

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Programa de Pós-Graduação
em Química



Estudos de adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana

Ana Luiza Porpino Fernandes Caroni

Tese de Doutorado
Natal/RN, agosto de 2009

Ana Luiza Porpino Fernandes Caroni

**ESTUDOS DE ADSORÇÃO DE TETRACICLINA EM PARTÍCULAS DE
QUITOSANA**

Defesa de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. José Luís Cardozo
Fonseca

Natal - RN

2009

Divisão de Serviços Técnicos

Catálogo da Publicação na Fonte. UFRN / Biblioteca Setorial de Química

Caroni, Ana Luiza Porpino Fernandes

Estudos de adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana / Ana Luiza Porpino Fernandes Caroni. Natal, RN, 2009.
143 f.

Orientador: José Luís Cardozo Fonseca

Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Exatas e da Terra. Programa de Pós-Graduação em Química.

1. Quitosana – Tese. 2. Grau médio de desacetilação – Tese. 3. Cinética de adsorção – Tese. 4. Modelo cinético de pseudo-segunda-ordem – Tese. 5. Isoterma de adsorção – Tese. 6. Tetraciclina – Tese. I. Fonseca, José Luís Cardozo. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UFRN/BSE- Química

CDU 547.995

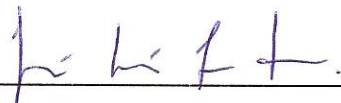
ANA LUIZA PORPINO FERNANDES CARONI

**ESTUDOS DE ADSORÇÃO DE TETRACICLINA EM PARTÍCULAS DE
QUITOSANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovada em: 14 de agosto de 2009.

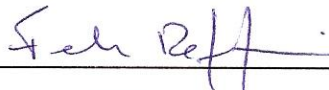
Comissão Examinadora:



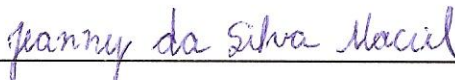
Dr. José Luís Cardozo Fonseca – UFRN (orientador)



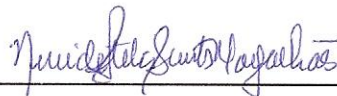
Dra. Márcia Rodrigues Pereira – UFRN



Dra. Fernanda Nervo Raffin – UFRN



Dra. Jeanny da Silva Maciel – UFC



Dra. Nereide Stela Santos Magalhães – UFPE

*Aos meus pais, Fernando e Fatima, e ao meu
marido, Mario, com amor e gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Dirijo o meu mais sincero agradecimento...

Em especial, a Deus por iluminar meu caminho nessa jornada;

Ao Prof. Dr. José Luís Cardozo Fonseca e à Prof^a. Dra. Márcia Rodrigues Pereira pela orientação, dedicação e amizade que estiveram sempre presentes no decorrer destes anos;

Aos meus pais, Fernando José de Oliveira Fernandes e Maria Fatima Porpino Fernandes, e meus irmãos, Maria Fernanda Porpino Fernandes e Marcelo Porpino Fernandes, por todo amor e apoio que sempre me acompanharam;

Ao meu querido Mario Caroni Segundo pelo seu companheirismo, amor e dedicação;

À Prof^a. Dra. Fernanda Nervo Raffin, à Prof^a. Dra. Nereide Stela Santos Magalhães e à Prof^a. Dra. Jeanny da Silva Maciel por fazerem parte da banca examinadora deste trabalho e pelos relevantes comentários e sugestões;

À Prof^a. Dra. Tereza Neuma de Castro Dantas e ao Prof. Dr. Djalma Ribeiro da Silva pelo suporte dado a este trabalho;

Aos amigos do Laboratório de Membranas e Colóides, em especial a Camila Renata Machado de Lima, Rusceli Diego de Araújo e Ângelo Anderson Silva de Oliveira que estiveram ao meu lado apoiando e auxiliando na realização deste trabalho;

A todos os amigos que acompanharam e/ou colaboraram com este trabalho;

Ao Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (PROPESQ-UFRN) pelo suporte financeiro dado a este trabalho.

RESUMO

Devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas, associadas à abundância e ao baixo custo da matéria-prima, a quitosana tem sido considerada um material de ampla aplicação em diversos campos, tais como em sistemas de liberação de fármacos. Muitas dessas propriedades estão associadas à presença de grupos amino em sua cadeia polimérica. Uma determinação apropriada desses grupos amino é muito importante, com o objetivo de especificar adequadamente se uma dada amostra de quitosana pode ser usada em uma particular aplicação. Dessa forma, neste trabalho, inicialmente, foi realizada uma comparação entre a determinação do grau médio de desacetilação através de análises condutimétrica e elementar usando uma minuciosa análise de propagação erro. Foi mostrado que a análise condutimétrica resultou em um método simples e seguro para determinação do grau médio de desacetilação da quitosana. Posteriormente, foram realizados experimentos a fim de monitorar e caracterizar o processo de adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana, através de estudos cinéticos e de equilíbrio. Os principais modelos cinéticos e de isotermas de adsorção, amplamente usados para descrever a adsorção em sistemas de tratamento de efluentes e de incorporação de fármacos, foram utilizados nos dados experimentais. Primeiramente, foi mostrado que uma aparente relação linear $t/q(t) \times t$ não implica em um mecanismo de adsorção de pseudo-segunda-ordem, diferentemente do que tem sido repetitivamente relatado na literatura. Foi encontrado que esta interpretação errônea pode ser evitada através do uso de uma regressão não-linear. Finalmente, a adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana foi analisada, utilizando os conhecimentos obtidos de uma análise teórica, e os parâmetros gerados foram usados para analisar a cinética de adsorção, a isoterma de adsorção e para propor um mecanismo de adsorção.

Palavras-chave: Quitosana. Grau médio de desacetilação. Cinética de adsorção. Modelo cinético de pseudo-segunda-ordem. Isoterma de adsorção. Tetraciclina.

ABSTRACT

Due to its physico-chemical and biological properties, related to the abundance and low cost of raw material, chitosan has been recognized as a material of wide application in various fields, such as in drug delivery systems. Many of these properties are associated with the presence of amino groups in its polymer chain. A proper determination of these amino groups is very important, in order to properly specify if a given chitosan sample can be used in a particular application. Thus, in this work, initially, a comparison between the determination of the deacetylation degree by conductometry and elemental analysis was carried out using a detailed analysis of error propagation. It was shown that the conductometric analysis resulted in a simple and safe method for the determining the degree of deacetylation of chitosan. Subsequently, experiments were performed to monitor and characterize the adsorption of tetracycline on chitosan particles through kinetic and equilibrium studies. The main models of kinetics and adsorption isotherms, widely used to describe the adsorption on wastewater treatment systems and the drug loading, were used to treat the experimental data. Firstly, it was shown that an apparent linear $t/q(t) \times t$ relationship did not imply in a pseudo-second-order adsorption kinetics, differently of what has been repeatedly reported in the literature. It was found that this misinterpretation can be avoided by using non-linear regression. Finally, the adsorption of tetracycline on chitosan particles was analyzed using insights obtained from theoretical analysis, and the parameters generated were used to analyze the kinetics of adsorption, the isotherm of adsorption and to propose a mechanism of adsorption.

Keywords: Chitosan. Degree of deacetylation. Adsorption kinetics. Pseudo-second-order kinetics model. Adsorption isotherm. Tetracycline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Representação esquemática das fases importantes de ação de fármacos. ¹	20
Figura 2.2	Representação esquemática da concentração de um fármaco no sangue em relação ao intervalo de administração oral das doses de uma forma farmacêutica convencional (1), de um produto de liberação retardada (2) e de um produto de liberação repetitiva (3).	22
Figura 2.3	Representação esquemática da concentração de um fármaco no sangue em relação ao intervalo de administração oral das doses de uma forma farmacêutica convencional (1), de um produto de liberação prolongada (2) e de um produto de liberação controlada (3).	23
Figura 2.4	Representação esquemática de sistemas matriciais (a) e reservatórios (b). ²	25
Figura 2.5	Exemplos de mecanismos de controle de liberação de fármacos de sistemas poliméricos. Em (a) o sistema atua retardando a dissolução do fármaco; (b) o sistema atua inibindo a difusão do fármaco através da matriz polimérica; e (c) o sistema atua controlando o fluxo da solução de fármaco. ^{3,4}	27
Figura 2.6	Mecanismos envolvidos no controle da liberação de um fármaco (F) a partir dos conjugados (a), dos complexos (b) ou dos adsorventes (c), formados a partir de sua interação com um polímero (P). ⁵	29
Figura 2.7	Representação esquemática de um pró-fármaco polimérico. ⁶	31
Figura 2.8	Esquema ilustrativo das forças de van der Waals. ⁷ Nas forças de Keesom, os dipolos permanentes interagem mutuamente de modo semelhante a íons. Contudo, uma vez que são cargas parciais, a força da ligação é muito menor. As forças de Debye mostram a capacidade de um dipolo permanente em polarizar a carga em uma molécula apolar vizinha. Nas forças de London, duas moléculas apolares vizinhas induzem distribuições de carga parcial.	34
Figura 2.9	Alguns tipos de isotermas de adsorção de acordo com Brunauer. ⁸	38

- Figura 2.10** Estrutura química da quitosana. n_D é o número de mols de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose e n_A é o número de mols de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose. 48
- Figura 2.11** Representação esquemática do método de incorporação de um fármaco durante a preparação de sistemas particulados de quitosana através de reações de conjugação e/ou complexação. 56
- Figura 2.12** Representação esquemática do método de incorporação de um fármaco após a preparação dos sistemas particulados de quitosana, através da reação de adsorção (quimissorção e/ou fisissorção). 57
- Figura 3.1** Estrutura química (a) e espécies dependentes do pH do meio (b) do fármaco antimicrobiano cloridrato de tetraciclina usado neste trabalho.⁹ 61
- Figura 4.1** Curva de titulação condutimétrica de uma solução ácida da quitosana utilizada neste trabalho com uma solução de NaOH. $V_{\text{NaOH},i}$ e $V_{\text{NaOH},f}$ [Equações (4.11) e (4.12)] são indicados pelas setas. 77
- Figura 4.2** (a) $t/\Delta A$ em função de t , onde $\Delta A = A_0 - A(t)$, para $C_0 = (0,055 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$ e $w_c = (15,0 \pm 0,1) \text{ g L}^{-1}$. (b) A em função de t para os mesmos dados: linha pontilhada, dados da regressão não-linear usando os dados da Equação (3.12) na Equação (3.8); linha contínua, dados da regressão não-linear usando a Equação (3.7). 81
- Figura 4.3** (a) Visão global de τ/θ em função de τ para cinética de pseudo-primeira-ordem. (b) τ/θ em função de τ para cinética de pseudo-primeira-ordem na região onde a solução exata para cinética de pseudo-primeira-ordem não tende para aproximação de tempos longos nem para aproximações de tempos curtos. Linha contínua (i): solução exata [Equação (4.30)]. Linha pontilhada (ii): Aproximação para tempos curtos [Equação (4.38)]. Linha pontilhada (iii): Aproximação para tempos longos [Equação (4.31)]. 89
- Figura 4.4** (a) Visão global de τ/θ em função de τ para cinética de pseudo- n -ordem ($n = 4$). (b) τ/θ em função de τ para cinética de pseudo- n -ordem ($n = 4$) na região onde a solução exata não tende para aproximação de tempos longos nem para aproximações de tempos curtos. Linha contínua (i): solução exata [Equação (4.32)]. Linha pontilhada (ii): Aproximação para tempos curtos [Equação (4.42)].

	Linha pontilhada (iii): Aproximação para tempos longos [Equação (4.33)].	90
Figura 4.5	Parâmetros relatados na Equação (3.7) em função de C_0 para dispersões com $w_c = (5,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$: (a) C_E ; (b) n ; (c) k_n .	92
Figura 4.6	Parâmetros relatados na Equação (3.7) em função de w_c para dispersões com $C_0 = (0,0556 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$: (a) C_E ; (b) n ; (c) k_n .	94
Figura 4.7	Esquema apresentando um mecanismo de sorção de tetraciclina em partículas de quitosana.	95
Figura 4.8	Estrutura zwitteriônica da tetraciclina. ¹⁰	95
Figura 4.9	Parâmetros relatados na Equação (3.16) em função de C_0 e w_c : (a) k_D ; (b) m .	96
Figura 4.10	Quantidade em massa de tetraciclina adsorvida por massa de quitosana em equilíbrio, q_E , e potencial zeta, ζ , em função da concentração inicial de tetraciclina, C_0 .	98
Figura 4.11	Quantidade em massa de tetraciclina sorvida por massa de quitosana em equilíbrio, q_E , em função da concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua, C_E . Linha contínua: Isoterma de Freundlich [Equação (2.3)].	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1	Resultados da análise elementar da quitosana usada neste trabalho.	73
Tabela 4.2	Parâmetros relacionados à estrutura química da quitosana.	75
Tabela 4.3	Valores de X_D e seus erros associados obtidos com as técnicas usadas neste trabalho.	79
Tabela 4.4	Resultados dos parâmetros dos dados experimentais mostrados na Figura 4.2 obtidos a partir de regressões linear e não-linear.	80
Tabela 4.5	Parâmetros determinados por regressão não-linear a partir dos dados experimentais utilizando a Equação de Freundlich [Equação (2.3)].	100

SÍMBOLOS

t	tempo;
q_E	massa de adsorvato adsorvida por massa de adsorvente em equilíbrio;
$q(t)$	massa de adsorvato adsorvida por massa de adsorvente em um tempo t ;
C_E	concentração de adsorvato em equilíbrio na fase contínua;
C_0	concentração inicial da solução de adsorvato;
K_L, a_L	parâmetros da isoterma de Langmuir;
K_F	constante de Freundlich;
n_F	fator de heterogeneidade da isoterma de Freundlich;
K_{RP}, a_{RP}, α	parâmetros da isoterma de Redlich-Peterson;
K_{FL}, a_{FL}, n_{FL}	parâmetros da isoterma de Freundlich-Langmuir;
k_1	constante cinética de adsorção do modelo de pseudo-primeira-ordem;
k_2	constante cinética de adsorção do modelo de pseudo-segunda-ordem;
k_n	constante cinética de adsorção do modelo de pseudo- n -ordem;
n	pseudo-ordem ou ordem aparente;
k_D, m	parâmetros do modelo cinético de difusão intraparticular;
τ	parâmetro cinético relacionado ao tempo t ;
θ	parâmetro cinético relacionado à massa de adsorvato adsorvida por massa de adsorvente, q ;
DL_{50}	dose letal capaz de causar o óbito de 50 % das cobaias;
w_S	teor de quitosana;
$m_{c,U}$	massa de quitosana úmida;
$m_{c,S}$	massa de quitosana seca;
w_c	conteúdo de quitosana na dispersão;
V_A	volume da alíquota;
A_E	absorbância de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua;

A_0	absorbância inicial da solução de tetraciclina;
$A(t)$	absorbância de tetraciclina na fase contínua em um tempo t ;
b	coeficiente angular da curva de calibração da tetraciclina;
n_D	número de mols de unidades desacetiladas presentes na quitosana;
n_A	número de mols de unidades acetiladas presentes na quitosana;
X_D	grau médio de desacetilação da quitosana;
δ_{X_D}	desvio do valor do grau de desacetilação médio da quitosana;
$w_{C/N}$	razão entre as massas de carbono e nitrogênio presentes na quitosana
$\delta_{w_{C/N}}$	desvio da razão entre as massas de carbono e nitrogênio presentes na quitosana;
$\%_C$	porcentagem em massa de carbono presente na quitosana;
$\delta_{\%_C}$	desvio da porcentagem em massa de carbono presente na quitosana;
$\%_N$	porcentagem em massa de nitrogênio presente na quitosana;
$\delta_{\%_N}$	desvio da porcentagem em massa de nitrogênio presente na quitosana;
$\%_H$	porcentagem em massa de hidrogênio presente na quitosana;
M_C	massa molar do carbono;
M_N	massa molar do nitrogênio;
$n_{C,D}$	número de mols de carbono por mol de unidade desacetilada;
$n_{C,A}$	número de mols de carbono por mol de unidade acetilada;
$n_{N,D}$	número de mols de nitrogênio por mol de unidade desacetilada;
$n_{N,A}$	número de mols de nitrogênio por mol de unidade acetilada;
Δn	diferença entre o número de mols de carbono por mol de unidade acetilada e o número de mols de carbono por mol de unidade desacetilada;
$V_{NaOH,i}$	volume de solução de hidróxido de sódio no qual inicia a protonação dos grupos amino da quitosana;
$V_{NaOH,f}$	volume de solução de hidróxido de sódio no qual os grupos amino da quitosana foram totalmente protonados;
ΔV	volume de solução de hidróxido de sódio necessário para a protonação dos grupos amino da quitosana;

C_{NaOH}	concentração molar da solução de hidróxido de sódio;
m_A	massa de unidades acetiladas;
M_A	massa molar da unidade acetilada;
m_D	massa de unidades desacetiladas;
M_D	massa molar da unidade desacetilada;
m_c	massa da amostra de quitosana;
ΔM	diferença entre a massa molar da unidade acetilada e massa molar da unidade desacetilada;
κ	condutividade;
μ_E	mobilidade eletroforética;
ζ	potencial zeta;
η_0	viscosidade da fase contínua;
ϵ_0	permissividade do vácuo;
ϵ_r	permissividade dielétrica relativa do meio (constante dielétrica).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	19
2.2	SISTEMAS POLIMÉRICOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	24
2.2.1	Métodos baseados na modificação da velocidade de liberação do fármaco	26
2.2.2	Métodos baseados na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco	28
2.3	ADSORÇÃO DE FÁRMACO	35
2.3.1	Estudos de equilíbrio	37
2.3.2	Estudos cinéticos	43
2.4	QUITOSANA	47
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	61
3.1	MATERIAIS	61
3.2	PURIFICAÇÃO DA QUITOSANA	62
3.3	CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA	62
3.3.1	Teor de sólidos	63
3.3.2	Granulometria	63
3.3.3	Determinação do grau médio de desacetilação	63
3.3.3.1	Análise elementar	63
3.3.3.2	Titulação condutimétrica	64
3.4	ESTUDOS DE CINÉTICA DE ADSORÇÃO	64
3.4.1	Modelo de pseudo-primeira-ordem	66
3.4.2	Modelo de pseudo-<i>n</i>-ordem	66
3.4.3	Modelo de difusão intraparticular	68
3.5	ESTUDOS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	68
3.5.1	Isotermas de adsorção	69
3.5.2	Análise de carga superficial	70

3.6	ANÁLISE DA PROPAGAÇÃO DE ERROS E CORRELAÇÃO COM OS MODELOS	70
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA	72
4.1.1	Determinação do grau médio de desacetilação	72
4.1.1.1	Análise elementar	72
4.1.1.2	Titulação condutimétrica	75
4.2	CINÉTICA DE ADSORÇÃO	79
4.2.1	A relação linear entre t/q e t realmente significa uma cinética de pseudo-segunda-ordem?	81
4.2.1.1	O comportamento de τ/θ para tempos longos	83
4.2.1.1.1	<u>Cinética de pseudo-primeira-ordem</u>	83
4.2.1.1.2	<u>Cinética de pseudo-n-ordem</u>	84
4.2.1.2	O comportamento de τ/θ para tempos curtos	85
4.2.1.2.1	<u>Cinética de pseudo-primeira-ordem</u>	85
4.2.1.2.2	<u>Cinética de pseudo-n-ordem</u>	86
4.2.1.3	A comparação entre τ/θ de funções aproximadas e exatas (região entre aproximação de tempos curtos e aproximação de tempos longos)	88
4.2.1.3.1	<u>Cinética de pseudo-primeira-ordem</u>	88
4.2.1.3.2	<u>Cinética de pseudo-n-ordem</u>	89
4.2.2	Dados de regressão não-linear para cinética de pseudo-n-ordem	91
4.2.3	Papel da difusão intraparticular	96
4.3	ESTUDOS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	97
5	CONCLUSÕES	101
	REFERÊNCIAS	103
	APÊNDICE	142

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos ou substâncias terapeuticamente ativas, a partir de preparações farmacêuticas, sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes aos sistemas poliméricos de liberação controlada.^{11, 12} O maior objetivo do uso desses dispositivos é a liberação de agentes farmacologicamente ativos em um sítio específico de ação, com uma dosagem terapêutica ótima, juntamente com a possibilidade de controle da velocidade de liberação.^{13, 14} Em virtude disso, tais sistemas apresentam numerosas vantagens quando comparados às formas farmacêuticas convencionais. Dentre essas vantagens, têm-se uma maior eficácia terapêutica e redução dos efeitos adversos, promovendo, com isso, uma melhor adesão terapêutica por parte do paciente.

Uma ampla variedade de sistemas poliméricos tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. De maneira particular, a utilização de sistemas matriciais, constituídos de um fármaco solubilizado ou adsorvido em um suporte polimérico, é uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada.¹² As principais vantagens inerentes a esses sistemas são a versatilidade, a eficácia, o baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos. O estudo quantitativo desse processo de incorporação, através de estudos de equilíbrio e de cinética, é considerado de extrema importância no campo farmacêutico.

Vários polímeros têm sido usados nessa área de pesquisa, sendo que os biodegradáveis têm atraído um maior interesse. Dentre estes, a quitosana, um polímero obtido através de recursos naturais renováveis, tem sido destacado, devido às suas interessantes propriedades. Muitas dessas propriedades estão associadas à presença de grupos amino primário em sua cadeia polimérica e, como consequência, é muito importante uma determinação quantitativa apropriada desses grupamentos. Dessa forma, neste trabalho, inicialmente, foi realizada uma determinação do grau médio de desacetilação da quitosana utilizada através de análises elementar e condutimétrica.

No que diz respeito à adsorção de fármacos em quitosana, há uma grande quantidade de trabalhos que abordam a incorporação/adsorção de diversos tipos de agentes terapêuticos em sistemas poliméricos de liberação modificada. Entretanto, a maioria enfatiza o estudo de cinética de liberação e nenhum desses trabalhos aborda o estudo cinético de adsorção, um importante parâmetro para otimização de custo e tecnologia do processo de obtenção desses sistemas de liberação.

Este trabalho também apresenta como objetivo a avaliação do processo de adsorção de um fármaco antimicrobiano, cloridrato de tetraciclina, em partículas de quitosana de forma a viabilizá-las como sistemas de liberação controlada de fármacos. Para isso, a fim de monitorar e caracterizar o processo de adsorção, foram realizados estudos de equilíbrio e de cinética, utilizando nos dados experimentais os modelos de isothermas e de cinética de adsorção amplamente empregados na literatura, e foi avaliado a relação entre a regressão linear e o modelo cinético de pseudo-segunda-ordem.

As tetraciclinas compreendem um grupo de antibióticos que, em concentrações terapêuticas, apresentam ação bacteriostática e exercem esta atividade em uma variedade de microrganismos.^{15, 16} Como consequência, elas são usadas como antibióticos de amplo espectro em seres humanos, animais e em algumas áreas da agricultura. O cloridrato de tetraciclina é um desses antibióticos e muitas vezes é apenas chamado de tetraciclina.¹⁷ As propriedades químicas da tetraciclina têm sido estudadas. A molécula de tetraciclina tem três diferentes grupos que podem levar a reações de protonação e desprotonação e a possibilidade de interagir com diferentes espécies iônicas, dependendo do pH da solução aquosa na qual esse fármaco é dissolvido.

Na literatura há trabalhos que abordam a obtenção de microesferas de quitosana para liberação controlada de tetraciclina em nível gástrico, a fim de melhorar a terapia de doenças relacionadas à mucosa estomacal, como por exemplo, infecções ocasionadas pelo *Helicobacter pylori*.¹⁷⁻²¹ Embora esses estudos forneçam algum conhecimento a respeito da obtenção, caracterização e aplicação desses sistemas particulados, são necessários estudos de adsorção desse fármaco com o objetivo de adquirir um melhor entendimento desse processo.

Nesse sentido, neste trabalho, a revisão bibliográfica apresenta aspectos teóricos relacionados a sistemas de liberação de fármacos, enfatizando aqueles a base de polímeros, com destaque para a quitosana, bem como os estudos de adsorção de

fármacos (estudos de equilíbrio e de cinética). O Capítulo 3 trata da metodologia experimental empregada na caracterização da quitosana e nos estudos de adsorção da tetraciclina. No Capítulo 4, os resultados obtidos são apresentados e discutidos, e no último capítulo apresentam-se as conclusões deste trabalho.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O desenvolvimento e o uso terapêutico de um novo medicamento abrangem mais do que simplesmente a descoberta de um composto com atividade farmacológica intrínseca. De igual importância é o caminho que as moléculas do fármaco seguirão do seu sítio de administração até seu sítio de ação; o fármaco deve, de alguma forma, estar no local certo, no momento oportuno, para ser liberado. Uma vez que tenha sido identificada uma via de administração apropriada, local ou sistêmica, os cientistas devem desenvolver uma forma farmacêutica que facilite o transporte do fármaco para seu sítio de ação e que o torne disponível na concentração eficaz, em um tempo apropriado, para uma duração de ação adequada. Essa não é uma questão insignificante; o desenvolvimento de um sistema de liberação apropriado costuma ser tão complexo quanto a obtenção de um novo agente terapêutico.²²

A administração oral é considerada a via mais simples, fácil e comum de administração de fármacos.⁷ É provável que 90 % de todos os fármacos usados em terapia para ação sistêmica sejam administrados por via oral. Quando um novo fármaco é descoberto, uma das primeiras questões que se coloca é saber se o fármaco pode ser administrado por via oral, pois caso não seja possível o fármaco ou o medicamento, provavelmente, só poderá ser dispensado em hospitais, o que diminui as vendas e, conseqüentemente, os lucros para a empresa farmacêutica.⁵ Dessa forma, na próxima Seção será dada ênfase às formas farmacêuticas perorais.

2.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A ação biológica produzida por um medicamento não é simplesmente função da atividade intrínseca do fármaco que ele veicula.²³ Inúmeros fenômenos, mais ou menos complexos, se manifestam a partir do momento da administração, os quais dependem não só dos princípios ativos e do organismo ao qual eles são administrados, mas ainda,

em larga escala, da forma e formulação farmacêutica utilizadas. O estudo dos tais fenômenos constitui o âmbito da biofarmácia, da farmacocinética e da farmacodinâmica (**Figura 2.1**).¹ Os dois primeiros englobam os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção do princípio ativo no organismo. O terceiro compreende à interação do fármaco com o seu sítio específico ou local de ação.¹⁵ Sem dúvida, para que um fármaco seja eficaz, é necessário que uma quantidade suficiente dele chegue ao sítio ou sítios de ação e ali permaneça por um tempo suficiente para exercer o seu efeito farmacológico. Isso depende da via e da forma pelas quais o fármaco é administrado e da velocidade com que é liberado.²⁴

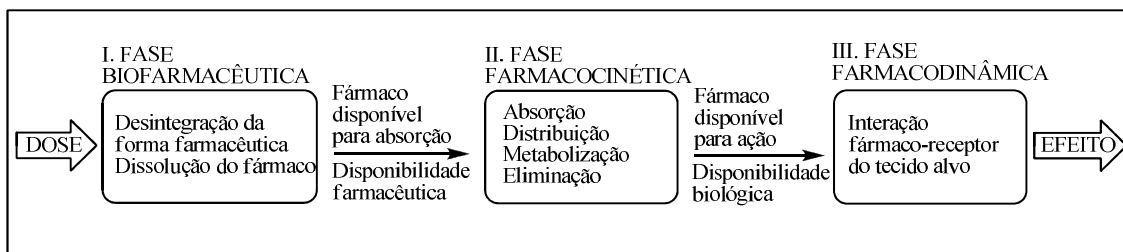


Figura 2.1: Representação esquemática das fases importantes de ação de fármacos.¹

A duração da atividade dos medicamentos é bastante variada, sendo, em geral, de alguns minutos a algumas horas.²⁵ Em formas farmacêuticas convencionais, ou também chamadas de sistemas de liberação imediata, o sistema farmacêutico serve apenas de suporte para a substância ativa, pouco interferindo nas características de liberação. Logo depois da administração dessas formas farmacêuticas, a maioria do conteúdo do fármaco é liberada e o efeito terapêutico se manifesta mais ou menos rapidamente.²⁶ Depois de atingir o pico de concentração máxima de fármaco no sangue, o efeito terapêutico começa a diminuir. Para assegurar um efeito terapêutico contínuo, cada nova dose deve ser administrada enquanto o nível sanguíneo do fármaco ainda se encontra acima do limite mínimo necessário para que haja efeito terapêutico. Deste modo, se os intervalos de tempo forem excessivamente curtos, cada concentração máxima é mais elevada que a anterior e poderá ultrapassar o efeito terapêutico e atingir o nível tóxico. Ao contrário, se as doses individuais forem excessivamente espaçadas, então o problema adquire o aspecto inverso e ao fim de pouco tempo as concentrações mínimas são insuficientes para conseguir manter o nível terapêutico aceitável. Portanto, a solução consiste em estabelecer um plano de tratamento no qual a dose máxima não

ultrapasse a necessária para o efeito terapêutico, com o objetivo de não provocar fenômenos de intoxicação, e a dose mínima não se reduza a valores que façam com que o doente fique privado por um certo tempo da ação efetiva do fármaco. Se a dosagem unitária e o intervalo de tempo com que esta é administrada forem corretamente escolhidos, o que não é fácil, haverá oscilações no nível sanguíneo, mas este se manterá dentro dos limites de resposta terapêutica efetiva.

Como conseqüência, tem existido desde muito tempo o interesse na obtenção de formas farmacêuticas ou sistemas de liberação modificada, que possam introduzir o fármaco no organismo em um tempo determinado e em um sítio específico, em quantidade terapêutica, eliminando ou reduzindo as oscilações nas concentrações plasmáticas tão comuns quando se utiliza um sistema farmacêutico convencional, mantendo a concentração do fármaco dentro da faixa terapêutica, reduzindo as reações adversas e, assim, aumentando a aceitação do paciente ao tratamento.²⁵

Em 1952, um dos primeiros sistemas de liberação de fármacos foi comercialmente disponível.²⁵⁻²⁷ Este produto foi o Spansule[®], fabricado pela Smith Kline & French, o qual consiste de cápsulas de gelatina dura contendo centenas de diminutos grânulos com revestimento lipídico, de diferentes espessuras, para liberação prolongada no trato gastrointestinal do fármaco D-anfetamina, um estimulante do sistema nervoso central e anorexígeno. Após este, muitos outros sistemas de liberação chegaram ao mercado, alguns bem-sucedidos e outros potencialmente letais.²⁴ Uma variedade de expressões foi utilizada para descrever esses sistemas de liberação modificada, incluindo liberação repetitiva, retardada, prolongada e controlada.

As formas ou sistemas farmacêuticos de ação repetitiva ou retardada (**Figura 2.2**) não produzem nem mantêm uniformes os níveis sanguíneos do fármaco dentro do intervalo terapêutico.²⁸ As primeiras, também chamadas de sistemas de liberação pulsátil, liberam regularmente logo após a administração de uma única unidade medicamentosa, uma dose individual do fármaco e depois, em intervalos de tempo distintos, que são programados na própria forma farmacêutica, doses simples, permitindo que o paciente fique sob ação do medicamento por períodos maiores, quando comparado às formas convencionais. Os comprimidos com multicamadas têm sido extensivamente explorados para aplicação na disponibilização pulsátil. Tecnicamente, o fármaco é incorporado em vários polímeros ou em diferentes

porcentagens de materiais poliméricos hidrofílicos e lipofílicos e substâncias adjuvantes, submetido à compressão para, então, produzir um comprimido de múltiplas camadas, que forneça mais de uma taxa de liberação do fármaco a partir de uma forma farmacêutica. Já os sistemas de ação retardada indicam que o fármaco é liberado em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração. Como exemplo, tem-se as formas farmacêuticas que visam à liberação no meio intestinal, pois muitas vezes o fármaco pode ser destruído pelo suco gástrico, ser irritante para o revestimento estomacal, causar náuseas ou, ainda, ser melhor absorvido no intestino do que no estômago. As cápsulas e comprimidos que permanecem intactos no estômago, mas liberam os componentes nos intestinos são chamados de medicamentos com revestimento entérico ou gastrorresistentes.

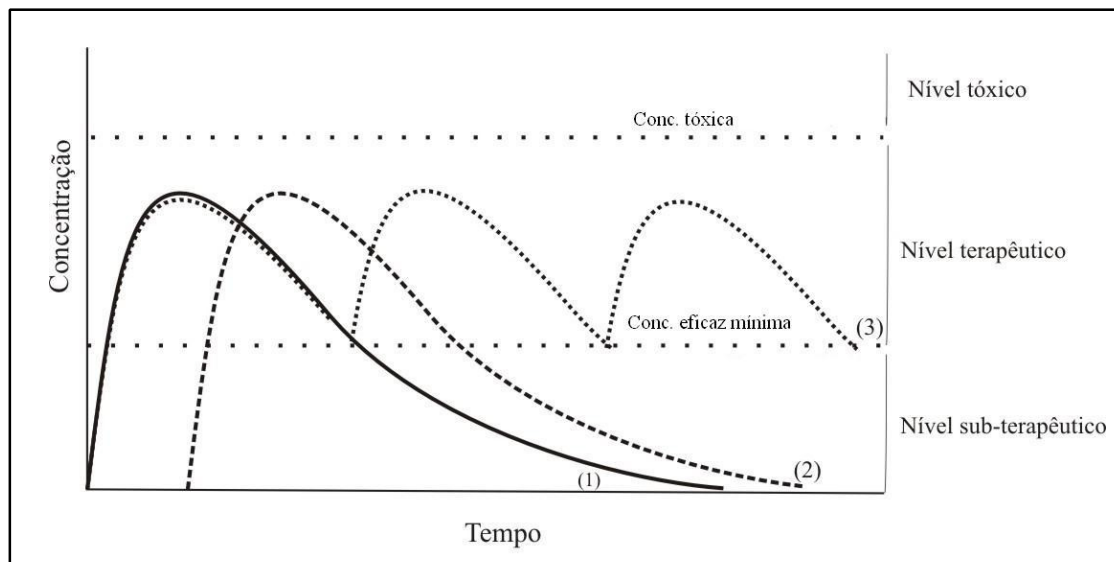


Figura 2.2: Representação esquemática da concentração de um fármaco no sangue em relação ao intervalo de administração oral das doses de uma forma farmacêutica convencional (1), de um produto de liberação retardada (2) e de um produto de liberação repetitiva (3).

Embora os termos *liberação prolongada* e *liberação controlada* sejam utilizados como sinônimos, os seus significados são diferentes (**Figura 2.3**).^{25, 26, 29} O primeiro termo significa que a liberação de um princípio ativo ocorre por um período de tempo apreciavelmente mais longo do que aquele que se consegue com uma única dose convencional. Enquanto que o segundo termo refere-se às formas farmacêuticas que liberam o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis em um maior período de tempo.

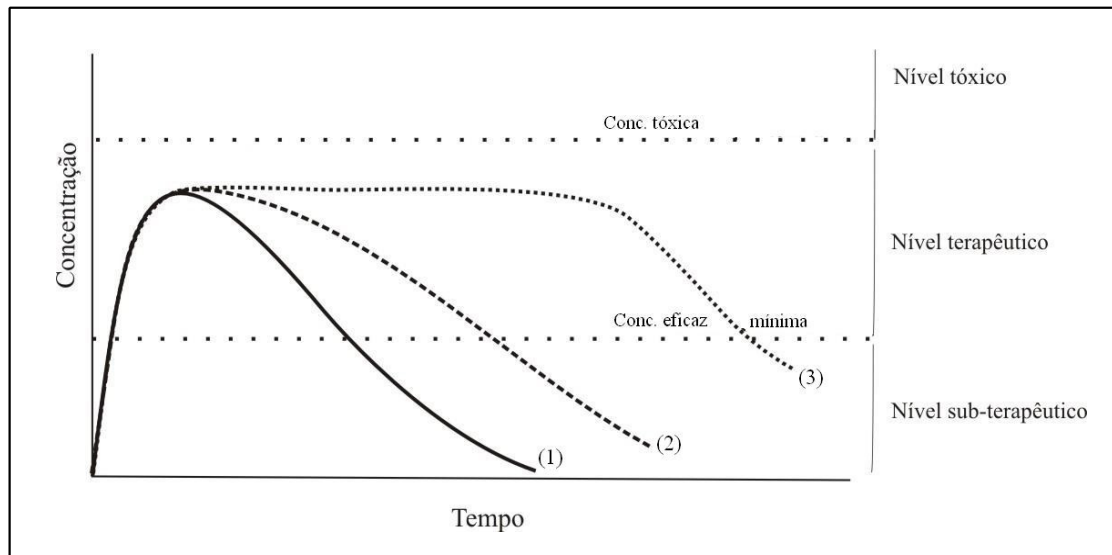


Figura 2.3: Representação esquemática da concentração de um fármaco no sangue em relação ao intervalo de administração oral das doses de uma forma farmacêutica convencional (1), de um produto de liberação prolongada (2) e de um produto de liberação controlada (3).

A vantagem mais evidente na utilização de um sistema de liberação controlada é a simplificação do esquema posológico, uma vez que a frequência da administração do medicamento é reduzida,³⁰ a adesão do paciente à terapêutica pode aumentar, tornando-se a administração do fármaco mais adequada. As variações das concentrações plasmáticas, características dos regimes posológicos múltiplos para formas farmacêuticas convencionais, são reduzidas, pois se consegue manter um nível plasmático mais adequado. Uma vantagem menos evidente, mas que está implícita na concepção deste tipo de formas farmacêuticas é que a quantidade total de fármaco administrado ao paciente pode ser reduzida, logo a biodisponibilidade é maior para uma dose mínima. Por outro lado, pode-se conseguir um controle mais adequado da absorção do fármaco, uma vez que o nível dos picos plasmáticos observados após a administração da dose de um fármaco bastante biodisponível, pode ser reduzida pela sua formulação numa forma de ação prolongada. A margem de segurança de fármacos bastante potentes pode ser aumentada e, a incidência de efeitos adversos, locais ou sistêmicos, pode ser reduzida em doentes mais sensíveis. Na globalidade, a administração de formas de liberação controlada permite uma terapia mais fácil.³¹ Entretanto, é necessário não esquecer que o uso de formas farmacêuticas de ação controlada não está de todo isento de inconvenientes, existindo o risco de acumulação, se a velocidade de eliminação for lenta, o que pode tornar necessário o tratamento por um período de tempo mais extenso, bem como a dificuldade de eliminar o fármaco

rapidamente do organismo, caso se manifestem sintomas de intolerância ou intoxicação.^{23, 26}

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, manter a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função.¹²

2.2 SISTEMAS POLIMÉRICOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os polímeros constituem a classe de materiais mais versátil e têm mudado o nosso dia-a-dia no decorrer de várias décadas.³²⁻³⁴ Há muitos anos os farmacêuticos têm utilizado polímeros em vários campos de seu trabalho. Inicialmente seu uso ficou restrito aos materiais de embalagem e excipientes de formas farmacêuticas, servindo como suporte mecânico para liberação de fármacos. Nessas últimas décadas, a união entre ciências de polímeros e ciências farmacêuticas levou a uma inovação no propósito e desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos.³⁵ Estes sistemas poliméricos são destinados, principalmente, a alcançar a liberação modificada de fármacos. Algumas das aplicações mais promissoras dos polímeros nesse campo são:⁷ (1) hidrogéis, definidos de forma simples, como géis coloidais em que a água atua como meio dispersante; (2) bioadesivos, polímeros que têm propriedade única de se aderirem às membranas biológicas de locais específicos, como as mucosas ocular e gástrica, e podem, portanto, agir como carregadores de fármacos; (3) micro e nanopartículas, que consistem de macromoléculas destinadas para carregar fármacos até o sítio de ação e são liberadas por via oral e via intravenosa, respectivamente.³⁶ Os polímeros também são muito utilizados para modificar as propriedades de superfície dos lipossomas, tornando, dessa forma, essa classe de estrutura vesiculares baseadas em bicamadas lipídicas ao redor de um compartimento aquoso, tipicamente composto de fosfolípeos

e/ou colesterol, destinadas para o transporte de moléculas biológicas, mais efetiva como carreador de fármacos.

Dentre as principais características que o polímero a ser utilizado nesses sistemas deve apresentar é ser biocompatível, isto é, não produzir reação adversa e ter habilidade de desencadear em um organismo a resposta apropriada para uma aplicação específica, e ser, de preferência, biodegradável.^{37, 38} Os materiais biodegradáveis degradam dentro do organismo como resultado de processos biológicos naturais, eliminando a necessidade de remoção do sistema de liberação de fármaco após a completa eliminação do princípio ativo.³³

Os sistemas poliméricos de liberação modificada de fármacos podem ser agrupados, de acordo com a sua estrutura, em sistemas matriciais e em sistemas com uma barreira, também chamados de reservatórios (**Figura 2.4**).² Nos sistemas matriciais o fármaco é adsorvido ou solubilizado no interior de uma matriz polimérica. Enquanto que nos sistemas reservatórios, a substância ativa se encontra envolvida por uma membrana polimérica, isolando o núcleo do meio externo, retardando a liberação do fármaco.³⁹

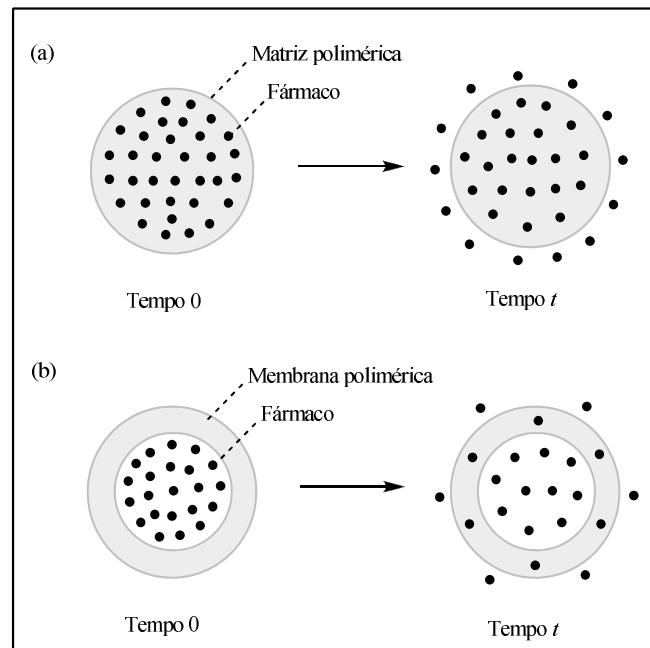


Figura 2.4: Representação esquemática de sistemas matriciais (a) e reservatórios (b).²

Vários polímeros naturais e sintéticos têm atraído a atenção para o uso como carreadores em aplicações biomédicas. Em particular, os polímeros naturais, como a quitosana, têm sido extensivamente usados em pesquisas nessa área, devido às suas interessantes propriedades, como será abordado na Seção 2.4.

Têm sido desenvolvidos dois grandes grupos de métodos para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada:⁵ métodos baseados na modificação da velocidade de liberação do fármaco a partir do sistema polimérico e métodos que se baseiam na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco através da interação desta substância ativa com o polímero.⁴

2.2.1 Métodos baseados na modificação da velocidade de liberação do fármaco

De acordo com a forma como é liberado o princípio ativo, o polímero utilizado pode atuar retardando a dissolução do fármaco, inibindo a difusão do fármaco para fora do sistema terapêutico, ou controlando o fluxo da solução do fármaco (**Figura 2.5**).^{3, 40}

Os sistemas de liberação controlados através da degradação e/ou erosão do polímero objetivam a diminuição da taxa na qual as moléculas de fármacos são expostas ao meio onde serão dissolvidas. A degradação é um processo químico que envolve ruptura na cadeia polimérica originando oligômeros e monômeros, enquanto que a erosão é um fenômeno físico que envolve perda de material polimérico e é dependente dos processos de dissolução e difusão.⁴¹ Dependendo da estrutura química do polímero, a erosão pode ocorrer de forma homogênea ou heterogênea. Se ocorrer de forma homogênea, a água penetra e dissolve o sistema como um todo, mas se ocorrer de forma heterogênea a erosão ocorre da superfície para o centro. Esta forma de erosão é frequentemente desejada em muitos sistemas de liberação. Nos sistemas do tipo reservatório, a liberação é dada pela espessura e pelo índice de degradação ou dissolução da membrana polimérica, e nos sistemas do tipo matricial, a liberação do fármaco é dada pelo índice de degradação ou dissolução do polímero constituinte da matriz, podendo este se apresentar na forma de hidrogel.

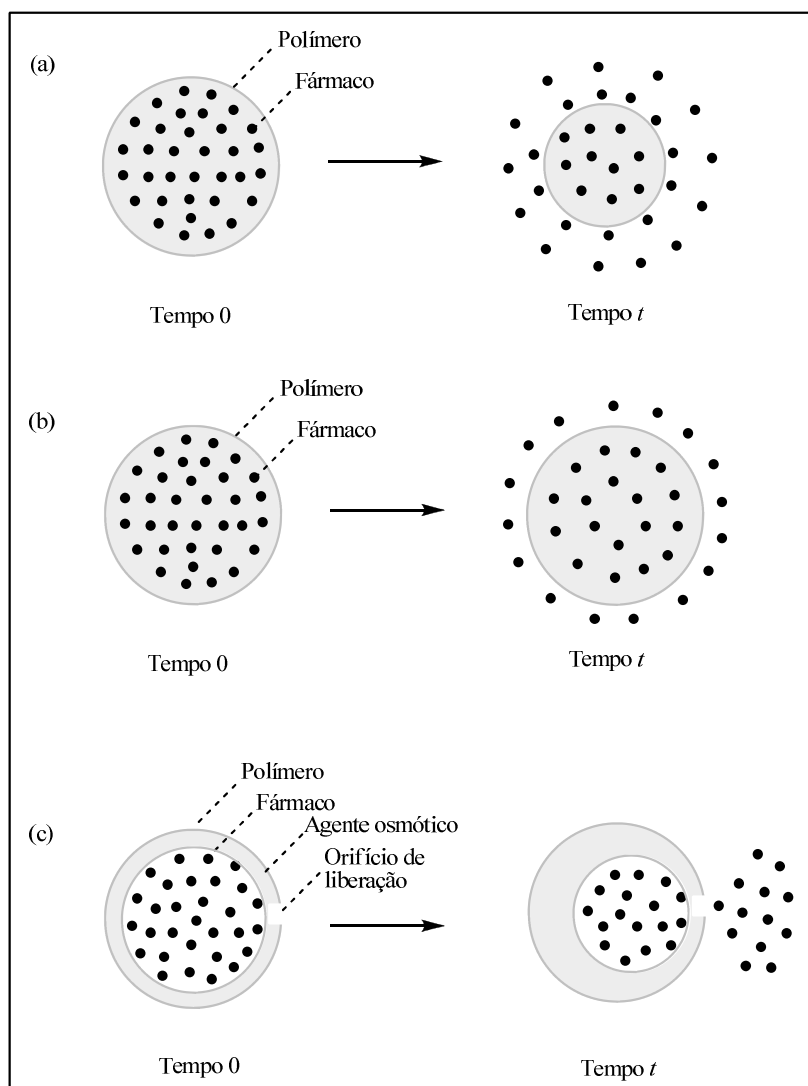


Figura 2.5: Exemplos de mecanismos de controle de liberação de fármacos de sistemas poliméricos. Em (a) o sistema atua retardando a dissolução do fármaco; (b) o sistema atua inibindo a difusão do fármaco através da matriz polimérica; e (c) o sistema atua controlando o fluxo da solução de fármaco.^{3, 4}

Na liberação controlada através de difusão, a velocidade de liberação do fármaco é dada por sua difusão através de um polímero insolúvel em água e não biodegradável.²⁸ Nos dois tipos de sistemas, a liberação do fármaco ocorre da seguinte forma: a água presente no meio difunde-se pela membrana ou pela matriz, ocasionando a dissolução do fármaco e sua difusão do sistema.

Quando a difusão ocorre através de membrana, existe uma certa quantidade de fármaco envolvida por uma membrana porosa ou semipermeável. Essa difusão ocorrerá de maneira progressiva e dependerá de fatores inerentes à camada de revestimento, tais como composição da película, porosidade, espessura e superfície, bem como de fatores relacionados ao princípio ativo, tais como solubilidade e dimensões das partículas.²⁹

No caso de difusão através de uma matriz polimérica, pode-se utilizar como barreira de difusão uma matriz polimérica insolúvel e de cadeias reticuladas, para inibir a difusão de fármacos altamente solúveis em solução aquosa. Nesta, as moléculas de fármacos se deslocam através de caminhos estreitos e tortuosos para poder, então, ser liberadas do sistema. Quando esses polímeros apresentam-se na forma de hidrogéis, a barreira de difusão pode ser diminuída, por exemplo, pelo intumescimento do hidrogel, originando espaços em sua estrutura. Tais hidrogéis também podem beneficiar-se de características bioadesivas, as quais permitem, por exemplo, sua residência no trato gastrointestinal por longos períodos de tempo.

A pressão osmótica pode ser empregada como força propulsora para gerar a liberação constante de um fármaco. Um reservatório de fármaco, na forma de solução ou no estado sólido, contido num recipiente semipermeável constitui a base destes sistemas terapêuticos conhecidos como bombas osmóticas. Um exemplo é o sistema L-Oros[®], que contem uma camada líquida de fármaco e um agente osmótico ou camada propulsora rodeada por uma membrana polimérica semipermeável, insolúvel em água, perfurada com um orifício.⁷ No trato gastrointestinal, a água passa através da membrana semipermeável, expandindo o agente osmótico. Este, por sua vez, pressiona a camada de fármaco, liberando-o no trato gastrointestinal através do orifício de liberação.

Além da pressão osmótica, existem outras formas que podem ativar a liberação de fármaco em um sistema polimérico.^{42, 43} Entre essas formas têm-se as que a liberação do princípio ativo ocorre em resposta às mudanças de pH do meio em que se encontra o sistema de liberação, e aquelas que requerem a geração de mudanças do ambiente externo para iniciar a liberação do fármaco. Estas podem incluir campo magnético, campo elétrico, ultrassom e temperatura.

2.2.2 Métodos baseados na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco

As propriedades físico-químicas do fármaco podem ser modificadas através da interação desta substância ativa com o polímero obtendo-se os conjugados, os

complexos ou os adsorventes poliméricos (**Figura 2.6**).^{5, 34, 44} Dessa forma, há transformação do fármaco em uma forma de transporte inativo que, *in vivo*, mediante reação química ou enzimática, libera a porção ativa no local de ação, ou próximo dele.

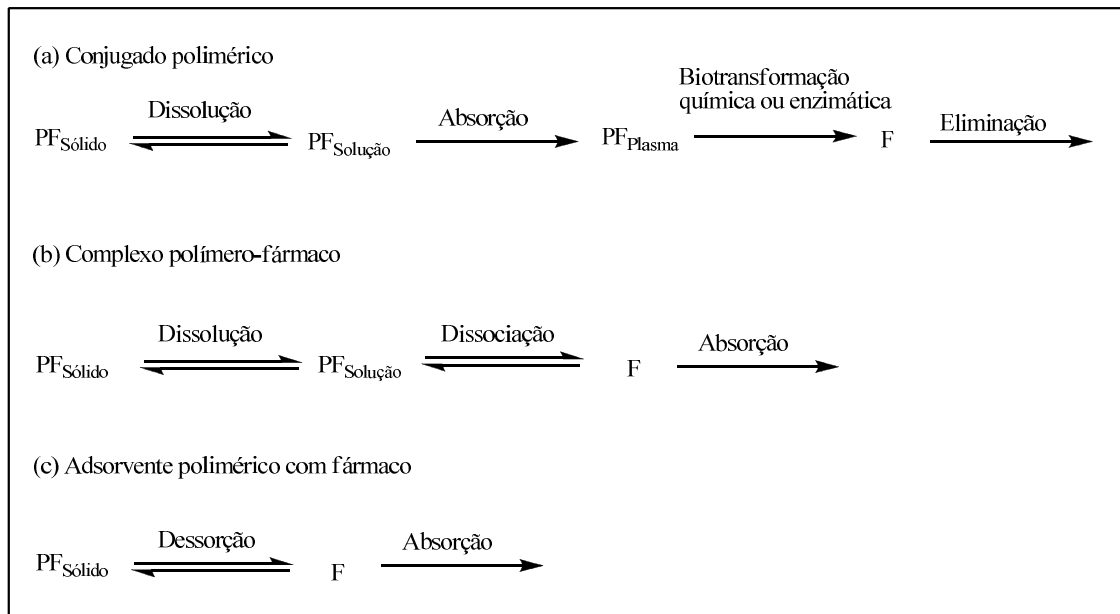


Figura 2.6: Mecanismos envolvidos no controle da liberação de um fármaco (F) a partir dos conjugados (a), dos complexos (b) ou dos adsorventes (c), formados a partir de sua interação com um polímero (P).⁵

A velocidade metabólica de clivagem da interação fármaco-polímero pode ser útil para proporcionar a liberação prolongada de um fármaco. Uma das principais vantagens dessa estratégia deve-se à sua independência em relação à concepção da forma farmacêutica. Fármacos que são modificados dessa forma podem ser formulados como suspensões líquidas, cápsulas ou comprimidos. Uma quantidade de fármaco não modificado pode ser incorporada nas formulações, que são normalmente formuladas para liberar os fármacos não modificados ou os modificados, sem que se verifique um atraso significativo do início da ação terapêutica.⁵

A interação entre fármacos e polímeros ocorre através das mesmas forças de ligação empregadas na interação de moléculas simples, assim pode acontecer através de ligações fortes ou ligação química (ligações covalentes), e/ou através de ligações relativamente fracas (interações físicas), que compreendem as interações eletrostáticas. Dentre outros fatores, a natureza da ligação fármaco-polímero depende da via de administração da forma farmacêutica.² Por exemplo, os sistemas transdérmicos ou

aqueles destinados à administração cutânea ou ocular requerem interações eletrostáticas do fármaco no suporte polimérico. Entretanto, o emprego da ligação covalente é recomendado nos sistemas de liberação administrados através da via oral.

A ligação covalente forma-se pelo compartilhamento de elétrons entre diversos átomos, tais como carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio. Ainda que, no meio externo, as ligações covalentes, na sua maioria, sejam desfeitas apenas mediante emprego de calor e de agentes químicos fortes, algumas se rompem por ação de reagentes mais brandos à temperatura do tecido vivo.⁴⁵ Porém, no meio interno, elas podem ser rompidas por ação não-enzimática, como a hidrólise química, mas é principalmente através da clivagem bioquímica enzimática que ocorre a liberação do fármaco para este exercer sua atividade terapêutica.

Quando há interação entre fármacos e polímeros através de ligação covalente ocorre a formação dos chamados conjugados poliméricos e há dois métodos de obtenção destes sistemas de liberação.² No primeiro método, o fármaco é incorporado à cadeia principal polimérica através de uma reação química de polimerização, desta maneira o fármaco faz parte da unidade estrutural do polímero. Estes sistemas de liberação são geralmente preparados a partir da polimerização de princípios ativos comuns, desde que apresentem uma adequada funcionalidade, ou sejam ligeiramente modificados. Enquanto que, no segundo método, o fármaco é ligado à cadeia de um polímero pré-sintetizado. Este método envolve a preparação de uma matriz macromolecular apresentando grupos funcionais capazes de reagir seletivamente com grupos funcionais presentes na molécula do fármaco, levando a formação dos pró-fármacos poliméricos.

Em 1975, o primeiro modelo racional para pró-fármacos poliméricos foi proposto por Helmut Ringsdorf.^{46, 47} Em geral, um modelo ideal de pró-fármaco polimérico consiste na combinação de um ou mais componentes (**Figura 2.7**):^{6, 48} (1) uma cadeia polimérica como veículo; (2) um ou mais fármacos; (3) espaçador, ou também chamado de agente espaçante, que é definido como um grupo químico que estabelece a ligação entre o fármaco e o polímero, facilitando a ação enzimática e liberação da porção ativa, e é considerado um fator preponderante na manifestação da atividade biológica; e (4) uma unidade de vetorização, que se destina a encaminhar o fármaco para um órgão, tecido, célula (ou receptor específico), onde ocorrerá a

liberação possibilitando-lhe, assim, o exercício da sua atividade farmacológica com o mínimo de efeitos secundários.

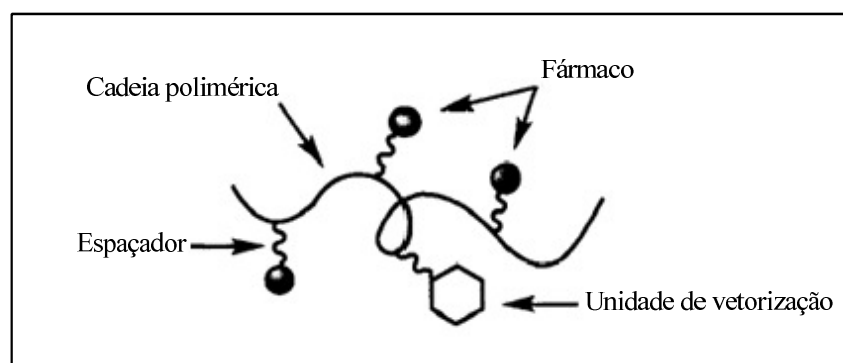


Figura 2.7: Representação esquemática de um pró-fármaco polimérico.⁶

Os conjugados poliméricos de fármacos convencionais têm várias vantagens sobre seus precursores de baixas massas molares. As principais vantagens incluem:⁴⁹⁻⁵² (1) um aumento na solubilidade em água de fármacos pouco solúveis ou insolúveis, e, portanto, um incremento na biodisponibilidade desses compostos; (2) proteção da forma isolada do fármaco e preservação de sua atividade durante a circulação, transporte para o órgão alvo ou tecido e tráfego intercelular; (3) uma melhora na farmacocinética; (4) uma redução na atividade antigênica do fármaco conduzido, diminuindo uma pronunciada resposta orgânica imunobiológica; (5) uma habilidade de melhorar a especificidade do fármaco em seu sítio de ação; (6) uma possibilidade de formar um avançado e complexo sistema de liberação de fármaco, o qual, na adição do fármaco e carreador polimérico, pode incluir vários outros compostos ativos para acentuar a especificidade de ação do fármaco principal; (7) permite a reintrodução de fármacos antes descartados por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam lançados na terapêutica. Devido a essas vantagens sobre a forma de fármaco livre, os pró-fármacos poliméricos têm levado a uma nova era de sistemas poliméricos de liberação de fármacos. Contudo, a trajetória de obtenção desses conjugados poliméricos e aprovação é complexa e onerosa.⁴

A quimioterapia para o tratamento do câncer é um bom exemplo desta aplicação devido à alta toxicidade dos agentes antitumorais, uma vez que são, na sua maioria, desprovidos de seletividade.⁵³ Portanto, além de promover a liberação lenta da substância ativa, os pró-fármacos poliméricos podem diminuir a toxicidade do fármaco,

umentando sua seletividade. Ducan *et al.*⁵⁴ demonstraram que vários fármacos, como daunomicina e doxorubicina eram liberados de copolímeros hidrossolúveis de N-(2-hidroxiopropil)-metacrilamida (HPMA) quando estes fármacos foram ligados ao polímero através de diferentes oligopeptídeos. Observou-se que as endopeptidases hidrolisavam primeiramente o agente espaçante para, em seguida, por ação de aminopeptidases, liberar a porção ativa do fármaco.⁵⁵ Também com vistas à seletividade, tem havido um crescente interesse no desenvolvimento de pró-fármacos com emprego no campo de endemias tropicais. A necessidade de quimioterápicos realmente úteis para muitas dessas doenças que acometem populações carentes aliada às possibilidades de se obterem, através do emprego de pró-fármacos, derivados aprimorados dão suporte nessa direção.⁵²

Como mencionado, uma outra maneira de obtenção de sistemas de liberação, que se baseia na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco, é a obtenção de complexo entre polímeros e fármacos. Este complexo molecular orgânico consiste da interação entre essas duas substâncias através de forças fracas, denominadas de interações eletrostáticas, que compreendem fundamentalmente a atração iônica, interações íon-dipolo, forças de van der Waals e ligações de hidrogênio. Em consequência, essas interações são reversíveis, isto é, rompem-se as ligações fármaco-polímero e o agente terapêutico é liberado.

Dependendo do pH do meio, diversos grupos presentes tanto em fármacos como em polímeros podem ionizar-se, formando cátions ou ânions. Quando os íons do fármaco e do polímero são atraídos mutuamente estabelece-se uma espécie de ligação conhecida como iônica ou interação eletrostática carga-carga. Esta ligação é relativamente forte e, das interações eletrostáticas, é a mais importante. No meio interno, a interação catiônica-aniônica dura apenas fração de segundos, em virtude da grande quantidade de sais inorgânicos presentes e da possibilidade que isso oferece de ocorrer troca iônica, liberando, dessa forma, o fármaco quase que instantaneamente.⁴⁵ Entretanto, se essa ligação for reforçada, conforme se admite, pela presença simultânea de outras interações (interações dipolares, ligações de hidrogênio e forças de van der Waals), ela se torna mais forte, podendo persistir por um tempo bem mais longo.

Mesmo moléculas destituídas de carga líquida podem apresentar considerável interação atrativa. A diferença de eletronegatividade entre átomos presentes nos

fármacos e também nos polímeros resulta em uma distribuição assimétrica de elétrons, com formação de dipolos eletrônicos permanentes, que possuem cargas eletrônicas parciais positivas e negativas. Desde que as cargas sejam de sinais opostos e essas moléculas polares estejam adequadamente alinhadas, os dipolos assim formados podem ser atraídos por moléculas com carga (íons), originando as interações íon-dipolo, ou por outros dipolos presentes em outras moléculas, originando as interações dipolo-dipolo (forças de Keesom).

Uma interação dipolo-dipolo particularmente forte ocorre quando o hidrogênio está ligado covalentemente a um elemento eletronegativo muito pequeno, como flúor, oxigênio ou nitrogênio.^{56, 57} Nestas circunstâncias, resultam moléculas muito polares, nas quais o pequeno átomo de hidrogênio carrega uma carga positiva substancial. Devido à extremidade positiva deste dipolo poder se aproximar bastante da extremidade negativa de um dipolo vizinho, a força de atração entre os dois é bastante grande. Este tipo especial de interação dipolo é chamado de ligação de hidrogênio. Quanto a sua magnitude, trata-se de uma interação mais forte que a do tipo dipolo-dipolo, porém mais fraca que as ligações iônicas.

Os dipolos permanentes também são capazes de induzir um dipolo elétrico em moléculas sem dipolo (moléculas apolares), mas suscetíveis a fácil polarização, para produzir interações dipolo-dipolo induzido (forças de Debye). Enquanto que moléculas sem dipolo permanente podem induzir mutuamente uma polaridade pelas interações dipolo induzido-dipolo induzido (forças de London).

As forças de Keesom, de Debye e de London estão relacionadas às interações não-iônicas entre moléculas, porém elas envolvem interações carga-carga. Alguns autores chamam essas interações de forças de van der Waals (**Figura 2.8**),^{7, 58} que caracterizam por serem fracas e constituem a mais universal de todas as atrações entre moléculas, tanto polares como apolares. Desta forma, as forças de van der Waals contribuem significativamente para ligação do fármaco-polímero, reforçando tanto as interações iônicas, eletrostáticas e covalentes. A magnitude das forças de van der Waals que mantêm a união das moléculas de fármacos e polímeros depende da área de contato entre essas substâncias. Quanto maior a área de contato, mais intensas são as forças de van der Waals, e maior é a quantidade de energia necessária para vencer essas forças.⁵⁹

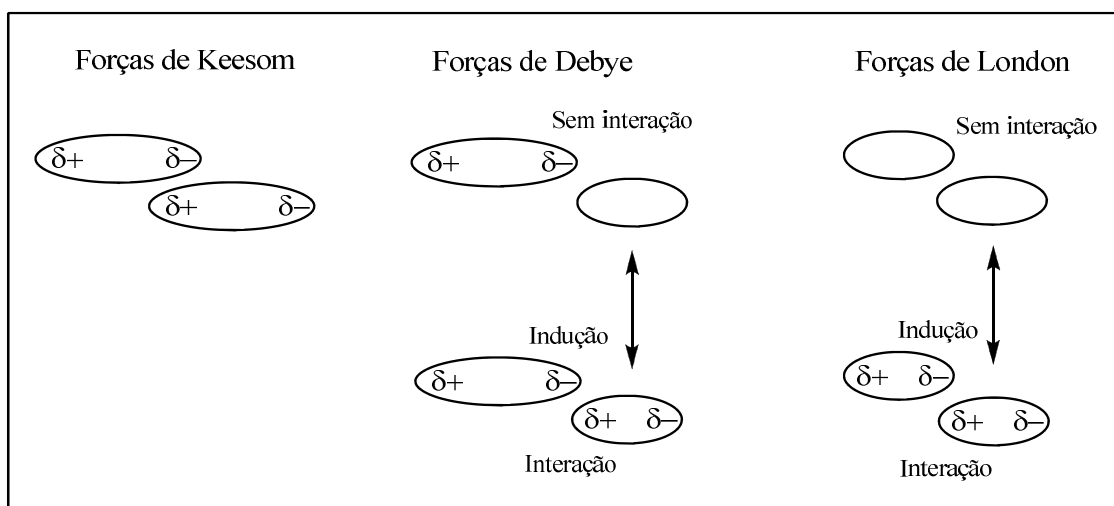


Figura 2.8: Esquema ilustrativo das forças de van der Waals.⁷ Nas forças de Keesom, os dipolos permanentes interagem mutuamente de modo semelhante a íons. Contudo, uma vez que são cargas parciais, a força da ligação é muito menor. As forças de Debye mostram a capacidade de um dipolo permanente em polarizar a carga em uma molécula apolar vizinha. Nas forças de London, duas moléculas apolares vizinhas induzem distribuições de carga parcial.

Finalmente, outra maneira de obtenção de sistemas de liberação, que se baseia na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco, é a adsorção de um agente terapêutico em um polímero. A disponibilidade do fármaco é determinada exclusivamente pela velocidade de dissociação (dessorção) e, conseqüentemente, exposição da superfície do adsorvente à água tal como da superfície efetiva do adsorvato.⁵

A adsorção está relacionada a um fenômeno de interface.⁶⁰ Define-se interface como o limite entre duas ou mais fases existentes. As interfaces são classificadas de acordo com as fases que separam: líquido-líquido, líquido-vapor, líquido-sólido, vapor-sólido e sólido-sólido. Embora na literatura haja poucos trabalhos que abordam o estudo do processo de adsorção de um fármaco em um polímero, as interações entre um líquido e um sólido são particularmente comuns na obtenção dos sistemas de liberação poliméricos. A partir deste método quantidades relativamente elevadas de fármacos podem ser adsorvidas, por exemplo, em sistemas matriciais poliméricos, apenas com a incubação desses sistemas particulados em uma solução aquosa contendo o fármaco. Assim, esse processo de incorporação do fármaco no sistema polimérico não é complexo, recorre a equipamentos e técnicas convencionais, e não há necessidade do uso de solventes orgânicos. Além disso, a quantidade de fármaco incorporado pode ser modificada, por exemplo, pela variação da concentração do fármaco em solução, pela

razão entre as concentrações de microesferas e fármaco, pela temperatura, pH e força iônica do meio, ou através do tempo de incubação.⁶¹ Portanto na próxima Seção será dada uma maior ênfase a esse tipo de interação.

2.3 ADSORÇÃO DE FÁRMACO

O termo *adsorção de fármacos na interface líquido-sólida* refere-se a um caso particular de um fenômeno que ocorre assim que substâncias presentes em uma fase líquida acumulam ou concentram na superfície ou poros de um sólido, caracterizando um fenômeno de interação de interfaces.⁶² No caso, a substância adsorvida representada pelo fármaco é chamada de adsorvato e o sólido, de adsorvente. O excesso na superfície ou poros ocorre, em geral, quando a energia atrativa de uma substância com a superfície sólida é maior que a energia coesiva entre as próprias moléculas de fármacos.

Como mencionado, a adsorção é essencialmente um efeito de superfície e deve ser distinguida de absorção, que implica a penetração de um componente no corpo de um outro. A distinção entre os dois processos não é sempre muito clara, frequentemente ocorrem simultaneamente e, em tais casos, pode ser usado um termo geral, simplesmente, *sorção*, que não compromete.⁶³

Dependendo da natureza das forças de superfícies, os tipos de adsorção são geralmente reconhecidos como adsorção física (fisissorção) e adsorção química (quimissorção).^{60, 64} As forças atrativas que se desenvolvem na adsorção física são devidas às forças eletrostáticas, que se caracterizam por serem relativamente fracas e não específicas. O material adsorvido não é fixado na superfície do sólido, mas é capaz de mover-se livremente na superfície interfacial. Assim, a fisissorção é rápida, reversível e pode resultar em multicamadas de adsorção. Por outro lado, na adsorção química, descoberta por Langmuir em 1916, o adsorvato é fixado ao adsorvente sólido através de ligações covalentes específicas. O material quimicamente adsorvido não se apresenta livre para mover-se na superfície. A reação de quimissorção é lenta e não é

facilmente reversível. Contrário a fisissorção, a quimissorção ocorre somente em monocamadas, pois como a superfície do sólido torna-se saturada com uma simples camada de adsorvato, as forças químicas entre o adsorvente e adsorvatos adicionais tornam-se muito fracas. Entretanto, a maioria dos processos de adsorção frequentemente não ocorre através de um desses tipos isoladamente, mas pela combinação de adsorção física e química.⁶⁵

O entendimento quantitativo do processo de adsorção, determinando, por exemplo, a quantidade máxima de substância adsorvida e afinidade de uma substância por um dado adsorvente sob um conjunto de condições (pressão, temperatura, pH etc.), é de extrema importância no campo farmacêutico. O processo de adsorção influencia dramaticamente a eficácia terapêutica de fármacos e o estudo de tal fenômeno é importante desde o processo de formulação e preparação de um medicamento, durante o processo de armazenamento, até a administração do produto farmacêutico pelo paciente.⁶²

Raramente um fármaco pode ser administrado isoladamente, mas frequentemente combinado a substâncias farmacologicamente inertes chamadas excipientes.²⁶ Estas substâncias são usadas na formulação para melhorar certas propriedades do fármaco como, por exemplo, fluxo, compressibilidade, solubilidade, estabilidade, mascarar sabor desagradável, auxiliar na desintegração depois da administração da forma farmacêutica, atuar como um sistema de liberação controlada ou como um carreador de um fármaco para um alvo específico no organismo.^{26, 62} Por estarem intimamente ligados, o fármaco pode adsorver no excipiente, reduzindo sua eficácia terapêutica. Da mesma forma, a adsorção proposital de fármacos, como o diazepam, em substratos sólidos, pode ser realizada com o objetivo de minimizar problemas organolépticos. Outro exemplo é a adsorção de fármacos em carreadores para originar um sistema de liberação. Nesses casos, a dessorção do fármaco *in vivo* é essencial, mas não deve ocorrer durante o tempo de armazenamento do medicamento. A dessorção pode ser um passo limitante na absorção. O diazepam adsorvido em um colóide inorgânico, silicato de magnésio-alumínio, teve a mesma potência em animais experimentais que uma solução do fármaco, porém adsorvidos em celulose microcristalina sua eficácia foi bastante reduzida.⁶³

Outro problema na formulação pode ser causado quando fármacos ou outros materiais, tais como conservantes, são adsorvidos pela embalagem primária, reduzindo, portanto, a concentração efetiva e a estabilidade do produto.²⁴ Além disso, certos aditivos, como os parabenos, podem ser adsorvidos no material sólido presente em uma suspensão, levando a uma perda na atividade antimicrobiana.⁶⁶ A adsorção de insulina em kits de administração intravenosa tem sido relatada, bem como a sorção de acetato de fenilmercúrio, usado como conservante de colírios, em recipientes de polietileno.⁶⁷

O processo de adsorção pode ser usado vantajosamente, na remoção, por exemplo, de fármacos tóxicos, no caso de overdose, e de fármacos de administração oral que causam problemas gástricos.⁶³ Os adsorventes administrados interagem com os fármacos reduzindo sua absorção.

Um campo de pesquisa que tem atraído uma considerável atenção é o emprego do processo de adsorção em tratamento de resíduos hospitalares, domiciliares e de indústrias farmacêuticas.^{68, 69} Pesquisas realizadas em alguns países demonstraram que mais de 80 compostos, entre fármacos e seus metabólitos (em concentrações acima de $\mu\text{g/L}$) já foram encontrados em águas superfícies no curso de estações de tratamento de esgotos municipais e em pequenos traços em água para consumo.⁷⁰

Para otimizar o custo e o desempenho da tecnologia de adsorção no campo farmacêutico tem que se levar em consideração, além do custo dos adsorventes a serem utilizados, a eficiência do processo de adsorção.⁷¹ Portanto, é de extrema importância a caracterização do processo de adsorção de fármacos a partir de estudos de equilíbrio (isotermas de adsorção) e de estudos cinéticos.

2.3.1 Estudos de equilíbrio

A descrição quantitativa do fenômeno de adsorção de um fármaco em um carreador ou em um excipiente é essencial para a comparação de diferentes princípios de formulação e seleção da melhor opção de formulação do produto farmacêutico. Portanto, os estudos de equilíbrio fornecem informações fundamentais para determinar

a quantidade máxima de fármaco adsorvido por massa de adsorvente como também a afinidade do fármaco pelo adsorvente.⁷²

O processo de adsorção de maior interesse farmacêutico envolve uma fase sólida (adsorvente) e uma fase líquida (solvente, normalmente a água) contendo uma espécie dissolvida a ser adsorvida (adsorvato, no caso o fármaco). Devido à alta afinidade do adsorvente pelas espécies de adsorvato, este é atraído pelo sólido, através dos processos vistos anteriormente, até estabelecer um equilíbrio dinâmico entre as espécies de adsorvatos que permanecem em solução e as que estão acumuladas na interface. Esta razão de distribuição caracteriza o equilíbrio de adsorção. As relações de equilíbrio entre a quantidade de espécies adsorvidas por unidade de massa do adsorvente em função da concentração do adsorvato que permanece em solução são conhecidas como “isotermas de adsorção” ou “curvas isotérmicas”.⁷³ O termo *isoterma* foi especificamente escolhido devido a influência da temperatura na reação de adsorção, portanto, a temperatura deve ser mantida constante e especificada.

Embora essa adsorção ocorra em sistemas sólido-líquido, a interpretação dos resultados é frequentemente alcançada usando-se equações desenvolvidas para sistemas sólido-vapor. No caso, os termos de pressão das expressões originais são substituídos por termos de concentração.

As isotermas obtidas geralmente podem ser classificadas, de acordo com Brunauer (1945) em cinco tipos.^{7, 24} Neste estudo só serão destacados os três primeiros tipos de isotermas, apresentados na **Figura 2.9**⁸, pois as isotermas do tipo IV e V não são aplicadas para o material de interesse deste trabalho – polímeros.

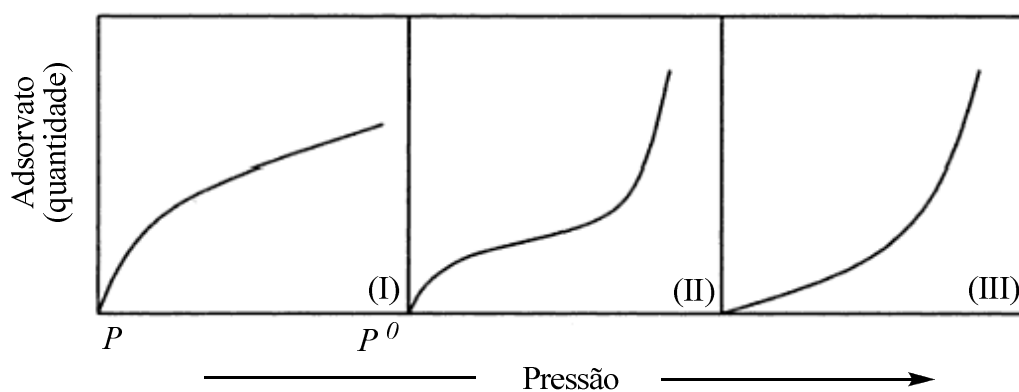


Figura 2.9: Alguns tipos de isotermas de adsorção de acordo com Brunauer.⁸

- As isotermas do tipo I [**Figura 2.9 (I)**] exibem um rápido aumento na adsorção até um valor limite, em que ocorre a formação de um platô, sugerindo uma saturação progressiva de sítios específicos de adsorção presentes no polímero. São chamadas de isotermas do tipo Langmuir e deve-se à adsorção restrita a uma monocamada.⁷⁴ Este tipo de isoterma pode ser exemplificado pela adsorção de alguns corantes por polímeros iônicos ou polímeros contendo grupos polares.⁸
- As isotermas do tipo III [**Figura 2.9 (III)**] caracterizam-se por uma predominância na formação de interações adsorvato-adsorvato, com o aumento da pressão ou concentração, do que interações adsorvato-polímero. Este tipo de isoterma ocorre quando a adsorção na primeira camada é fraca e as primeiras moléculas de adsorvato tendem a se soltar da estrutura polimérica. À medida que aumenta a concentração de adsorvato, este preferencialmente interage com o adsorvato ligado ao polímero, formando agregados e caracterizando a formação de multicamadas. Isto implica em um efeito plastificante interno no polímero e esse tipo de isoterma é observado quando o adsorvato atua como um agente de intumescimento polimérico.⁸
- As isotermas do tipo II [**Figura 2.9 (II)**] são essencialmente uma combinação das isotermas do tipo I, a baixa pressão ou concentração, e do tipo III, a elevada pressão ou concentração. Apresentam uma forma sigmóide e representam adsorção física em monocamada seguida da formação de multicamada. O primeiro ponto de inflexão representa a formação da monocamada e a continuidade da adsorção com o aumento da pressão indica a subsequente formação de multicamadas.^{7, 24}

Existem várias tentativas de desenvolver equações matemáticas para interpretar os dados experimentalmente observados nas isotermas. Dentre as expressões usadas de forma mais ampla estão as equações de Langmuir e Freundlich.⁵⁸

A equação da isoterma de Langmuir, inicialmente proposta em 1916 por Irving Langmuir,⁷⁵ baseia-se nos seguintes princípios:^{76, 77} as moléculas encontram-se adsorvidas sobre determinados sítios ativos da superfície; cada ponto de ligação só comporta uma molécula adsorvida, caracterizando a formação de uma camada de uma molécula de espessura (monocamada), não ocorrendo interações adsorvato-adsorvato; e, o estado de energia de qualquer molécula adsorvida é independente da presença de outras moléculas adsorvidas em posições próximas. A equação pode ser escrita como:

$$q_E = \frac{K_L a_L C_E}{1 + K_L C_E}, \quad (2.1)$$

onde q_E é a quantidade em massa de adsorvato por massa de adsorvente, C_E é a concentração de adsorvato em equilíbrio na fase contínua, a_L é o valor máximo de q_E para um dado par adsorvente-adsorvato, ou seja, quando a monocamada está completa, e K_L é a constante de Langmuir relacionada a afinidade dos sítios em termos de interações físico-químicas.

De acordo com Hall *et al.*,⁷⁸⁻⁸¹ as características essenciais da isoterma de Langmuir podem ser expressas em termos da constante adimensional a_L , através do parâmetro de equilíbrio K_R , que é definido pela seguinte relação:

$$K_R = \frac{1}{1 + a_L C_0}, \quad (2.2)$$

onde C_0 é a concentração inicial de adsorvato. O valor de K_R é um importante parâmetro para analisar a isoterma: se $K_R > 1$, a formação desse tipo de isoterma é desfavorável; se $K_R = 1$, a isoterma é do tipo linear; se $0 < K_R < 1$, a formação desse tipo de isoterma é favorável; e, se $K_R = 0$, o processo de adsorção possui um alto grau de irreversibilidade.

Também dentre os primeiros e mais simples modelos propostos, está a equação da isoterma de Freundlich,⁸² que relaciona a massa de adsorvato por unidade de massa de adsorvente q_E com a concentração de adsorvato em equilíbrio na fase contínua C_E :

$$q_E = K_F C_E^{1/n_F}, \quad (2.3)$$

onde K_F e n_F são constantes de Freundlich que indicam a capacidade de adsorção e a intensidade de adsorção, respectivamente. O valor de n_F , fator de heterogeneidade, indica se a adsorção é favorável. Um valor de n_F maior que 1 representa uma condição propícia para a reação de adsorção.^{83, 84}

A equação de Freundlich foi primariamente proposta com uma base empírica para o fenômeno de adsorção que ocorre em interfaces gás-sólido, no entanto pode ser

teoricamente derivada para um modelo de adsorção em que o calor de adsorção varia exponencialmente com a cobertura da superfície.⁸⁵ A isoterma de Freundlich descreve um sistema heterogêneo⁸⁶ e uma reação de adsorção reversível, a qual não é restrita a formação de multicamadas.

A área de superfície total do sólido pode ser determinada a partir das isotermas nas quais a formação de monocamada possa ser detectada, ou seja, nas isotermas do tipo I e II (**Figura 2.9**). Essa informação é obtida multiplicando o número total de moléculas no volume de gás adsorvido pela área transversal de cada molécula. A área de superfície por unidade de massa de adsorvente, conhecida como superfície específica, é muito importante na área da farmácia, uma vez que a velocidade de dissolução de partículas de fármacos depende, em parte, desse dado.⁷

Dando continuidade às expressões matemáticas utilizadas para interpretação dos dados das isotermas obtidas experimentalmente existem as equações híbridas. Dentre esses modelos, que apresentam um certo caráter empírico, estão a equação de Redlich-Peterson e Freundlich- Langmuir.⁸⁷

A equação da isoterma de Redlich-Peterson^{82, 88} incorpora três parâmetros das equações de Langmuir e Freundlich, resultando em um mecanismo híbrido de adsorção representado pela função

$$q_E = \frac{K_{RP} C_E}{1 + a_{RP} C_E^\alpha}. \quad (2.4)$$

Em concentrações baixas, esta equação segue o modelo de Langmuir. Quando $C_E \rightarrow 0$, pode-se obter as Equações (2.1) e (2.4), de Langmuir e Redlich-Peterson, respectivamente

$$\lim_{C_E \rightarrow 0} \frac{K_L a_L C_E}{1 + a_L C_E} = K_L a_L C_E, \quad (2.5)$$

$$\lim_{C_E \rightarrow 0} \frac{K_{RP} C_E}{1 + a_{RP} C_E^\alpha} = K_{RP} C_E, \quad (2.6)$$

sendo que K_{RP} seria equivalente a $K_L a_L$ da isoterma de Langmuir. Em altas concentrações (ou, mais exatamente, quando $C_E \rightarrow \infty$), como demonstrado na Equação (2.7) abaixo, o seu comportamento será também uma função do parâmetro α

$$\lim_{C_E \rightarrow \infty} \frac{K_{RP} C_E}{1 + a_{RP} C_E^\alpha} = \lim_{C_E \rightarrow \infty} \frac{K_{RP} C_E}{\alpha a_{RP} C_E^{\alpha-1}} = \frac{K_{RP}}{\alpha a_{RP}} C_E^{1-\alpha} = \begin{cases} 0 & (\alpha > 1) \\ \frac{K_{RP}}{\alpha a_{RP}} & (\alpha = 1) \\ \infty & (\alpha < 1) \end{cases} \quad (2.7)$$

Se $\alpha=1$, a Equação (2.7) seria equivalente a isoterma de Langmuir, com $K_L = \frac{K_{RP}}{\alpha a_{RP}}$. Se

$\alpha < 1$, para concentrações altas, a Equação (2.7) tenderia ao comportamento relacionado à isoterma de Freundlich [Equação (2.3)]: o fator de heterogeneidade equivalente seria $n_F = \frac{1}{1-\alpha}$, e $K_F = \frac{K_{RP}}{\alpha a_{RP}}$. Se $\alpha > 1$, a adsorção atingiria o máximo e

diminuiria a zero quando a concentração aumentasse (isto implicaria em uma dessorção).

Uma outra equação empírica modificada é a de Freundlich-Langmuir:⁸⁹

$$q_E = \frac{K_{FL} a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}}{1 + a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}} \quad (2.8)$$

Ao contrário das equações de Redlich-Peterson, em baixas concentrações, o comportamento desta isoterma seguirá a equação de Freundlich:

$$\lim_{C_E \rightarrow 0} \frac{K_{FL} a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}}{1 + a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}} = K_{FL} a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}, \quad (2.9)$$

de forma que o parâmetro n_{FL} é análogo ao fator de heterogeneidade de Freundlich, n_F , o parâmetro equivalente a K_F é $K_{FL} a_{FL}$. Em altas concentrações, o comportamento seria o mesmo observado pela equação de Langmuir, resultando no valor de saturação de q_E :

$$\lim_{C_E \rightarrow \infty} \frac{K_{FL} a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}}{1 + a_{FL} C_E^{1/n_{FL}}} = \lim_{C_E \rightarrow \infty} \frac{\frac{1}{n_{FL}} K_{FL} a_{FL} C_E^{(1/n_{FL})^{-1}}}{\frac{1}{n_{FL}} a_{FL} C_E^{(1/n_{FL})^{-1}}} = K_{FL}. \quad (2.10)$$

K_{FL} seria, então, equivalente a K_L da Equação (2.1).⁹⁰

2.3.2 Estudos cinéticos

Embora os estudos de equilíbrio sejam importantes na determinação da eficácia do processo de adsorção, é necessário relacionar o efeito do tempo nas interações entre adsorvente e adsorvato através de estudos de cinética de adsorção.^{91, 92} Estes estudos têm por objetivo a correlação matemática de dados experimentais, visando estabelecer hipóteses sobre os fatores determinantes da velocidade de adsorção e elucidar os mecanismos de adsorção envolvidos.

O estudo cinético constitui-se em um campo extremamente vasto, englobando desde a descrição experimental da variação das concentrações de reagentes e produtos com o tempo, estudos dos mecanismos de reações químicas e de otimização dos parâmetros que levam um processo de síntese a ser mais efetivo em níveis industrial e laboratorial, até a descrição cinética de processos metabólicos e bioquímicos, entre outros. A aplicação da cinética química em farmácia resulta na produção de medicamentos mais estáveis, com posologia e fundamentação de uso baseado em sólidos princípios científicos.⁵⁸

Os substratos potenciais para os fármacos consistem de pós, excipientes e carreadores poliméricos particulados, tais como as nanopartículas. A maioria dessas substâncias tem uma estrutura porosa, permitindo que o fármaco entre em seu sistema. Nesse caso, a cinética de adsorção é determinada pelas seguintes etapas:^{71, 92} (1) difusão de moléculas da fase contínua para região da interface (difusão externa); (2) difusão das moléculas através do filme que envolve as partículas de adsorvente para a superfície

dessas (difusão superficial); (3) difusão das moléculas para o interior dos poros (difusão interna); e, (4) reação de adsorção do adsorvato no sítio ativo do adsorvente (adsorção/dessorção em processos elementares). Portanto, a reação de adsorção não ocorre em uma etapa elementar, mas, sim, em uma combinação de várias etapas, sendo, desta forma, uma reação complexa.

Mais de 25 modelos são relatados na literatura, na tentativa de descrever quantitativamente o comportamento cinético durante o processo de adsorção e definir a etapa do processo de adsorção determinante na cinética da reação.⁹² Cada modelo cinético de adsorção tem sua própria limitação e é originado de certas condições iniciais baseadas em experimentos específicos e de suposições teóricas. Dentre os modelos cinéticos mais comumente utilizados na literatura para explicar o processo de adsorção na interface sólido-líquida em relação ao tempo sob condições de equilíbrio não estabelecidas, destacam-se o modelo de pseudo-primeira-ordem (modelo de Lagergren), o modelo pseudo-segunda-ordem (modelo de Ho) e o modelo de difusão intraparticular.⁹³

Quando a etapa determinante da taxa de adsorção precede a difusão superficial, a cinética, na maioria dos casos, segue a equação cinética de pseudo-primeira-ordem. Embora esta equação tenha sido desenvolvida por Lagergren em 1898, ela é uma das expressões mais populares e tem sido amplamente utilizada na correlação de dados experimentais.⁹⁴ Essa equação de pseudo-primeira-ordem descreve a cinética de adsorção a partir da capacidade de adsorção de um sólido e é expressa através de:

$$\frac{dq(t)}{dt} = k_1[q_E - q(t)], \quad (2.11)$$

onde q_E e $q(t)$ são as capacidades de adsorção em equilíbrio e em um tempo t , respectivamente, e k_1 é a constante cinética de adsorção de pseudo-primeira-ordem.

Integrando a Equação (2.11) para condições limites de $t=0$ a $t=t$ e $q=0$ a $q=q(t)$ obtém-se:

$$\ln \left[\frac{q_E - q(t)}{q_E} \right] = -k_1 t. \quad (2.12)$$

A Equação (2.12) pode ser rearranjada para uma forma linear

$$\ln[q_E - q(t)] = \ln(q_E) - k_1 t. \quad (2.13)$$

Com o objetivo de distinguir as equações cinéticas baseadas nas concentrações de adsorvatos nas soluções das equações baseadas na capacidade de adsorção dos sólidos, a equação cinética de primeira ordem de Lagergren tem sido chamada de pseudo-primeira-ordem.^{94, 95}

Entretanto, o modelo de Lagergren não fornece uma efetiva representação dos dados em períodos extensos de adsorção. Geralmente, é aplicado no estágio inicial desse processo.^{84, 96}

Outro modelo cinético, também baseado na capacidade de adsorção de um sólido, daí o uso do termo *pseudo*,⁹⁷ é o modelo cinético de pseudo-segunda-ordem desenvolvido por Ho em 1995.⁹⁸⁻¹⁰² A equação cinética é expressa como

$$\frac{dq(t)}{dt} = k_2 [q_E - q(t)]^2, \quad (2.14)$$

onde k_2 é a constante cinética de pseudo-segunda-ordem de adsorção.

Integrando a Equação (2.14), para condições limites de $t=0$ a $t=t$ e $q=0$ a $q=q(t)$, será obtida a equação

$$\frac{1}{[q_E - q(t)]} = \frac{1}{q_E} + k_2 t, \quad (2.15)$$

que poderá sofrer um rearranjo resultando em uma forma linear

$$\frac{t}{q(t)} = \frac{1}{k_2 q_E^2} + \frac{1}{q_E} t. \quad (2.16)$$

O gráfico $\frac{t}{q(t)}$ versus t fornece uma linha contínua em que o coeficiente angular é

$\frac{1}{k_2 q_E^2}$ e o coeficiente linear, $\frac{1}{q_E}$. Portanto, a massa de adsorvato adsorvida por grama

de sólido em equilíbrio q_E e a constante cinética k_2 podem ser determinadas através do coeficiente angular e do coeficiente linear, respectivamente.

Diferentemente do modelo de Lagergren, o modelo de Ho provavelmente prenuncia o comportamento cinético em toda a extensão do processo de adsorção e considera a reação do adsorvato no sítio ativo do adsorvente através da quimissorção como sendo a etapa determinante da taxa de adsorção.^{84, 96, 103}

Como mencionado, as superfícies sólidas são raramente homogêneas, assim, além das reações químicas entre o adsorvente e o adsorvato, os efeitos do fenômeno de transporte na porção interna do adsorvato devem ser considerados.^{99, 101} Adicionalmente, no caso de uma fisissorção, geralmente considerada uma reação instantânea, a cinética de adsorção é controlada pela difusão superficial e/ou pela difusão interna.

Um modelo cinético que apresenta a difusão interna como etapa determinante da taxa de sorção é o modelo de difusão intraparticular, que é derivado segundo a lei de Fick

$$C = C_0 - k_D t^m, \quad (2.17)$$

onde k_D e m são constantes.

Na literatura há um grande número de trabalhos que abordam estudos de processos de adsorção com aplicação em tecnologias de proteção ambiental, principalmente na purificação de efluentes industriais. No entanto, no campo farmacêutico poucas informações são disponíveis a respeito do mecanismo de adsorção de fármacos, principalmente em relação a sistemas poliméricos.¹⁰⁴ Bridelli *et al.*¹⁰⁵ apresentaram a primeira tentativa de estudar a interação de alguns fármacos com melaninas, pigmentos naturais de coloração castanha presentes em diferentes regiões do corpo humano e animal, responsáveis por alguns efeitos adversos observados *in vivo*, como toxicidade ocular e ototoxicidade. Foram testados modelos cinéticos de adsorção de gentamicina, um antibiótico aminoglicosídeo. Seki e Yurdakoç¹⁰⁶ investigaram a adsorção de cloridrato de prometazina, um potente e amplamente prescrito anti-histamínico, em partículas de montmorillonite, um mineral argiloso constituído de silicatos de alumínio hidratado. Este material apresenta uma capacidade absorptiva e área superficial elevadas, além disso, é bioinerte podendo ser utilizado em formulações farmacêuticas. Com a finalidade de ser utilizado em tratamento de efluentes industriais e/ou esgotos domésticos, Mestre *et al.*¹⁰⁷ estudaram adsorção de ibuprofeno, um

fármaco antiinflamatório não-esteroidal, analgésico e antipirético, em partículas de carbono ativado, e Aksu e Tunç¹⁰⁸ realizaram estudos de adsorção do antibiótico penicilina G, na forma de sal potássico, em três tipos de adsorventes: *Rhizopus arrhizus*, lama ativada e carbono ativado. Nesses três últimos trabalhos descritos foram realizados estudos avaliando os modelos cinéticos que mais se adequavam ao processo de adsorção. Como resultado, em todos os casos, o modelo de pseudo-segunda-ordem foi aquele que melhor descreveu o processo de adsorção, devido apresentar um melhor coeficiente de correlação.

A regressão linear é frequentemente usada para determinar o modelo cinético que melhor se adéqua aos dados experimentais obtidos.¹⁰⁹ Desta forma, a maioria dos estudos de adsorção determinam os valores dos parâmetros cinéticos a partir da forma linear do modelo cinético de pseudo-segunda-ordem. Entretanto, estimar os parâmetros cinéticos apenas com o modelo que apresentou um maior valor de coeficiente de correlação é considerado uma técnica inapropriada, como será abordada na Subseção 4.2.1.

Quando modelos cinéticos bem estabelecidos na literatura não são capazes de explicar dados experimentais, pesquisadores formulam outros modelos a partir dos já existentes, tais como o modelo de pseudo-*n*-ordem desenvolvido por Morais *et al.*¹¹⁰ em seu estudo de adsorção de um corante aniônico, alaranjado de metila, em partículas de quitosana reticulada com glutaraldeído.⁸⁷ Dando continuidade a este trabalho, Morais *et al.*¹¹¹ novamente empregaram este modelo com sucesso no estudo de adsorção desse mesmo corante em esferas de quitosana.

2.4 QUITOSANA

Embora a descoberta da quitosana tenha ocorrido em 1859 por Rouget,¹¹²⁻¹¹⁴ apenas nessas últimas décadas esse polímero tem recebido grande atenção.¹¹⁵ Nesse período, uma grande quantidade de trabalhos tem sido publicada sobre esse polímero e suas aplicações em potencial. As informações obtidas sobre as propriedades físico-

químicas e biológicas da quitosana e recente aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA),¹¹⁶ associados à abundância e o baixo custo da matéria-prima, resultam no reconhecimento desse polímero como um material promissor em diversas áreas,¹¹⁴ tais como farmacêutica, biomédica, alimentícia e de tratamento de água e efluentes industriais.

A quitosana (**Figura 2.10**) pode ser definida, de acordo com a sua estrutura química, como um copolímero linear constituído por unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose e 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopirranose, também chamadas, respectivamente, de D-glicosamina e N-acetil-glicosamina, de composição variável, ligadas através de ligações glicosídicas β (1 \rightarrow 4) e distribuídas em bloco ou aleatoriamente ao longo da cadeia polimérica.^{113, 116-118} A fração de grupamentos D-glicosamina representa o grau médio de desacetilação que esse polímero apresenta. A quitosana é um polissacarídeo que pode estar naturalmente presente na parede celular de alguns fungos, como aqueles pertencentes aos gêneros *Mucor* e *Zygomycetes*, mas é obtida principalmente da quitina através de uma reação química de N-desacetilação alcalina deste polímero.^{114, 119-121} Uma alternativa para este processo, que vem sendo amplamente investigado, é o uso de uma enzima, a quitina desacetilase, para obtenção de quitosana e seus oligômeros.¹¹⁹

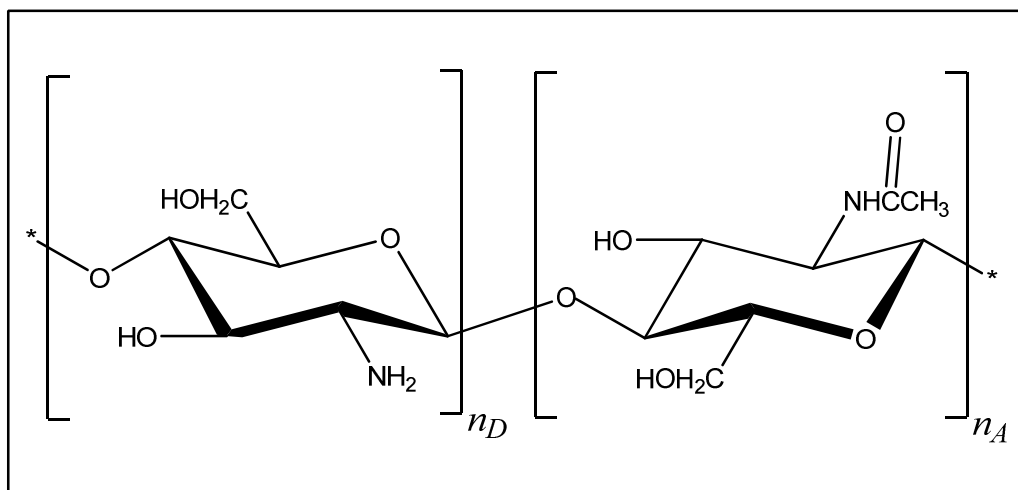


Figura 2.10: Estrutura química da quitosana. n_D é o número de mols de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose e n_A é o número de mols de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopirranose.

A quitina é um polissacarídeo extremamente abundante na natureza, perdendo somente para a celulose em disponibilidade, sendo encontrada no exoesqueleto de diversos invertebrados, tais como crustáceos, insetos e moluscos, e na parede celular de algumas algas, fungos e leveduras.^{114, 119, 122} Embora esteja presente nessa variedade de organismos vivos, as principais fontes comerciais de quitina são os exoesqueletos de camarão, caranguejo e lagosta, produtos oriundos da indústria pesqueira que, em todo o mundo, produz anualmente milhões de toneladas de quitina. Considerando a estrutura química, esse polímero é semelhante à quitosana, diferindo apenas na quantidade de unidades N-acetil-glicosamina (maior que 60 %). Isto confere a esse polímero uma rígida estrutura cristalina, devido à presença de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.^{123, 124} Por causa dessa alta cristalinidade, a quitina apresenta uma limitada solubilidade em solventes usuais e uma baixa reatividade química,^{115, 118, 125, 126} o que restringe suas aplicações.

A execução da reação química de N-desacetilação da quitina, através do emprego de soluções concentradas de hidróxido de sódio e de temperaturas elevadas, para a produção de quitosana, é considerada um aspecto importante na utilização comercial deste polímero. Esse processamento deve ser realizado de maneira adequada, a fim de garantir que, ao final do processo, a obtenção de quitosana com alto grau de pureza, sobretudo isenta de contaminantes, como proteínas, endotoxinas e metais tóxicos. As condições utilizadas, como concentração de hidróxido de sódio, temperatura e tempo de reação, determinam a massa molar média e o grau de desacetilação médio na quitosana obtida.^{114, 127, 128} Ao contrário desse processo químico, a desacetilação enzimática produz quitosana com pequenas variações em sua massa molar e grau de desacetilação.¹¹⁹

Comercialmente, o termo *quitosana* abrange uma série de polímeros, os quais se diferenciam através de sua massa molar média (50 kDa – 2000 kDa) e grau médio de desacetilação (40 % – 98 %).^{129, 130} Devido a essa ampla e heterogênea gama de quitosana produzida, ainda é difícil a definição de uma quitosana padrão para a pesquisa farmacêutica.¹¹⁶

A determinação da massa molar média e do grau médio de desacetilação é muito importante para a caracterização das propriedades físico-químicas e biológicas da quitosana.^{131, 132} Experimentalmente, a massa molar média pode ser determinada através

de espectrofotometria de espalhamento de luz, cromatografia de permeação em gel e viscosimetria.^{133, 134} Enquanto que, a determinação do grau médio de desacetilação é feita através de espectroscopias de absorção nas regiões do ultravioleta^{130, 135, 136} e infravermelho,^{125, 132, 137-140} espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ¹H),^{137, 141} análise elementar,^{135, 141} difratometria de raios-X,¹³⁷ calorimetria diferencial de varredura (DSC),¹⁴² métodos titrimétricos,^{131, 132, 137, 141, 143-145} entre outros.

Os grupamentos funcionais amino e hidroxilas da quitosana estão relacionados às características de solubilidade e reatividade que esse polímero apresenta. A quitosana é uma base fraca com valor de *pKa* do resíduo D-glicosamina em torno de 6,5, sendo, portanto, insolúvel em meios neutro e alcalino.^{146, 147} Vale ressaltar que, por ser um polieletrólito catiônico, o seu valor de *pKa* dependerá da massa molar e da densidade de carga do polímero e, portanto, dependerá da extensão de neutralização dos grupos carregados e do grau de desacetilação médio da amostra.¹³¹ Em meio neutro e alcalino, a quitosana se apresenta estável, devido ao fato de seus grupamentos reativos hidroxilas e amino poderem formar fortes ligações de hidrogênio intra e intermoleculares levando à cristalização e, com isso, à precipitação desse polímero. Em meio ácido, a estrutura cristalina é destruída, devido à protonação dos grupamentos amino e, conseqüentemente, uma repulsão entre esses grupos tornando a macromolécula solúvel.¹²²⁻¹²⁴ Neste caso, a conformação da cadeia polimérica dependerá do grau de desacetilação médio. Quanto maior for este valor, a cadeia polimérica se apresentará mais estendida e flexível, devido a uma maior repulsão entre as cargas. Entretanto, quanto menor for o valor, a cadeia polimérica apresentará uma conformação quase esférica, devido a uma menor densidade de cargas, e será estabilizada por vastas ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.

Algumas aplicações farmacêuticas da quitosana são limitadas, por exemplo, devido a problemas de hidrossolubilidade, uma vez que esta é insolúvel em água e meio neutro, condição em que enzimas fisiológicas exercem sua atividade. Por causa disso, para conferir solubilidade à quitosana em meio neutro, como também em meio alcalino, muitos esforços têm sido relatados para preparar derivados de quitosana por meio de modificações químicas estruturais.^{121, 148-152} Isto ocorre devido à grande quantidade de grupos amino reativos ao longo de sua cadeia polimérica. Esses grupos proporcionam um mecanismo para ligação de grupamentos laterais, utilizando uma variedade de

condições reacionais amenas. O efeito geral da adição de um grupo lateral é o rompimento da estrutura cristalina do material e, portanto, o aumento da fração amorfa. Estas modificações geram um material com baixa rigidez e, frequentemente, alteram a solubilidade, e, ainda mais, dependendo do grupo lateral, ocorrem mudanças nas propriedades químicas e biológicas.^{123, 124} Uma das formas de tornar a quitosana solúvel em água é transformá-la em sal na presença de ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, acético, glutâmico e láctico.¹⁵³

A partir de uma solução de quitosana pode ser obtida uma variedade de formas de apresentação desse polímero, tais como sistemas particulados, hidrogéis, filmes e fibras.

Os sistemas particulados englobam as micro e nanopartículas. O termo *micropartícula* refere-se a dois tipos de estruturas diferentes, microesferas e microcápsulas. O mesmo acontece com o termo *nanopartícula*, no qual se refere à nanoesfera e nanocápsula. Para os dois sistemas, denominam-se esferas os sistemas do tipo matricial e cápsulas, os sistemas do tipo reservatório. A distinção entre micro e nanopartícula ocorre através de seu diâmetro. Neste caso, as nanopartículas^{154, 155} variam de 10 a 1000 nm, enquanto as micropartículas¹⁵⁶, de 1000 nm a 250 μm . Há diferentes métodos de obtenção dos sistemas particulados de quitosana.^{157, 158} Uma das formas é através de sua reticulação envolvendo interações iônicas e/ou covalentes com agentes reticulantes iônicos e/ou químicos, as quais levam a uma diminuição da solubilidade e do volume da conformação polimérica da quitosana e, conseqüentemente, à precipitação desse polímero na forma de micro ou nanopartículas.

A quitosana, na sua forma policatiônica, possui uma capacidade de formar gel em meio ácido, através de ligação de hidrogênio e, devido à sua natureza hidrofílica, pode reter água na sua estrutura.¹⁵⁹ Esta é uma maneira simples de preparar um hidrogel de quitosana. Para esses hidrogéis, a extensão de dissociação das ligações de hidrogênio pode afetar a cinética de expansão desses géis. Em baixo valor de pH, as ligações de hidrogênio se dissociam, devido à protonação dos grupos amino, levando a uma rápida expansão. O uso desses hidrogéis é limitado, devido à baixa resistência mecânica e sua tendência a dissolução. Contudo, têm-se preparado hidrogéis através de reticulações eletrostáticas reversíveis da quitosana, na sua forma policatiônica, ou através de reticulações químicas “irreversíveis” da quitosana.^{160, 161}

A quitosana tem uma excelente capacidade de formação de fibras e filmes, possibilitando a utilização desse polímero para preparação de membranas.^{115, 162, 163} De uma maneira geral, pode-se definir uma membrana como uma barreira fina, com propriedade seletiva ao transporte de matéria e energia entre duas fases.^{164, 165} Uma técnica simples para o preparo de membrana de quitosana, é a simples evaporação do solvente de uma solução desse polímero sobre uma placa de vidro, produzindo, geralmente, filmes flexíveis e resistentes. A presença de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares é responsável pelas propriedades de formação de filmes e fibras.¹⁶⁶

Essa variedade de formas de apresentação da quitosana, associada às suas interessantes propriedades, levam a muitas aplicações em diversos campos.

A crescente procura dos consumidores por alimentos sem conservantes ou aditivos químicos tem feito a indústria alimentícia desenvolver novos métodos para conservação e proteção dos produtos. Um desses métodos é a utilização de filmes de revestimento de quitosana com atividade antimicrobiana, que permite uma melhor conservação dos alimentos por impedir a contaminação destes por bactérias e fungos. A atividade antimicrobiana da quitosana, provavelmente, deve-se a sua capacidade de interagir eletrostaticamente com sítios aniônicos presentes na parede celular desses microrganismos, impedindo a entrada de nutrientes na célula, ou a sua capacidade de penetrar nesses microrganismos ocasionando distúrbios em seu metabolismo, resultando numa inibição do crescimento microbiano.¹⁶⁷

Uma outra aplicação recente da quitosana na indústria alimentícia, tem sido como suplemento nutricional, auxiliando a perda de peso e reduzindo a taxa de colesterol sanguíneo. Provavelmente, essas propriedades devem-se à capacidade da quitosana interagir ionicamente com ácidos graxos e sais biliares,^{168, 169} levando ao comprometimento de estruturas micelares, inviabilizando a emulsificação de lipídeos e impedindo, conseqüentemente, que estes derivados sejam absorvidos. O resultado direto deste processo é o aumento na excreção de ácidos biliares e ácidos graxos nas fezes. Desta seqüência de eventos, resulta a oxidação compensatória de colesterol a sais biliares em nível hepático, visando, desta maneira, manter a concentração de ácidos biliares, conduzindo, então, ao decréscimo do nível de colesterol sérico.^{167, 170}

Nas indústrias de cosméticos, a quitosana tem sido usada em produtos para cuidados com a pele e cabelos.¹¹⁴ Devido, principalmente, as suas características

policatiônica e formação de filme, a quitosana, quando aplicada na pele ou nos cabelos, retem umidade, protege a pele de infecções e os cabelos de danos mecânicos.

Como um dos resultados da grande quantidade de grupamentos funcionais amino e hidroxilas, a quitosana tem se mostrado um excelente coagulante, floculante e adsorvente no processo de clarificação de água e efluentes industriais,^{171, 172} e como quelante de metais tóxicos,⁸⁹ tais como os pesados (cádmio, cromo, mercúrio e chumbo) e os radioativos (plutônio e urânio).^{114, 173} Tem também sido empregada no processo de clarificação de vinhos e sucos de frutas.^{174, 175}

A capacidade da quitosana de adsorver diversos tipos de corantes tem despertado o interesse de muitos pesquisadores, com isso na literatura há uma grande quantidade de trabalhos que avaliam esse processo de adsorção através de estudos de equilíbrio e cinético. Kimura *et al.*¹⁷⁶ avaliaram a influência do pH do meio no processo de adsorção de corantes reativos azul 2, preto 5 e laranja 16 por microesferas de quitosana reticulada com glutaraldeído. Neste estudo foi observado que a constante de velocidade e a capacidade de adsorção aumentaram com a diminuição do pH e que a principal interação foi de natureza eletrostática. Cheung *et al.*¹⁷⁷ estudaram o processo de adsorção de cinco corantes ácidos (laranja ácido 10, laranja ácido 12, vermelho ácido 18, vermelho ácido 73 e verde ácido 25) por partículas de quitosana, concluindo que o mecanismo de adsorção foi predominantemente através de difusão intraparticular. No entanto, no estudo de Wong *et al.*¹⁷⁸ o mecanismo de adsorção desses mesmos corantes ácidos por partículas de quitosana seguiu o modelo cinético de pseudo-primeira-ordem e nos estudos de equilíbrio os resultados correlacionaram bem com a equação de Langmuir. Chatterjee *et al.*¹⁷⁹ estudaram os processos de adsorção e dessorção de um corante aniônico modelo, eosina Y, por partículas de quitosana e concluíram que os estudos de equilíbrio seguiram o modelo de Langmuir, o processo cinético seguiu predominantemente através do modelo de pseudo-segunda-ordem e as partículas de quitosana após o processo de dessorção puderam ser reutilizadas. Mais tarde, esse mesmo grupo realizou um estudo semelhante, sendo que desta vez o corante aniônico analisado foi o vermelho de congo. Foi também observado que a equação de Langmuir descreveu o estudo de equilíbrio e o modelo de pseudo-segunda-ordem, o processo cinético de adsorção. Seguiu também esses modelos de equilíbrio e cinético, o estudo de adsorção realizado por Crini *et al.*¹⁸⁰ do corante básico azul 3 por partículas de quitosana.

O tratamento de água e efluentes através de adsorção é uma das poucas alternativas promissoras que existem para remoção de metais em solução, especialmente quando se usa adsorventes naturais eficientes e de baixo custo como a quitosana. Inúmeros trabalhos têm objetivado o estudo de adsorção de diversos metais pela quitosana. Estudos de adsorção e dessorção de mercúrio por partículas de quitosana foram realizados por Jean e Park.¹⁸¹ Qi e Xu observaram uma capacidade adsorptiva de 398 mg de chumbo por 1 grama de nanopartículas de quitosana, concluindo que este adsorvente é altamente promissor para remoção de metais pesados em água poluída.¹⁸² Minamisawa *et al.*¹⁸³ realizaram um estudo de adsorção de cádmio e chumbo por diversos biossorventes, dentre estes a quitosana, que se mostraram efetivos na remoção desses metais pesados.

Além dessas aplicações, a quitosana tem atraído um enorme interesse no campo biomédico e farmacêutico, como biomaterial e como excipiente em formulações farmacêuticas e em sistemas de liberação de fármacos.¹²⁹ As principais razões para este aumento de interesse são certamente as suas interessantes propriedades físico-químicas e biológicas.

Na verdade, a quitosana é conhecida por sua biocompatibilidade, não apresentando efeitos alérgicos e irritantes em tecidos saudáveis ou infectados, permitindo seu uso em várias aplicações médicas, tais como aplicação tópica ocular, implantes e injetáveis.^{114, 184, 185} Quando a quitosana foi administrada oralmente em ratos, o DL₅₀ encontrado foi de 16 g kg⁻¹, caracterizando uma baixa toxicidade.^{112, 114} Adicionalmente, a quitosana pode ser facilmente metabolizada pelas lisoenzimas e por certas enzimas secretadas por alguns microrganismos da microbiota intestinal, como por exemplo, a β-glicosidase, originando metabólitos naturais, sendo, assim, considerada biodegradável.^{153, 186, 187}

A quitosana também se caracteriza por possuir a capacidade de acelerar a coagulação sanguínea, promovendo a agregação plaquetária e formação de trombo, sendo utilizada na produção de curativos e agentes hemostáticos.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Adicionalmente, a quitosana caracteriza-se por ativar a proliferação celular e estimular o processo de cicatrização de feridas e queimaduras.¹⁹¹ Nesse caso, são utilizadas ataduras de quitosana, principalmente na forma de esponja, hidrogel ou filme, também chamados de peles artificiais, uma vez que mantém umidade alta na interface da atadura, remove o

excesso de exsudato, permite trocas gasosas e fornece isolamento;⁶³ além disso, é impermeável a bactérias, previne infecções, devido às propriedades antimicrobianas da quitosana, e a superfície externa permanece seca, ao contrário de muitas ataduras saturáveis.¹⁹²⁻¹⁹⁴

Os grupos reativos amino e hidroxilas da quitosana também permitem o estabelecimento de diferentes tipos de interação deste polímero com diferentes tipos de substâncias terapeuticamente ativas dando origem aos sistemas de liberação de fármacos. A incorporação destas substâncias em sistemas particulados de quitosana pode ser obtida através de dois métodos:¹⁵⁷ (1) durante a preparação das partículas, através de reações de conjugação e/ou complexação (**Figura 2.11**); ou (2) após a preparação dos sistemas particulados, através da reação de adsorção (**Figura 2.12**). Alguns trabalhos na literatura mostram que este último método é mais eficaz, contudo poucos abordam o estudo de adsorção.

Shiraishi *et al.*¹⁹⁵ prepararam microesferas de quitosana seguindo o método desenvolvido por Bodmeier *et al.*¹⁹⁶ Neste método, uma solução de quitosana contendo o fármaco é adicionada em uma solução de um agente reticulante iônico, sob agitação, através, por exemplo, de uma seringa, ocorrendo a formação de sistemas particulados com aspecto gelatinoso já com o fármaco incorporado. Em seguida, as partículas formadas são removidas através de uma filtração, lavadas em solvente adequado e secas. Assim, Shiraishi *et al.* prepararam microesferas gelatinosas a partir da complexação polieletrólítica entre o tripolifosfato sódico e a quitosana apresentando o fármaco indometacina, que apresenta propriedades analgésica, antipirética, anti-reumática e antiinflamatória, incorporado a tais sistemas particulados. Contudo, dois problemas foram detectados nestes sistemas obtidos. Um dos problemas é a presença nas microesferas de resíduo de solvente da solução de quitosana, no caso, ácido acético, e o outro problema é o deslocamento do fármaco carregado negativamente para a solução do agente reticulante durante a formação da microesfera, devido o elevado valor de pH dessa solução.

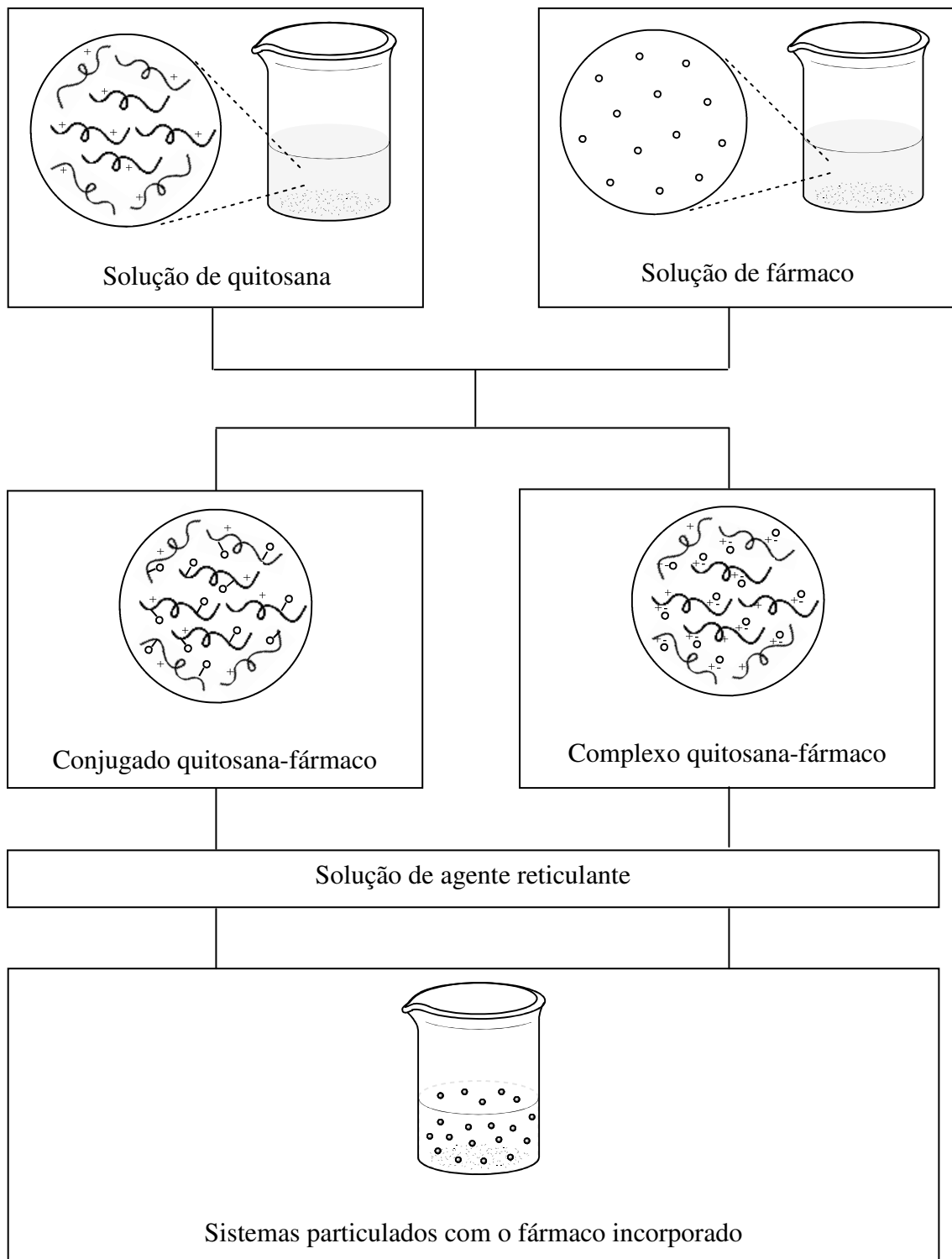


Figura 2.11: Representação esquemática do método de incorporação de um fármaco durante a preparação de sistemas particulados de quitosana através de reações de conjugação e/ou complexação.

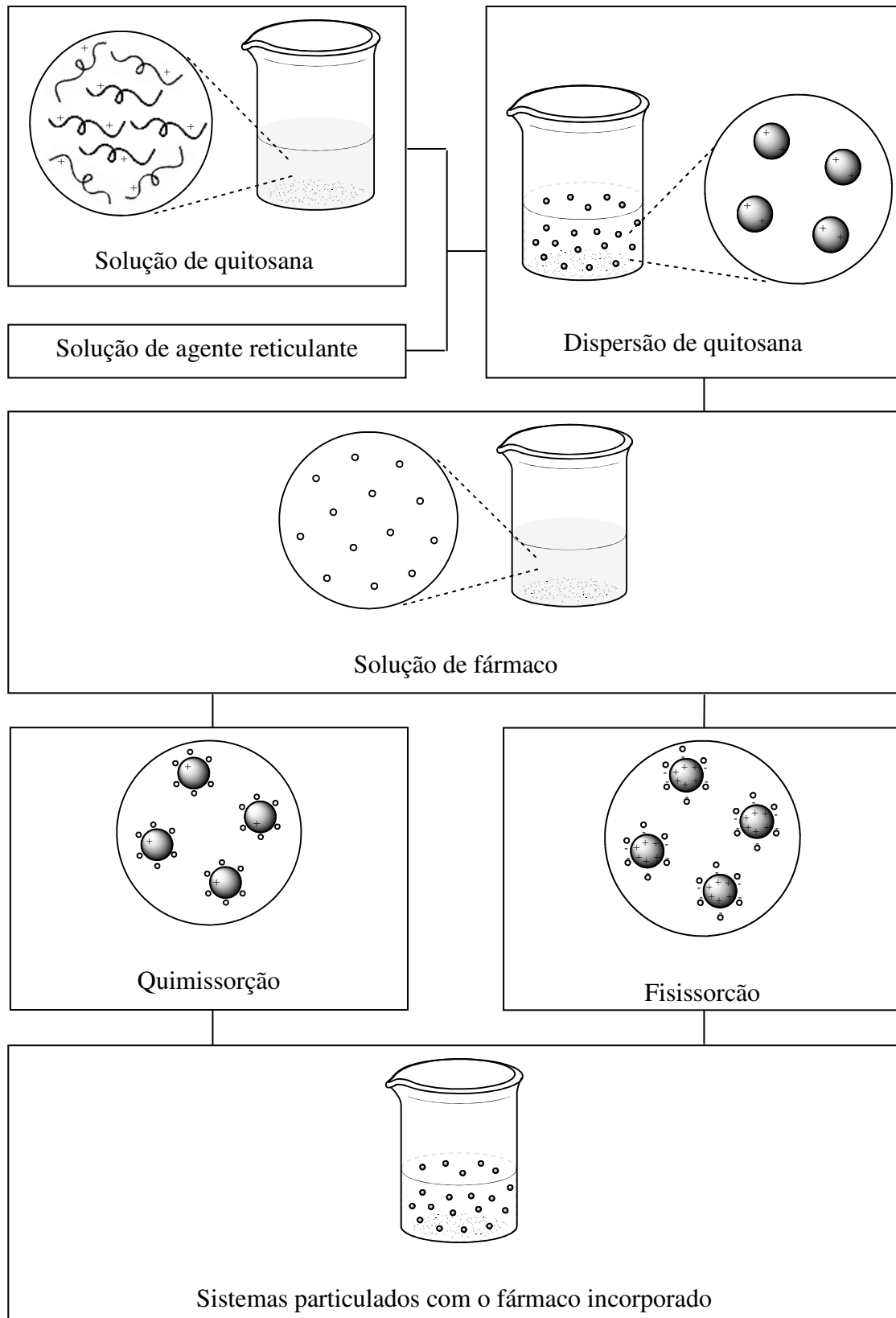


Figura 2.12: Representação esquemática do método de incorporação de um fármaco após a preparação dos sistemas particulados de quitosana, através da reação de adsorção (quimissorção e/ou fisissorção).

Também seguindo esse método de geleificação iônica, Sezer e Akbuğa¹⁹⁷ incorporaram o fármaco antiinflamatório piroxicam durante a preparação de microesferas de quitosana. Estas partículas foram tratadas com uma solução de formaldeído, um reticulante químico, e se caracterizaram por apresentar uma alta capacidade incorporativa do fármaco (90 %).

Agnihotri e Aminabhavi¹⁹⁸ desenvolveram um novo método para obtenção de micropartículas de quitosana. Estas foram obtidas a partir da tamisação manual, através de um tamis com diâmetro de poros de 250 µm, de uma espessa massa de gel contendo quitosana em solução de ácido acético e o fármaco clozapina, um antipsicótico usado no tratamento de esquizofrenia, reticulada quimicamente com uma solução de glutaraldeído.

Chandy e Sharma¹⁹⁹ utilizaram outro método para preparação de microesferas de quitosana com aspecto gelatinoso. Eles prepararam uma solução aquosa de quitosana em ácido acético e a adicionaram, gota-a-gota, com uma seringa, dentro de uma solução de hidróxido de sódio e metanol. Após a obtenção dos sistemas particulados, o fármaco antimicrobiano ampicilina foi incorporado através do processo de adsorção.

Berthold *et al.*²⁰⁰ prepararam microesferas de quitosana através de um processo desenvolvido por eles denominado de coacervação/precipitação. Neste método, foi preparada uma solução aquosa de quitosana em ácido acético e polissorbato 80 e nesta solução, sob agitação e ultrassom, foi adicionada uma solução de sulfato de sódio. O íon sulfato interagiu com as cargas positivas da quitosana, precipitando-a, e a formação das microesferas foi indicada pelo aumento de turbidez. Esse grupo também demonstrou que em virtude das cargas positivas na superfície das microesferas, elas são capazes de adsorver uma quantidade significativa de um fármaco aniônico e hidrofílico, o glicocorticóide fosfato de sódio de prednisolona, e nos estudos de equilíbrio de adsorção a isoterma de Freundlich foi a que apresentou uma melhor correlação com os resultados.

Lubben *et al.*²⁰¹ seguiram esse método de coacervação/precipitação e obtiveram micropartículas de quitosana que apresentaram uma alta capacidade e eficiência na incorporação de um antígeno modelo, ovoalbumina. Essas partículas mostraram ser promissoras como carreadoras de vacinas para administração oral. Com este mesmo propósito, Mi *et al.*²⁰² obtiveram micropartículas de quitosana através do método de precipitação iônica seguido de reticulação química e após a preparação dos sistemas

particulados um antígeno da vacina da doença de Newcastle (pneumoencefalite aviária) foi adsorvido.

Hezaji e Amiji¹⁹ também seguiram o método de coacervação/precipitação e prepararam micropartículas de quitosana com um fármaco antimicrobiano, tetraciclina, incorporado. Em seus estudos preliminares, esse grupo fez uma comparação entre os dois métodos de incorporação do fármaco e foi observado que o método em que a incorporação da substância ativa acontece após a preparação dos sistemas particulados foi o mais eficaz. O pequeno índice de incorporação de tetraciclina quando este fármaco foi adicionado antes da reticulação da quitosana pode ser explicado pelo fato de que a maioria do fármaco hidrofílico ter sido extraída das microesferas durante as etapas de lavagem, como também ter sido degradada por causa do baixo pH da solução de ácido acético durante o estágio de preparação.

Além dessas propriedades mencionadas anteriormente, uma tem atraído a atenção de cientistas farmacêuticos, a bio/mucoadesividade.²⁰³ Devido a sua protonação em certos pH fisiológicos, a quitosana pode interagir eletrostaticamente com as cargas negativas de superfícies celulares, caracterizando um mecanismo de bioadesividade. Mais especificamente, quando a interação é restrita à camada mucosa, o termo mucoadesividade é empregado.²⁰⁴ O muco contém mucina, que apresenta uma variedade de constituintes químicos, dentre eles o ácido siálico. Em pH fisiológico, o ácido siálico apresenta carga negativa e, como consequência, mucina e quitosana podem apresentar fortes interações eletrostáticas. Quando a quitosana está exercendo a função de sistema carreador de algum fármaco, essas interações podem resultar em um tempo de permanência prolongada desse sistema no sítio de absorção do fármaco, liberando-o sustentadamente, e melhorando a sua biodisponibilidade.²⁰⁵⁻²⁰⁸

Essa propriedade de bio/mucoadesividade, em sistemas de quitosana para liberação de fármacos, por exemplo, na mucosa gástrica, pode ser requerida para acentuar a ação tópica de certos fármacos, tais como antibióticos, contra certas bactérias que colonizam o estômago.^{19, 21, 122, 209, 210} Como exemplo dessas bactérias tem-se o *Helicobacter pylori*, o principal agente causador de gastrite, úlcera péptica e carcinoma gástrico.^{211, 212} Nessa aplicação, o uso da quitosana também apresenta outras vantagens devido a suas propriedades antimicrobiana, cicatrizante, antiácidas e antiulcerosas. As propriedades antiulcerosas e antiácidas, provavelmente são devido a sua ação adesiva

nas células do epitélio gástrico e neutralização dos íons hidrogênio do fluido gástrico,^{21, 213} atuando dessa forma como um protetor da mucosa do estômago.

O potencial da quitosana para a aplicação bio/mucoadesiva, tem sido adicionalmente reforçado por sua capacidade de abrir transitoriamente as junções oclusivas entre as células epiteliais, permitindo o transporte intercelular de fármacos polares, peptídeos, proteínas, vacinas e DNA, sendo, portanto, considerada um promotor de absorção, aumentando, assim, a biodisponibilidade dessas substâncias ativas.^{146, 214-222} A capacidade de abrir junções também se deve à natureza catiônica da quitosana, cujos grupamentos amino protonados interagem com os sítios carregados negativamente nas superfícies celulares, resultando em uma reorganização estrutural das proteínas associadas às junções oclusivas.²²³⁻²²⁵ Além disso, a quitosana é capaz, quando ligada covalentemente a inibidores enzimáticos, de prevenir a degradação enzimática dessas substâncias ativas, aumentando a biodisponibilidade dessas substâncias no sítio de absorção.^{221, 226-229}

Como resultado de todas essas características, a quitosana tem recebido uma considerável atenção como um novo tipo de excipiente em sistemas de liberação de fármacos e foi incluída na quarta edição da *European Pharmacopoeia* em 2002, sob a forma de sal cloridrato de quitosana.^{151, 230} Até o momento, a quitosana tem sido utilizada em vários campos de tecnologia farmacêutica, incluindo a sua utilização como excipiente para formas farmacêuticas sólidas de uso oral,¹¹⁴ devido às suas propriedades ligante e desintegrante,²³¹ e, mais recentemente, ela tem sido amplamente investigada por seu potencial no desenvolvimento de vários tipos de sistemas de liberação de fármacos, devido a sua capacidade de formação de gel, filme e sistemas particulados, juntamente com a sua característica catiônica e propriedades bioadesiva e acentuadora de absorção. Adicionalmente, apresenta capacidade de melhorar propriedades de dissolução e biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS

A quitosana (Polymar Ltda., Brasil) usada neste trabalho tinha uma massa molar média de aproximadamente $1,9 \cdot 10^5 \text{ g mol}^{-1}$, a qual foi determinada pelo método de viscosimetria, utilizando a equação de Mark-Houwink-Sakurada.¹³³ O ácido acético (P.A., 99,5 %, Cromato Produtos Químicos Ltda., Brasil), o hidróxido de sódio (NaOH, P.A., 98 %, Cromoline Química Fina Ltda., Brasil), o ácido clorídrico (HCl, P.A., 37 %, Cromato Produtos Químicos Ltda., Brasil) e o fármaco antimicrobiano cloridrato de tetraciclina (**Figura 3.1**, DEG Importação de Produtos Químicos Ltda., Brasil) foram usados como recebidos. Este fármaco apresenta um valor de massa molar igual a $480,90 \text{ g mol}^{-1}$ e valores de pK_a iguais a 3,30, 7,68 e 9,69 [**Figura 3.1** (a)], ocasionando a existência de espécies catiônica (TCH_3^+), zwitteriônica (TCH_2^\pm) e aniônica (TCH^- e TC^{2-}) em condições ácida, moderadamente ácida à neutra e alcalina, respectivamente [**Figura 3.1** (b)].⁹

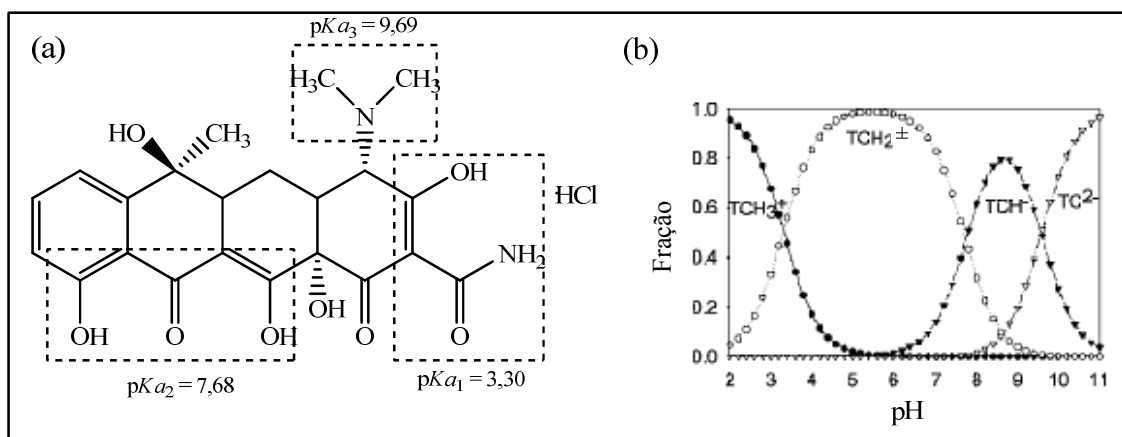


Figura 3.1: Estrutura química (a) e espécies dependentes do pH do meio (b) do fármaco antimicrobiano cloridrato de tetraciclina usado neste trabalho.⁹

3.2 PURIFICAÇÃO DA QUITOSANA E OBTENÇÃO DAS PARTÍCULAS

Uma massa de quitosana foi dissolvida em solução aquosa de ácido acético 21 g L^{-1} sob agitação, durante 24 horas, a uma temperatura ambiente de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, de modo a obter uma solução 20 g L^{-1} de polímero. Após este período, a solução foi filtrada com o objetivo de eliminar resíduos sólidos derivados do processo de obtenção da quitosana (principalmente impurezas e quitina insuficientemente desacetilada). Este procedimento foi realizado em duas etapas: na primeira, foi utilizado um filtro com tela de nylon; e na segunda etapa, um filtro Millex Millipore[®] com diâmetro de poros de $41 \mu\text{m}$. À solução filtrada, um volume de solução aquosa de NaOH 50 g L^{-1} , foi adicionado lentamente e sob agitação, provocando a precipitação de toda a quitosana. O precipitado foi separado do sobrenadante por filtração (filtro com tela de nylon) e, então, lavado com água (destilada e bidestilada) várias vezes até pH neutro. Em seguida, foi submetido a uma secagem em estufa com circulação forçada de ar a uma temperatura em torno de $40 ^\circ\text{C}$ e, por fim, o material foi triturado, pulverizado e passado em um tamis ($180 \mu\text{m}/\text{mm}$, Bertel, Brasil), obtendo-se as partículas de quitosana utilizadas neste trabalho.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA

A quitosana foi caracterizada quanto ao seu grau médio de desacetilação e suas partículas foram caracterizadas com relação ao teor de sólidos e a sua distribuição granulométrica (granulometria).

3.3.1 Teor de sólidos

O conteúdo de sólidos foi determinado através da pesagem exata de uma massa de quitosana purificada ($m_{c,U}$). Em seguida, esse material foi levado a uma estufa a 100–105 °C até ser alcançada uma massa constante ($m_{c,S}$). O teor de sólidos (w_S) foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$w_S = 100 \cdot \frac{m_{c,S}}{m_{c,U}}. \quad (3.1)$$

3.3.2 Granulometria

O diâmetro médio das partículas de quitosana foi determinado usando um granulômetro a laser Cilas 920 (Cilas US Inc., EUA), a 23 °C, usando água destilada como fase dispersora.

3.3.3 Determinação do grau médio de desacetilação

3.3.3.1 Análise elementar

A determinação da composição elementar (teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio – CHN) da quitosana foi realizada usando um equipamento CHN Perkin Elmer 2400 (PerkinElmer Inc., EUA).

3.3.3.2 Titulação condutimétrica

Uma massa de $(0,2000 \pm 0,0001)$ g de quitosana (calculada em relação à substância seca) foi dissolvida em 40 mL de solução aquosa de HCl $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ sob agitação por um período de 18 horas a uma temperatura ambiente de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$. A essa solução foram adicionados 100 mL de água e uma titulação condutimétrica foi conduzida com adição de uma solução aquosa de NaOH [$C_{\text{NaOH}} = (0,1456 \pm 0,0007) \text{ mol L}^{-1}$], sob atmosfera de nitrogênio. As variações de condutância durante a titulação foram medidas por um condutivímetro Digimed, modelo DM-31 (Brasil), equipado com célula condutimétrica DMC-001M ($K = 0,1 \text{ cm}^{-1}$). A água deionizada utilizada neste experimento foi obtida em deionizador Milli-Q (Millipore, EUA).

3.4 ESTUDOS DE CINÉTICA DE ADSORÇÃO

Foi adicionado um volume de 0,7 L de água bidestilada em uma dada massa de quitosana (calculada em relação à substância seca). O sistema resultante permaneceu em repouso por 24 horas, a uma temperatura ambiente de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, com o objetivo de minimizar (se não, eliminar completamente) a influência do intumescimento da quitosana pela água na cinética de adsorção da tetraciclina. Depois desse período, em um tempo arbitrário $t = 0$, um volume de 0,1 L de uma solução aquosa de tetraciclina, a uma determinada concentração, foi adicionado ao sistema disperso. A solução de tetraciclina foi preparada um pouco antes de iniciar o experimento, a fim de evitar a hidrólise desse fármaco (análises de espectrofotometria de UV-visível mostraram que essas soluções permaneceram estáveis durante três dias). O sistema foi mantido sob agitação mecânica, de forma a garantir sua homogeneização, durante 200 minutos. Durante este tempo, alíquotas de 10 mL foram coletadas em intervalos de 5 minutos. Cada uma dessas alíquotas, primeiramente foi decantada por ação da gravidade durante

3 minutos, logo após este tempo, o sobrenadante resultante foi filtrado com um filtro Millex Millipore® (diâmetro de poros de 41 µm) e a solução límpida resultante foi adicionalmente centrifugada a 6000 rpm por 30 minutos, com o objetivo de garantir que não houve nenhum material particulado que mascarasse os resultados obtidos da espectrometria de UV-visível através de espalhamento de luz. Durante todo o experimento a temperatura foi controlada em $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ usando um banho termostaticado (modelo TE-184, Tecnal, Brasil). A concentração de tetraciclina no sobrenadante foi determinada usando um espectrofotômetro UV-visível (modelo Genesys 10 UV-vis, Thermo Electron Corporation, EUA), a um comprimento de onda de 276 nm, a partir de uma curva de calibração (concentração em função da absorbância) previamente construída de soluções aquosas de tetraciclina a diferentes concentrações ($0,0172 \text{ g L}^{-1}$ a $0,0560 \text{ g L}^{-1}$). Todas as concentrações de tetraciclina utilizadas neste estudo resultaram em valores de absorbância inferiores a 2, seguindo desta forma a Lei de Lambert-Beer.

A quantidade de tetraciclina adsorvida por unidade de massa de quitosana pode ser expressa em função da concentração de tetraciclina ou da absorbância de tetraciclina na fase contínua através da seguinte equação:

$$q(t) = \frac{V_A (C_0 - C(t))}{V_A w_c} = \frac{b(A_0 - A(t))}{w_c}, \quad (3.2)$$

onde w_c é o conteúdo de quitosana na dispersão, V_A é o volume da alíquota, C_0 é a concentração inicial da solução de tetraciclina, $C(t)$ é a concentração da tetraciclina na fase contínua em um tempo t , e b é o coeficiente angular da equação da reta da curva de calibração do fármaco em estudo, representada por

$$C = bA, \quad (3.3)$$

onde b apresentou um valor de $b = 0,02908 \text{ g L}^{-1}$. Neste caso, a Equação (3.3) representa a regressão linear dos pontos experimentais obtidos da concentração de tetraciclina (C) em função da absorbância (A).

As influências da concentração inicial de tetraciclina e do conteúdo de quitosana foram analisadas seguindo os seguintes procedimentos:

- Em um conteúdo de quitosana fixado, $w_c = (5,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$, experimentos de adsorção foram realizados em diferentes concentrações iniciais de tetraciclina, C_0 , que variaram de $0,0148 \text{ g L}^{-1}$ a $0,0551 \text{ g L}^{-1}$;
- Em uma concentração inicial de tetraciclina fixada, $C_0 = (0,0556 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$, experimentos de adsorção foram realizados em diferentes conteúdos de quitosana na dispersão, w_c , que variaram de $5,00 \text{ g L}^{-1}$ a $20,00 \text{ g L}^{-1}$.

Os resultados experimentais foram correlacionados aos modelos cinéticos de acordo com os descritos nas próximas Subseções.

3.4.1 Modelo de pseudo-primeira-ordem

Neste modelo, a concentração de tetraciclina na fase contínua, $C(t)$, é relacionada ao tempo, t , através de¹¹⁰

$$C(t) = C_E + (C_0 - C_E)e^{-k_1 t}. \quad (3.4)$$

No caso de substituir-se a Equação (3.3) na Equação (3.4), com o objetivo de usar os valores de absorbância da espectrofotometria do UV-visível, resultará em

$$A(t) = A_E + (A_0 - A_E)e^{-k_1 t}. \quad (3.5)$$

3.4.2 Modelo de pseudo- n -ordem

Neste caso, considerando a concentração de adsorvato na fase contínua, tem sido mostrado que¹¹⁰

$$C(t) = C_E + \left[\frac{1}{(C_0 - C_E)^{n-1}} + k_n (n-1) w_c^{1-n} t \right]^{1/(1-n)}, \quad (3.6)$$

que, em termos de absorvância, pode ser escrita como

$$A(t) = A_E + \left[\frac{1}{(A_0 - A_E)^{n-1}} + k_n (n-1) \left(\frac{w_c}{b} \right)^{1-n} t \right]^{1/(1-n)}. \quad (3.7)$$

Para pseudo-segunda-ordem, $n=2$, a Equação (3.7) é expressa como

$$A(t) = A_E + w_c \left[\frac{A_0 - A_E}{w_c + k_2 b (A_0 - A_E) t} \right]. \quad (3.8)$$

Para o caso específico de pseudo-segunda-ordem, tem sido mostrado que o gráfico de $\frac{t}{q} \times t$ pode ser usado para determinar k_2 e q_E

$$\frac{t}{q(t)} = \frac{1}{q_E^2 k_2} + \frac{t}{q_E}. \quad (3.9)$$

As determinações de q_E e k_2 são relatadas como o coeficiente angular α_2 e o coeficiente linear β_2 da Equação (3.9) como

$$q_E = \frac{1}{\alpha_2}, \quad (3.10)$$

$$k_2 = \frac{\alpha_2^2}{\beta_2}. \quad (3.11)$$

Substituindo a Equação (3.2) na Equação (3.9) resultará em uma linearização equivalente, usada para determinação de k_2 e A_E

$$\frac{t}{A_0 - A(t)} = \frac{w_c}{b(A_0 - A_E)^2 k_2} + \frac{t}{A_0 - A_E}. \quad (3.12)$$

Aqui,

$$A_0 - A_E = \frac{1}{\alpha_{2A}}, \quad (3.13)$$

e

$$k_2 = \frac{w_c}{b} \cdot \frac{\alpha_{2A}^2}{\beta_{2A}}, \quad (3.14)$$

onde α_{2A} e β_{2A} são, respectivamente, o coeficiente angular e o coeficiente linear da Equação (3.12).

3.4.3 Modelo de difusão intraparticular

Neste modelo, $q(t)$ é relatado em função de t como

$$q(t) = k_D t^m, \quad (3.15)$$

onde k_D representa o fator relacionado à taxa de sorção e m descreve o mecanismo de sorção. Este processo de sorção é assumido ocorrer em três etapas consecutivas: difusão externa, difusão superficial e difusão interna. Um valor de $m=0,5$ reflete a difusão interna como a etapa determinante da velocidade, enquanto que valores menores indicam o envolvimento de difusão e adsorção ocorrendo simultaneamente. A substituição de (3.3) em (3.15) resulta em

$$A(t) = A_0 - \frac{w_c}{b} k_D t^m. \quad (3.16)$$

3.5 ESTUDOS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO

Os estudos de equilíbrio foram realizados através de análises das isotermas de adsorção e da carga superficial das partículas de quitosana, as quais foram dispersas [conteúdo de quitosana fixado, $w_c = (5,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$] em soluções aquosas de

tetraciclina em diferentes concentrações iniciais desse fármaco, C_0 . Estas concentrações variaram de $0,01 \text{ g L}^{-1}$ a $1,41 \text{ g L}^{-1}$.

3.5.1 Isotermas de adsorção

Foi adicionado 2 mL de água bidestilada em 0,0600 g de quitosana (calculado em relação à substância seca). O sistema resultante permaneceu em repouso por 24 horas, a uma temperatura ambiente de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Após este período, um volume de 10 mL de solução aquosa de tetraciclina, a uma determinada concentração, foi adicionado ao sistema disperso. A dispersão obtida foi mantida sob agitação, em recipiente fechado, por 24 horas até atingir o equilíbrio, a uma temperatura de $(22 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Após atingir o equilíbrio, as amostras foram submetidas a uma filtração com um com um filtro Millex Millipore[®] (diâmetro de poros de $41 \mu\text{m}$) e a solução límpida resultante foi adicionalmente centrifugada a 6000 rpm por 30 minutos. A concentração de tetraciclina no sobrenadante foi determinada usando um espectrofotômetro UV-visível, de modo semelhante ao descrito no estudo de cinética de adsorção (Seção 3.4). Para as amostras que apresentaram concentrações elevadas de tetraciclina, ou seja, àquelas que não são abrangidas pela Lei de Lambert-Beer, foram determinadas a partir do procedimento de diluição da amostra até um valor de concentração presente na curva de calibração e o valor de “absorbância corrigida” foi, então, calculado.

A massa de tetraciclina adsorvida por massa de quitosana em condições de equilíbrio, q_E , foi calculada de acordo com a seguinte equação:

$$q_E = \frac{V_A (C_0 - C_E)}{V_A w_c} = \frac{b(A_0 - A_E)}{w_c}, \quad (3.17)$$

que é semelhante a Equação (3.2). Os resultados experimentais foram correlacionados aos modelos de isoterma de adsorção descritos na Subseção 2.3.1.

3.5.2 Análise da carga superficial

Neste experimento, um volume de 4 mL de água bidestilada foi adicionado em 0,1200 g de quitosana (calculado em relação à substância seca). O sistema resultante foi mantido em repouso por 24 horas, a uma temperatura ambiente de $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$. Após este período, um volume de 20 mL de solução aquosa de tetraciclina, a uma determinada concentração, foi adicionado ao sistema disperso. Em seguida, as amostras obtidas foram submetidas às mesmas condições do ensaio anterior (Subseção 3.5.1).

A fim de estimar o efeito da adsorção de tetraciclina sobre a carga superficial das partículas de quitosana, a mobilidade eletroforética, μ_E , dessas partículas foi medida imediatamente após se atingir o equilíbrio. Essa medida foi realizada usando um Zeta-Meter System 3.0+ (Zeta-Meter Inc., EUA) a uma temperatura de $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$. O potencial zeta, ζ , das partículas foi calculado a partir do emprego da Equação de Smoluchowski:^{232, 233}

$$\zeta = \frac{\mu_E \eta_0}{\varepsilon_0 \varepsilon_r}, \quad (3.18)$$

onde ε_0 é a permissividade do vácuo, ε_r é a permissividade dielétrica relativa do meio (constante dielétrica) e η_0 é a viscosidade da fase contínua.

3.6 ANÁLISE DA PROPAGAÇÃO DE ERROS E CORRELAÇÃO COM OS MODELOS

De acordo com a análise de propagação de erro, para um valor y calculado a partir de determinados valores x_1, x_2, \dots, x_n , pode-se estabelecer que²³⁴

$$y = y(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (3.19)$$

$$\delta y \leq \sum_{i=1}^n \left| \frac{\partial y}{\partial x_i} \right| \cdot \delta x_i, \quad (3.20)$$

onde δy é o erro propagado de y devido às incertezas δx_i correspondentes aos valores de x_i .

Usando o programa Origin 8.0, os resultados dos experimentos de adsorção (estudos de cinética e de equilíbrio) foram analisados via regressão não-linear pelo método Levenberg-Marquardt. Enquanto que, o modelo cinético de pseudo-segunda-ordem foi ajustado aos dados experimentais usando a Equação (3.12), via regressão linear, pelo método dos mínimos quadrados. Este procedimento corresponde ao método extensivamente usado na literatura expresso pela Equação (3.9).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA

As partículas de quitosana obtidas através do processo de purificação apresentaram valores de teor de sólidos acima de 89 % e a média do logaritmo do diâmetro encontrada foi $\log(\text{diâmetro}/\mu\text{m}) = 1,9 \pm 0,5$. Na próxima Subseção serão relatados, discutidos e comparados os resultados das análises elementar e condutimétrica empregadas para determinação do grau médio de desacetilação da quitosana utilizada neste trabalho.

4.1.1 Determinação do grau médio de desacetilação

4.1.1.1 Análise elementar

Os valores das porcentagens em massa de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados a partir da análise elementar e os erros experimentais associados estão apresentados na **Tabela 4.1**. Embora essa metodologia tenha sido usada na determinação do grau médio de desacetilação (X_D), na literatura há uma carência de uma descrição da relação exata entre X_D e os dados obtidos a partir de uma análise elementar CHN. Assim, esta relação será desenvolvida a seguir.

Tabela 4.1: Resultados da análise elementar da quitosana usada neste trabalho.

Parâmetro	Valor
$\%_C$	$40,0 \pm 0,2$
$\%_H$	$7,7 \pm 0,1$
$\%_N$	$7,41 \pm 0,04$

Quando a quitosana é submetida a uma purificação, há uma substância que é quase impossível de eliminar: água. A completa desidratação da quitosana poderia envolver procedimentos como a liofilização (processo não disponível para realização neste trabalho), mas mesmo depois de uma completa criodessecação, não se pode garantir que durante o processo de manipulação da amostra, como exemplo, uma pesagem, a quitosana não ganharia alguma quantidade de água do ambiente. Como consequência, não parece sensato usar a porcentagem em massa do elemento hidrogênio para determinação de X_D , visto que ela envolve uma quantidade de água sorvida desconhecida. Então, essa porcentagem foi descartada e restaram as porcentagens em massa dos outros dois elementos – carbono e nitrogênio – para a determinação de X_D .

A razão entre as massas de carbono e nitrogênio presentes em uma dada amostra de quitosana, $w_{C/N}$, pode ser descrita por

$$w_{C/N} = \frac{\text{massa total de carbono na amostra}}{\text{massa total de nitrogênio na amostra}} = \frac{M_C \cdot n_{C,D} \cdot n_D + n_{C,A} \cdot n_A}{M_N \cdot n_{N,D} \cdot n_D + n_{N,A} \cdot n_A}, \quad (4.1)$$

onde M_C é a massa molar do carbono, $n_{C,D}$ é o número de mols de carbono por mol de unidade desacetilada, n_D é o número de mols de unidades desacetiladas na amostra, $n_{C,A}$ é o número de mols de carbono por mol de unidade acetilada, n_A é o número de mols de unidades acetiladas na amostra, M_N é a massa molar de nitrogênio, $n_{N,D}$ é o número de mols de nitrogênio por mol de unidade desacetilada e $n_{N,A}$ é o número de mols de nitrogênio por mol de unidade acetilada ($n_{N,A} = n_{N,D}$).

Uma vez que X_D é dado por

$$X_D = 100 \cdot \frac{n_D}{n_D + n_A}, \quad (4.2)$$

n_D é proporcional a X_D e n_A é proporcional a $100 - X_D$. Portanto, a Equação (4.1) poderá ser reescrita por

$$w_{C/N} = \frac{M_C}{M_N} \cdot \frac{n_{C,D} \cdot X_D + n_{C,A} \cdot (100 - X_D)}{n_{N,D} \cdot X_D + n_{N,A} \cdot (100 - X_D)}. \quad (4.3)$$

Logo, X_D pode ser expresso como

$$X_D = \frac{100}{\Delta n} \cdot \left(n_{C,A} - n_{N,A} \cdot \frac{M_N}{M_C} \cdot w_{C/N} \right), \quad (4.4)$$

onde $\Delta n = n_{C,A} - n_{C,D}$. Ao calcular o valor de $w_{C/N}$ a partir dos valores dos parâmetros $\%_C$ e $\%_N$ listados na **Tabela 4.1** obtém $w_{C/N} = 5,40 \pm 0,05$. Ao substituir na Equação (4.4) este valor e os valores dos parâmetros listados na **Tabela 4.2**, resulta em

$$X_D = 100 \cdot (4 - 0,583093 \cdot w_{C/N}). \quad (4.5)$$

Esta simplicidade na descrição da relação entre X_D e $w_{C/N}$ demonstrada acima [Equação (4.5)] não tem sido relatada na literatura.

Seguindo uma análise de propagação de erro e aplicando a Equação (3.20) na Equação (4.5), obtém a seguinte expressão para o erro associado de X_D

$$\delta_{X_D} \leq 58,3093 \cdot \delta_{w_{C/N}}, \quad (4.6)$$

onde $\delta_{w_{C/N}}$ é o $w_{C/N}$ associado a incertezas, que, de acordo com a Equação (3.20), é dada por

$$\delta_{w_{C/N}} \leq \frac{1}{\%_N} \delta_{\%_C} + \frac{\%_C}{\%_N^2} \delta_{\%_N}. \quad (4.7)$$

Seguindo estes cálculos, o valor de X_D foi determinado como sendo igual a $(85 \pm 3) \%$.

Tabela 4.2: Parâmetros relacionados à estrutura química da quitosana.

Parâmetro	Valor
Massa molar do carbono	12,0107 g mol ⁻¹
Massa molar do hidrogênio	1,00794 g mol ⁻¹
Massa molar do oxigênio	15,9994 g mol ⁻¹
Massa molar do nitrogênio	14,0067 g mol ⁻¹
Massa molar da unidade desacetilada (C ₆ H ₁₁ O ₄ N), M_D	161,1558 g mol ⁻¹
Massa molar da unidade acetilada (C ₈ H ₁₃ O ₅ N), M_A	203,1925 g mol ⁻¹
$\Delta M = M_A - M_D$	42,0367 g mol ⁻¹
Número de mols de carbono por mol de unidade desacetilada, $n_{C,D}$	6
Número de mols de carbono por mol de unidade acetilada, $n_{C,A}$	8

4.1.1.2 Titulação condutimétrica

A **Figura 4.1** mostra uma curva de titulação condutimétrica de uma solução ácida de quitosana com uma solução de NaOH obtida neste trabalho. Esta curva pode ser dividida em três regiões. A primeira região da curva representa a neutralização do HCl livre, presente na solução. Desde que a condutividade está relacionada à mobilidade das espécies iônicas em solução, pode-se observar nessa primeira região uma diminuição do valor de condutividade à medida que o NaOH é adicionado, pois o íon Na⁺ maior que o íon H⁺ e, conseqüentemente, apresenta uma menor mobilidade. A segunda região corresponde à neutralização dos grupos amino protonados (NH₃⁺)

presentes na quitosana. Nesta região é observado um aumento da condutividade, pois os íons Na^+ têm uma maior mobilidade que a quitosana protonada. Finalmente, a terceira região está associada ao excesso de íons Na^+ e OH^- presentes na solução. Observa-se, nesta última região, um aumento mais acentuado da condutividade, devido ao aumento da quantidade das espécies iônicas quando o NaOH é adicionado. As três regiões são descritas a partir de suas respectivas equações da reta:

- Neutralização de HCl :

$$\kappa_{\text{H}^+} = A_{\text{H}^+} + B_{\text{H}^+} V_{\text{NaOH}} \quad (4.8)$$

- Neutralização de NH_3^+ :

$$\kappa_{\text{NH}_3^+} = A_{\text{NH}_3^+} + B_{\text{NH}_3^+} V_{\text{NaOH}} \quad (4.9)$$

- Excesso de íons Na^+ e OH^- :

$$\kappa_{\text{OH}^-} = A_{\text{OH}^-} + B_{\text{OH}^-} V_{\text{NaOH}} \quad (4.10)$$

onde os termos A e B representam, respectivamente, os coeficientes linear e angular das equações de suas devidas regiões.

A intersecção entre as retas descritas pelas Equações (4.8) e (4.9) fornece o volume no qual os grupos amino protonados começam a ser neutralizados, $V_{\text{NaOH},i}$ (quando $\kappa_{\text{H}^+} = \kappa_{\text{NH}_3^+}$), e a intersecção entre as retas descritas pelas Equações (4.9) e (4.10) fornece o volume no qual os grupos amino protonados foram totalmente neutralizados, $V_{\text{NaOH},f}$ (quando $\kappa_{\text{NH}_3^+} = \kappa_{\text{OH}^-}$):

$$V_{\text{NaOH},i} = \frac{A_{\text{H}^+} - A_{\text{NH}_3^+}}{B_{\text{NH}_3^+} - B_{\text{H}^+}} \quad (4.11)$$

e

$$V_{\text{NaOH},f} = \frac{A_{\text{NH}_3^+} - A_{\text{OH}^-}}{B_{\text{OH}^-} - B_{\text{NH}_3^+}} \quad (4.12)$$

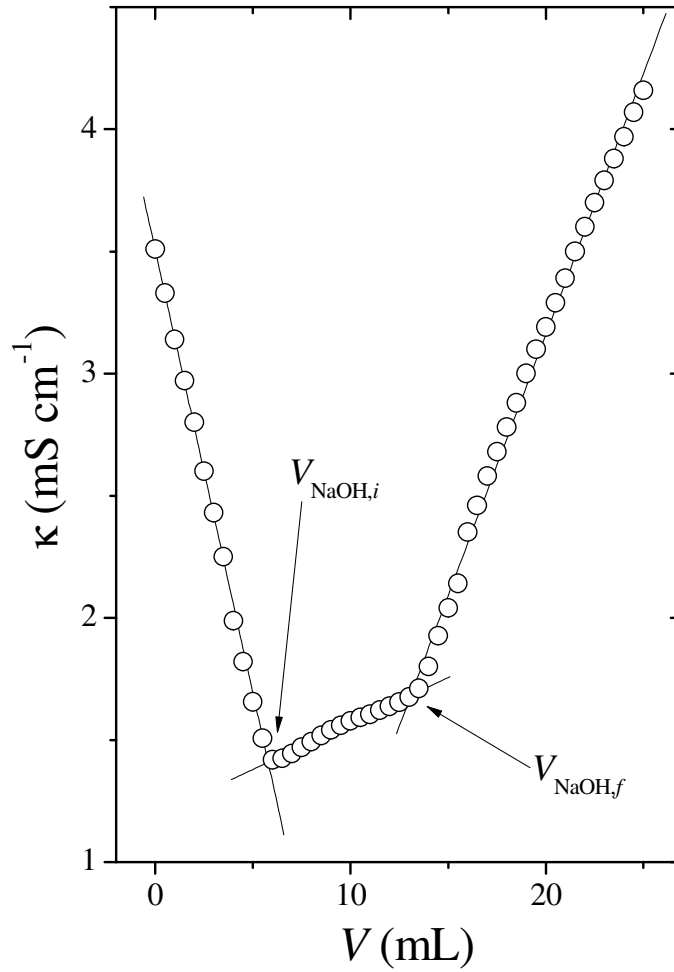


Figura 4.1: Curva de titulação condutimétrica de uma solução ácida da quitosana utilizada neste trabalho com uma solução de NaOH. $V_{\text{NaOH},i}$ e $V_{\text{NaOH},f}$ [Equações (4.11) e (4.12)] são indicados pelas setas.

O número de mols de grupos amina (ou unidades desacetiladas, n_D) é dado por:

$$n_D = \Delta V \cdot C_{\text{NaOH}}, \quad (4.13)$$

onde $\Delta V = V_{\text{NaOH},f} - V_{\text{NaOH},i}$, e C_{NaOH} é a concentração molar de hidróxido de sódio. O número de unidades acetiladas pode ser expresso por:

$$n_A = \frac{m_A}{M_A} = \frac{m_c - n_D \cdot M_D}{M_A} = \frac{m_c - \Delta V \cdot C_{\text{NaOH}} \cdot M_D}{M_A}, \quad (4.14)$$

onde m_A é massa de unidades acetiladas, m_c é a massa de quitosana usada na análise, M_A é a massa molar da unidade acetilada e M_D é a massa molar da unidade desacetilada.

A substituição das Equações (4.13) e (4.14) na expressão que define X_D [Equação (4.2)] resulta em

$$X_D = 100 \cdot M_A \cdot \frac{\Delta V \cdot C_{\text{NaOH}}}{\Delta V \cdot C_{\text{NaOH}} \cdot \Delta M + m_c}, \quad (4.15)$$

onde $\Delta M = M_A - M_D$. Substituindo M_A e ΔM pelos seus valores listados na **Tabela 4.2**, resulta em

$$X_D = 20319,25 \cdot \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot \Delta V}{42,0367 \cdot C_{\text{NaOH}} \cdot \Delta V + m_c}. \quad (4.16)$$

No caso da Equação (4.16), aplicando a Equação (3.20) para calcular a propagação de erros obtém-se

$$\delta_{X_D} \leq \left| \frac{\partial X_D}{\partial (C_{\text{NaOH}} \Delta V)} \right| \delta_{C_{\text{NaOH}} \Delta V} + \left| \frac{\partial X_D}{\partial m_c} \right| \delta_{m_c}, \quad (4.17)$$

onde

$$\delta_{C_{\text{NaOH}} \Delta V} = C_{\text{NaOH}} \delta_{\Delta V} + \Delta V \delta_{C_{\text{NaOH}}}. \quad (4.18)$$

A média dos valores de ΔV encontrado no experimento foi igual a $(7,31 \pm 0,06) \cdot 10^{-3}$ L. Consequentemente, o erro relativo experimental em $C_{\text{NaOH}} \Delta V$ foi elevado o suficiente para que o termo que relata a massa de quitosana na Equação (4.17) pudesse ser ignorado. Assim, a Equação (4.17) pode ser expressa por

$$\begin{aligned} \delta_{X_D} &\leq 20319,25 \left| \frac{1}{42,0367 \cdot C_{\text{NaOH}} \Delta V + m_c} - \frac{42,0367 \cdot C_{\text{NaOH}} \Delta V}{(42,0367 \cdot C_{\text{NaOH}} \Delta V + m_c)^2} \right| \delta_{C_{\text{NaOH}} \Delta V} \\ &\quad + 20319,25 \left| -\frac{C_{\text{NaOH}} \Delta V}{(42,0367 \cdot C_{\text{NaOH}} \Delta V + m_c)^2} \right| \delta_{m_c} \\ &= \frac{X_D}{C_{\text{NaOH}} \Delta V} (|1 - 0,00206881 \cdot X_D| \delta_{C_{\text{NaOH}} \Delta V} + 4,921381 \cdot 10^{-5} \cdot X_D \cdot \delta_{m_c}). \end{aligned} \quad (4.19)$$

O uso das Equações (4.16) e (4.19) resulta em um valor de $X_D = (88 \pm 2)\%$, o que está listado, em termos de comparação, com o valor obtido na análise elementar CHN na **Tabela 4.3**. Pode ser visto que, a titulação condutimétrica fornece valores que concordam com os valores obtidos a partir de uma análise elementar CHN, portanto esse método pode ser usado de forma segura para determinação do grau médio de desacetilação da quitosana.

Tabela 4.3: Valores de X_D e seus erros associados obtidos com as técnicas usadas neste trabalho.

Técnica	X_D (%)	δ_{X_D} (%)
Análise elementar CHN	85	3
Titulação condutimétrica	88	2

4.2 CINÉTICA DE ADSORÇÃO DE TETRACICLINA EM PARTÍCULAS DE QUITOSANA

Antes da abordagem de cada modelo em particular seria interessante resumir os resultados gerais e fazer uma observação muito interessante relacionada às cinéticas de pseudo- n -ordem. Primeiramente, o modelo de cinética de pseudo-primeira-ordem foi desconsiderado devido à baixa correlação dos dados experimentais de $A(t) \times t$ com a Equação (3.5). O ajuste dos dados para cinética de pseudo-segunda-ordem, como sugerido na literatura [usando a Equação (3.12), que é a Equação (3.9) na forma de absorvância], forneceu o seguinte resultado: todos os experimentos puderam ser descritos como sendo de cinética de pseudo-segunda-ordem.

Entretanto, quando foram usados na Equação (3.8) os valores de k_2 e A_E , obtidos a partir da regressão linear usando a Equação (3.12), a curva resultante da regressão não-linear do modelo de pseudo-segunda-ordem não se adequou aos dados de

absorbância [Figura 4.2 (b)], apesar da linearização representar graficamente os dados experimentais de maneira perfeita [Figura 4.2 (a)]. A Figura 4.2 ilustra este comportamento genérico para uma situação específica de $A_0 = 1,89$ [$C_0 = (0,0556 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$] e $w_c = (15,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$. Continuando a analisar esta figura, também se pode visualizar que o modelo de pseudo- n -ordem, descrito por uma regressão não-linear, forneceu uma melhor descrição dos dados experimentais. Os parâmetros cinéticos obtidos a partir da regressão linear usando a Equação (3.12) e regressão não-linear usando a Equação (3.7) estão descritos na Tabela 4.4. O que aparenta ser um “artefato estatístico” pode ser visto a partir de um outro ângulo: embora o coeficiente de correlação seja elevado para a linearização de $\frac{t}{A_0 - A(t)} \times t$, a Figura 4.2 (b) mostra claramente que a descrição da regressão não-linear para o modelo de pseudo-segunda-ordem é pior que a descrição para o modelo de pseudo- n -ordem.

Estes resultados paradoxais questionam, por si próprios, se os dados de cinética de pseudo-segunda-ordem podem ser seguramente obtidos com o procedimento de linearização de $\frac{t}{q(t)} \times t$. Como resultado, apresentou-se a inesperada tarefa de verificar a extensão do que aparenta ser esse “artefato estatístico”. Para isto, primeiramente uma discussão apropriada é necessária para responder a questão formulada na próxima Subseção.

Tabela 4.4: Resultados dos parâmetros dos dados experimentais mostrados na Figura 4.2 obtidos a partir de regressões linear e não-linear.

Pseudo-ordem	Parâmetro			
	n	$\ln[k_n / (\text{min}^{-1})]$	A_E	r^2
2 [Equação (3.12)]	2	$6,0 \pm 0,1$	$1,37 \pm 0,01$	0,99893
n [Equação (3.7)]	16 ± 1	98 ± 8	$0,91 \pm 0,04$	0,96918

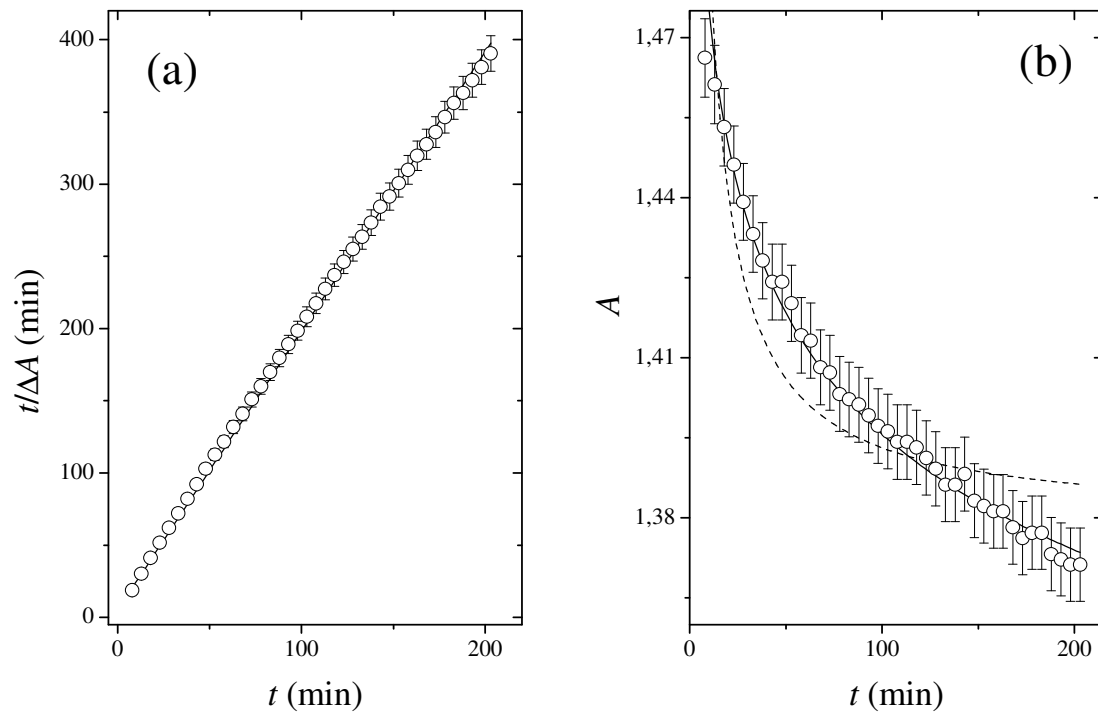


Figura 4.2: (a) $t/\Delta A$ em função de t , onde $\Delta A = A_0 - A(t)$, para $C_0 = (0,0556 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$ e $w_c = (15,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$. (b) A em função de t para os mesmos dados: linha pontilhada, dados da regressão não-linear usando os dados da Equação (3.12) na Equação (3.8); linha contínua, dados da regressão não-linear usando a Equação (3.7).

4.2.1 A relação linear entre t/q e t realmente significa uma cinética de pseudo-segunda-ordem?

Para responder esta questão, é necessária uma abordagem mais detalhada da cinética de pseudo-ordem, a fim de que seja possível detectar imperfeições nos modelos para tratamento dos dados. De acordo com a usual cinética de pseudo- n -ordem, q , a massa de adsorvato adsorvido por massa de adsorvente, está relacionada ao tempo t através de

$$\frac{dq}{dt} = k(q_E - q)^n = kq_E^n \left(1 - \frac{q}{q_E}\right)^n, \quad (4.20)$$

onde q_E é o valor de q em equilíbrio e $q - q_E$ é proporcional ao número de sítios ativos disponíveis na superfície da partícula e n é a pseudo-ordem da cinética de adsorção. Para simplificar a análise, as variáveis q e t podem ser redefinidas na forma de números adimensionais

$$\tau = kq_E^{n-1}t, \quad (4.21)$$

$$\theta = \frac{q}{q_E}, \quad (4.22)$$

de forma que, substituindo as Equações (4.21) e (4.22) na Equação (4.20) resulta em

$$\frac{d\theta}{d\tau} = (1-\theta)^n \Rightarrow \frac{d\theta}{(1-\theta)^n} = d\tau. \quad (4.23)$$

A fim de que a Equação (4.23) seja fisicamente significativa, $n > 0$ (de outro modo um valor de equilíbrio de $q = q_E$ não seria assintoticamente alcançado). A solução da Equação (4.23) para $n = 1$ (pseudo-primeira-ordem) é

$$-\ln(1-\theta)\Big|_0^\theta = \tau, \quad (4.24)$$

portanto

$$\theta = 1 - e^{-\tau}, \quad (4.25)$$

que é a versão adimensional da Equação (3.5).

Para $n \neq 1$ (pseudo- n -ordem), a integração da Equação (4.23) resulta em

$$\left(\frac{-1}{-n+1}\right)(1-\theta)^{-n+1}\Big|_0^\theta = \tau, \quad (4.26)$$

logo

$$\theta = 1 - \frac{1}{[1+(n-1)\tau]^{1/(n-1)}}. \quad (4.27)$$

Para o caso específico de pseudo-segunda-ordem, substituindo $n = 2$ na Equação (4.27) tem-se que

$$\theta = 1 - \frac{1}{1+\tau} = \frac{\tau}{1+\tau} \Rightarrow q(t) = \frac{k_2 q_E^2 t}{1+k_2 q_E t}, \quad (4.28)$$

por conseguinte

$$\frac{\tau}{\theta} = 1 + \tau, \quad (4.29)$$

o que equivale, em termos das variáveis adimensionais, $\theta = q/q_E$ e $\tau = k_n q_E^{n-1} t$ [como definidas pelas Equações (4.22) e (4.21)], à Equação (3.9).

Nas próximas Subseções será analisado o comportamento da relação adimensional equivalente a $\frac{t}{q} \times t$: a função $\frac{\tau}{\theta} \times \tau$. Os comportamentos serão descritos para tempos longos e curtos, para cinéticas de pseudo-primeira-ordem e pseudo- n -ordem.

4.2.1.1 O comportamento de τ/θ para tempos longos

4.2.1.1.1 Cinética de pseudo-primeira-ordem

No caso da cinética de pseudo-primeira-ordem [Equação (4.25)], $\frac{\tau}{\theta}$ pode ser dado como

$$\frac{\tau}{\theta} = \frac{\tau}{1 - e^{-\tau}}. \quad (4.30)$$

Para tempos longos (quando t , ou τ , tende ao infinito), tem-se que

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\tau}{\theta} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\tau}{1 - e^{-\tau}} = \tau \Rightarrow \frac{t}{q(t)} \approx \frac{1}{q_E} t, \quad (4.31)$$

o que significa que haverá uma relação linear entre $\frac{t}{q(t)}$ e t . Isso implica que, para tempos longos, uma relação linear entre $\frac{t}{q}$ e t não exclui a possibilidade de uma natureza de cinética de pseudo-primeira-ordem para o processo de adsorção.

4.2.1.1.2 Cinética de pseudo- n -ordem

Da mesma maneira, para cinética de pseudo- n -ordem [Equação (4.27)], $\frac{\tau}{\theta}$ pode ser representado por

$$\frac{\tau}{\theta} = \frac{\tau}{1 - [1 + (n-1)\tau]^{-1/(n-1)}}. \quad (4.32)$$

Para tempos longos, a relação poderá ser expressa como

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\tau}{\theta} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\tau}{1 - [1 + (n-1)\tau]^{-1/(n-1)}} = \tau \Rightarrow \frac{t}{q} = \frac{1}{q_E} t. \quad (4.33)$$

Portanto, as Equações (4.31) e (4.33) significam que, para tempos longos, não há nenhum modo de diferenciação dos modelos cinéticos de pseudo-primeira-ordem, pseudo-segunda-ordem e pseudo- n -ordem a partir dos gráficos de $\frac{t}{q} \times t$.

A seguir, será analisado o comportamento para tempos curtos.

4.2.1.2 O comportamento de τ/θ para tempos curtos

4.2.1.2.1 Cinética de pseudo-primeira-ordem

Para tempos muito curtos, quando $\tau \rightarrow 0$, a Equação (4.30) pode ser expressa como

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\tau}{\theta} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\tau}{1 - e^{-\tau}}. \quad (4.34)$$

A função exponencial pode ser expressa como uma série de McLaurin, na forma de

$$e^{-\tau} = 1 + \sum_{i=1}^{\infty} (-1)^i \frac{\tau^i}{i!}. \quad (4.35)$$

A substituição da Equação (4.35) na Equação (4.34) resulta em

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\tau}{\theta} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\tau}{1 - \left(1 + \sum_{i=1}^{\infty} (-1)^i \frac{\tau^i}{i!} \right)} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\sum_{i=0}^{\infty} (-1)^i \frac{\tau^i}{(i+1)!}} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\tau^i}{(i+1)!} \quad (4.36)$$

Se for usado somente o segundo termo da série (o que consiste em trabalhar somente com tempos muito curtos), tem-se que

$$\frac{\tau}{\theta} \cong 1 + \frac{1}{2} \tau, \quad (4.37)$$

o que equivaleria, em termos de t e $q(t)$, a

$$\frac{t}{q(t)} = \frac{1}{k_1 q_E} + \frac{1}{2q_E} t. \quad (4.38)$$

Em outras palavras, em tempos curtos, o comportamento de $\frac{t}{q(t)} \times t$ é similar ao observado para cinética de pseudo-segunda-ordem. Tendo em mente que α_1 e β_1 são os

coeficientes angular e linear, respectivamente, da Equação (4.38), algumas diferenças são dignas de atenção [por favor, compare com a Equação (3.10) e a Equação (3.11)]

$$\frac{1}{\alpha_1} = 2q_E, \quad (4.39)$$

e

$$\frac{\alpha_1}{\beta_1} = \frac{k_1}{2}. \quad (4.40)$$

Então, como uma consequência imediata, pode-se afirmar que a ocorrência de uma relação linear entre $\frac{t}{q}$ e t para tempos curtos não exclui a possibilidade de ser uma cinética de pseudo-primeira-ordem. Portanto, o uso dos coeficientes linear e angular da curva para calcular k_2 e q_E , imaginando ser uma cinética de pseudo-segunda-ordem, pode resultar em erro.

Seguindo essa abordagem, a seguir será analisado o caso de tempos curtos para cinética de pseudo- n -ordem.

4.2.1.2.2 Cinética de pseudo- n -ordem

Como mostrado no Apêndice, a Equação (4.32) pode ser expressa como uma série, estabelecendo que $n \neq 1$ e $n \neq 2$

$$\frac{\tau}{\theta} = -\frac{1}{A_1} + \frac{A_2}{A_1^2} \tau + \sum_{i=2}^{\infty} f(A_1, \dots, A_{i+1}) \tau^i. \quad (4.41)$$

Como os valores de τ são tão pequenos, que se pode usar apenas o segundo termo do somatório da Equação (4.41). Para $i = 1$ e $i = 2$, a Equação (A.7) do Apêndice pode ser usada para calcular $A_1 = -1$ e $A_2 = \frac{n}{2}$, e assim a Equação (4.41) pode ser aproximadamente

$$\frac{\tau}{\theta} \approx 1 + \frac{n}{2}\tau, \quad (4.42)$$

ou, em termos de t e $q(t)$, a

$$\frac{t}{q} \approx \frac{1}{q_E^n k_n} + \frac{n}{2q_E} t, \quad (4.43)$$

que é similar a pseudo-segunda-ordem relatada na Equação (3.9). Do mesmo modo que no caso de cinética de pseudo-primeira-ordem, as seguintes diferenças devem ser enfatizadas [por favor, compare novamente com a Equação (3.10) e a Equação (3.11)]

$$\alpha_n = \frac{n}{2q_E}, \quad (4.44)$$

$$\frac{\alpha_n}{\beta_n} = \frac{nq_E^{n-1}}{2} k_n. \quad (4.45)$$

Finalmente, pode-se dizer que a ocorrência de relações lineares entre $\frac{t}{q}$ e t tanto para tempos curtos como longos, não garante que a cinética de adsorção tem uma natureza de pseudo-segunda-ordem. Portanto, o uso dos coeficientes angular e linear para calcular k_2 e q_E usando a Equação (3.9), de fato, pode induzir a conclusões errôneas sobre o ajuste dos dados experimentais. Deve ser enfatizado que esta conclusão é independente dos dados obtidos neste trabalho, sendo aplicada em quaisquer dados que utilizem o modelo de pseudo-segunda-ordem descrito pela Equação (3.9).

Os próximos pontos a serem respondidos são:

- Qual é a região onde nenhuma das aproximações é aplicada?
- Em que região um gráfico linear de $\frac{t}{q} \times t$ pode ser usado para caracterizar cinética de pseudo-segunda-ordem?

Isto será abordado na próxima Subseção.

4.2.1.3 A comparação entre τ/θ de funções aproximadas e exatas (região entre aproximação de tempos curtos e aproximação de tempos longos)

A partir dos dados previamente analisados, pode-se concluir que, para tempos curtos, a ocorrência de uma relação linear entre $t/q(t)$ e t não significa que a cinética de adsorção possa ser descrita como pseudo-segunda-ordem. Esta poderá ser até mesmo de pseudo-primeira-ordem. Para tempos longos, como a superfície torna-se saturada, o comportamento torna-se exatamente o mesmo para qualquer uma das pseudo-ordens. Contudo, deve haver uma região em que estas aproximações não sejam aplicadas. É interessante analisar estas regiões, a fim de obter conclusões apropriadas a partir dos dados experimentais. Estas análises seguem para sistemas de pseudo-primeira-ordem e pseudo- n -ordem.

4.2.1.3.1 Cinética de pseudo-primeira-ordem

A **Figura 4.3** (a) mostra um gráfico de τ/θ em função de τ representado pela Equação (4.30), como também a aproximação para tempos longos [Equação (4.31)], e aproximação para tempos curtos [Equação (4.37)]. Pode ser visto que há uma região de transição a partir da aproximação ditada pela Equação (4.37) para aproximação ditada pela Equação (4.31) que variou entre $0,2 < \tau < 4$. Esta região foi expandida na **Figura 4.3** (b). Nesta região, pode ser observado que a exata solução expressa pela Equação (4.30) é representada por uma curva com uma ligeira variação de inclinação. Para dizer a verdade, os pontos experimentais na curva poderiam facilmente conduzir o pesquisador a considerar os dados como de pseudo-segunda-ordem, se levar em conta o critério expresso pela Equação (4.29) [ou Equação (3.9), no caso de gráficos de $\frac{t}{q} \times t$].

Como uma consequência, em um gráfico aparentemente linear de $\frac{t}{q} \times t$ nenhuma região pode garantir que uma cinética não seja de pseudo-primeira-ordem.

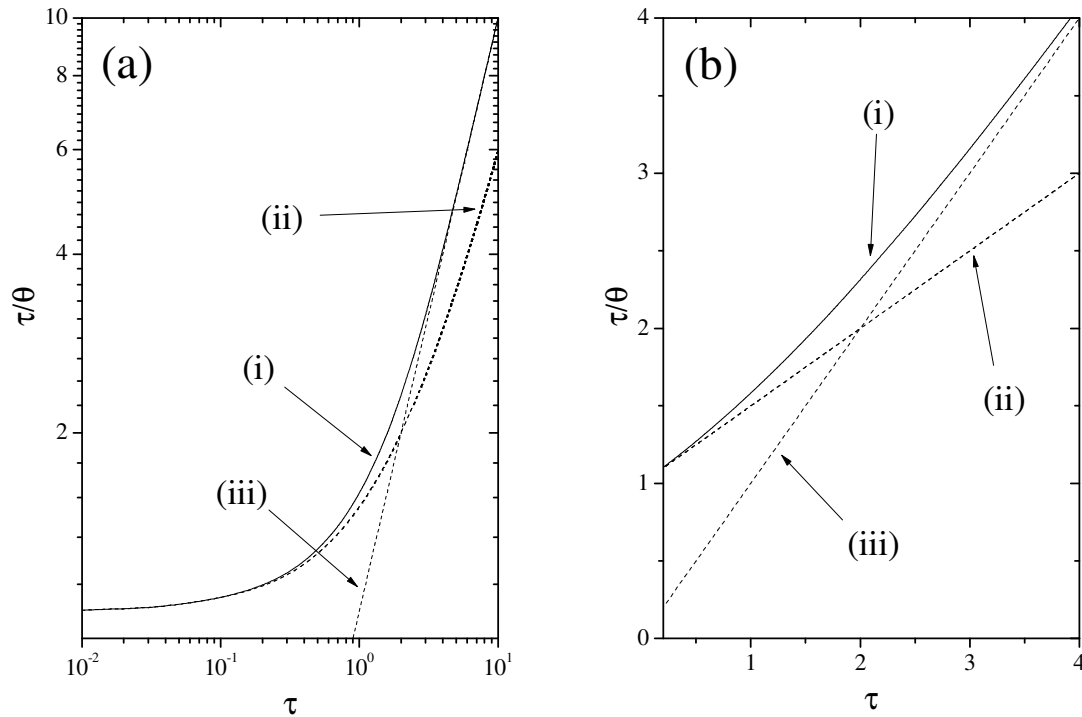


Figura 4.3: (a) Visão global de τ/θ em função de τ para cinética de pseudo-primeira-ordem. (b) τ/θ em função de τ para cinética de pseudo-primeira-ordem na região onde a solução exata para cinética de pseudo-primeira-ordem não tende para aproximação de tempos longos nem para aproximações de tempos curtos. Linha contínua (i): Solução exata [Equação (4.30)]. Linha pontilhada (ii): Aproximação para tempos curtos [Equação (4.38)]. Linha pontilhada (iii): Aproximação para tempos longos [Equação (4.31)].

4.2.1.3.2 Cinética de pseudo- n -ordem

A **Figura 4.4** (a) mostra um gráfico de τ/θ em função de τ representado pela Equação (4.30), como também a aproximação para tempos longos [Equação (4.31)], e aproximação para tempos curtos [Equação (4.37)], para uma cinética de adsorção de pseudo- n -ordem com $n=4$. Esta escolha de pseudo-ordem é interessante porque está distante de $n=2$, resultando em desvios a partir de relações puramente lineares entre τ/θ e τ , como observado em princípio para cinética de pseudo-segunda-ordem. Conseqüentemente, mostra um comportamento τ/θ característico para a região de transição entre tempos curtos e longos. A região em que nenhuma das aproximações

aplicadas para a curva exata é expandida na **Figura 4.4** (b): novamente, pode ser visto que o pesquisador poderia perfeitamente interpretar o dado experimental como parte de uma relação linear entre τ/θ e τ e calcular k_2 e q_E para uma pseudo-segunda-ordem, o que poderia resultar em um artefato experimental.

Como uma conclusão de toda essa argumentação, pode-se dizer que somente um aparente gráfico linear de $\frac{t}{q} \times t$, em nenhuma ocasião, deverá ser usado para afirmar que a cinética de adsorção é de pseudo-segunda-ordem. Portanto, um modelo de pseudo-ordem para ser ajustado a algum dado experimental deverá fazê-lo através de uma regressão não-linear (sendo o modelo de pseudo-primeira-ordem, pseudo-segunda-ordem e pseudo- n -ordem). Na próxima Subseção, os resultados de regressão não-linear do modelo cinético de pseudo- n -ordem serão mostrados.

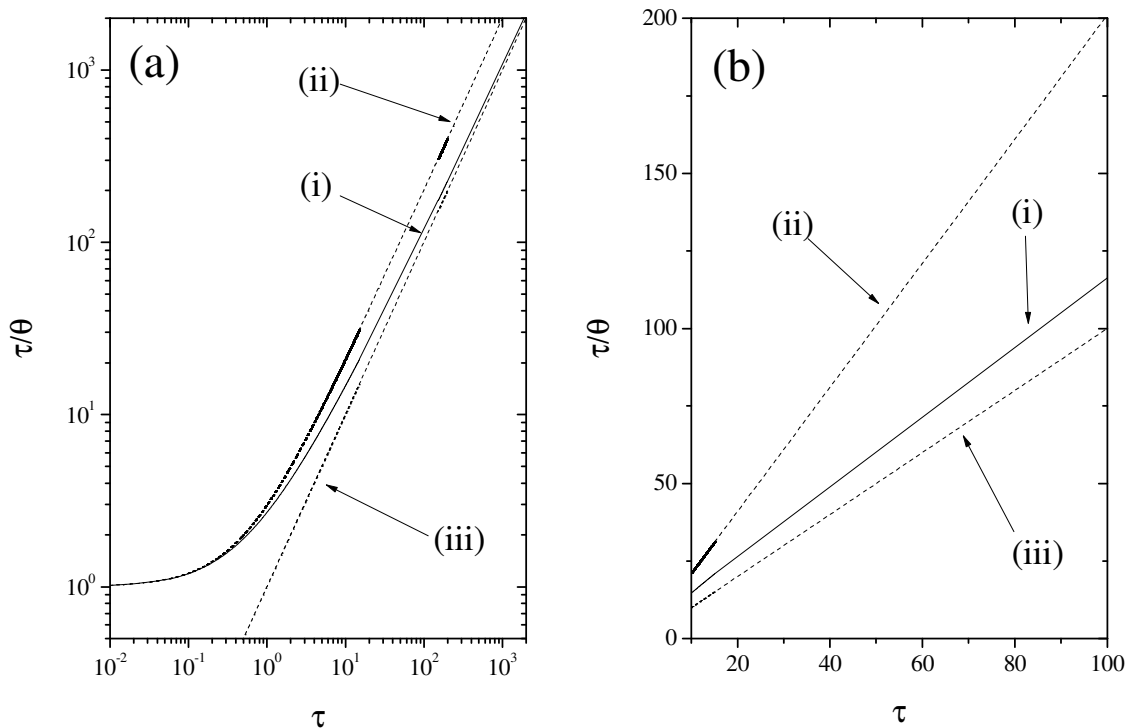


Figura 4.4: (a) Visão global de τ/θ em função de τ para cinética de pseudo- n -ordem ($n = 4$). (b) τ/θ em função de τ para cinética de pseudo- n -ordem ($n = 4$) na região onde a solução exata não tende para aproximação de tempos longos nem para aproximações de tempos curtos. Linha contínua (i): solução exata [Equação (4.32)]. Linha pontilhada (ii): Aproximação para tempos curtos [Equação (4.42)]. Linha pontilhada (iii): Aproximação para tempos longos [Equação (4.33)].

4.2.2 Dados de regressão não-linear para cinética de pseudo- n -ordem

A **Figura 4.5** mostra a dependência entre a concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua (C_E), a pseudo-ordem (n), a constante da taxa de adsorção (k_n) e a concentração inicial da solução de tetraciclina (C_0), para um conteúdo de quitosana na dispersão fixado em $w_c = (5,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$. Pode ser visto claramente que o aumento na concentração inicial de tetraciclina acarreta três efeitos:

- O aumento do valor de C_E [**Figura 4.5** (a)]. Pode ser esperado como resultado de um equilíbrio dinâmico entre a tetraciclina em solução e a tetraciclina na superfície da quitosana: com esse aumento, a quantidade de tetraciclina adsorvida em equilíbrio aumenta também.
- A pseudo-ordem da cinética de adsorção aumenta [**Figura 4.5** (b)]. Em um trabalho anterior, foi mostrado que, quando o corante alaranjado de metila é adsorvido em partículas de quitosana, a pseudo-ordem de adsorção é dependente da razão entre sítios ativos de adsorção no adsorvente e moléculas de adsorvato.¹¹¹ Quando a concentração de tetraciclina diminui, a ordem aparente diminui, tendendo a 1. No entanto, quando a concentração do adsorvato tende a 0, há uma imitação do comportamento de sistemas com um grande número de sítios de adsorção, tal como o carbono ativado.²³⁵ Adicionalmente, pseudo-ordens de reação maior que 16, como observado nessa figura, indicam que a “visão de taxa de colisão” empregada na cinética química básica deve ser considerada associada à difusão intraparticular, como demonstrado em um trabalho anterior.¹¹⁰
- A constante da taxa de adsorção aumentou [**Figura 4.5** (c)]. Isto é esperado, visto que, como geralmente $0 < q(t) - q_E < 1$, quando n aumenta, k_n deverá aumentar exponencialmente, a fim de que se aplique a Equação (4.20).

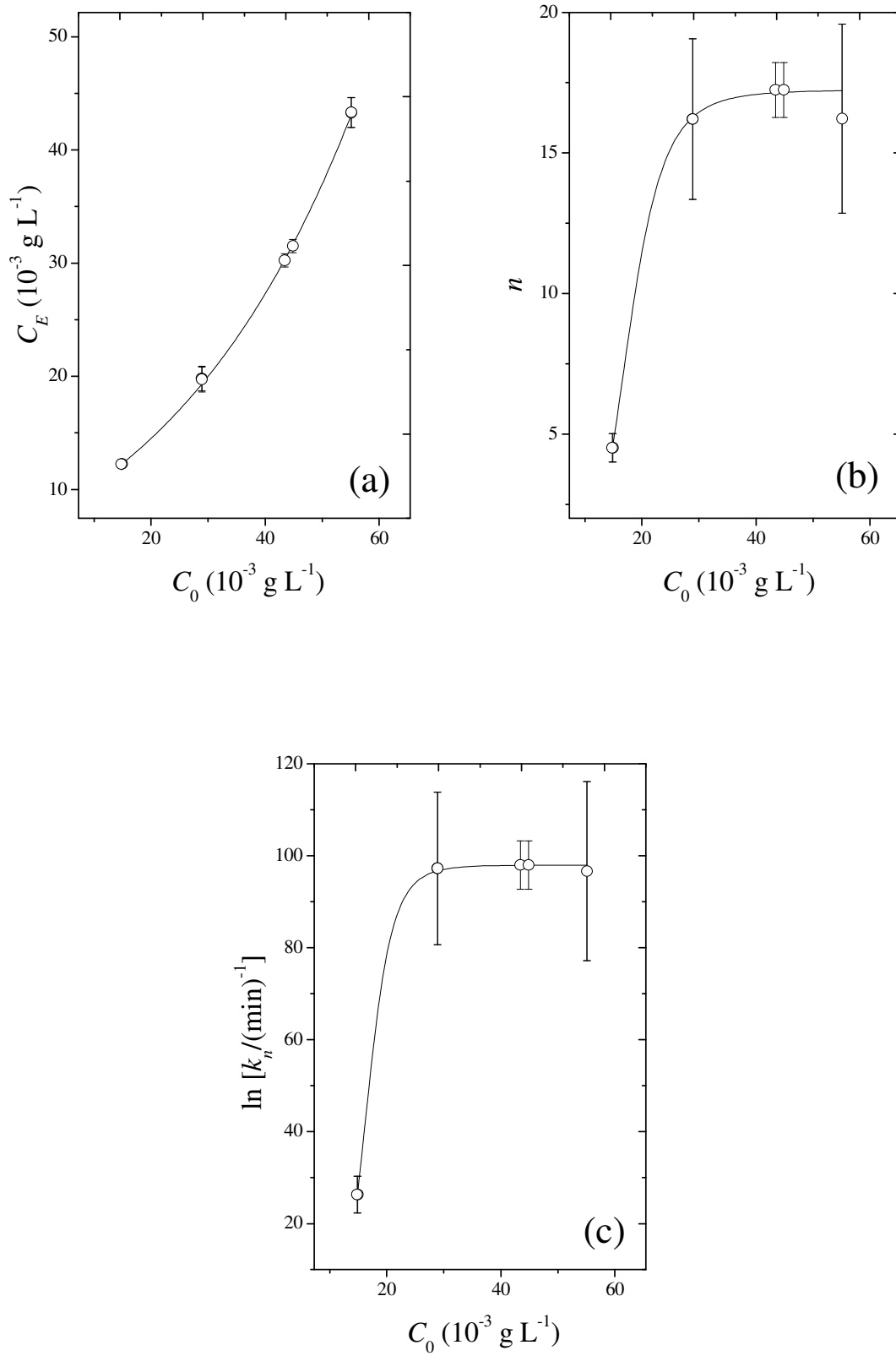


Figura 4.5: Parâmetros relacionados na Equação (3.7) em função de C_0 para dispersões com $w_c = (5,00 \pm 0,01) \text{ g L}^{-1}$: (a) C_E ; (b) n ; (c) k_n .

A **Figura 4.6**, mostra como os parâmetros variaram quando o conteúdo de quitosana (w_c) foi variado, para uma concentração inicial de tetraciclina na fase contínua fixada em $C_0 = (0,0556 \pm 0,008) \text{ g L}^{-1}$. Neste caso as principais observações foram:

- Como esperado, um aumento em w_c mudou o equilíbrio dinâmico na direção da retirada de moléculas de tetraciclina da fase contínua, diminuindo C_E [**Figura 4.6 (a)**].
- Para surpresa, n e k_n não apresentaram mudanças quando w_c aumentou [**Figura 4.6 (b)** e **Figura 4.6 (c)**]. No caso da tetraciclina, arruína o argumento que a pseudo-ordem é dependente da razão entre o número de sítios de adsorção e de moléculas de tetraciclina na fase contínua. De outro lado, reforça a descrição de que a cinética de pseudo-ordem é dependente somente do número de sítios ativos por massa de adsorvente.

É necessário, portanto, explicar porque os parâmetros cinéticos são dependentes somente da concentração de tetraciclina. Para fazer isso, primeiro de tudo tem que se ter em mente que a tetraciclina está na forma de cloridrato, aqui descrito, para uma finalidade de simplificação, como H-Tetraciclina⁺. Como proposto na **Figura 4.7**, primeiro ocorre a desprotonação da tetraciclina, seguido pela protonação dos grupos amino presentes na superfície das partículas de quitosana. Coincidentemente, a tetraciclina desprotonada é adsorvida na superfície da quitosana através de interações baseadas em ligações de hidrogênio, dipolos permanentes e induzidos. A possibilidade de interações puramente eletrostáticas neste estágio não pode ser excluída, visto que a tetraciclina também existe na sua forma zwitteriônica na faixa de pH registrada neste estudo (6,1 a 6,9) (**Figura 4.8**).^{9, 10, 236} Como a quitosana é protonada, as interações inter e intramoleculares são quebradas, resultando em um aumento de aglomerados de água dentro das partículas e, com isso, o tamanho e o número de poros aquosos foram aumentados. Isso acarreta uma rápida cinética de sorção, o que explica a forte dependência dos parâmetros cinéticos somente com a concentração de tetraciclina.

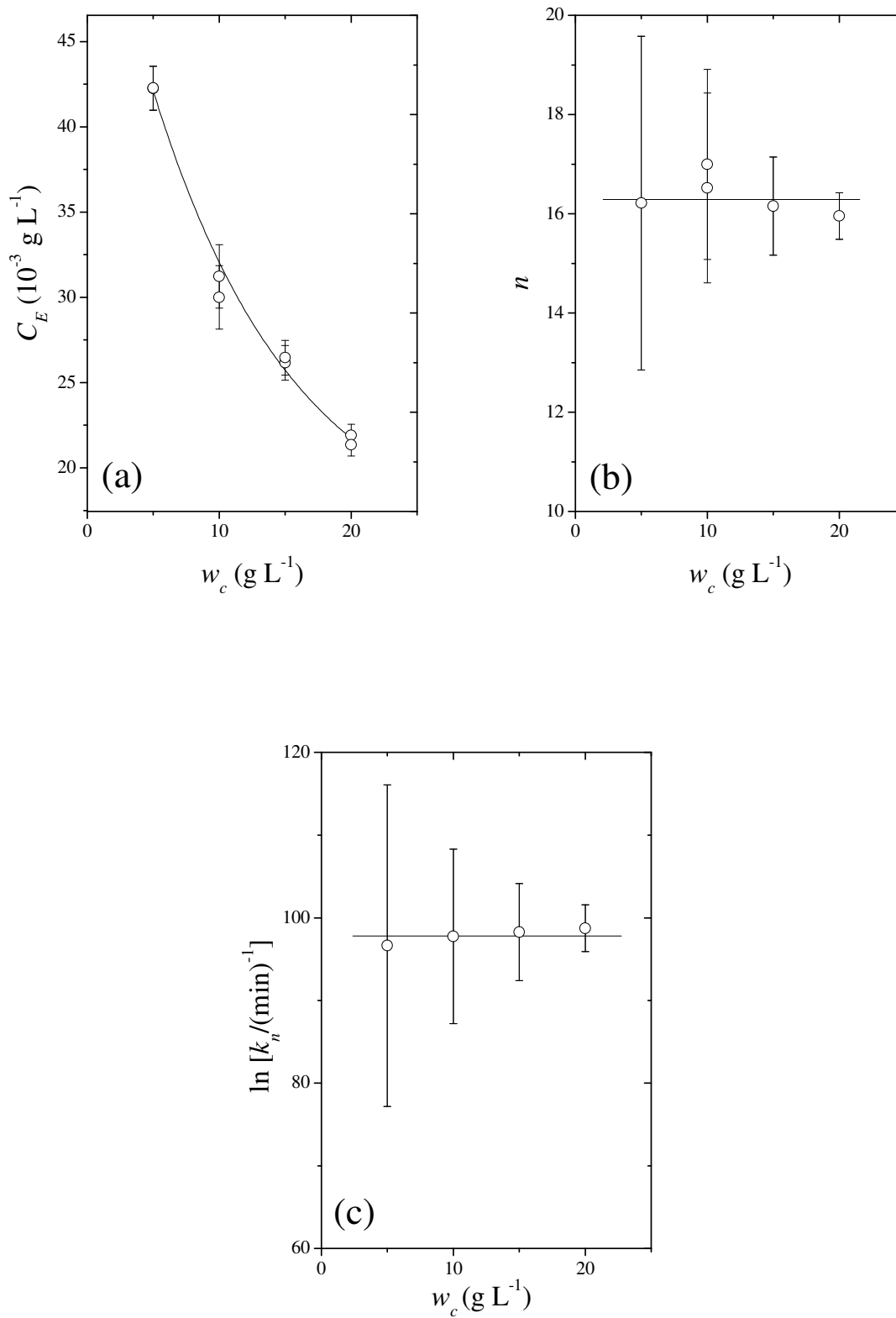


Figura 4.6: Parâmetros relacionados na Equação (3.7) em função de w_c para dispersões com $C_0 = (0,0556 \pm 0,008)$ g L⁻¹: (a) C_E ; (b) n ; (c) k_n .

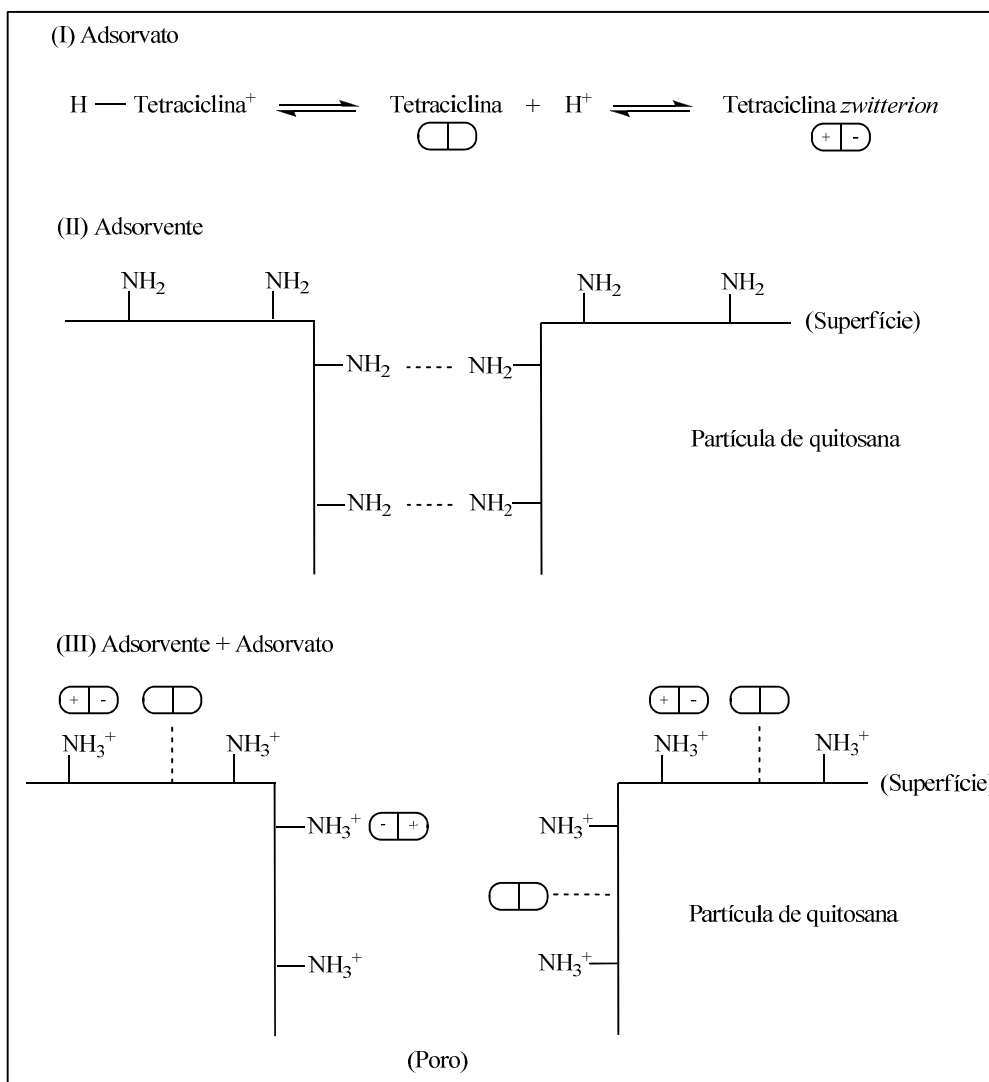


Figura 4.7: Esquema apresentando um mecanismo de sorção de tetraciclina em partículas de quitosana.

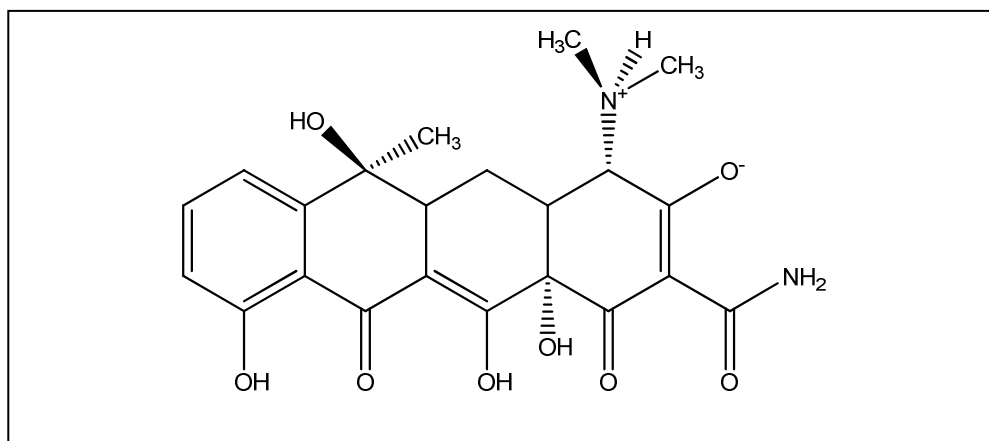


Figura 4.8: Estrutura zwitteriônica da tetraciclina.¹⁰

Quando foi destacado que a protonação da superfície da quitosana poderia aumentar sua porosidade, este aumento influenciaria a ocorrência de difusão intraparticular. Este processo também está relacionado aos valores elevados de pseudo-ordens encontrados nos experimentos.¹¹⁰ Portanto, na próxima Subseção será usado o modelo de difusão intraparticular para tentar entender e quantificar a sua influência no mecanismo de sorção.

4.2.3 Papel da difusão intraparticular

O emprego da Equação (3.16) também rendeu uma boa correlação com os dados experimentais. A curva resultante representou os dados experimentais perfeitamente, tal como foi observado para o modelo de pseudo- n -ordem, previamente mostrado na **Figura 4.2**. A **Figura 4.9** mostra a dependência de k_D e m quando C_0 e w_c foram variados. As seguintes considerações podem ser feitas a partir da análise dessa figura:

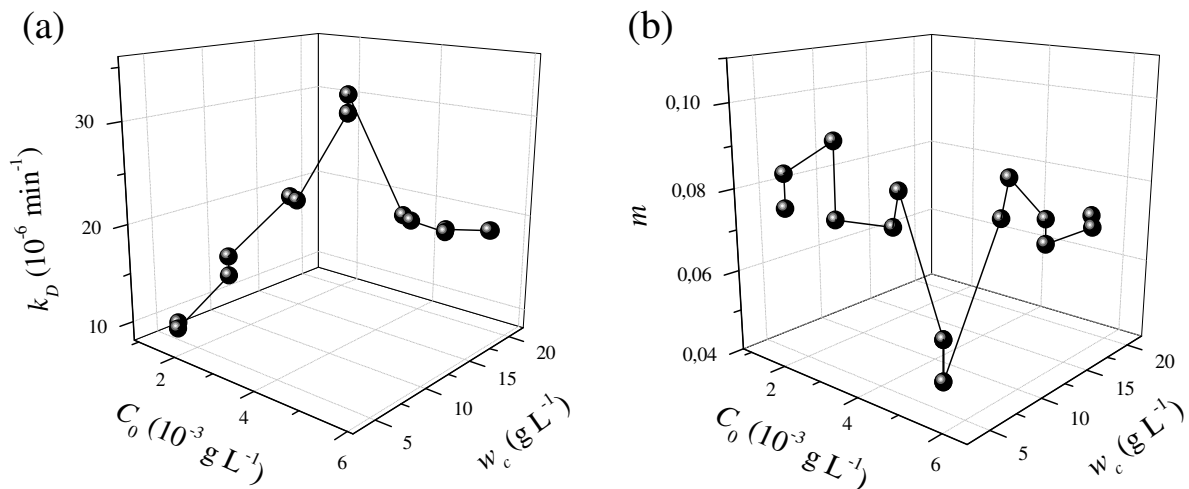


Figura 4.9: Parâmetros relatados na Equação (3.16) em função de C_0 e w_c : (a) k_D ; (b) m .

- k_D aumentou, quando C_0 foi aumentado [Figura 4.9 (a)]. Isto pode estar ligado ao aumento no número de sítios de adsorção, devido ao aumento da porosidade, quando a quitosana é protonada. Como há uma elevada quantidade de moléculas de tetraciclina uniformemente distribuídas na fase contínua, há também uma alta taxa de colisão entre estas moléculas e os sítios de adsorção nas partículas, contribuindo também para um aumento de k_D .
- k_D diminuiu, quando w_c foi aumentado [Figura 4.9 (a)]. Como a concentração de partículas foi aumentada, a quitosana poderá ter ficado menos protonada, resultando em uma menor porosidade e menor quantidade de sítios de adsorção. A respeito do aumento na taxa de colisão, o aumento no número de partículas não deverá contribuir para seu aumento, como no caso do aumento da concentração de tetraciclina, devido às seguintes razões: (1) deverá haver uma diminuição no número de sítios ativos por partícula; e (2) os sítios ativos não deverão estar uniformemente distribuídos dentro da dispersão (eles deverão estar concentrados na superfície das partículas), o que deverá resultar em um menor aumento na possibilidade de colisões entre moléculas de tetraciclina e sítios de adsorção.
- m diminuiu, quando C_0 foi aumentado [Figura 4.9 (b)]. É consistente com uma diminuição na importância de difusão intraparticular, ligada com o aumento nos sítios de adsorção na superfície.
- m aumentou, quando w_c foi aumentado [Figura 4.9 (b)]. As características de difusão tornam-se mais evidentes. Menores poros devem ser consequência da diminuição da porosidade, favorecendo uma lenta difusão (fator determinante da taxa de sorção).

4.3 ESTUDOS DE EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO DE TETRACICLINA EM PARTÍCULAS DE QUITOSANA

A Figura 4.10 mostra os dados relacionados à adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana. Pode-se observar nessa figura que o aumento na concentração

inicial de tetraciclina, C_0 , favoreceu o processo de adsorção e o aumento em q_E foi bastante pronunciado para valores acima de $1,2 \text{ g L}^{-1}$.

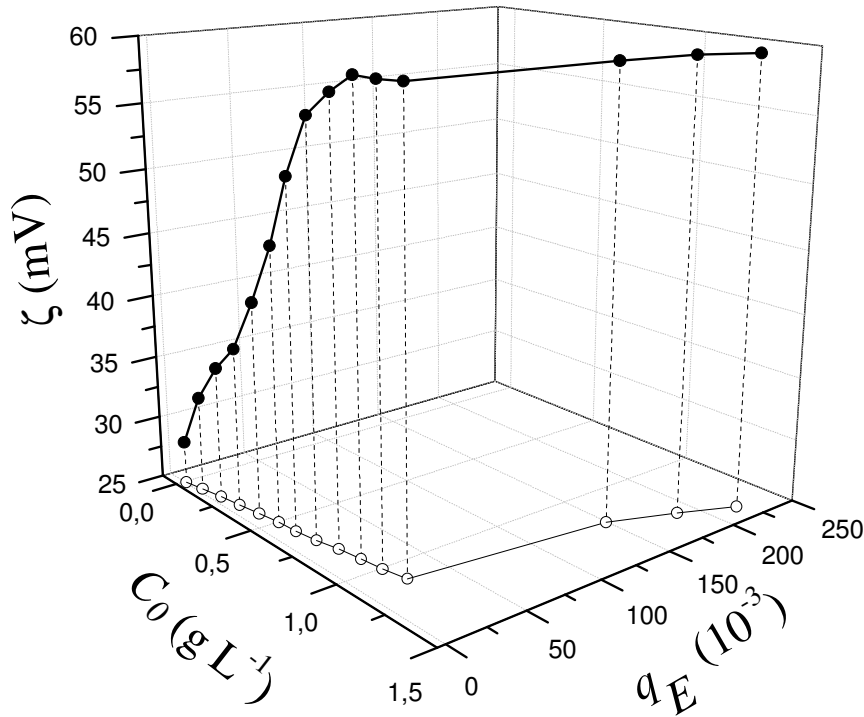


Figura 4.10: Quantidade em massa de tetraciclina adsorvida por massa de quitosana em equilíbrio, q_E , e potencial zeta, ζ , em função da concentração inicial de tetraciclina, C_0 .

A fim de averiguar o papel das interações eletrostáticas no processo de adsorção da tetraciclina, foi realizada uma análise da carga superficial das partículas durante o processo de adsorção, de modo a se obter um mecanismo mais definido de adsorção.

A **Figura 4.10** também mostra o potencial zeta, ζ , das partículas de quitosana nas mesmas condições da análise anterior. Pode-se ver que as partículas apresentaram carga positiva na faixa de pH registrada neste estudo (5,1 a 6,8), o que era esperado, devido à protonação de grupos amino da quitosana. Com o aumento da concentração inicial de tetraciclina, e conseqüente diminuição do pH do meio, a carga superficial tendeu a valores mais positivos, o que pode ser explicado pelo aumento do número de grupos amino protonados tanto na quitosana como na tetraciclina.¹⁹ Contudo, há a formação de um platô a partir de $C_0 = 0,9 \text{ g L}^{-1}$. Isto provavelmente está relacionado a uma saturação dos sítios de adsorção presentes na superfície da partícula.

Ao comparar os resultados de q_E com os resultados de ζ na **Figura 4.10**, pode-se notar que mesmo nessa região de platô houve um aumento da quantidade de fármaco adsorvido. Como já mencionado, o aumento da concentração de tetraciclina pode ter resultado em um aumento no tamanho e no número de poros nas partículas, devido à ruptura de interações inter e intramoleculares na quitosana, ocasionando um processo de absorção. Essa desestruturação das cadeias poliméricas, provavelmente levou a uma disponibilização de mais sítios de adsorção, o que acarretou em um aumento abrupto de interações com a tetraciclina.

Desconsiderando os valores de concentrações iniciais de tetraciclina acima de $1,2 \text{ g L}^{-1}$, as equações de isotermas de adsorção foram analisadas no gráfico q_E em função da concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua, C_E , (**Figura 4.11**). Os dados experimentais foram melhor descritos pela Equação da isoterma de Freundlich [Equação (2.3)]. Os outros modelos de isotermas analisados (Langmuir, Redlich-Peterson e Freundlich-Langmuir) apresentaram valores de coeficientes de correlação menores, portanto, neste estudo, foi dada importância ao modelo de Freundlich. Os valores dos parâmetros da Equação (2.3) estão apresentados na **Tabela 4.5**. O valor de n_F encontrado ($n_F > 1$) significa uma condição propícia para a reação de adsorção. A isoterma de Freundlich geralmente caracteriza-se por representar um mecanismo de adsorção física, com formação de multicamadas e, ao contrário da isoterma de Langmuir, não alcança um valor de saturação. Estas características corroboram com o provável mecanismo de adsorção descrito.

Portanto, as partículas de quitosana mostraram ser potencialmente úteis para adsorção/incorporação de tetraciclina e, por apresentarem características catiônicas, para aderirem em superfícies carregadas negativamente, como, por exemplo, a camada mucosa, rica em ácido siálico negativamente carregado.

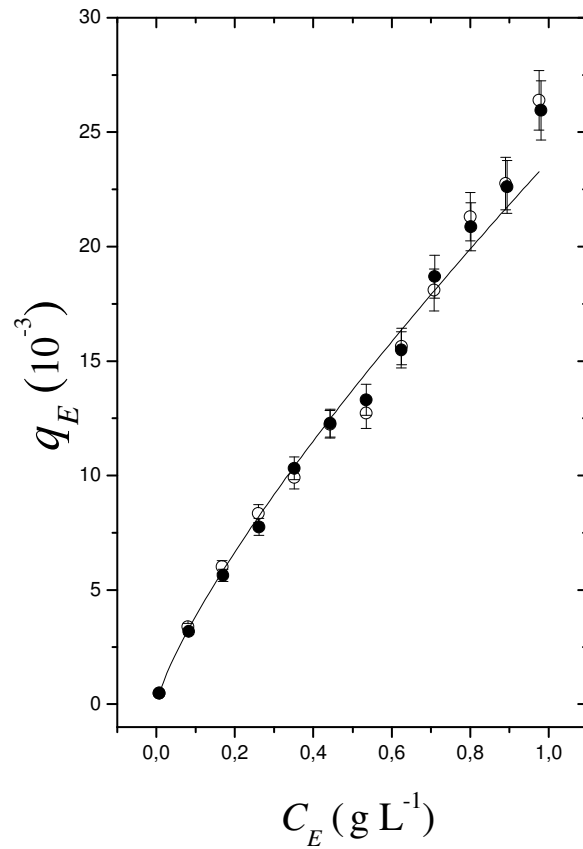


Figura 4.11: Quantidade em massa de tetraciclina sorvida por massa de quitosana em equilíbrio, q_E , em função da concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua, C_E . Linha contínua: Isoterma de Freundlich [Equação (2.3)].

Tabela 4.5: Parâmetros determinados por regressão não-linear a partir dos dados experimentais utilizando a Equação de Freundlich [Equação (2.3)].

Parâmetro	Valor
K_F (10 ⁻³ L g) ^{1/n_F}	23,7 ± 0,4
n_F	1,27 ± 0,01
r^2	0,996

5 CONCLUSÕES

O desenvolvimento de expressões analíticas exatas, associado a uma minuciosa análise de propagação de erro, pode ser usado para obter relações curtas e diretas entre o grau médio de desacetilação da quitosana e dados de titulação condutimétrica e análise elementar. A titulação condutimétrica é um procedimento direto, não requer equipamentos especiais e mostrou-se ser uma técnica adequada para determinação do grau médio de desacetilação da quitosana.

As partículas de quitosana utilizadas neste trabalho mostraram ser bons adsorventes para o fármaco antimicrobiano tetraciclina. O mecanismo de adsorção deste fármaco pode ser descrito pela (i) desprotonação do cloridrato de tetraciclina, seguido pela (ii) contribuição da protonação da quitosana e adsorção do fármaco nas partículas de quitosana. Como também pode ser descrito, pela característica zwitteriônica que a tetraciclina apresenta na faixa de pH do estudo (5,1 a 6,9), o que favoreceu a ocorrência de interações eletrostáticas com o adsorvente. Os experimentos de equilíbrio ajudaram na proposição desse mecanismo de adsorção e a melhor função para descrever esse processo foi a isoterma de Freundlich.

A cinética de adsorção da tetraciclina na quitosana pode ser descrita com sucesso pelos modelos de cinética de pseudo- n -ordem e difusão intraparticular. Contudo, o procedimento de linearização amplamente empregado demonstrou não ser útil para determinar com certeza se a cinética é de pseudo-segunda-ordem. Para dizer a verdade, ela não deveria ser usada, em princípio, em nenhum caso, uma vez que foi demonstrado neste trabalho que até os mecanismos de sorção controlados por difusão intraparticular, identificados pelo valor elevado de pseudo-ordem, podem ser ajustados ao procedimento $t/q \times t$ frequentemente utilizado. Para evitar este problema, até mesmo para demonstrar de forma segura se o sistema segue a cinética de pseudo-segunda-ordem, um dos seguintes procedimentos deverá ser empregado:

- Um gráfico de $q(t)$ em função de t , calculado a partir dos valores de k_2 e q_E obtidos a partir da linearização usando o gráfico $t/q(t) \times t$, e fazer uma comparação dessa curva obtida com os dados experimentais;
- Uma regressão não-linear usando um gráfico $q(t) \times t$ dos dados experimentais, empregando a Equação (4.28) do modelo cinético de pseudo-segunda-ordem.

REFERÊNCIAS

- 1 PEREIRA, D.G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Quím. Nova**, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422007000100029&script=sci_arttext. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1590/S0100-40422007000100029.
- 2 DUMITRIU, S. **Polymeric Biomaterials**. New York: Marcel Dekker, 1993.
- 3 UHRICH, K.E. et al. Polymeric systems for controlled drug release. **Chem. Rev.**, v. 99, n. 11, p. 3181-3198, 1999. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr940351u?prevSearch=%255Btitle%253A%2BPolymeric%2Bsystems%2Bfor%2Bcontrolled%2Bdrug%2Brelease%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1021/cr940351u.
- 4 SIMÓ, C. et al. Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods. **J. Chromatogr. B**, v. 797, n. 1-2, p. 37-49, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6X0P-4967BBV-1&user=687335&coverDate=11%2F25%2F2003&alid=1108046021&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=7220&sort=r&st=4&docanchor=&ct=32&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=7e59271f035a83d5b1fd77e25c3980a9. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S1570-0232(03)00430-6.
- 5 LACHMAN, L. et al. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2.
- 6 OUCHI, T., OHYA, Y. Macromolecular prodrugs. **Prog. Polym. Sci.**, v. 20, n. 2, p. 211-257, 1995. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TX2-3YCDW2Y-N&user=687335&coverDate=12%2F31%2F1995&alid=1106332829&rdoc=28&fmt=high&orig=search&cdi=5578&sort=r&st=4&docanchor=&ct=942&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=7e2688fd31915a21a0510c7868ed8b06. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0079-6700(94)00031-V.
- 7 SINKO, P.J. **Martin: Físico-Farmácia e Ciências Farmacêuticas**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 8 HOPPER, A.V. **Recent Developments in Polymer Research**. New York: Nova Science, 2007.

- 9 GU, C. et al. Complexation of the antibiotic tetracycline with humic acid. **Chemosphere**, v. 66, n. 8, p. 1494-1501, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V74-4M8778G-2&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1106059916&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=f7bf2a0513b4a07c0aa0b98bd3453ac3. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.08.028.
- 10 MORRISON, H. et al. Organic photochemistry. 93. Photochemical and photophysical studies of tetracycline. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 113, n. 21, p. 8110-8118, 1991. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00021a041?prevSearch=%255Btitle%253A%2BPhotochemical%2Band%2Bphotophysical%2Bstudies%2Bof%2Btetracycline%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/ja00021a041.
- 11 EBEWELE, R.O. **Polymer Science and Technology**. Boca Raton: CRC Press, 2000.
- 12 LOPES, C.M. et al. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200003. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1590/S1516-93322005000200003.
- 13 MCGHEE, C.N.J. et al. Locally administered ocular corticosteroids – Benefits and risks. **Drug Safety**, v. 25, n. 1, p. 33-55, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11820911>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 11820911.
- 14 PEREZ, C. et al. Recent trends in stabilizing protein structure upon encapsulation and release from bioerodible polymers. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 54, n. 3, p. 301-313, 2002. Disponível em: <http://www.scopus.com/record/display.url?view=basic&eid=2-s2.0-0036119653&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=omeEcEzR3HZ5xc-I474q8Ve%3a180&sot=q&sdt=b&sl=66&s=TITLE-ABS-KEY-AUTH%28Recent+trends+in+stabilizing+protein+structure%29&relpos=0&relpos=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1211/0022357021778448.
- 15 SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- 16 RANG, H.P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- 17 PAROLO, M.E. et al. Tetracycline adsorption on montmorillonite: pH and ionic strength effects. **Appl. Clay Sci.**, v. 40, n. 1-4, p. 179-186, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V8Y-4PJ6GF2-2&_user=687335&_coverDate=06%2F30%2F2008&_alid=1107918281&_rdoc

- [=1&fmt=high&orig=search&cdi=5883&sort=r&docanchor=&view=c&ct=1&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=2cae3a823edac3dc603a1d228b8088de](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.clay.2007.08.003.
- 18 AMIJI, M.M. Tetracycline-containing chitosan microspheres for local treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Cellulose**, v. 14, n. 1, p. 3-14, 2007. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/r2772h8824h8357j/>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1007/s10570-006-9070-3.
- 19 HEJAZI, R., AMIJI, M. Stomach-specific anti-*H. pylori* therapy. I: preparation and characterization of tetracycline-loaded chitosan microspheres. **Int. J. Pharm.**, v. 235, n. 1-2, p. 87-94, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-44PVM8-6&user=687335&coverDate=03%2F20%2F2002&alid=1106086950&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5069&sort=r&st=4&docanchor=&ct=18&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=08cd690d138230525224d856be6fbf04. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(01)00985-1
- 20 HEJAZI, R., AMIJI, M. Stomach-specific anti-*H. pylori* therapy. II. Gastric residence studies of tetracycline-loaded chitosan microspheres in gerbils. **Pharm. Dev. Technol.**, v. 8, n. 3, p. 253-262, 2003. Disponível em: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a713646523>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1081/PDT-120022154.
- 21 HEJAZI, R., AMIJI, M. Stomach-specific anti-*H. pylori* therapy. Part III: Effect of chitosan microspheres crosslinked on the gastric residence and local tetracycline concentrations in fasted gerbils. **Int. J. Pharm.**, v. 272, n. 1-2, p. 99-108, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-4BHJYNJ-4&user=687335&coverDate=03%2F19%2F2004&alid=1106086950&rdoc=2&fmt=high&orig=search&cdi=5069&sort=r&st=4&docanchor=&ct=18&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=3156669b3a2dafa293e009af4609eaef. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.001.
- 22 PANDIT, N.K. **Introdução às Ciências Farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 23 PRISTA, L.N. et al. **Tecnologia Farmacêutica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996.
- 24 AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- 25 VOIGHT, R., BORNSCHEIN, M. **Tratado de Tecnologia Farmaceutica**. 3. ed. Zaragoza: Editorial Acribia, 1982.

- 26 ANSEL, H.C. et al. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.
- 27 PILLAI, O. et al. Drug delivery: an odyssey of 100 years. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 5, n. 4, p. 439-446, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VRX-43J029Y-J&_user=687335&_coverDate=08%2F01%2F2001&_alid=1106340680&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6246&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=177&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=a4223b26baf68d3690125231f2681dc. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S1367-5931(00)00226-X.
- 28 GENNARO, A.R. et al. **Remington Farmacia**. 17. ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1987.
- 29 PRISTA, L.N. et al. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.
- 30 SUN, Y. et al. Application of artificial neural networks in design of controlled release drug delivery systems. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 55, n. 9, p. 1201-1215, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-496FV12-2&_user=687335&_coverDate=09%2F12%2F2003&_alid=1106243695&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4953&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=814&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=cace00746d060e8958d538d8914b4687. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(03)00119-4.
- 31 VALLE, E.M.M. et al. Drug delivery technologies: The way forward in the new decade. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 48, n. 5, p. 2475-2486, 2009. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie800886m?prevSearch=%255Btitle%253A%2BDrug%2Bdelivery%2Btechnologies%253A%2BThe%2Bway%2Bforward%2Bin%2Bthe%2Bnew%2Bdecade%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1021/ie800886m.
- 32 PILLAI, O., PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 5, n. 4, p. 447-451, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VRX-43J029Y-K&_user=687335&_coverDate=08%2F01%2F2001&_alid=1106344429&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6246&_st=5&_docanchor=&_ct=2&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=6847581c58a38fbc2df122c10ae56a71. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S1367-5931(00)00227-1.
- 33 JONES, D. **Pharmaceutical applications of polymers for drug delivery**. Shrewsbury: iSmithers Rapra, 2004. v. 15.

- 34 LIU, S. et al. Polymer-based therapeutics. **Macromolecules**, v. 2009, n. 1, p. 3-13, 2009. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ma801782q?prevSearch=%255Btitle%253A%2B%2Bpolymer-based%2Btherapeutics%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/ma801782q.
- 35 KIM, S. et al. Engineered polymers for advanced drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 71, n. 3, p. 420-430, 2009. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-4TPF4CW-4&_user=687335&_coverDate=03%2F31%2F2009&_alid=1106270461&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1916&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=78075d237701bf7c622cc5600c1f385d. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.021.
- 36 KIM, I.-Y. et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. **Biotechnol. Adv.**, v. 26, n. 1, p. 1-21, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T4X-4PBDPYX-1&_user=687335&_coverDate=02%2F29%2F2008&_alid=1107712852&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4986&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=1f101c908d4891227780bbe6f2bf5cff. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.biotechadv.2007.07.009.
- 37 WILLIAMS, D.F. **The Williams Dictionary of Biomaterials**. Liverpool: University Press, 1999.
- 38 FOURNIER, E. et al. Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility. **Biomaterials**, v. 24, n. 19, p. 3311-3331, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7WB-48HXWRD-1&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1106045273&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=b100a158620e0328ecf4b28d31e29459. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00161-3.
- 39 SCHAFFAZICK, S.R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Quím. Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422003000500017&script=sci_arttext. Acesso em: 10.1590/S0100-40422003000500017.
- 40 SIEPMANN, J., PEPPAS, N.A. Mathematical modeling of controlled drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 48, n. 2, p. 137-138, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-

- [4TDVMCV-3& user=687335& coverDate=12%2F08%2F2008& alid=1108043849& rdoc=3& fmt=high& orig=search& cdi=5069& sort=r& st=4& docanchor=& ct=3474& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=bb690a820f05fa5b759a066b2bbd6431](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.09.004.
- 41 SIEPMANN, J., GÖPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 48, n. 2-3, p. 229-247, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-430G1HM-7& user=687335& coverDate=06%2F11%2F2001& alid=1106378080& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=143& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=ee09a43ce7901c6a426328d9d04d9527. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00116-8.
- 42 SERSHEN, S., WEST, J. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 54, n. 9, p. 1225-1235, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-46YJ3GH-2& user=687335& coverDate=11%2F05%2F2002& alid=1106371173& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=281& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=9ae56b9f0bf05fba20d215a02d2230bd. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00090-X.
- 43 KOST, J., LANGER, R. Responsive polymeric delivery systems. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 46, n. 1-3, p. 125-148, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-42JYV9B-9& user=687335& coverDate=03%2F01%2F2001& alid=1106280205& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=3165& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=188dc6cb0a8bbb11cceb4a1f1efad730. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(00)00136-8.
- 44 MINKO, T. Soluble polymer conjugates for drug delivery. **Drug Discov. Today: Technol.**, v. 2, n. 1, p. 15-20, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75D6-4GC1RH3-2& user=687335& coverDate=05%2F31%2F2005& alid=1106316581& rdoc=2& fmt=high& orig=search& cdi=13030& sort=r& st=4& docanchor=& ct=4247& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=fe3501041b0abb45073966cdcd3ed040. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ddtec.2005.05.005.
- 45 KOROLKOVAS, A. **Fundamentos de farmacologia molecular:** Base para o planejamento de fármacos. 2. ed. São Paulo: EDART, 1977.

- 46 RINGSDORF, H. Structure and properties of pharmacologically active polymers. **J. Polym. Sci. Symp.**, v. 51, n. S19811, p. 135-153, 1975. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/104073345>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1002/macp.1981.020051981101.
- 47 HOFFMAN, A.S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. **J. Controlled Release**, v. 132, n. 3, p. 153-163, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-4T9VP2M-1&_user=687335&_coverDate=12%2F18%2F2008&_alid=1106133613&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4944&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=5511&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=ad737572ef43856b1bf26bbc355407c8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.08.012.
- 48 PASUT, G., VERONESE, F.M. Polymer-drug conjugation, recent achievements and general strategies. **Prog. Polym. Sci.**, v. 32, n. 8-9, p. 933-961, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TX2-4NWWW66-1&_user=687335&_coverDate=09%2F30%2F2007&_alid=1107923056&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5578&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=76a758951fcf874ddac6735065ac2e0c. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.008.
- 49 VERONESE, F.M., MORPUGO, M. Bioconjugation in pharmaceutical chemistry. **II Farmaco**, v. 54, n. 8, p. 497-516, 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VJ8-3X9YSB2-1&_user=687335&_coverDate=08%2F30%2F1999&_alid=1106169181&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6088&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=145&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=7725dc71869e85cf1fda479cb70e4bae. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0014-827X(99)00066-X.
- 50 KHANDARE, J., MINKO, T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. **Prog. Polym. Sci.**, v. 31, n. 4, p. 359-397, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TX2-4JVSWHC-1&_user=687335&_coverDate=04%2F30%2F2006&_alid=1107709852&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5578&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=23b217c291756b5520f1c372614043f6. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004.
- 51 MAEDA, H. et al., Polymers drugs in the clinical stage: Advantages and prospects. In: KABANOV, A.V., OKANO, T. (ed.). **Challenges in polymer**

- therapeutics:** State of the art and prospects of polymer drugs. New York: Kluwer Academic/Plenum, 2003.
- 52 CHIN, C.M., FERREIRA, E.I. O processo de latenciação no planejamento de fármacos. **Quím. Nova**, v. 22, n. 1, p. 75-84, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40421999000100014. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1590/S0100-40421999000100014.
- 53 CHUNG, M.-C. et al. Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n. 2, p. 155-179, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200004. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1590/S1516-93322005000200004.
- 54 DUCAN, R. et al. Anticancer agents coupled to N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers. I. Evaluation of daunomycin and puromycin conjugates in vitro. **Brit. J. Cancer**, v. 55, n. 2, p. 165-174, 1987. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2002078/?tool=pubmed>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: PMC2002078.
- 55 DUMITRIU, S. **Polymeric Biomaterials**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 2002.
- 56 BRADY, J.E., HUMISTON, G.E. **Química Geral**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos Científicos, 1986. v. 1.
- 57 KOTZ, J.C., TREICHEL JR., P.M. **Química geral e reações químicas**. 5. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005. v. 1.
- 58 NERTZ, P.A., ORTEGA, G.G. **Fundamentos de físico-química: Uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- 59 SARKER, S.D., NAHAR, L. **Química para estudantes de farmácia: Química geral, orgânica e de produtos naturais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- 60 DĄBROWSKI, A. Adsorption - from theory to practice. **Adv. Colloid Interface Sci.**, v. 93, n. 1-3, p. 135-224, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V5F-43X7HD2-5&_user=687335&_coverDate=10%2F08%2F2001&_alid=1106014421&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5785&_sort=d&_st=4&_docanchor=&_ct=3&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=5919c878a20fa14b15900f012be609bb. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0001-8686(00)00082-8.
- 61 ABDEKHODAIE, M.J., WU, X.Y. Drug loading onto ion-exchange microspheres: Modeling study and experimental verification. **Biomaterials**, v.

- 27, n. 19, p. 3652-3662, 2006. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TWB-4JDMV1M-1/2/3a90919d1908d735e97ecf1e2698d140> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.011.
- 62 SOMASUNDARAN, P., Encyclopedia of Surface and Colloid Science. In: MARCHAL-HEUSSLER, L., BARRA, J. (ed.). **Adsorption of drugs**. Boca Raton: CRC Press, 2006.
- 63 FLORENCE, A.T., ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.
- 64 RUTHVEN, D.M. **Fundamentals of adsorption equilibrium and kinetics in microporous solids**. Molecular Sieves - Science and Technology. Heidelberg: Springer Berlin, 2008. v. 7.
- 65 KIM, J.-H. **Advanced pharmaceuticals: Physicochemical principles**. Boca Raton: CRC Press, 2004.
- 66 ALLWOOD, M.C. The adsorption of esters of *p*-hydroxybenzoic acid by magnesium trisilicate. **Int. J. Pharm.**, v. 11, n. 2, p. 101-107, 1982. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-4772HP5-K&_user=687335&_coverDate=06%2F30%2F1982&_alid=1105729418&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5069&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=2554b70306341201bba0747b15d463fc. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0378-5173(82)90046-1.
- 67 ASPINALL, J.D. et al. The effect of low density polyethylene containers on some hospital manufactured eye-drop formulations: sorption of phenyl mercuric acetate. **J. Clin. Hosp. Pharm.**, v. 5, n. 1, p. 21-30, 1980. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119858540>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1111/j.1365-2710.1980.tb00945.x.
- 68 JØRGENSEN, S.E., HALLING-SØRENSEN. Drugs in the environment. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 691-699, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V74-3YGDFN6-2X&_user=687335&_coverDate=04%2F30%2F2000&_alid=1107684225&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5832&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=41328e632a96f53319fe30f0901da2de. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0045-6535(99)00438-5.
- 69 KLÜMMERER, K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to the other sources - a review. **Chemosphere**, v. 45, n. 6-7, p. 957-969, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V74-441N7NH-

- [14&_user=687335&_coverDate=11%2F30%2F2001&_alid=1107717555&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5832&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=2712400fa064a5bb355e2d764cbcee0b](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TCR-45C1T7R-1&_user=687335&_coverDate=11%2F30%2F2001&_alid=1107717555&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5832&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=2712400fa064a5bb355e2d764cbcee0b). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0045-6535(01)00144-8.
- 70 HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicol. Letters**, v. 131, n. 1-2, p. 5-17, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TCR-45C1T7R-1&_user=687335&_coverDate=05%2F10%2F2002&_alid=1106083956&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5177&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=667ee631a03f05b3420a61a7390b15ef. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-4274(02)00041-3.
- 71 RUDZINSKI, W., PLAZINSKI, W. Theoretical description of the kinetics of solute adsorption at heterogeneous solid/solution interfaces on the possibility of distinguishing between the diffusional and the surface reaction kinetics models. **Applied Surf. Sci.**, v. 253, n. 13, p. 5827-5840, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THY-4MNR0G4-W&_user=687335&_coverDate=04%2F30%2F2007&_alid=1108000989&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5295&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=68&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=d1b5c3f6b777602559c067fc8db4f84c. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.apsusc.2006.12.038.
- 72 HO, Y.S., MCKAY, G. Correlative biosorption equilibria model for a binary batch system. **Chem. Eng. Sci.**, v. 55, n. 4, p. 817-825, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFK-3XSJRS5-B&_user=687335&_coverDate=02%2F29%2F2000&_alid=1106129567&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5229&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=17&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=0e62cff8125f68f7b7afab49e0a526b8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0009-2509(99)00372-3.
- 73 LIMOUSIN, G. et al. Sorption isotherms: A review on physical bases, modeling and measurement. **Applied Geochem.**, v. 22, n. 2, p. 249-275, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VDG-4MD4667-2&_user=687335&_coverDate=02%2F28%2F2007&_alid=1107865995&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5982&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=c832d033022298bc9f8bb694cb43b5ea. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.apgeochem.2006.09.010.

- 74 CHIOU, C.T. **Partition and adsorption of organic contaminants in environmental systems**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2002.
- 75 LANGMUIR, I. The constitution and fundamental properties of solids and liquids. Part I. Solids. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 38, n. 11, p. 2221-2295, 1916. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja02268a002?prevSearch=%255Btitle%253A%2BThe%2Bconstitution%2Band%2Bfundamental%2Bproperties%2Bof%2Bsolids%2Band%2Bliquids%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/ja02268a002.
- 76 LACHMAN, L. et al. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1.
- 77 BARET, J.F. Kinetics of adsorption from a solution. Role of the diffusion and the adsorption-desorption antagonism. **J. Phys. Chem.**, v. 72, n. 8, p. 2755-2758, 1968. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100854a011>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1021/j100854a011.
- 78 HALL, K.R. et al. Pore- and solid-diffusion kinetics in fixed-bed adsorption under constant-pattern conditions. **Ind. Eng. Chem. Fund.**, v. 5, n. 2, p. 212-223, 1966. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/i160018a011>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1021/i160018a011.
- 79 HO, Y.S. et al. Equilibrium sorption isotherm for metal ions on tree fern. **Process Biochem.**, v. 37, n. 12, p. 1421-1430, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THB-45BHFS0-1&_user=687335&_coverDate=07%2F31%2F2002&_alid=1106124070&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5278&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=329&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=e4fb9c1045e3b60a0b4a56c8ea8e5f43. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0032-9592(02)00036-5.
- 80 NGAH, W.S.W. et al. Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) on chitosan and chitosan/PVA beads. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 34, n. 3, p. 155-161, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7J-4CMYV8F-1&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1107914782&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=84c5f7af94790c1450b480bfd946a699. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2004.03.001.
- 81 SAKKAYAWONG, N. et al. Adsorption mechanism of synthetic reactive dye wastewater by chitosan. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 286, n. 1, p. 36-42, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WHR-4FTOP42-3&_user=687335&_coverDate=06%2F01%2F2005&_alid=1106362196&_rdoc

- [=1&fmt=high&orig=search&cdi=6857&sort=r&st=4&docanchor=&ct=400&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=3c1e76dcd2d3c0a678884e48d1519391](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jcis.2005.01.020.
- 82 HASAN, M. et al. Adsorption of reactive dye onto cross-linked chitosan/oil palm ash composite beads. **Chem. Eng. J.**, v. 136, n. 2-3, p. 164-172, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFJ-4NBBYY1-D&user=687335&rdoc=1&fmt=&orig=search&sort=d&docanchor=&view=c&searchStrId=1106074718&rerunOrigin=google&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=0a924080d49abafeed86e483e1155f41. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ccej.2007.03.038.
- 83 NGAH, W.S.W., FATINATHAN, S. Chitosan flakes and chitosan-GLA beads for adsorption of p-nitrophenol in aqueous solution. **Colloid Surf. A**, v. 277, n. 1-3, p. 214-222, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFR-4J2M4BM-5&user=687335&coverDate=04%2F05%2F2006&alid=1106324287&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5233&sort=r&st=4&docanchor=&ct=16&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=127980502f076cdf3866cfb21581f702. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.colsurfa.2005.11.093.
- 84 LIANG, Z.P. et al. Equilibrium and kinetic modeling of adsorption of urea nitrogen onto chitosan coated dialdehyde cellulose. **Process Biochem.**, v. 40, n. 10, p. 3218-3224, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THB-4G7JXTW-4&user=687335&coverDate=10%2F31%2F2005&alid=1112376831&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5278&sort=r&st=4&docanchor=&ct=9&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=b26b9d5fe818d9ad2e4bf17006a01833. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1016/j.procbio.2005.03.041.
- 85 SHAW, D.J. **Introduction to Colloid and Surface Chemistry**. 4. ed. London: Butterworth Heinemann, 1992.
- 86 SAHA, T.K. et al. Mechanisms and kinetics of trisodium 2-hydroxy-1,1'-azonaphthalene-3,4',6-trisulfonate adsorption onto chitosan. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 286, n. 2, p. 433-439, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WHR-4FNNC6T-9&user=687335&coverDate=06%2F15%2F2005&alid=1106362627&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=6857&sort=r&st=4&docanchor=&ct=5&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=abfbc0e39acf5b55ebdde8485c14a1ba. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jcis.2005.01.037.

- 87 MORAIS, W.A. **Estudos de sorção de um corante aniônico modelo em partículas de quitosana reticulada**. 2007. 107 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.
- 88 REDLICH, O., PETERSON, D.L. A useful adsorption isotherm. **J. Phys. Chem.**, v. 63, n. 6, p. 1024-1029, 1959. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j150576a611?prevSearch=%255Btitle%253A%2BA%2Buseful%2Badsorption%2Bisotherm%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/j150576a611.
- 89 GUIBAL, E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. **Separ. Purif. Technol.**, v. 38, n. 1, p. 43-74, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THJ-4B8BYMC-2&_user=687335&_coverDate=07%2F15%2F2004&_alid=1107637722&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5284&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=3&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=c4a6d8a37ee1c60237801efd50d95e1f. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.seppur.2003.10.004.
- 90 MORAIS, W.A. et al. Dye-chitosan interactions and dependence of Gibbs free energy of adsorption on adsorbate surface excess. **Int. J. Chem. Eng.**, v. 1, n. 2-3, p. 121-132, 2008. Acesso em: 24 nov. 2009.
- 91 SPARKS, D.L. **Kinetics of Soil Chemical Processes**. San Diego: Academic Press, 1989.
- 92 KHRAISHED, M.A.M. et al. Elucidation of controlling steps of reactive dye adsorption on activated carbon. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 41, n. 6, p. 1651-1657, 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie000942c>. Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1021/ie000942c.
- 93 CRINI, G., BADOT, P.-M. Application of chitosan, a natural aminopolysaccharide, for dye removal from aqueous solutions by adsorption processes using batch studies: A review of recent literature. **Prog. Polym. Sci.**, v. 33, n. 4, p. 399-447, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TX2-4R53R81-1&_user=687335&_coverDate=04%2F30%2F2008&_alid=1112377790&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5578&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=16&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=b8fa325b753465af8705720a46f67d6. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1016/j.propolymsci.2007.11.001.
- 94 RUDZINSKI, W., PLAZINSKI, W. Kinetics of solute adsorption at solid/solution interfaces: On the special features of the initial adsorption kinetics. **Langmuir**, v. 24, n. 13, p. 6738-6744, 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la800743a?prevSearch=%255Btitle%253A>

- [%2BKinetics%2Bof%2Bsolute%2Badsorption%2Bat%2Bsolid%252Fsolution%2Binterfaces%253A%2BOn%2Bthe%2Bspecial%2Bfeatures%2Bof%2Bthe%2Binitial%2Badsorption%2Bkinetics%255D&searchHistoryKey=](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/la800743a.
- 95 HO, Y.S. Comment on equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper(II) on chitosan and chitosan/PVA beads. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 38, n. 2, p. 148-149, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7J-4JBB30B-5&user=687335&rdoc=1&fmt=&orig=search&sort=d&docanchor=&view=c&searchStrId=1106119231&rerunOrigin=google&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=74592e111baf80f2b780af32d1c4af64. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2006.02.010.
- 96 AHMAD, A.L. et al. Adsorption of residue oil from oil mill effluent using powder and flake chitosan: Equilibrium and kinetic studies. **Water Res.**, v. 39, n. 12, p. 2483-2494, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V73-4GGXX7M-1&user=687335&coverDate=07%2F31%2F2005&alid=1112378809&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5831&sort=r&st=4&docanchor=&ct=12&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=7602c24c59dff280a6e54f6bc9d16330. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1016/j.watres.2005.03.035.
- 97 HO, Y.S. Comments on "Chitosan functionalized with 2[-bis-(pyridylmethyl)aminomethyl]4-methyl-6-formyl-phenol: equilibrium and kinetics of copper (II) adsorption". **Polymer**, v. 46, n. 5, p. 1451-1452, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TXW-4F6CRDM-2&user=687335&coverDate=02%2F14%2F2005&alid=1106119573&rdoc=2&fmt=high&orig=search&cdi=5601&sort=r&st=4&docanchor=&ct=6&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=70bf991ed46502b39fdac5525aeb1e5a. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.polymer.2004.11.109.
- 98 HO, Y.S., MCKAY, G. Sorption of dye from aqueous solution by peat. **Chem. Eng. J.**, v. 70, n. 2, p. 115-124, 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TFJ-4GYNNGS-4/2/55ee9c6c3a9f73e3c191d4e3f0c041b1> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0923-0467(98)00076-1.
- 99 HO, Y.S., MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process Biochem.**, v. 34, n. 5, p. 451-465, 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6THB-3XM8NTF-14/2/a203bab65bd3c0fbb00a904efe054815> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0032-9592(98)00112-5.

- 100 HO, Y.S., MCKAY, G. A kinetic study of dye sorption by biosorbent waste product pith. **Resour. Conserv. Recy.**, v. 25, n. 3-4, p. 171-193, 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VDX-3W0871B-1/2/921b90b25efbe8e43e5c7c3fcbe4d440> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0921-3449(98)00053-6.
- 101 HO, Y.S., MCKAY, G. The sorption of lead(II) ions on peat. **Water Res.**, v. 33, n. 2, p. 578-584, 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V73-3VGK7KC-2F/2/1ad212a2a325f9d3351737925c534a70> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0043-1354(98)00207-3.
- 102 HO, Y.S. et al. Kinetic studies of competitive heavy metal adsorption by sphagnum moss peat. **Environ. Technol.**, v. 17, n. 1, p. 71-77, 1996. Disponível em: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a794046078>. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1080/09593331708616362.
- 103 HO, Y.S., MCKAY, G. The kinetics of sorption of divalent metal ions onto sphagnum moss peat. **Water Res.**, v. 34, n. 3, p. 735-742, 2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V73-3Y3PT09-4/2/15897791737638bf5b7751f74c071483> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0043-1354(99)00232-8.
- 104 BOUDY, V. et al. Adsorption of an ionizable drug onto microspheres: experimental and modeling studies. **Int. J. Pharm.**, v. 239, n. 1-2, p. 13-22, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7W-45628DP-5/2/db4e94d61061be0bb2c9bcd1b32a8c7a> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00033-9.
- 105 BRIDELLI, M.G. et al. Binding of chemicals to melanins re-examined: Adsorption of some drugs to the surface of melanin particles. **Biophys. Chem.**, v. 119, n. 2, p. 137-145, 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TFB-4H100BC-1/2/59f65be926c1471c3866f7098aeaaadf> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/j.bpc.2005.06.004.
- 106 SEKI, Y., YURDAKOÇ, K. Adsorption of promethazine hydrochloride with KSF montmorillonite. **Adsorption**, v. 12, n. 1, p. 89-100, 2006. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/t702k1184vr22217/?p=9f6e2703760042f89bc77e73d9544a7d&pi=0>. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1007/s10450-006-0141-4.
- 107 MESTRE, A.S. et al. Activated carbons for the adsorption of ibuprofen. **Carbon**, v. 45, n. 10, p. 1979-1988, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TWD-4NYD8TR-2/2/ba096219c1c4ac21ce4efd04d9184d8e> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbon.2007.06.005.
- 108 AKSU, Z., TUNÇ, Ö. Application of biosorption for penicillin G removal: comparison with activated carbon. **Process Biochem.**, v. 40, n. 2, p. 831-847,

2005. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THB-4CGNRWB-3&user=687335&coverDate=02%2F28%2F2005&alid=1112383313&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5278&sort=r&st=4&docanchor=&ct=67&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=61031ce78b81b5d8c623f86f6a6e8a6e. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1016/j.procbio.2004.02.014.
- 109 KUMAR, K.V., SIVANESAN, S. Selection of optimum sorption kinetics: Comparison of linear and non-linear method. **J. Hazard. Mater.**, v. 134, n. 1-3, p. 277-279, 2006. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TGF-4J2M70N-3&user=687335&coverDate=06%2F30%2F2006&alid=1112385268&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5253&sort=r&st=4&docanchor=&ct=1028&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=953b01aba836d826605d35d584a46f45. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jhazmat.2005.11.003.
- 110 MORAIS, W.A. et al. Sorption studies of a model anionic dye on crosslinked chitosan. **Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects**, v. 310, n. 1-3, p. 20-31, 2007. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFR-4NWCQT1-1H&user=687335&coverDate=11%2F15%2F2007&alid=1106317365&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5233&sort=r&st=4&docanchor=&ct=167&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=180ffc0b0c6cbda01864b8ccc534fbc7. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.colsurfa.2007.05.055.
- 111 MORAIS, W.A. et al. Equilibrium and kinetic analysis of methyl orange sorption on chitosan spheres. **Carbohydr. Research**, v. 343, n. 14, p. 2489-2493, 2008. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFF-4SX9G0Y-1&user=687335&coverDate=09%2F22%2F2008&alid=1106319888&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5225&sort=r&st=4&docanchor=&ct=40&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=99869e32c95e2d0dfd745975d053d6b4. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carres.2008.06.024.
- 112 PAUL, W., SHARMA, C.P. Chitosan, a drug carrier for the 21st century: A review. **S.T.P. Pharm. Sci.**, v. 10, n. 1, p. 5-22, 2000. Disponível em:
<http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-0034005095&view=basic&origin=inward&txGid=omeEcEzR3HZ5xc-I474q8Ve%3a2>. Acesso em: 24 nov. 2009.
- 113 ROBERTS, G.A.F. **Chitin Chemistry**. London: The MacMillan Press, 1992.

- 114 SKAJÁK-BRÁEK, G. et al. **Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications**. 4. ed. New York: Elsevier, 1988.
- 115 DODANE, V., VILIVALAM, V.D. Pharmaceutical applications of chitosan. **Pharm. Sci. Technol. Today**, v. 1, n. 6, p. 246-253, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VJY-3TVXR5N-7&_user=687335&_coverDate=09%2F01%2F1998&_alid=1106028770&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6107&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=c8edd56ee90c2a9063a4152dc2d15052. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S1461-5347(98)00059-5.
- 116 LUBBEN, I.M.v.d. et al. Chitosan and its derivatives in mucosal drug and vaccine delivery. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 14, n. 3, p. 201-207, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T25-441N51K-4&_user=687335&_coverDate=10%2F31%2F2001&_alid=1106299858&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4909&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=334&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=af5c4d53de2f473736c5ef316b1178ad. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0928-0987(01)00172-5.
- 117 KAŞ, H.S. Chitosan: properties, preparations and application to microparticulate systems. **J. Microencapsul.**, v. 14, n. 6, p. 689-711, 1997. Disponível em: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a906743704?words=chitosan|properties|preparations|application|microparticulatesystems&hash=3874059144>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.3109/02652049709006820.
- 118 KHOR, E., LIM, L.Y. Implantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**, v. 24, n. 13, p. 2339-2349, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TWB-482G97R-1&_user=687335&_coverDate=06%2F30%2F2003&_alid=1106266971&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=227&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=fdf43bfd9bc4a764a4d940796b5ee473. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00026-7.
- 119 SYNOWIECKI, J., AL-KHATEEB, N.A. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, v. 43, n. 2, p. 145-171, 2003. Disponível em: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a713609611?words=production,properties,some,new,applications,chitin,its,derivatives>. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1080/10408690390826473.
- 120 SCHATZ, C. et al. Typical physicochemical behaviors of chitosan in aqueous solution. **Biomacromolecules**, v. 4, n. 3, p. 641-648, 2003. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm025724c?prevSearch=%255Btitle%253A>

- [%2BTypical%2Bphysicochemical%2Bbehaviors%2Bof%2Bchitosan%2Bin%2Baqueous%2Bsolution%255D&searchHistoryKey=](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/bm025724c.
- 121 POLNOK, A. et al. Influence of methylation process on the degree of quaternization of *N*-trimethyl chitosan chloride. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 77-83, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-49S78BN-2&user=687335&coverDate=01%2F31%2F2004&alid=1107972145&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5027&sort=r&st=4&docanchor=&ct=11879&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=fe76b3e6e1d491c3fac784e49a9c119a. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00151-6.
- 122 HEJAZI, R., AMIJI, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery. **J. Controlled Release**, v. 89, n. 2, p. 1467-1480, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-48CT09D-2&user=687335&coverDate=04%2F29%2F2003&alid=1106086950&rdoc=5&fmt=high&orig=search&cdi=4944&sort=r&st=4&docanchor=&ct=18&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=cc7aa25aa0226bfd95603c4260f111d. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0168-3659(03)00126-3.
- 123 ŞENEL, S., MCCLURE, S.J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 56, n. 10, p. 1467-1480, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-4C2NMV6-1&user=687335&coverDate=06%2F23%2F2004&alid=1106368079&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4953&sort=r&st=4&docanchor=&ct=300&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=033a425b9f7dad1803c8ec59b43e9820. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.addr.2004.02.007.
- 124 SUH, J.K.F., MATTEHEW, H.W.T. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: A review. **Biomaterials**, v. 21, n. 24, p. 2589-2598, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-419JGRF-C&user=687335&coverDate=12%2F15%2F2000&alid=1106246757&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5558&sort=r&st=4&docanchor=&ct=342&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=9d93a01197da34f78c7d1884ebcf0bec. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00126-5.
- 125 BRUGNEROTTO, J. et al. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. **Polymer**, v. 42, n. 8, p. 3569-3580, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TXW-423YK3M-

- [10& user=687335& coverDate=04%2F30%2F2001& alid=1105834402& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5601& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=f b93afaa9ac79ded7dc223ddd4cb404](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0032-3861(00)00713-8.
- 126 KUMAR, M.N.V.R. A review of chitin and chitosan applications. **React. Funct. Polym.**, v. 46, n. 1, p. 1-27, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TY0-41M3H8Y-1& user=687335& coverDate=11%2F30%2F2000& alid=1106282245& rdoc=2& fmt=high& orig=search& cdi=5604& sort=r& st=4& docanchor=& ct=2407& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=f90e5675ac497aabe1404124797023116. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S1381-5148(00)00038-9.
- 127 MUZZARELLI, R.A.A. et al. **Chitin in Nature and Technology**. New York: Plenum Press, 1986.
- 128 SABNIS, S., BLOCK, L.H. Chitosan as an excipient for drug delivery systems: I. Molecular modifications. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 27, n. 3, p. 181-186, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7J-40B847W-1& user=687335& coverDate=06%2F13%2F2000& alid=1108019721& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5060& sort=r& st=4& docanchor=& ct=68& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=f89589a4707917de079aabc56d62a9e0. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0141-8130(00)00118-5.
- 129 ILLUM, L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. **Pharm. Res.**, v. 15, n. 9, p. 1326-1361, 1998. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/x002105g7t772j75/?p=0857c43308bb418ba692404b870e1b76&pi=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1023/A:1011929016601.
- 130 TAN, S.C. et al. The degree of deacetylation of chitosan: advocating the first derivative UV-spectrophotometry method of determination. **Talanta**, v. 45, n. 4, p. 713-719, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THP-3SBNTNW-D& user=687335& coverDate=02%2F28%2F1998& alid=1106202468& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5288& sort=r& st=4& docanchor=& ct=34& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=699ba79f2fa7188c6c14d838d62815f1. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0039-9140(97)00288-9.
- 131 WANG, Q.Z. et al. Protonation constants of chitosan with different molecular weight and degree of deacetylation. **Carbohydr. Polym.**, v. 65, n. 2, p. 194-201, 2006. Disponível em:

- http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-4J9X30J-1&user=687335&rdoc=1&fmt=&orig=search&sort=d&docanchor=&view=c&searchStrId=1106165954&rerunOrigin=google&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=4a7b0aade77182a773110ee0c30fa6a1. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2006.01.001.
- 132 GUPTA, K.C., JABRAIL, F.H. Effects of degree of deacetylation and cross-linking on physical characteristics, swelling and release behavior of chitosan microspheres. **Carbohydr. Polym.**, v. 66, n. 1, p. 43-54, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-4JXY3SW-4&user=687335&coverDate=10%2F05%2F2006&alid=1106070857&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5224&sort=r&st=4&docanchor=&ct=1&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=e555c695e1f9b7419c2505998d27b730. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2006.02.019.
- 133 PRASHANTH, K.V.H. et al. Solid state structure of chitosan prepared under different N-deacetylating conditions. **Carbohydr. Polym.**, v. 50, n. 1, p. 27-33, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-44M2DJH-1&user=687335&coverDate=10%2F01%2F2002&alid=1106349680&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5224&sort=r&st=4&docanchor=&ct=41&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=364ad43374438abab02118ae4710d7af. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0144-8617(01)00371-X.
- 134 KASAAI, M.R. et al. Intrinsic viscosity-molecular weight relationship for chitosan. **J. Polym. Sci. B**, v. 38, n. 19, p. 2591-2598, 2000. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/72516247>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1002/1099-0488(20001001)38:19<2591::AID-POLB110>3.0.CO;2-6.
- 135 LIU, D. et al. Determination of the degree of acetylation of chitosan by UV spectrophotometry using dual standards. **Carbohydr. Res.**, v. 341, n. 6, p. 782-785, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFF-4J6WP9R-2&user=687335&coverDate=05%2F01%2F2006&alid=1106288082&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5225&sort=r&st=4&docanchor=&ct=18&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=2d13740035ea26e2717ad87ef0623c9b. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carres.2006.01.008.
- 136 WU, T., ZIVANOVIC, S. Determination of the degree of acetylation (DA) of chitin and chitosan by an improved first derivative UV method. **Carbohydr. Polym.**, v. 73, n. 2, p. 248-253, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-

- [4R6B2KS-3& user=687335& rdoc=1& fmt=& orig=search& sort=d& docanchor=& view=c& searchStrId=1106160058& rerunOrigin=google& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=97730b3232236ea82f687c11b415d110](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2007.11.024.
- 137 ZHANG, Y. et al. Determination of the degree of deacetylation of chitin and chitosan by X-ray powder diffraction. **Carbohydr. Res.**, v. 340, n. 11, p. 1914-1917, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFF-4GDK9YM-3& user=687335& coverDate=08%2F15%2F2005& alid=1106151852& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5225& sort=r& st=4& docanchor=& ct=192& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=da4931a4892f96e86fdb71eb3946557. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carres.2005.05.005.
- 138 KASAAI, M.R. A review of several reported procedures to determine the degree of *N*-acetylation for chitin and chitosan using infrared spectroscopy. **Carbohydr. Polym.**, v. 71, n. 4, p. 497-508, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-4P8B0T2-2& user=687335& coverDate=03%2F07%2F2008& alid=1106263673& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5224& sort=r& st=4& docanchor=& ct=59& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=4c08889d6ad9ab239ee67172c1ae8e2b. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2007.07.009.
- 139 DUARTE, M.L. et al. An optimised method to determine the degree of acetylation of chitin and chitosan by FTIR spectroscopy. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 31, n. 1-3, p. 1-8, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7J-47F7GXX-1& user=687335& coverDate=12%2F20%2F2002& alid=1106035972& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5060& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=3b277f3a083319073a8449cf770136aa. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0141-8130(02)00039-9.
- 140 SHIGEMASA, Y. et al. Evaluation of different absorbance ratios from infrared spectroscopy for analyzing the degree of deacetylation in chitin. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 18, n. 3, p. 237-242, 1996. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7J-3VWPD2V-C& user=687335& coverDate=04%2F30%2F1996& alid=1108042577& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5060& sort=r& st=4& docanchor=& ct=59& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=295ed1957abe75ace995012f8b78b104. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/0141-8130(95)01079-3.

- 141 JIANG, X. et al. A new linear potentiometric titration method for the determination of deacetylation degree of chitosan. **Carbohyd. Polym.**, v. 54, n. 4, p. 457-463, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-49RCG83-4&_user=687335&_coverDate=12%2F01%2F2003&_alid=1106260183&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5224&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=77&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=c26acf7754523c85bbd9b53f197e6f8d. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2003.05.004.
- 142 GUINESI, L.S., CAVALHEIRO, É.T.G. The use of DSC to determine the acetylation degree of chitin/chitosan samples. **Thermochim. Acta**, v. 444, n. 2, p. 128-133, 2006. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THV-4JRVFRD-3&_user=687335&_coverDate=05%2F15%2F2006&_alid=1106067312&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5292&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=1f1e594b5550930f8bdddced70b38ea4. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.tca.2006.03.003.
- 143 BALÁZS, N., SIPOS, P. Limitations of pH-potentiometric titration for the determination of the degree of deacetylation of chitosan. **Carbohyd. Res.**, v. 342, n. 1, p. 124-130, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFF-4MCDK19-1&_user=687335&_coverDate=01%2F15%2F2007&_alid=1105747811&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5225&_sort=d&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=0759fc335bee22b1adf9a9d440695387. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carres.2006.11.016.
- 144 RAYMOND, L. et al. Degree of deacetylation of chitosan using conductometric titration and solid-state NMR. **Carbohyd. Res.**, v. 246, n. 1, p. 331-336, 1993. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFF-42NJJKH-G4&_user=687335&_coverDate=08%2F17%2F1993&_alid=1106352649&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5225&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=22&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=503d23133ed1b84eb1d48031d974427a. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0008-6215(93)84044-7.
- 145 SANTOS, J.E. et al. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polím. Ciênc. Tecnol.**, v. 13, n. 4, p. 242-249, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282003000400009. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1590/S0104-14282003000400009.

- 146 LIU, W.G., YAO, K.D. Chitosan and its derivatives – a promising non-viral vector for gene transfection. **J. Controlled Release**, v. 83, n. 1, p. 1-11, 2002. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-46NY2ST-2&_user=687335&_coverDate=09%2F18%2F2002&_alid=1106292464&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4944&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=259&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=c18c8c146cb6ad1b5c13056259395f6f. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0168-3659(02)00144-X.
- 147 RINAUDO, M. et al. Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan. **Polymer**, v. 40, n. 25, p. 7029-7032, 1999. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TXW-3X7MC87-G&_user=687335&_coverDate=12%2F31%2F1999&_alid=1107992387&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5601&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=310&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=7f0ead63aad9635005d66cc8b42adf7b. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0032-3861(99)00056-7.
- 148 MERWE, S.M.v.d. et al. Trimethylated chitosan as polymeric absorption enhancer for improved peroral delivery of peptide drugs. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 58, n. 2, p. 225-235, 2004. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-4CDS70R-3&_user=687335&_coverDate=09%2F30%2F2004&_alid=1106307132&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=33&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=35079aad06bf6430c23475f297e708c1. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.023.
- 149 MERWE, S.M.v.d. et al. N-trimethyl chitosan chloride as absorption enhancer in oral peptide drug delivery. Development and characterization of minitab and granule formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 85-91, 2004. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-49S83FT-1&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2004&_alid=1106302358&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=9&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=e2f95118ed6cf4c217011bfedf665484. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00152-8.
- 150 ROLDO, M. et al. Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 115-121, 2004. Disponível em:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-49S78BN-3&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2004&_alid=1107997931&_rdoc

- [=1&fmt=high&orig=search&cdi=5027&sort=r&st=4&docanchor=&ct=54&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=6b0f81fdb09e953068acb5a50711bcbf](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00157-7.
- 151 BERNKOP-SCHNÜRCH, A. et al. Thiolated chitosans. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 9-17, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-49S6YS6-3&user=687335&coverDate=01%2F31%2F2004&alid=1105791718&rdoc=2&fmt=high&orig=search&cdi=5027&sort=r&st=4&docanchor=&ct=4&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=3d91f77c7ae2dc7fb42c707d358069b1. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00147-4.
- 152 MOURYA, V.K., INAMDAR, N.N. Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore. **React. Funct. Polym.**, v. 68, n. 6, p. 1013-1051, 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TY0-4S21TMW-2&user=687335&coverDate=06%2F30%2F2008&alid=1106321134&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5604&sort=r&st=4&docanchor=&ct=14&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=3c1fa367a3efd3b06e38ede182dcfb8c. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2008.03.002.
- 153 ORIENTI, I. et al. Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colon-specific delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 238, n. 1-2, p. 51-59, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-45BCRC3-3&user=687335&coverDate=05%2F15%2F2002&alid=1106330653&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5069&sort=r&st=4&docanchor=&ct=63&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=95d5e608bad26699fa355815bd790f7f. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00060-1.
- 154 SOPPIMATH, K.S. et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **J. Controlled Release**, v. 70, n. 1-2, p. 1-20, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-428FJSV-1&user=687335&coverDate=01%2F29%2F2001&alid=1106245331&rdoc=2&fmt=high&orig=search&cdi=4944&sort=r&st=4&docanchor=&ct=1708&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=0614cc2d92b2074b7a7c8d327c329efa. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00339-4.
- 155 SINGH, R., LILLARD JR., J.W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experim. Molec. Pathol.**, v. 86, n. 3, p. 215-223, 2009. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WFB-

- [4VB01W6-1& user=687335& coverDate=06%2F30%2F2009& alid=1108050464& rdoc=2& fmt=high& orig=search& cdi=6790& sort=r& st=4& docanchor=& ct=2330& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=30de2c847b7a142a8d37dd4808aa248c](#). Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.12.004.
- 156 LABHASETWAR, V.D., DORLE, A.K. Nanoparticles – a colloidal drug delivery system for primaquine and metronidazole. **J. Controlled Release**, v. 12, n. 2, p. 113-119, 1990. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-475TCGM-SF& user=687335& coverDate=04%2F30%2F1990& alid=1106287493& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4944& sort=r& st=4& docanchor=& ct=14& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=28e1f18168aaf422b7f0ab141ca43ecd. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0168-3659(90)90087-A.
- 157 AGNIHOTRI, S.A. et al. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. **J. Controlled Release**, v. 100, n. 1, p. 5-28, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-4DF48XT-1& user=687335& coverDate=11%2F05%2F2004& alid=1105719660& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4944& sort=r& st=4& docanchor=& ct=413& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=f9179865b9f23f4d87a4df531b62c34e. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.08.010.
- 158 JANES, K.A. et al. Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 47, n. 1, p. 83-97, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-42NYSSR-7& user=687335& coverDate=03%2F23%2F2001& alid=1106259767& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=894& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=81a18c025ab43e200a9315d2ba3e36d8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(00)00123-X.
- 159 SINHA, V.R. et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **Int. J. Pharm.**, v. 274, n. 1-2, p. 1-33, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-4BV4606-1& user=687335& coverDate=04%2F15%2F2004& alid=1106249024& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5069& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1774& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335& md5=f4b2536ed8f28638ae2b3365324b15a1. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.026.

- 160 BERGER, J. et al. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 35-52, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-4B1VVXR-2&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2004&_alid=1105782783&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=4b51399b5d5d64d9d21c6d56c2cf94d5. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00160-7.
- 161 BERGER, J. et al. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 19-34, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-4B1VVXR-1&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2004&_alid=1105787469&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=bf8bc406c6481c2e0c472ec27e9c8618. Acesso em: 10.1016/S0939-6411(03)00161-9.
- 162 PILLAI, C.K.S. et al. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. **Prog. Polym. Sci.**, v. 34, n. 7, p. 641-678, 2009. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TX2-4W211Y5-2&_user=687335&_coverDate=07%2F31%2F2009&_alid=1107970673&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5578&_sort=r&_st=5&_docanchor=&_ct=487&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=887db9f16e354c725735d84b414eb53c. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.propolymsci.2009.04.001.
- 163 KUMAR, M.N.V.R. Chitin and chitosan fibres: A review. **Bull. Mater. Sci.**, v. 22, n. 5, p. 905-915, 1999. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/1354j4305626j218/?p=3cb0eb4c8b264550b8c799505eb92692&pi=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1007/BF02745552.
- 164 PORTER, M.C. **Handbook of industrial membrane technology**. New Jersey: Noyes Publications, 1990.
- 165 COMYN, J. **Polymer permeability**. London: Elsevier Applied Science, 1985.
- 166 TRINDADE NETO, C.G. **Membranas de quitosana micro e macroporosas**: Preparo, caracterização e estudos de permeabilidade. 2008. 145 f. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.

- 167 SILVA, H.S.R.C. et al. Quitosana: Derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Quím. Nova**, v. 29, n. 4, p. 776-785, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000400026&script=sci_arttext. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1590/S0100-40422006000400026.
- 168 SCHULZ, P.C. et al. Emulsification properties of chitosan. **Colloid Polym. Sci.**, v. 276, n. 12, p. 1159-1165, 1998. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/87gk4y12hg9u1jx7/?p=9d5d8d80d54a4dda9822c1360e2c26aa&pi=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1007/s003960050359.
- 169 RODRÍGUEZ, M.S. et al. Emulsification capacity of chitosan. **Carbohydr. Polym.**, v. 48, n. 3, p. 271-276, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-4531NC6-7&_user=687335&_coverDate=05%2F15%2F2002&_alid=1106358167&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5224&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=407&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=6c2e9b6cfbf547601cdcca465333d610. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0144-8617(01)00258-2.
- 170 AGULLÓ, E. et al. Present and future role of chitin and chitosan in food. **Macromol. Biosci.**, v. 3, n. 10, p. 521-530, 2003. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106056856>. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1002/mabi.200300010.
- 171 RENAULT, F. et al. Chitosan for coagulation/flocculation processes - An eco-friendly approach. **Eur. Polym. J.**, v. 45, n. 5, p. 1337-1348, 2009. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TWW-4V7626R-4&_user=687335&_coverDate=05%2F31%2F2009&_alid=1107985617&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5573&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=436&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=2d9ba277ef56b7734092227a5655eb0d. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2008.12.027.
- 172 GUIBAL, E., ROUSSY, J. Coagulation and flocculation of dye-containing solutions using a biopolymer (Chitosan). **React. Funct. Polym.**, v. 67, n. 1, p. 33-42, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TY0-4M51FFB-1&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2007&_alid=1106066864&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5604&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=f0ca8e4f51a2278da5cd9f51e1a761f8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2006.08.008.
- 173 VOLD, I.M.N. et al. Binding of ions to chitosan - selectivity studies. **Carbohydr. Polym.**, v. 54, n. 4, p. 471-477, 2003. Disponível em:

- http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-49J8W52-2&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1106166522&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=1f67dc5671aaad830bf2e9185566a389. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.carbpol.2003.07.001.
- 174 IMERI, A.G., KNORR, D. Effect of chitosan on yield and compositional data of carrot and apple juice. **J. Food Sci.**, v. 53, n. 6, p. 1707-1709, 1988. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119450441>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1111/j.1365-2621.1988.tb07821.x.
- 175 CHATTERJEE, S. et al. Clarification of fruit juice with chitosan. **Process Biochem.**, v. 39, n. 12, p. 2229-2232, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THB-4BDM2XS-4&_user=687335&_coverDate=10%2F29%2F2004&_alid=1105989187&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5278&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=7186a71577cabf417a4d0a4263113c41. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.procbio.2003.11.024.
- 176 KIMURA, I.Y. et al. Efeito do pH e do tempo de contato na adsorção de corantes reativos por microesferas de quitosana. **Polím. Ciênc. Tecnol.**, v. 9, n. 3, p. 51-57, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14281999000300010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1590/S0104-14281999000300010.
- 177 CHEUNG, W.H. et al. Intraparticle diffusion processes during acid dye adsorption onto chitosan. **Bioresource Technol.**, v. 98, n. 15, p. 2897-2904, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V24-4MBT1RV-3&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1106002810&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&md5=8175143e82a8c1429e5321b00f92fe64. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.biortech.2006.09.045.
- 178 WONG, Y.C. et al. Pseudo-first-order kinetic studies of the sorption of acid dyes onto chitosan. **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 92, n. 3, p. 1633-1645, 2004. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/107630977/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>. Acesso em: 27 nov. 2009. doi: 10.1002/app.13714.
- 179 CHATTERJEE, S. et al. Adsorptive removal of congo red, a carcinogenic textile dye by chitosan hydrobeads: Binding mechanism, equilibrium and kinetics. **Colloids Surf. A**, v. 299, n. 1-3, p. 146-152, 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFR-4MDWY2H-

- [1& user=687335& coverDate=05%2F15%2F2007& alid=1105992023& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5233& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=2c7751260c710bcfa95f326f4ccc1f26](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.colsurfa.2006.11.036.
- 180 CRINI, G. et al. The removal of Basic Blue 3 from aqueous solutions by chitosan-based adsorbent: Batch studies. **J. Hazard. Mater.**, v. 153, n. 1-2, p. 96-106, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TGF-4PF1WKP-4/2/4f231dd117f6e268628b858f0ff47c94> Acesso em: 25 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jhazmat.2007.08.025.
- 181 JEON, C., PARK, K.H. Adsorption and desorption characteristics of mercury(II) ions using aminated chitosan bead. **Wat. Res.**, v. 39, n. 16, p. 3938-3944, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V73-4H0B088-3& user=687335& coverDate=10%2F31%2F2005& alid=1107677421& rdoc=4& fmt=high& orig=search& cdi=5831& sort=r& docanchor=&view=c& ct=13& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=885fa77f69a815903afc36bfe0f3ec4c. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/j.watres.2005.07.020.
- 182 QI, L., XU, Z. Lead sorption from aqueous solutions on chitosan nanoparticles. **Colloid Surf. A**, v. 251, n. 1-3, p. 183-190, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFR-4DT2JT5-4& user=687335& coverDate=12%2F20%2F2004& alid=1106351653& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5233& sort=r& st=4& docanchor=& ct=282& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=1f6496f1d2f8f6a1efe80884f82497d8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.colsurfa.2004.10.010.
- 183 MINAMISAWA, M. et al. Adsorption behavior of heavy metals on biomaterials. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, n. 18, p. 5606-5611, 2004. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0496402?prevSearch=%255Btitle%253A%2BAbsorption%2Bbehavior%2Bof%2Bheavy%2Bmetals%2Bon%2Bbiomaterials%255D&searchHistoryKey=>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1021/jf0496402.
- 184 FELT, O. et al. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. **Int. J. Pharm.**, v. 180, n. 2, p. 185-193, 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3WJ6Y0C-6& user=687335& rdoc=1& fmt=& orig=search& sort=d& docanchor=&view=c& searchStrId=1106037216& rerunOrigin=google& acct=C000037878&

- [version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=2a9de76890bdd76966ce57ec517b8d67](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00003-4.
- 185 PATASHNIK, S. et al. Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing biphosphonates. **J. Drug Targ.**, v. 4, n. 6, p. 371-380, 1997. Disponível em: <http://www.informaworld.com/smpp/1449242521-6651681/content~db=all~content=a904242009>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.3109/10611869709017894
- 186 HIRANO, S. et al. N-acetylation in chitosan and the rate of its enzymic hydrolysis. **Biomaterials**, v. 10, n. 8, p. 574-576, 1989. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TWB-48H36MF-MY&_user=687335&_coverDate=10%2F31%2F1989&_alid=1107641998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=74c31511d9bbc66da62ff55e21a921e1. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/0142-9612(89)90066-5.
- 187 ZHANG, H. et al. An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. **Int. J. Pharm.**, v. 239, n. 1-2, p. 197-205, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-45M6F8V-1&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1106155774&_rerunOrigin=google&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=480c09de1f251428470383c8dc52ac01. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00112-6.
- 188 MALETTE, W.G. et al. Chitosan: A new hemostatic. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 36, n. 1, p. 55-58, 1983. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6222713>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 6222713.
- 189 OKAMOTO, Y. et al. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. **Carbohydr. Polym.**, v. 53, n. 3, p. 337-342, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFD-48F5K14-2&_user=687335&_coverDate=08%2F15%2F2003&_alid=1106329665&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5224&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=277&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=aa0593f6a518a93341ad962bab337618. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0144-8617(03)00076-6.
- 190 BENESCH, J., TENGVALL, P. Blood protein adsorption onto chitosan. **Biomaterials**, v. 23, n. 12, p. 2561-2568, 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TWB-44SK4F4-H&_user=687335&_coverDate=06%2F30%2F2002&_alid=1105780494&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=

- [1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=5f5efa7006c030c9b9b11cf18d51739b](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00391-X.
- 191 UENO, H. et al. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 52, n. 2, p. 105-115, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-43WTHRJ-1& user=687335& coverDate=11%2F05%2F2001& alid=1106192835& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=180& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=c7878356b2c6844a095eaf2292ae5029. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00189-2.
- 192 HWANG, S.-M. et al. Chitinous materials inhibit nitric oxide production by activated RAW 264.7 macrophages. **Biochem. Biophys. Res.**, v. 29, n. 1, p. 229-233, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WBK-45FC9TT-37& user=687335& coverDate=04%2F29%2F2000& alid=1106133287& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=6713& sort=r& st=4& docanchor=& ct=7& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=5a76ba1f869c9c0d1fdc1244217bf8d5. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1006/bbrc.2000.2602.
- 193 SUZUKI, T. et al. Further biocompatibility testing of silica-chitosan complex membrane in the production of tissue plasminogen activator by epithelial and fibroblast cells. **J. Biosci. Bioeng.**, v. 88, n. 2, p. 194-199, 1999. Disponível em: <http://sciencelinks.jp/j-east/article/199923/000019992399A0852887.php>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 99A0852887.
- 194 VALENTA, C., AUNER, B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 58, n. 2, p. 279-289, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-4CDJNGR-4& user=687335& coverDate=09%2F30%2F2004& alid=1106183897& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5027& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=7b0e7ad65ea372e77bdf778dd3fc9ed5. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.02.017.
- 195 SHIRAISHI, S. et al. Controlled release of indomethacin by chitosan-polyelectrolyte complex: optimization and in vivo/in vitro evaluation. **J. Controlled Release**, v. 25, n. 3, p. 217-225, 1993. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-475TCW3-113& user=687335& coverDate=06%2F30%2F1993& alid=1106375177& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4944& docanchor=& view=c& ct=59& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=54b5

- [33f38d52ead0938bef9620594d95](https://doi.org/10.1016/0168-3659(93)90080-O). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0168-3659(93)90080-O.
- 196 BODMEIER, R. et al. Preparation and evaluation of drug-containing chitosan beads. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 15, n. 9, p. 1475-1494, 1989. Disponível em: <http://informahealthcare.com/doi/ref/10.3109/03639048909062758?cookieSet=1>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.3109/03639048909062758
- 197 SEZER, A.D., AKBUĞA, J. Controlled release of piroxicam from chitosan beads. **Int. J. Pharm.**, v. 121, n. 1, p. 113-116, 1995. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3XY2PPK-2T&_user=687335&_coverDate=07%2F06%2F1995&_alid=1106372091&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5069&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=65&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=b49e697fbd2285d6161e18e0a27914b7. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0378-5173(94)00413-Y.
- 198 AGNIHOTRI, S.A., AMINABHAVI, T.M. Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by novel method. **J. Controlled Release**, v. 96, n. 2, p. 245-259, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-4C09K8G-1&_user=687335&_coverDate=04%2F28%2F2004&_alid=1105696836&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4944&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=23&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=9665a987f09f22d93cba0b1d1280419a. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.01.025.
- 199 CHANDY, T., SHARMA, C.P. Chitosan matrix for oral sustained delivery of ampicillin. **Biomaterials**, v. 14, n. 12, p. 939-944, 1993. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-48HRJRY-HD&_user=687335&_coverDate=10%2F31%2F1993&_alid=1105987118&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=8fefa339456bf9a83f74930322e375cf. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0142-9612(93)90136-P.
- 200 BERTHOLD, A. et al. Preparation and characterization of chitosan microspheres as drug carrier for prednisolone sodium phosphate as model for anti-inflammatory drugs. **J. Controlled Release**, v. 39, n. 1, p. 17-25, 1996. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-3VXJGTT-3&_user=687335&_coverDate=03%2F31%2F1996&_alid=1105801640&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4944&_docanchor=&_view=c&_ct=16&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=9f53c0de677bb0732984f2459315a0b5. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0168-3659(95)00129-8.

- 201 LUBBEN, I.M.v.d. et al. Chitosan microparticles for oral vaccination: preparation, characterization and preliminary in vivo uptake studies in murine Peyer's patches. **Biomaterials**, v. 22, n. 7, p. 687-694, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-42991VC-7&_user=687335&_coverDate=04%2F30%2F2001&_alid=1106296767&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=58&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=571c874fccb43c7585feeb54b0871544. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00231-3.
- 202 MI, F.-L. et al. Porous chitosan microsphere for controlling the antigen release of Newcastle disease vaccine: preparation of antigen-adsorbed microsphere and in vitro release. **Biomaterials**, v. 20, n. 17, p. 1603-1612, 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3X4W17G-9&_user=687335&_coverDate=09%2F30%2F1999&_alid=1106309566&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5558&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=22&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=3e6352add808269f84c0741006b7b80f. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0142-9612(99)00064-2.
- 203 LEHR, C.L. et al. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 78, n. 1-3, p. 43-48, 1992. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-4772DV0-4C&_user=687335&_coverDate=01%2F01%2F1992&_alid=1106288964&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5069&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=503&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=37a2f30e0453f839170b36095da616c2. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0378-5173(92)90353-4.
- 204 PONCHEL, G., IRACHE, J.-M. Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 34, n. 2-3, p. 191-219, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-3V7JG5N-6&_user=687335&_coverDate=12%2F01%2F1998&_alid=1106346346&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4953&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=240&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=5c734107950b26eacdc56220861f953e. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(98)00040-4.
- 205 HE, P. et al. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. **Int. J. Pharm.**, v. 166, n. 1, p. 75-88, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3TN42F3-8&_user=687335&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_vie

- [w=c&_searchStrId=1106075300&rerunOrigin=google&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=01f53a41f1ea3cebcd897e587480f665](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-474YG8N-V&user=687335&coverDate=09%2F30%2F1993&alid=1106109931&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4953&sort=d&st=4&docanchor=&ct=1&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=583b0dcadd4fc5d124f6df5a6df8be3c). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00027-1.
- 206 HELLIWELL, M. The use of bioadhesives in targeted delivery within the gastrointestinal tract. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 11, n. 3, p. 221-251, 1993. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-474YG8N-V&user=687335&coverDate=09%2F30%2F1993&alid=1106109931&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4953&sort=d&st=4&docanchor=&ct=1&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=583b0dcadd4fc5d124f6df5a6df8be3c. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0169-409X(93)90011-R.
- 207 HOFFMAN, A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms. **Int. J. Pharm.**, v. 277, n. 1-2, p. 141-153, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-4C7DF64-1&user=687335&coverDate=06%2F11%2F2004&alid=1106130643&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=5069&sort=r&st=4&docanchor=&ct=22&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=f08d0dd3e6fb29b6180f67436ae653e8. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.09.047.
- 208 SÄKKINEN, M. et al. Evaluation of microcrystalline for gastro-retentive drug delivery. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 19, n. 5, p. 345-353, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T25-48WPXCF-1&user=687335&coverDate=08%2F31%2F2003&alid=1106365535&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4909&sort=r&st=4&docanchor=&ct=28&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=db26caae93ddb410a3f68c723248a6. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0928-0987(03)00121-0.
- 209 REMUÑÁN-LÓPEZ, C. et al. Chitosan microspheres for the specific delivery of amoxicillin to the gastric cavity. **S.T.P. Pharm. Sci.**, v. 10, n. 1, p. 69-76, 2000. Disponível em: em: 24 nov. 2009. doi:
- 210 SHAH, S. et al. Evaluation of the factors influencing stomach-specific delivery of antibacterial agents for *Helicobacter pylori*. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 51, n. 6, p. 667-672, 1999. Disponível em: <http://www.scopus.com/record/display.url?view=basic&eid=2-s2.0-0032768423&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=omeEcEzR3HZ5xc-I474q8Ve%3a320&sot=q&sdt=b&sl=131&s=TITLE-ABS-KEY-AUTH%28Evaluation+of+the+factors+influencing+stomach-specific+delivery+of+antibacterial+agents+for+Helicobacter+pylori%29&relpos=0&relpos=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1211/0022357991772952.

- 211 BLASER, M.J. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. **J. Infect. Dis.**, v. 161, n. 4, p. 626-633, 1990. Disponível em: <http://www.jstor.org/pss/30129680>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 0022-1899/90/6104-0005.
- 212 MARSHALL, B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, v. 1, n. 8336, p. 1273-1275, 1983. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134060>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 6134060.
- 213 ITO, M. et al. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 82, n. 3, p. 218-225, 2000. Disponível em: <http://sciencelinks.jp/j-east/article/200023/000020002300A0603725.php>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 00A0603725.
- 214 ARTUSSON, P. et al. Effect of chitosan on the permeability of monolayers of intestinal epithelial cells (CACO-2). **Pharm. Res.**, v. 11, n. 9, p. 1358-1361, 1994. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/g80u530547197066/>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1023/A:1018967116988.
- 215 BORCHARD, G. Chitosans for gene delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 52, n. 2, p. 145-150, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-43VD4JY-2&user=687335&coverDate=11%2F05%2F2001&alid=1105827516&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4953&sort=r&st=4&docanchor=&ct=3&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=d4b200eb34c074573034d2713dc3300a. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00198-3.
- 216 ILLUM, L. Nasal drug delivery – possibilities, problems and solutions. **J. Controlled Release**, v. 87, n. 1-3, p. 187-198, 2003. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-478HWGR-1&user=687335&coverDate=02%2F21%2F2003&alid=1106253544&rdoc=1&fmt=high&orig=search&cdi=4944&sort=r&st=4&docanchor=&ct=2552&acct=C000037878&version=1&urlVersion=0&userid=687335&md5=ca4041f5aaca4e689b3f873658f2608e. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0168-3659(02)00363-2.
- 217 ILLUM, L. et al. Chitosan as a novel nasal delivery system for peptide drugs. **Pharm. Res.**, v. 11, n. 8, p. 1186-1189, 1994. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/t153878722r83248/?p=75236094fee04d7da45b4141f3c8a1c0&pi=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1023/A:1018901302450.
- 218 ILLUM, L. et al. Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 51, n. 1-3, p. 81-96, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-

- [43RTK6F-7& user=687335& coverDate=09%2F23%2F2001& alid=1106253050& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4953& sort=r& st=4& docanchor=& ct=486& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=588c341f223a93eaa59d1e7d3b6475e1](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00171-5.
- 219 LUEBEN, H.L. et al. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. VI. Carbomer and chitosan improve the intestinal absorption of the peptide buserelin *in vivo*. **Pharm. Res.**, v. 13, n. 11, p. 1668-1672, 1996. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/u414mlm8522tng05/?p=ae9df244c00e4ccaaea338f9598ba7f0&pi=1>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1023/A:1016488623022.
- 220 MANSOURI, S. et al. Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 1-8, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-49V3JTD-1& user=687335& coverDate=01%2F31%2F2004& alid=1106299321& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5027& sort=r& st=4& docanchor=& ct=178& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=dc66083d8db3c2b6379b2cd28cf78880. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00155-3.
- 221 MAO, H.Q. et al. Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency. **J. Controlled Release**, v. 70, n. 3, p. 399-421, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3D-42BSN96-G& user=687335& coverDate=02%2F23%2F2001& alid=1106301806& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=4944& sort=r& st=4& docanchor=& ct=485& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=453a2e6a7c8565da9e8b3b48de4ecf35. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00361-8.
- 222 ISSA, M.M. et al. Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs. **Drug Discov. Today: Technol.**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75D6-4GDBTGS-1& user=687335& coverDate=05%2F31%2F2005& alid=1106294105& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=13030& sort=r& st=4& docanchor=& ct=296& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=04eb52509a0c573a9c66ba474a8e7640. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/j.ddtec.2005.05.008.
- 223 DAVIS, S.S. Delivery of peptide and non-peptide drugs through the respiratory tract. **Pharm. Sci. Technol. Today**, v. 2, n. 11, p. 450-456, 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VJY-

- [3XT6W46-8& user=687335& coverDate=11%2F01%2F1999& alid=1106026010& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=6107& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=e3198bac6359709f9f1e3a32307faf60](#). Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S1461-5347(99)00199-6.
- 224 JUNGINGER, H.E., VERHOEF, J.C. Macromolecules as safe penetration enhancers for hydrophilic drugs – a fiction? **Pharm. Sci. Technol. Today**, v. 1, n. 9, p. 370-376, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VJY-3VCVGHB-6& user=687335& coverDate=12%2F01%2F1998& alid=1107690478& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=6107& sort=r& docanchor=&view=c& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=08677a57daf932bb28feb43ba2b07a6e. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1016/S1461-5347(98)00100-X.
- 225 SCHIPPER, N.G.M. et al. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs. 2. Mechanism of absorption enhancement. **Pharm. Res.**, v. 14, n. 7, p. 923-929, 1997. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/q12n390u4172374t/?p=1da0bf2552ca4461a5223993ea08e75e&pi=0>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 10.1023/A:1012160102740.
- 226 BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Chitosan and its derivatives: potential excipients for peroral peptide delivery systems. **Int. J. Pharm.**, v. 194, n. 1, p. 1-13, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3Y3PVNF-1& user=687335& coverDate=01%2F20%2F2000& alid=1105789478& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5069& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=0ca1c257c688731ebb0cb548ca7cfa54. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00365-8.
- 227 BERNKOP-SCHNÜRCH, A. et al. Basic studies on bioadhesive delivery systems for peptide and protein drugs. **Int. J. Pharm.**, v. 165, n. 2, p. 217-225, 1998. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-3SY3G1W-1G& user=687335& coverDate=05%2F14%2F1998& alid=1105793776& rdoc=1& fmt=high& orig=search& cdi=5069& sort=r& st=4& docanchor=& ct=1& acct=C000037878& version=1& urlVersion=0& userid=687335&md5=3e947be16ade319e41a0a5f3189e3426. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00017-9.
- 228 BERNKOP-SCHNÜRCH, A., KAST, C.E. Chemically modified chitosans as enzyme inhibitors. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 52, n. 2, p. 127-137, 2001. Disponível em:

- http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-43VKKD1-2&_user=687335&_coverDate=11%2F05%2F2001&_alid=1105796026&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4953&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=1&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=5f0309e05e5399fa601f7201d210696a. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00196-X.
- 229 THANOU, M. et al. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 52, n. 2, p. 117-126, 2001. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-4448T3B-1&_user=687335&_coverDate=11%2F05%2F2001&_alid=1106199696&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4953&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=619&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=f7d2177f73123ae62cfd71bf80259ee9. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00231-9.
- 230 SÄKKINEN, M. et al. Scintigraphic verification of adherence of a chitosan formulation to the human esophagus. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 57, n. 1, p. 145-147, 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6C-496G0SH-1&_user=687335&_coverDate=01%2F31%2F2004&_alid=1106364195&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5027&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=5&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=28d7fffee48c3e50aba662cebcac5e5. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00098-5.
- 231 KNAPCZYKY, J. Excipient ability of chitosan for direct tableting. **Int. J. Pharm.**, v. 89, n. 1, p. 1-7, 1993. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7W-474XJTH-2&_user=687335&_coverDate=01%2F01%2F1993&_alid=1106271000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5069&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=42&_acct=C000037878&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687335&_md5=6c15f519ec30f468ffd4a572fa656af4. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1016/0378-5173(93)90301-U.
- 232 TRINDADE NETO, C.G. et al. Preparation and characterization chitosan-based dispersions. **Polym. Int.**, v. 54, n. 4, p. 659-666, 2005. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/109860718/abstract>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1002/pi.1738.
- 233 FERNANDES, A.L.P. et al. The influence of oxidative degradation on the preparation of chitosan nanoparticles. **Colloid Polym. Sci.**, v. 284, n. 1, p. 1-9, 2005. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/p1j47nj66q2524mw/>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1007/s00396-005-1319-0.

- 234 TAYLOR, J.R. **An Introduction to Error Analysis: The Study of Uncertainties in Physical Measurements**. Mill Valley, CA: University Science Books, 1982.
- 235 LI, P.H.Y. et al. A pseudo first order rate model for the adsorption of an organic adsorbate in aqueous solution. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, v. 74, n. 1, p. 55-59, 1999. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/55001267>. Acesso em: 24 nov. 2009. doi: 0268-2575.
- 236 GU, C., KARTHIKEYAN, K.G. Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides. **Environ. Sci. Technol.**, v. 39, n. 8, p. 2660-2667, 2005. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es048603o>. Acesso em: 23 nov. 2009. doi: 10.1021/es048603o.

APÊNDICE

Entende-se por $a = \frac{1}{n-1}$. a Equação (4.32) pode ser expressa como

$$\frac{\tau}{\theta} = \frac{\tau}{1-f(\tau)}, \quad (\text{A.1})$$

onde

$$f(\tau) = \left(1 + \frac{\tau}{a}\right)^{-a}. \quad (\text{A.2})$$

Para tempos curtos, a Equação (A.2) pode ser expressa na forma de uma série de McLaurin, na medida em que $-1 < \frac{a}{\tau} < 1$ e $a \neq 0 \Rightarrow (1-n) < \tau < (n-1)$ e $n \neq 1$

$$f(\tau) = f(0) + f'(0)\tau + \frac{f''(0)}{2}\tau^2 + \frac{f^{(3)}(0)}{3!}\tau^3 + \dots, \quad (\text{A.3})$$

portanto,

$$f(\tau) = \left(1 + \frac{\tau}{a}\right)^{-a} \Rightarrow f(0) = 1,$$

$$f'(\tau) = -\left(1 + \frac{\tau}{a}\right)^{-(a+1)} \Rightarrow f'(0) = -1,$$

$$f''(\tau) = \frac{a+1}{a} \left(1 + \frac{\tau}{a}\right)^{-(a+2)} \Rightarrow f''(0) = \frac{a+1}{a},$$

$$f^{(3)}(\tau) = -\frac{(a+1)(a+2)}{a^2} \left(1 + \frac{\tau}{a}\right)^{-(a+3)} \Rightarrow f^{(3)}(0) = -\frac{(a+1)(a+2)}{a^2},$$

$$f^{(i)}(0) = (-1)^i (a+1) \cdots (a+i-1) = \frac{(-1)^i}{a^{i-1}} \prod_{j=1}^{i-1} (a+j) = \frac{(-1)^i}{a^i} \prod_{j=0}^{i-1} (a+j). \quad (\text{A.4})$$

Usando os valores de $a = \frac{1}{n-1}$, resulta em

$$f^{(i)}(0) = (-1)^i (n-1)^i \prod_{j=0}^{i-1} \left(\frac{1}{n-1} + j \right) = (-1)^i \prod_{j=0}^{i-1} [1 + (n-1)j]. \quad (\text{A.5})$$

Com a substituição da Equação (A.5) na Equação (A.3), obtém-se

$$f(\tau) = 1 + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \tau^i, \quad (\text{A.6})$$

onde

$$A_i = \frac{(-1)^i}{i!} \prod_{j=0}^{i-1} [1 + (n-1)j]. \quad (\text{A.7})$$

Assim, substituindo as Equações (A.6) e (A.7) na Equação (A.1) resultará em

$$\frac{\tau}{\theta} = \frac{\tau}{1 - \left(1 + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \tau^i \right)} = \tau \left[1 - \left(1 + \sum_{i=1}^{\infty} A_i \tau^i \right) \right]^{-1} = - \frac{\tau}{\sum_{i=1}^{\infty} A_i \tau^i}. \quad (\text{A.8})$$

E, finalmente, rearranjando a Equação (A.8) obtém-se a Equação (4.41).