



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Elaine Cristina Nogueira Lopes

**INTERAÇÃO DA PIRIMETAMINA COM DERIVADOS
DE QUITOSANA – DADOS CINÉTICOS OBTIDOS
POR CALORIMETRIA ISOTÉRMICA**

São Cristóvão (SE) – Brasil

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**INTERAÇÃO DA PIRIMETAMINA COM DERIVADOS DE
QUITOSANA – DADOS CINÉTICOS OBTIDOS POR
CALORIMETRIA ISOTÉRMICA**

Elaine Cristina Nogueira Lopes

Dissertação de Mestrado apresentado
ao Núcleo de Pós-Graduação da
Universidade Federal de Sergipe como
um dos pré-requisitos para a obtenção
do Título de Mestre em Química.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Eunice Fragoso da Silva Vieira

SÃO CRISTOVÃO
2006

Ao Meu Querido Deus,

Que com Seu grande e infinito amor, não apenas me sustentou, mas deu-me força, ânimo, coragem e acima de tudo esteve sempre do meu lado, não permitindo um só instante que meus pés vacilassem. A Ti grande Deus, dedico não apenas este trabalho, mas toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

- ❖ A todos que fazem parte do Núcleo de Pós-Graduação em Química, pela dedicação no trabalho que desempenham.
- ❖ A CAPES pela bolsa concedida.
- ❖ Ao Instituto de Química da Unicamp, nas pessoas do Prof. Cláudio Airoldi e Kaline, que possibilitaram as medidas de Infravermelho.
- ❖ Ao Instituto de Química da UFSCar, na pessoa do Prof. Neftali, pelas medidas de Microscopia Eletrônica de Varredura.
- ❖ A Charlene e Ana Clécia, do LSAM, do Departamento de Química da UFS, pela presteza nas medidas de TGA.
- ❖ A Benito e a Antônio pelo coleguismo e excelente desempenho em suas funções.
- ❖ Ao Prof. Luis Eduardo, pelos esclarecimentos a respeito da “pirimetamina”.
- ❖ A Prof^a. Eunice, pela orientação e dedicação, tanto na execução do trabalho experimental, quanto na redação desta dissertação. Obrigada pelo incentivo e confiança que depositou em mim, espero que eu tenha correspondido às expectativas.
- ❖ Ao Prof. Reinaldo pela sua colaboração em algumas etapas deste trabalho.
- ❖ Aos Professores, Ledjane, Nivan, Eliane, Carlos Alexandre e, novamente, a Reinaldo e Eunice pela dedicação no ensino.
- ❖ À Alane, Edjane, Tatiana e Gilderman, por depositarem tanta confiança em mim e por me fazerem sentir, a pessoa mais querida deste mundo, por ter do meu lado pessoas que não apenas me confortavam, mas que também me auxiliavam com seu companheirismo, amizade e dedicação.
- ❖ À minha mãe Elma, meu pai Clemlton, meus irmãos Elisandra, Everlânia e Rafael, minha avó Antonia e aos meus queridos cunhados Augusto César, Alex Sandro, Kézia e Felícia, pelo amor, cuidado e carinho prestados, mesmo em meio a tantas tribulações.

- ❖ Aos meus irmãos e amigos da Congregação Presbiteriana Jerusalém, Nielyton, Carlos Alberto, Jocélio, Magna, Elismares e Maria José que me apoiaram sempre com muito carinho.
- ❖ Aos meus queridos amigos do Departamento de Química, Ismael, D. Ednalva, D. Elisa e Ricardo. A vocês todo o agradecimento é pouco, pois vocês trabalham com satisfação e amor. Vocês são demais.
- ❖ Aos meus amigos Ana Paula, Fabiana, Luciano, Fabio, Francys, Gláucia, Elias e Iata, pelo companheirismo e principalmente pelos momentos de descontração, que me proporcionaram muita alegria.
- ❖ Ao meu querido Cleverton, por estar comigo em todos os momentos, pelo amor, carinho, incentivo, companheirismo, dedicação e por me consolar nos momentos mais difíceis me dando sempre forças para continuar, por segurar minha mão e caminhar junto comigo. Sua presença ao meu lado foi, é e sempre será muito importante em minha vida, por isso agradeço a você por tudo que és para mim.
- ❖ E finalmente, ao meu querido Deus, sem o qual nada disso teria significado ou importância. A Ti que com sua imensa misericórdia me deu paz, mesmo nos momentos mais turbulentos, permitindo que eu chegasse até aqui.

Os agradecimentos podem ser extensos, mas nunca serão suficientes para expressar toda a minha gratidão a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho. A todos vocês, meu agradecimento eterno.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	i
Lista de Tabelas	iv
Lista de Abreviaturas e Símbolos	vi
Resumo	vii
Abstract	viii
1- Introdução	1
1.1- Polímeros	2
1.2- Biopolímero Quitosana	5
1.3- Calorimetria Isotérmica	9
1.4- Pirimetamina	10
1.5- Cinética de Adsorção	12
2- Objetivos	13
3- Metodologia	14
3.1- Reagentes	14
3.2- Preparação de Soluções	14
3.2.1- Solução Tampão pH 7,0	14
3.2.2- Solução de Pirimetamina $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L	15
3.3- Determinação do Grau de Desacetilação da Quitosana	15
3.4- Preparação e Modificação dos Beads de Quitosana	15
3.4.1- Preparação dos Beads de Quitosana	15
3.4.2- Modificação dos Beads de Quitosana com Gluteraldeído	16
3.4.3- Modificação dos Beads de Quitosana com Vanilina	16
3.4.4- Imobilização de Cloreto de Cobre nos Beads Quit- GLT	16
3.5- Caracterização dos Beads de Quitosana	17

3.5.1-	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	17
3.5.2-	Análise Termogravimétrica	17
3.5.3-	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho	17
3.6-	Determinações Calorimétricas	17
3.6.1-	Calibração do Equipamento	17
3.6.2-	Medidas Calorimétricas	17
4-	Resultados e Discussão	20
4.1-	Caracterização da Quitosana	20
4.1.1-	Determinação do Grau de Desacetilação (GD)	20
4.2-	Algumas Considerações sobre os Beads Obtidos	22
4.2.1-	Quit-GLT	22
4.2.2-	Quit-VAN	24
4.2.3-	Quit-Cu	25
4.3-	Caracterização dos Materiais	27
4.3.1-	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	27
4.3.2-	Análise Termogravimétrica	29
4.3.3-	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho	37
4.4-	Determinações Calorimétricas	39
4.5-	Cinética de Adsorção	44
4.5.1-	Modelo Cinético de Lagergren	44
4.5.2-	Modelo Cinético de Avrami	48
4.5.3-	Modelo de Difusão Intrapartícula	57
5-	Conclusões	67
6-	Perspectivas Futuras	70
7-	Referências Bibliográficas	71
	Apêndices	82

Lista de Figuras

Figura 1: Estruturas da Celulose, Quitina e Quitosana -----	06
Figura 2: Esquema representativo da reação de desacetilação alcalina da quitina para obtenção do produto desacetilado, quitosana -	07
Figura 3: Estrutura da pirimetamina (C ₁₂ H ₁₃ N ₄ Cl) -----	11
Figura 4: Esquema geral do vaso calorimétrico do sistema de quebra de membrana do calorímetro C80 (SETARAM) -----	18
Figura 5: Curva de titulação condutimétrica das amostras de quitosana	21
Figura 6: Representação esquemática da reticulação dos beads de quitosana com glutaraldeído (Quit-GLT) -----	23
Figura 7: Representação esquemática da vanilina imobilizada na estrutura da quitosana -----	24
Figura 8: Representação esquemática da formação do complexo entre o biopolímero quitosana e o íon Cu(II) -----	26
Figura 9: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) de beads de quitosana não reticulados -----	28
Figura 10: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) de beads de quitosana reticulados com glutaraldeído (Quit-GLT) -----	29
Figura 11: Curvas de TG e DTG para o material Quit-Pura -----	30
Figura 12: Curvas de TG e DTG para o material Quit-GLT -----	31

Figura 13: Curvas de TG e DTG para o material Quit-VAN -----	32
Figura 14: Curvas de TG e DTG para o material Quit-Cu -----	33
Figura 15: Curvas de DTA da Quit-Pura, Quit-VAN, Quit-GLT e Quit-Cu	36
Figura 16: Espectro de absorção na região do infravermelho: Quit-Pura, Quit-VAN, Quit-GLT e Quit-Cu -----	38
Figura 17: Dados de energia em função do tempo referentes ao processo de interação da pirimetamina com: (a) Quit-GLT, (b) Quit-VAN e (c) Quit-Cu, a 25 °C -----	42
Figura 18: Dados de energia em função do tempo referentes ao processo de interação da pirimetamina com: (a) Quit-GLT, (b) Quit-VAN e (c) Quit-Cu, a 35 °C -----	43
Figura 19: Dados referentes aos modelos cinéticos de Lagergren de pseudo primeira-ordem dos processos de interação Pir/Quit- GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, a 25°C -----	46
Figura 20: Dados referentes aos modelos cinéticos de Lagergren de pseudo segunda-ordem dos processos de interação Pir/Quit- GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, a 25°C -----	47
Figura 21: Adsorção de Pir em Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo a equação cinética de Avrami, a 25°C -----	50
Figura 22: Adsorção de Pir em Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo a equação cinética de Avrami, a 35°C -----	51
Figura 23: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-	

Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 25°C -----	55
Figura 24: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 35°C -----	56
Figura 25: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-GLT, a 25 °C -----	59
Figura 26: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, a 25°C ---	65
Figura 27: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, a 35°C ---	66
Figura B1: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-GLT, a 35 °C -----	87
Figura B2: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-VAN, a 25 °C -----	87
Figura B3: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-VAN, a 35 °C -----	88
Figura B4: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-Cu, a 25 °C -----	88
Figura B5: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-Cu, a 35 °C -----	89

Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Resumo das principais propriedades e aplicações de polímeros utilizados como biomateriais ----- **03**
- Tabela 2:** Temperaturas máximas de degradação obtidas dos materiais Quit-Pura, Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu ----- **35**
- Tabela 3:** Energias resultantes dos processos de interação da pirimetamina com os derivados de quitosana, a 25° e 35°C -- **40**
- Tabela 4:** Parâmetros cinéticos das interações Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, segundo o modelo cinético de Avrami ---- **49**
- Tabela 5:** Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 25° ----- **53**
- Tabela 6:** Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 35° ----- **54**
- Tabela 7:** Parâmetros cinéticos para as interações Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, segundo o modelo de difusão intrapartícula ----- **60**
- Tabela 8:** Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, para todos os tempos de contato, a 25° ----- **63**

Tabela 9: Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação de Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, para todos os tempos de contato, a 35° -----	64
Tabela A1: Energias do processo de interação Pir/Quit-GLT, em diferentes tempos, a 25° e 35°C -----	83
Tabela A2: Energias do processo de interação Pir/Quit-VAN, em diferentes tempos, a 25° e 35°C -----	84
Tabela A3: Energias do processo de interação Pir/Quit-Cu, em diferentes tempos, a 25° e 35°C -----	85

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Pir -----	Pirimetamina.
Quit-GLT -----	Quitosana-Glutraldeído.
Quit-VAN -----	Quitosana-Vanilina.
Quit-Cu -----	Quitosana-Cobre.
Quit-Pura -----	Quitosana Pura.
Q_r -----	Energia de Reação.
Q_m -----	Energia de Molhação.
Q_{res} -----	Energia de Interação Resultante.
Pir/Quit-GLT -----	Interação Pirimetamina/Quit-GLT.
Pir/Quit-VAN -----	Interação Pirimetamina/Quit-VAN.
Pir/Quit-Cu -----	Interação Pirimetamina/Quit-Cu.
MEV -----	Microscopia Eletrônica de Varredura.
TGA -----	Análise Termogravimétrica.
GD -----	Grau de Desacetilação.
GA -----	Grau de Acetilação.
α -----	Fração de Energia Resultante.
k_{av} -----	Constante Cinética de Avrami.
n -----	Constante relacionada com o mecanismo da reação.
k_{dif} -----	Constante de Difusão Intrapartícula.
C -----	Constante relacionada com resistência de difusão da espécie adsorvida.

RESUMO

Com o propósito de avaliar o processo de interação da pirimetamina (Pir), droga utilizada no tratamento da toxoplasmose, com a quitosana quimicamente modificada, foram preparados os beads derivados de quitosana: quitosana reticulada com glutaraldeído (Quit-GLT), quitosana modificada com vanilina (Quit-VAN) e Quit-GLT contendo cobre adsorvido (Quit-Cu). O grau de desacetilação da quitosana foi determinado por titulação condutimétrica, obtendo-se um valor de 71,16%. Os beads de quitosana pura (Quit-Pura) e seus derivados foram caracterizados por análise termogravimétrica e espectroscopia de absorção na região do Infravermelho. O processo de interação da pirimetamina com os materiais obtidos foi avaliado através da técnica calorimétrica utilizando-se o sistema de quebra de membrana. Foram determinadas as energias de reação, Q_r , e molhação, Q_m , em pH 7,0 a 25 e 35°C. Obtiveram-se os seguintes valores de energia de interação resultante, Q_{res} ($J g^{-1}$), referentes às interações Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu: 3,047, 4,698, 6,872, a 25°C e 1,639, 3,370, 9,861, a 35°C, respectivamente. Os dados calorimétricos indicaram ainda que os tempos envolvidos no processo de interação da droga com os materiais seguem a ordem: Pir/Quit-VAN > Pir/Quit-GLT > Pir/Quit-Cu. Fez-se a integração parcial das áreas dos picos referentes aos registros gráficos das energias de reação e molhação, cujos valores foram expressos graficamente em função do tempo de reação. Os dados experimentais ajustaram-se ao modelo cinético de Avrami e ao modelo de difusão intrapartícula. Observou-se que os valores da constante de Avrami, k_{av} , que está relacionada com a velocidade da reação, decrescem na ordem Pir/Quit-Cu > Pir/Quit-GLT > Pir/Quit-VAN, mostrando coerência com os tempos de reação obtidos por calorimetria isotérmica. Os dados obtidos pelo modelo de difusão sugerem que o processo de interação da pirimetamina com os materiais é controlado principalmente por difusão intrapartícula.

Palavras-chave: quitosana quimicamente modificada, pirimetamina, calorimetria isotérmica, estudo cinético.

ABSTRACT

With the purpose of evaluating the process of interaction of the pyrimethamine (Pyr), a drug used in the treatment of the toxoplasmosis, with chemically modified chitosan, the chitosan-derived beads: crosslinked chitosan with glutaraldehyde (Quit-GLT), modified chitosan with vanillin (Quit-VAN) and Quit-GLT with copper adsorbed (Quit-Cu) were prepared. The degree of desacetylation of the raw chitosan was determined by conductimetric titration, being obtained a value of 71,16%. The beads of raw chitosan (Quit-raw) and its derived were characterized by thermogravimetric analysis and infrared spectroscopy. The process of interaction of the pyrimethamine with the obtained materials was evaluated by the using calorimetric technique using the membrane break technique. The reaction energy, Q_r , and wetting effect, Q_w , in pH 7,0 at 25 and 35 °C were determined. The following values of resulting interaction energy, Q_{res} ($J g^{-1}$), were obtained for the interactions Pyr/Quit-GLT, Pyr/Quit-VAN and Pyr/Quit-Cu: 3,047, 4,698, 6,872, at 25°C and 1,639, 3,370, 9,861, for 35°C, respectively. The calorimetric data indicated that the times involved in the processes of interaction of the drug with the materials follow the order: Pyr/Quit-VAN > Pyr/Quit-GLT > Pyr/Quit-Cu. The areas of the thermal effects Q_r and Q_w as detectable calorimeter signals (power versus time) were integrated joining two points selected, whose values were expressed graphically as a function of the reaction time. The kinetic data of the process of interaction drug/materials were analyzed using a modified Avrami kinetic equation intraparticle diffusion kinetic model. It was observed that the values of the constant, k_{av} , decreases in the order Pir/Quit-Cu > Pir/Quit-GLT > Pir/Quit-Van, showing coherence with the times of reaction obtained by isothermic calorimetry. The data obtained from the intraparticle diffusion model suggest that the process of interaction of the pyrimethamine with the materials is controlled mainly by intraparticle diffusion.

Key-words: chemically modified chitosan, pyrimethamine, isothermic calorimetry, kinetic study.

1- INTRODUÇÃO:

O desenvolvimento da ciência de polímeros naturais tem contribuído para propósitos médicos e farmacêuticos e suas aplicações têm crescido rapidamente [1-5]. A Quitosana, um polímero natural obtido pela desacetilação da quitina, é uma substância segura e confiável para o organismo humano e tem, portanto, despertado um grande interesse nesta área. A habilidade da quitosana ser transformada em filmes, fibra, esferas, pó e solução tem levado a sua potencial utilização na formulação de anticoagulantes sanguíneos, acelerador cicatrizante de feridas, preparações contra parasitas e carreadores para liberação controlada de drogas [6].

O foco deste trabalho é o desenvolvimento de derivados de quitosana que apresentem propriedades para interagir com um derivado da pirimidina, a pirimetamina, a qual é uma droga antifolato que especificamente inibe a enzima do folato biossintético em microorganismos infecciosos [ref]. A ênfase desta pesquisa é investigar o efeito da temperatura e materiais derivados de quitosana na adsorção da pirimetamina, bem como a aplicação de modelos cinéticos na predição de perfis cinéticos de adsorção e mecanismos de interação.

Atualmente, o grupo de pesquisa de química de materiais do Departamento de Química da UFS vem realizando estudos que tratam da caracterização cinética e termodinâmica de processos de adsorção que ocorrem na interface sólido/solução, utilizando dados obtidos diretamente por calorimetria isotérmica, através do sistema de quebra de membrana [7-9]. O que se pretende agora é usar o conhecimento da técnica para avaliar o processo de interação da pirimetamina com quitosana modificada com

gluteraldeído (Quit-GLT), com vanilina (Quit-VAN) e quitosana contendo cobre (II) imobilizado (Quit-Cu). Devido à complexidade dos processos que ocorrem na interface sólido/solução e às dificuldades experimentais, as investigações cinéticas e termodinâmicas são poucas e escassas. Entretanto, técnicas calorimétricas têm contribuído muito para o entendimento do fenômeno da adsorção nesses sistemas [7-10]. Até o presente, não existem na literatura processos de interação focando drogas antifolato com polímeros avaliados por microcalorimetria isotérmica. A interação da pirimetamina com derivados de quitosana é, portanto, um estudo inédito e muito importante, uma vez que o mecanismo de adsorção envolvido pode prover uma orientação para o "design" de estratégias de adsorção ou dessorção de drogas antifolato.

1.1- POLÍMEROS:

Várias espécies de polímeros vêm sendo usadas em aplicações biomédicas há mais de 50 anos [1-5]. A flexibilidade de se projetar e selecionar polímeros com características únicas capazes de se adequarem a diferentes situações garantiu uma diversidade de aplicações como um biomaterial. Dentre os polímeros, vêm se destacando mais recentemente os biodegradáveis que podem ser usados na substituição temporária de tecidos (enquanto estes se regeneram) ou como meio para a liberação controlada de fármacos [1, 11].

Polímeros usados como biomateriais podem ser sintetizados para terem características químicas, físicas, interfaciais apropriadas permitindo varias aplicações específicas. Comparado com outros tipos de biomateriais, os polímeros oferecem a vantagem de poderem ser preparados em diferentes composições com uma larga variedade de estruturas e propriedades [2, 11]. Os polímeros podem ser de origem natural, sintética ou uma combinação de ambos. As características dos principais grupos de materiais poliméricos de acordo com suas propriedades e principais campos de aplicação são resumidas na tabela 1.

Tabela 1: Resumo das principais propriedades e aplicações de polímeros utilizados como biomateriais*.

Polímeros	Propriedades e Aplicações
Polímeros Naturais	
Proteínas	
- Colágeno	Absorvíveis, Biocompatíveis, atóxico, disponível naturalmente, materiais tipicamente elásticos usados como implantes e em engenharia de tecidos.
- Albumina	- Suturas absorvíveis, esponjas para curativos, microesferas para liberação de drogas. - Usada em células e em microencapsulação de drogas.
Poli-aminoácidos	
	Geralmente poli(α ,L-aminoácidos), exemplos incluem: poli(α ,L-lisina), poli(α ,L-ácido glutâmico), poli(ácido aspártico), etc. Vantagens: atóxicos, não-antigenicos e biocompatíveis. Usados como carreador de drogas.
Polissacarídeos e derivados	
- Carboximetil Celulose	- Imobilização de células, em sistemas de liberação e diálise de membranas.
- Sulfato Celulose	- Componente de complexos polieletrólíticos para imunoisolação.
- Agarose	- Largamente utilizada como material suporte em análises clínicas e como uma matriz de imobilização.
- Alginato	- Excelente formador de gel; é relativamente biocompatível; microestrutura e viscosidade dependem da composição química. São usados como matriz imobilizadora para células e enzimas, liberação controlada de substâncias bioativas, etc.
- Quitosana e seus derivados	- Biocompatível, atóxico, excelente gel e hábil na formação de filme, polication natural. Largamente utilizada em sistemas de liberação controlada (ex: géis, membranas, microesferas, beads).
Polímeros Sintéticos	
Poliésteres Alifáticos	
- Poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) e seus derivados	- Usados em suturas, sistema de liberação de drogas em engenharia de tecidos. São biodegradáveis.
- Poli(caprolactona) e copolímeros, poli(alquilenos succinatos), etc	- Biodegradáveis, usados como uma matriz para sistemas de liberação de drogas, microencapsulação de células. Suas propriedades podem ser mudadas por modificação química e copolimerização.
Polianidridos	
Poli(vinil álcool)	- Biodegradáveis, usados em engenharia de tecidos e para liberação de moléculas bioativas.
Poli(óxido etileno)	- Géis e membranas são usados em liberação de drogas e imunoisolação celular.
Poliuretanos Termoplásticos	- Alta biocompatibilidade. Diferentes polímeros derivados e copolímeros podem ser utilizados em uma variedade de aplicações biomédicas.
Polidimetilsiloxanos	- Excelentes propriedades elastoméricas. Usados em implante médicos permanentes, cateter e em sistemas de liberação de drogas, etc. - Silicone, utilizado como implantes em cirurgias plásticas, ortopédicas e marca-passos.

*Tabela adaptada da referência 11

Polímeros naturais são abundantes e são geralmente biodegradáveis. As principais desvantagens desses materiais encontram-se na complexidade estrutural, sendo de difícil purificação. Polímeros sintéticos são disponíveis em uma larga variedade de composições com propriedades ajustáveis. A principal desvantagem é a falta da biocompatibilidade. Polímeros sintéticos são frequentemente associados com reações inflamatórias, que limitam seu uso para dispositivos sólidos e impermeáveis [1]. Neste sentido, tem havido um crescente interesse na utilização de polímeros naturais. Além de apresentarem vantagens de composição, tal como constituição química semelhante à das substâncias presentes no organismo, os polímeros naturais são amplamente encontrados na natureza, como exemplo pode-se destacar o polímeros biodegradáveis que são obtidos a partir de fontes naturais sejam elas de origem animal ou vegetal, tais como: colágeno, quitosana, amido [12-16], entre outros. As principais vantagens desses materiais são: induzirem baixas respostas imunológicas adversas, grande aptidão para serem quimicamente modificados e, sobretudo no caso da quitosana, a facilidade com que podem ser encontrados na natureza [17].

O desenvolvimento de biomateriais mostra-se fundamentalmente importante, no que diz respeito à melhoria no nível de vida das pessoas, o que é representado por um aumento na expectativa de vida, na saúde em geral e no bem estar da população. No Brasil observa-se uma enorme necessidade de desenvolvimento científico e tecnológico na área de biomateriais como forma de atender às necessidades de melhoria de saúde do povo e de redução de custos, uma vez que, grande parte dos biomateriais usados no Brasil é importada e acabam por gerar gastos elevados aos cofres públicos. Frente a isso diversas pesquisas e estudos vêm sendo realizados com diversos materiais poliméricos com o intuito de atender as necessidades nas áreas médicas e farmacêuticas.

Os biomateriais possuem a característica fundamental da biocompatibilidade — ou seja, são inertes biologicamente, não causando nenhum efeito nocivo ao organismo. Esses materiais atendem ao requisito de funcionalidade para os quais foram desenvolvidos, provocando, assim, o

mínimo de reações alérgicas ou inflamatórias, quando em contato com tecidos vivos ou fluidos orgânicos [18].

Com o recente interesse pela quitosana como um biomaterial e importante recurso natural, muitos estudos sobre suas aplicações têm sido realizados [5, 19-23].

1.2- O BIOPOLÍMERO QUITOSANA:

Atualmente, a quitosana tem recebido grande atenção em aplicações médicas e farmacêuticas [24-28]. A principal razão para este crescente interesse é devido às suas propriedades intrínsecas. De fato, a quitosana é conhecida por sua biocompatibilidade, além disso é metabolizada por algumas enzimas humanas, podendo assim, ser considerada biodegradável. Este biopolímero apresenta ainda, importantes propriedades biológicas tais como: baixa toxicidade, não causa alergia, pode ser empregada como anticoagulante, possui propriedades antibacterianas, antifúngicas e ação cicatrizante no campo da cirurgia [21-23].

A quitosana é um copolímero de β (1-4)-2-amino-2-deoxi-D-glicose e β (1-4)-2-acetamida-2-deoxi-D-glicose [23]. Este biopolímero policatiônico é geralmente obtido por desacetilação alcalina da quitina, que é o principal componente de exoesqueletos de crustáceos e insetos [29] e o biopolímero mais abundante na natureza depois da celulose [30].

A quitina possui estrutura semelhante a da celulose, sendo que o grupo hidroxil, da estrutura da celulose, na posição do C-2 dá lugar ao grupo acetamida contido na estrutura da quitina. Na figura 1 podem ser observadas as estruturas da celulose, quitina e quitosana.

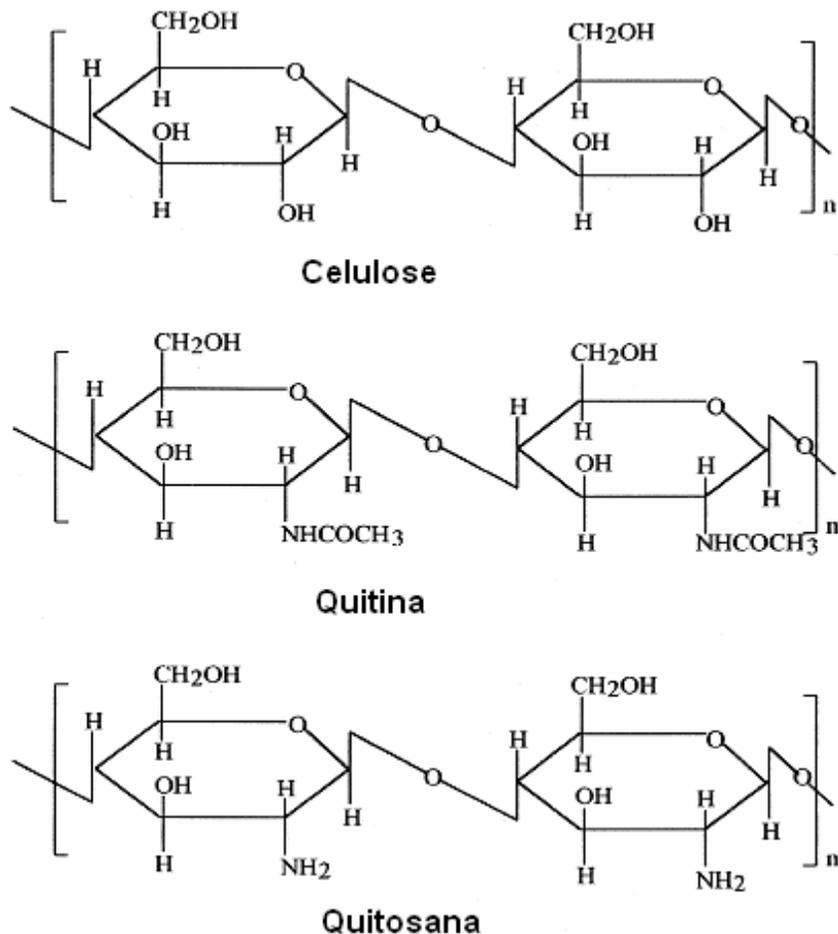


Figura 1: Estruturas da Celulose, Quitina e Quitosana.

A quitina contém cerca de 5-8% de nitrogênio em sua estrutura, enquanto na quitosana o nitrogênio contido está na forma de grupos amina primários. Devido a este fato, a quitosana sofre, portanto, reações típicas das aminas, como n-acilação e reações de Schiff [31].

O biopolímero quitina é altamente hidrofóbico e é pouco solúvel em água e em muitos solventes orgânicos. Já a quitosana é solúvel em ácidos diluídos como ácido acético, ácido clorídrico, ácido fórmico, etc [29]. O biopolímero quitosana é uma base fraca com um valor de pKa em torno de

6,2-7,0 e por isso é insolúvel em meio neutro e alcalino. Em meio ácido ocorre a protonação total ou parcial dos grupos amina do polímero, conferindo à quitosana uma alta densidade de cargas positivas [29]. Este biopolímero catiônico natural favorece uma forte interação eletrostática com diversas moléculas ou superfícies com cargas negativas, além de formar ligações do tipo covalente, através do recobrimento de orbitais, envolvendo a transferência ou emparelhamento de elétrons com formação de interações químicas [24, 32].

Os principais parâmetros que influenciam as características da quitosana são: sua massa molar e seu grau de desacetilação, o qual representa a proporção de unidades desacetiladas - porcentagem de grupos amina livres [23]. A reação de desacetilação da quitina para a obtenção da quitosana é esquematizada na figura 2. Uma das principais diferenças entre a quitina e a quitosana é o grau de desacetilação. No processo de desacetilação, o grupo acetamida contido na estrutura da quitina é substituído por grupos amina primários, obtendo-se então a quitosana, contendo um grau de desacetilação superior a 60% [31].

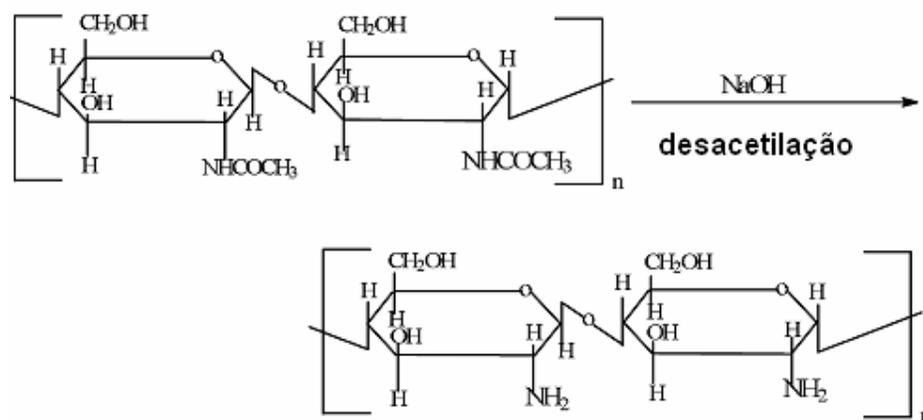


Figura 2: Esquema representativo da reação de desacetilação alcalina da quitina para obtenção do produto desacetilado, quitosana.

O grau de desacetilação da quitosana pode ser obtido por diversos métodos analíticos, que incluem espectroscopia na região do infravermelho [33, 34], espectroscopia RMN-H [34, 35], titulação condutimétrica [35-37], dentre outros. A titulação condutimétrica é um dos métodos mais simples, de baixo custo e fornece resultados confiáveis.

Além de abundante e de baixo custo, a quitosana é um ótimo adsorvente de metais pesados, uma vez que possui capacidade para formar complexos com íons de metais de transição devido à presença de grupos amina em sua estrutura, sendo o seu poder quelante para diversos cátions metálicos da ordem de 5 a 6 vezes maior que o da quitina [32]. A capacidade de adsorção da quitosana varia de acordo com a cristalinidade de sua estrutura química, afinidade por água, grau de desacetilação e quantidade de grupos amina. Várias pesquisas comprovam que a complexação é facilitada com o aumento do grau de desacetilação da quitosana [38]. A quelação pode depender do estado físico da quitosana (pó, gel, membranas, esferas), mas, o maior parâmetro no processo de complexação tem sido o grau de desacetilação [38].

A quitosana tem sido aplicada na remoção de metais pesados para tratamento de água e corantes através de quelação [39-42], como matriz polimérica na separação seletiva de proteínas [43], na imobilização de enzimas e transporte de espécies iônicas [44], dentre outras. Na área farmacêutica, a quitosana tem sido utilizada, também, como um material carreador em sistemas de liberação de drogas [45]. Sua biocompatibilidade foi comprovada em implantes como biomaterial nos tecidos vivos [46] e a sua toxicidade foi verificada em animais (DL_{50} : dose letal em ratos 16g/kg) [47].

Muitos pesquisadores têm estudado a produção de esferas de quitosana [31, 38]. Geralmente, a quitosana é dissolvida em solução aquosa de ácido acético ou ácido fórmico. A porosidade e resistência química e mecânica das esferas variam com a concentração da quitosana na solução ácida, o seu grau de desacetilação da quitosana e o tipo e concentração do agente coagulante usado. Os beads de quitosana têm sido aplicados em vários campos como imobilizador enzimático, suporte cromatográfico,

adsorvente de íons metálicos ou lipoproteínas e carreador de cultura de células [31].

A quitosana e seus derivados apresentam vantagens importantes com relação às atividades farmacológicas, atuando como antiácido, antiúlcera, protegendo a mucosa gástrica e inibindo a adesão das bactérias nas células epiteliais bucais [48]. Derivados da quitosana podem ser facilmente obtidos a partir da imobilização de novos grupos funcionais e têm sido amplamente utilizados para diversos fins na área farmacêutica, como, por exemplo, carreador de diferentes categorias de drogas dos tipos: anticancerígenas, antiinflamatórias, agentes cardíacos, antibióticos, agentes antitrombose, esteróides, anticalcificação, proteínas, aminoácidos, agentes antidiabetes, diuréticos, antiinfecção, gastrintestinais, dentre outros [49], comprovando, assim, a versatilidade deste material.

A introdução de certos grupos funcionais na matriz polimérica da quitosana pode propiciar uma maior interação com um grande número de íons metálicos e uma variedade de drogas [49]. Os grupos amina desse polímero podem permitir o estabelecimento de diferentes tipos de interações com diversas drogas [28].

Os fenômenos que tratam da interação de drogas usuais, para um determinado tipo de tratamento, com materiais sintéticos ou naturais, podem ser melhor esclarecidos através de técnicas que possam detectar a emissão ou absorção de energias envolvidas nessas interações. Neste sentido, a calorimetria isotérmica pode ser utilizada para estabelecer parâmetros físico-químicos desejáveis à avaliação dos mecanismos envolvidos na formação das ligações químicas que ocorrem na interface droga/biomaterial.

1.3- CALORIMETRIA ISOTÉRMICA:

A calorimetria isotérmica tem contribuído significativamente para o entendimento dos mecanismos que regulam e controlam processos químicos e biológicos [50-52]. Métodos calorimétricos são, portanto, de interesse potencial para todos os tipos de análises químicas e biológicas.

Avanços no desenvolvimento de instrumentação calorimétrica altamente sensível, capaz de medir variações de energia (via efeitos de calor) de reações que envolvem nanomol de reagentes têm permitido a aplicação de técnicas calorimétricas no estudo de sistemas químicos e biológicos complexos devido à detecção de pequenas quantidades de calor [53, 54]. Essa nova geração de calorímetros torna possível a obtenção direta, em tempo real, de parâmetros termodinâmicos e cinéticos envolvidos nesses sistemas [55].

Calorimetria isotérmica é uma técnica extremamente versátil e sua possibilidade de aplicação é extremamente ampla [56, 57]. Sistemas complexos como, estudos de sistemas em estado sólido na oxidação do ácido ascórbico [58], reações em solução [59], cultura de células [60], estudo de estabilidade de compostos farmacêuticos [61], interações em sistemas sólido/vapor e sólido/solução [62], interações de polímeros, lipídios, ácidos nucleicos e proteínas [57] e interações de drogas [63], são alguns dos exemplos de sistemas estudados com êxito por calorimetria isotérmica.

Apesar da abrangência da calorimetria isotérmica, seu uso para a obtenção direta de parâmetros termodinâmicos e cinéticos de reações que ocorrem na interface sólido/solução ainda é bastante restrito, principalmente no Brasil e representa um desafio, particularmente quando o entendimento de cinética do estado sólido é ainda muito modesto. Na verdade, as reações que ocorrem nas interfaces envolvem processos físicos e químicos simultâneos [52, 55, 64, 65].

1.4- PIRIMETAMINA:

A Pirimetamina (5-(4-clorofenil)-2,4-diamino-6-etilpirimidina), (Figura 3), é um derivado de uma classe de fármacos chamados de diaminopirimidinas. A pirimetamina é uma droga utilizada no tratamento da toxoplasmose, doença causada por um parasita, o protozoário intracelular, *Toxoplasma gondii* [66, 67].

Esta droga atua inibindo a enzima dihidrofolato redutase, responsável pela conversão do ácido fólico em ácido folínico interferindo assim na síntese dos ácidos nucleicos. A ação quimioterápica da pirimetamina está relacionada à sua afinidade seletiva, maior em relação à enzima redutase dos microrganismos e muito menor em relação às enzimas correspondentes dos mamíferos [66, 68]. Entretanto, os efeitos colaterais desta droga levam a depressão medular e descontinuidade do tratamento em aproximadamente 25% dos pacientes [68], o que pode ser diminuído pela reposição do ácido folínico, uma vez que o parasita não é capaz de utilizar essa substância na forma exógena.

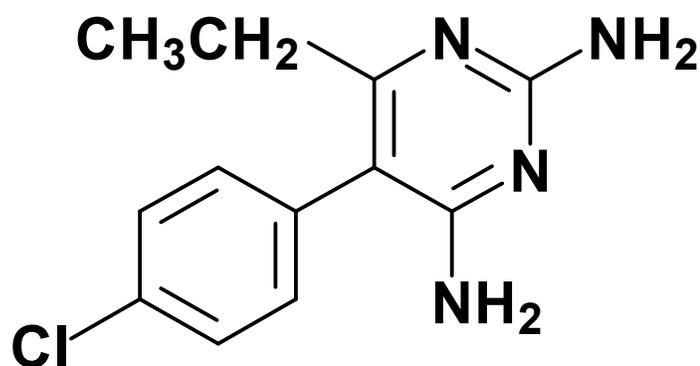


Figura 3: Estrutura da pirimetamina ($C_{12}H_{13}N_4Cl$).

Esta droga apresenta baixa solubilidade em água, cerca de 121 mg/L, sendo praticamente insolúvel em solventes orgânicos apolares apresentando uma solubilidade relativamente alta em solventes orgânicos polares, em especial em DMSO (dimetilsulfóxido), a qual chega a 1,6 g/L [69]. A Pirimetamina apresenta um valor de pKa em torno de $6,77 \pm 0,50$, no qual a droga está parcialmente protonada [69].

1.5- CINÉTICA DE ADSORÇÃO:

Adsorção é um processo onde moléculas em fase gasosa ou em solução ficam presas a uma superfície sólida ou líquida. O processo de adsorção pode ser definido como a concentração de uma espécie na interface de duas fases imiscíveis [70]. As moléculas que ficam presas à superfície são chamadas de adsorbato enquanto que o material que dá suporte ao adsorbato é chamada de adsorvente. O processo em que as moléculas do adsorbato ficam presas no adsorvente é chamado de adsorção. A remoção das moléculas da superfície é chamada de dessorção.

Na adsorção, a interação relacionada às ligações envolvidas entre o adsorbato e o adsorvente caracteriza o tipo de processo ocorrido. Uma molécula ou átomo em contato com uma superfície pode combinar-se através da formação de uma ligação química. Isto é chamado de adsorção química ou quimissorção. Alternativamente, pode ocorrer o que é chamado de adsorção física ou fisissorção, onde a molécula adsorvente pode combinar-se com a superfície em um processo físico, não ocorrendo a formação e nem o rompimento de ligações químicas, simulando uma simples condensação, através de interações de van der Waals [71].

Muitos modelos cinéticos têm sido utilizados na literatura, todos tentando descrever quantitativamente o comportamento cinético durante o processo de adsorção. Cada modelo cinético de adsorção tem suas limitações e é descrito de acordo com certas condições iniciais baseadas em dados experimentais específicos e suposições teóricas [72, 73]. As reações que ocorrem na interface sólido/solução podem seguir uma larga variedade de equações cinéticas.

2- OBJETIVOS:

2.1- Objetivo Geral:

Avaliar, através da calorimetria isotérmica, processos de interações da pirimetamina com quitosana quimicamente modificada, visando à utilização do biopolímero como adsorvente eficiente de drogas antifolato.

2.2- Objetivos Específicos:

- Preparar beads de quitosana modificados quimicamente e caracteriza-los através de técnicas espectroscópicas e termogravimétricas.
- Determinar as energias resultantes das interações da pirimetamina com os derivados de quitosana, em tempo real, através da calorimetria isotérmica, utilizando o sistema de quebra de membranas.
- Caracterizar cineticamente os processos que ocorrem na interface droga/material através de dados obtidos por calorimetria isotérmica, correlacionando com modelos cinéticos apropriados.

3- METODOLOGIA:

3.1- Reagentes:

O pó de quitosana, obtido da carapaça de camarão, foi cedido pela Primex Ingredients A. S. (Noruega). Vanilina e cloreto de cobre (II) foram obtidos da MERCK. Pirimetamina (Pir) foi obtida da SIGMA. As soluções de pirimetamina $5,0 \times 10^{-5}$ mol/L, foram preparadas com tampão pH 7,0 de fosfato de sódio dibásico obtido da ISOFAR. Glutaraldeído (25% em água) foi obtido da NUCLEAR. Ácido acético e ácido clorídrico foram obtidos da SYNTH. Etanol (95%) e Hidróxido de sódio foram obtidos da VETEC. Todos os reagentes são do tipo P.A. e foram utilizados sem prévia purificação.

3.2- Preparação de Soluções:

3.2.1- Solução tampão pH 7,0:

Para a preparação de 1,0 L da solução tampão pH 7,0, foram dissolvidos 5,3614 g de fosfato de sódio dibásico ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) em água destilada. O ajuste do pH do tampão foi feito com solução de HCl, utilizando um pHmetro da Digimed modelo MD-20.

3.2.2- Solução de Pirimetamina $5,0 \times 10^{-5}$ mol/L:

Na preparação de 1,0 L de solução de pirimetamina $5,0 \times 10^{-5}$ mol/L, foram dissolvidos 0,0124 g de pirimetamina em solução tampão pH 7,0. A concentração da solução obtida foi determinada espectrofotometricamente no comprimento de onda máximo da pirimetamina no tampão pH 7,0 em 272 nm, utilizando um espectrofotômetro FEMTO 800 XI acoplado a um computador.

3.3- Determinação do grau de Desacetilação da Quitosana:

O grau médio de desacetilação foi determinado segundo método descrito por Dockal e colaboradores [35]. Duas amostras de 200 mg de quitosana em pó foram agitadas em 40,0 mL de solução de ácido clorídrico 0,05 mol/L por 18 horas. As amostras foram tituladas condutimetricamente com solução de NaOH 0,17 mol/L a temperatura de 298 K ($\pm 0,1$). As variações de condutância durante a titulação foram medidas utilizando-se um condutivímetro Analyser 650, equipado com célula condutimétrica Analyser 7A04.

3.4- Preparação e Modificação das Esferas de Quitosana:

3.4.1- Preparação das Esferas de Quitosana (Quit-Pura):

Para o preparo das esferas de quitosana, 7,50 g de quitosana em pó foram completamente dissolvidos em 250 mL de uma solução aquosa de ácido acético 3,0% a 323 K. A solução resultante foi gotejada, sob constante agitação, com o auxílio de uma bureta, em um 500 ml de solução aquosa 2,50 mol/L de NaOH contendo 100,0 mL de etanol. As esferas de quitosana formadas nesse processo foram lavadas com água destilada até o meio

tornar-se neutro. Em seguida foram secos em estufa a 333 K durante 24 horas e guardadas em dessecador.

3.4.2- Modificação das Esferas de Quitosana com Glutaraldeído:

Cerca de 7,00 g de esferas de quitosana foram adicionadas a uma solução aquosa contendo 3,20 mL de glutaraldeído, em constante agitação, durante 24 horas. As esferas modificadas quimicamente foram lavadas com água destilada até o meio tornar-se neutro, em seguida secas em estufa a 333 K durante 8 horas e guardadas em dessecador. O material obtido desta modificação foi chamado Quit-GLT.

3.4.3- Modificação das Esferas de Quitosana com Vanilina:

Para a modificação com vanilina, 2,0 g de beads de quitosana foram adicionados a uma solução aquosa 0,10 mol/L de vanilina. O sistema permaneceu em repouso por aproximadamente 16 horas. Os beads modificados quimicamente foram lavados com água destilada até o meio tornar-se neutro, sendo logo após, secos em estufa a 60 °C durante 8 horas e posteriormente guardados em dessecador. O material obtido desta modificação foi chamado Quit-VAN.

3.4.4- Imobilização de Cloreto de Cobre no material Quit-GLT:

Para a imobilização de Cu (II), 7,0 g de Quit-GLT foram adicionados a uma solução aquosa $4,94 \times 10^{-3}$ mol/L de CuCl_2 em pH 6,0. O sistema permaneceu em repouso por aproximadamente 24 horas. O material obtido foi lavado com água destilada até o meio tornar-se neutro, seco em estufa a 333 K durante 8 horas e guardado em dessecador. A concentração inicial da solução de cloreto de cobre e a concentração resultante após a imobilização de Cu(II) às esferas, foram determinadas espectrofotometricamente no comprimento de onda máximo do íon cobre (II) em solução, em 796 nm,

utilizando um espectrofotômetro FEMTO 800 XI acoplado a um computador. O material obtido foi chamado Quit-Cu.

3.5- Caracterização das esferas de quitosana:

3.5.1- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV):

As micrografias da quitosana pura e do material Quit-GLT foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de varredura Hitachi 2403 A. As amostras foram presas no porta-amostra com fita de carbono e recobertas com uma fina camada de ouro (espessura de 10-20 nm). As micrografias foram feitas no Instituto de Química da UFSCar.

3.5.2- Termogravimetria (TG):

Os materiais Quit-GLT, Quit-VAN, Quit-Cu, bem como os beads de Quit-Pura, foram caracterizados por análise térmica em um forno de aquecimento controlado da TA Instruments, modelo SDT 2960, com taxa de aquecimento de 283 K/min, até atingir 1073 K, em atmosfera de nitrogênio sob fluxo de 100 mL/min e utilizando um porta amostra de alumina.

3.5.3- Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho:

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos usando pastilhas de KBr com 1% de amostra, com resolução de 4 cm^{-1} , com 32 acumulações, em um espectrômetro Bomem-Hartmann & Braun modelo MB, com transformada de Fourier no Instituto de Química da Unicamp.

3.6- Determinações Calorimétricas:

As medidas calorimétricas foram realizadas em um calorímetro do tipo Calvet, modelo C80, da SETARAM. O equipamento é capaz de manter uma linha-base de aproximadamente $0,12 \mu\text{W}$, com uma estabilidade de temperatura de $\pm 10^{-4} \text{ K}$. O registro do sinal calorimétrico é a potência (dq/dt ; mW) em função do tempo (t ; s) e conseqüentemente a integração destes dados em relação ao tempo t é igual a $Q(\text{J})$. O esquema do vaso calorimétrico pode ser visualizado na figura 4.

Os experimentos foram realizados em duplicata, a $298,15$ e a $308,15 \text{ K}$. Amostras de aproximadamente 100 mg dos beads de quitosana foram colocadas na parte inferior do vaso calorimétrico, a qual foi fechada com uma membrana de teflon presa entre dois anéis seladores. Na parte superior do vaso calorimétrico foram adicionados $3,0 \text{ mL}$ das soluções aquosas de Pir ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ em tampão $\text{pH } 7,0$).

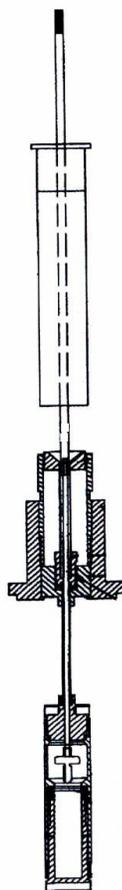


Figura 4: Esquema geral do vaso calorimétrico do sistema de quebra de membrana do calorímetro C80 (SETARAM).

Após o sistema atingir uma linha-base potência versus tempo estável, a membrana de teflon foi rompida com o auxílio de uma haste metálica, dando assim início ao processo de interação esferas/Pir. Cada experimento produziu um efeito térmico de reação, Q_r , o qual foi subtraído do efeito de molhação, Q_m , correspondente à adição do solvente puro, tampão pH 7,0, nos materiais utilizados. O registro dos dados de potência e tempo durou até que a linha base voltasse à posição original, antes da quebra da membrana. Utilizando-se um software SETSOFT versão 1.54f da SETARAM fez-se integrações parciais (de 3 em 3 minutos) das áreas dos picos referentes aos registros gráficos das energias de reação e molhação.

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO:

4.1- Caracterização da Quitosana:

4.1.1- Determinação do grau de desacetilação (GD):

O grau médio de desacetilação (GD) é definido como o número de grupos amina em relação aos grupos amida da cadeia polimérica, podendo ser determinado por meio de várias técnicas [35]. Neste trabalho, são apresentados os resultados obtidos por condutimetria.

A curva condutimétrica da amostra de quitosana usadas neste trabalho com solução de NaOH e excesso de ácido clorídrico são mostradas na Figura 5.

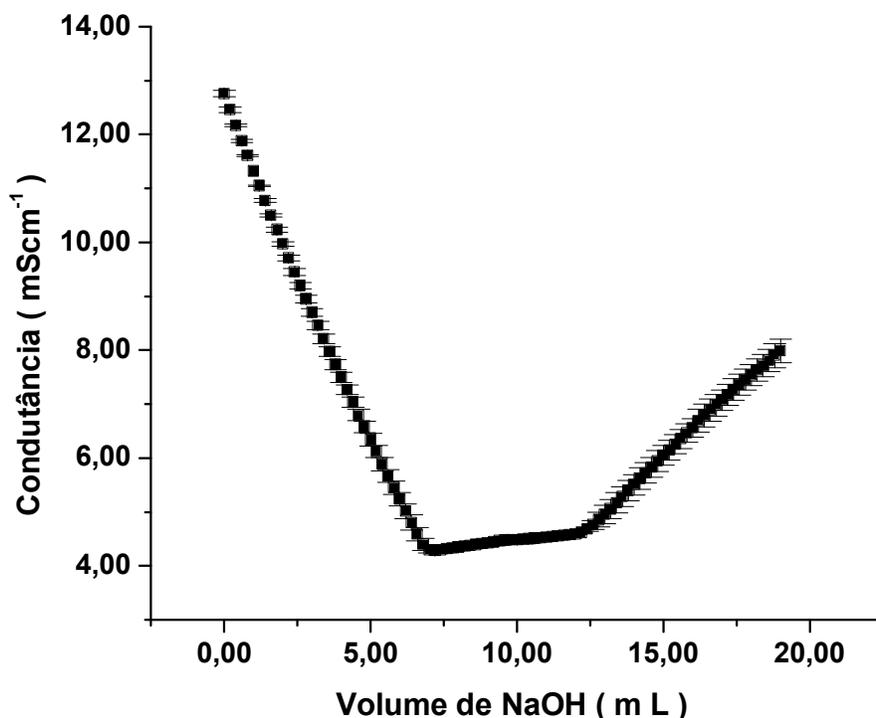


Figura 5: Curva de titulação condutimétrica da amostra de quitosana.

O primeiro ramo linear observado na figura 5 representa a neutralização do ácido presente, o segundo corresponde à neutralização de prótons dos grupos amina da quitosana e o terceiro conjunto de pontos refere-se ao excesso de base, após o ponto de equivalência. Estas três retas originam por extrapolação dois pontos de inflexão, que correspondem ao volume de base necessário para neutralizar os grupos amina protonados. Empregando-se a equação 1, pode-se obter o grau médio de desacetilação em porcentagem, GD %.

$$\% \text{ GD} = \frac{16,1 \cdot [\text{base}] \cdot (V_2 - V_1)}{m} \times 100 \quad (\text{equação 1})$$

$$\% \text{ GA} = 100 - \% \text{ GD} \quad (\text{equação 2})$$

Nestas equações, **GD** é o grau de desacetilação, **GA** é o grau de acetilação, **V₁** é o volume de base usado para a neutralização de HCl em excesso (mL); **V₂ - V₁** é o volume de base usado para a neutralização dos grupos ácidos de quitosana (mL); **[base]** é a concentração da base usada em mol/L, **m** é a massa em gramas da amostra de quitosana e **16,1** é a massa molar da unidade monomérica da quitosana.

A determinação do grau de desacetilação por titulação condutimétrica é um método simples, de baixo custo e não destrutivo. O grau de desacetilação da quitosana em estudo, obtido por esta técnica, foi de $71,2 \pm 0,1$ %.

4.2- Algumas Considerações Sobre as Eferas Obtidos:

4.2.1- Quit-GLT:

Esferas de quitosana são insolúveis em soluções alcalinas, porém dissolvem-se em soluções ácidas devido à protonação de seus grupos amina. Este fato leva a necessidade de tornar a quitosana mais resistente para inibir a sua dissolução, em quaisquer condições [74]. Uma das rotas usadas para promover esta funcionalidade é a ativação ou reticulação da quitosana usando um agente bifuncional como o glutaraldeído [75].

A reticulação das cadeias poliméricas da quitosana com agentes reticulantes como o glutaraldeído tem sido um procedimento amplamente aplicado para aumentar a resistência mecânica, para impedir que ocorra dissolução em soluções ácidas ($\text{pH} < 3$) e para influenciar a performance da adsorção [44]. Agentes reticulantes são moléculas com no mínimo dois grupos funcionais reativos que permitem a formação de pontes entre cadeias poliméricas. A reação da quitosana com glutaraldeído é bem documentada [76, 77], podendo este reagente formar ligações covalentes inter e intramoleculares [78]. Os grupos aldeídos formam ligações imina covalentes com os grupos amina da quitosana, devido à ressonância estabelecida com ligações duplas etilênicas adjacentes via reação de Schiff [77]. Na figura 6

pode ser observado a representação esquemática da reticulação das esferas de quitosana com glutaraldeído.

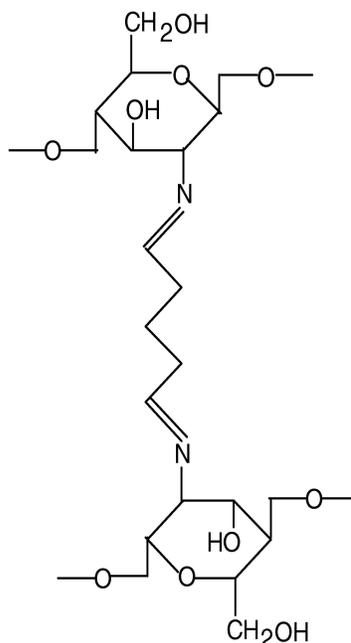


Figura 6: Representação esquemática da reticulação dos beads de quitosana com glutaraldeído (Quit-GLT).

Os grupos bifuncionais do glutaraldeído ($-CHO$), geralmente, reagem simultaneamente com dois sítios ativos da quitosana ($-NH_2$) durante a reticulação. Em um sistema como este, a quantidade original de grupos amina na quitosana é de aproximadamente $6,2 \times 10^{-4}$ mol e a quantidade máxima de glutaraldeído que reage com a quitosana é somente $4,0 \times 10^{-4}$ mol. Isto sugere que parte dos grupos $-CHO$ em uma molécula de glutaraldeído pode ligar-se somente a um grupo $-NH_2$ numa unidade monomérica de quitosana. Tal fenômeno pode ser explicado por possível polimerização de glutaraldeído que é dependente do pH do meio [44]. Em geral, a reticulação reduz a capacidade de adsorção, a menos que, outros grupos funcionais sejam introduzidos ou as propriedades de difusão sejam melhoradas.

As esferas de quitosana foram reticuladas com glutaraldeído com a finalidade de conferir ao material, uma maior estabilidade. As esferas Quit-GLT mostraram-se estáveis em todos os estudos executados, sob as condições realizadas.

4.2.2- Quit-VAN:

A vanilina (3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído) é o maior componente da vanilina natural, que é um dos aromatizantes sintéticos mais usados e importantes do mundo. Aproximadamente 50% da produção mundial de vanilina sintética são utilizadas como um intermediário nas indústrias químicas e farmacêuticas para a produção de herbicidas, drogas etc. Em comum com muitos outros compostos fenólicos de baixa massa molar, a vanilina exibe propriedades antimicrobianas e antioxidantes [79].

As esferas de quitosana foram modificadas quimicamente com vanilina através da formação de uma base de Schiff entre o grupo amina da quitosana e o grupo aldeído da vanilina, formando, assim, uma ligação imina (C=N). A representação da estrutura da Quit-VAN é apresentada na figura 7 [80].

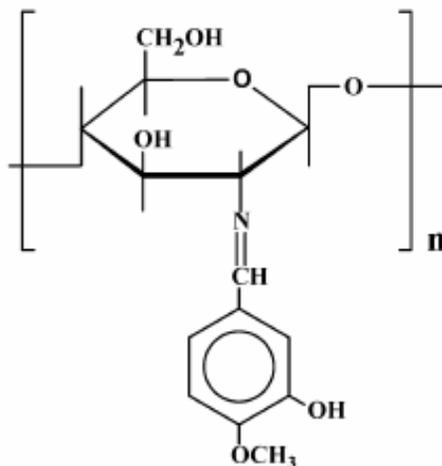


Figura 7: Representação esquemática da vanilina imobilizada na estrutura da quitosana.

Após o processo de modificação das esferas com vanilina, observou-se, a presença da cor característica da vanilina (coloração vinho), o que pode ser um forte indício do sucesso na imobilização do ligante orgânico na cadeia polimérica da quitosana.

4.2.3- Quit-Cu:

O biopolímero quitosana tem grande habilidade para formar complexos com metais de transição, um processo que pode facilmente ser seguido por experimentos de adsorção, mostrando uma preferência qualitativa para interações catiônicas. Este fato é claramente elucidado pela presença dos grupos amina na cadeia polimérica do polissacarídeo que melhoram seu potencial adsorvente em comparação com as propriedades da quitina e celulose [81, 82]. Dentre os metais essenciais e de transição, o cobre é um dos que mais interage com a quitosana [80, 83].

É proposto em muitos casos que o grupo amina da quitosana é essencial para estabelecer uma proporção definida $[\text{NH}_2]/[\text{Cu}^{2+}]$. Por outro lado, pode ser esperada também, a presença de uma segunda interação do cobre com o grupo hidroxila do carbono 3. Alguns pesquisadores têm proposto a estrutura para o complexo quitosana-Cu(II) em que o íon Cu(II) liga-se a três oxigênios e um ligante nitrogênio em uma geometria quadrado-planar ou tetraédrica [81], como pode ser observado na figura 8, na qual o Cu(II) pode coordenar-se a apenas uma unidade monomérica ou a dois monômeros distintos do biopolímero quitosana para formar complexos estáveis [84].

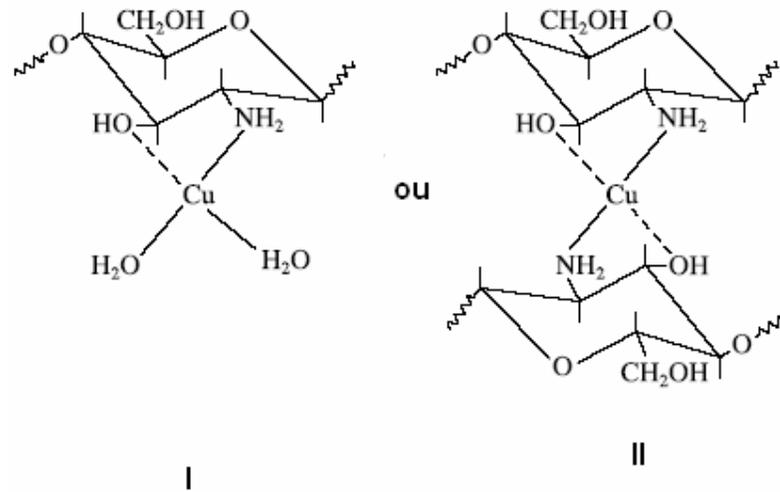
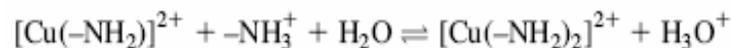
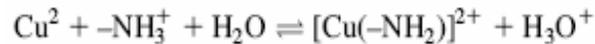


Figura 8: Representação esquemática da formação de complexos entre o biopolímero quitosana e o íon Cu(II).

A formação do complexo pode ser descrita ainda de acordo com a teoria ácido-base de Lewis. A base é chamada de Ligante (L), neste caso a quitosana, e pode formar ligações covalentes com os íons metálicos (M) considerados como as entidades ácidas. A reação pode ser descrita por [38]:



A formação do complexo de Cu(II) com quitosana depende também do pH do meio. A baixos valores de pH é sugerida a formação do complexo do tipo I (Fig.8), já com o aumento do pH, correspondendo à neutralização da fração do grupo NH_3^+ , é sugerida a formação do complexo do tipo II (Fig.8).

As esferas de quitosana modificadas com glutaraldeído (Qui-GLT) foram utilizados para imobilização de íons Cu(II), obtendo assim o material

Quit-Cu contendo $2,029 \times 10^{-5}$ mols de Cobre por grama de material, determinada por espectroscopia de absorção na região do visível, no comprimento de onda máximo do íon Cu(II), a 796 nm. O material Quit-Cu permaneceu estável em todo procedimento realizado.

4.3- Caracterização dos Materiais:

4.3.1- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV):

O uso desta técnica vem se tornando mais freqüente por fornecer informações detalhadas, com aumentos na imagem de até 300.000 vezes. A imagem eletrônica de varredura é formada pela incidência de um feixe de elétrons no material, sob condições de vácuo. A incidência do feixe de elétrons no material promove a emissão de elétrons secundários, retroespalhados e absorvidos. A imagem eletrônica de varredura representa em tons de cinza o mapeamento e a contagem de elétrons secundários e retroespalhados emitidos pelo material analisado [85].

As esferas de quitosana não reticuladas (Quit-Pura) e as esferas de quitosana modificadas com glutaraldeído (Quit-GLT) foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura, a fim de verificar a eficiência da reticulação. O procedimento descrito no item 3.4.1, provê esferas de superfícies homogêneas, como pode ser observado na Figura 9.

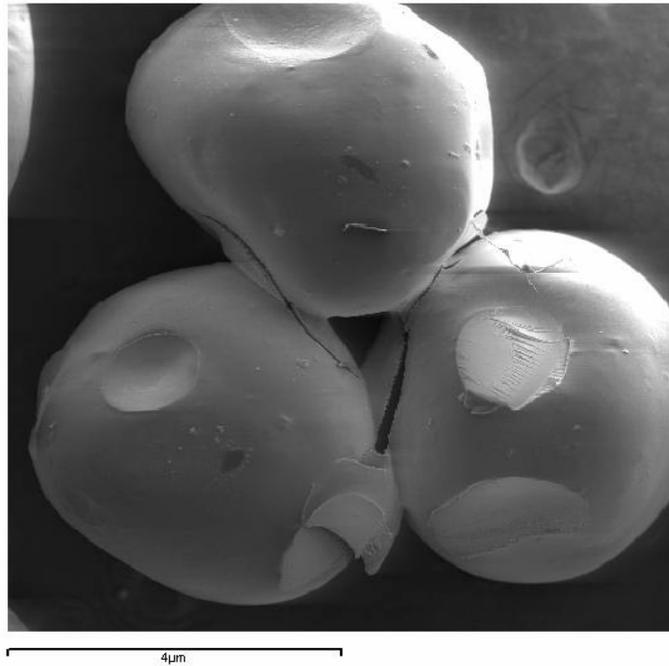


Figura 9: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) de esferas de quitosana não reticuladas (Quit-Pura).

A imersão do hidrogel de quitosana na solução de NaOH favorece uma superfície hidrofóbica às esferas evitando, assim, a dispersão da quitosana no meio.

A posterior reação de reticulação das esferas de quitosana com glutaraldeído, confere maior estabilidade e resistência às esferas de quitosana, mesmo em meio ácido (figura 10).

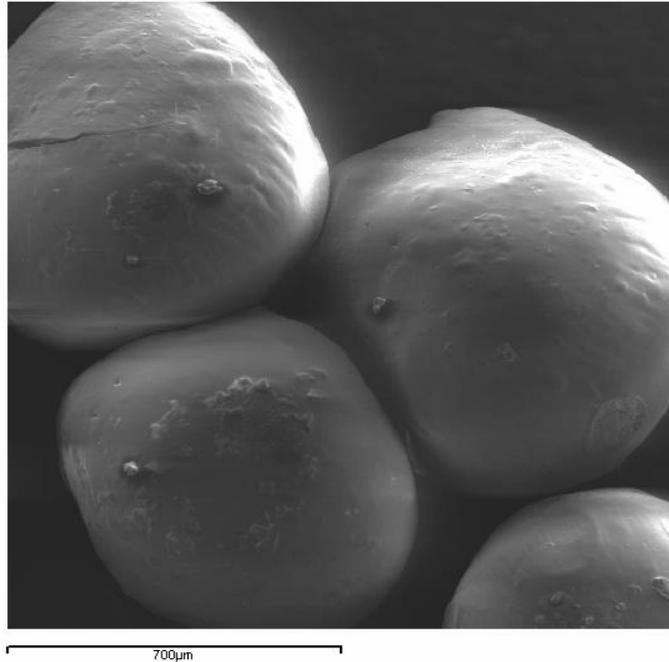


Figura 10: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) de esferas de quitosana reticuladas com glutaraldeído (Quit-GLT).

Ao comparar as micrografias eletrônicas das esferas de quitosana não reticuladas (Quit-Pura) (figura 9), com as esferas de quitosana reticuladas com glutaraldeído (Quit-GLT) (figura 10), pode-se observar que a reticulação dá uma maior estabilidade às esferas através das ligações cruzadas, uma vez que os mesmos adquiriram uma superfície esfericamente homogênea.

4.3.2- Termogravimetria (TG):

Métodos térmicos de análise, como a termogravimetria (TG), têm sido bastante utilizados como uma poderosa técnica para monitorar mudanças físicas e químicas em polímeros de origem natural ou sintética. Esta técnica produz curvas que são únicas para uma composição particular da matéria e algumas mudanças na composição e estrutura química.

Algumas dessas mudanças envolvem a perda de material na volatilização que pode ser quantitativamente medido por TG [86].

As curvas de TG e DTG para Quit-Pura, Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu são mostradas nas figuras de 11 a 14. A curva de DTA destes materiais pode ser observada na figura 15.

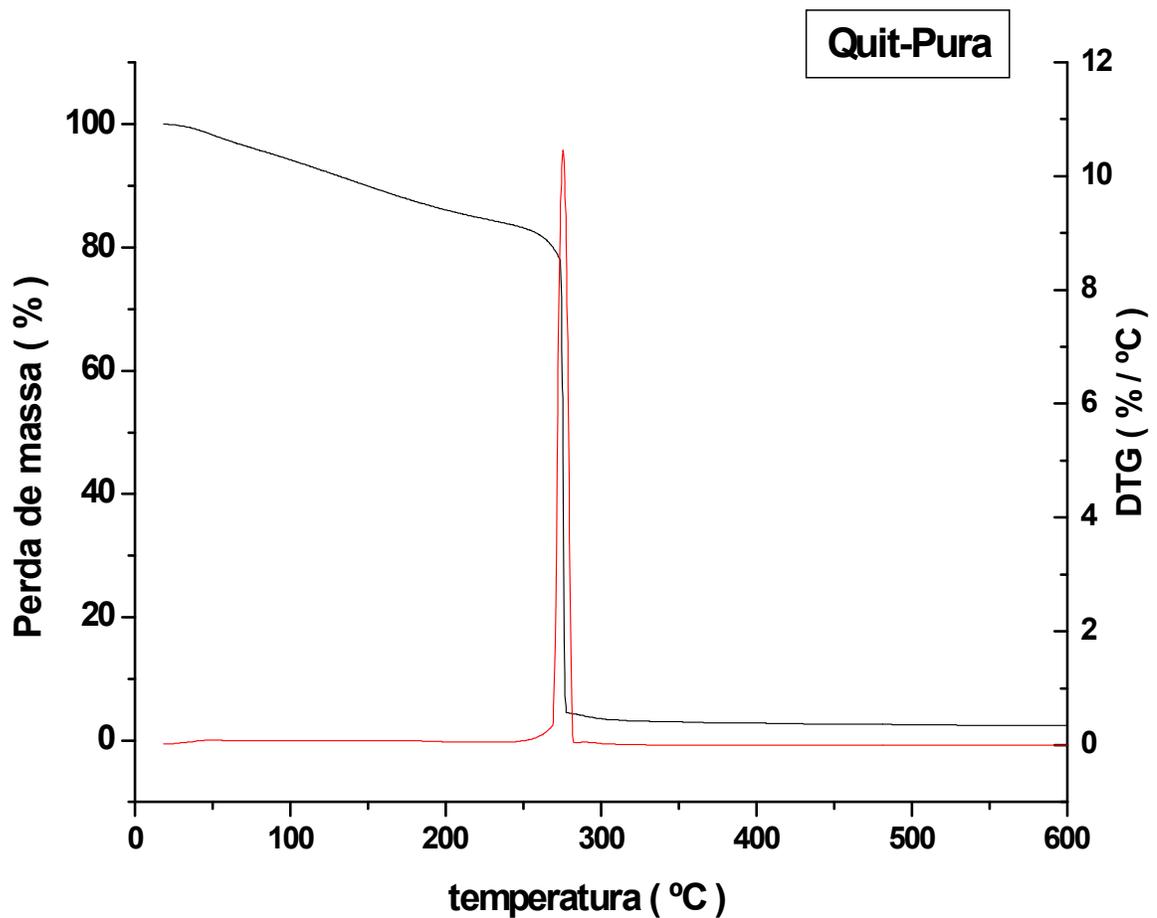


Figura 11: Curvas de TG e DTG para o material Quit-Pura.

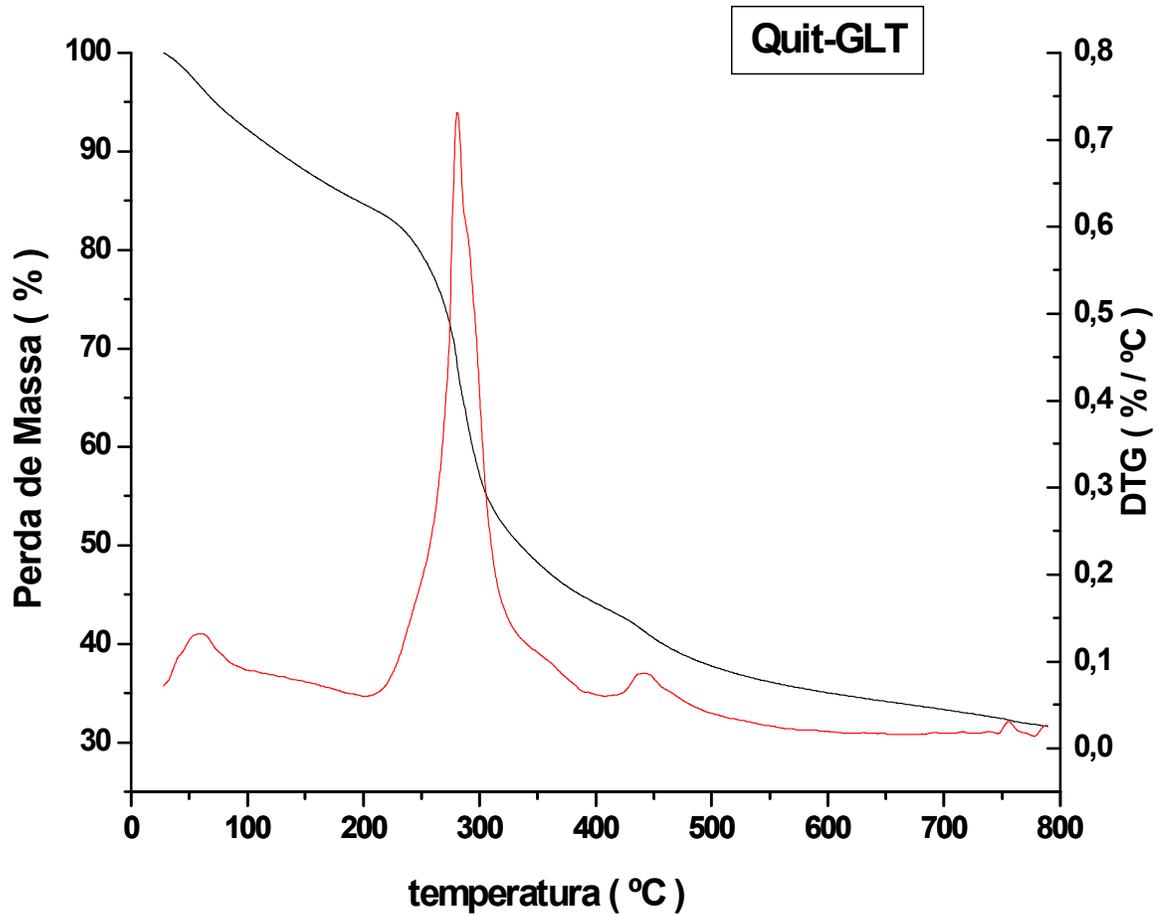


Figura 12: Curvas de TG e DTG para o material Quit-GLT.

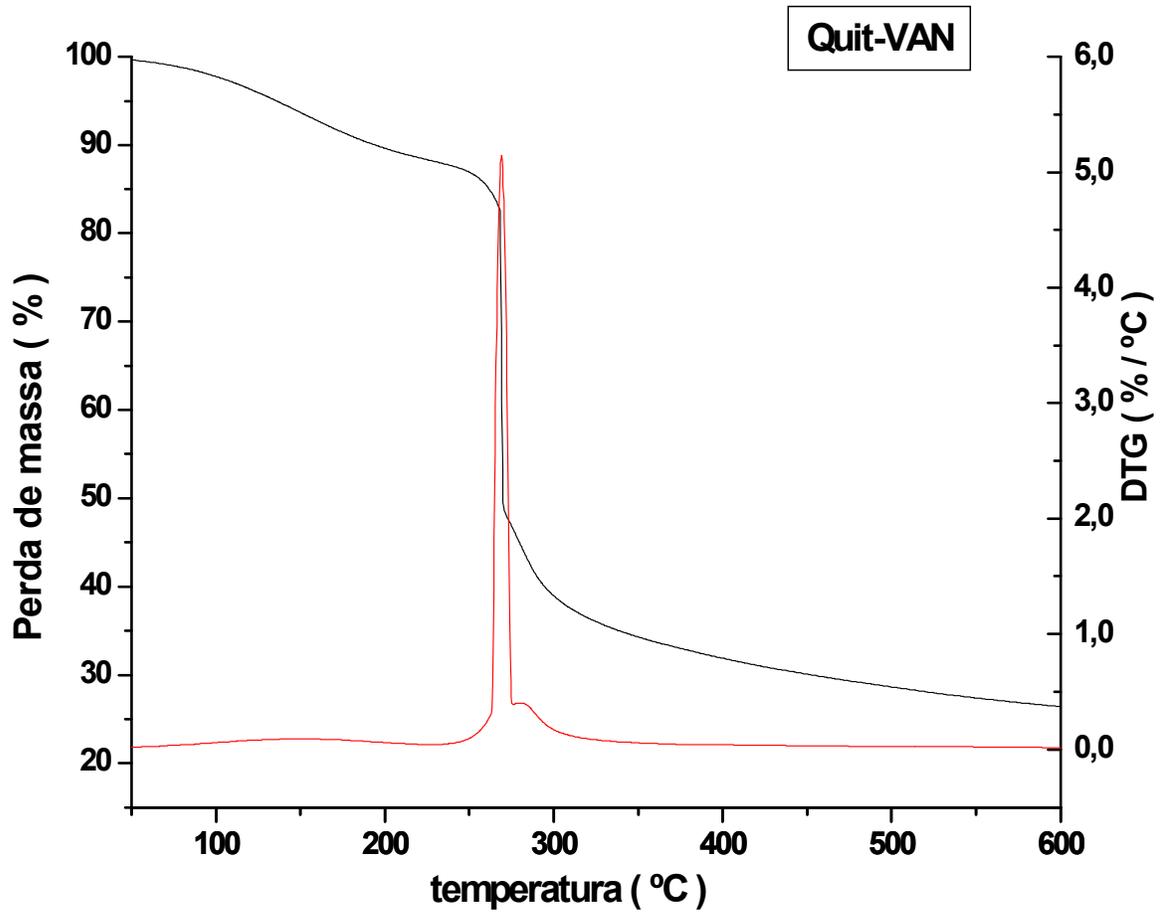


Figura 13: Curvas de TG e DTG para o material Quit-VAN.

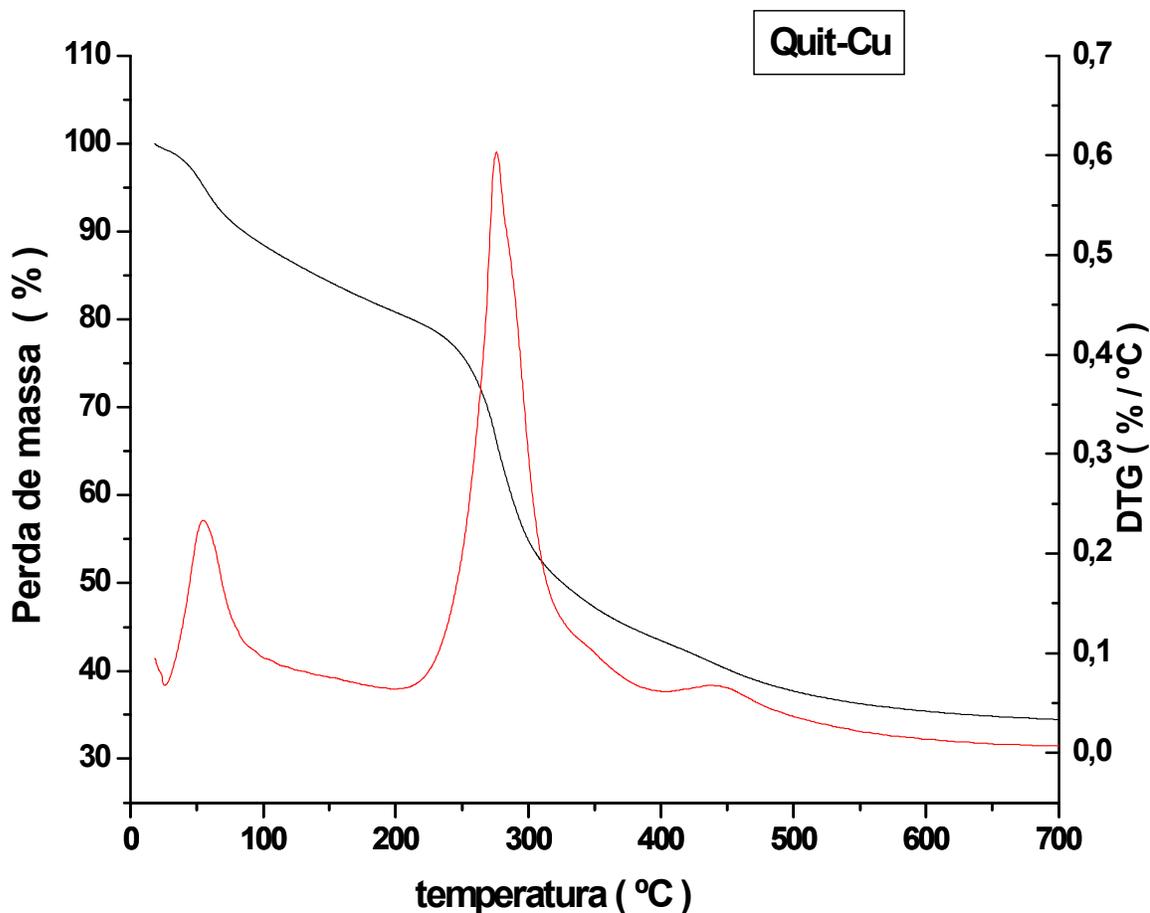


Figura 14: Curvas de TG e DTG para o material Quit-Cu.

A quitosana pura (fig. 11) é degradada em apenas um estágio, na faixa de 257 – 284 °C e atinge o máximo em 276 °C. As medidas de TG e DTG foram efetuadas utilizando-se nitrogênio comercial, o que pode ter contribuído para a degradação completa da quitosana. Este estágio corresponde à perda de água e à decomposição térmica e oxidativa da quitosana, vaporização e eliminação de produtos voláteis [86, 87].

O material Quit-GLT, apresentou três estágios de degradação. O primeiro ocorre na faixa de 32 – 92 °C, apresentado um máximo em

aproximadamente 60 °C referente à perda de água fisicamente adsorvida no material. A segunda etapa de perda de massa ocorre entre 205 – 392 °C e um máximo em 282 °C [88]. O terceiro estágio inicia-se em 418 até aproximadamente 499 °C, com um máximo em 441 °C. Como já esperado, o material Quit-GLT apresenta-se mais estável termicamente quando comparado com a quitosana pura, comprovando assim, que a reticulação da quitosana com glutaraldeído favorece uma maior estabilidade ao biopolímero.

O material Quit-VAN apresentou dois estágios de degradação. O primeiro na faixa de 241 – 275 °C com um pico máximo acentuado em torno de 269 °C e um segundo estágio de 278 a 309 °C, com um máximo em 283 °C, também apresentando uma maior estabilidade térmica em relação aos beads de quitosana pura.

O material Quit-Cu apresentou três estágios de degradação e picos com posições semelhantes aos do material Quit-GLT, uma vez que o material Quit-Cu é derivado do quitosana reticulada com glutaraldeído, apresentando o primeiro estágio deslocado para faixa de 26 – 98 °C, com um pico máximo em torno de 55 °C, sendo este mais acentuado em comparação com o observado no material Quit-GLT. O segundo pico foi deslocado para 209 – 389 °C e um máximo em 277 °C. O terceiro estágio apresentou um pequeno deslocamento por volta de 415 – 486 °C, onde o pico máximo em aproximadamente 442 °C é semelhante ao obtido no terceiro estágio de degradação do material Quit-GLT. O material Quit-Cu, também apresentou uma estabilidade térmica maior que as esferas de quitosana pura e semelhante à estabilidade do material Quit-GLT.

Na tabela 2 são apresentadas as temperaturas máximas para cada estágio de degradação, obtidas a partir das curvas de DTG dos materiais Quit-Pura, Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu.

Tabela 2: Temperaturas máximas de degradação obtidas dos materiais Quit-Pura, Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu.

Material	Temperatura Máxima de Degradação (°C)		
	1º estágio	2º estágio	3º estágio
Quit-Pura	284	-	-
Quit-GLT	92	392	499
Quit-VAN	275	309	-
Quit-Cu	98	389	486

Considerando o primeiro estágio de degradação, relacionado à perda de água, pode ser observado nas curvas de DTG que suas formas não são similares. Isto é também bastante enfatizado na figura 15, onde são apresentadas as curvas de DTA.

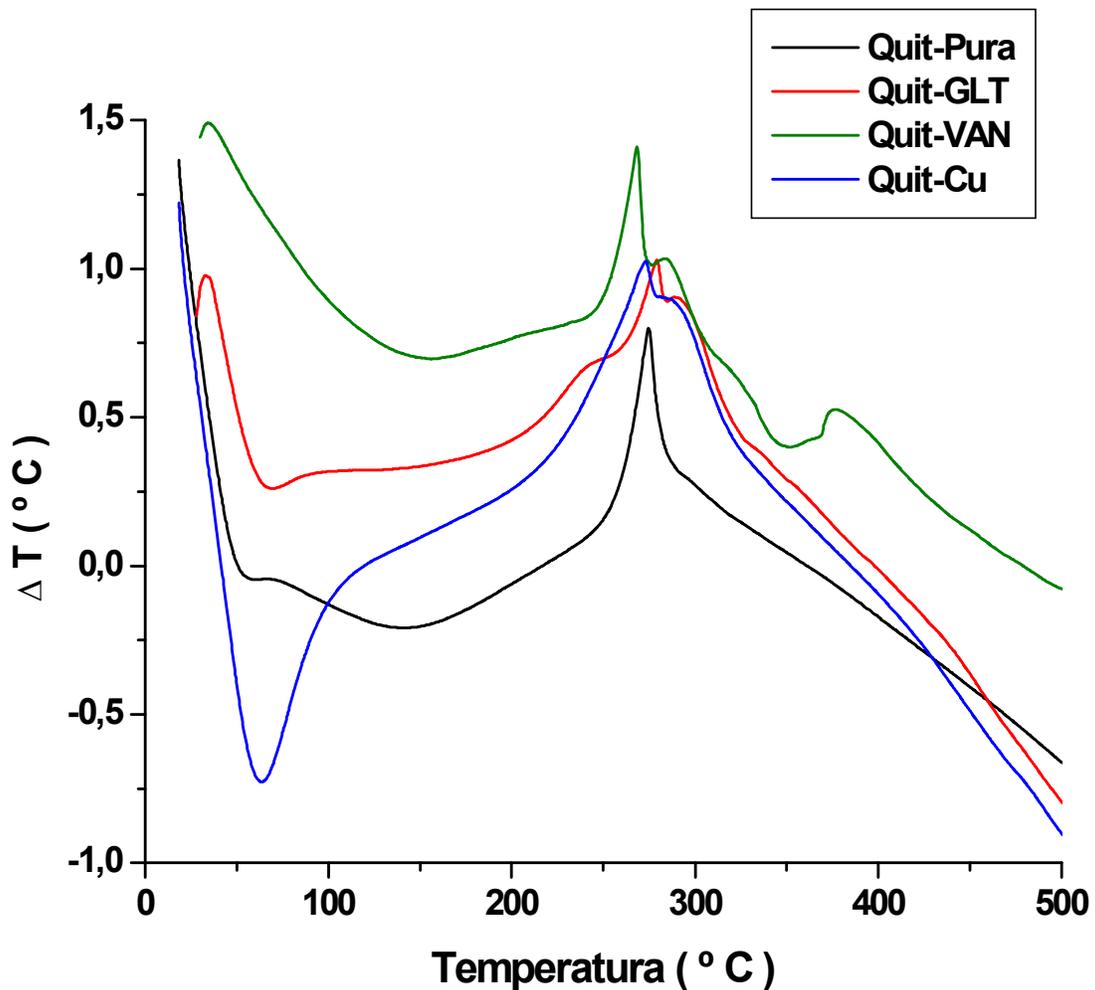


Figura 15: Curvas de DTA dos materiais Quit-Pura, Quit-VAN, Quit-GLT e Quit-Cu.

Polissacarídeos geralmente têm uma alta afinidade por água e, portanto, são facilmente hidratados resultando em macromoléculas com estruturas bastante desordenadas. Portanto, espera-se que ocorram variações na área do pico e/ou posição relacionada à perda de água, refletindo assim, mudanças físicas e moleculares causadas pela reticulação e adição de vanilina e cobre (II) na matriz polimérica da quitosana. Essas diferenças na posição e na área do pico indicam que estes sistemas diferem entre si, na sua capacidade de ligar-se à água e na força da interação H₂O-Polímero [86].

4.3.3- Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho:

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas para a caracterização do biopolímero quitosana e seus derivados [34]. Na figura 16 é ilustrado o conjunto de espectros dos beads de Quit-Pura e de seus derivados Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu.

No espectro da quitosana pura geralmente são observadas duas bandas em torno de 2900 cm^{-1} . Estas bandas são freqüentemente utilizadas como referência para analisar os biopolímeros quitina e quitosana e são atribuídas ao estiramento C–H [34, 87]. Nos espectros de absorção de Quit-Pura e dos materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, estas bandas são observadas em 2921 cm^{-1} . A banda intensa e larga na região de 3400 cm^{-1} é atribuída às vibrações de estiramento dos grupos OH das hidroxilas e NH_2 presentes na quitosana [88]. No espectro dos beads de quitosana pura (Quit-Pura), esta banda apresenta pico máximo em 3421 cm^{-1} e nos espectros dos materiais modificados em 3413 cm^{-1} . As bandas entre 1600 a 1670 cm^{-1} correspondem ao estiramento C=O da amida I, pois a quitosana não está totalmente desacetilada [65]. A banda em torno de 1590 cm^{-1} observada no espectro da Quit-Pura é atribuída à deformação do grupo NH_2 .

As bandas entre 1200 e 1100 cm^{-1} , que também são encontradas nos espectros da celulose e quitina [34], são características desses biopolímeros e foram também observadas nos espectros ilustrados na figura 16.

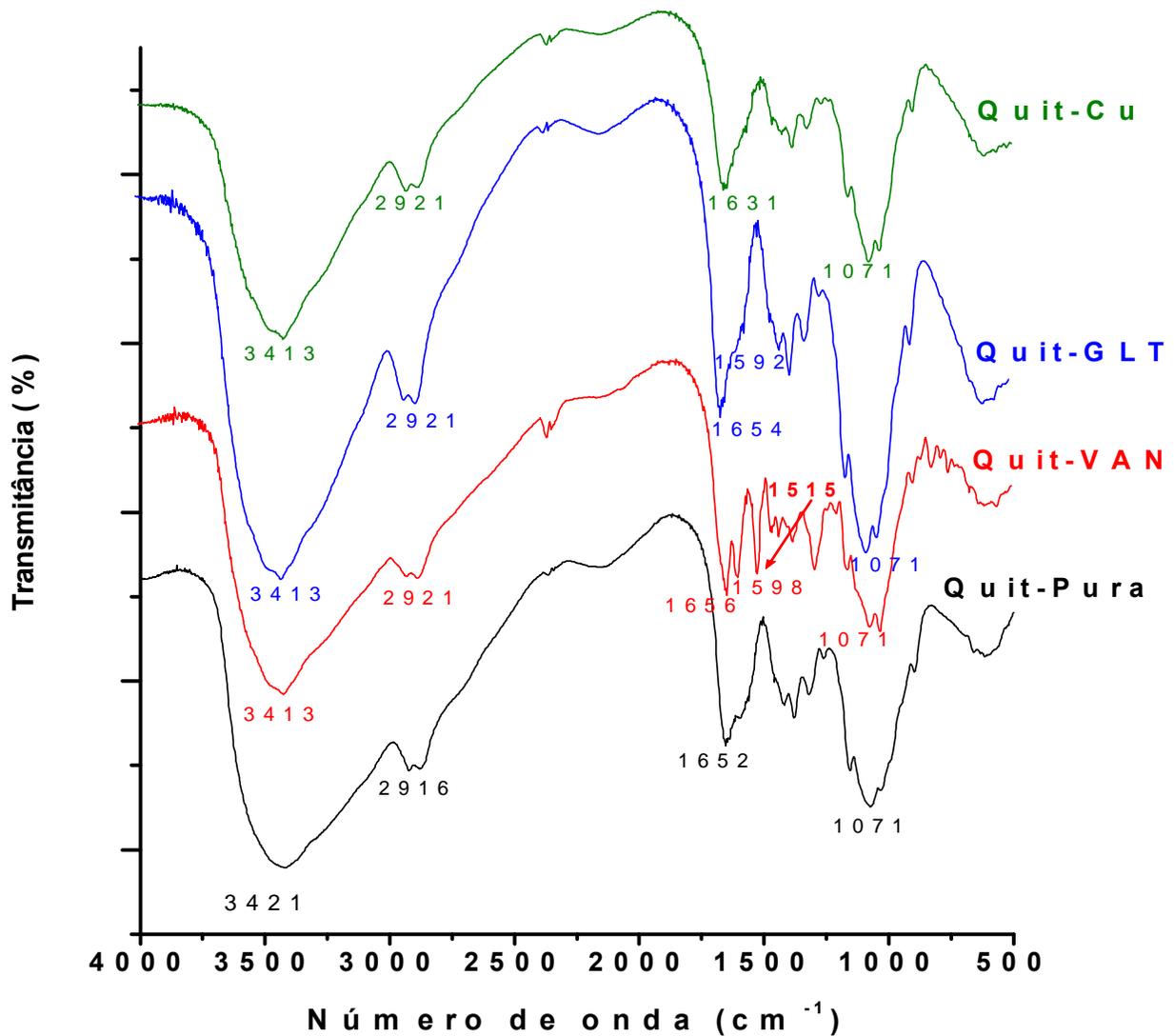


Figura 16: Espectro de absorção na região do infravermelho: Quit-Pura, Quit-VAN, Quit-GLT e Quit-Cu.

Os espectros dos materiais Quit-GLT e Quit-Cu apresentam pouca diferença em relação ao espectro da quitosana pura, exceto pelo decréscimo na intensidade do pico em torno de 1590 cm^{-1} (deformação (N-H)) característico da quitosana, indicando o envolvimento dos grupos amina na reação de reticulação [8] e na complexação dos íons cobre(II), sugerindo

que os átomos de nitrogênio mostraram ser o principal sítio de adsorção do cobre [83]. Provavelmente a banda de absorção atribuída ao estiramento C=N, que é fraca em bases de Schiff [8, 89], está mascarada pelo estiramento do grupo C=O da amida I, nos espectros dos materiais Quit-GLT, Quit-Cu e Quit-VAN. Não foi detectada a banda característica do grupo aldeído livre em torno de 1720 cm^{-1} nos espectros dos materiais Quit-GLT e Quit-Cu, sugerindo que não há grupos aldeídos livres remanescentes, em proporções consideráveis, para serem detectados por esta técnica [34]. Em todos os espectros apresentados na figura 16, observa-se uma banda em torno de 1070 cm^{-1} , que é atribuída ao estiramento C–OH.

As bandas em torno de 1598 e 1515, no espectro do material Quit-VAN, são atribuídas ao anel aromático da vanilina e à ligação –NH–C, respectivamente. Podem ser observados no espectro deste material os “*overtones*” em torno de 1800 a 1600 cm^{-1} , que constituem uma conformação característica de anel aromático [90].

4.4- Determinações Calorimétricas:

O processo de interação que ocorre na interface sólido/solução envolvendo a Pirimetamina e os materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu foi estudado através de calorimetria isotérmica, utilizando o sistema de quebra de membrana, conforme descrito no item 3.6.2. As energias de interação resultantes dos processos, Q_{res} , são apresentadas na tabela 3. Os valores foram obtidos através da expressão 3 [9]:

$$Q_{\text{res}} = Q_r - Q_m \quad (\text{equação 3})$$

Tabela 3: Energias resultantes dos processos de interação da pirimetamina com os derivados de quitosana, a 25° e 35°C.

Material	- Q_{res} (J/g)		Tempo total de reação
	25 °C	35 °C	
Quit-pura	2,962	1,175	30 min
Quit-GLT	3,047	1,639	48 min
Quit-VAN	4,291	3,132	69 min
Quit-Cu	6,872	9,861	39 min

Analisando-se os dados da energia resultante apresentados na tabela 3, verifica-se que a interação da pirimetamina é maior nos materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu do que na quitosana pura. Dentre os três materiais, o Quit-Cu apresentou maiores valores de energia e um menor tempo de reação, nas duas temperaturas estudadas. Observa-se, ainda, que a interação da pirimetamina com o Quit-Cu é favorecida com o aumento da temperatura, ao contrário do que se observa com os materiais Quit-GLT e Quit-VAN e esferas de quitosana pura.

A quitosana tem um forte potencial para interações químicas com materiais aniônicos e hidrofóbicos atuando simultaneamente como uma molécula policatiônica e participante em interações hidrofóbicas devido a seus grupos acetil remanescentes [91]. Sugere-se então, que os grupos NH_2 da pirimetamina (droga hidrofóbica) interagem com o material Quit-GLT através de interações hidrofóbicas com os grupos OH da quitosana e/ou formação de base de Schiff com o grupo aldeído remanescente do glutaraldeído. Observa-se que os valores de Q_{res} referentes às interações Pir/Quit-GLT e Pir/Quit-pura a 25 °C são semelhantes, porém a 35 °C observa-se uma considerável diferença. Estes dados sugerem que o aumento da temperatura provavelmente favorece a interação da pirimetamina com o Quit-GLT via formação de base de Schiff.

Com relação ao processo de interação Pir/Quit-VAN, sugere-se que os grupos OH da vanilina contribuem para o aumento dos valores de Q_{res} , quando comparados com os valores de Quit-GLT nas duas temperaturas, provavelmente atuando como sítios adicionais para formação de ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas. Para a interação Pir/Quit-Cu, além das interações hidrofóbicas e formação de base de Schiff com o grupo aldeído remanescente do glutaraldeído, parece haver ligações covalentes envolvendo os grupos NH_2 da droga e o cobre imobilizado no Quit-Cu, uma vez que este é considerado um sítio ácido em potencial [38]. É interessante observar que, ao contrário do que ocorre com os outros materiais, os valores de Q_{res} para o Quit-Cu aumentam com o aumento da temperatura.

Com o propósito de avaliar em tempo real a cinética dos processos de interação, fez-se a integração parcial (de 3 em 3 minutos) das áreas dos picos referentes aos registros gráficos das energias de reação, Q_r , e molhação, Q_m , cujos valores são expressos graficamente em função do tempo de reação. As energias de interação resultantes em um dado tempo, $Q_{res(t)}$, foram obtidas a partir da subtração ponto a ponto, entre as curvas de reação e molhação. O procedimento é ilustrado nas figuras 17 e 18. Os dados de $Q_{res(t)}$ são os valores médios das energias de interação resultantes em um determinado tempo. Os dados de Q_r , Q_m e Q_{res} são apresentados nas tabelas A1-A3 do Apêndice A.

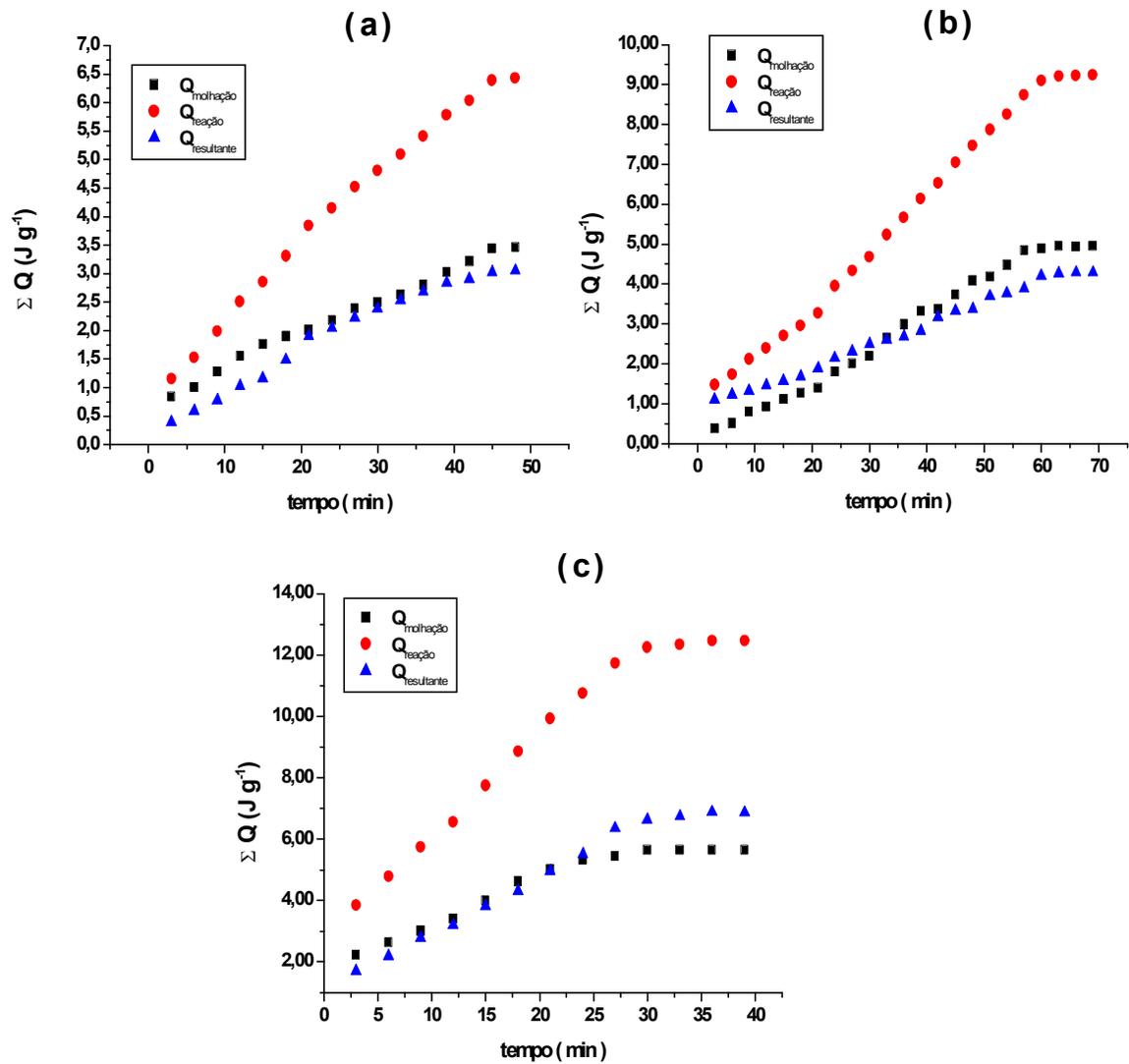


Figura 17: Dados de energia em função do tempo referentes ao processo de interação da pirimetamina com: (a) Quit-GLT, (b) Quit-VAN e (c) Quit-Cu, a 25 °C.

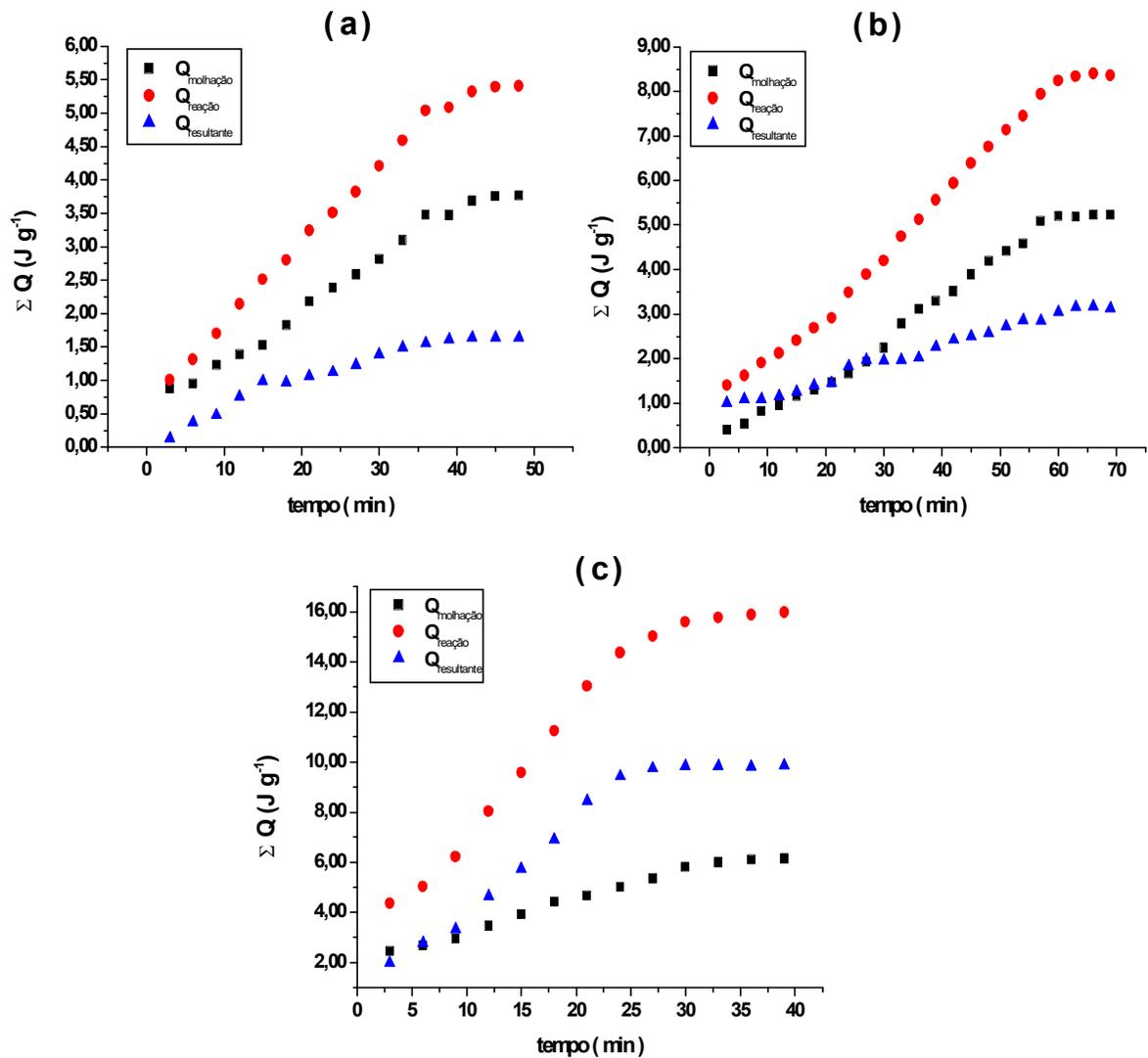


Figura 18: Dados de energia em função do tempo referentes ao processo de interação da pirimetamina com: (a) Quit-GLT, (b) Quit-VAN e (c) Quit-Cu, a 35 °C.

4.5- Cinética de Adsorção:

Os modelos cinéticos de Lagergren, de Avrami e o de difusão intrapartícula foram utilizados neste trabalho para descrever a cinética de adsorção que ocorre na interface droga/material. A aplicabilidade destes modelos é evidenciada quando os dados experimentais ajustam-se ao modelo utilizado.

4.5.1- Modelo Cinético de Lagergren:

Tradicionalmente, a cinética de adsorção de uma reação química na interface sólido/solução é descrita seguindo as expressões originalmente dadas por Lagergren [77, 79]. De acordo com este modelo a cinética de adsorção na interface sólido/solução pode ser descrita por uma equação de pseudo primeira-ordem [60]. A equação diferencial é a seguinte:

$$dQ_{res(t)} / dt = k_1 (Q_e - Q_{res(t)}) \quad \text{(equação 4)}$$

Após integração e aplicando as condições iniciais $Q_{res(t)} = 0$ a $t = 0$ e $Q_{res(t)} = Q_{res(t)}$ a $t = t$, a equação 4 passa a ser:

$$\log (Q_e / Q_e - Q_{res(t)}) = (k_1 / 2,303)t \quad \text{(equação 5)}$$

A equação 5 pode ser rearranjada para obter uma forma linear:

$$\ln(Q_e - Q_{res(t)}) = \ln(Q_e) - k_1 t \quad \text{(equação 6)}$$

onde Q_e é a energia de interação resultante no equilíbrio, $Q_{res(t)}$ é a energia de interação resultante em determinado tempo, k_1 é a constante de adsorção de pseudo primeira-ordem.

Da mesma maneira, uma equação de pseudo segunda-ordem baseada na capacidade de adsorção pode ser expressa na forma [10]:

$$dQ_{res(t)} / dt = k_2 (Q_e - Q_{res(t)})^2 \quad \text{(equação 7)}$$

Integrando a equação 7 e aplicando as condições anteriores, tem-se:

$$1 / (Q_e - Q_{res(t)}) = 1 / Q_e + k_2 t \quad \text{(equação 8)}$$

A equação 8 pode ser rearranjada para obter a forma linear:

$$t / Q_{res(t)} = 1 / k_2 Q_e^2 + 1 / Q_e t \quad \text{(equação 9)}$$

onde, k_2 é a constante de pseudo segunda-ordem em $gJ^{-1}min^{-1}$.

A validade destes modelos é tradicionalmente avaliada pela linearidade verificada ao se construir os gráficos de $\ln(Q_e - Q_{res(t)}) \times t$ e $t/Q_{res(t)} \times t$, respectivamente. Através da inclinação e da intersecção das retas obtêm-se diretamente os valores das constantes dos modelos cinéticos de pseudo primeira e de pseudo segunda-ordem para cada temperatura estudada. As representações gráficas destes modelos são ilustradas nas figuras 19 e 20.

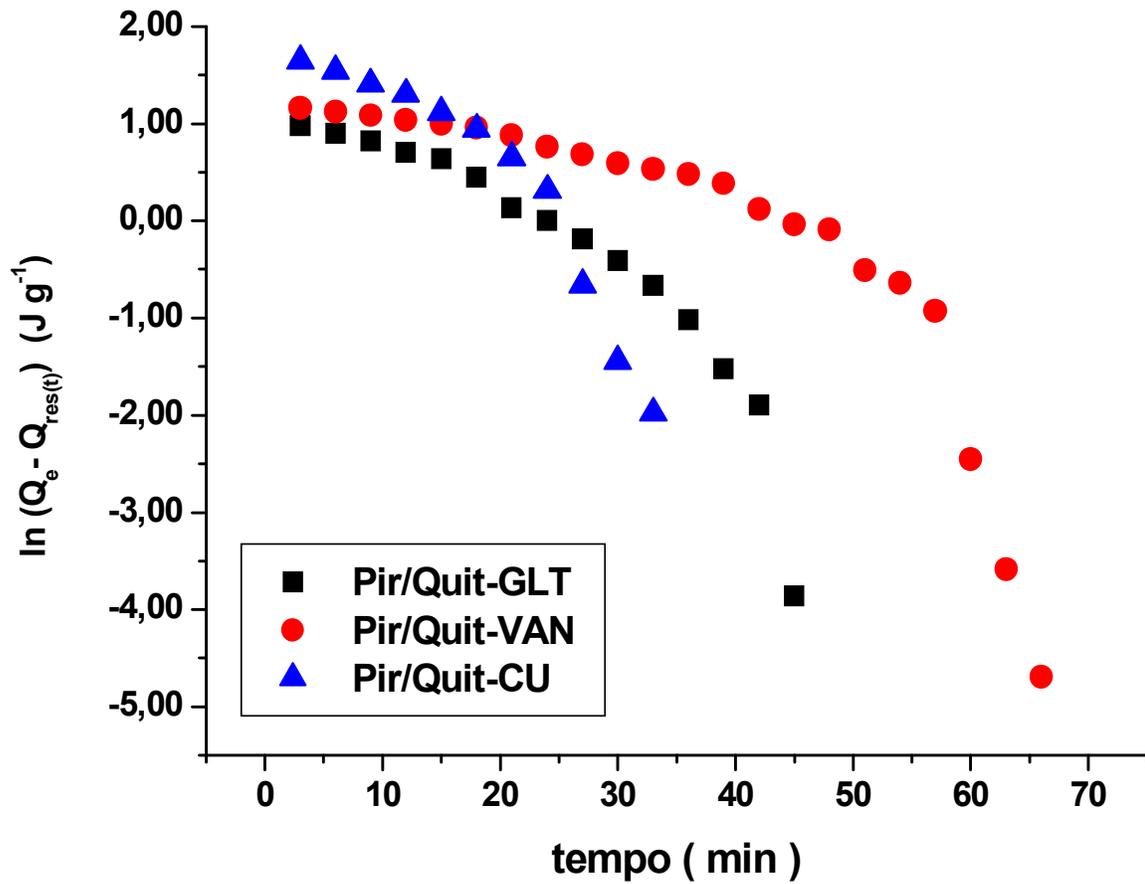


Figura 19: Dados referentes aos modelos cinéticos de Lagergren de pseudo primeira-ordem dos processos de interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, a 25°C.

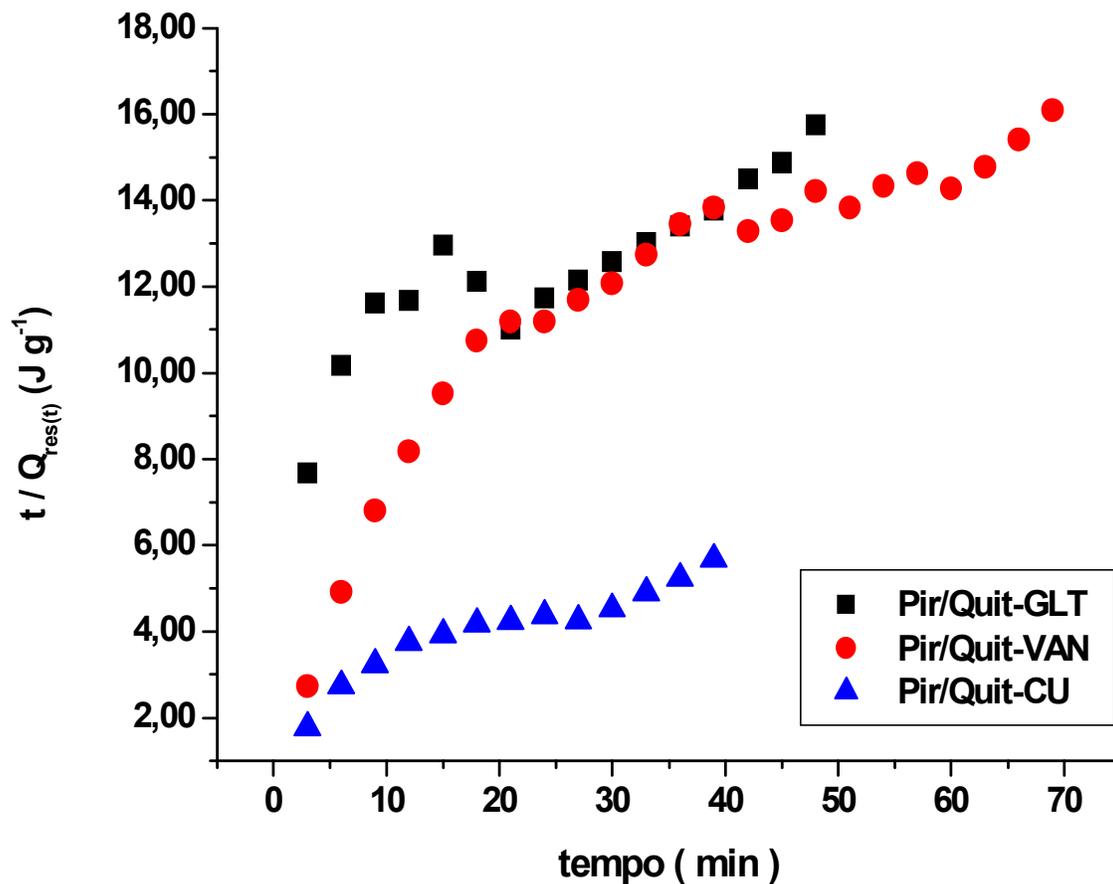


Figura 20: Dados referentes aos modelos cinéticos de Lagergren de pseudo segunda-ordem dos processos de interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, a 25°C.

O modelo de pseudo primeira-ordem, representado na figura 19, apresenta linearidade apenas na porção inicial de adsorção até aproximadamente 20 minutos, o que não é observado para o modelo de pseudo segunda-ordem (fig. 20), onde não é verificada linearidade dos resultados obtidos. Portanto, os dados experimentais não ajustam-se aos modelos cinéticos de Lagergren.

4.5.2- Modelo Cinético de Avrami:

Uma equação cinética modificada de Avrami foi utilizada neste trabalho para determinar mudanças específicas de parâmetros cinéticos em função da temperatura e tempo de reação. O uso e validação desta equação cinética foi previamente relatada pelo grupo de Cestari em estudos de adsorção de Hg(II) usando membranas de quitosana e sílica-ditizona como adsorventes e em estudos de adsorção de corantes reativos em beads de quitosana [92-94]. O estudo de adsorção pode ser visualizado usando a equação exponencial de Avrami, (equação 10), que é uma adaptação do modelo cinético de decomposição térmica de sólidos [95].

$$\alpha = 1 - \exp[- (k_{av}t)]^n \quad \text{(equação 10)}$$

onde, α é a fração de energia resultante em um determinado tempo t , k_{av} é a constante cinética de Avrami e n é uma constante que pode estar relacionada às mudanças no mecanismo de adsorção. A forma linearizada desta equação é ilustrada a seguir:

$$\ln(-\ln(1 - \alpha)) = n \ln k_{av} + n \ln t \quad \text{(equação 11)}$$

Construindo-se um gráfico de $\ln(-\ln(1 - \alpha))$ x $\ln t$ obtêm-se vários seguimentos de reta, cujos coeficientes angular e linear fornecem os valores de n e $\ln k_{av}$, respectivamente. Os resultados são apresentados na tabela 4, e o comportamento geral pode ser visualizado nos gráficos apresentados nas figuras 21 e 22.

Tabela 4: Parâmetros cinéticos das interações da Pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo o modelo cinético de Avrami.

Material	Temp. (°C)	$k_{av.1}/10^{-2}$ (min ⁻¹)	n_1	$k_{av.2}/10^{-2}$ (min ⁻¹)	n_2	$k_{av.3}/10^{-2}$ (min ⁻¹)	n_3	$k_{av.3}/10^{-2}$ (min ⁻¹)	n_4
Quit-GLT	25	2,42	0,77	4,41	1,71	-	-	-	-
	35	5,98	1,44	4,97	1,03	4,01	3,20	-	-
Quit-VAN	25	0,76	0,36	2,78	0,96	2,70	2,04	2,23	4,72
	35	1,63	0,12	2,59	0,73	2,85	1,82	1,95	7,85
Quit-Cu	25	3,53	0,58	5,67	1,47	5,90	2,08	-	-
	35	2,31	0,56	6,39	1,94	6,31	2,77	-	-

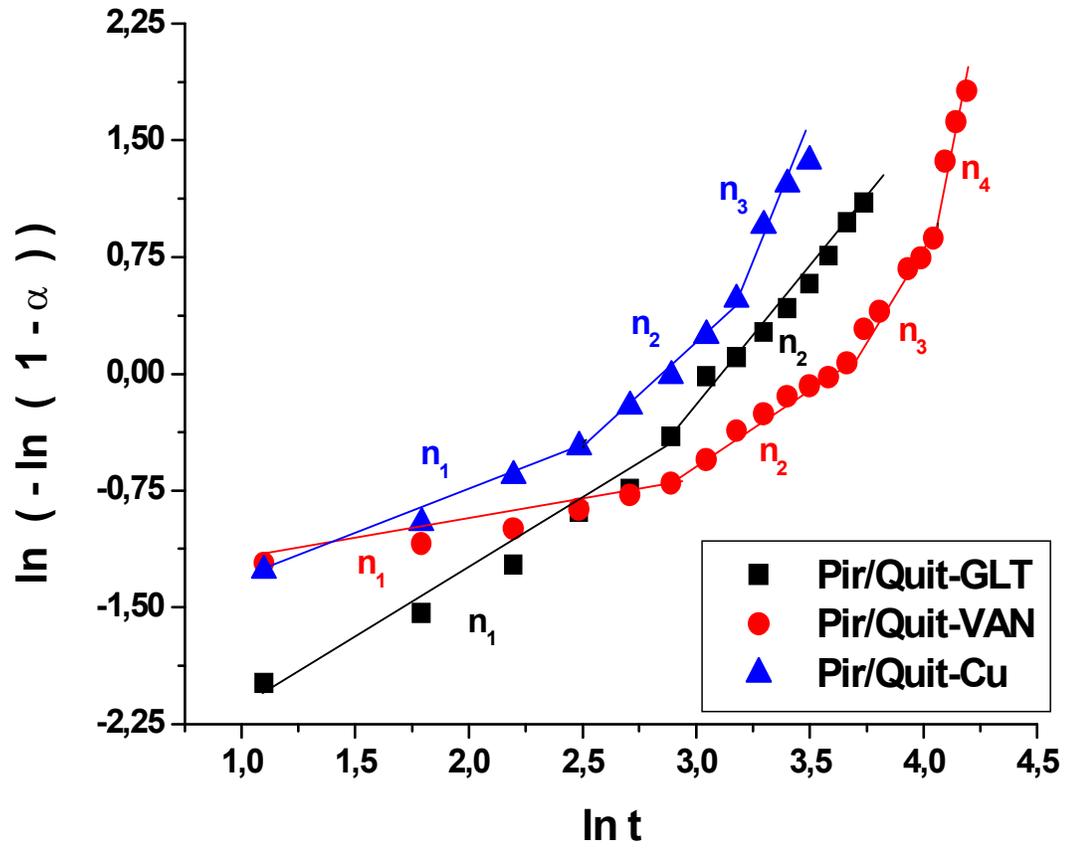


Figura 21: Adsorção de Pir em Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo a equação cinética de Avrami, a 25°C.

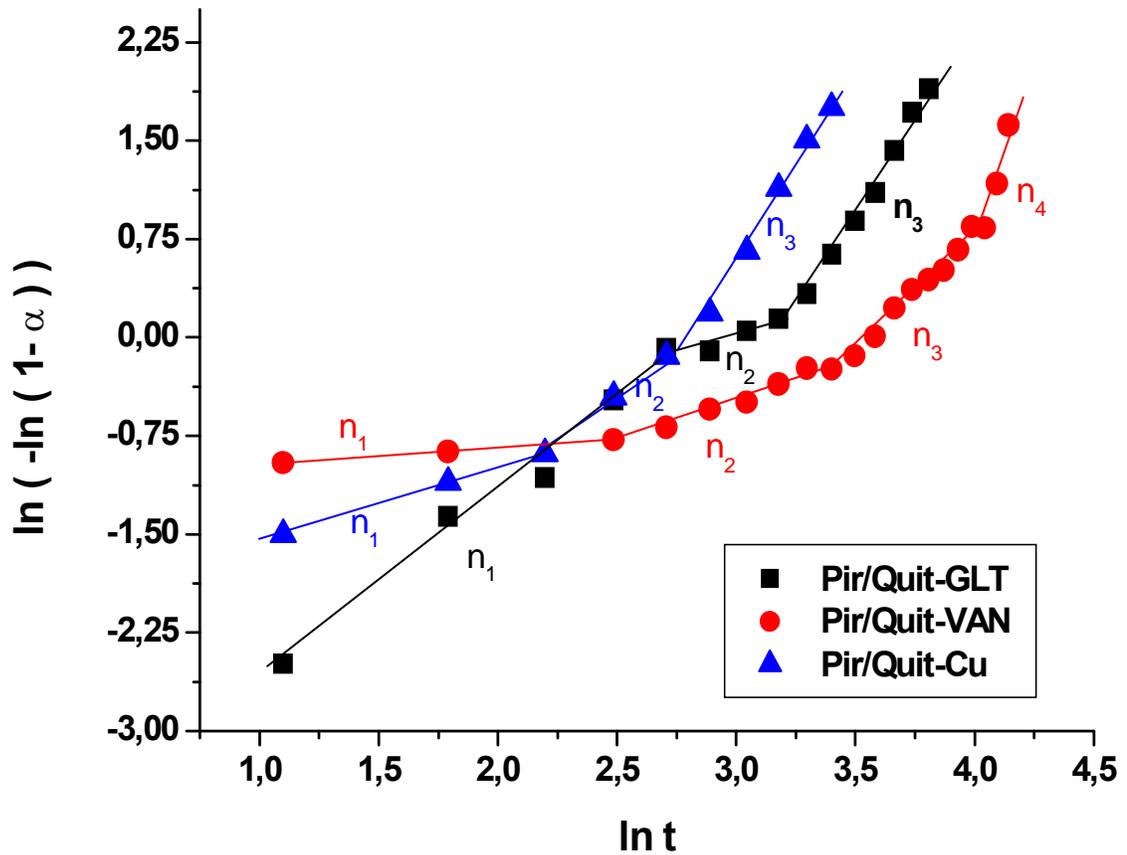


Figura 22: Adsorção de Pir em Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo a equação cinética de Avrami, a 35°C.

De acordo com as figuras 21 e 22 sugere-se que as interações Pir/Quit-GLT, Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu ocorrem com variações mecanísticas, uma vez que a interação Pir/Quit-GLT apresentou dois segmentos de retas a 25 °C e três a 35 °C, sugerindo que a cinética de adsorção muda em relação ao tempo de contato e em relação à temperatura. A interação Pir/Quit-VAN foi a única dentre as três que apresentou quatro segmentos de retas, tanto a 25 °C, quanto a 35 °C. Já a

interação Pir/Quit-Cu, apresentou três segmentos de retas nas duas temperaturas estudadas.

Com o objetivo de verificar se os dados ajustam-se realmente ao modelo de Avrami, foram calculados valores teóricos de α obtidos a partir da equação (10) utilizando-se os valores de k_{av} e n obtidos da equação (11). Os resultados são apresentados nas tabelas 5 e 6. A representação gráfica das confrontações dos valores teóricos e experimentais é ilustrada nas figuras 23 e 24.

Tabela 5: Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 25°.

tempo(min)	Pir/Quit-GLT		Pir/Quit-VAN		Pir/Quit-Cu	
	α (exp)	α (calc)	α (exp)	α (calc)	α (exp)	α (calc)
3	0,128	0,124	0,284	0,278	0,246	0,240
6	0,194	0,202	0,307	0,315	0,319	0,336
9	0,254	0,266	0,340	0,343	0,405	0,403
12	0,337	0,320	0,366	0,365	0,465	0,456
15	0,380	0,389	0,389	0,385	0,555	0,5449
18	0,487	0,489	0,436	0,424	0,627	0,643
21	0,671	0,667	0,498	0,482	0,722	0,725
24	0,729	0,740	0,538	0,537	0,801	0,793
27	0,782	0,800	0,578	0,587	0,925	0,928
30	0,832	0,850	0,603	0,601	0,966	0,962
33	0,882	0,889	0,624	0,632	0,980	0,981
36	0,929	0,920	0,658	0,661	-	-
39	0,951	0,943	0,736	0,726	-	-
42	-	-	0,775	0,773	-	-
45	-	-	0,787	0,814	-	-
48	-	-	0,860	0,849	-	-
51	-	-	0,878	0,880	-	-
54	-	-	0,909	0,905	-	-
57	-	-	0,980	0,981	-	-
60	-	-	0,994	0,993	-	-
63	-	-	0,998	0,998	-	-

Tabela 6: Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 35°.

tempo(min)	Pir/Quit-GLT		Pir/Quit-VAN		Pir/Quit-Cu	
	α (exp)	α (calc)	α (exp)	α (calc)	α (exp)	α (calc)
3	0,080	0,080	-	-	0,200	0,200
6	0,225	0,204	0,368	0,336	0,282	0,281
9	0,291	0,336	0,397	0,374	0,338	0,339
12	0,462	0,462	0,441	0,406	0,470	0,450
15	0,601	0,575	0,458	0,433	0,580	0,602
18	0,594	0,591	0,576	0,457	0,700	0,731
21	0,651	0,649	0,621	0,583	0,855	0,830
24	0,684	0,698	0,618	0,595	0,956	0,958
27	0,751	0,742	0,618	0,610	0,989	0,988
30	0,848	0,835	0,635	0,651	0,997	0,997
33	0,912	0,914	0,715	0,702	-	-
36	0,951	0,961	0,764	0,748	-	-
39	0,984	0,985	0,788	0,789	-	-
42	0,996	0,995	0,811	0,824	-	-
45	0,999	0,999	0,858	0,855	-	-
48	-	-	0,902	0,894	-	-
51	-	-	0,899	0,965	-	-
54	-	-	0,960	0,993	-	-
57	-	-	0,994	0,999	-	-

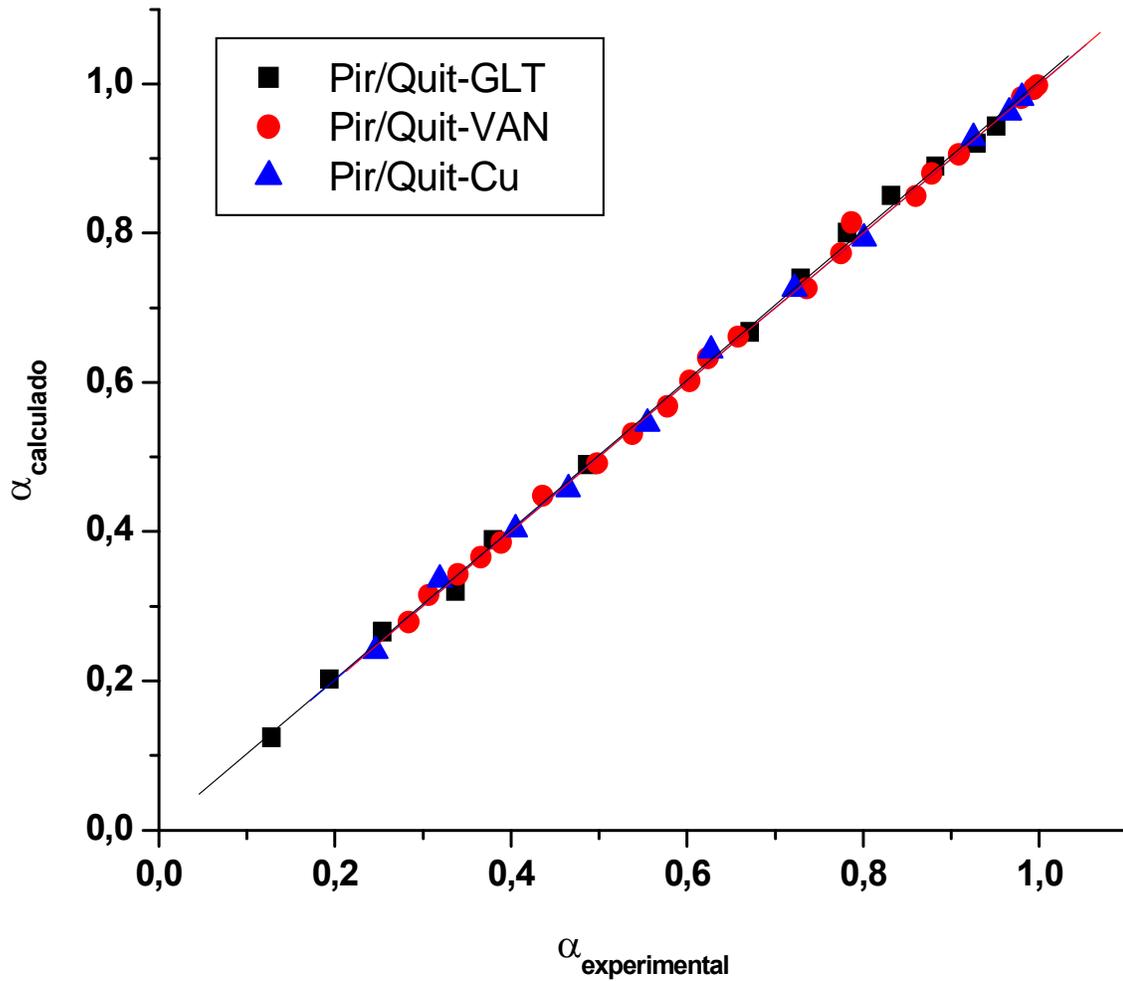


Figura 23: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 25°C.

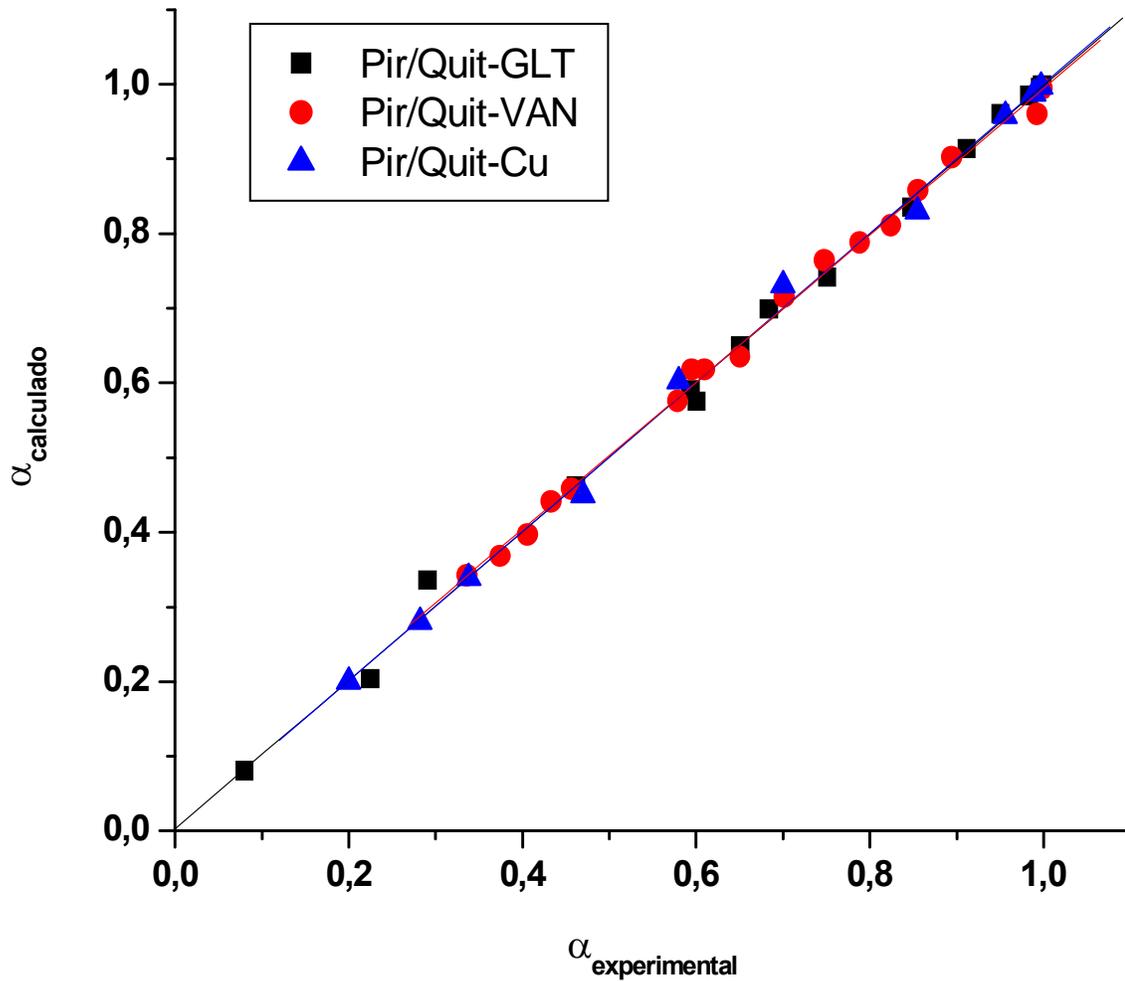


Figura 24: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de Avrami, para todos os tempos de contato, a 35°C.

Ao examinar os dados das tabelas 5 e 6 e as figuras 23 e 24, observa-se boa concordância entre os dados experimentais e os dados calculados em todos os tempos de contato e nas duas temperaturas

estudadas. A excelente concordância assegura que os dados obtidos neste trabalho ajustam-se ao modelo de Avrami.

Os dados de velocidade apresentados na tabela 4 são concordantes com os tempos de reação observados por calorimetria isotérmica, uma vez que, de um modo geral, observaram-se maiores valores de K_{av} para reações que ocorrem em menor tempo. Então, como esperado, as constantes de velocidade referentes à interação Pir/Quit-Cu apresentaram valores maiores quando comparados com os valores de K_{av} das interações Pir/Quit-GLT e Pir/Quit-VAN. A constante n apresentou valores diferentes para cada segmento de reta, sugerindo, assim, mudanças mecanísticas ao longo do processo de interação dos materiais com a droga.

4.5.3- Modelo de Difusão Intrapartícula:

O modelo de difusão intrapartícula, usado neste trabalho e em muitas interações que ocorrem na interface sólido/solução [51], pode ser descrito pela equação 12:

$$Q_{res(t)} = k_{dif} t^{1/2} + C \quad \text{(equação 12)}$$

onde, k_{dif} é a constante de difusão intrapartícula ($J g^{-1} min^{-1/2}$) e C ($J g^{-1}$) é uma constante relacionada com o grau de dificuldade de difusão da espécie adsorvida, sendo proporcional à espessura da camada limitante formada durante o processo de adsorção.

Cinéticas de adsorção são geralmente controladas por diferentes mecanismos, dos quais os mais limitantes são os mecanismos de difusão, incluindo a porção inicial da curva obtida ao construir o gráfico $Q_{res(t)} \times (t^{1/2})$, a partir da equação 12. A primeira porção linear é atribuída à rápida interação na superfície do adsorvente, ou seja, à difusão externa. Em seguida, observam-se outras porções lineares indicativas de estágios graduais de difusão intrapartícula, seguida por uma terceira porção no estágio final de equilíbrio, onde a difusão intrapartícula começa a decrescer

devido à baixa concentração do adsorbato na solução, bem como à baixa disponibilidade de sítios de adsorção [96].

Se a difusão intrapartícula está envolvida no processo de adsorção, ao construir um gráfico de $Q_{res} \times (t^{1/2})$, este pode resultar em uma relação linear e se a reta passar pela origem dos pontos a difusão intrapartícula pode ser a etapa limitante da adsorção. Quando a reta não passa através da origem, isto é um indicativo de que não só a difusão intrapartícula controla todo o processo de adsorção, mas também outros processos podem estar acontecendo simultaneamente [84].

Neste trabalho utilizou-se o modelo de difusão intrapartícula para caracterizar melhor os processos de interação droga/materiais. A aplicação deste modelo é ilustrada na figura 25, referente ao processo de interação que ocorreu entre a pirimetamina e o material Quit-GLT, a 25 °C. No apêndice B são apresentadas as figuras referentes ao processo de interação Pir/Quit-GLT a 35 °C e das interações Pir/Quit-VAN e Pir/Quit-Cu a 25 e 35 °C.

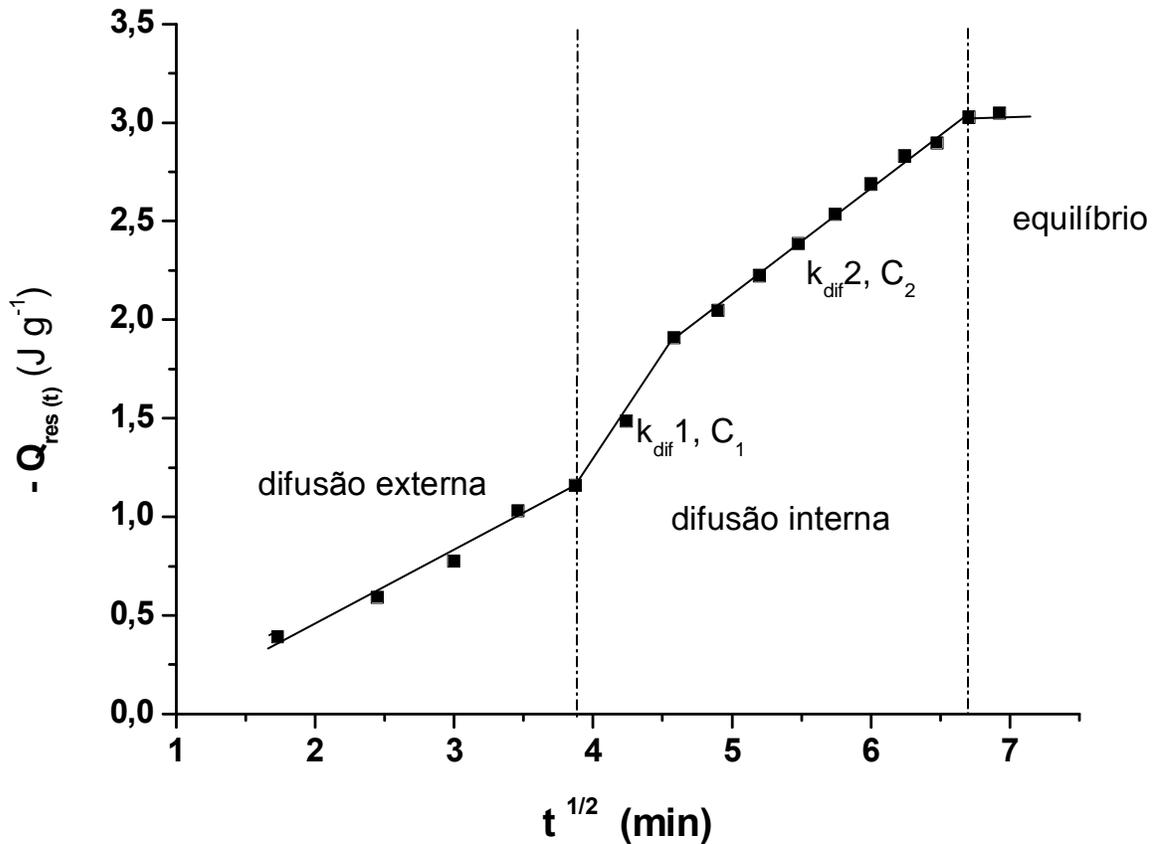


Figura 25: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-GLT, a 25 °C.

Na figura 25, a porção referente à difusão interna apresenta uma multilinearidade, indicando que este processo apresenta mais de uma constante cinética de difusão.

Na tabela 7 podem ser observados os valores dos parâmetros cinéticos obtidos de acordo com o modelo de difusão intrapartícula no processo de adsorção da pirimetamina com os materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu.

Tabela 7: Parâmetros cinéticos para as interações da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, segundo o modelo de difusão intrapartícula.

Material	Temp. (°C)	$K_{dif\ 1}$ ($J\ g^{-1}\ min^{-1/2}$)	C_1 ($J\ g^{-1}$)	$K_{dif\ 2}$ ($J\ g^{-1}\ min^{-1/2}$)	C_2 ($J\ g^{-1}$)	$K_{dif\ 3}$ ($J\ g^{-1}\ min^{-1/2}$)	C_3 ($J\ g^{-1}$)
Quit-GLT	25	0,359	-0,261	0,543	-0,597	-	-
	35	0,225	-0,585	0,356	-0,594	-	-
Quit-VAN	25	0,569	-0,690	0,786	-1,974	-	-
	35	0,843	-2,383	0,551	-1,657	0,502	-1,148
Quit-Cu	25	1,890	-3,628	-	-	-	-
	35	3,238	-6,580	-	-	-	-

Com base na tabela 7, verifica-se que os parâmetros k_{dif} e a constante C variam em função do tipo de adsorvente e da temperatura. Para o material Quit-GLT, obtiveram-se duas constantes de difusão intrapartícula (k_{dif}) nas duas temperaturas estudadas, conforme é possível observar na figura 25. A difusão intrapartícula ocorre no intervalo de 15 – 45 minutos, a 25 °C e de 15 – 39 minutos, a 35 °C. Os valores dos parâmetros k_{dif} e C , como podem ser observados na tabela 7, variam de 0,225 a 0,543 ($J\ g^{-1}\ min^{-1/2}$) e de -0,261 a -0,597 ($J\ g^{-1}$), respectivamente. Quando a temperatura aumenta de 25 para 35 °C há uma diminuição do valor de k_{dif} de 0,359 para 0,225 na primeira etapa e de 0,543 para 0,356 na segunda etapa, indicando assim que o material oferece resistência à difusão nos poros com o aumento da temperatura.

Dentre os três materiais estudados, apenas o material Quit-VAN apresenta três etapas de difusão interna na temperatura de 35 °C. Contudo, a 25 °C foram verificadas apenas duas etapas. Nesta temperatura, a difusão teve início no tempo de 18 minutos chegando ao equilíbrio após 63 minutos. O valor de k_{dif} varia de 0,551 a 0,843 e C varia de -0,690 a -2,383. A 35 °C a difusão inicia-se aos 21 minutos prosseguindo até 63 minutos. O valor do parâmetro k_{dif} diminui com o tempo de difusão passando de 0,843 para 0,502 e a constante C varia de -2,383 a -1,148. Nesta temperatura, os valores do parâmetro k_{dif} indicam que ocorre uma diminuição no processo de difusão ao longo do tempo em estudo.

O material Quit-Cu é o único que apresenta uma homogeneidade no processo de difusão intrapartícula. Na difusão interna, este material apresenta apenas uma única etapa nas duas temperaturas estudadas, tendo início em 12 minutos e finalizando aos 30 minutos, a 25 °C, com um valor de k_{dif} de 1,890 e C de -3,628. A 35 °C a difusão inicia-se aos 9 minutos chegando aos 27 minutos, obtendo um valor de k_{dif} de 3,238 e C de -6,580. Este resultado indica que a difusão intrapartícula é facilitada com o aumento da temperatura. Dos três materiais estudados, apenas o Quit-Cu apresenta altos valores de k_{dif} , os quais aumentaram com o aumento da temperatura.

Para os três materiais estudados, observa-se que há uma coerência entre os valores de k_{dif} e C . Analisando-se todos os processos, é possível

verificar que os valores da constante k_{dif} são inversamente proporcionais aos valores da constante C . Este fato é bastante coerente, pelo fato da constante C representar uma camada que dificulta o processo de difusão. Além disso, a porção referente à difusão externa passa muito próximo à origem dos pontos sugerindo, assim, que o processo de adsorção da pirimetamina nos materiais é controlado principalmente por difusão intrapartícula.

Com o objetivo de verificar o ajuste dos dados experimentais ao modelo de difusão intrapartícula, foram calculados valores teóricos de $Q_{res(t)}$ utilizando os valores de k_{dif} e C apresentados na tabela 7, com base na equação 12. Os resultados são apresentados nas tabelas 8 e 9. A representação gráfica da confrontação dos valores teóricos e experimentais a 25 °C e a 35 °C é ilustrada nas figuras 26 e 27.

Tabela 8: Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, para todos os tempos de contato, a 25°.

tempo(min)	Pir/Quit-GLT		Pir/Quit-VAN		Pir/Quit-Cu	
	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)
12	-	-	-	-	3,198	2,919
15	1,158	1,129	-	-	3,816	3,692
18	1,486	1,362	1,828	1,724	4,308	4,391
21	1,906	1,884	2,050	1,917	4,962	5,033
24	2,045	2,063	2,339	2,097	5,502	5,631
27	2,221	2,224	2,526	2,267	6,357	6,193
30	2,384	2,377	2,714	2,426	6,639	6,724
33	2,534	2,522	2,833	2,579	-	-
36	2,686	2,661	2,930	2,724	-	-
39	2,830	2,794	3,090	2,863	-	-
42	2,897	2,922	3,459	3,120	-	-
45	3,026	3,045	3,640	3,299	-	-
48	-	-	3,697	3,472	-	-
51	-	-	4,039	3,639	-	-
54	-	-	4,123	3,802	-	-
57	-	-	4,270	3,960	-	-
60	-	-	4,605	4,114	-	-
63	-	-	4,668	4,265	-	-

Tabela 9: Valores comparativos dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, para todos os tempos de contato, a 35°.

tempo(min)	Pir/Quit-GLT		Pir/Quit-VAN		Pir/Quit-Cu	
	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)	$Q_{rest(t)}$ (exp)	$Q_{rest(t)}$ (calc)
9	-	-	-	-	3,331	3,134
12	-	-	-	-	4,636	4,637
15	0,9854	0,973	-	-	5,715	5,961
18	0,9734	0,938	-	-	6,900	7,158
21	1,0663	1,092	1,560	1,480	8,432	8,258
24	1,1205	1,135	1,965	1,747	9,425	9,283
27	1,2316	1,256	2,117	1,997	9,751	10,245
30	1,3891	1,356	2,106	1,361	-	-
33	1,4951	1,451	2,107	1,508	-	-
36	1,5588	1,542	2,164	1,649	-	-
39	1,6131	1,629	2,436	1,987	-	-
42	-	-	2,604	2,105	-	-
45	-	-	2,688	2,219	-	-
48	-	-	2,766	2,330	-	-
51	-	-	2,925	2,437	-	-
54	-	-	3,076	2,541	-	-
57	-	-	3,066	2,642	-	-
60	-	-	3,274	2,740	-	-
63	-	-	3,388	2,836	-	-

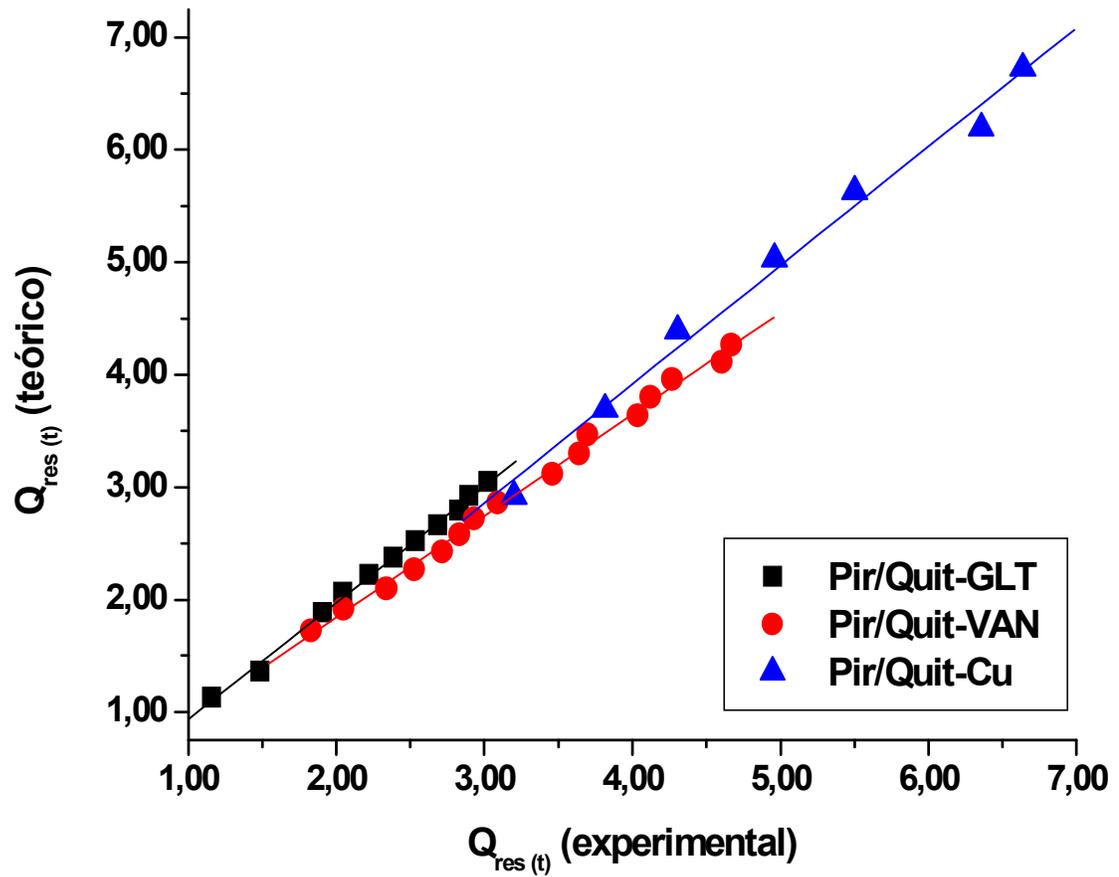


Figura 26: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, a 25°C.

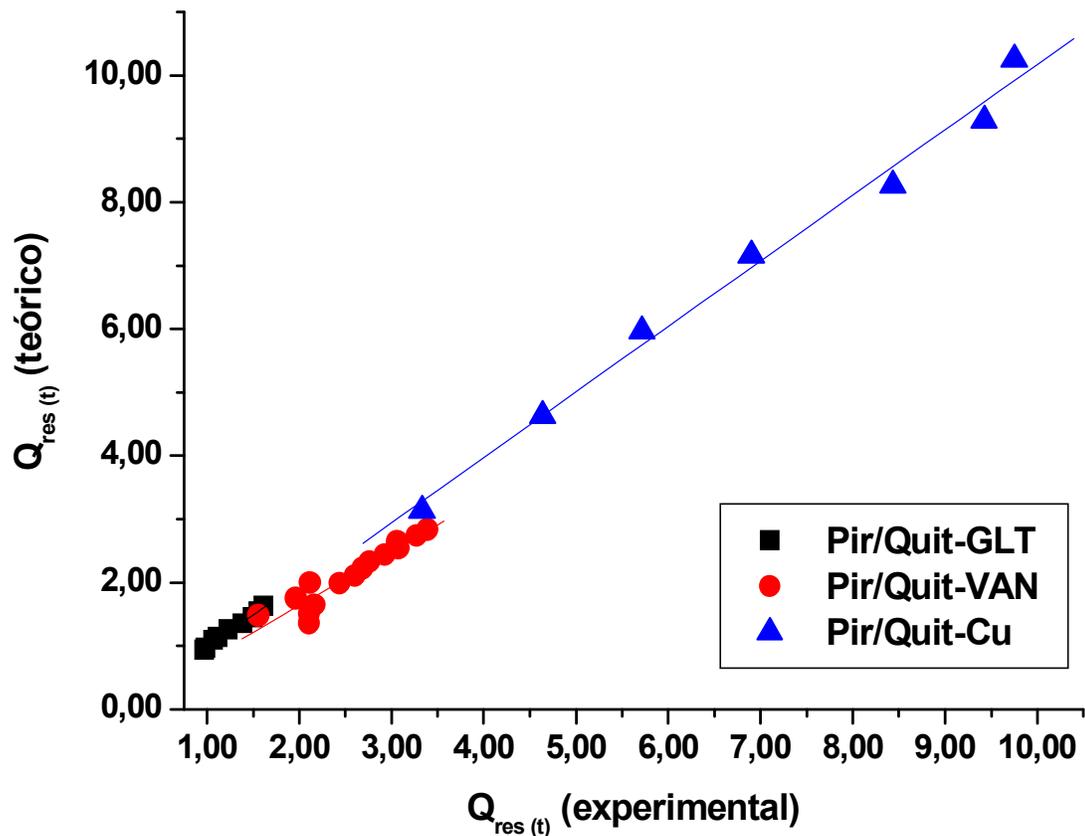


Figura 27: Confrontação dos dados experimentais (exp) e calculados (calc) da interação da pirimetamina com Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, em relação ao modelo de difusão intrapartícula, a 35°C.

Ao comparar os dados das tabelas 8 e 9 e as figuras 26 e 27, observa-se concordância entre os dados experimentais e os dados calculados nos tempos em que ocorreram a difusão intrapartícula. Isto comprova que os dados experimentais ajustam-se ao modelo de difusão intrapartícula.

5- CONCLUSÕES:

Foram preparados e caracterizados diferentes materiais derivados de quitosana. Os materiais obtidos a partir da reticulação da quitosana com gluteraldeído, da modificação da quitosana com vanilina e da quitosana contendo cobre adsorvido, receberam os nomes de Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, respectivamente.

A quitosana pura foi caracterizada por titulação condutimétrica, a partir da qual foi possível determinar o grau de desacetilação de 71,16%. As esferas de quitosana pura (Quit-Pura) e o material (Quit-GLT) foram caracterizados por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), a partir da qual se pôde observar que o processo de reticulação favoreceu uma maior estabilidade aos beads através das ligações cruzadas, uma vez que os mesmos adquiriram uma superfície esfericamente homogênea.

As esferas de quitosana pura e seus derivados foram caracterizados por termogravimetria (TG) e por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os resultados da análise térmica indicaram o sucesso da modificação da quitosana na obtenção de seus derivados, uma vez que foram observadas diferenças entre os termogramas da quitosana pura e dos materiais estudados. Com base nos termogramas verificou-se que os materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu apresentaram uma maior estabilidade térmica em relação às esferas de quitosana pura (Quit-Pura). Os espectros de absorção dos materiais Quit-Pura, Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, obtidos através da espectroscopia na região do infravermelho, apresentaram algumas diferenças significativas que comprovaram a obtenção de três diferentes materiais derivados do biopolímero.

Através da calorimetria isotérmica foram obtidos os valores das energias resultantes (Q_{res}) da interação da pirimetamina com os materiais estudados, nas temperaturas de 298 K e 308 K. A interação da droga com o material Quit-Cu apresentou os maiores valores de energia resultante em relação às interações da droga com os materiais Quit-Van e Quit-GLT. Os tempos de reação da pirimetamina com os materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu e com a quitosana pura foram de 48, 69, 39 e 30 min, respectivamente.

Com o propósito de avaliar a cinética do processo de interação da pirimetamina com os três materiais, foram utilizados os modelos cinéticos de Lagergren, o modelo cinético de Avrami e o modelo de difusão intrapartícula. Através das representações gráficas observou-se que o modelo de Lagergren não se ajustou aos dados experimentais, não sendo possível, portanto, obter as constantes de primeira e de segunda ordem. Já o modelo cinético de Avrami apresentou boa concordância entre os dados experimentais e os dados calculados em todos os tempos de contato e nas duas temperaturas estudadas. De acordo com os resultados obtidos no modelo de difusão intrapartícula, é sugerido que o processo de interação da droga com os materiais estudados é controlado principalmente por difusão intrapartícula, uma vez que a porção referente à difusão externa passa muito próximo à origem dos pontos.

Os parâmetros cinéticos baseados no modelo de Avrami apresentaram resultados coerentes com os tipos de interações sugeridas para a pirimetamina e os materiais Quit-GLT, Quit-VAN e Quit-Cu, uma vez que as constantes de velocidade, k_{av} , foram maiores para a interação Pir/Quit-Cu a qual apresentou, por calorimetria, o menor tempo de reação em relação às demais interações. A aplicação do modelo de difusão intrapartícula também mostrou coerência entre os valores de k_{diff} e C onde foi verificado que os valores da constante k_{diff} são inversamente proporcionais aos valores da constante C . Essa constante representa uma barreira que dificulta o processo de difusão.

Os resultados obtidos confirmam a utilização da calorimetria isotérmica como uma técnica potencial capaz de caracterizar e avaliar

cineticamente mecanismos envolvidos na formação das ligações químicas que ocorrem na interface droga/material e, mais precisamente, interações de drogas, como a pirimetamina, com biopolímeros modificados quimicamente.

6- PERSPECTIVAS FUTURAS:

- ✓ Caracterizar termodinamicamente o processo de interação Pir/Quit-Cu, utilizando modelos clássicos de adsorção a partir de dados de energia obtidos por calorimetria isotérmica.

- ✓ Caracterizar cinética e termodinamicamente o processo de interação da sulfadiazina (droga utilizada em associação com a pirimetamina no tratamento da toxoplasmose) com os materiais estudados neste trabalho.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Biopolímeros e Polímeros Biodegradáveis. Disponível em <http://www.demet.ufmg.br/docentes/rodrigo/biopolimeros.htm>. Acesso em 10/11/2005.
- 2- GRIFFITTH, L. G. Polymeric Biomaterials. **Acta Materialia**, 48, p. 263-277, 2000.
- 3- LANGER, R.; PEPPAS, N. A. Advances in biomaterials, drug delivery and bionanotechnology. **AIChE Journal**, 49, p. 2990-3006, 2003.
- 4- RAMAKRISHNA, S.; MAYER, J.; WINTERMANTEL, E.; LEONG, K. W. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. **Composites Science and Technology**, 61, p. 1189-1224, 2001.
- 5- CHUNG, H. J.; GO, D. H.; BAE, J. W.; JUNG, I. K.; LEE, J. W.; PANK, K.D. Synthesis and characterization of Pluronic grafted chitosan copolymer as a novel injectable biomaterial. **Current Applied Physics**, 5, p. 485-488, 2005.
- 6- ADRIANO, W. S.; VEREDAS, V.; SANTANA, C. C.; GONÇALVES, L. R. B. Adsorption of amoxicillin on chitosan beads: Kinetics, equilibrium and validation of finite bath models. **Biochemical Engineering Journal**, 27, p. 132-137, 2005.
- 7- VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; PINTO, A. A.; MIRANDA, C. R. Use of calorimetry to evaluate cement slurry resistance to the attack of acid solutions. **Thermochimica Acta**, 419, p. 45-49, 2004.

- 8- VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; SANTOS, E. B.; DIAS, F. S. Interaction of Ag(I), Hg(II), and Cu(II) with 1,2-ethanedithiol immobilized on chitosan: Thermochemical data from isothermal calorimetry. **Journal of Colloid and Interface Science**, 289, p. 42-47, 2005.
- 9- VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; ROCHA, F. C. Kinetics of interaction of hardened oil-well cement slurries with acidic solutions from isothermal heat-conduction calorimetry. **Thermochemica Acta**, 430, p. 211-215, 2005.
- 10- VIEIRA, E. F. S.; QUEIROZ, J. C.; DIAS, F. S. A thermochemical study of adducts of 2-pyrrolidone with zinc(II), cadmium(II) and mercury(II) halides. **Thermochemica Acta**, 256, p. 249-260, 1995.
- 11- ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Elsevier Science**, 17, p. 409-421, 1999.
- 12- SIONKOWSKA, A.; WISNIEWSKI, M.; SKOPINSKA, J.; KENNEDY, C. J.; WESS. Molecular interactions in collagen and chitosan blends. **Biomaterial**, 25, p. 795-801, 2004.
- 13- CHEN, X.; LIU, C.; LIU, C.; MENG, X.; LEE, C.; PARK, H. Preparation and biocompatibility of chitosan microcarriers as biomaterial. **Biochemical Engineering Journal**, 27, p. 269-274, 2005.
- 14- WU, F.; TSENG, R.; JUANG, R. Enhanced abilities of highly swollen chitosan beads for color removal and tyrosine immobilization. **Journal of Hazardous Materials**, B81, p. 167-177, 2001.
- 15- SASHIWA, H.; AIBA, S. Chemically modified chitin and chitosan as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, 29, p. 887-908, 2004.
- 16- LEE, J.; NAM, S.; IM, S.; PARK, Y.; LEE, Y.; SEOL, Y.; CHUNG, C.; LEE, S. Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials. **Journal of Controlled Release**, 78, p. 187-197, 2002.
- 17- TIEN, C.; LACROIX, M.; ISPAS-SZABO, P.; MATEESCU, M. *N*-acylated chitosan: hydrophobic matrices for controlled drug release. **Journal of Controlled Release**, 93, p. 1-13, 2003.

- 18- Biomateriais. Disponível em <http://www.metalmat.ufrj.br/pos.biomateriais.php>. Acesso em 10/11/2005.
- 19- GIUNCHEDI, P.; GENTA, I.; CONTI, B.; MUZZARELLI, R. A. A.; CONTE, U. Preparation and characterization of ampicillin loaded methylpyrrolidone chitosan and chitosan microspheres. **Biomaterials**, 19, p. 157-161, 1998.
- 20- OKAMOTO, Y.; KAWAKAMI, K.; MIYATAKE, K.; MORIMOTO, M.; SHIGEMASSA, Y.; MINAMI, S. Analgesic effects of chitin and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, 49, p. 249-252, 2002.
- 21- GRABNAR, I.; BOGATAJ, M.; MRHAR, A. Influence of chitosan and polycarbophil on permeation of a model hydrophilic drug into the urinary bladder wall. **International Journal of Pharmaceutics**, 256, p. 167-173, 2003.
- 22- SASHIWA, H.; KAWASAKI, N.; NAKAYAMA, A.; MURAKI, E.; YAJMA, H.; YAMAMORI, N.; ICHINOSE, Y.; SUNAMOTO, J.; AIBA, S. Chemical modification of chitosan. Part 15: Synthesis of novel chitosan derivatives by substitution of hydrophilic amine using N-carboxyethylchitosan ethyl ester as an intermediate. **Carbohydrate Research**, 338, p. 557-561, 2003.
- 23- BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J. M.; FELT, O.; PEPPAS, N. A.; GURNY, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 57, p. 19-34, 2004.
- 24- BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J.M.; FELT, O.; PEPPAS, N. A.; GURNY, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hidrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 57, p. 19-34, 2004.
- 25- ALSARRA, I. A.; NEAU, S. H.; HOWARD, M. A. Effects of preparative parameters on the properties of chitosan hydrogel beads

- containing *Candida rugosa* lipase. **Biomaterials**, 25, p. 2645-2655, 2004.
- 26- GUPTA, K. C.; KUMAR, R. M. N. V. Drug release behavior of beads and microgranules of chitosan. **Biomaterials**, 21, p. 1115-1119, 2000.
- 27- BERGER, J., REIST, M., MAYER, J. M., FELT, O., GURNY, R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. **European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 57, 35-52, 2004.
- 28- IGLESIAS, R.; CORONILLA, R.; CONCHEIRO, A.; LORENZO, C. Preparation of chitosan beads by simultaneous cross-linking/insolubilisation in basic pH-Rheological optimisation and drug loading/release behaviour. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 24, p. 77-84, 2005.
- 29- MASOURI, S.; LAVIGNE, P.; CORSI, K.; BENDERDOUR, M.; BEAUMONT, E.; FANANDS, J. C. Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vector in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 57, p. 1-8, 2004.
- 30- NGAH, W. S. W.; KAMARI, A.; KOAY, Y. J. Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) on chitosan and chitosan/PVA beads. **International Journal of Biological Macromolecules**, 34, p. 155-161, 2004.
- 31- KUMAR, M. N. V. R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive & Functional Polymers**, 46, p. 1-27, 2000.
- 32- GUIBAL, E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. **Separation and Purification Technology**, 28, p. 43-74, 2004.
- 33- ZHANG, Y.; XUE, C.; XUE, Y.; GAO, R.; ZHANG, X. Determination of the degree of deacetylation of chitin and chitosan by X-ray powder diffraction. **Carbohydrate Research**, 340, p. 1914-1917, 2005.
- 34- BRUGNEROTTO, J.; LIZARDI, J.; GOYCOOLEA, F. M.; ARGÜELLES-MONAL, W.; DESBRIÈRES, J.; RINAUDO, M. An

- infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. **Polymer**, 42, p. 3569-3580, 2001.
- 35- DOCKAL, E. R.; CAVALHEIRO, E. T. G.; SANTOS, J. E.; SOARES, J. P.; CAMPANA, S. P. Characterization of commercial chitosan from different suppliers. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 13, p. 242-249, 2003.
- 36- QUN, G.; AJUN, W. Effects of molecular weight, degree of acetylation and ionic strength on surface tension of chitosan in dilute solution. **Carbohydrate Polymers**, 2005, no prelo.
- 37- SUN, S.; WANG, A. Adsorption kinetics of Cu(II) ions using N,O-carboxymethyl-chitosan. **Journal of Hazardous Materials**, 2005, no prelo.
- 38- RHAZI, M.; DESBRIÈRES, J.; TOLAIMATE, A.; RINAUDO, M.; VOTTERO, P.; ALAGUI, A. Contribution to the study of the complexation of Copper by chitosan and oligomers. **Polymer**, 43, p. 1267-1276, 2002.
- 39- JUSTI, K. C.; LARANJEIRA, M. C. M.; NEVES, A.; MANGRICH, A. S.; FÁVERE, V. T. Chitosan functionalized with 2[-bis-(pyridymethyl)aminomethyl]4-methyl-6-formyl-phenol: equilibrium and kinetics of copper (II) adsorption. **Polymer**, 45, p. 6285-6290, 2004.
- 40- KLUG, M.; SANCHES, M. N. M.; LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. Análise das isotermas de adsorção de Cu(II), Cd(II), Ni(II) e Zn(II) pela N-(3,4-dihidroxibenzil) quitosana empregando o método da regressão não linear. **Química Nova**, 21, p. 410-413, 1998.
- 41- NO, H. K.; MEYERS, S. Application of chitosan for treatment of wastewaters. **Rev Environ Contam Toxicol**, 163, p. 1-28, 2000.
- 42- HO, Y. S.; MCKAY, G. A kinetic study of dye sorption by biosorbent waste product pith. **Resources, Conservation and Recycling**, 25, p. 171-193, 1999.
- 43- GUO, T.; XIA, Y.; WANG, J.; SONG, M.; ZHANG, B. Chitosan beads as molecularly imprinted polymer matrix for selective separation of proteins. **Biomaterials**, 26, p. 5737-5745, 2005.

- 44- JUANG, R.; WU, F.; TSENG, R. Use of chemically modified chitosan beads for sorption and enzyme immobilization. **Advances in Environmental Research**, 6, p. 171-177, 2002.
- 45- LIN, Y.; LIANG, H.; CHUNG, C.; CHEN, M.; SUNG, H. Physically crosslinked alginate / N,O-carboxymethyl chitosan hydrogels with calcium for oral delivery of protein drugs. **Biomaterials**, 26, p. 2105-2113, 2005.
- 46- MARTINO, A.; SITTINGER, M.; RISBUD, M. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. **Biomaterials**, 26, p. 5983-5990, 2005.
- 47- DODANE, V.; VILIVALAM, V. Pharmaceutical applications of chitosan. **Elsevier Science**, 1, p. 246-253, 1998.
- 48- JOSUÉ, A.; LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V.; KIMURA, I. Y.; PEDROSA, R. C. Liberação controlada da eosina impregnada em microesferas de copolímero de quitosana e poli(ácido acrílico). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 10, p. 116-121, 2000.
- 49- SINHA, V. R.; SINGLA, A. K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, 274, p. 1-33, 2004.
- 50- FREIRE, E.; MAYORGA, O. L.; STRAUME, M. Isothermal Titration. **Analytical Chemistry**, 62, p. 950-959, 1990.
- 51- BUCKTON, G. Applications of isothermal microcalorimetry in the pharmaceutical sciences. **Thermochimica Acta**, 248, p. 117-129, 1995.
- 52- BEEZER, A. E. An outline of new calculation methods for the determination of both thermodynamic and kinetic parameters from isothermal heat conduction microcalorimetry. **Thermochimica Acta**, 380, p. 205-208, 2001.
- 53- FILHO, E. A. S.; VOLPE, P. L. O. Estudo calorimétrico da interação de álcoois com *Saccharomyces cerevisiae* a 298 k. **Química Nova**, 22, p. 309-311, 1999.

- 54- LEE, V. A.; CRAIG, R. G.; FILISKO, F. E.; ZAND, R. Microcalorimetry of the adsorption of lysozyme onto polymeric substrates. **Journal of Colloid and Interface Science**, 288, p. 6-13, 2005.
- 55- FREIRE, E.; LEAVITT, S. Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry. **Current Opinion in Structural Biology**, 11, p. 560-566, 2001.
- 56- HANSEN, L. D.; HART, R. M. The art of calorimetry. **Thermochimica Acta**, 417, p. 257-273, 2004.
- 57- GAISFORD, S.; BUCKTON, G. Potential applications of microcalorimetry for the study of physical processes in pharmaceuticals. **Thermochimica Acta**, 380, p. 185-198, 2001.
- 58- WILLSON, R. J.; BEEZER, A. E.; MITCHELL, J. C. Solid state reactions studied by isothermal microcalorimetry; the solid state oxidation of ascorbic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, 132, p. 45-51, 132.
- 59- GAISFORD, S.; HILLS, A. K.; BEEZER, A. E.; MITCHELL, J. C. Thermodynamic and kinetic analysis of isothermal microcalorimetric data: applications to consecutive reaction schemes. **Thermochimica Acta**, 328, p. 39-45, 1999.
- 60- KEMP, R. B. The application of heat conduction microcalorimetry to study the metabolism and pharmaceutical modulation of cultured mammalian cells. **Thermochimica Acta**, 380, 229-244, 2001.
- 61- BEEZER, A. E.; GAISFORD, S.; HILLS, A. K.; WILLSON, R. J.; MITCHELL, J. C. Pharmaceutical microcalorimetry: applications to long-term stability studies. **International Journal of Pharmaceutics**, 179, p. 159-165, 1999.
- 62- HILLS, A. K.; GAISFORD, S.; BEEZER, A. E.; MITCHELL, J. C.; CONNOR, J. A.; THEOPHILUS, A. L. Isothermal microcalorimetry as a tool to study solid-vapour interactions: design and testing of a novel hydration apparatus. **Thermochimica Acta**, 399, p. 91-98, 2003.

- 63- HANSEN, L. D.; LEWIS, E. A.; EATOUGH, D. J.; BERGSTROM, R. G.; DEGRAFT-JOHNSON, D. Kinetics of drug decomposition by heat conduction calorimetry. **Pharmaceutical Research**, 01, p. 20-27, 1989.
- 64- UZUN, I. Kinetics of the adsorption of reactive dyes by chitosan. **Dyes and Pigments**, 70, p. 76-83, 2006.
- 65- JOSUÉ, A.; LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V.; KIMURA, I. Y. Liberação controlada da eosina impregnada em microesferas de copolímero de quitosana e poli(ácido acrílico). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 03, p. 116-121, 2000.
- 66- HANSEN, S. H.; SCHIMIDT, D. Simultaneous determination of pyrimethamine, sulfadiazine and N-acetyl-sulfadiazine in plasma for monitoring infants in treatment of congenital toxoplasmosis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 36, p. 1093-1098, 2005.
- 67- DRIESSEN, L. H.; ROTHOVA, A. A prospective, Randomized trial of Pyrimethamine and Azithromycin Vs Pyrimethamine and Sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. **American Journal of Ophthalmology**, 134, p. 34-40, 2002.
- 68- HOLLAND, G. N.; LEWIS, K. G. An update and current practices in the management of ocular toxoplasmosis. **American Journal of Ophthalmology**, 134, p. 102-114, 2000.
- 69- LESCANO, S. A. Z.; NETO, V. A.; CHIEFFI, P. P.; BEZERRA, R. C.; GAKIKA, E.; FERREIRA, C. S.; BRAZ, L. M. A. Avaliação da eficácia da azitromicina e pirimetamina em camundongos infectados por cepa cistogênica de *Toxoplasma gondii*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 37, p. 460-462, 2004.
- 70- MASEL, R. I. Principles of adsorption and reaction on solid surfaces. **John Wiley & Sons**, 1ª edição, p. 108-149, New York, 1996.
- 71- GATES, B. C. Catalytic chemistry. **John Wiley & Sons**, p. 326-329, New York, 1992.
- 72- KHRAISHEH, M. A. M.; AL-DEGS, Y. S.; ALLEN, S. J.; AHMAD, M. N. Elucidation of controlling steps of reactive dye adsorption on

- activated carbon. **Ind. Engineering Chemistry Research**, 41, p. 1651-1657, 2002.
- 73- LAZARIDIS, N. K.; KARAPANTSIOS, T. D.; GEORGANTAS, D. Kinetic analysis for the removal of a reactive dye from aqueous solution onto hydrotalcite by adsorption. **Water Research**, 37, p. 3023-3033, 2003.
- 74- JAYAKRISHNAN, A.; JAMEELA, S. R. Glutaraldehyde as a fixative in bioprotheses and drug delivery matrices. **Biomaterials**, 17, p. 471-484, 1996.
- 75- BEPPU, M. M.; ARRUDA, E. J.; VIEIRA, R. S.; SANTOS, N. N. Adsorption of Cu(II) on porous chitosan membranes functionalized with histidine. **Journal of Membrane Science**, 240, p. 227-235, 2004.
- 76- MONTEIRO, O. A. C.; AIROLDI, C. Some studies of crosslinking chitosan-glutaraldehyde interaction in a homogeneous system. **International Journal of Biological Macromolecules**, 26, p. 119-128, 1999.
- 77- NGAH, W. S. W.; ENDUD, C. S.; MAYANAR, R. Removal of copper (II) ions from aqueous solution onto chitosan and cross-linked chitosan beads. **Reactive & Functional Polymers**, 50, p. 181-190, 2002.
- 78- PRASHANTH, K. V. H.; THARANATHAN, R. N. Crosslinked chitosan – Preparation and characterization. **Carbohydrate Research**, 341, p. 169-173, 2006.
- 79- WALTON, N. J.; MAYER, M. J.; NARBAD, A. Vanillin – Molecules of interest. **Phytochemistry**, 63, p. 505-515, 2003.
- 80- CESTARI, A. R.; VIEIRA, E. F. S.; MATOS, J. D. S.; ANJOS, D. S. C. Determination of kinetic parameters of Cu(II) interaction with chemically modified thin chitosan membranes. **Journal of Colloid and Interface Science**, 285, p. 288-295, 2005.
- 81- MONTEIRO, O. A. C.; AIROLDI, C. Some Thermodynamic Data on Copper–Chitin and Copper–Chitosan Biopolymer Interactions. **Journal of Colloid and Interface Science**, 212, p. 212-219, 1999.

- 82- JUSTI, K. C.; FÁVERE, V. T.; LARANJEIRA, M. C. M.; NEVES, A.; PERALTA, A. R. Kinetics and equilibrium adsorption of Cu(II), Cd(II), and Ni(II) ions by chitosan functionalized with 2[-bis-(pyridylmethyl)aminomethyl]-4-methyl-6-formylphenol. **Journal of Colloid and Interface Science**, no prelo.
- 83- LI, N.; BAI, R. Copper adsorption on chitosan-cellulose hydrogel beads: behaviors and mechanisms. **Separation and Purification Technology**, 42, p. 237-247, 2005.
- 84- MONTEIRO, O. A. C.; AIROLDI, C. The influence of chitosans with defined degrees of acetylation on the thermodynamic data for copper coordination. **Journal of Colloid and Interface Science**, 282, p. 32-37, 2005.
- 85- DUARTE, L. C.; JUCHEM, P. L.; PULZ, G. M.; BRUM, T. M. M.; CHODUR, N.; LICCARDO, A.; FISCHER, A. C.; ACAUAN, R. B. Aplicações de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e sistema de energia dispersiva (EDS) no estudo de gemas: exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**, 30, p. 3-15, 2003.
- 86- NETO, C. G. T.; GIACOMETTI, J. A.; JOB, A. E.; FERREIRA, F. C.; FONSECA, J. L. C.; PEREIRA, M. R. Thermal Analysis of chitosan based networks. **Carbohydrate Polymers**, 62, p. 97-103, 2005.
- 87- TIRKISTANI, F. A. A. Thermal analysis of some chitosan Schiff bases. **Polymer Degradation and Stability**, 60, p. 67-70, 1998.
- 88- XU, Y. X.; KIM, K. M.; HANNA, M. A.; NAG, D. Chitosan-starch composite film: preparation and characterization. **Industrial Crops and Products**, 21, p. 185-192, 2005.
- 89- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. **Guanabara Dois**, 3ª edição, p. 65-117, Rio de Janeiro-RJ, 1979.
- 90- SANTOS, E. A. Síntese e caracterização de sílicas funcionalizadas e estudos de adsorção. São Cristóvão, 2001. 62p. Monografia(Bacharelado) – Departamento de Química, Universidade Federal de Sergipe.

- 91- RUEL-GARIÉPY, E.; LECLAIR, G.; HILDGEN, P.; GUPTA, A.; LEROUX, J.-C. Thermosensitive chitosan-based hydrogel containing liposomes for the delivery of hydrophilic molecules. **Journal of Controlled Release**, 82, p. 373-383, 2002.
- 92- LOPES, E. C. N.; VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; SILVA, R. G. Kinetics and equilibrium parameters of Hg(II) adsorption on silica-dithizone. **Journal of Colloid and Interface Science**, 272, p. 271-276, 2004.
- 93- LOPES, E. C. N.; VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; ANJOS, F. S. C. An alternative Avrami equation to evaluate kinetic parameters of the interaction of Hg(II) with thin chitosan membranes. **Journal of Colloid and Interface Science**, 263, 542-547, 2003.
- 94- VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; SANTOS, A. G. P.; MOTA, J. A., ALMEIDA, V. P. Adsorption of anionic dyes on chitosan beads. The influence of the chemical structures of dyes and temperature on the adsorption kinetics. **Journal of Colloid and Interface Science**, 280, p. 380-386, 2004.
- 95- PUTNIS, A. Introduction to Mineral Sciences. **University of Cambridge**, p. 309, 1992.
- 96- ÖZCAN, A. S.; ÖZCAN, A. Adsorption of acid dyes from aqueous solutions onto acid-activated bentonite. **Journal of Colloid and Interface Science**, 276, p. 39-46, 2004.

APÊNDICE A

Tabela A1: Energias do processo de interação Pir/Quit-GLT, em diferentes tempos, a 25° e 35°C.

Tempo (min)	25 °C					35 °C				
	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)
3	1,3061	1,1521	0,8831	0,7940	0,3905	0,9589	1,0585	0,8672	0,8890	0,1306
6	1,6770	1,5230	1,1812	0,8380	0,5904	1,2676	1,3672	0,9156	0,9809	0,3691
9	2,1385	1,9845	1,4815	1,0920	0,7747	1,6517	1,7513	1,0925	1,3578	0,4763
12	2,6653	2,5113	1,6047	1,5160	1,0279	2,0901	2,1897	1,3006	1,4659	0,7567
15	3,0018	2,8478	1,8114	1,7224	1,1579	2,3702	2,6580	1,4960	1,5613	0,9854
18	3,4610	3,3070	1,9430	1,8540	1,4855	2,7524	2,8520	1,7961	1,8614	0,9734
21	3,994	3,8400	2,0550	1,9660	1,9065	3,1960	3,2956	2,1469	2,2122	1,0663
24	4,3068	4,1528	2,2438	2,1248	2,0455	3,4564	3,5556	2,3530	2,4183	1,1205
27	4,6822	4,5282	2,4282	2,3392	2,2215	3,7688	3,8684	2,5544	2,6197	1,2316
30	4,9637	4,8097	2,5467	2,4577	2,3845	4,1560	4,2556	2,784	2,8493	1,3891
33	5,2459	5,0919	2,6789	2,5899	2,5345	4,5430	4,6426	3,0655	3,1303	1,4951
36	5,5628	5,4088	2,8438	2,7548	2,6865	4,9850	5,0846	3,4170	3,5349	1,5588
39	5,9363	5,7823	3,0733	2,9843	2,8305	5,0360	5,1356	3,4400	3,5053	1,6131
42	6,1880	6,0340	3,2580	3,1690	2,8975	5,2689	5,3685	3,6535	3,7188	1,6325
45	6,5460	6,3920	3,4870	3,3980	3,0265	5,3412	5,4408	3,7216	3,7869	1,6367
48	6,5870	6,4330	3,5070	3,4180	3,0475	5,3542	5,4538	3,7325	3,7978	1,6389

Tabela A2: Energias do processo de interação Pir/Quit-VAN, em diferentes tempos, a 25° e 35°C.

Tempo (min)	25 °C					35 °C				
	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)
3	1,6980	1,5170	0,4110	0,4100	1,1970	1,5310	1,5120	0,4400	0,4150	1,0940
6	1,9540	1,8180	0,5560	0,5520	1,3320	1,7620	1,7410	0,5950	0,5630	1,1725
9	2,3550	2,2370	0,8540	0,8510	1,4435	2,1230	2,0150	0,9130	0,8950	1,1650
12	2,6510	2,5340	0,9960	0,9910	1,5990	2,3900	2,2020	1,0650	1,0150	1,2560
15	2,9870	2,8710	1,2150	1,2010	1,7210	2,6940	2,5440	1,2990	1,2290	1,3550
18	3,2650	3,1440	1,3360	1,4160	1,8285	2,9440	2,8990	1,4280	1,4070	1,5040
21	3,5640	3,5380	1,5040	1,4980	2,0500	3,2130	3,1150	1,6080	1,5990	1,5605
24	4,2670	4,2980	1,7020	2,1840	2,3395	3,8470	3,7020	1,8200	1,7980	1,9655
27	4,6960	4,7010	1,9980	2,3470	2,5260	4,2340	4,1980	2,1360	2,0620	2,1170
30	5,0690	5,0770	2,3150	2,4020	2,7145	4,5700	4,5320	2,4750	2,4140	2,1065
33	5,7610	5,6080	2,8740	2,8290	2,8330	5,1940	5,1040	3,0720	3,0120	2,1070
36	6,2200	6,0650	3,2220	3,2030	2,9300	5,6080	5,5110	3,4450	3,3450	2,1645
39	6,7440	6,5870	3,7150	3,4350	3,0905	6,0800	5,9870	3,6000	3,5940	2,4365
42	7,1620	7,0000	3,6080	3,6350	3,4595	6,4570	6,4150	3,8570	3,8070	2,6040
45	7,7140	7,5830	4,0150	4,0010	3,6405	6,9550	6,8950	4,2920	4,1810	2,6885
48	8,1660	8,0280	4,4010	4,3980	3,6975	7,3620	7,2970	4,7050	4,4220	2,7660
51	8,6060	8,4820	4,5080	4,5010	4,0395	7,7590	7,7190	4,8190	4,8090	2,9250
54	9,0110	8,8800	4,6790	4,9650	4,1235	8,1240	8,0240	5,0000	4,9950	3,0765
57	9,5700	9,3870	5,2140	5,2030	4,2700	8,6280	8,6020	5,5740	5,5240	3,0660
60	9,9630	9,7860	5,2650	5,2740	4,6050	8,9820	8,8910	5,6290	5,6960	3,2740
63	10,0890	9,8990	5,3300	5,3210	4,6685	9,0970	8,9950	5,6980	5,6180	3,3880
66	10,0990	9,9080	5,3380	5,2920	4,6885	9,1060	9,1180	5,7070	5,6970	3,4100
69	10,0810	9,9660	5,3290	5,3220	4,6980	9,0890	9,0510	5,6970	5,7020	3,3705

Tabela A3: Energias do processo de interação Pir/Quit-Cu, em diferentes tempos, a 25° e 35°C.

Tempo (min)	25 °C					35 °C				
	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{r(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 1)	Q _{m(t)} (J/g) (Exp. 2)	Q _{res(t)} (J/g)
3	3,9980	3,8470	2,2440	2,2150	1,6930	4,3450	4,5540	2,4470	2,5140	1,9690
6	4,8960	4,7850	2,6610	2,6330	2,1935	5,0260	5,9330	2,6730	2,7310	2,7775
9	5,8540	5,7330	2,9710	3,0490	2,7835	6,2210	6,4010	2,9470	3,0120	3,3315
12	6,6890	6,5510	3,4410	3,4020	3,1985	8,0250	8,2340	3,4570	3,5300	4,6360
15	7,8860	7,7550	4,0110	3,9970	3,8165	9,5740	9,7580	3,9120	3,9890	5,7155
18	8,9870	8,8630	4,6330	4,6010	4,3080	11,2360	11,4470	4,4120	4,4710	6,9000
21	10,0150	9,9260	5,0310	4,9850	4,9625	13,0200	13,2460	4,6580	4,7430	8,4325
24	10,8970	10,7550	5,3390	5,3080	5,5025	14,3520	14,5540	4,9960	5,0590	9,4255
27	11,8540	11,7340	5,4560	5,4170	6,3575	15,0150	15,2510	5,3460	5,4170	9,7515
30	12,3560	12,2450	5,6920	5,6310	6,6390	15,5980	15,7660	5,8030	5,9000	9,8305
33	12,4460	12,3380	5,6870	5,6230	6,7370	15,7540	15,9510	5,9910	6,0580	9,8280
36	12,5990	12,4630	5,6080	5,7030	6,8755	15,8790	16,0590	6,1080	6,2440	9,7930
39	12,5910	12,4610	5,5960	5,7110	6,8725	15,9730	16,1510	6,1350	6,2670	9,8610

APÊNDICE B

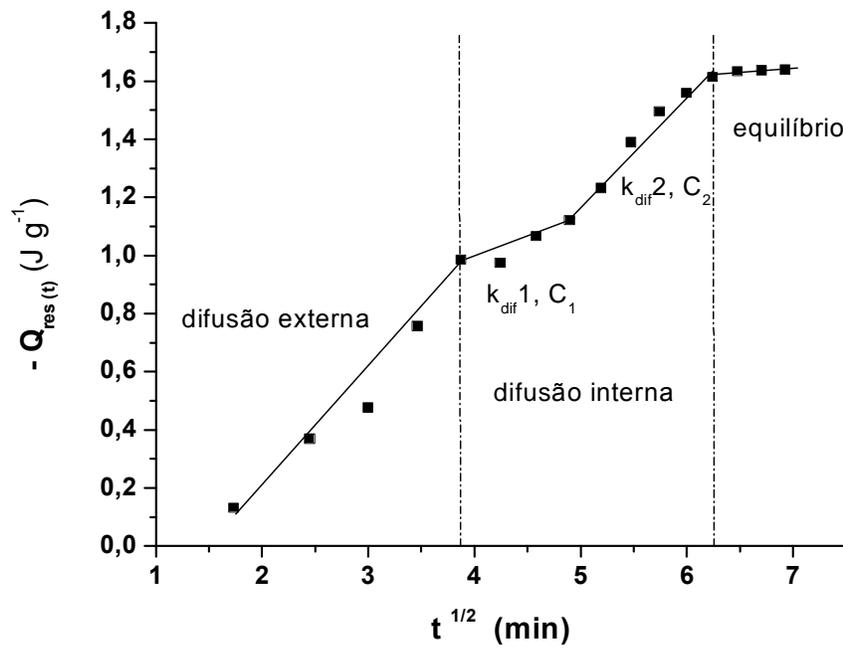


Figura B1: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-GLT, a 35 °C.

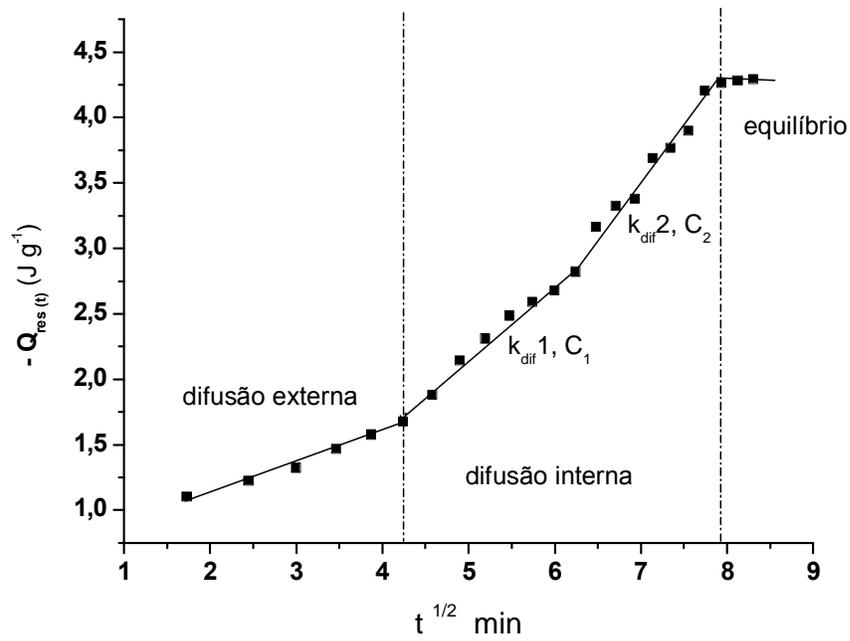


Figura B2: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-VAN, a 25 °C.

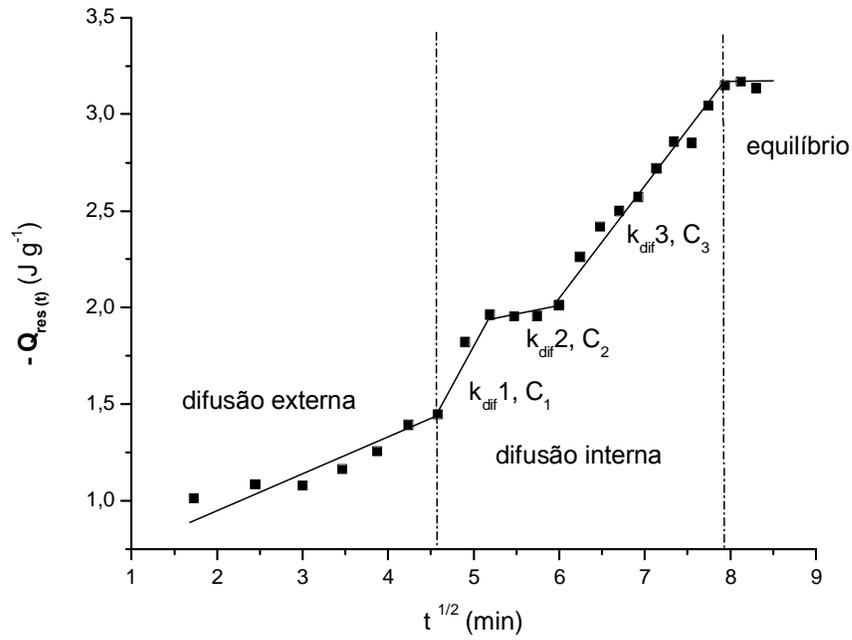


Figura B3: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-VAN, a 35 °C.

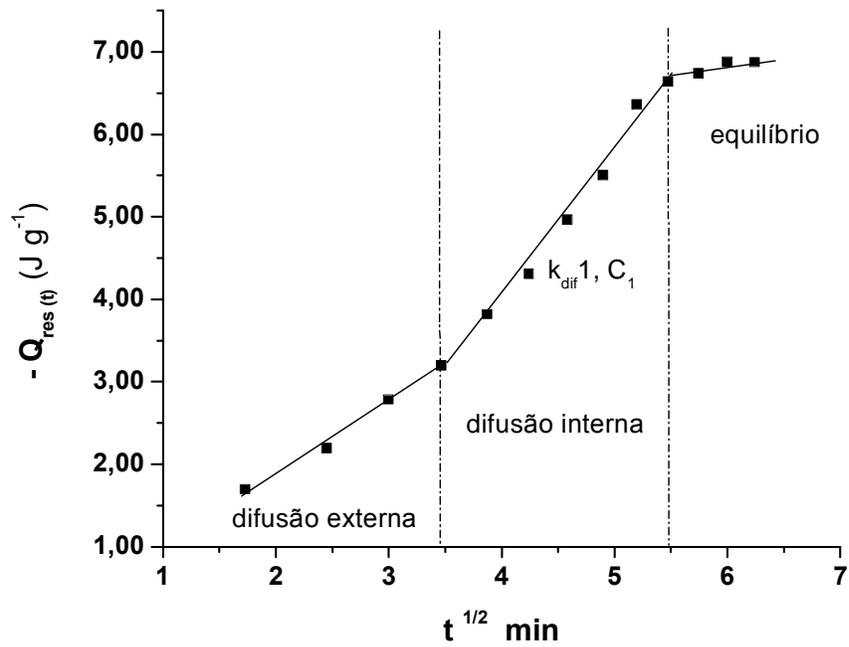


Figura B4: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-Cu, a 25 °C.

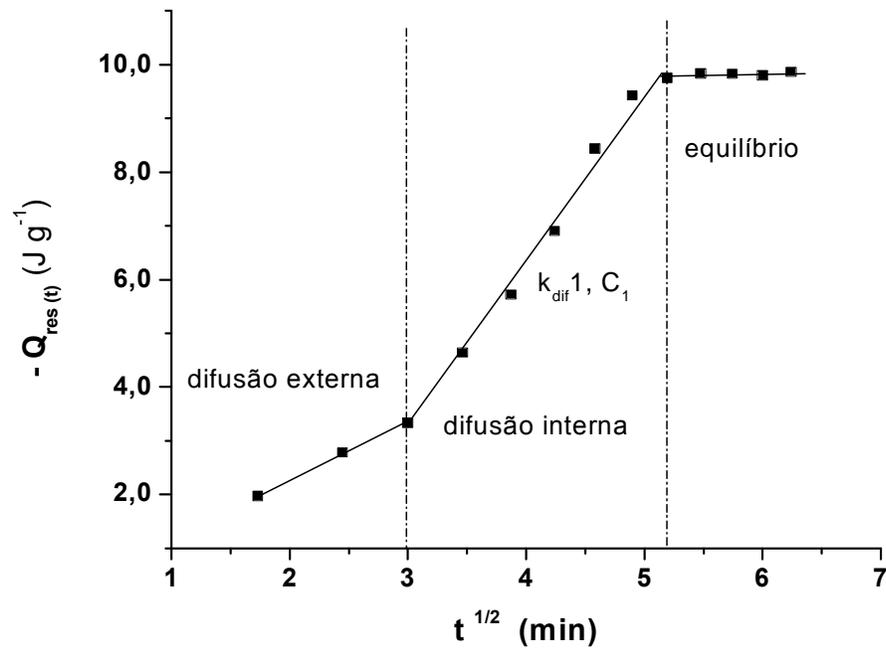


Figura B5: Difusão intrapartícula para o processo de interação Pir/Quit-Cu, a 35 °C.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)