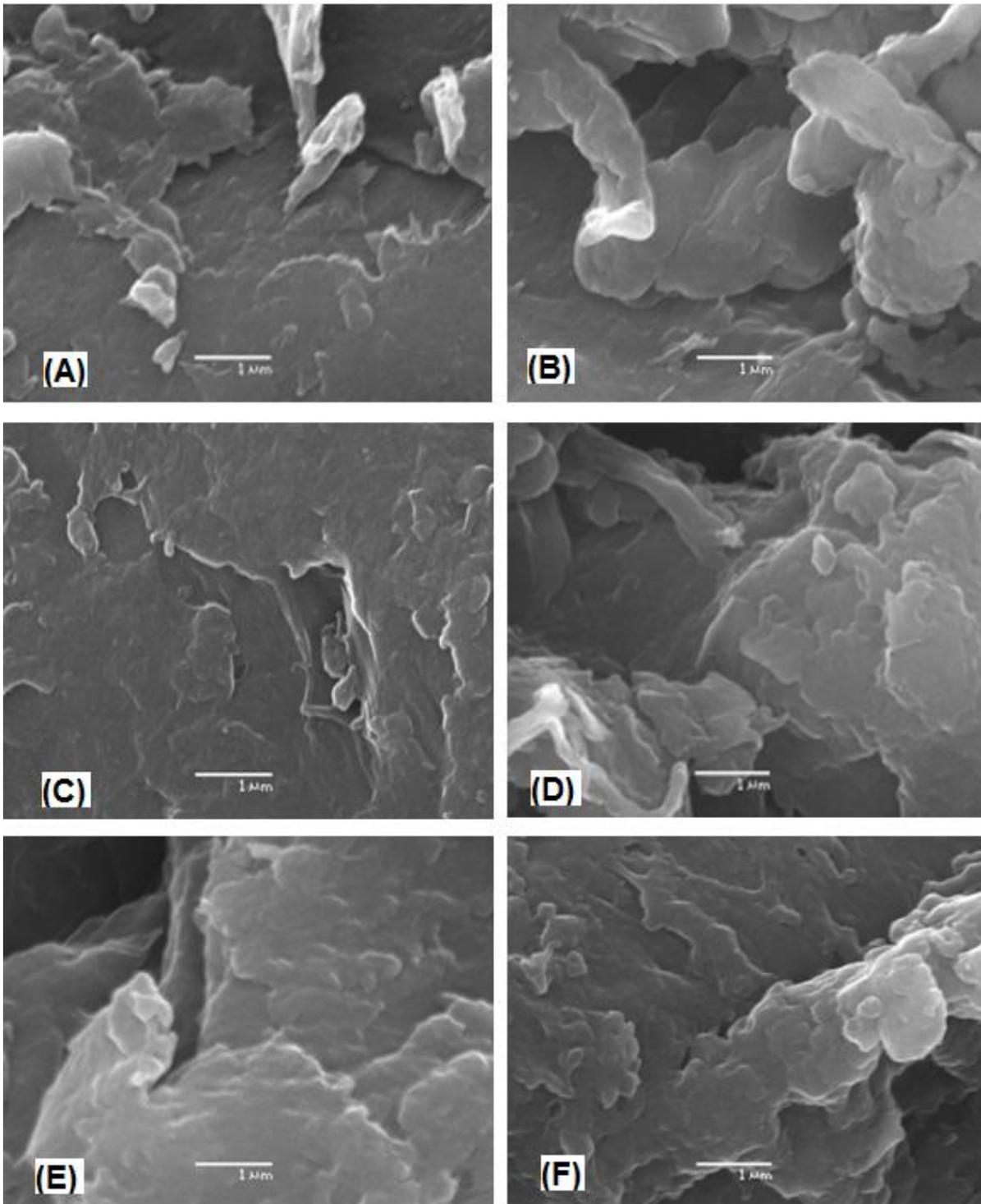


Figura 21. *Imagens de microscopia eletrônica de varredura da quitosana (a), QMA (b), QMAC (c), QE (d), QEMA (e) e QEMAC (f).*

5.1.7 Solubilidade

A solubilidade dos diferentes biopolímeros derivados da quitosana foi observada e os resultados estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Solubilidade da quitosana (Q) e seus derivados.

pH	Q	QMA	QMAC	QE	QEMA	QEMAC
1-3	Solúvel-gel	Parcialmente solúvel/gel	Parcialmente solúvel/gel	insolúvel	insolúvel	insolúvel
4-12	insolúvel	insolúvel	insolúvel	insolúvel	insolúvel	insolúvel

Observa-se que na faixa de pH de 1 a 3, os biopolímeros QMA e QMAC são parcialmente solúveis, apresentando o aspecto de formação de géis. Isso pode ser devido ao fato de que nem todos os grupos amins da quitosana tenham sido ligados aos substituintes, deixando-os assim livres para a protonação com consequente formação de géis. Em contrapartida, os demais materiais QE, QEMA e QEMAC apresentam-se insolúveis em toda a faixa de pH.

5.1.8 Ponto de carga zero

O comportamento de carga na superfície dos biopolímeros indicando o ponto de carga zero (pH_{PCZ}) é uma propriedade muito importante a ser verificada, visto que através dela é possível prever interações eletrostáticas em determinadas faixas de pH. Os resultados encontrados, nos quais é possível observar que o pH_{PCZ} da quitosana é em torno de 7, mostraram que as funções introduzidas após as modificações causaram uma diminuição desse valor, como se observa na Figura 22. Os biopolímeros QMA e QMAC apresentaram um pH_{PZC} em torno de 6,5 e 5,5 respectivamente. O pH_{PZC} para o QE e QEMA coincidem em 6,1, enquanto que para o QEMAC esse valor é de 4,7. Abaixo do valor do pH_{PCZ} , os biopolímeros são positivamente carregados, enquanto que acima, a carga na superfície dos biopolímeros é negativa. Portanto, espera-se que em pHs acima do valor do ponto de carga zero, a sorção por espécies com carga positiva seja favorecida [148,135].

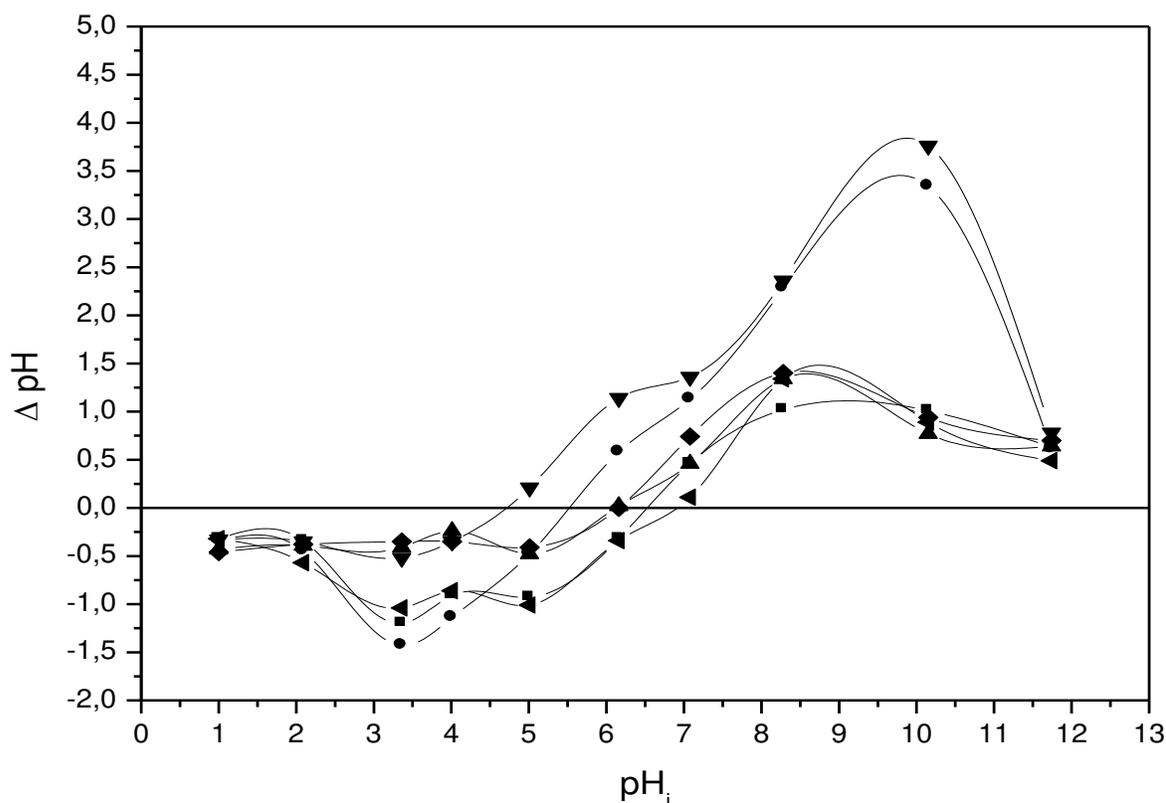


Figura 22. Ponto de carga zero (pH_{pcz}) para os materiais Q (◄), QE (◆), QEMA (▲), QEMAC (▼), QMA (■), QMAC (●).

5.2 Sorção de íons metálicos

5.2.1 Influência do pH na sorção dos íons metálicos

A influência do pH na sorção dos cátions Cd^{2+} e Pb^{2+} , é apresentada na Figura 23. Em $pH > 6$ há a formação de hidróxidos dos cátions o que impede a sorção [10] e para os materiais QMA e QMAC, a sorção não foi efetuada na faixa de pH de 1 a 3, devido a solubilidade desses materiais nessa faixa de pH.

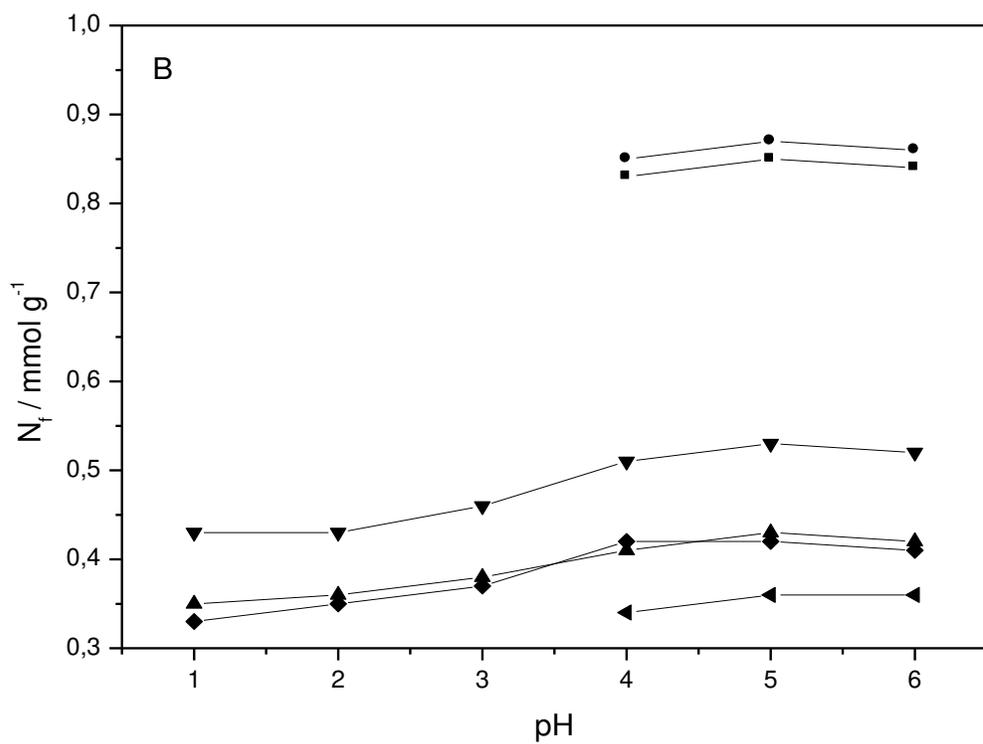
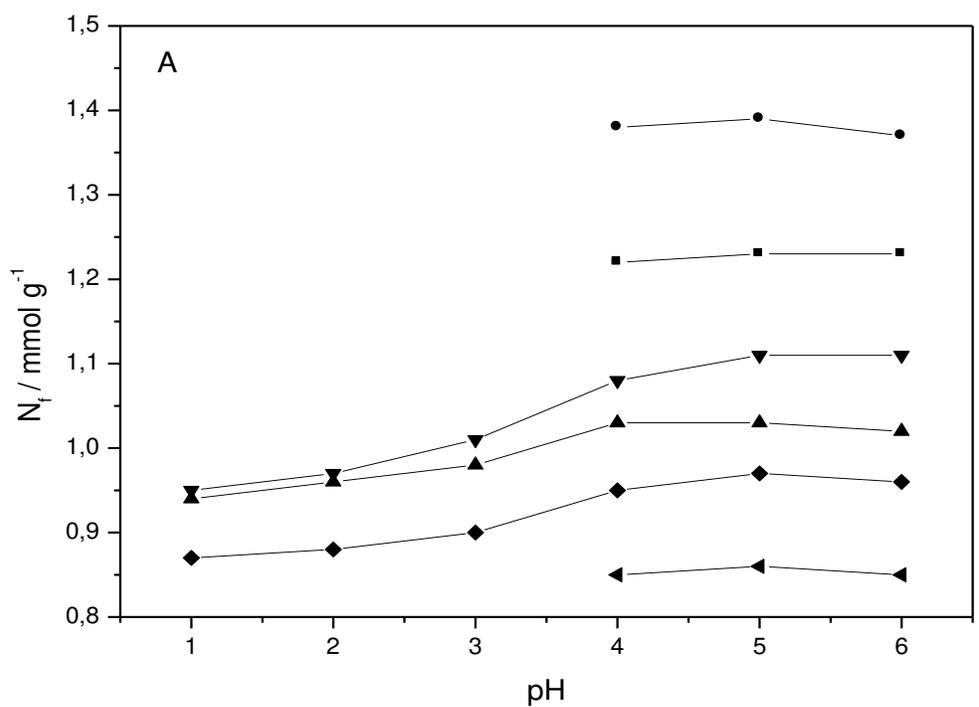


Figura 23. Influência do pH na sorção de Cd^{2+} (A) e Pb^{2+} (B) pelos biopolímeros Q (◄), QE (◆), QEMA (▲), QEMAC (▼), QMA (■), QMAC (●).

A quantidade de prótons presente em solução tem grande influência na sorção de cátions pelos materiais empregados. A quantidade sorvida aumenta com o aumento do pH, uma vez que a maior quantidade sorvida acontece na faixa de pH de 4 a 6. Isso é devido ao fato de que em pH baixo ocorre a competição entre os cátions e os prótons da solução pelos sítios disponíveis nos sorventes [149]. Esse comportamento corrobora com os resultados encontrados para o ponto de carga zero (pH_{PCZ}) dos biopolímeros, os quais demonstram que em pH baixos a superfície dos sorventes se encontram carregadas positivamente o que dificulta a sorção de espécies com cargas positivas. Ainda de acordo com o pH_{PCZ} o meio ideal para a sorção de cátions seria em pH maiores que o ponto de carga zero, entretanto o limite de precipitação dos metais, que é acima de pH 6 deve ser respeitado [150,151]. Portanto, o valor de pH selecionado para os demais ensaios de sorção foi em torno de 4,5.

5.2.2 Cinética de sorção dos íons metálicos

Os resultados obtidos para determinar o tempo de equilíbrio de sorção para os metais são apresentados nas Figuras de 24 a 26. Observa-se que sorção de Cd^{2+} é inicialmente mais rápida para a quitosana (Fig. 24A), chegando ao equilíbrio em 50 min. Para o biopolímero QMA (Fig. 24B) esse tempo é de 30 min e para os demais o equilíbrio é obtido em 60 min. A sorção de Pb^{2+} mostrou-se inicialmente mais lenta em comparação com a dos cátions de cádmio, para quitosana (Fig. 24A), QMA (Fig. 24B), QE (Fig. 25B) e QEMAC (Fig. 26B) o equilíbrio foi em torno de 120 min e para o QMAC (Fig. 25A) e QEMA (Fig.26A) foi de 60 min.

Os dados cinéticos obtidos experimentalmente foram ajustados através da regressão não linear aos modelos de pseudo primeira ordem e pseudo segunda ordem, representados por linhas também nas Figuras de 24 a 26.

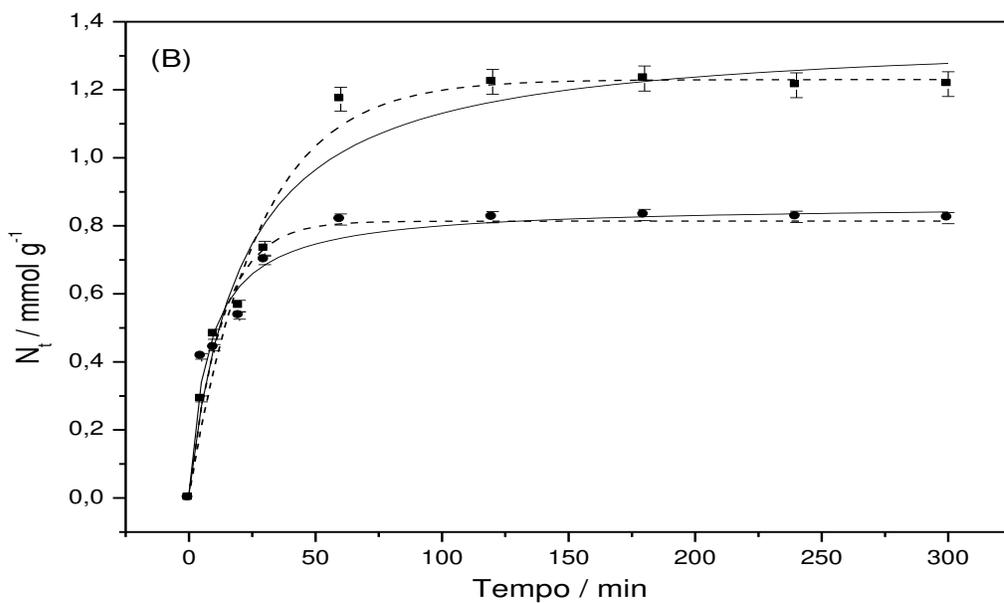
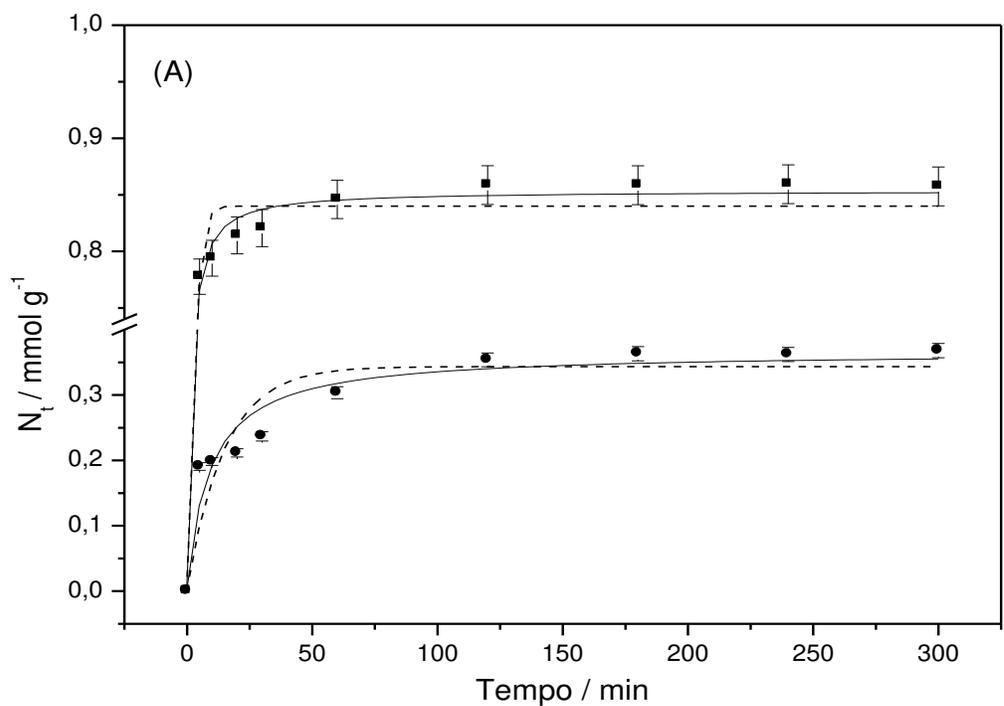


Figura 24. Cinética de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

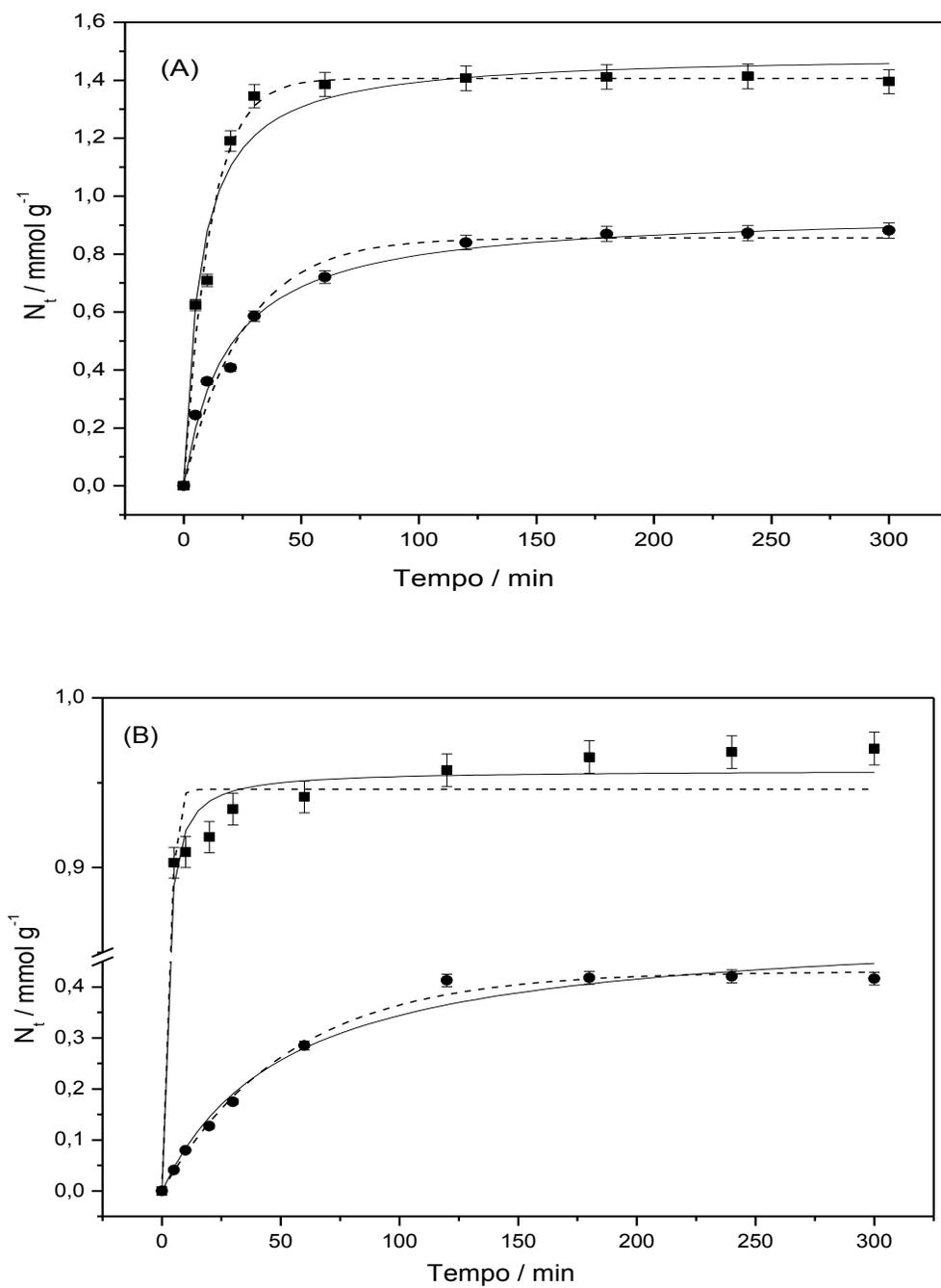


Figura 25. Cinética de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

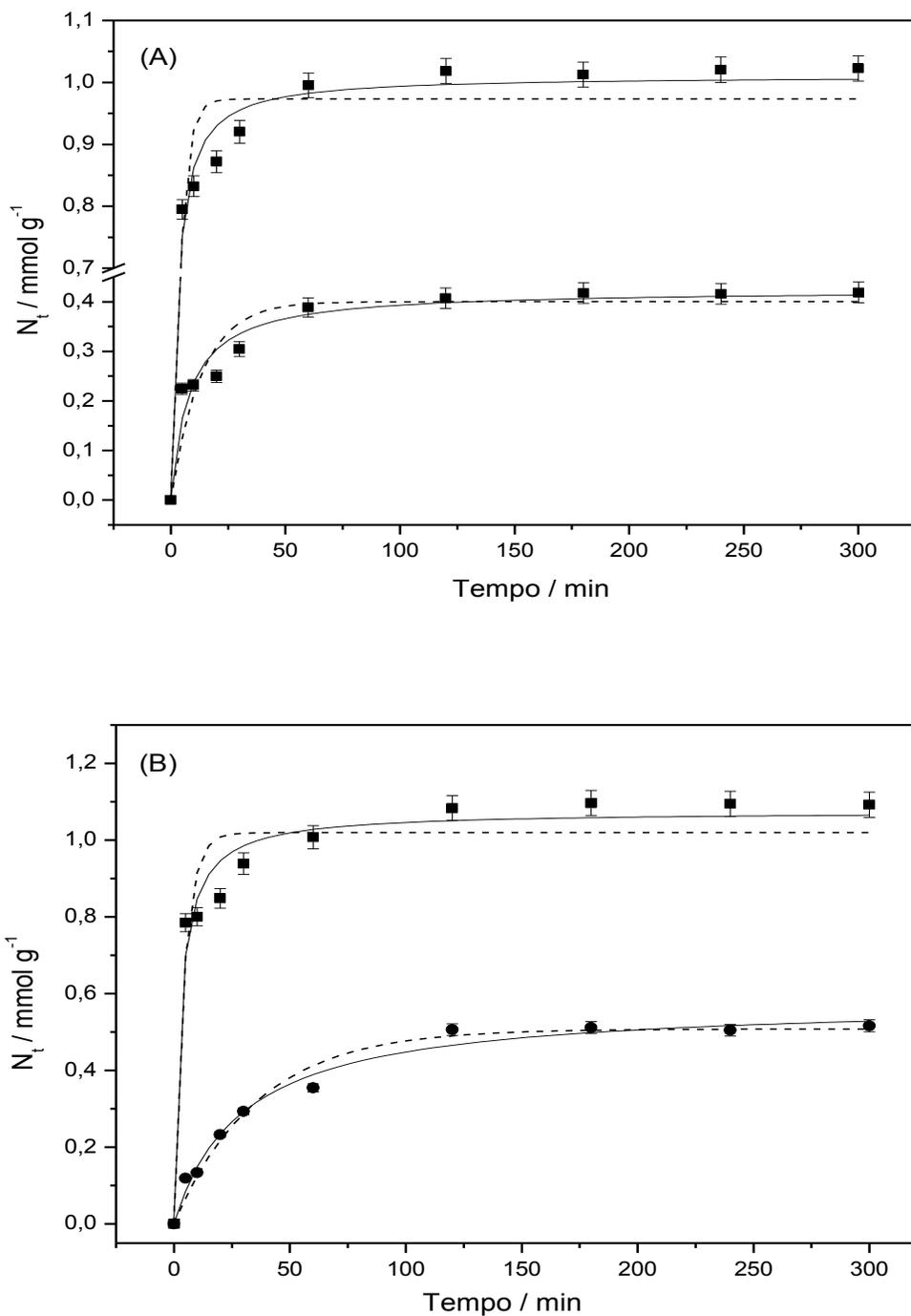


Figura 26. Cinética de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

Os parâmetros obtidos através dos modelos são mostrados na Tabela 5, onde é possível observar que o coeficiente de determinação (R^2) para ambos os modelos apresenta bom ajuste. Entretanto, observa-se que os valores de Chi-quadrado (χ^2) para o modelo de pseudo segunda ordem são menores, o que indica um melhor ajuste a esse modelo. Esse resultado pode ser devido ao fato de que o modelo de pseudo primeira ordem geralmente é aplicado nos primeiros estágios de sorção [151]. De acordo com a teoria de Azizian [152], o sistema de sorção é ajustado ao modelo de pseudo segunda ordem quando a concentração inicial do sorbato, no caso os metais, não é excessivamente alta, como é o caso no presente estudo. Os resultados de velocidade inicial (h), obtidos através do modelo de segunda ordem, indicam rápida sorção de Cd^{2+} em comparação com Pb^{2+} para todos os biopolímeros com exceção do QMA. Observa-se ainda que, a quantidade sorvida por grama de sorvente (N_e) obtida através do modelo de segunda ordem coincide com a obtida experimentalmente ($N_{e, experimental}$).

Tabela 5. Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos cinéticos de pseudo primeira e segunda ordens para a sorção de chumbo (Pb^{2+}) cádmio (Cd^{2+}) para a quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

	Q		QMA		QMAC		QE		QEMA		QEMAC	
	Pb^{2+}	Cd^{2+}										
N_e (experimental)/mmol g ⁻¹	0,36	0,85	0,86	1,35	0,94	1,50	0,53	0,96	0,42	1,01	0,58	1,07
Pseudo primeira ordem												
k_f / min ⁻¹	0,07	0,50	0,07	0,03	0,04	0,09	0,02	0,60	0,07	0,30	0,03	0,22
N_e / mmol g ⁻¹	0,34	0,84	0,81	1,23	0,85	1,40	0,43	0,95	0,40	0,97	0,51	1,02
R^2	0,86	0,99	0,94	0,97	0,97	0,97	0,99	0,99	0,90	0,96	0,98	0,92
X^2 (x10 ⁻³)	2,00	0,30	4,00	6,00	2,00	7,00	0,10	0,40	2,20	4,00	0,80	9,30
Pseudo segunda ordem												
k_s / g mmol ⁻¹ min ⁻¹	0,30	2,00	0,15	0,04	0,06	0,09	0,03	2,70	0,30	0,56	0,06	0,34
N_e / mmol g ⁻¹	0,36	0,85	0,86	1,36	0,94	1,50	0,52	0,96	0,42	1,01	0,58	1,07
$h = k_s N_e^2$ /mmol g ⁻¹ min ⁻¹	0,03	1,44	0,11	0,07	0,05	0,20	0,01	2,48	0,05	0,57	0,02	0,39
R^2	0,94	0,99	0,97	0,98	0,98	0,98	0,99	0,99	0,95	0,99	0,98	0,97
X^2 (x10 ⁻³)	1,00	0,10	2,00	6,00	1,00	7,00	0,50	0,10	1,00	1,10	0,50	3,20

5.2.3 Isotermas de sorção dos íons metálicos

As isotermas de sorção obtidas experimentalmente e o ajuste aos modelos empíricos de Langmuir e Freundlich para os metais são apresentadas nas Figuras de 27 a 29, assim como os parâmetros obtidos com tais ajustes são sumarizados na Tabela 6.

O modelo de Freundlich, que geralmente é aplicado em sorção por superfícies heterogêneas, apresentou um bom ajuste aos sistemas de sorção estudados, mas com menor eficiência, comparado ao modelo de Langmuir, visto que apresentam valores de coeficiente de determinação (R^2) menores e valores de Chi-quadrado (χ^2) maiores. Os valores de n , uma constante associada a esse modelo, obtidos para os sistemas aqui investigados estão dentro da faixa de 1-10, o que indica sorção favorável [153].

De acordo com o coeficiente de determinação (R^2) para ambos os modelos, Langmuir se destaca, uma vez que apresentou valores maiores que 0,98 em todos os sistemas, assim como valores menores de Chi-quadrado (χ^2) em relação aos valores encontrados para Freundlich. Através do modelo de Langmuir é possível estimar parâmetros muito importantes em sistemas de sorção como o fator de separação R_L , o qual indica sorção favorável já que todos os valores se encontram na faixa entre 0 e 1. Outros parâmetros importantes fornecidos pela equação de Langmuir é a quantidade máxima sorvida por grama de sorvente (N^S) já que esse modelo considera a sorção em monocamada, e também a constante de sorção (K_L) [154].

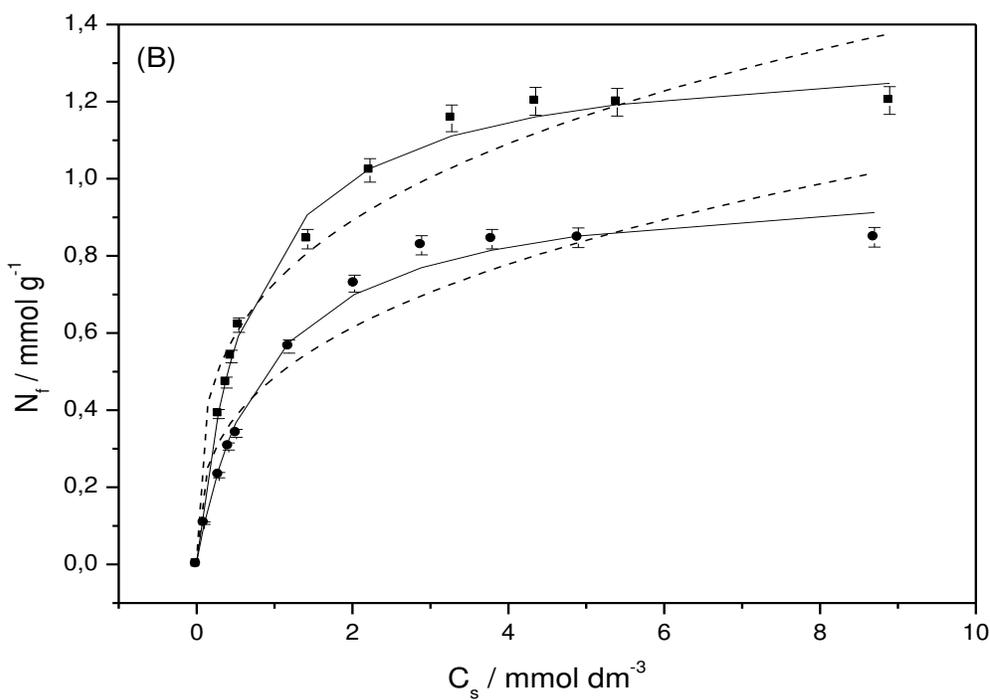
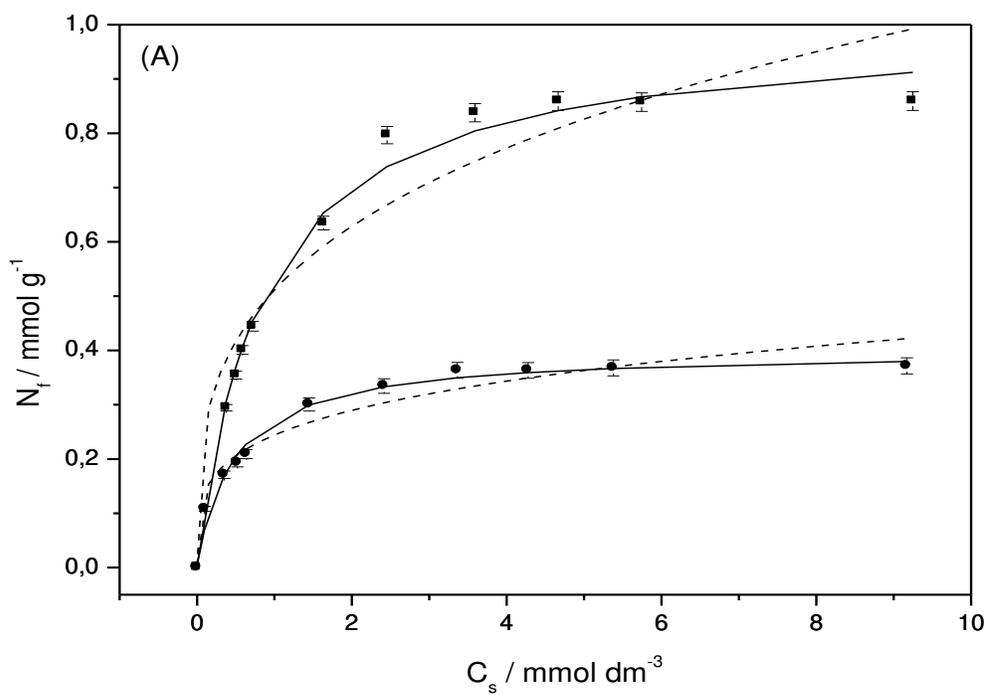


Figura 27. *Isotermas de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).*

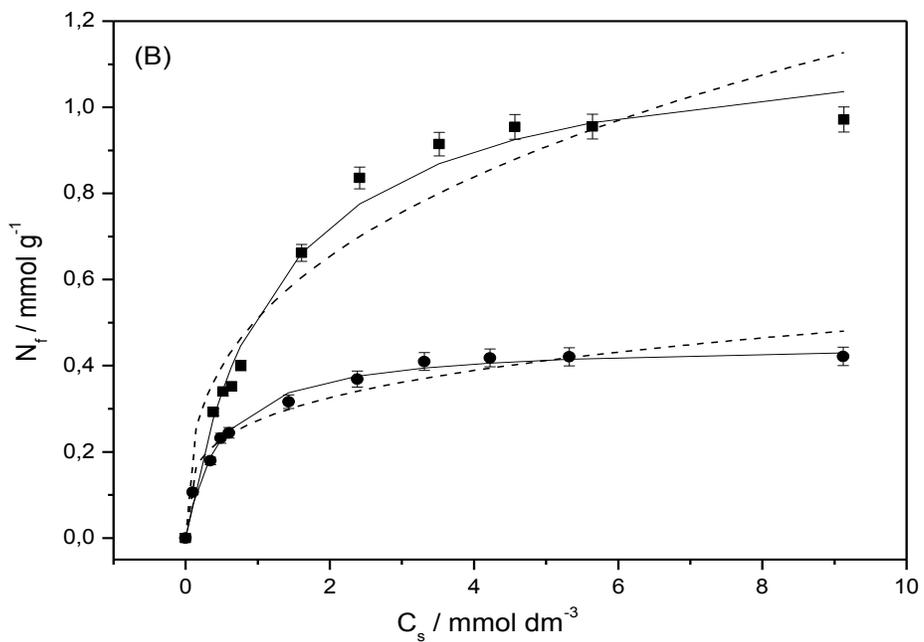
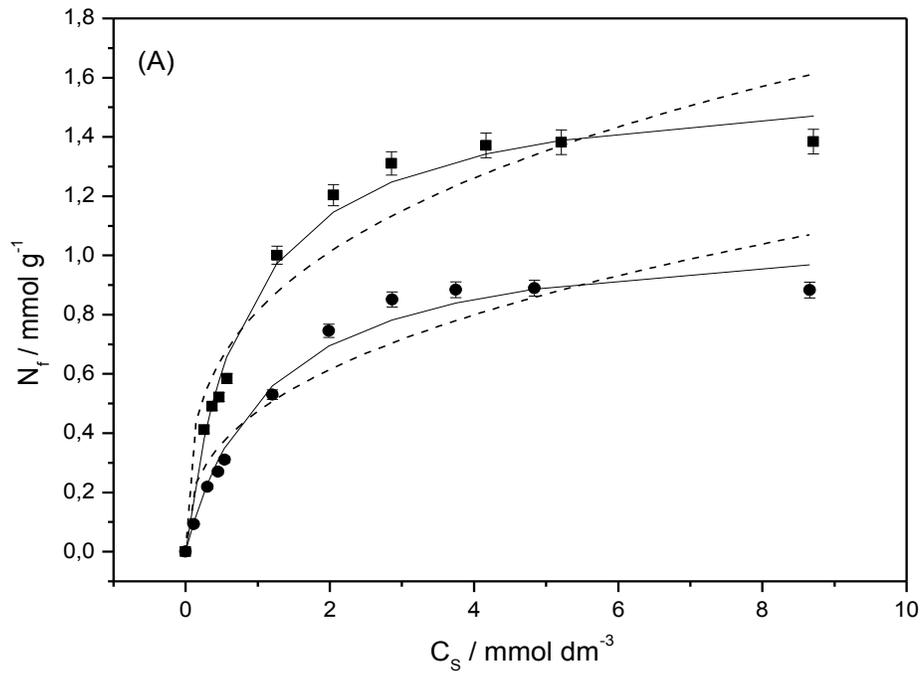


Figura 28. *Isotermas de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).*

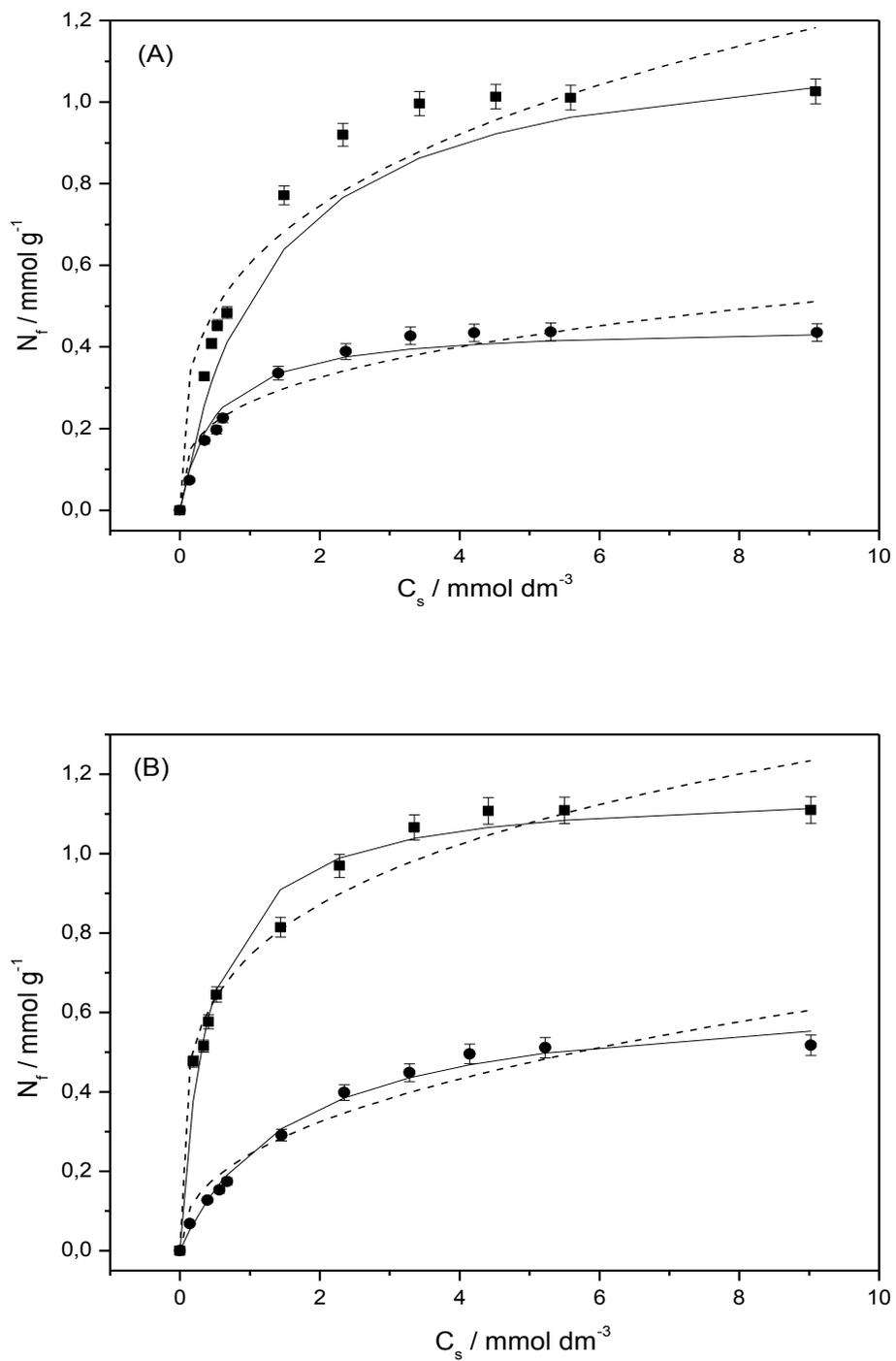


Figura 29. *Isotermas de sorção de Cd^{2+} (■) e Pb^{2+} (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (---).*

Com base nos valores de N^s para todos os sistemas de sorção, é possível observar que com a modificação da quitosana, a quantidade sorvida aumenta consideravelmente. Por exemplo, a sorção de Pb^{2+} e Cd^{2+} pelo biopolímero QMA são maiores 150 e 34 %, respectivamente, comparada a sorção pela quitosana (Q). No caso do QMAC, o aumento da capacidade sorvida é de 153 e 61 % para a mesma sequência de cátions. Para os biopolímeros QE, QMA e QMAC a afinidade de sorção de Pb^{2+} aumentou 13, 23 e 63 %, e para Cd^{2+} aumentou 18, 19 e 16 %, respectivamente. Esse comportamento é esperado, visto que a modificação química da quitosana atribuiu à mesma, um número maior de grupos funcionais que possam interagir com os cátions. Observa-se ainda que, os biomateriais obtidos pela sequência de reações com acrilato de metila e cisteamina, QMA e QMAC, possuem maior afinidade por ambos os cátions analisados do que aqueles obtidos através da sequência de reações com etilenossulfeto, acrilato de metila e cisteamina, QE, QEMA e QEMAC. Outro fator possível de se observar é que o cádmio é mais sorvido que o chumbo por todos os biopolímeros, isso pode ser associado ao fato de que o Cd^{2+} é considerado um ácido mole, enquanto que o Pb^{2+} , um ácido de dureza intermediária. Alguns dos biopolímeros usados como sorventes nesse trabalho possuem como grupos funcionais principais o $-SH$, o qual é considerado uma base mole, e que possui preferência de interação com ácidos moles, que é o caso do íon cádmio.

Tabela 6. Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos de isotermas de Langmuir e Freundlich para sorção dos metais chumbo (Pb^{2+}) cádmio (Cd^{2+}) para a quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

Isotermas	Q		QMA		QMAC		QE		QEMA		QEMAC	
	Pb^{2+}	Cd^{2+}										
Langmuir												
$N^s / \text{mmol g}^{-1}$	0,40	1,00	1,00	1,34	1,01	1,61	0,45	1,18	0,49	1,19	0,65	1,16
$K_L / \text{dm}^3\text{mmol}^{-1}$	2,06	1,16	1,13	1,45	0,86	1,20	2,03	0,80	1,41	1,18	0,61	2,48
R_L	0,40	0,55	0,55	0,50	0,62	0,54	0,41	0,64	0,50	0,54	0,70	0,36
R^2	0,98	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,99	0,98
$X^2 (\times 10^{-3})$	0,20	0,90	1,10	1,20	2,30	2,80	0,20	1,70	0,10	1,20	0,40	2,50
Freundlich												
n	4,04	3,35	2,93	3,43	2,64	3,15	3,90	2,78	3,34	3,28	2,40	4,33
$K_F / \text{mmol g}^{-1} (\text{dm}^3 \text{mmol}^{-1})^{1/n}$	0,24	0,51	0,48	0,72	0,47	0,81	0,27	0,51	0,26	0,60	0,24	0,74
R^2	0,95	0,93	0,91	0,94	0,90	0,92	0,95	0,92	0,92	0,93	0,94	0,97
$X^2 (\times 10^{-3})$	0,80	6,60	10,00	9,60	10,00	20,00	1,00	9,30	2,10	10,00	2,00	4,00

5.2.4 Infravermelho dos biopolímeros carregado com íons metálicos

Os espectros de infravermelho da quitosana e seus derivados antes e depois do processo de sorção dos cátions foram obtidos para identificar os possíveis sítios dos sorventes disponíveis para a sorção de cátions. É possível observar que as mudanças nos espectros dos materiais depois da sorção são semelhantes para os cátions cádmio e chumbo, o que indica que o mecanismo de sorção para ambos os metais é o mesmo, como mostram as Figuras de 30 a 32. O espectro da quitosana mostrado na Figura 30A após a sorção demonstra que a intensidade da banda em 1560 cm^{-1} diminui e a banda em 1420 cm^{-1} desaparece. Ambas as bandas são atribuídas à vibração do estiramento do -NH , indicando que os átomos de nitrogênio podem ser o principal sítio de sorção para ambos os cátions [155].

O biopolímero QMA na Figura 30B também apresenta mudanças na banda de absorção em 1420 cm^{-1} , entretanto, a principal diferença é a diminuição da intensidade da banda em 1720 cm^{-1} , indicando que os cátions interagem com o grupo carbonila do composto. O espectro do material QMAC mostrado na Figura 31A apresenta uma série de diferenças: as bandas de baixa intensidade na região de 2600 a 2500 cm^{-1} desaparecem, o que implica que os cátions interagem com o grupo -SH [142,143]. As bandas em 1720 e 1580 cm^{-1} diminuíram de intensidade, comportamento que pode ser associado com o envolvimento dos grupos carbonil e amina, cujas mudanças na banda em 1420 cm^{-1} também confirmam a interação das aminas com os cátions.

No espectro do QE mostrado na Figura 31B, a principal diferença observada após a sorção é o desaparecimento da banda em 2560 cm^{-1} , a qual se refere ao estiramento do grupo -SH , indicando que este interage com os cátions metálicos. Há também a diminuição das bandas em 1596 e 1420 cm^{-1} , as quais, como já foram mencionadas, são atribuídas à vibração do estiramento do -NH . O biopolímero QEMA na Figura 32A apresenta diferenças de intensidade na banda em 1080 e 1026 cm^{-1} , que são atribuídas à vibração do estiramento -CO , o que implica que os cátions também interagem com os átomos de oxigênio. Este comportamento também é

observado no espectro do QEMAC da Figura 32B, além do desaparecimento das bandas em torno de 2550 cm^{-1} , as quais mostram o envolvimento do grupo $-\text{SH}$ na interação com os cátions [142,143].

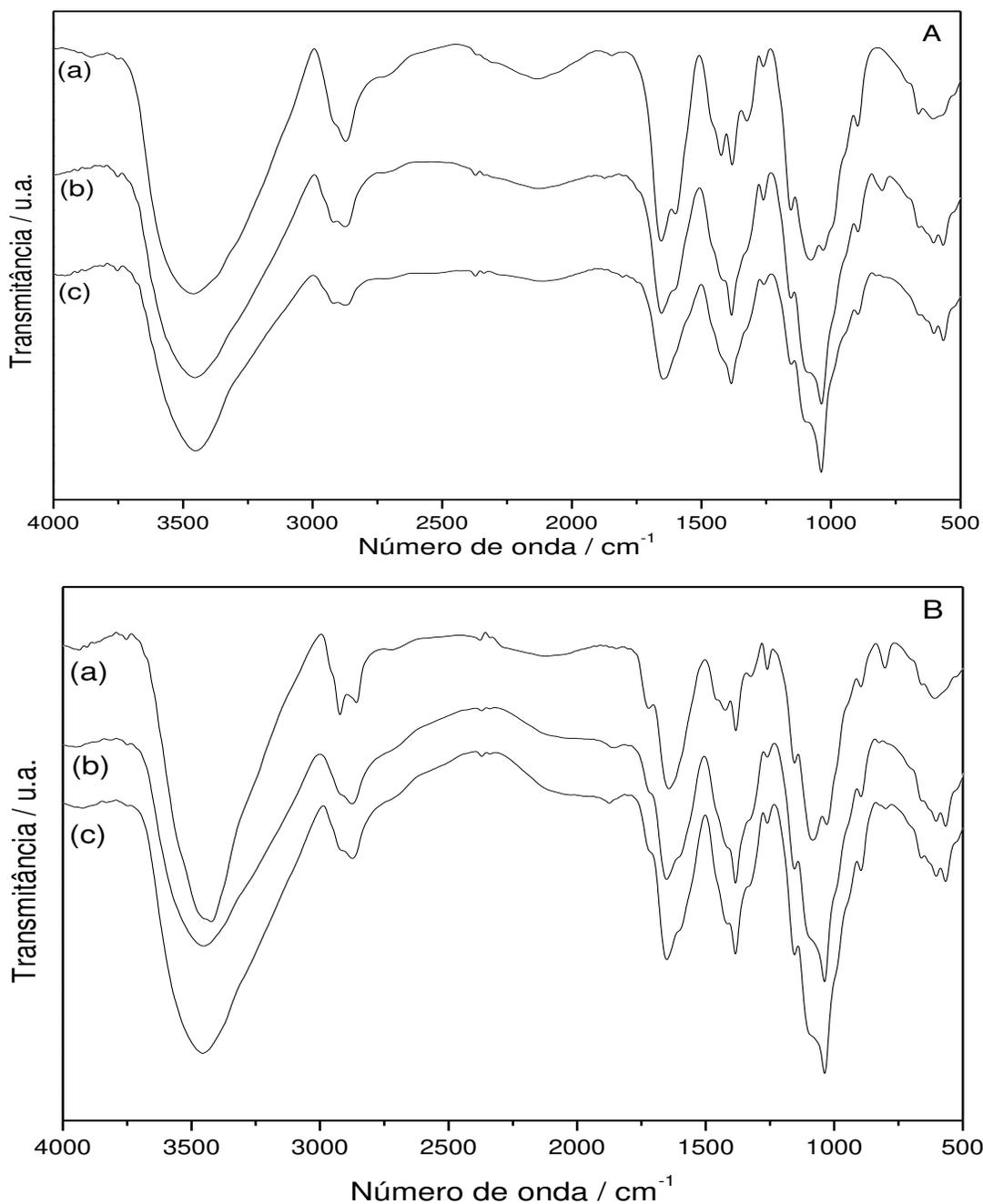


Figura 30. Espectros de infravermelho da quitosana (A-a) e QMA (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).

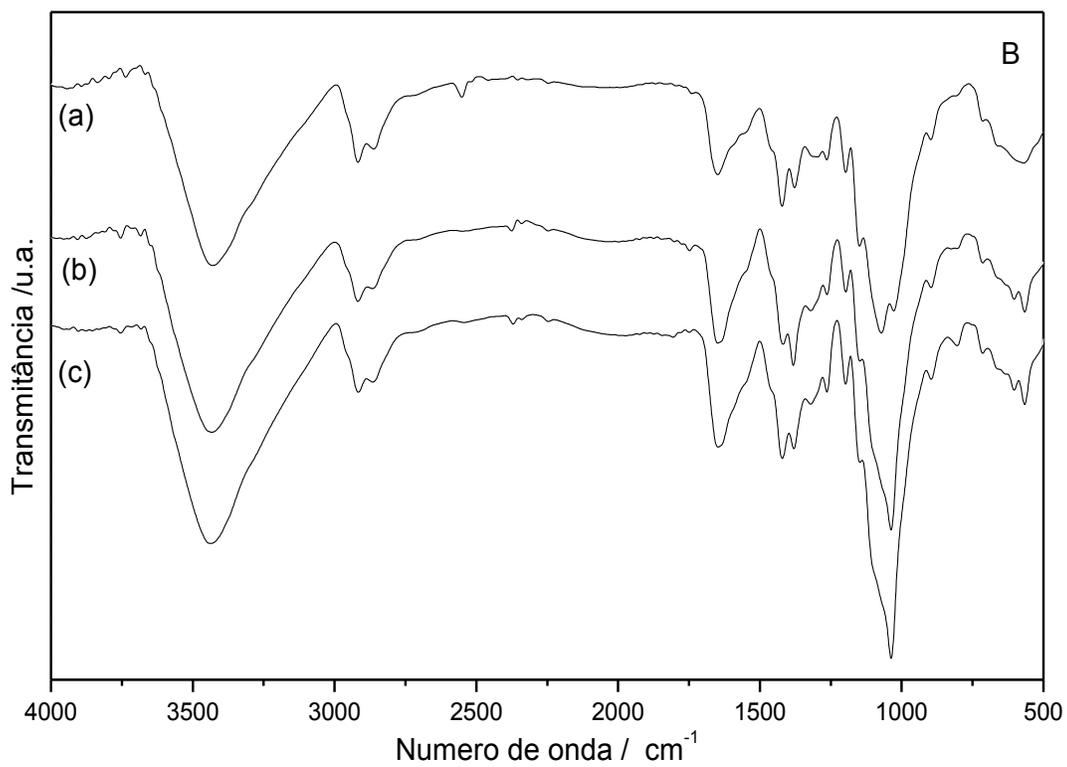
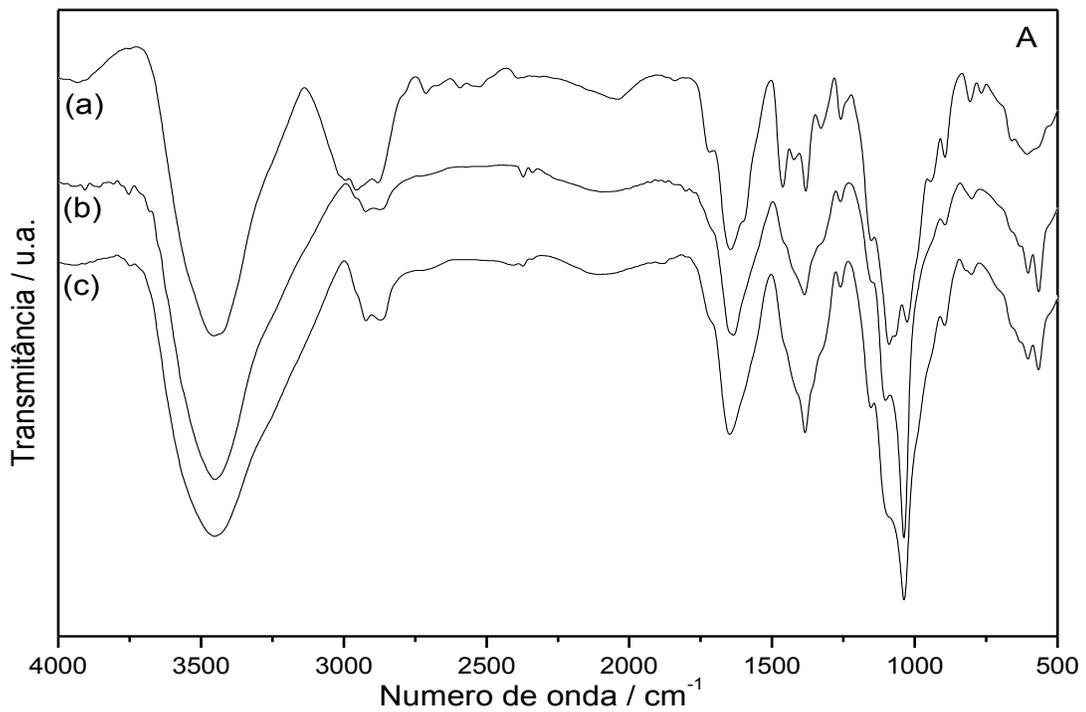


Figura 31. Espectros de infravermelho do QMAC (A-a) e QE (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).

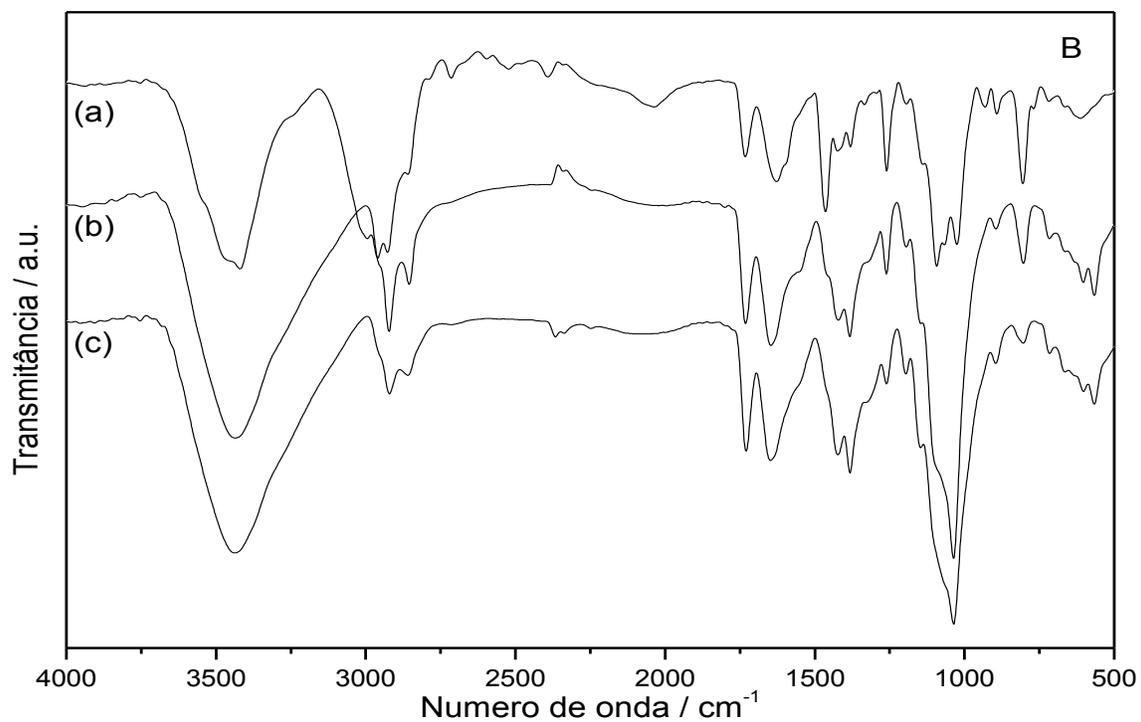
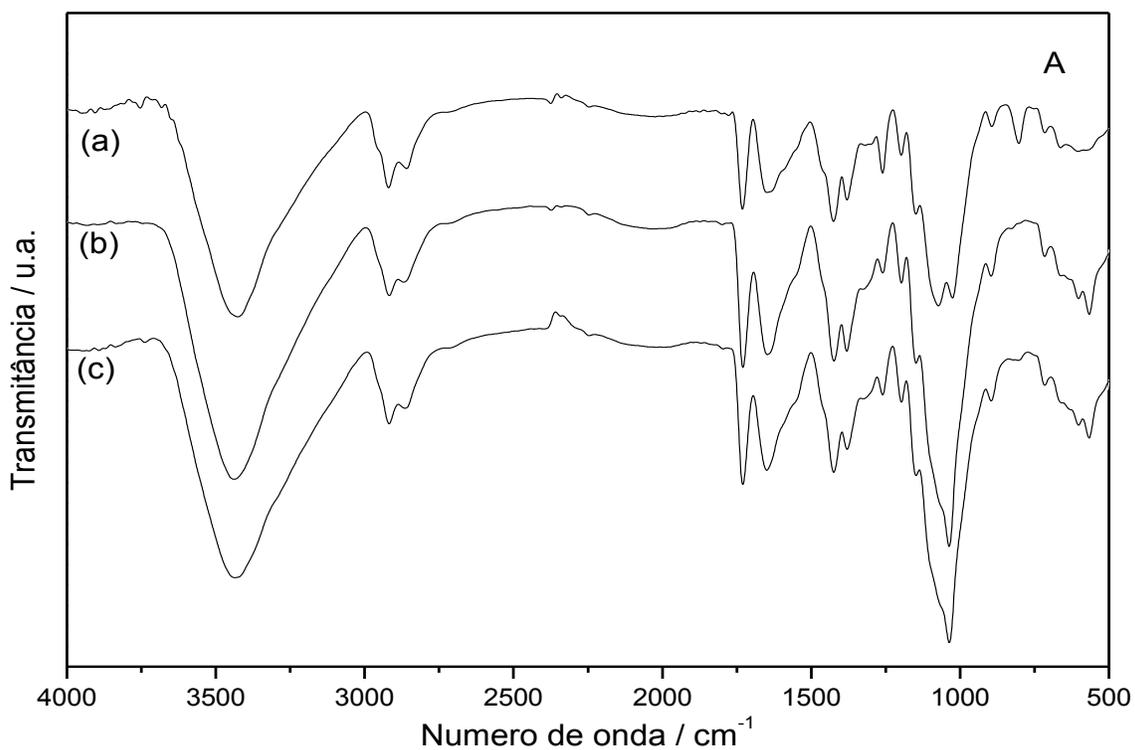


Figura 32. Espectros de infravermelho do QEMA (A-a) e QEMAC (B-a) antes e depois da sorção de cádmio (b) e chumbo (c).

5.2.5 Dessorção dos cátions metálicos

É interessante examinar a possibilidade de regeneração dos biopolímeros sintetizados, através da dessorção dos cátions sorvidos na superfície dos materiais. Nos experimentos realizados a dessorção foi realizada com a utilização de diferentes concentrações de EDTA, como se observa na Tabela 7.

Tabela 7. Porcentagem de dessorção de cátions chumbo (Pb^{2+}) e cádmio (Cd^{2+}) através de solução de EDTA em várias concentrações, para a quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

Metais	[EDTA]/mmol dm ⁻³	% Dessorção					
		Q	QMA	QMAC	QE	QEMA	QEMAC
Pb^{2+}	0,01	81,45	85,37	83,58	87,42	92,12	83,47
	0,05	84,72	89,89	90,01	87,65	92,31	83,98
	0,10	89,40	95,46	96,78	88,19	92,90	84,17
	0,50	90,01	95,23	96,68	88,24	92,86	84,21
	1,00	89,67	95,75	96,73	88,22	92,93	84,19
Cd^{2+}	0,01	94,38	91,83	87,48	75,83	67,81	71,34
	0,05	96,67	93,62	91,25	74,13	67,87	71,78
	0,10	97,83	99,08	95,17	74,96	68,70	72,30
	0,50	97,48	98,93	95,03	74,91	68,73	72,34
	1,00	97,88	98,96	95,21	74,98	68,81	72,38

De acordo com os resultados, a dessorção aumenta com a concentração de EDTA, entretanto, com a concentração de 0,10 mol dm⁻³ de EDTA, é possível, remover acima de 90 % dos cátions nos biopolímeros QMA e QMAC e em torno de 70 % para os demais materiais. Com as concentrações 0,500 e 1,00 mol dm⁻³ a quantidade dessorvida é praticamente a mesma.

Os biopolímeros regenerados foram utilizados novamente para a sorção dos cátions por mais três ciclos de sorção/dessorção, conforme indicam os valores

listados na Tabela 8. Como se observa os biopolímeros não perdem sua capacidade de sorção após a regeneração com EDTA e ainda podem ser utilizados por vários ciclos.

Tabela 8. Reutilização por três ciclos dos biopolímeros regenerados Q, QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

Metais	N° Ciclos	% Dessorção					
		Q	QMA	QMAC	QE	QEMA	QEMAC
Pb ²⁺	1	89,40	95,46	96,78	88,19	92,90	84,17
	2	88,43	87,28	93,05	85,64	91,46	80,40
	3	81,61	85,73	91,72	79,34	88,25	76,38
Cd ²⁺	1	97,83	99,08	95,17	74,96	68,70	72,30
	2	96,91	92,62	93,14	70,46	65,30	72,50
	3	89,16	89,60	95,87	70,53	63,40	71,28

Como se observa em todos os casos, após o terceiro ciclo o biopolímero ainda apresenta alta capacidade de sorção, porém, com ligeiro decréscimo, perda de 10 %, também obedecendo às características de cada biopolímero em si.

5.3 Sorção de corantes

5.3.1 Cinética de sorção dos corantes

Os resultados obtidos para os corantes, azul reativo 15 (AR 15) e verde brilhante (VB) são apresentados nas Figuras de 33 a 35, sendo que é possível observar que o corante AR 15 entra em equilíbrio em 30 min para todos os sorventes, com exceção dos biopolímeros QMAC (Fig. 34A) e QEMA (Fig. 35A), cujos tempos de equilíbrio são 20 e 60 min, respectivamente. O corante VB entra em equilíbrio com os sorventes QMAC (Fig. 34A), QE (Fig. 34B), QEMA (Fig. 35A) em 60 min, com a quitosana e o QEMAC (Fig. 35B) em 30 min e em 120 min com o QMA (Fig. 33B).

Os ajustes aos modelos de pseudo primeira ordem e segunda estão representados também nas Figuras de 33 a 35 e os parâmetros obtidos a partir desses ajustes são mostrados na Tabela 9. Assim como para a sorção de metais, a sorção de corantes pelos biomateriais empregados também obedecem ao modelo de pseudo segunda ordem, os quais apresentam bons valores de coeficiente de determinação ($R^2 = 0,99$) além de baixos valores de Chi-quadrado (χ^2). Esses resultados estão coerentes com os encontrados na literatura [156].

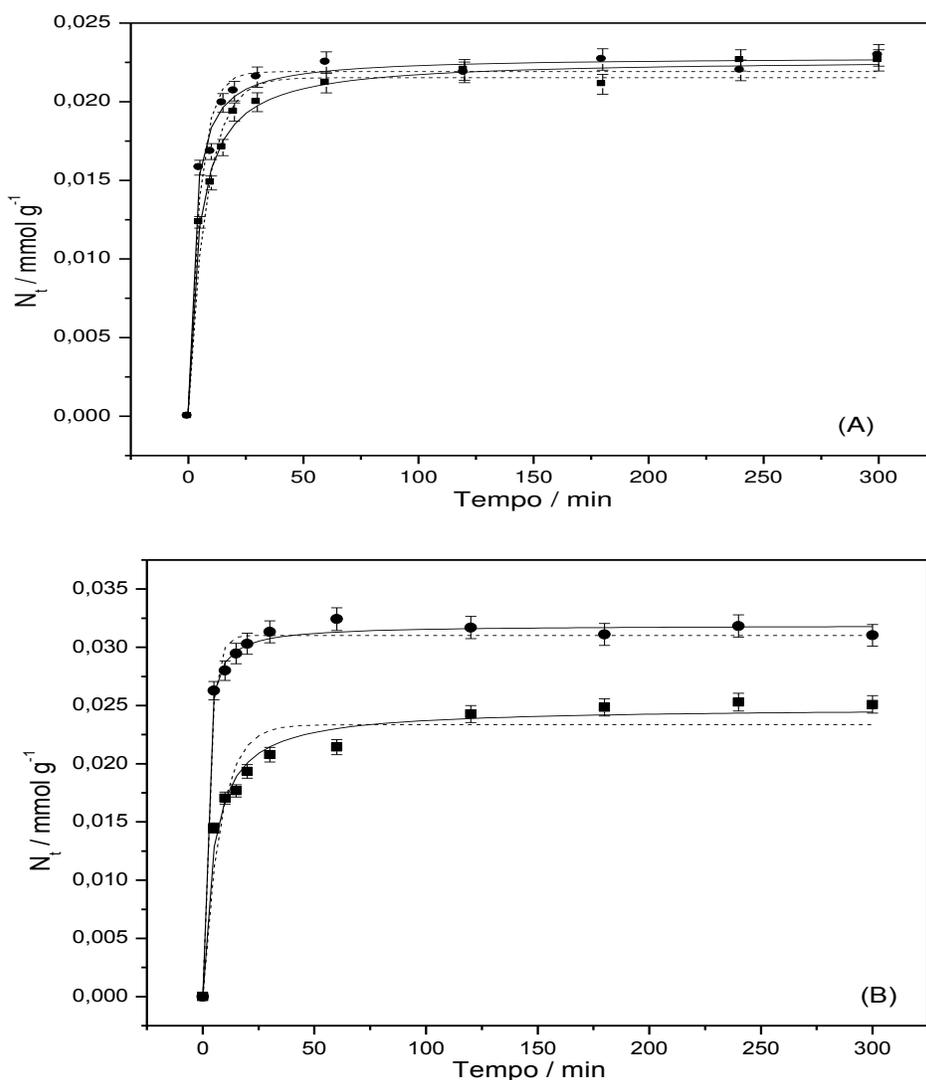


Figura 33. Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

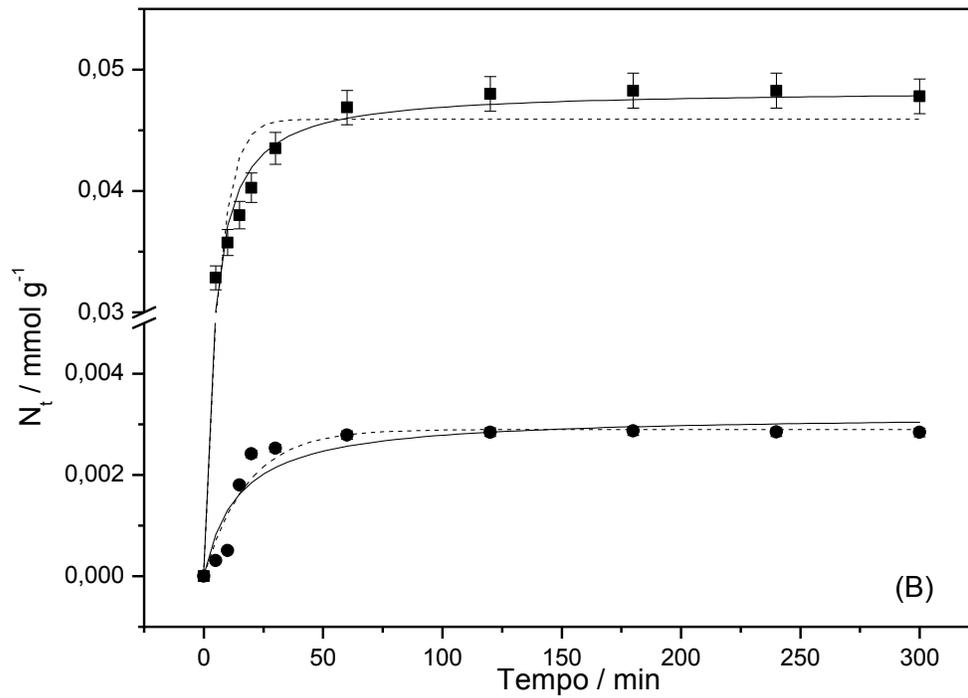
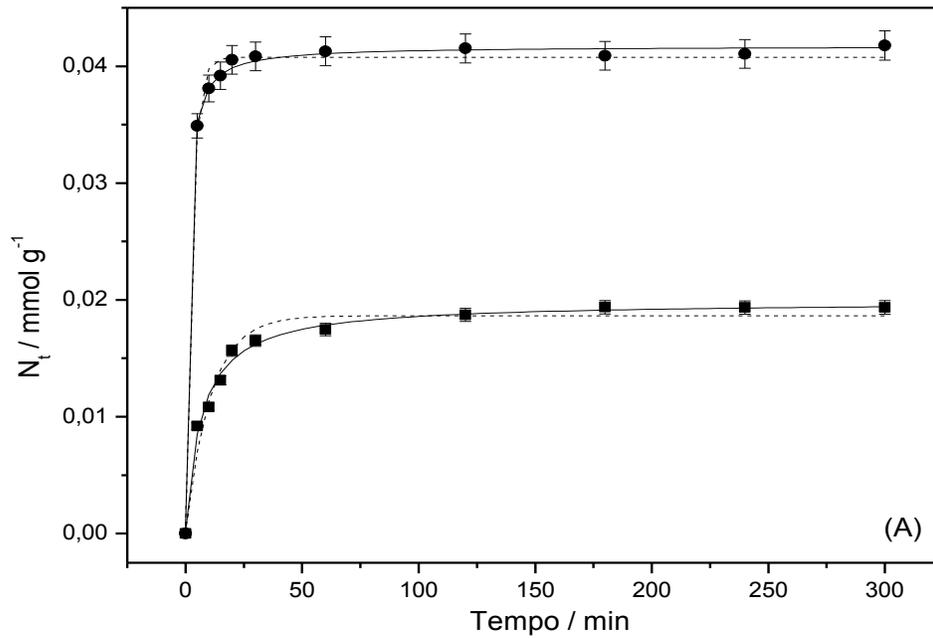


Figura 34. Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

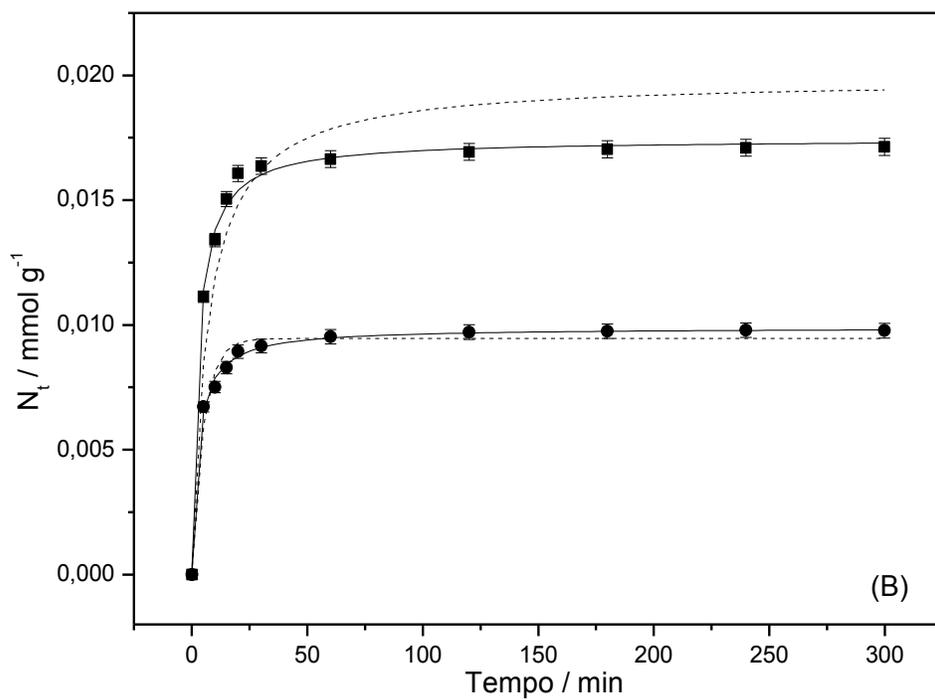
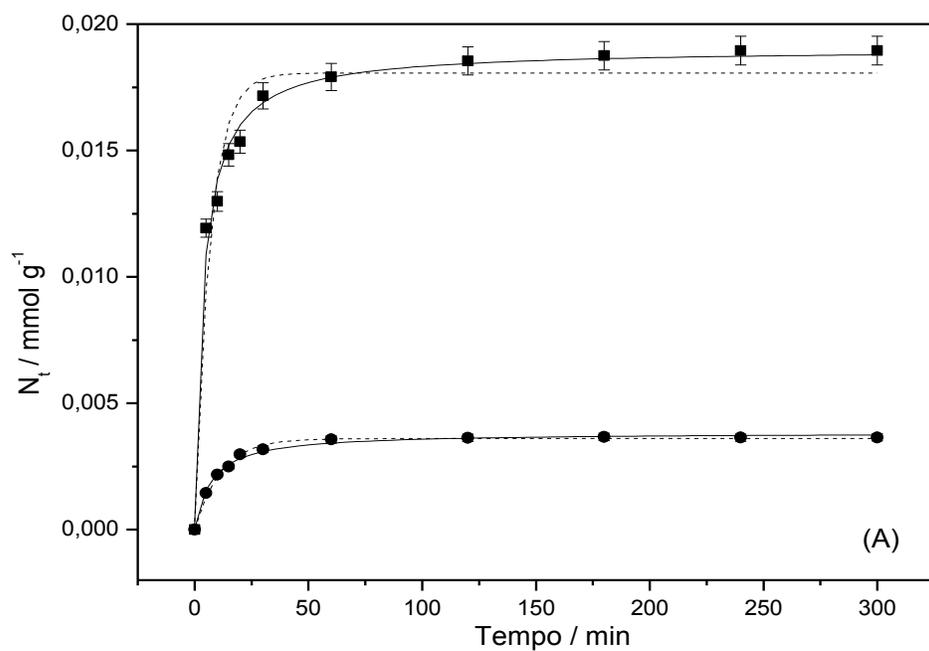


Figura 35. Cinética de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de pseudo primeira ordem (----) e pseudo segunda ordem (—).

Tabela 9. Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos cinéticos de pseudo primeira e segunda ordem para a sorção dos corantes azul reativo 15 (AR) e verde brilhante (VB) com quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

	Q		QMA		QMAC		QE		QEMA		QEMAC	
	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB
N_e (experimental)/mmol g ⁻¹	0,021	0,020	0,032	0,022	0,040	0,020	0,003	0,045	0,003	0,017	0,008	0,017
Pseudo primeira ordem												
k_f / min ⁻¹	0,19	0,12	0,34	0,12	0,36	0,09	0,05	0,17	0,08	0,14	0,19	0,18
N_e / mmol g ⁻¹	0,020	0,020	0,030	0,020	0,040	0,010	0,010	0,040	0,003	0,010	0,010	0,010
R^2	0,97	0,97	0,98	0,92	0,99	0,97	0,92	0,94	0,99	0,95	0,97	0,99
X^2 (x10 ⁻⁵)	0,100	0,100	0,100	0,400	0,070	0,100	0,070	1,000	0,001	0,100	0,100	0,010
Pseudo segunda ordem												
k_s / g mmol ⁻¹ min ⁻¹	17,58	9,76	27,92	8,55	25,44	7,43	21,33	6,74	35,64	13,84	38,82	21,43
N_e / mmol g ⁻¹	0,020	0,020	0,030	0,020	0,040	0,020	0,003	0,040	0,003	0,010	0,009	0,010
$h = k_s N_e^2$ / mmol g ⁻¹ min ⁻¹	0,007	0,004	0,025	0,003	0,041	0,003	0,0002	0,010	0,0003	0,001	0,003	0,002
R^2	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
X^2 (x10 ⁻⁵)	0,040	0,070	0,030	0,100	0,01	0,030	0,010	0,200	0,001	0,020	0,001	0,010

5.3.2 Isotermas de sorção dos corantes

As isotermas de sorção de corantes são apresentadas nas Figuras de 36 a 38, os dados experimentais são representados por pontos e os ajustes aos modelos de Langmuir e Freundlich por linhas. Conforme se observa os parâmetros obtidos através desses ajustes na Tabela 10, é possível notar que tanto o modelo de Langmuir como o de Freundlich apresentam bons coeficientes de determinação ($R^2 > 0,90$) para os sistemas estudados. Entretanto todos os biopolímeros, com exceção do Q e QMA para o corante VB, apresentam valores de R^2 maiores, além de valores de X^2 menores para Langmuir, indicando um ajuste mais apropriado a esse modelo.

Com base no valor da quantidade máxima sorvida por grama de sorvente (N^s) obtida através da equação de Langmuir, observa-se que a sorção do corante AR 15 pelo biopolímero QMA e QE aumentou em 50 % com relação à quitosana (Q), enquanto que para o QMAC e QEMA a capacidade de sorção aumentou em 100 %. Esse aumento da capacidade de sorção era esperado visto que esses experimentos foram realizados em pH 6,0, que é o pH natural da solução do corante AR 15, o qual possui caráter aniônico. De acordo com os valores de pH_{PZC} , em pH 6 os materiais investigados possuem carga de superfície positiva, o que propicia as interações de caráter eletrostático. Diferentemente dos outros biopolímeros, o QEMAC diminuiu em 50 % a capacidade de sorção. Isso também é devido a diferenças de cargas na superfície do biopolímero, o qual possui ponto de carga zero igual a 4,7, portanto, em pH 6 a sua superfície é negativa, o que induz a repulsão eletrostática do corante AR 15. Outro fator que se pode mencionar é que o QEMAC possui uma cadeia muito longa que pode interferir na sorção da molécula do corante que é grande, podendo haver impedimento estérico.

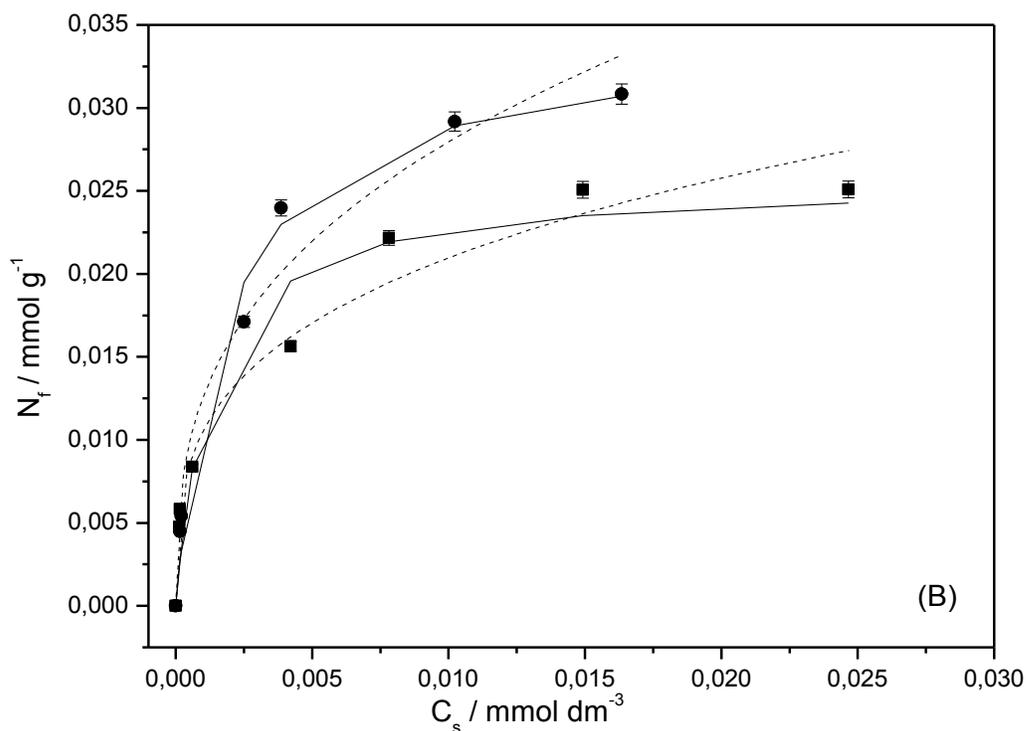
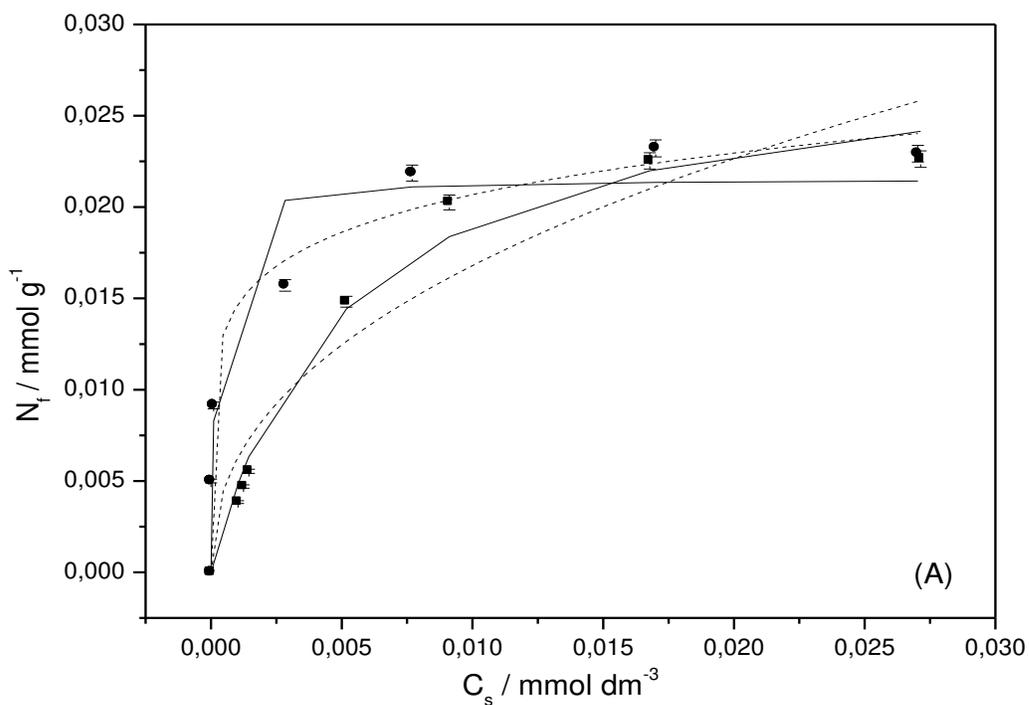


Figura 36. *Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros quitosana (A) e QMA (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).*

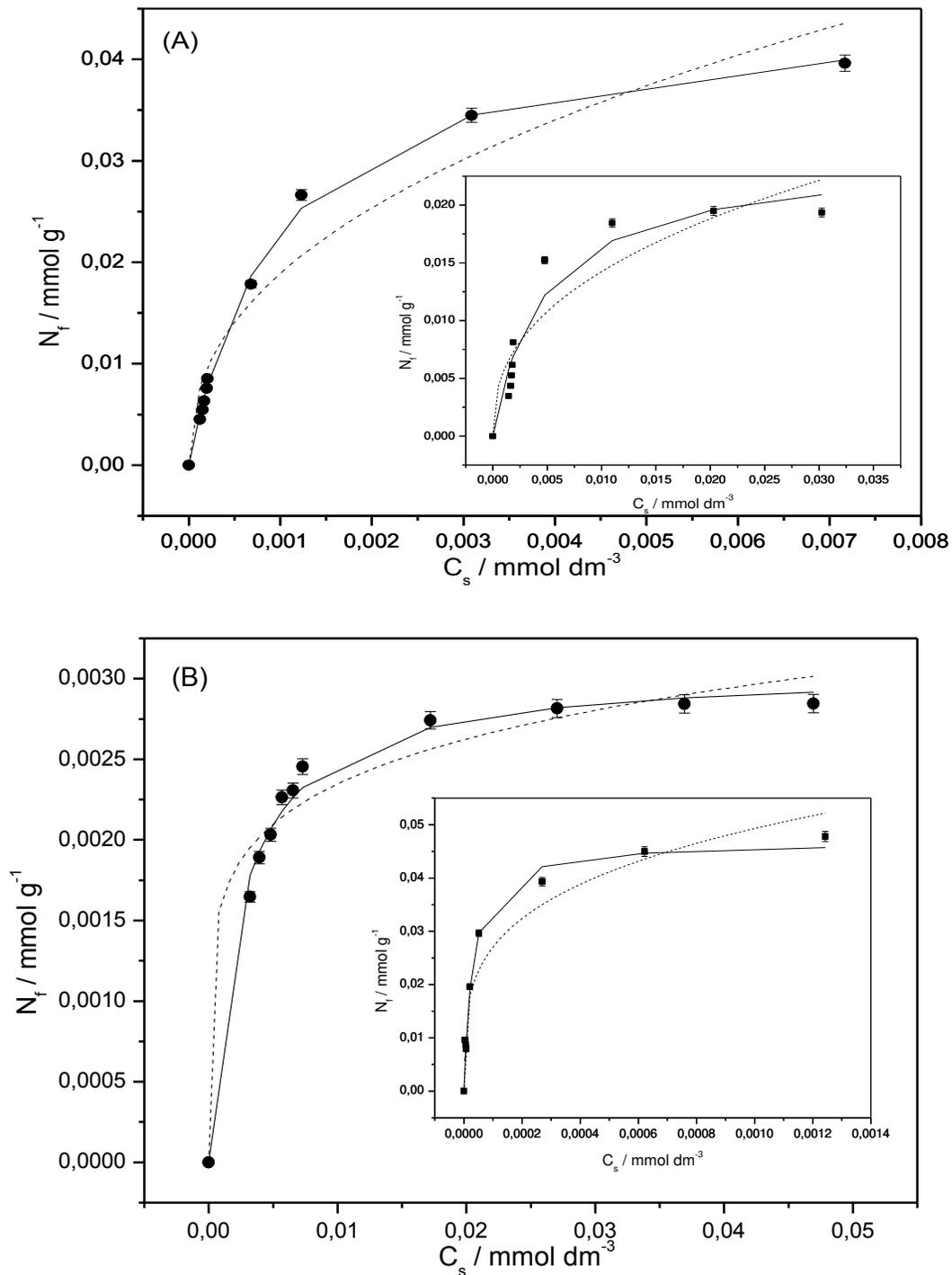


Figura 37. *Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QMAC (A) e QE (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).*

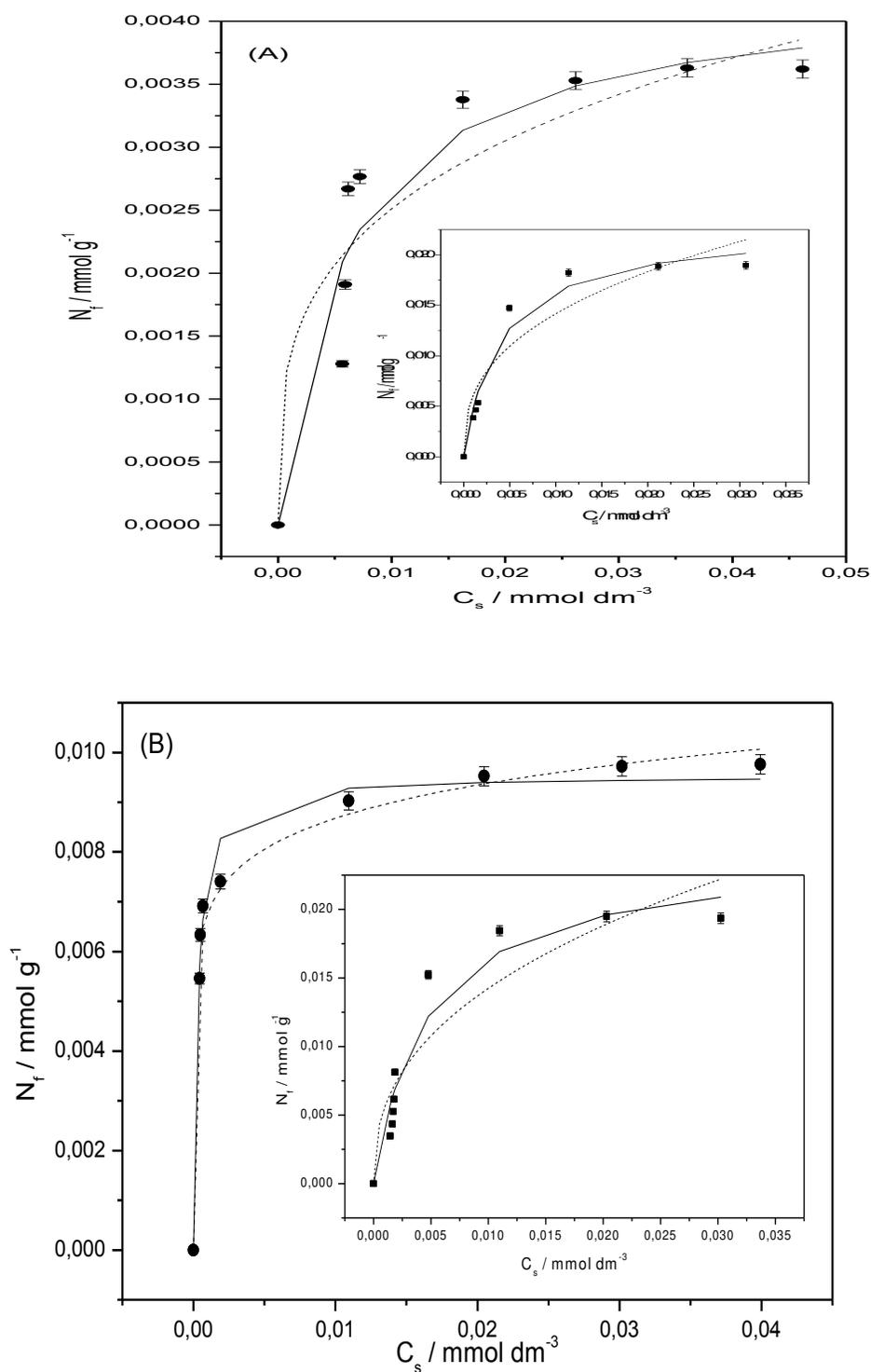


Figura 38. *Isotermas de sorção dos corantes VB (■) e AR (●) pelos biopolímeros QEMA (A) e QEMAC (B). Ajuste não linear através dos modelos de Langmuir (—) e Freundlich (----).*

Tabela 10. Resultados obtidos através do ajuste de regressão não linear aos modelos de isotermas de Langmuir e Freundlich para a sorção dos corantes azul reativo (AR) e verde brilhante (VB), com quitosana (Q) e os derivados QMA, QMAC, QE, QEMA e QEMAC.

Isotermas	Q		QMA		QMAC		QE		QEMA		QEMAC	
	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB	AR	VB
Langmuir												
$N^{\circ} / \text{mmol g}^{-1}$	0,02	0,02	0,03	0,02	0,04	0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,01	0,01
$K_L / \text{dm}^3\text{mmol}^{-1}(\times 10^3)$	6,02	0,19	0,52	0,78	1,02	0,21	0,43	3,36	0,16	0,25	3,45	0,66
R_L	0,25	0,91	0,80	0,71	0,66	0,90	0,82	0,37	0,92	0,88	0,36	0,75
R^2	0,90	0,98	0,98	0,95	0,99	0,94	0,99	0,98	0,90	0,97	0,98	0,98
$\chi^2 (\times 10^{-6})$	10,000	1,000	2,000	5,000	0,400	3,000	0,006	4,000	0,100	1,000	0,100	0,500
Freundlich												
N	6,61	2,31	2,87	3,35	2,35	2,50	6,17	3,83	3,58	2,68	9,31	3,61
$K_F / \text{mmol g}^{-1} (\text{dm}^3 \text{mmol}^{-1})^{1/n}$	0,04	0,12	0,13	0,08	0,35	0,09	0,04	0,30	0,01	0,07	0,01	0,04
R^2	0,97	0,92	0,96	0,97	0,94	0,86	0,96	0,94	0,89	0,89	0,98	0,97
$\chi^2 (\times 10^{-6})$	2,000	8,000	5,000	2,000	10,000	8,000	0,020	20,000	0,200	7,000	0,100	1,000

Os materiais modificados, com exceção do QE, não foram capazes de aumentar a quantidade de sorção do corante VB, cujo pH da solução natural é igual 4,0. Nesse valor de pH, a carga superficial dos materiais é positiva e como o corante VB é catiônico, ocorre repulsão eletrostática entre as moléculas. Entretanto, o biopolímero QE sorveu 100 % a mais o corante VB que a quitosana, no entanto desconfia-se que a diminuição da concentração do sobrenadante desse corante após o contato com o QE, não foi devido à sorção, visto que a observação visual do sólido após a sorção não apresentou coloração verde, mas sim a sua coloração original, evidenciando que o corante não ficou retido na superfície do material. Essa observação nos leva a pensar que ocorreu o fenômeno de degradação desse corante na presença do sólido QE, entretanto, são necessários ainda outros experimentos para confirmarmos essa suposição. O biopolímero QEMAC assim como para o corante AR 15, também sorveu 50 % a menos o corante VB com relação à quitosana, isso também pode ser devido ao impedimento estérico, causado pelas repulsões de cargas e tamanhos das moléculas envolvidas.

5.4 Aplicação em carregamento e liberação controlada de fármacos

Os biopolímeros derivados a partir da quitosana foram testadas também para o carregamento e a liberação controlada do fármaco ibuprofeno. Para isso, os biopolímeros foram separados em dois grupos de acordo com o método utilizado para o carregamento. Os materiais QMA e QMAC foram utilizados em forma de filmes reticulados com glutaraldeído, enquanto que o QE, QEMA e QEMAC foram usados em formas de pastilhas. Para fins de comparação a quitosana também foi utilizada tanto em forma de filmes reticulados como em forma de pastilhas.

5.4.1 Caracterização das matrizes carregadas

5.4.1.2 Termogravimetria das matrizes carregadas com fármacos

A comparação entre as curvas termogravimétricas dos materiais em forma de pó, em forma de filmes reticulados com glutaraldeído e com o ibuprofeno incorporado ao filme é apresentada nas Figuras de 39 a 41. Os valores de variação de temperatura e de perda de massa para cada evento de degradação dos biopolímeros estão listados na Tabela 11. Observa-se que não há diferenças significativas entre os perfis de degradação dos filmes dos biopolímeros (b) e dos filmes com o fármaco incorporado (c). Entretanto, os biopolímeros em forma de filmes reticulados apresentam um estágio de degradação a mais em relação aos materiais em pó (a). Esse comportamento só não se observa para os filmes do material QMAC, o qual mesmo em pó apresenta três estágios de decomposição.

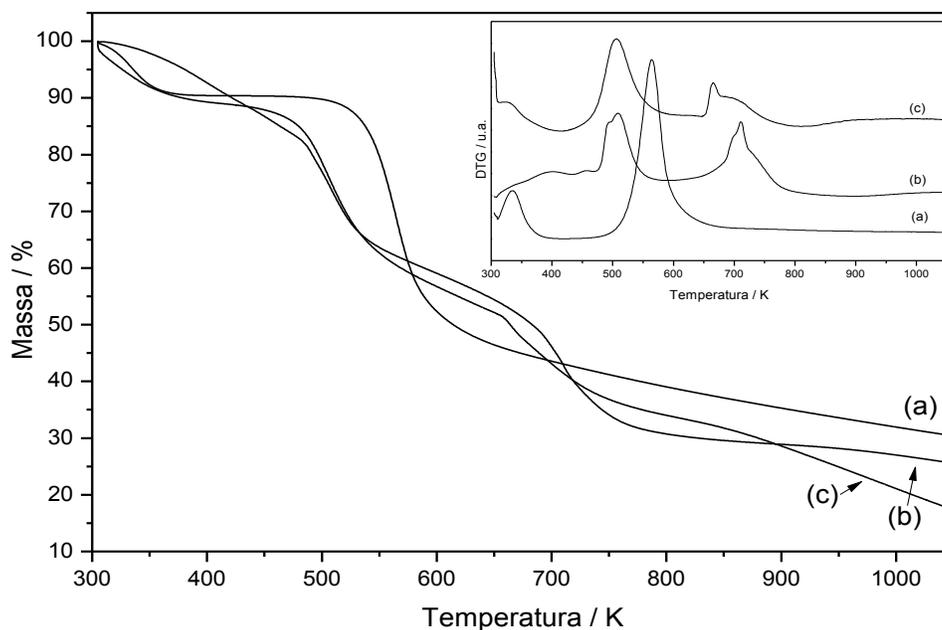


Figura 39. Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da quitosana (a), em forma de filme, Qfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno Qfil/Ib (c).

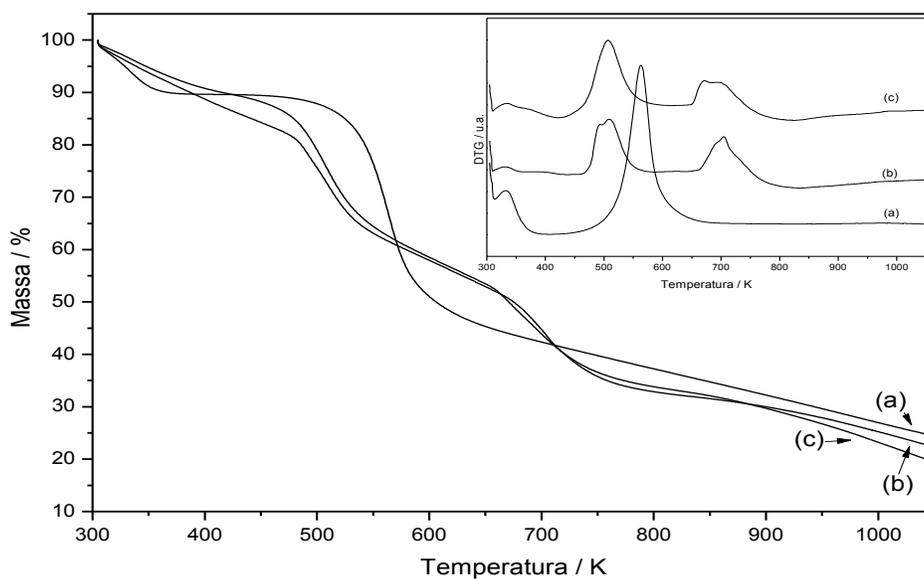


Figura 40. Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da QMA (a), em forma de filme, QMAfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno QMAfil/Ib (c).

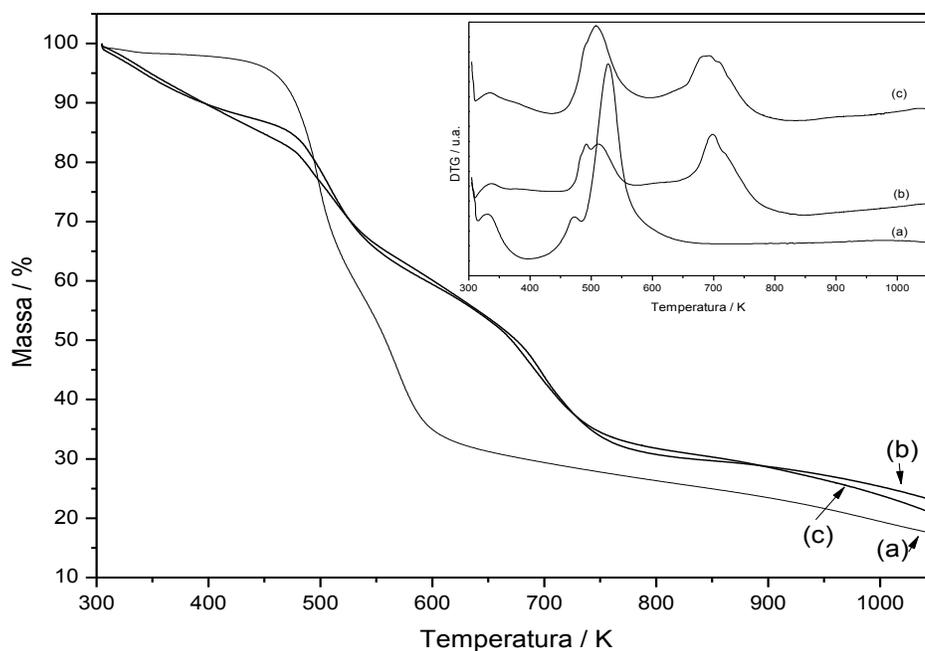


Figura 41. Curvas termogravimétricas e respectivas derivadas da QMAC (a), em forma de filme QMACfil (b) e em forma de filme carregado com ibuprofeno QMACfil/Ib (c).

Tabela 11. *Varição da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) dos biomateriais em forma de filme e com o fármaco incorporado.*

Matriz	ΔT / K	Δm / %
Q	304 - 388	9
	508 - 660	44
Qfil	350 - 420	7
	490 - 530	28
	680 - 750	30
Qfil/lb	315 - 360	8
	490 - 540	34
	660 - 720	21
QMA	304 - 388	10
	508 - 660	44
QMAfil	320 - 370	8
	485 - 530	28
	680 - 740	24
QMAfil/lb	355 - 377	8
	480 - 540	32
	660 - 740	24
QMAC	304 - 330	2
	428 - 485	11
	506 - 650	40
QMACfil	325 - 370	8
	480 - 535	23
	675 - 745	33
QMACfil/lb	330 - 380	8
	485 - 540	27
	660 - 740	30

O primeiro estágio de decomposição para os biopolímeros em forma de filme reticulados deu-se nas temperaturas em torno de 350 a 380 K e são atribuídos à perda de água contida nas amostras. Observa-se através das curvas derivadas que

esse primeiro estágio não é bem definido, indicando que os filmes retêm menos água do que os materiais em pó, o que implica o caráter hidrofóbico dos biopolímeros reticulados [157]. O segundo estágio, que varia de cerca de 480 a 540 K é provavelmente devido à degradação do agente reticulante e do fármaco. Finalmente, o terceiro estágio, o qual ocorre entre as temperaturas de 660 a 750 é devido à degradação térmica do precursor. Observa-se também que os filmes são mais estáveis termicamente que os seus precursores em forma de pó.

As curvas obtidas para os biopolímeros carregados com o fármaco em forma de pastilhas são exibidos da Figura 42 e as perdas de massa em cada estágio de degradação são listados na Tabela 12.

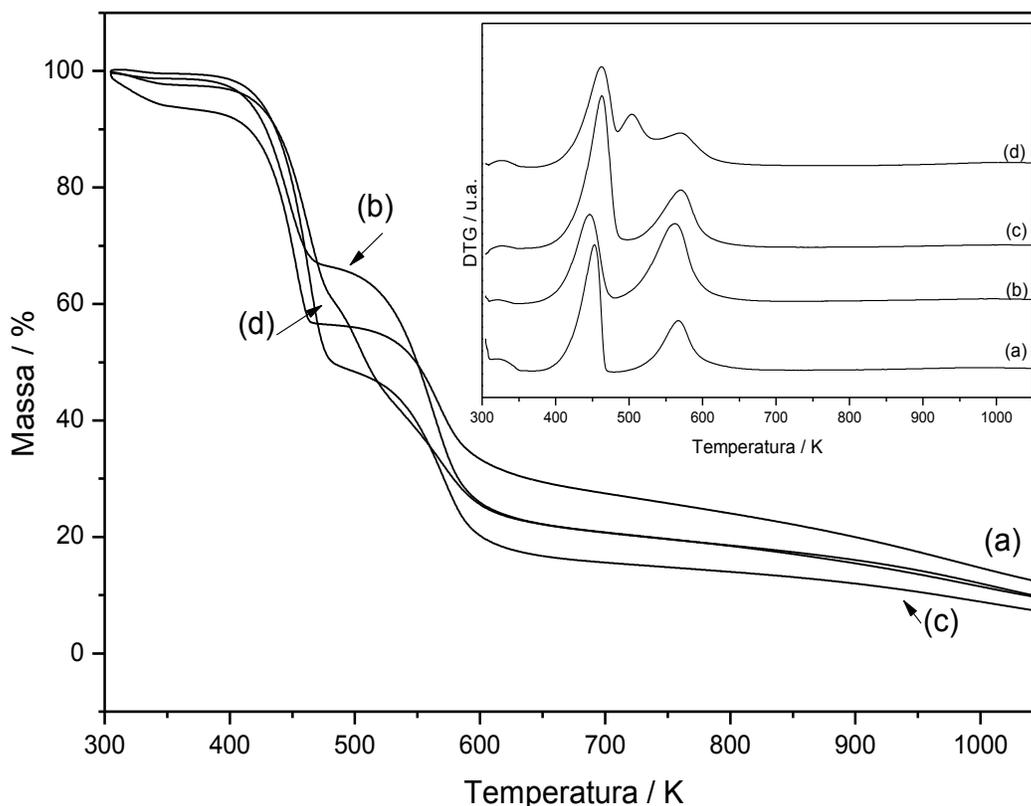


Figura 42. Curvas termogravimétricas (A) e respectivas derivadas (B) da quitosana/lb (a), QE/lb (b) e QEMA/lb (c) e QEMAC/lb (d).

Para estes, observa-se que a degradação térmica acontece em três etapas. A primeira varia de 310 a 350 K e corresponde à água fisissorvida nas amostras, como mostram as curvas derivadas. Observa-se que a quitosana possui uma taxa de umidade maior que os seus derivados. A segunda etapa de degradação ocorre entre 380 e 500 K. Provavelmente essa etapa corresponde à degradação do fármaco fisissorvido na superfície dos biopolímeros. O terceiro estágio entre 480 a 670 é atribuído à degradação dos biopolímeros, com exceção do material QEMAC, no qual essa etapa de degradação corresponde à degradação da cadeia pendente atribuída ao material pela cisteamina. A faixa de degradação do QEMAC ocorre entre as temperaturas de 550 a 650 K.

Tabela 12. *Variação da temperatura de decomposição (ΔT) e porcentagem de perda de massa (Δm) dos biomateriais em forma de pastilhas e com o fármaco incorporado.*

Matriz	ΔT / K	Δm / %
Q/lb	311 - 352	6
	400 - 473	35
	500 - 670	27
QE/lb	310 - 350	1
	380 - 480	32
	482 - 675	47
QEMA/lb	310 - 350	1
	370 - 500	50
	500 - 650	32
QEMAC/lb	310 - 350	3
	370 - 485	37
	485 - 540	20
	550 - 650	20

5.4.1.3 Microscopia eletrônica de varredura dos filmes carregados com fármacos

As imagens de microscopia eletrônica de varredura para os filmes reticulados com glutaraldeído dos biopolímeros Q, QMA e QMAC antes e depois do carregamento do fármaco são apresentadas na Figura 43.

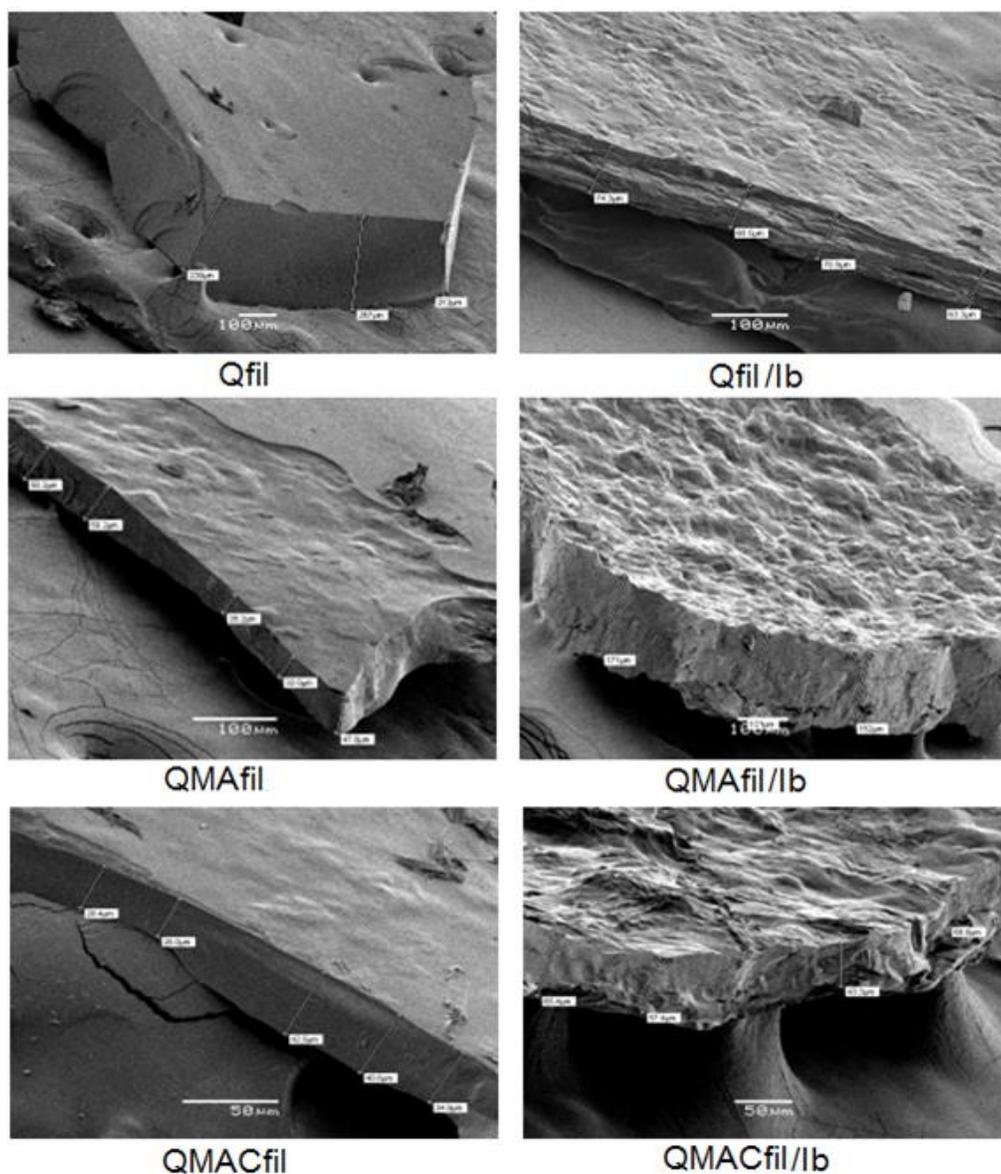


Figura 43. *Imagens de MEV dos filmes dos biopolímeros Qfil, QMAfil e QMACfil reticulados com glutaraldeído, antes e depois do carregamento do ibuprofeno.*

Observa-se que a superfície do filme de quitosana apresenta uma superfície lisa enquanto que a de seus derivados, os materiais QMA e QMAC apresentam-se levemente rugosas, principalmente o filme de QMA. Essa rugosidade é bastante acentuada nos filmes carregados com o ibuprofeno e especificamente a da quitosana que apresenta também a formação de camadas sobrepostas. Esse mesmo comportamento encontra-se em resultados já obtidos [128].

A espessura dos filmes medidas através da MEV mostrou grandes diferenças, apesar de todos os filmes terem sido feitas em condições iguais. O filme de quitosana possui uma espessura média de 240 μm , enquanto que com o ibuprofeno esse filme passou a ter uma espessura média menor, igual a 70 μm . Para os outros biopolímeros a espessura média dos filmes aumentou com o carregamento do ibuprofeno, a de QMA passou de 40 μm para 142 μm e a de QMAC de 37 μm para 58 μm após o carregamento com o fármaco.

5.4.2 Taxa de intumescimento

O equilíbrio de intumescimento foi avaliado para os biopolímeros em pH 1,2 (SGF) por 2 h, e em seguida em pH 7,4 (SIF) por mais 12 h. Observa-se na Figura 44 comportamento encontrado para os biopolímeros em forma de filmes reticuladas. Nota-se que o filme de quitosana possui capacidade de intumescimento evidentemente superior tanto em pH 1,2 como em pH 7,4, com relação aos filmes dos derivados QMA e QMAC. Isso porque a quitosana possui os grupos amins livres, que em meio ácido sofrem protonação, possuindo assim a capacidade de reter água, formando gel, entretanto, sem dissolver, devido à reticulação.

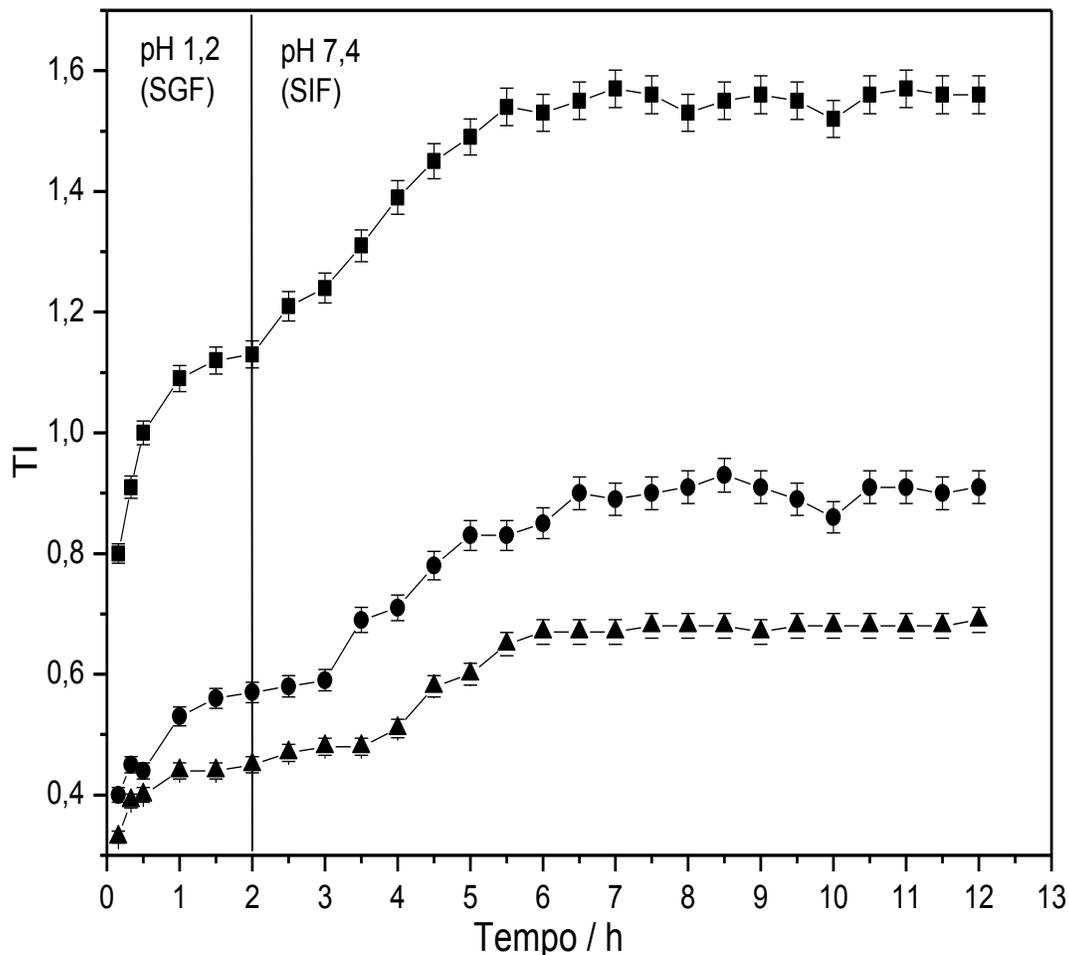


Figura 44. Taxa de intumescimento (TI) dos biopolímeros em forma de filmes para quitosana (■) QMA (●) e QMAC (▲) em função do tempo.

Em forma de pastilhas, como se observa na Figura 45, a quitosana também possui uma taxa de intumescimento maior que o QE, QEMA e QEMAC e também maior que a quitosana em forma de filme. Isso também é devido aos grupos amins que estão livres em maior quantidade na pastilha de quitosana. A pastilha de quitosana dissolve após 2 h em pH 1,2, enquanto que as pastilhas dos materiais modificados permanecem intactas e com alta taxa de intumescimento em pH 7,4.

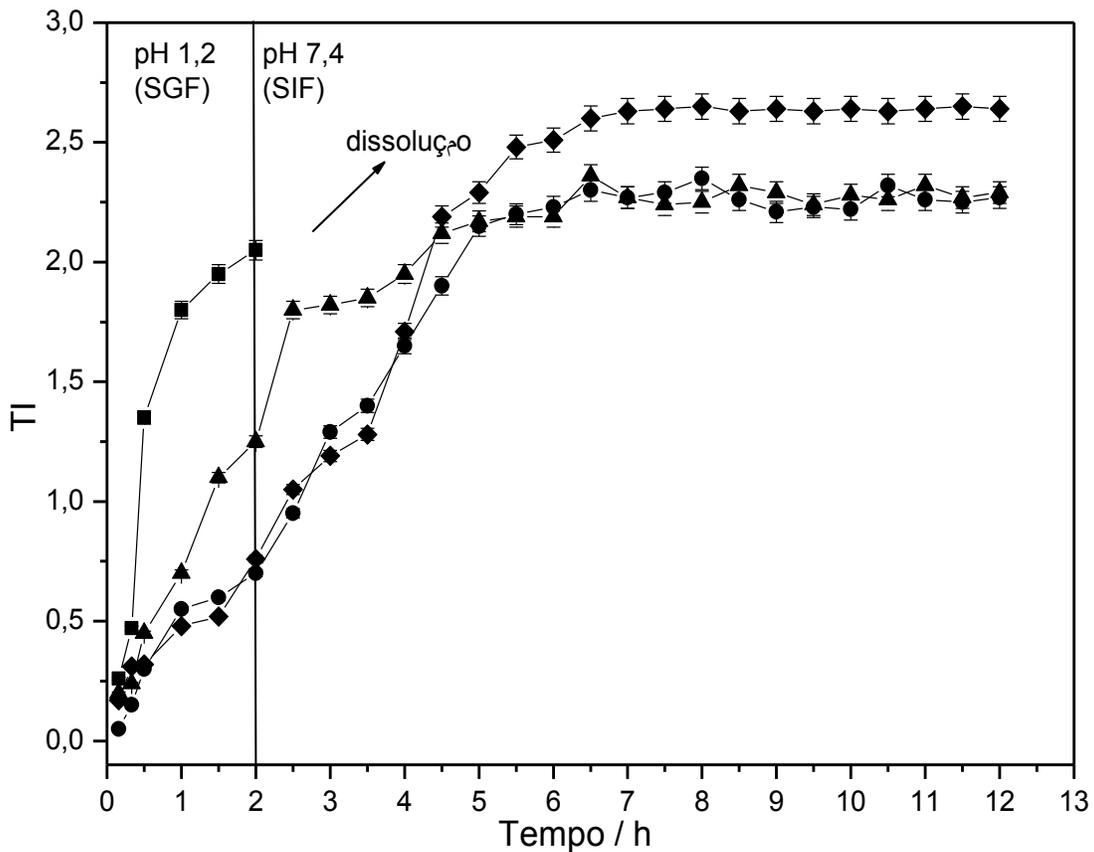


Figura 45. Taxa de intumescimento (TI) dos biopolímeros em forma de pastilhas para quitosana (■), QE (●), QEMA (▲), QEMAC (◆) em função do tempo.

5.4.3 Liberação do fármaco

Os perfis de liberação de ibuprofeno através dos biopolímeros em forma de filmes são apresentados na Figura 46. Os ensaios de liberação *in vitro* foram avaliados em pH 1,2 (SGF) nas primeiras 2 h e em seguida em pH 7,4 por mais 28 h. Observa-se que, de maneira geral, em pH 1,2 a liberação do fármaco a partir dos filmes reticulados com glutaraldeído foi baixa em relação à liberação em pH 7,4.

O filme de quitosana liberou cerca de 50 % do fármaco nos primeiros 10 min e aproximadamente 65 % em 2 h em pH 1,2, ou seja, mais da metade do fármaco foi liberado no fluido gástrico simulado (SGF), enquanto que o restante do fármaco foi

liberado em fluido intestinal simulado (SIF), pH 7,4, logo nas primeiras horas, tornando-se a liberação constante em 5 h. Diferentemente do comportamento da quitosana, os filmes obtidas a partir dos biopolímeros modificados, QMA e QMAC, liberaram apenas 30 % do fármaco em pH 1,2. Em pH 7,4 a liberação aumentou gradativamente com o aumento do tempo de interação, tornando-se constante em aproximadamente 5 h para o QMA e em 10 h para o QMAC. Esse comportamento pode ser explicado com base no grau de intumescimento observado para esses biopolímeros, uma vez que o filme de quitosana possui uma taxa de intumescimento maior comparada aqueles modificados quimicamente em pH 1,2.

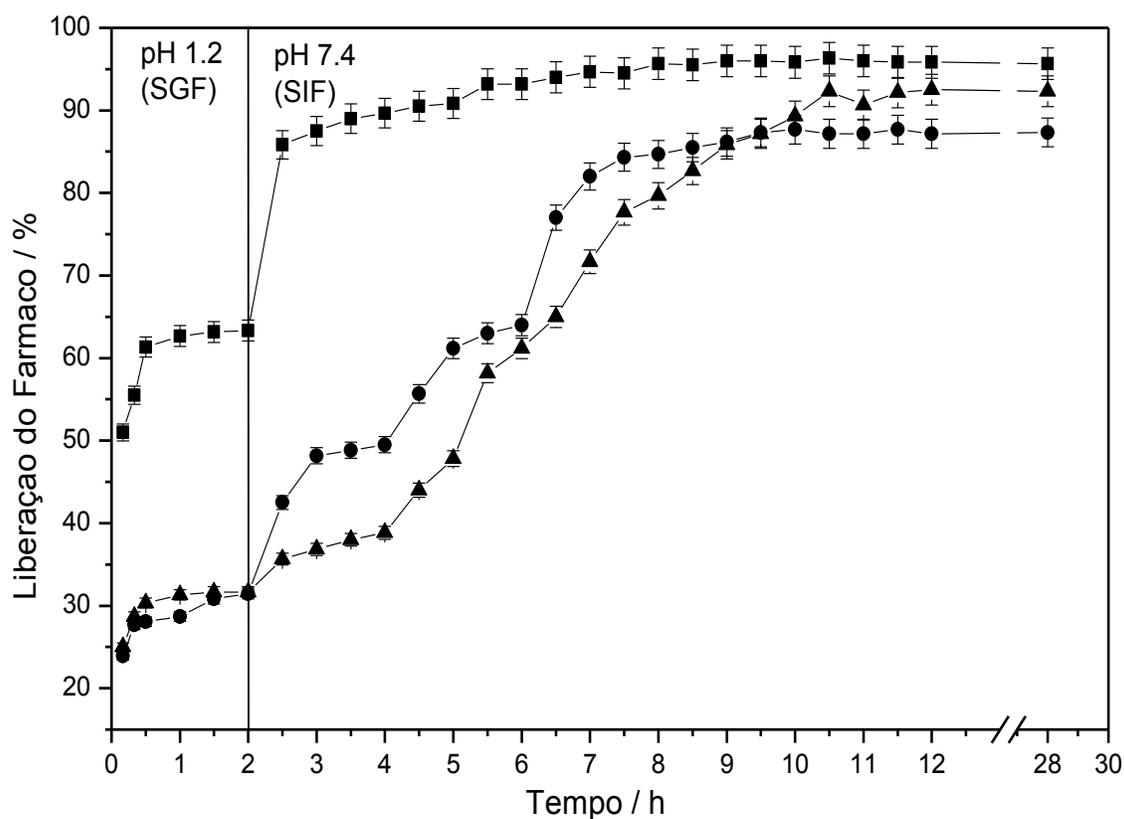


Figura 46. Liberação do fármaco ibuprofeno pelos biopolímeros em forma de filmes para quitosana (■) QMA (●) e QMAC (▲) em função do tempo.

A liberação através dos biopolímeros em forma de pastilhas, apresentadas na Figura 47, mostra que a quitosana libera rapidamente cerca de 45 % do fármaco nos primeiros 10 min em pH 1,2, chegando a 55 % em 2 h. Nessas mesmas condições o biopolímero QEMA inicia a liberação de 35 % do ibuprofeno, chegando a 45 % em 2 h. O QEMAC no início libera lentamente o fármaco, entretanto, há um brusco aumento na liberação em 1 h, que corresponde a aproximadamente 50 % e em 2 h atinge 60 %. O biomaterial que apresentou menor liberação em pH 1,2 foi o QE que liberou apenas 30 % do ibuprofeno.

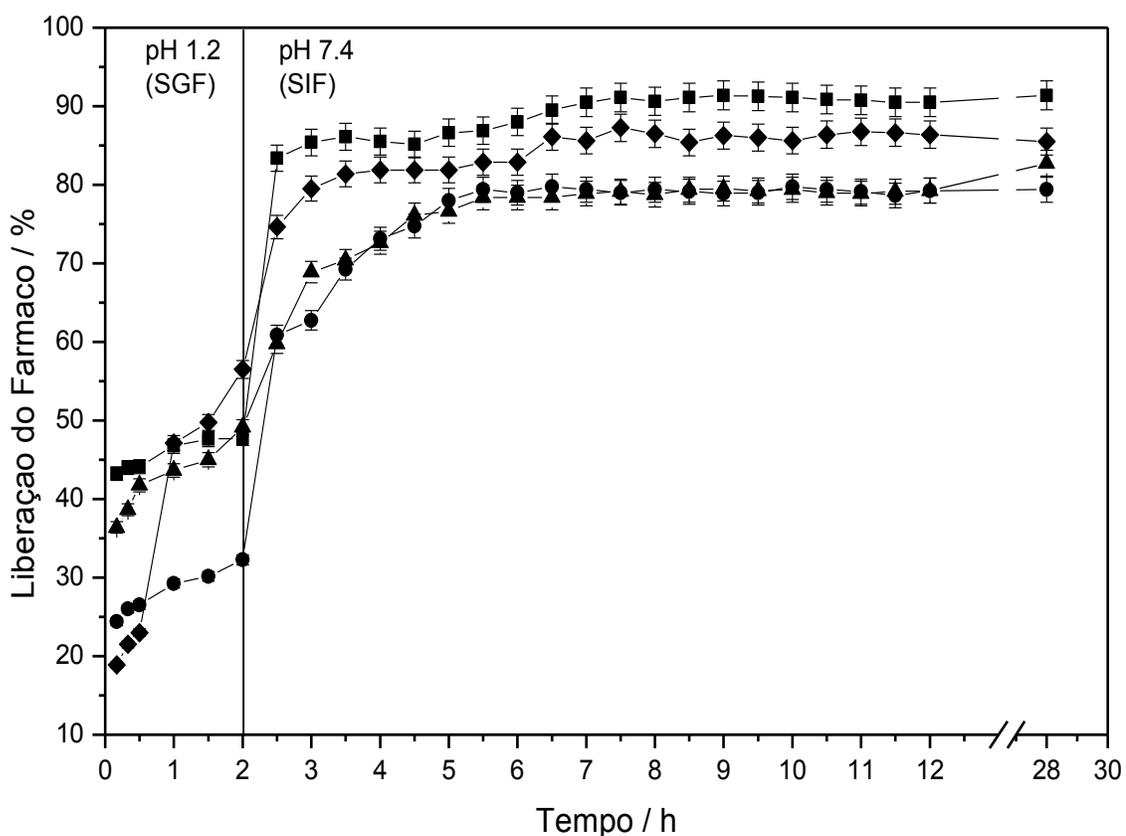


Figura 47. Liberação do fármaco ibuprofeno pelos biopolímeros em forma de pastilhas: Quitossana (■), QE (●), QEMA (▲) e QEMAC (◆) em função do tempo.

Em contrapartida, em pH 7,4 a liberação para todos os materiais foi alta a partir do primeiro momento, principalmente para a quitosana e para o QEMAC,

tornando-se constante em 7 h quando a porcentagem de liberação é cerca de 90 %. No caso do QE e QEMA, a liberação aumenta bruscamente nos primeiros 30 min de contato com SIF e em seguida aumenta gradativamente até estabelecer um platô em 6 h de interação.

A alta taxa de liberação em SGF para os biomateriais Q, QEMA e QEMAC é também devido ao alto grau de intumescimento desses materiais em contato com esse fluido, o qual é maior ainda em SIF. Nota-se claramente que o mecanismo de liberação é sensível ao pH do meio. Essa sensibilidade pode ser devido a dois fatores: o primeiro é que o ibuprofeno é altamente solúvel em pH básico [24] e o segundo é a repulsão eletrostática entre as cargas negativas do grupo carboxilato COO^- do ibuprofeno e dos biomateriais aqui investigados, os quais possuem superfície com carga negativa de acordo com o estudo do pH_{PCZ} em pH básico. Uma proposição da interação QEMA/ibuprofeno é mostrado na Figura 48, sendo indicadas as ligações de hidrogênio entre os grupos carboxilatos do ibuprofeno com os centros básicos da cadeia da quitosana modificada.

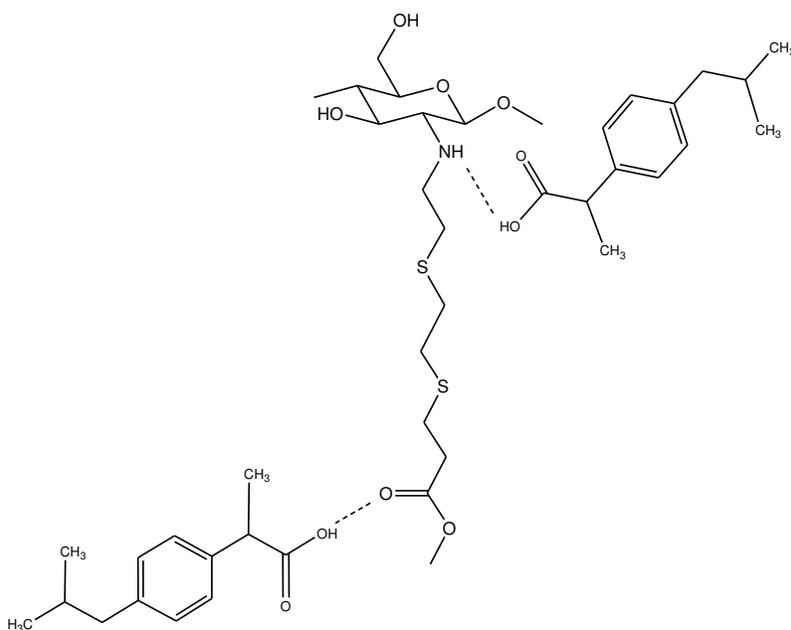


Figura 48. Proposta sobre a interação entre o ibuprofeno e a quitosana modificada quimicamente (QEMA).

É evidente também a diferença nos perfis de liberação da quitosana e dos materiais derivados, uma vez que, a liberação pelo primeiro mostrou-se rápida e em maior porcentagem tanto em forma de filme como em forma de pastilhas, principalmente em pH 1,2. Esse comportamento provavelmente é devido ao fato de que a quitosana em pH ácido possui os grupos $-NH_2$ protonados o que a torna um hidrogel com capacidade de intumescimento muito maior comparada aos seus derivados, os quais possuem diferentes grupos substituintes na amina.

Por fim, a taxa de liberação pelos derivados da quitosana é maior em SIF do que em SGF, evidenciando que a liberação do ibuprofeno acontece preferencialmente no intestino, evitando a entrega de grandes quantidades da droga no estômago.

6. Conclusão

As modificações da quitosana para obter novos derivados foram realizadas fornecendo os novos biopolímeros QMA, QMAC, QE, QEMA, QEMAC, cujas características foram confirmadas através de técnicas de caracterização como análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de carbono 13, difratometria de raios X e termogravimetria, as quais comprovaram que os novos biopolímeros possuem os grupos funcionais carbonilas e tióis.

Os materiais obtidos mostraram bons resultados como sorventes de cátions chumbo e cádmio, como também do corante aniônico azul reativo 15, em contrapartida mostraram pouca eficiência na sorção do corante catiônico verde brilhante, em comparação ao precursor quitosana, devido à repulsão das cargas de superfície.

Em geral os sistemas de sorção estudados seguem o modelo cinético de pseudo segunda ordem e as isotermas se ajustam melhor ao modelo de Langmuir.

Os biopolímeros com os metais sorvidos podem ser facilmente regenerados com a utilização de EDTA, os quais são levemente afetados em sua capacidade de sorção em até três ciclos, com perda de aproximadamente 10 %, podendo assim ser reutilizados com eficiência.

Os biopolímeros obtidos podem ser também usados em sistemas de liberação controlada de fármacos anti-inflamatórios não esteróides, visto que possuem taxa de intumescimento menor que a da quitosana em meio ácido, o que limita a liberação em fluido gástrico, permitindo maior porcentagem de liberação no intestino, evitando assim problemas gástricos em pacientes que utilizam drogas como o ibuprofeno, a qual em uso frequente pode causar problemas estomacais.

7. Referências

- [1] Klemm, D., Heublein, B., Fink, H.-P., Bohn, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3358.
- [2] Kumirska J., Czerwicka, M., Kaczyński, Z., Bychowska, Anna, Brzozowski, K., Thöming, J., Stepnowski, P., *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 1567.
- [3] Kurita, K., *Mar Biotechnol.*, **2006**, *8*, 203.
- [4] Liu, Y. L., Su, Y. H., Lai, J. Y., *Polymer*, **2004**, *45*, 6831.
- [5] Kumar, M. N. V. R., *React. Funct. Polym.*, **2000**, *46*, 1.
- [6] Ayala, G. G., Malinconico, M., Laurienzo, P., *Molecules*, **2008**, *13*, 2069.
- [7] Crini G., Badot, P.-M., *Prog. Polym.Sci.*,**2008**, *33*, 399.
- [8] Wu, F.-C., Tseng, R.-L., Juang, R.-S., *J. Environ. Managem.*, **2010**, *91*, 798.
- [9] Paulino, A. T., Belfiore, L. A., Kubota, L. T., Muniz, E. C., Tambourgi, E. B., *Chem. Eng. J.*, **2011**, *168*, 68.
- [10] Paulino, A. T., Santos, L. B., Nozaki, J., *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, 634.
- [11] Hu, X. J., Wang, J. S., Liu, Y. G., Li, Xin, Zeng, G. M., Bao, Z.I., Zenga, X.X., Chena, A. W., Longa, F., *J. Hazard. Mater.*, **2011**, *185*, 306.
- [12] Dai, J., Yanga, H., Yana, H., Shangguanb, Y., Zheng, Qiang., Cheng, R., *Chem. Eng. J.*, **2011**, *166*, 970.
- [13] Badruddoza, A. Z. M., Tay, A. S. H., Tan, P. Y., Hidajat, K., Uddin, M. S., *J. Hazard. Mater.*, **2011**, *185*, 1177.
- [14] Sharma, A. K., Mishra, A. K., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2010**, *47*, 410.
- [15] Laus, R., Costa, T. G., Szpoganicz, B., Fávere, V. T., *J. Hazard. Mater.*, **2010**, *183*, 233.
- [16] Sakkayawong, N., Thiravetyan, P., Nakbanpote, W., *J. Colloid Interface Sci.*, **2005**, *286*, 36.
- [17] Salehi, R., Arami, M., Mahmoodi, N. M., Bahrami, H., Khorramfar S., *Colloids Surf. B*, **2010**, *80*, 86.

- [18] Cestari, A. R., Vieira, E. F.S., Tavares, A. M. G., Bruns, R. E., *J. Hazard. Mater.*, **2008**, 153, 566.
- [19] Morais, W. A., Almeida, A. L. P., Pereira, M. R., Fonseca, J. L. C., *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 2489.
- [20] Park, J. H., Saravanakumar, G., Kim, K., Kwon, I. C., *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2010**, 62, 28.
- [21] Sinha, V. R., Singla, A. K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., Dhawan, S., *Int. J. Pharm.*, **2004**, 274, 1.
- [22] Osswald, W., *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*, 4^a Ed., Porto Editora: Porto, **2001**.
- [23] Hawkey, C. J., *Gastroenterology*, **2000**, 119, 521.
- [24] Win, P. P., Shin-yab, Y., Hong, K.-J., Kajiuchi, T., *Carbohydr. Polym.*, **2003**, 53, 305.
- [25] Sakkinen, M., Linna, A., Ojala, S., Jurjenson, H., Veski, P., Marvola, M., *Int. J. Pharm.*, **2003**, 250, 227.
- [26] Lin, W.-C., Yu, D.-G., Yang, M.-C., *Colloids Surf. B.*, **2005**, 44, 143.
- [27] Liu, G.-Y., Zhai, Y.-L., Wang, X.-L., Wang, W.-T., Pan, Y.-B., Dong, X.-T., Wang, Y.-Z., *Carbohydr. Polym.*, **2008**, 74, 862.
- [28] Liu, X. D., Tokura, S., Haruki M., Nish, N., Sakairi, N., *Carbohydr. Polym.* **2002**, 49, 103.
- [29] Abram, A. P. *Quitina Y Quitosano: Obtención, caracterización y aplicaciones*, Pontificia Universidad católica Del Peru, **2004**, 25.
- [30] Hirano, S. *Chitin and Chitosan*, Elsevier, New York **1989**, 37.
- [31] Kurita, K., *Progr. Polym. Sci.*, **2001**, 26, 1921.
- [32] Kurita, K., Hayakawa, M., Nishiyama, Y., Harata, M., *Carbohydr. Polym.*, **2001**, 47, 7.
- [33] Tolaimate, A., Desbrières, J., Rhazi, M., Alagui, A., Vincendon. M., Vottero, P., *Polymer*, **2000**, 41, 2463.
- [34] Kurita, K., Tomita, K., Toda, T., Ishii, S., Nishimura, S. I., Shimoda, K., *J. Polym. Sci., Part A*, **1993**, 31, 485.

- [35] Guinesi, L. S., Cavalheiro, E. T. G., *Thermochim. Acta*, **2006**, 444, 128.
- [36] Pillai, C. K. S., Paul, W., Sharma, C. P., *Progr. Polym. Sci.*, **2009**, 34, 641.
- [37] Brugnerotto, J., Lizardi, J., Goycoolea, F. M., Argüerlles-Monal, W., Desbrières, J., Rinaudo, M., *Polymer*, **2001**, 42, 3569.
- [38] Min, B. M., Lee, S. W., Lim, J. N., You, Y., Lee, T. S., Kang, P. H., Park, W. H., *Polymer*, **2004**, 45, 7137.
- [39] Lima, I. S., Airoidi, C., *Thermochim. Acta*, **2004**, 421, 133.
- [40] Campana-Filho, S. P., Brito, D., Curti, E., Abreu, F. R., Cardoso, M. B., Battisti, M. V., Sim, P. C., Goy, R. C., Signini, R., Lavall, R. L., *Quim. Nova*, **2007**, 30, 644.
- [41] Santos, J. E., Soares, J. P., Dockal, E. R., Campana-Filho, S. P., Cavalheiro, E. T. G., *Polim, Cienc. Tecnol.*, **2003**, 13, 242.
- [42] Muzzarelli, R. A. A., *Natural Chelating Polymers: Alginic Acid, Chitin and Chitosan*, Pergamon Press, New York, **1973**, 150-164.
- [43] Guibal, E., *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, 30, 71.
- [44] Rinaudo, M., Pavlov, G., Desbrières, J., *Polymer*, **1999**, 40, 7029.
- [45] Zhang, M., Li, X. H., Gong, Y. D., Zhao, N. M., Zhang, X. F., *Biomaterials*, **2002**, 23, 2641.
- [46] Kumar, M. N. V. R., Muzzarelli, R. A. A., Sashiwa, H., Domb, A.J., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6017.
- [47] Rinaldo, M., *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, 31, 603.
- [48] Prabaharam, M., *J. Biomater. Applic.*, **2008**, 23, 5
- [49] Martino, A. D., Sittinger, M., Risbud, M. V., *Biomaterials*, **2005**, 26, 5983.
- [50] Dutta, P. K., Tripathi, S., Mehrotra, G. K., Dutta, J., *Food Chem.*, **2009**, 114, 1173.
- [51] Park, J. H., Saravanakumar, G., Kim, K., Kwon, I. C., *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2010**, 62, 28.
- [52] Ngah, W. W. S., Teong, L. C., Hanafiah, M. A. K. M., *Carbohydr. Polym.*, **2011**, 83, 1446.

- [53] Lima, I. S., Ribeiro, E. S., Airoidi, C., *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 501.
- [54] Ngah, W. S. W., Endud, C. S., Mayanar, R., *React. Funct. Polym.*, **2002**, *50*, 181.
- [56] Kondo, K., Nakagawa, S., Matsumoto, M., *J. Chem. Eng. Japan.*, **1997**, *30* 846.
- [57] Coelho, T. C., Laus, R., Mangrich, A. S., Fávere, V. T., Laranjeira, M. C. M., *React. Funct. Polym.*, **2007**, *67*, 468.
- [58] Mi, F., Shyu, S., Chen, C., Schoung, J., *Biomaterials*, **1999**, *20*, 1603.
- [59] Janegitz, B. C., Marcolino-Junior, L. H., Campana-Filho, S. P., Faria, R. C., Fatibello-Filho, O., *Sens. Actuat.*, **2009**, *142*, 260.
- [60] Hsien, T-Y., Rorrer, G., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1997**, *36*, 3631
- [61] Rokhade, A., Patil, S., Aminabhavi, T., *Carbohydr. Polym.*, **2007**, *67*, 605.
- [62] Jameela, S. R., Misra, A., Jayakrishanan, A., *J. Biomater. Sci. Polym.*, **1994**, *6*, 621.
- [63] Jameela, S. R., Jayakrishanan, A., *Biomaterials*, **1995**, *16*, 769.
- [64] Zhang, C., Ping, Q., Zhang, H., Shen, J., *Eur. Polym. J.*, **2003**, *39*, 1629.
- [65] Thanou, M., Nihot, M. T., Jansen, M., Verhoef, J. C., Junginger, H. E., *J. Pharm. Sci.*, **2001**, *90*, 38.
- [66] Zhu, A. P., Liu, J. H., Ye, W. H., *Carbohydr. Polym.*, **2006**, *63*, 89.
- [67] Liu, Y.-F., Huang, K. -L, Peng, D. -M., Ding, P., Li, G. -Y, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2007**, *41*, 87.
- [68] Alban, S., Schauerte, A., Franz, G., *Carbohydr. Polym.*, **2002**, *47*, 267.
- [69] Huang, R. H., Du, Y., Zhang, L. S., Liu, H., Fan, L. H., *React. Funct. Polym.*, **2004**, *59*, 41.
- [70] Zheng, H., Zhang, X., Yin, Y., Xiong, F., Gong, X., Zhu, Z., Lu, B., Xu, P., *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *84*, 1048.
- [71] Anitha, A., Deepa, N., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., Tamura, H., Jayakumar , R., *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *83*, 66.
- [72] Leitner, V. M., Walker, G. F., Bernkop-Schunurch, A., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2003**, *56*, 207.

- [73] Costa Silva, H. S. R., Santos, K. S. C. R., Ferreira, E. I., *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 776.
- [74] Mourya, V. K., Inamdar, N. N., *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, 1013.
- [75] Goel, J., Kadirvell, K., Garg, V. K., Meena, A., Chopra, R., Chauhan, D., Rawat, A., Kumar, S., Mishra, G. K., Raiagopal, C, *Environ. Technol.*, **2005**, *26*, 489.
- [76] Tong, S., *Centro de Pesquisa em Saúde Pública da Universidade de Tecnologia de Queensland, Brisbane, Austrália, Boletim da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2000*.
- [77] Carvalho, F. M., Souza, S. P., Tavares, T. M., Linhares, P., *Ciência e Cultura*, **1983**, *35*, 360.
- [78] Carvalho, F. M., Tavares, T. M., Souza, S. P., Linhares, P., *Environ. Res.* **1984**, *33*, 300.
- [79] Silvany-Neto, A. M., Carvalho, F. M., Tavares, T. M., Guimarães, G. C., Amorim, J. B., Peres, M. F. T., *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **1996**, *30*, 51.
- [80] Carvalho, F. M., Silvany-Neto, A. M., Lima, M. E. C., Tavares, T. M., Waldron, H. A., *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **1985**, *19*, 165.
- [81] Carvalho, F. M., Silvany-Neto, A. M., Tavares, T. M., Costa, A. C. A., Chaves, C. D. R., Nascimento, L. D., Reis, M. A., *Rev. Panam Salud Publica/Pan Am. J. Public Health*, **2003**, *13*, 19.
- [82] Carvalho, F. M., Silvany-Neto, A. M., Lima, M. E. C., Mendes, J. L. B., Quaglia, G. M. C, Tavares, T. M., *Rev. Baiana Saude Publica*, **1984**, *11*, 116.
- [83] Carvalho, F. M., Tavares, T. M., Silvany-Neto, A. M., Lima, M. E. C., Alt, F., *Environ. Res.*, **1986**, *40*, 437.
- [84] Carvalho, F. M., Silvany-Neto, A. M., Lima, M. E. C., Melo, A. M. C., Galvão, A. L., Tavares, T. M., *Ciênc. Cult.*, **1989**, *41*, 646.
- [85] Tavares, T. M., Brandão, A. M., Chaves, M. E. C., Silvany-Neto, A. M., Carvalho, F. M., *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **1989**, *36*, 221.
- [86] Dias, N. M. P., Alleoni, L. R. F., Casagrande, J. C., Camargo, O. A., *Rev. Bras. Eng. Agríc. Amb.* **2001**, *5*, 229.
- [87] Paulino, A. T., Belfiore, L. A., Kubota, L. T., Muniz, E. C., Tambourgi, E. B., *Chem. Eng. J.*, **2011**, *168*, 68.

- [88] Kunz, A., Peralta-Zamora, P., Moraes, S. G., Durán, N., *Quim. Nova*, **2002**, 25, 78.
- [89] Guarantini, C. I., Zanoni, M. V. B., *Quim. Nova*, **2000**, 23, 71.
- [90] Abrahão, J. A., Silva, G. A., *Quim. Têxtil*, **2002**, 67, 8.
- [91] Anjaneyulu, Y., Chary, N. S., Raj, D., Samuel, S., *Rev. Environ. Sci. Bio/Technol.*, **2005**, 4, 245.
- [92] Couson, J. M., Richardson, J. F., *Tecnologia Química*, 3 ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa **1982**.
- [93] Ciola, R. *Fundamentos da Catálise*. Moderna, São Paulo, **1981**.
- [94] Inglezakis, V.J., Pouloupoulos, S.G., *Adsorption, Ion Exchange and catalysis – design of operations and environmental applications*. Elsevier, Amsterdam, **2006**.
- [95] Dabrowski, A. *Adv. Collid Interface Sci.* **2001**, 93, 135.
- [96] McCabe, W. L., Smith, J. C., Harriot, P., *Units operations of chemical engineering*, 5. Ed., McGraw Hill, New York, **1993**.
- [97] Langmuir, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1918**, 40, 1361.
- [98] Sing, K. S. W., Everett, D.H., Haul, R. A. W., *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 603.
- [99] Walker, G. M., Weatherley, L. R., *Chem. Eng. J.*, **2001**, 83, 201.
- [100] Singh, S., Rai, B. N., Rai, L. C., *Process. Biochem.*, **2001**, 36, 1205.
- [101] Lagergren, S., *Kungl. Svenska Vetenskapsakad. Handl.* **1898**, 24, 1.
- [102] Ho, Y.S., *J. Hazard. Mater.*, **2006**, B136, 681.
- [103] Ho, Y.S., MacKay, G., *Process Biochem.*, **1999**, 34, 451.
- [104] Crini, G., *Biores. Technol.*, **2006**, 97, 1061.
- [105] Wang, Y. H., Lin, S. H., Juang, R. S., *J. Hazard. Mater.*, **2003**, 102, 291.
- [106] Bailey, S. E., Olin, T. J., Bricka, R. M., Adrian, D. D., *Water Res.*, **1999**, 33, 2469.

- [107] Moscofian, A. S. O., Pires, C. T. G. V. M. T., Vieira, A. P., Airoidi, C., *RSC Advances*, **2012**, *2*, 3502.
- [108] Vieira, A. P., Santana, S. A. A., Bezerra, C. W. B., Silva, H. A. S., Chaves, J. A. P., Melo, J. C. P., Silva Filho, E. C., Airoidi, C., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, *22*, 21.
- [109] Varma A. J., Deshpande, S. V., Kennedy, J. F., *Carbohydr. Polym.*, **2004**, *55*, 77.
- [110] Guibal, E., *Sep. Pur. Technol.*, **2004**, *38*, 43.
- [111] Martell, A. E., Hancock, R. D., *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press, New York, **1996**.
- [112] Becker, T., Schlaak, M., Strasdeit, H., *React. Funct. Polym.*, **2000**, *44*, 289.
- [113] Beppu, M. M., Arruda, E. J., Vieira, R. S., Santos, N. N., *J. Memb. Sci.*, **2004**, *240*, 227.
- [114] Rabasco, A. M. *Novas formas de administración de medicamentos. In: VILA JATO, Jose Luis (Ed.). Tecnología farmacéutica: formas farmacêuticas. Madrid: Sintesis, 1997, 2, 379.*
- [115] Lachman, L., *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **2001**.
- [116] Pezzini, B. R., Silva, M. A. S., Ferraz, H. G., *Braz. J. Pharmac. Sci.*, **2007**, *43*, 491.
- [117] Kumar, M. N. V. R., Domb, A. J. *Controlled drug delivery. In: WNEK, G. E., BOWLIN, G. L., (Eds.). Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering*, Marcel Dekker, New York, **2004**, *1*, 467.
- [118] Bettini, R., Catellani, P. L., Santi, P., Peppas, N. A., Colombo, P., *J. Control. Release*, **2001**, *70*, 383.
- [119] Collet, J., Moreton, C., *Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: Aulton, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 20, 299.*
- [120] Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., Costa, P., *Rev. Bras. Cien. Farm.*, **2005**, *41*, 455.
- [121] Pezzini, B. R., Silva, M. A. S., Ferraz, H. G., *Braz. J. Pharmac. Sci.*, **2007**, *43*, 491.

- [122] Smalley, W. E., Ray, W. A., Daugherty, J. R., Griffin, M. R. Amer., *J. Epidem.*, **1995**, *141*, 539.
- [123] Monografia do Ibuprofeno, Farmacopeia Portuguesa VIII Edição.
- [124] Silva, H. S. R. C., Santos, K. S. C. R., Ferreira, E. I., *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 776.
- [125] Liu, T.-Y., Lin, Y.-L., *Acta Biomaterialia*, **2010**, *6*, 1423.
- [126] Sakkinen, M., Linna, A., Ojala, S., Jurjenson, H., Veski, P., Marvola, M., *Internat. J. Pharm.*, **2003**, *250*, 227.
- [127] Sakkinen, M., Seppala, U., Heinanen, P., Marvola, M., *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, **2002**, *54*, 33.
- [128] Larena, A., Cáceres, D. A., Vicario, C., Fuentes, A., *Appl. Surf. Sci.*, **2004**, *238*, 518.
- [129] Aguzzi, C., Ortega, A., Bonferoni, M. C., Sandri, G., Cerezo, P., Salcedo, I., Sánchez, R., Viseras, C., Caramella, C., *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *85*, 638.
- [130] Martinac, A., Filipovic-Grcic, J., Barbaric, M., Zorc, B., Voinovich, D., Jalsenjak, I., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2002**, *17*, 207.
- [131] Chao, A. C., Shyu, S. S., Lin, Y. C., Mi, F. L., *Bioresource Technol.*, **2004**, *91*, 157.
- [132] Khor, E., Lim, L. Y., *Biomaterials*, **2003**, *24*, 2339.
- [133] Monteiro, O. A. C., Airoidi, C., *J. Colloid Interface Sci.*, **1992**, *212*, 212.
- [134] Sousa, K. S., Silva Filho, E. C., Airoidi, C., *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 1716.
- [135] Vieira, A. P., Santana, S. A. A., Bezerra, C. W. B., Silva, H. A. S., Chaves, J. A. P., Melo, J. C. P., Silva Filho, E. C., Airoidi, C., *J. Hazard. Mater.*, **2009**, *166*, 1272.
- [136] Xua, W., Gao, Q., Xu, Y., Wu, D., Sun, Y., Shen, W., Deng, F., *Powder Technol.*, **2009**, *191*, 13.
- [137] Lopes, E. C. N., Sousa, K. S., Airoidi, C., *Thermochim. Acta*, **2009**, *483*, 21.
- [138] Jenkins, D. W., Hudson, S. M., *Macromolecules*, **2002**, *35*, 3413.
- [139] Liu, Z., Wu, G., Liu, Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006**, *101*, 799.

- [140] Liu, Y., Liu, Z., Zhang, Y., Deng, K., *J. Macromol. Sci., A: Pure Appl. Chem.*, **2002**, 39, 129.
- [141] Silva, L. P., Sousa, K. S., Germano, A. F. S., Oliveira, V. V., Espínola, J. G. P., Fonseca, M. G., Airoidi, C., Arakaki, T., Arakaki, L. N. H., *Colloids Surf. A*, **2009**, 332, 144.
- [142] Santana, S. A. A., Vieira, A. P., Silva Filho, E. C., Melo, J. C. P., Airoidi, C., *J. Hazard. Mater.*, **2010**, 174, 714.
- [143] Plant, D., Tarbell, D. S., Whiteman, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1572.
- [144] Monteiro Jr., O. A. C., Airoidi, C., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 26, 119.
- [145] Lima, I. S., Lazarin, A. M., Airoidi, C., *Carbohydr. Polym.*, **2006**, 64, 385.
- [146] Sajomsang, W., Tantayanon, S., Tangpasuthadol, V., Thatte, M., Daly, W. H., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2008**, 43, 79.
- [147] Vieira, E. F. S., Cestari, A. R., Santos, E. B., Dias, F. S., *J. Colloid Interface Sci.*, **2005**, 289, 42.
- [148] Zhou, L., Wang, Y., Liu, Z., Huang, Q., *J. Hazard. Mater.*, **2009**, 161, 995.
- [149] Sharma, A. K., Mishra, A. K., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2010**, 47, 410.
- [150] Vieira, A. P., Santana, S. A. A., Bezerra, C. W. B., Silva, H. A. S., Melo, J. C. P., Silva Filho, E. C., Airoidi, C., *Chem. Eng. J.*, **2010**, 161, 99.
- [151] Repo, E., Warchol, J. K., Kurniawan, T. A., Sillanpää, M. E. T., *Chem. Eng. J.*, **2010**, 161, 73.
- [152] Azizian, S., *J. Colloid Interface Sci.*, **2004**, 276, 47.
- [153] Aksu, Z., Kutsal, T., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1991**, 52, 109.
- [154] Langmuir, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 2221.
- [155] Wan, W. S. N., Fatinathan, S., *J. Environ. Manag.*, **2010**, 91, 958.
- [156] Tabak, A., Eren, E., Afsin, B., Caglar, B., *J. Hazard. Mater.*, **2009**, 161, 1087.
- [157] Baroni, P., Vieira, R. S., Meneghetti, E., Silva, M. G. C., Beppu, M. M., *J. Hazard. Mater.*, **2008**, 152, 1155.

