

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE E APLICAÇÃO DE MATERIAIS**

**ESTUDOS CALORIMÉTRICOS DA ADSORÇÃO E LIBERAÇÃO DA
PIRIMETAMINA E SULFADIAZINA EM MATRIZ DE QUITOSANA
QUIMICAMENTE MODIFICADA.**

PATRÍCIA SOARES DE LIMA

São Cristóvão (SE) Brasil

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

**ESTUDOS CALORIMÉTRICOS DA ADSORÇÃO E LIBERAÇÃO DA
PIRIMETAMINA E SULFADIAZINA EM MATRIZ DE QUITOSANA
QUIMICAMENTE MODIFICADA.**

PATRÍCIA SOARES DE LIMA

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

ORIENTADOR: Prof. Dr, Luis Eduardo Almeida

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

SÃO CRISTOVÃO

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

L732e Lima, Patrícia Soares de
Estudos calorimétricos da adsorção e liberação da pirimetamina e sulfadiazina em matriz de quitosana quimicamente modificada / Patrícia Soares de Lima. – São Cristóvão, 2009.
vii, 76 f. ; il.

Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Núcleo de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de Sergipe, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Almeida.
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Eunice Fragoso da Silva Vieira.

1. Química analítica – Adsorção. 2. Farmacologia – Pirimetamina – Sulfadiazina. 3. Colorimetria isotérmica. 4. Quitosona. I. Título.

CDU 544.723:615.011

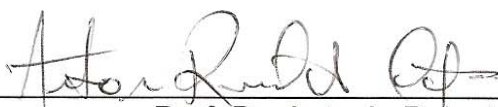
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

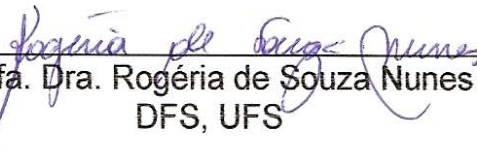
Membros da Comissão Julgadora de Dissertação de Mestrado de Patrícia Soares de Lima apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Sergipe, em 21/05/2009.



Prof. Dr. Luís Eduardo Almeida
DQI, UFS



Prof. Dr. Antonio Reinaldo Cestari
DQI, UFS



Profa. Dra. Rogéria de Souza Nunes
DFS, UFS

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. A Ti grande Deus, dedico não apenas este trabalho, mas toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

- ✓ A Deus que com seu grande e infinito amor, me sustentou, deu-me força, coragem e esteve sempre ao meu lado.
- ✓ À minha mãe Neuza (Inês), pois sem dúvida é uma das pessoas mais importante da minha vida, todo dia aprendo com ela como ser forte para encarar as dificuldades e persistir sempre.
- ✓ Ao meu pai Francisco, minha irmã Fernanda, meus irmãos e queridas cunhadas e cunhados, pelo amor, cuidado e carinho prestados, mesmo em meio a tantas tribulações.
- ✓ Ao meu querido esposo Tiago Nery pela paciência, carinho e atenção nos momentos mais difíceis me dando sempre forças para continuar.
- ✓ A minha filha Ana Patrícia pela compreensão, mesmo tão pequena, com os momentos de abandono.
- ✓ A todos que fazem parte do Núcleo de Pós-Graduação em Química, pela dedicação no trabalho que desempenham.
- ✓ Ao Prof. Luis Eduardo, por mim aceita como orientanda, pela disposição nos momentos solicitados, pela confiança depositada durante o desenvolvimento das atividades, a você Professor o meu muito obrigado.
- ✓ 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, Iara, Ledjane, Nivan pela dedicação no ensino.
- ✓ A grande amiga Djalma Andrade pelo incentivo, amizade e força para não desistir e por depositar tanta confiança em mim. A você todo o agradecimento é pouco, obrigado por ser minha amiga.
- ✓ À Cíntia, Kelly, Ricardo, Danilo e Leandro, por me auxiliarem com seu companheirismo, amizade e dedicação.
- ✓ Aos técnicos e amigos do Departamento de Química, Ismael, D. Ednalva, D. Elisa, vocês trabalham com satisfação e amor e são demais.

- ✓ As minhas grandes amigas Isabel, Neila e Luana pelo companheirismo e principalmente pelos momentos de descontração, que me proporcionaram muita alegria.
- ✓ As Tias Valdeci e Bernadete pelas palavras de carinho e incentivo.

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.....	iii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	iv
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
1.0 – Introdução	01
1.1. Biomateriais.....	06
1.2. Os biopolímeros – Quitina e Quitosana.....	11
1.3. Toxoplasmose.....	16
1.4. Adsorção.....	22
1.5. Calorimetria isotérmica.....	24
2.0 – Objetivos.....	26
2.1 - Objetivo geral.....	26
2.2 - Objetivos específicos.....	26
3.0 - Parte experimental.....	27
3.1 – Reagentes e Equipamentos.....	27
3.1.1 – Reagentes.....	27
3.1.2 – Equipamentos.....	27
3.2 - Determinação do grau de desacetilação da quitosana.....	28
3.3 – Preparação das soluções.....	28
3.3.1 – Solução tampão pH 7,0.....	28
3.3.2 - Solução de pirimetamina.....	28
3.3.3 - Solução de sulfadiazina.....	28
3.4 – Preparação e modificação das esferas de quitosana.....	29
3.4.1 – Preparação das esferas de quitosana.....	29
3.4.2 - Reticulação das esferas de quitosana com glutaraldeído (Quit-GLT).....	30

3.4.3 – Imobilização de íon Cu (II) no material Quit-GLT.....	31
3.4.4 - Adsorção dos fármacos (PIR e SDZ) nas matrizes Quit-Cu.....	31
3.5 – DETERMINAÇÕES CALORIMÉTRICAS.....	32
3.5.1 - Energias de interação dos fármacos com a matriz Quit-Cu.....	32
3.5.2 – Efeitos térmicos de liberação (Q_L) dos fármacos PIR e SDZ adsorvidos na matriz Quit-Cu.....	34
4.0 - Resultados e Discussão.....	36
4.1 – Determinação do grau de desacetilação (GD) da quitosana.....	36
4.2 – Quitosana modificada quimicamente com o cobre – Quit-Cu	37
4.3 - Determinações Calorimétricas.....	40
4.3.1 - Interação da pirimetamina e sulfadiazina com Quit-Cu.....	40
4.3.2. Liberação dos fármacos (PIR E SDZ) em tampão pH 7,0 impregnados na matriz Quit-Cu.....	53
5- Conclusões.....	62
6- Perspectivas Futuras.....	64
7- Referências.....	65

Lista de Figuras

Figura 1 - Perfis de liberação de drogas em função do tempo: convencional x controlada -----	03
Figura 2 - Estrutura idealizada da Quitina -----	12
Figura 3: Estrutura idealizada da Quitosana -----	12
Figura 4: Ciclo de vida do <i>Toxoplasma gondii</i> -----	17
Figura 5 - Estrutura da Pirimetamina -----	18
Figura 6 - Estrutura da Sulfadiazina -----	18
Figura 7 - O ciclo da biosíntese do folato em protozoários -----	20
Figura 8 - Suspensão -----	29
Figura 9 - Formação das esferas -----	30
Figura 10 – Componentes do vaso calorimétrico -----	33
Figura 11 – Célula Calorimérica e Calorímetro -----	35
Figura 12 - Curva de titulação condutimétrica da amostra de quitosana	36
Figura 13 - Estruturas propostas para os complexos formados entre o íon cobre (II) e a quitosana -----	38
Figura 14 – Curvas dos efeitos térmicos da interação da PIR com a matriz Quit-Cu -----	40
Figura 15 - Curvas dos efeitos térmicos da interação da SDZ com a matriz Quit-Cu -----	41
Figura 16 – Isoterma referente à interação da PIR na matriz Quit-Cu ---	44
Figura 17 – Isoterma referente à energia de interação da PIR na matriz Quit-Cu -----	44
Figura 18 – Isoterma referente à nteração da SDZ na matriz Quit-Cu ---	45

Figura 19 – Isoterma referente à energia de interação de SDZ na matriz Quit-Cu -----	45
Figura 20 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da quantidade que interage da PIR -----	48
Figura 21 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da energia de interação da PIR -----	49
Figura 22 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da quantidade que interage da SDZ -----	50
Figura 23 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da energia de interação da SDZ -----	51
Figura 24 - Curvas do processo de liberação dos fármacos (PIR e SDZ) e do DMSO impregnada na matriz Quit-Cu -----	54
Figura 25 - Curvas não corrigida e corrigida do processo de liberação da PIR e SDZ impregnada na matriz Quit-Cu -----	55
Figura 26 - Efeitos térmicos parciais de liberação da PIR impregnada em Quit-Cu em função do tempo de liberação -----	57
Figura 27 - Efeitos térmicos parciais de liberação da SDZ impregnada em Quit-Cu em função do tempo de liberação -----	58
Figura 28 – Gráfico de $\ln\alpha$ em função de $\ln t$ para liberação da PIR da matriz Quit-Cu em tampão pH 7,0 -----	59
Figura 29 – Gráfico de $\ln\alpha$ em função de $\ln t$ para liberação da SDZ da matriz Quit-Cu em tampão pH 7,0 -----	60

Lista de Tabelas

TABELA 1: Vantagens das formas de liberação prolongada-----	04
TABELA 2: Principais propriedades da quitosana-----	14
TABELA 3: Principais aplicações da quitosana-----	15
TABELA 4: Características da adsorção física e da quimissorção-----	22
TABELA 5: Valores da concentração de equilíbrio, quantidade de fármaco que interage e energia de interação dos fármacos PIR e SDZ com a matriz Quit-Cu-----	42
TABELA 6: Valores da Capacidade máxima de adsorção para formação de uma monocamada e da Energia de interação envolvida na formação da monocamada dos fármacos com a matriz Quit-Cu-----	46
TABELA 7: Interações Termodinâmicas dos fármacos (PIR e SDZ) com a matriz Quit-Cu-----	53
TABELA 8. Valores dos efeitos térmicos parciais de liberação dos fármacos (PIR e SDZ)-----	56

Lista de Abreviaturas e Símbolos

PIR.	Pirimetamina.
SDZ	Sulfadiazina
Quit-GLT	Quitosana-Glutraldeído
Quit-Cu	Quitosana-Cobre
GA	Grau de Acetilação
GD	Grau de Desacetilação
DHFR	Dihidrofolato redutase
DHFR-TS	Dihidrofolato redutase timidilato sintase
HF ₂	Ácido dihidrofólico
HF ₄	Ácido tetrahidrofólico
dTMP	Monofosfato de deoxitiamidina
DMSO	Dimetilsulfoxido
DHPS	Dididroopteroato sintase
°C	Graus Celsius
K	Kelvin
UV-Vis	Ultravioleta-visível
nm	Nanômetro
μM	Micromol
Q _r	Efeito térmico de reação
Q _m	Efeito térmico de molhação
C _{eq}	Concentração de equilíbrio
Q _L	Energia de liberação
Q _{int}	Energia de interação
N _{int}	Quantidade de fármaco que interage
b	Constante de Langmuir
N _{mon}	Quantidade máxima de interação para formação de uma monocamada
Q _{mon}	Energia de interação para formação de uma monocada
E	Desvio Relativo Médio
Δ _{mon} H _m	Entalpia

ΔG	Energia Livre
ΔS	Entropia
τ	Constante relacionada a energia do processo
QNC	Curva calorimétrica não corrigida
QC	Curva calorimétrica corrigida

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo o estudo da interação dos fármacos pirimetamina (PIR) e sulfadiazina (SDZ) com o biopolímero quitosana modificado quimicamente com glutaraldeído e tendo cobre imobilizado (Quit-Cu), bem como o estudo de liberação desses fármacos em tampão pH 7,0 através da calorimetria isotérmica. As matrizes de quitosana modificadas com glutaraldeído (Qui-GLT) foram utilizadas para imobilização de íons Cu(II), obtendo o material Quit-Cu contendo $2,347 \times 10^{-5}$ mols.g⁻¹ de cobre. Utilizando a calorimetria isotérmica obtiveram-se valores das energias de interação (Q_{int}) e da quantidade de fármaco que interage (N_{int}) com a matriz Quit-Cu, a 298 K. Os dados obtidos ajustaram-se ao modelo de Langmuir. Valores negativos encontrados para a energia livre de Gibbs da PIR e da SDZ, $\Delta G = -16,7 \pm 0,4$ KJmol⁻¹ e $\Delta G = -15,7 \pm 0,6$ KJmol⁻¹ respectivamente, confirmam a viabilidade dos processos e a natureza espontânea dos mesmos. O processo de liberação dos fármacos da matriz Quit-Cu também foi avaliado por calorimetria e os dados obtidos ajustados ao modelo da lei das potências. Os valores de n obtidos dos ajustes indicam que tanto a PIR como a SDZ tem mecanismo de liberação anômalo. A PIR teve uma taxa de liberação maior da matriz Quit-Cu com um tempo menor ($k = 11,31 \times 10^{-2}$ em 36min) em relação à SDZ ($k = 8,84 \times 10^{-2}$ em 60min). Os resultados de liberação da PIR foram cerca de 40 vezes maior que a concentração da dose inibitória da PIR para DHFR da toxoplasmose (0,25μM), existindo, portanto possibilidades de ser um bom carreador deste fármaco.

Palavras-chave: quitosana, pirimetamina, sulfadiazina, calorimetria isotérmica, liberação de fármacos.

ABSTRACT

This work aimed to study the interaction of the drug pyrimethamine (PIR) and sulfadiazine (SDZ) with the biopolymer chitosan chemically modified with glutaraldehyde, after immobilization of copper (Quit-Cu). The release of these drugs in buffer pH 7.0 was also studied by heat-conduction calorimetry at 298 K. The matrices of chitosan modified with glutaraldehyde (QUIT-GLT) were used for immobilization of ions Cu (II), obtaining the material Quit-Cu. This material has $2.347 \times 10^{-5} \text{ mol.g}^{-1}$ of copper. It was obtained values of the interaction energies (Q_{int}) and the amount of PIR and SDZ interacting with Quit-Cu matrix (N_{int}) at 298 K. Langmuir isotherm described the adsorption equilibrium behaviour in the entire concentration range studied. Negative values found for Gibbs free energy of the PIR and SDZ, $\Delta G = -16.7 \pm 0.4 \text{ KJmol}^{-1}$ and $\Delta G = -15.7 \pm 0.6 \text{ KJmol}^{-1}$ respectively, confirm the feasibility of procedures and their spontaneous nature. The release of the drugs from Quit-Cu was also estimated by calorimetry. The data obtained could be described by the model of Power Law. The n values obtained from the fits indicate an anomalous release of PIR and SDZ from Quit-Cu. PIR had a release rate higher than SDZ and a time of release lower than SDZ ($k = 11,31 \times 10^{-2}$, 36 min to PIR and $k = 8,84 \times 10^{-2}$, 60 min to SDZ). The results of PIR release were about 40 times greater than the inhibitory concentration dose of the PIR to toxoplasmosis DHFR ($0.25 \mu\text{M}$), suggesting that the material could be a good carrier to this drug.

Keywords: chitosan, pyrimethamine, sulfadiazine, heat-conduction calorimetry, drug release.

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia de liberação modificada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência que envolve diferentes aspectos multidisciplinares e o desenvolvimento de novas estratégias para a veiculação de ingredientes ativos [1-4]. Isto inclui aplicações importantes da ciência de polímeros e de soluções de surfactantes, bem como o preparo de espécies coloidais, administração de vacinas de DNA [5,6], além da utilização de técnicas transdérmicas [7,8].

Os sistemas de liberação modificada de fármacos oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional, mas mesmo com o avanço das pesquisas não existe um sistema ideal. Porém, o desenvolvimento dessas pesquisas, nas últimas décadas, tem demonstrado uma tentativa de maximizar as vantagens inerentes aos sistemas de liberação modificadas de fármacos ampliando a variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos. Considerando, ainda que a melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco [9].

Neste contexto, os sistemas de liberação modificada de fármacos podem ser caracterizados: a) pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado – liberação prolongada [10]; pelo controle de concentração terapêutica e direcionamento do fármaco a alvos específicos a uma velocidade constante – liberação controlada, sistemas de liberação controlada representam um desenvolvimento relativamente novo e, têm o objetivo de prolongar e melhorar o controle da administração de fármacos; pelo poder de determinar precocemente a dose do composto farmacologicamente ativo e o tempo em que essa dose deve ser liberada para interagir com seus receptores biológicos [11];

A fim de modular a liberação, preservar a integridade e conduzir o fármaco ao sítio de ação biológica, as formas farmacêuticas clássicas sofreram consideráveis progressos tecnológicos e vêm recorrendo principalmente a processos farmacotécnicos [12].

Os sistemas de liberação podem ser considerados como matriciais monolíticos e reservatórios ou controlados por membranas, o fármaco está intimamente disperso ou dissolvido em um excipiente que confere uma resistência à liberação do fármaco, sendo denominado de sistema monolítico ou matricial [13].

A utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas quando do desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada devido às vantagens inerentes a estes sistemas: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos [9].

O sistema matricial pode ser definido como um suporte constituído de um excipiente fisiologicamente bem tolerado e que forme uma rede destinada a incorporar o fármaco. De acordo com suas características físico-químicas as matrizes são classificadas em: matrizes inertes (polímeros insolúveis em meio aquoso), hidrofílicas (polímeros hidrófilos) e lipídicas (ceras ou mistura delas) [14,15].

Assim é que a administração oral de fármacos tem sido empregada como a principal via para o tratamento de diferentes patologias, sendo amplamente utilizada tanto para formulações convencionais orais como para os novos dispositivos de liberação modificada, voltados ao tratamento sistêmico e/ou local [16].

As formas farmacêuticas orais podem ser classificadas utilizando-se como critério o modo de liberação dos constituintes [13,17]. Esses medicamentos liberam o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada, sendo denominados de comprimidos ou cápsulas de liberação modificada. A figura 1 representa os perfis de liberação entre sistemas convencionais e de liberação controlada.

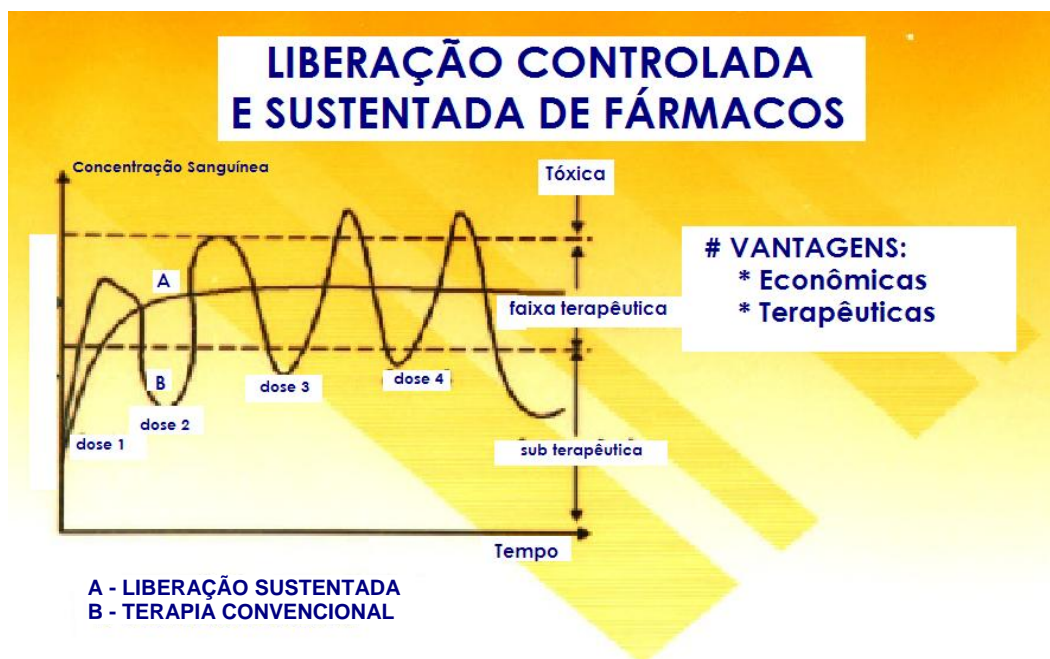


Figura 1 - Perfis de liberação de fármaco em função do tempo: convencional x controlada. (Adaptada da ref. 18).

A utilização de sistemas em liberação controlada de fármacos envolve um vasto campo de estudos e tem reunido muitos esforços, atualmente, na área de nanopartículas e oferecem várias vantagens quando comparados aos sistemas convencionais de administração de fármacos [11].

Analisando a figura 1 observa-se que na administração convencional (com spray, injeção ou pílulas) a concentração do fármaco na corrente sanguínea atinge um pico máximo e depois declina (curva B). Como cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas. Este fato se torna problemático quando a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica principalmente com fármaco de estreita faixa terapêutica.

Na curva A, que representa a forma farmacêutica de liberação controlada, observa-se inicialmente a liberação de uma quantidade que tenha efeito farmacológico e posteriormente a concentração plasmática permanecesse aproximadamente constante, ou seja, a velocidade de absorção igual à de

eliminação (cinética de liberação de ordem zero) durante um período de tempo [13, 19, 20].

Assim, o desenvolvimento das formas farmacêuticas de liberação modificada se justifica pelas vantagens biofarmacêuticas e farmacocinéticas que apresentam em relação às formas farmacêuticas convencionais [21]. Na tabela 1 encontram-se algumas dessas vantagens:

TABELA 1 - VANTAGENS DAS FORMAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Farmacológica	<ul style="list-style-type: none">- manutenção do nível plasmático sem oscilações bruscas;- diminuição dos efeitos colaterais, com a diminuição da dose;- manutenção do nível plasmático de produtos com tempo de meia vida biológica relativamente curto;- evita níveis subterapêuticos;- menor acúmulo do fármaco no organismo, com a diminuição da base;- proteção do fármaco de uma eventual degradação.
Aderência ao tratamento pelo paciente	<ul style="list-style-type: none">- comodidade ao paciente pela diminuição do número de administrações diárias;- diminuição de falhas por esquecimento.
Econômica	<ul style="list-style-type: none">- diminuição do custo total do tratamento (menor quantidade de fármaco utilizado);- diminuição de custos com transporte e armazenamento.

FONTE: Adaptação da ref. 21

Porém, há inconvenientes que devem ser considerados e ponderados, tais como: dificuldade ou impossibilidade de interromper rapidamente a ação farmacológica do medicamento em caso de intoxicação grave ou de intolerância, risco de acúmulo do fármaco se a velocidade de eliminação for lenta, a reprodutibilidade e a eficácia da ação dependem da velocidade de esvaziamento gástrico e da capacidade de absorção da mucosa intestinal. A cinética de liberação depende da integridade da forma farmacêutica, acrescido do fato de seu custo ser geralmente mais elevado que o das formas convencionais [13].

No contexto das novas tecnologias de liberação controlada os biomateriais poliméricos são largamente utilizados em sistemas de liberação, pois não só permitem uma liberação lenta e gradual do ingrediente ativo, como também podem possibilitar o direcionamento a alvos específicos do organismo, como sítios de inflamação ou tumor. Dentre os biomateriais poliméricos podemos citar a quitosana, um polímero natural, biodegradável, muito utilizado como matriz em liberação de fármacos.

1.1. BIOMATERIAIS

Um material é considerado biomaterial quando tem aplicações biomédicas que impliquem na interação com sistemas biológicos, seja um material natural ou não. Dos materiais utilizados como biomateriais destacam-se quatro grupos principais: poliméricos, cerâmicos, metais e compósitos [22].

Análises das estruturas dos tecidos que constituem o corpo humano mostram que os biomateriais são tipicamente compósitos, ou seja, materiais formados por um ou mais componentes com distintas composições estruturais e propriedades que estão separados por interfaces. Então, o principal objetivo de se produzir compósitos é de combinar diferentes materiais para produzir um único dispositivo com propriedades superiores à dos componentes unitários [23, 24].

Materiais cerâmicos são compostos inorgânicos, não-metálicos, tipicamente duros e frágeis com altas temperaturas de fusão, baixas condutividades térmicas e elétricas e boas estabilidades químicas. Na área médica as cerâmicas são largamente usadas como lentes para óculos, fibras ópticas para endoscopia, vidros porosos e, mais recentemente, como materiais de regeneração de tecido. São também muito utilizadas na odontologia restauradora, como porcelanas odontológicas e reforços para ionômeros de vidro [22].

Quanto aos biomateriais metálicos destacam-se os aços inoxidáveis, as ligas e o titânio puro, pois eles possuem uma ampla aplicação em ortopedia, principalmente na confecção de próteses articuladas e ainda como elementos estruturais na fixação de fraturas e na osteossíntese [22].

Os materiais poliméricos são macromoléculas formadas pela reunião de unidades fundamentais (os “meros”) repetidamente que dão origem a longas cadeias. O tamanho das cadeias, formadas principalmente de átomos de carbono, é o aspecto principal que confere a este grupo de materiais uma série de características que o diferencia em relação aos outros materiais.

Os materiais poliméricos apresentam usualmente baixa densidade, baixa resistência à decomposição térmica, baixas condutividades elétricas e térmicas e outras propriedades. Assim como os materiais metálicos e cerâmicos, os poliméricos seguem os princípios da Ciência dos Materiais, que é a Ciência que

estuda as relações entre a estrutura dos materiais e suas propriedades. A partir do conhecimento dessas correlações, pode-se organizar o processo de fabricação dos materiais visando à produção de uma determinada estrutura que resultará no conjunto de propriedades desejadas [22].

Polímeros usados como biomateriais são comumente chamados de biopolímeros. Uma variedade grande deste tipo de material vem sendo usada em aplicações biomédicas, graças às suas características físico-químicas e suas versatilidades estruturais, que permitem adequá-los a cada aplicação específica. A possibilidade de alterar alguns grupamentos químicos pertencentes à arquitetura macromolecular das cadeias pode viabilizar, por exemplo, o estabelecimento de interações específicas entre o biomaterial e os tecidos hospedeiros, o fármaco ou qualquer outro material. Dentre os polímeros mais usados, têm-se aqueles de origem natural ou sintética, assim, como aqueles biodegradáveis ou estáveis quando expostos ao ambiente corpóreo [23, 26].

Alguns polímeros derivados de proteínas e vegetais são processados e usados em aplicações biomédicas [26]. A quitosana, por exemplo, é um polímero obtido das conchas de crustáceos e insetos, sendo biodegradável e passível de sofrer alterações químicas, podendo ser usada como matriz para liberação controlada de fármacos.

Os polímeros biodegradáveis são aqueles que sofrem redução de suas massas molares quando em contato com o ambiente corpóreo. Tais degradações originam-se tanto da ação de entidades biológicas como células, microorganismos, enzimas, como do ataque de espécies iônicas, radicais livres ou a água. Polímeros biodegradáveis não precisam ser removidos e não causam efeitos indesejáveis em longo prazo. Aplicações para estes tipos de biopolímeros incluem: suturas, dispositivos de distribuição controlada de fármacos, fixação de dispositivos ortopédicos, prevenção de adesão, vasos sanguíneos e matriz para engenharia de tecidos [22].

Além de serem funcionalmente ativos, ou seja, cumprirem com sucesso suas funções, os polímeros usados como biomateriais devem ser biocompatíveis. A biocompatibilidade de polímeros envolve normalmente quatro fenômenos: (a) processo de concentração de biomoléculas junto à superfície dos materiais

(adsorção), logo após a implantação deste no corpo; (b) resposta local do tecido à presença do biomaterial (observada na forma de respostas inflamatórias e imunológicas); (c) efeito do ambiente corpóreo no material (visualizado, por exemplo, pelo estabelecimento de processos de degradação do polímero) e (d) resposta do corpo como um todo à presença do biomaterial, percebida através do aparecimento de tumores, alergias, infecções generalizadas, etc [25].

Biopolímeros usados em dispositivos biomédicos como veículos para a liberação de fármaco devem ser empregados em condições assépticas. Vários processos de esterilização são comumente usados para este fim, os quais incluem: a) uso de pressão e temperaturas elevadas; b) uso de ondas eletromagnéticas de elevada energia (raios X, raios gamas); c) uso de gases como o óxido de etileno; d) uso de filtros com membranas contendo poros submicrométricos, entre outros. Estes processos já estão consolidados, porém o uso de biopolímeros deve ser ainda alvo de constante investigações [22].

Até recentemente, os polímeros usados em aplicações biomédicas eram escolhidos visando provocar o mínimo possível de reações por parte do tecido hospedeiro. O conceito de biocompatibilidade estava ligado fortemente à idéia de inerticidade, ilustrada pelo enclausuramento do material pelo corpo por uma fina cápsula fibrosa. Atualmente e no futuro, os biopolímeros deverão interagir com as entidades biológicas, no sentido de guiar os cursos dos processos inflamatórios imunológicos no intuito de restabelecer a funcionalidade, a morfologia e saúde dos tecidos inicialmente afetados [26]. São vários os pré-requisitos de sucesso visualizados idealmente para os biopolímeros [25, 26]:

a) Degradar quando necessário: a cinética de biodegradação deve ser compatível com a cinética de recuperação dos tecidos atingidos. Além disso, o processo de biodegradação não deve resultar em queda brusca das propriedades mecânicas do biopolímero;

b) A biodegradação, se desejada, deve resultar na produção de produtos de degradação não-tóxicos que sejam passíveis de serem metabolizados e que não alterem drasticamente as condições do ambiente corpóreo, como o pH;

c) Interagir com proteínas no sentido de guiar processos de adsorção (evitando-os, se necessário, ou forçando uma adsorção específica de proteínas plasmáticas);

d) Interagir com células no sentido de favorecer adesões e controlar mecanismos intracelulares de expressão de proteínas componentes da matriz extracelular, expressão de citocinas atuantes nos processos de regeneração, inflamação e resposta imunológica, expressão de integrinas e outras entidades presentes nas membranas citoplasmáticas, indução de processos de diferenciação e mitoses;

e) Ser capazes de responder a algum sinal produzido no ambiente corpóreo, como: mudança de pH do meio, temperatura, alteração da pressão cardiovascular, etc. A partir desses estímulos, o biopolímero poderá atuar através da liberação, por exemplo, de fármaco específico;

f) Cumprir suas funções mecânicas, ópticas, etc, pelo intervalo de tempo projetado.

As estratégias usadas para se buscar os objetivos citados anteriormente são: a) alteração na superfície e no volume dos biopolímeros; b) formulação de biopolímeros capazes de responder a estímulos do ambiente corpóreo. As novas aplicações visualizadas para estes novos biopolímeros são especialmente: a) suporte para o crescimento *in vitro* ou *in vivo* de tecidos; b) novos sistemas de liberação controlada de fármaco; c) membranas para o encapsulamento de células, enzimas e outros biomacromoléculas (órgãos bioartificiais) [22].

A indústria farmoquímica se destacou no uso e no aproveitamento de matérias primas de baixo custo e fácil acesso para o desenvolvimento de novos materiais poliméricos. Isto permitiu o uso de varias técnicas para o encapsulamento de muitos compostos em sistemas de multipartículas, como microesferas e microcápsulas, no intuito de proteger, estabilizar, mascarar os sabores indesejáveis ou modificar as propriedades de liberação [27].

Assim, 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 da técnica de quebra de membrana [28-31]. Este trabalho teve como objetivo o estudo da interação dos fármacos pirimetamina (PIR) e sulfadiazina (SDZ) com o biopolímero quitosana reticulado quimicamente com gluteraldeído e com cobre adsorvido (Quit-Cu), bem como a liberação desses fármacos em tampão de fosfato de sódio dibásico, utilizando a técnica de calorimetria.

Devido à complexidade dos processos que ocorre 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 de fenômenos de adsorção e liberação nesses processos [28-33]. Até o presente, existem na literatura poucos dados a respeito de interação de fármaco antifolato com polímeros avaliados por microcalorimetria isotérmica e nenhum trabalho foi encontrado sobre liberação de fármaco antifolato com polímeros, avaliado por microcalorimetria isotérmica. A interação da PIR e SDZ com derivados de quitosana e a sua posterior liberação em tampão de fosfato de sódio dibásico são estudos inéditos e muito importantes, pois o mecanismo de adsorção envolvido pode prover uma orientação para o “design” de estratégias de adsorção ou dessorção de fármaco antifolato, bem como auxiliar à produzir novos carreadores que facilitem a utilização de fármaco antifolato.

1. 2. OS BIOPOLIMEROS - QUITINA E QUITOSANA

Os polissacarídeos consistem de polímeros de condensação de elevadas massas moleculares, com dezenas ou centenas de resíduos de monossacarídeos por cadeia. As unidades de monossacarídeos que os constituem podem ser de natureza básica, neutra ou ácida. Os polissacarídeos podem apresentar qualquer uma das características mencionadas ou a combinação de qualquer delas [34].

Diversos polissacarídeos têm aplicação em algumas áreas médicas, como por exemplo, no desenvolvimento de agentes de contraste para aplicação em imagiologia médica, em farmacologia, em sistemas de liberação controlada de fármacos, hidrogéis e bioadesivos. O uso dos polissacarídeos como biomateriais deve-se ao fato destes compostos apresentarem em suas estruturas determinados grupos funcionais específicos como grupos hidroxílicos primários e secundários, amínicos e carboxílicos. Qualquer destes grupos pode ser usado para promover a modificação química das moléculas ou a ligação destas a grupos ou elementos específicos. Desta forma, a molécula original pode ser modificada em suas características químicas e físicas, alterando a sua aplicabilidade [35].

Como exemplo de polissacarídeos possível para uso farmacêutico podemos citar a quitina e a quitosana. A quitina é extraída de algas marinhas e exoesqueletos dos artrópodes e, artificialmente, da abertura do anel do grupo exazolina do derivado de açúcar ou da biosíntese da glicose. Enquanto a quitosana é obtida da parede celular de fungos ou desacetilação da quitina [36].

As figuras 2 e 3 representam um fragmento de cadeia da quitina e da quitosana respectivamente. São copolímeros constituídos por unidade N-acetil-D-glicosamina e D-glicosamina em proporções variáveis, sendo que o primeiro tipo dessas unidades predomina na quitina, e o segundo na quitosana.

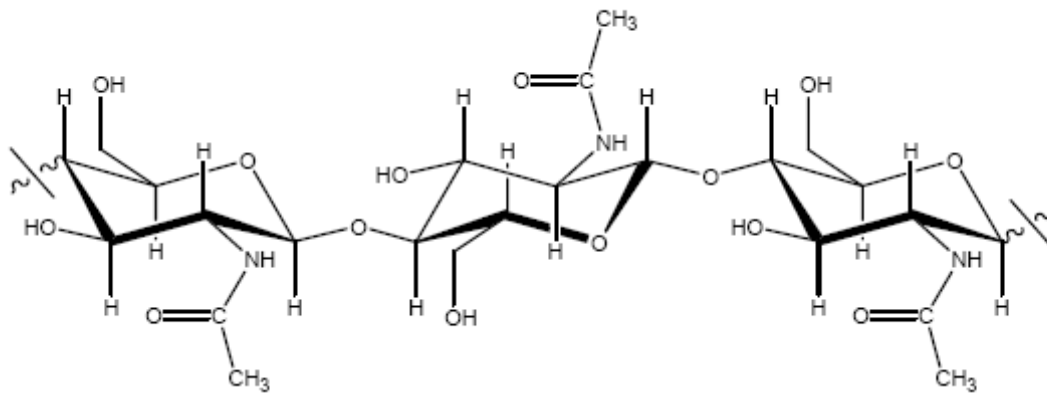


Figura 2 - Estrutura idealizada da quitina – adaptada da ref. 72.

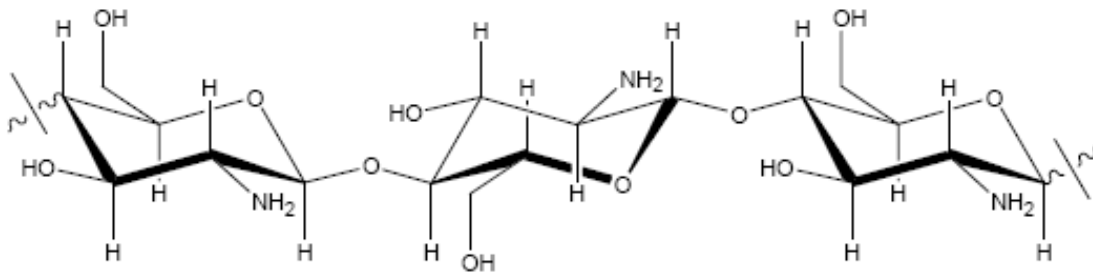


Figura 3 – Estrutura idealizada da quitosana - adaptada da ref. 72.

A quitina é denominada poli $\alpha(1,4)$ -2-acetamida-2-deoxi-D-glicopirranose. Como se trata de um polímero encontrado na natureza, dependendo da maneira de como é extraído, pode apresentar quantidade de grupos amino próximo a 50% e ser facilmente confundido com a quitosana. Foi o que aconteceu com o pesquisador Braconnot ao isolar pela primeira vez a quitina quando trabalhava com fungos [37].

A quitina é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza depois da celulose. A quitosana pode ser obtida por tratamento ácido ou alcalino da quitina. No entanto, o tratamento ácido não é muito utilizado devido à susceptibilidade das ligações glicosídicas à hidrólise ácida [38]. Para promover a desacetilação da quitina em meio alcalino é necessário recorrer a condições de reações, utilizando soluções alcalinas muito concentradas (NaOH 40 a 50%), temperatura elevadas (normalmente superiores a 60 °C) e longos tempos de reação. De acordo como o grau médio de acetilação (GA), parâmetro empregado

para caracterizar o conteúdo médio da unidade N-acetil-D-glicosamina de quitina e quitosana, podem-se obter diversas quitosanas variando-se, assim, suas propriedades físico-químicas, como solubilidade, pKa e viscosidade [39]. Geralmente, é difícil de se obter quitosana com elevado grau de desacetilação, pois, à medida que este aumenta, a possibilidade de degradação do polímero também aumenta (grau de desacetilação de aproximadamente 60% já permite a solubilização do polímero em soluções ácidas diluídas). Pode-se, então optar por realizar o tratamento alcalino em várias etapas, nas quais se utilizam curtos tempos de reação, em substituição a um único processo mais prolongado [40].

Um aspecto importante na utilização de quitosana diz respeito à sua produção a partir da quitina. Este deve ser realizado de maneira que garanta, ao final do processo, a obtenção de quitosana com alto grau de pureza, sobretudo isenta de contaminantes, como proteínas, endotoxinas e metais tóxicos. O polímero obtido deve ser caracterizado adequadamente quanto à massa molecular, grau de acetilação e distribuição deste grupo ao longo da cadeia polimérica. Estas características podem influenciar na biodegradabilidade do mesmo, principalmente na acessibilidade enzimática, influenciando a hidrólise do polissacarídeo [41,42].

Algumas aplicações farmacêuticas da quitosana são limitadas por problemas de hidrossolubilidade, uma vez que esta é insolúvel em água em meio neutro, condição em que enzimas fisiológicas exercem suas atividades. Contudo, a quitosana dissolve-se em soluções aquosas de ácidos orgânicos, como acético, fórmico, cítrico, além de ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico diluído, resultando em soluções viscosas [42].

A solubilidade da quitosana está relacionada com a quantidade de grupos aminos protonados ($-\text{NH}_3^+$) na cadeia polimérica. Quanto maior a quantidade destes grupos, maior a repulsão eletrostática entre as cadeias e também maior a solvatação em água. O grau de protonação pode ser determinado pela variação da concentração de quitosana. Para uma dada concentração de ácido, o grau de protonação depende do pKa do ácido usado para solubilizar a quitosana. Partindo do princípio que derivados de quitina e

quitosana podem ser preparados a fim de melhorar sua solubilidade em água, as aplicações destes polímeros podem aumentar significativamente [41,43].

Atualmente há um grande interesse em aplicações médicas de quitosana e seus derivados devido ao seu caráter catiônico como também por possuir várias propriedades e atividades biológicas, possibilitando novas aplicações [44].

A tabela 2 resume as principais propriedades da quitosana em relação as suas aplicações e seu uso biomédico. A tabela 3 apresenta as principais aplicações da quitosana.

TABELA 2 – Principais Propriedades da Quitosana.

Potencial Biomédico e Aplicações	Principais características
Sutura cirúrgica	Biocompatível
Implantes dentais	Biodegradável
Pele artificial	Renovável
Reconstruidor de osso	Formador de filmes
Lentes de contato de córneas	Agente Hidratante
Liberação de fármacos em animais e humanos	Não tóxico, tolerância biológica
Encapsulamento de material	Propriedades curativas de Ferida e eficiente contra bactérias, vírus, fungos.

Tabela adaptada da ref. 36.

TABELA 3 – Principais Aplicações da Quitosana

Principais aplicações da quitosana	
Agricultura	Mecanismo Defensivo em plantas; Excitação de crescimento de planta; Camada de semente, proteção ao congelamento; Liberação controlada de fertilizantes e nutrientes na terra.
Tratamento de água	Floculante para clarificar água (água potável, piscinas); Remoção de íons metálicos; Polímero ecológico (elimina polímeros sintéticos); Reduz odores.
Comida e bebidas	Não digestível por humano (fibra dietética); Ligantes de lipídios (reduz colesterol); Preservativo; Estabilizador para molhos; Fungicida e antibacteriano.
Cosméticas e artigos de toalete	Mantêm a umidade da pele; Tratamento de acne; Reduz eletricidade estática em cabelo; Tom da pele; Cuidados orais (pasta de dentes, chiclete).
Farmacêuticos	Imunológico, antitumoral, anticoagulante, bactericida.

Tabela adaptada da ref. 36.

1.3. TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose é uma doença geralmente assintomática que atinge grande parte dos mamíferos e aves no âmbito nacional. Causada pelo protozoário intracelular, *Toxoplasma gondii*, pode atingir todos os tipos de células, tendo maior afinidade pelas células nervosas e ósseas acometendo principalmente cérebro, pulmões, olhos e a medula em aproximadamente 20% da população mundial [45]. É uma coccidiose dos felídeos, sendo um dos mais comuns parasitas que afetam os animais homeotérmicos, em todo o mundo, inclusive o homem, constituindo importante zoonose. Os felídeos são o ponto-chave da epidemiologia da toxoplasmose, sendo os únicos e definitivos hospedeiros da forma sexuada do parasita. Por eliminarem oocistos nas fezes, são as únicas fontes de infecção dos animais herbívoros [46].

Em animais, como os suínos, caprinos, ovinos e roedores, entre outros, ocorre apenas o ciclo extra-intestinal, com proliferação de taquizoítos nos órgãos, e com a resposta imune, desenvolvem-se os cistos teciduais, sendo estes agentes infectantes para os gatos, bem como para outros hospedeiros intermediários, como o homem e cães. Nestes últimos, a infecção geralmente pode acontecer pela ingestão de oocistos, presentes no solo ou alimentos de origem vegetal, ou através de carnes com cistos tissulares [47].

Em seu ciclo biológico, o *Toxoplasma gondii* prolifera intracelularmente, provocando o rompimento da célula hospedeira e, conseqüentemente, invadindo as células vizinhas, propiciando a rápida disseminação no organismo. No local onde ocorre a ruptura das células parasitadas, aparecem focos de necrose com infiltrado inflamatório composto por células mononucleares, principalmente, macrófagos e linfócitos, sendo essa imunidade, aparentemente, a principal responsável pelo controle da infecção causada pela toxoplasmose [48]. A figura 4 representa o ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*.



Figura 4 - Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*. Figura adaptada da referencia [48]

O tratamento dessa doença ainda representa um grande desafio. Há uma quantidade de medicamentos disponíveis com ação antiparasitária, porém exercendo severos efeitos colaterais (são poucos seletivos) ou possuem baixa atividade, o que leva ao portador da doença interromper o tratamento. O nosso estudo com quitosana quimicamente modificada visa tornar o fármaco mais efetivo minimizando assim os efeitos colaterais. Dos fármacos utilizados no tratamento da toxoplasmose, destacam-se a pirimetamina (5-(4-clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidiamina) (Figura 5) e sulfadiazina (4-amino-N-(2-pirimidinil) benzenosulfonamida), (Figura 6) (usados em nosso trabalho) azitromicina, sulfametoxazol, trimetoprima, trimetrexato, metotrexato e a piritrexina.

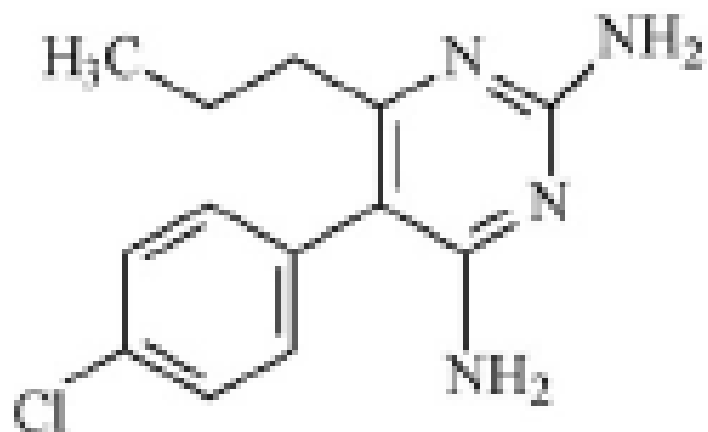


Figura 5 - Estrutura da Pirimetamina

FIGURA 5 adaptada da ref.32

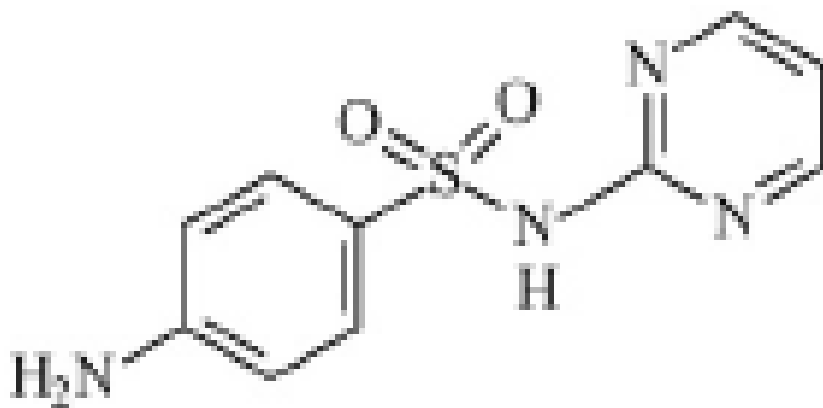


Figura 6 - Estrutura da Sulfadiazina

Figura 6 adaptada da ref.32

O mecanismo de ação desses fármacos está representado na figura 7. De forma geral, utiliza o ácido fólico (ácido pteroilglutâmico) pelo parasita, é inibido pela enzima dihidrofolato redutase (DHFR), impossibilitando a conversão enzimática do ácido dihidrofólico (FH_2) em ácido tetrahidrofólico (FH_4), levando a erros de divisão nuclear durante o processo de replicação parasitária. Estruturalmente, o ácido fólico é constituído pela união de três componentes: um anel pteridina, ácido para-aminobenzóico e ácido glutâmico [49].

Na maioria das espécies, inclusive a humana, a DHFR tem um papel fundamental no percurso da biosíntese do folato (figura 7) gerando a base do DNA, monofosfato de deoxitiamidina (dTMP). A DHFR também está envolvido na biosíntese de nucleotídeos da purina e dos aminoácidos de histidina e metionina, conforme a figura 7.

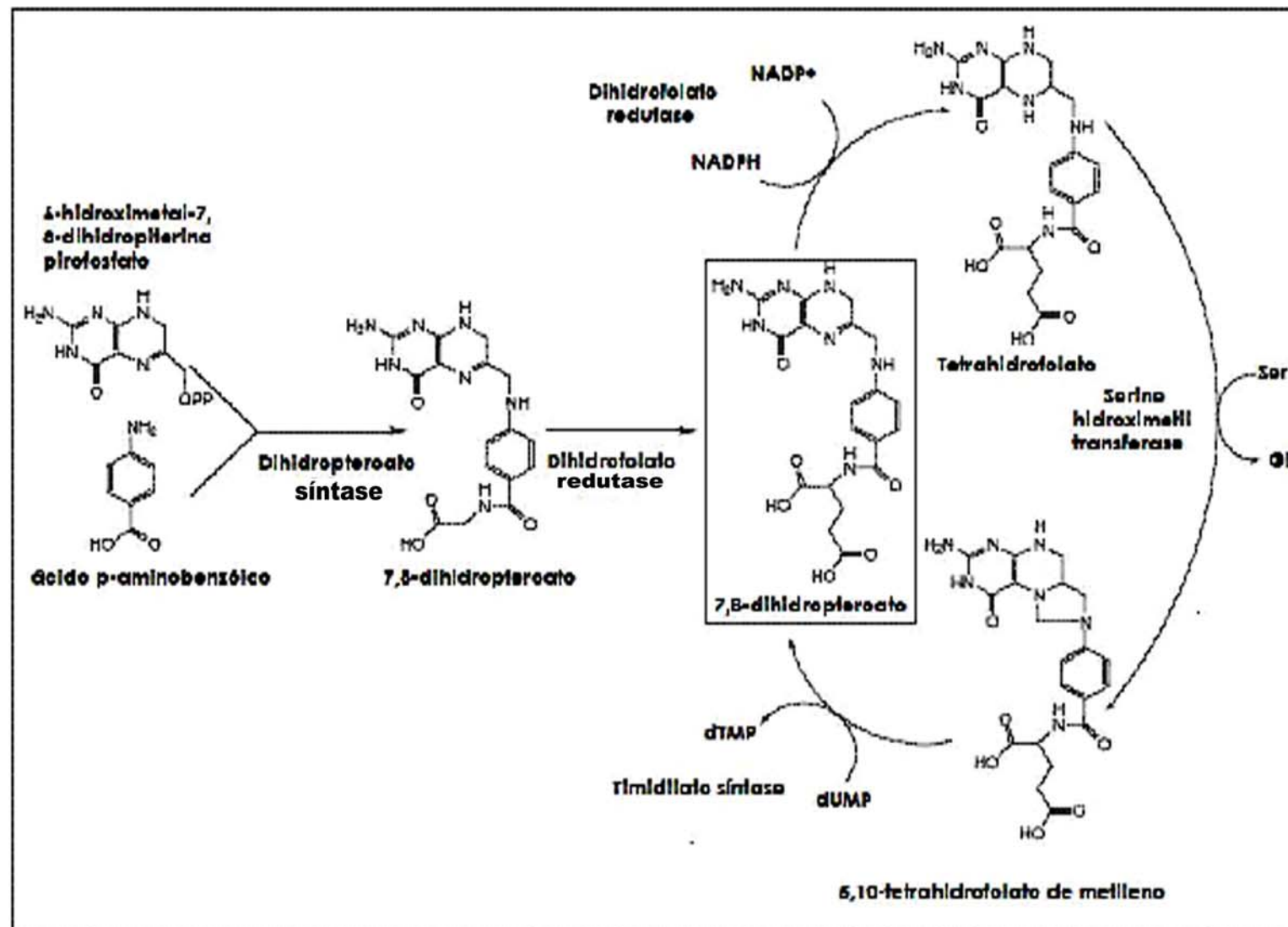


Figura 7 - O ciclo da biosíntese do folato em protozoários. Figura adaptada da referência [49]

Os caminhos biosintético do folato em protozoários parasitários e em humanos apresentam diferenças, por exemplo:

a) A maioria dos protozoários parasitários possui um caminho folato biosintético endógeno que é suscetível a inibidores de antifolato. Como exceção, podemos citar o plasmódio e o Criptosporídio que podem usar outro caminho, o folato biosintético exógeno. Os humanos não têm a habilidade para sintetizar novos folatos e ao invés disto, usa um portador de folato reduzido, o encadeamento da membrana, para trazer ácido fólico que é reduzido então ao tetraidrofólico (HF_4) pela DHFR na célula [49].

b) Protozoários possuem uma enzima bifuncional chamada de dihidrofolato redutase timidilato sintase (DHFR-TS) em que DHFR e TS são dois domínios de uma única proteína homodimérica; em humanos, DHFR e TS ocorrem separadas em proteínas monofuncionais [49].

O caminho biosintético do folato em protozoários parasitários envolve várias enzimas. São mostradas as reações catalisadas de cinco destes na figura 7.

Atualmente, o tratamento mais efetivo para toxoplasmose é o uso combinado da pirimetamina com a sulfadiazina (Daraprim® e o GlaxoSmith-Kline). PIR a $0,25 \mu\text{M}$ é um inibidor da enzima DHFR do *Toxoplasma*, e SDZ é um inibidor de dihidropteroato sintase (DHPS).

De maneira geral, esta terapia requer um alto custo e ainda contam com baixa seletividade, causando efeitos colaterais no paciente e leva a descontinuidade da terapia devido aos efeitos adversos provenientes da combinação da PIR com SDZ [49].

1.4. ADSORÇÃO

Adsorção é um processo de separação em que certos componentes de uma fase fluida são transferidos para a superfície de um sólido adsorvente e interagem física ou quimicamente com esta superfície [50]. As características observadas em qualquer processo de adsorção permitem, em geral classificá-las em adsorção física e adsorção química. Essas duas categorias surgem da possibilidade de existirem forças essencialmente físicas prendendo as moléculas do fluido ao sólido ou de haver ligações químicas realizando essa função. A Tabela 4 representa as características da adsorção física e da quimissorção

TABELA 4 – Características da Adsorção Física e da Quimissorção

Adsorção física	Quimissorção
Calor de adsorção menor que 40 kJ mol ⁻¹	Calor de adsorção maior que 80 kJ mol ⁻¹
Adsorção apreciável somente a temperatura abaixo do ponto de ebulição do adsorvato	A adsorção pode ocorrer em temperaturas elevadas
A quantidade adsorvida aumenta com o aumento de pressão do adsorvato	A quantidade adsorvida diminui com o aumento de pressão do adsorvato
A quantidade adsorvida à superfície é mais uma função do adsorvato do que do adsorvente	A quantidade adsorvida é característica do adsorvente e do adsorvato
Não há energia de ativação apreciável envolvida no processo de adsorção	O processo de adsorção pode envolver energia de ativação
Ocorre adsorção de multicamadas	Em geral, a adsorção leva, no máximo, a uma monocamada.

Tabela adaptada dref. 51.

Do ponto de vista da termodinâmica, em um processo de adsorção, ocorre a diminuição do número de arranjos possíveis para a espécie química adsorvida. Afinal, a espécie química ao ser "capturada" por uma superfície, tem

parte dos seus movimentos restritos. Logo, o processo de adsorção é acompanhado pela diminuição da entropia do sistema ($\Delta S < 0$) [52].

A seleção de adsorvente apropriado para uma dada separação é um problema complexo. A base científica predominante para a seleção do adsorvente são as isotermas de equilíbrio [53]. Baseado nas isotermas, alguns fatores importantes como capacidade do adsorvente em função da temperatura e pressão de operação, método de regeneração do adsorvente, entre outros, podem ser estimados [53]. Existem vários modelos matemáticos de isoterma, cada um apresentando características particulares, que se relacionam com o equilíbrio de adsorção e que podem ser usados na descrição do processo [54].

A primeira teoria quantitativa da adsorção de gases foi apresentada em 1916 por Irving Langmuir, que baseou seu modelo nas seguintes hipóteses [54]:

1. A adsorção não pode ir além do recobrimento com uma monocamada.
2. Todos os sítios de adsorção são equivalentes uns aos outros e a superfície é uniforme.
3. A capacidade de uma molécula ser adsorvida, num certo sitio, é independente da ocupação dos sítios vizinhos.

Apesar das bases teóricas do modelo ter sido alicerçada em termos de interface sólido/gás, uma série de dados de adsorção referentes a sistemas sólido/solução tem se adequado satisfatoriamente à equação de Langmuir.

1.5. CALORIMETRIA ISOTÉRMICA

A calorimetria isotérmica tem contribuído significativamente para o entendimento dos mecanismos que regulam e controlam processos químicos e biológicos [55-57]. 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 [58].

Essa nova geração de calorímetros torna possível a obtenção direta, em tempo real, de parâmetros termodinâmicos e cinéticos envolvidos nesses sistemas [59].

Calorimetria isotérmica é uma técnica extremamente versátil e sua possibilidade de aplicação é extremamente ampla [60,61]. Sistemas complexos como, estudos de sistemas em estado sólido na oxidação do ácido ascórbico [28], reações em solução [62], cultura de células [63], estudo de estabilidade de compostos farmacêuticos [64], interações em sistemas sólido/vapor e sólido/solução [65], interações de polímeros, lipídios, ácidos nucleicos e proteínas [60] e interações de fármacos [65], são alguns dos exemplos de sistemas estudados com êxito por calorimetria isotérmica.

A técnica de calorimetria isotérmica teve um desenvolvimento significativamente durante as últimas décadas [66,67].

Pode-se destacar o uso de calorimetria isotérmica para estudos da interação de fármacos e substâncias relacionadas a carreadores e moléculas alvos; Investigações de modelo para o suporte da análise de resultados de experimentos de interações de fármacos; estudo dos efeitos de fármacos sistemas celulares vivos [66].

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. Na verdade, as reações que ocorrem nas interfaces envolvem processos físicos e químicos simultâneos [58, 68-72].

2.0 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Geral:

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar, através da calorimetria isotérmica, processos de adsorção da pirimetamina (PIR) e da sulfadiazina (SDZ) com a quitosana, quimicamente modificada com cobre e a liberação desses fármacos, em tampão fosfato de sódio dibásico, adsorvido na matriz Quit-Cu.

2.2 - Objetivos Específicos:

◇Preparar esferas de quitosana modificadas quimicamente com cobre (Quit-Cu);

◇Determinar as energias resultantes das interações da PIR e SDZ com a matriz Quit-Cu;

◇Determinar as energias resultantes das liberações da pirimetamina e sulfadiazina adsorvidas na matriz Quit-Cu.

3.0 - PARTE EXPERIMENTAL

3.1 – REAGENTES E EQUIPAMENTOS

3.1.1 - Reagentes

- ◇ Ácido acético (PA, VETEC) - HAc.;
- ◇ Hidróxido de sódio (PA, VETEC) - NaOH;
- ◇ Ácido clorídrico (PA, VETEC) - HCl;
- ◇ Fosfato de sódio dibásico (ISO FAR)
- ◇ Glutaraldeído (VETEC – 50% em água) - GLT;
- ◇ Cloreto de Cobre (PA, MERCK) – CuCl₂;
- ◇ Dimetilsulfóxido (SIGMA, 99,5% GC) - DMSO;
- ◇ Pirimetamina (PA, SIGMA-ALDRICH) - PIR;
- ◇ Sulfadiazina (PA, SIGMA-ALDRICH) - SDZ.

3.1.2 - Equipamentos

- ◇ Balança SHIMADZU AY220 com precisão de $\pm 0,0001$ g
- ◇ Aparelho Permuton – Aquapur AQ0010 para deionização de água;
- ◇ pHmetro TECNAL – 3MP;
- ◇ Calorímetro do tipo Tian Calvet, modelo C80, da SETARAM.
- ◇ Condutivímetro Analyser 650, equipado com célula condutimétrica Analyser 7A04
- ◇ Espectrofotômetro Perkin-Elmer Lambda 45 UV-vis interfaciada a um computador.

3.2 - DETERMINAÇÃO DO GRAU DE DESACETILAÇÃO DA QUITOSANA

O grau médio de desacetilação foi determinado segundo método descrito por Dockal e colaboradores [37]. Uma amostra de 200 mg de quitosana em pó foi agitada em 40,0 mL de solução de ácido clorídrico 0,05 mol/L por 18 horas. A determinação foi realizada em duplicata. As amostras foram tituladas condutimetricamente com solução de NaOH 0,17 mol/L a 298 K ($\pm 0,1$). As variações de condutância durante a titulação foram medidas utilizando-se um condutivímetro.

3.3 – PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES

3.3.1 – Solução de Fosfato de Sódio Dibásico

Preparou-se 250 mL da solução tampão de fosfato de sódio dibásico, dissolvendo-se 1,340 g de fosfato de sódio dibásico ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) em água ultra pura. O ajuste do pH do tampão foi feito com solução de HCl, com auxílio do pHmetro.

3.3.2 - Solução de Pirimetamina

Na preparação de 25 mL de solução de pirimetamina $8,0 \times 10^{-2}$ mol/L, dissolveu-se 0,497 g de pirimetamina em DMSO. A concentração da solução foi determinada espectrofotometricamente em 274 nm.

3.3.3 - Solução de Sulfadiazina

Na preparação de 25 mL de solução de pirimetamina $8,0 \times 10^{-2}$ mol/L, dissolveu-se 0,500 g de sulfadiazina em DMSO. A concentração da solução foi determinada espectrofotometricamente em 293 nm.

3.4 – PREPARAÇÃO E MODIFICAÇÃO DAS ESFERAS DE QUITOSANA

3.4.1 – Preparação das Esferas de Quitosana

Na preparação do gel, 7,50 g do pó de quitosana que foi completamente dissolvido em 250,0 mL de uma solução aquosa de ácido acético a 3% v/v, a 50°C (Fig. 8). A suspensão resultante, com o auxílio de uma bureta, foi gotejada, sob agitação constante, em 500,0 mL de mistura de 400 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio, 2,50 mol/L e 100,0 mL de etanol (fig. 9). Em seguida as esferas foram lavadas com água ultrapura, até o meio tornar-se neutro (monitorado com fita de pH). Secou-se em estufa a 60 °C, durante 8 horas e posteriormente guardadas em dessecador.

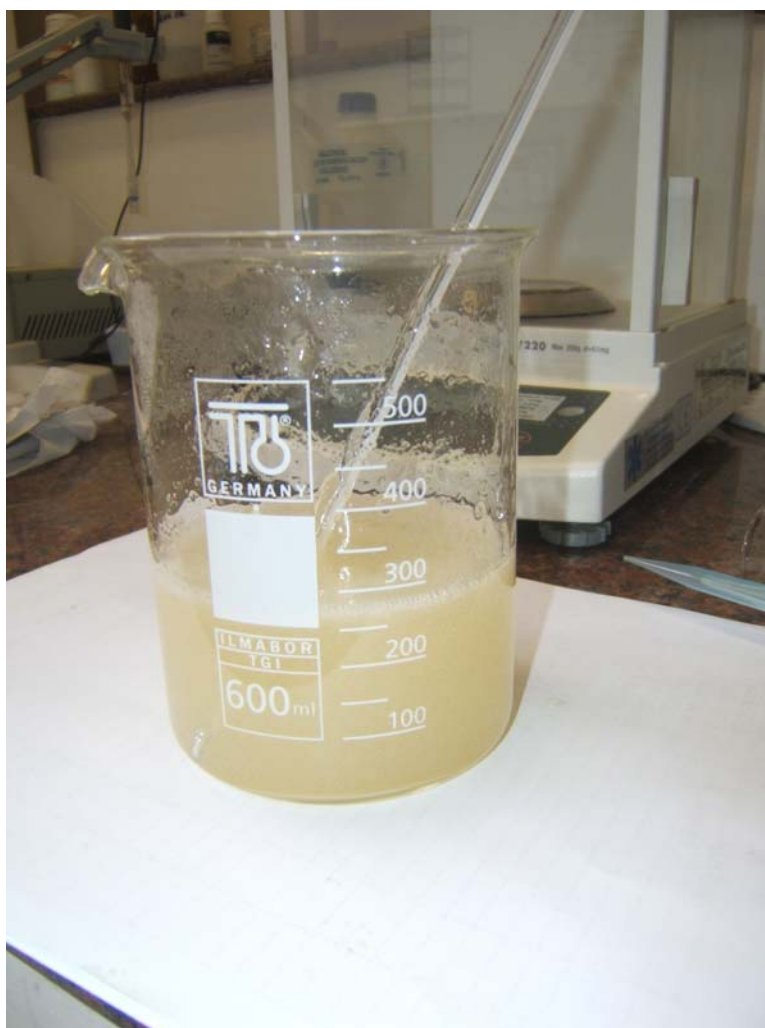


Figura 8 – Suspensão



Figura 9 - Formação das esferas.

3.4.2 - Reticulação das esferas de quitosana com glutaraldeído (Quit-GLT)

Pesou-se 6,00 g das esferas de quitosana, previamente preparadas, adicionando-as a uma solução aquosa contendo 2,80 mL de glutaraldeído, em constante agitação, durante 24 horas. As esferas modificadas quimicamente foram lavadas com água ultrapura até o meio tornar-se neutro, em seguida foram secas em estufa a 60°C, durante 8 horas e guardadas em dessecador.

3.4.3 – Imobilização de íon Cu (II) no material Quit-GLT

Para modificação da quitosana pesou-se 6,00 g de Quit-GLT adicionando a uma solução aquosa de CaCl_2 , $5,0 \times 10^{-2}$ mol/L, em pH 6,00. O sistema permaneceu em repouso por aproximadamente 24 horas. O material obtido foi lavado com água ultrapura, até o meio tornar-se neutro, em seguida foi seco em estufa a 60°C , durante 8 horas e guardado em dessecador. A concentração resultante, após a imobilização com íon de Cu(II), foi determinada espectrofotometricamente, em 796 nm. O material obtido foi chamado Quit-Cu.

3.4.4 - Adsorção dos fármacos (PIR e SDZ) nas matrizes Quit-Cu

Para a adsorção dos fármacos (PIR e SDZ) utilizou-se 100 mg da matriz Quit-Cu adicionando-a a 3,0 mL de solução de PIR em dimetilsulfoxido (DMSO) $8,0 \times 10^{-2}$ mol/L. O sistema foi mantido em repouso por 24 horas, após secagem, nas condições ambiente e, em seguida, o material foi guardado em dessecador até o seu uso. Procedimento semelhante foi feito utilizando o fármaco SDZ. As concentrações resultantes dos fármacos, após a adsorção, foram determinadas espectrofotometricamente no comprimento de onda máximo, de 293 nm, para a PIR e de 274 nm para a SDZ.

3.5 – DETERMINAÇÕES CALORIMÉTRICAS

3.5.1 - Energias de interação dos fármacos com a matriz Quit-Cu

As energias de interação referentes ao processo fármaco/Quit-Cu foram determinadas a 298,15 K. Foram pesadas 100 mg da matriz Quit-Cu e colocadas na parte inferior do vaso calorimétrico (Fig. 10a), a qual foi fechada com uma membrana de “Teflon” (Fig. 10b) presa entre dois anéis seladores. Para cada fármaco (PIR e SDZ), adicionaram-se, na parte superior (Fig. 10c), 3,00 mL de solução, realizando-se seis medidas com concentração variando entre $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ a $1,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (utilizou-se como solvente o DMSO). O vaso calorimétrico foi fechado e colocado no calorímetro (Fig. 11). Deu-se início ao processo ligando o aparelho e após a estabilização completa da linha base, a membrana de “Teflon” foi perfurada com o auxílio de uma haste móvel (Fig. 10d) e a solução do fármaco foi deslocada para o recipiente inferior, contendo a matriz Quit-Cu. Cada experimento produziu um efeito térmico de reação, Q_r , o qual foi corrigido subtraindo o efeito de molhação correspondente, Q_m , obtido acrescentando DMSO puro à matriz Quit-Cu. Utilizando-se o software SETSOFT versão 1.54f da SETARAM fez-se as integrações das áreas dos picos referentes aos registros gráficos das energias de reação e molhação. Após cada registro de Q_r , a concentração de equilíbrio, C_{eq} , do fármaco foi determinada espectrofotometricamente, a fim de obter a quantidade de fármaco que interage, N_{int} , com a matriz Quit-Cu.

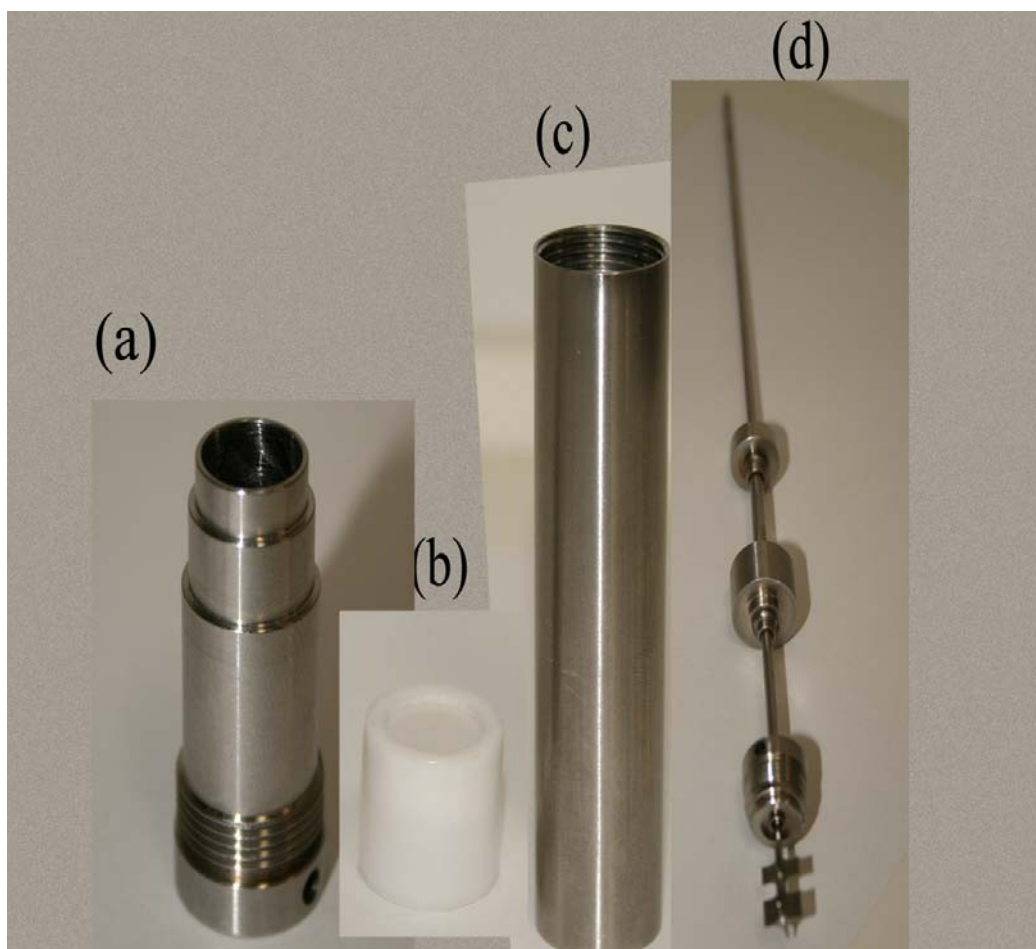


Figura 10 – Componentes do vaso calorimétrico: (a) parte inferior; (b) suporte de membrana; (c) parte superior; (d) haste metálica

3.5.2 – Efeitos térmicos de liberação (Q_L) dos fármacos PIR e SDZ adsorvidos na matriz Quit-Cu

Foram pesados 100,0 mg da matriz Quit-Cu impregnada com os fármacos (PIR e SDZ). O vaso calorimétrico continha na sua parte inferior a matriz Quit-Cu impregnada com os fármacos e na parte superior a solução tampão de fosfato de sódio dibásico, separadas por uma membrana de “Teflon” presa entre dois anéis seladores. O vaso calorimétrico foi fechado e colocado no calorímetro. Deu-se início ao processo ligando o aparelho e 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 início ao processo de liberação do fármaco no tampão pH 7,0. Como a matriz Quit-Cu foi impregnada com os fármacos em uma solução, cujo solvente foi o DMSO, foi realizado também, o efeito de liberação deste solvente, em tampão pH 7,0. Cada experimento produziu um efeito térmico de reação, Q_r , o qual foi subtraído do efeito de molhação, Q_m , obtido acrescentando tampão pH 7,0 à matriz Quit-Cu impregnada com DMSO sem fármaco. O registro dos dados de potência e tempo durou até que a linha base voltasse à posição original, antes da quebra da membrana. Os experimentos foram realizados em duplicata e temperatura de 310,15 K. Utilizando-se o software SETSOFT versão 1.54f da SETARAM foram feitas as integrações parciais (de 3 em 3 minutos) da média das duas áreas dos dois picos referentes aos registros gráficos das energias de liberação, Q_L . Para determinar a quantidade dos fármacos liberados que foram feitas as leituras de absorbância em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Lambda 45 UV-VIS acoplado a um computador. A quantidade dos fármacos liberados foi calculada pela diferença entre a quantidade adsorvida e concentração após liberação.

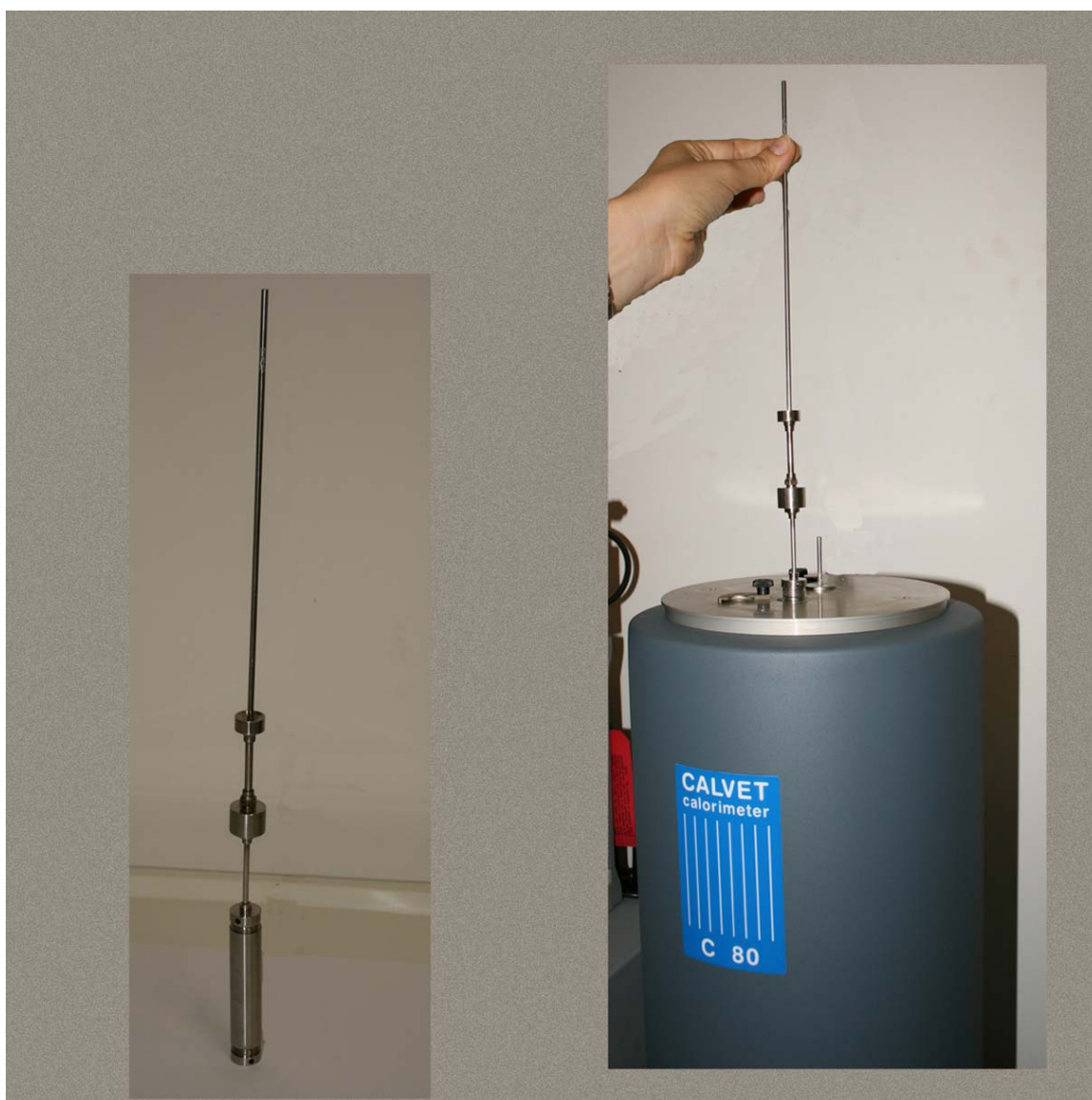


Figura 11 – Célula Calorimétrica (esquerda) Calorímetro (direita)

4.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – Determinação do grau de desacetilação (GD) da quitosana

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 [25]. Neste trabalho, são apresentados os resultados obtidos por condutimetria.

A curva condutimétrica da amostra de quitosana dissolvida em excesso de ácido clorídrico com hidróxido de sódio é mostrada na figura 12.

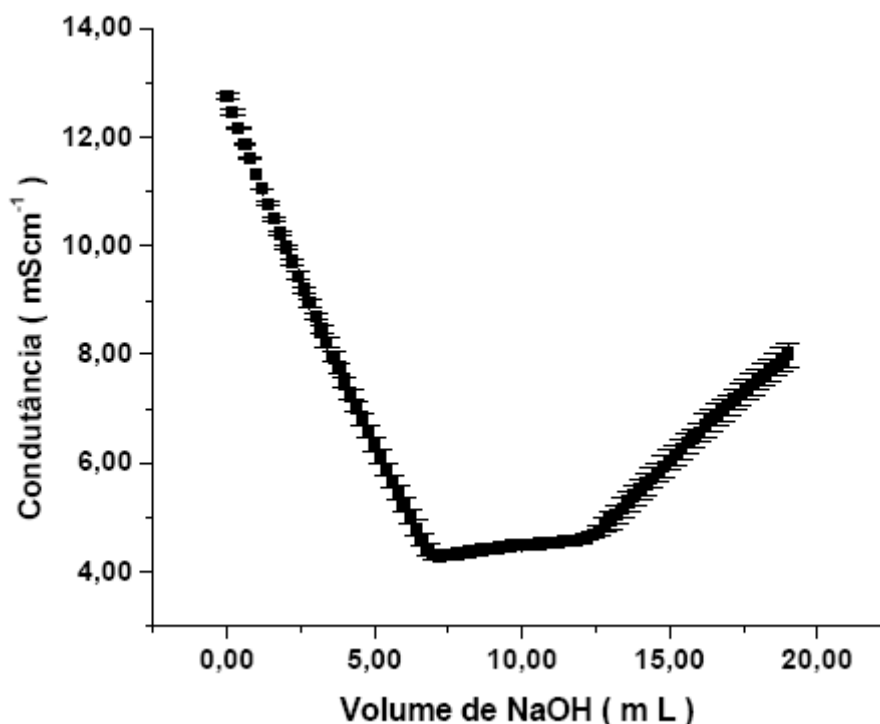


Figura 12 - Curva de titulação condutimétrica da amostra de quitosana.

O primeiro ramo linear observado na figura 12 representa a neutralização do ácido em excesso, o segundo corresponde à neutralização de prótons dos grupos amina da quitosana. O terceiro conjunto de pontos refere-se ao excesso de base após o ponto de equivalência [41]. Estas três retas originam, por extrapolação, dois pontos de inflexão, que correspondem aos volumes de base

necessários para neutralizar os grupos amina protonados. O grau de desacetilação (GD) foi calculado utilizando a equação (1) e o de acetilação usando a equação (2) [41].

$$GD(\%) = \frac{161[\textit{base}](V_2 - V_1)}{m} \times 100 \quad (1)$$

$$GA(\%) = 100 - \% GD \quad (2)$$

Sendo:

- ◇ 161 - massa molar da unidade monomérica de quitosana;
- ◇ [base] - concentração da solução de hidróxido de sódio (mol L^{-1});
- ◇ ($V_2 - V_1$) - volume de base usado para a neutralização dos grupos protonados da quitosana (mL);
- ◇ V_1 - volume de base usado para a neutralização de HCl em excesso (mL);
- ◇ m – massa, em gramas, da amostra de quitosana;
- ◇ GA – grau de acetilação – representa a grau de grupos acetoamidos na amostra.

A determinação do grau de desacetilação é importante, pois condiciona a utilização da quitosana nas suas diferentes aplicações, considerando que a sua solubilidade estará intimamente relacionada com a quantidade de grupos amino protonados na cadeia polimérica. Um grau de desacetilação de aproximadamente 60% tem sido utilizado como critério para distinguir quitina de quitosana. A quitosana usada nesta pesquisa apresentou o grau de desacetilação de $71,2 \pm 0,1$ %.

4.2 – Quitosana modificada quimicamente com o cobre – Quit-Cu

A complexação da quitosana e a estabilidade do complexo metal-quitosana são influenciadas pelas condições do meio, pelo estado físico do polímero (pó, gel ou filme) e, mais acentuadamente, pelo grau de acetilação (GA) [71-73].

Estudos evidenciam que o aumento do GA do polímero inviabilizava a formação de complexos com os íons cobre (II), cobalto (II) e níquel (II). Quando se utilizava quitina, não se observava a formação destes complexos [74]. Com relação às condições do meio, a literatura mostra estudos de remoção de íons metálicos utilizando quitosana em pó [75]. Foi verificado que a afinidade pelo metal é dependente do pH, encontrando valores máximos, entre pH 6,0 e 7,0.

Estudos realizados indicam a interação de vários metais com a quitosana. Nestes estudos, verificaram a seletividade deste polímero na fixação de íons metálicos bivalentes, tendo constatado que a sua capacidade aumenta na ordem $\text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cd(II)} < \text{Zn(II)} < \text{Hg(II)} < \text{Cu(II)}$ e no caso de íons metálicos trivalentes a ordem obtida foi $\text{Cr(III)} < \text{Eu(III)} < \text{Nd(III)}$ [76].

O mecanismo de coordenação da quitosana com íons metálicos é ainda tema de discussão e objeto de muitos estudos. Para explicá-lo alguns modelos já foram propostos. Num primeiro modelo, conhecido como modelo pendente (“pendent model”) considera-se que o íon metálico se encontra ligado aos grupos aminos, formando apenas um tipo de complexo (Figura 13A). Um segundo modelo, conhecido como modelo em ponte (“bridge model”), propõe a formação de um complexo em que o íon metálico se encontra ligado a vários átomos de nitrogênio da mesma cadeia polimérica ou de cadeias diferentes. (Figura 13B) [74].

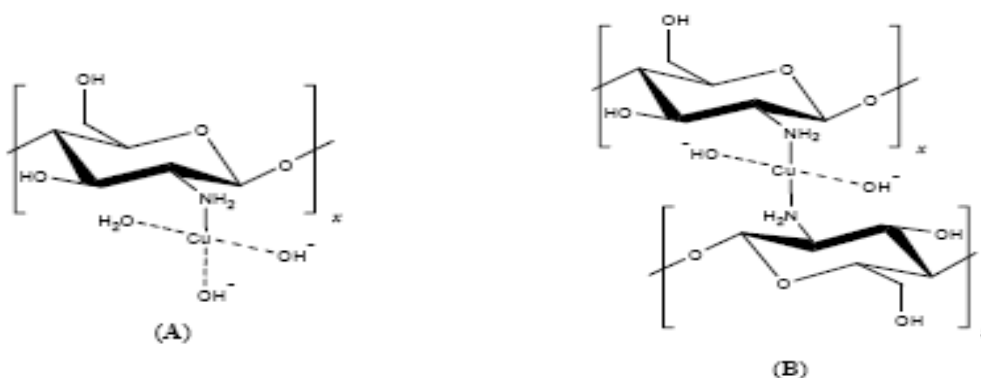
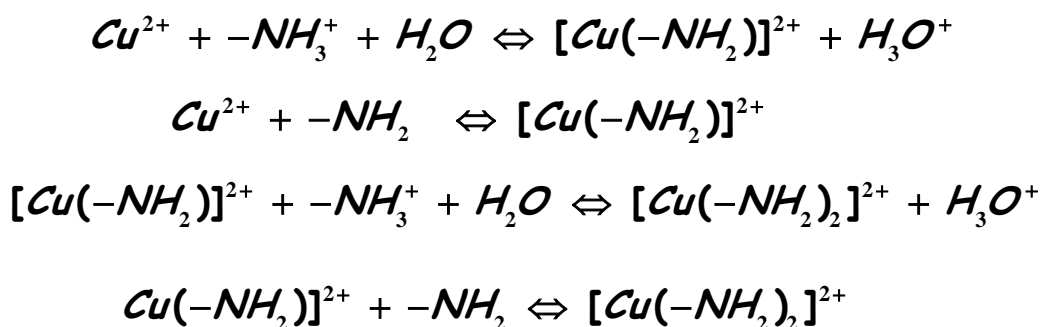


Figura 13 - Estruturas propostas para os complexos formados entre o íon cobre (II) e a quitosana. Na figura (A) é a estrutura proposta para o modelo

pendente (“pendent model”) e (B) para o complexo em ponte (“bridge model”). Adaptada da referência 74.

Com efeito, os grupo aminos das unidades monoméricas da quitosana revela grande capacidade e seletividade na complexação de íons de metais de transição. Não obstante, essas características podem ser ainda melhoradas através da ligação de grupos funcionais específicos ao biopolímero. A formação do complexo pode ser descrita, ainda de acordo com a teoria ácido-base de Lewis. A base é chamada de ligante, neste caso a quitosana, e pode formar ligações covalentes com os íons metálicos, neste caso o íon cobre II, considerados como as entidades ácidas. A reação pode ser descrita por [76]:



A formação do complexo de Cu(II) com quitosana depende também do pH do meio. Em baixos valores de pH é sugerida a formação do complexo do tipo representado pela figura 13A, já com o aumento do pH, correspondendo à neutralização da fração do grupo NH_3^+ , é sugerida a formação do complexo do tipo representado pela figura 13B [74].

Nesta pesquisa as matrizes quitosana modificadas com glutaraldeído (Qui-GLT) foram utilizadas para imobilização de íons Cu(II), obtendo assim o material Quit-Cu, contendo $2,347 \times 10^{-5}$ mols de cobre por grama de material. Esta quantidade foi determinada por espectroscopia de absorção na região do visível a 796 nm.

4.3 - DETERMINAÇÕES CALORIMÉTRICAS

4.3.1 - Interação da pirimetamina e sulfadiazina com Quit-Cu

O processo que ocorre na interface sólido/solução envolvendo a interação dos fármacos PIR e SDZ com a matriz Quit-Cu foi estudado através da calorimetria isotérmica, utilizando o sistema de quebra de membrana, conforme descrito no item 3.5.1. Com este processo obtiveram-se os efeitos térmicos de reação e molhação. As figuras 14 e 15 são representativas dos registros gráficos desses efeitos térmicos de reação da PIR e SDZ.

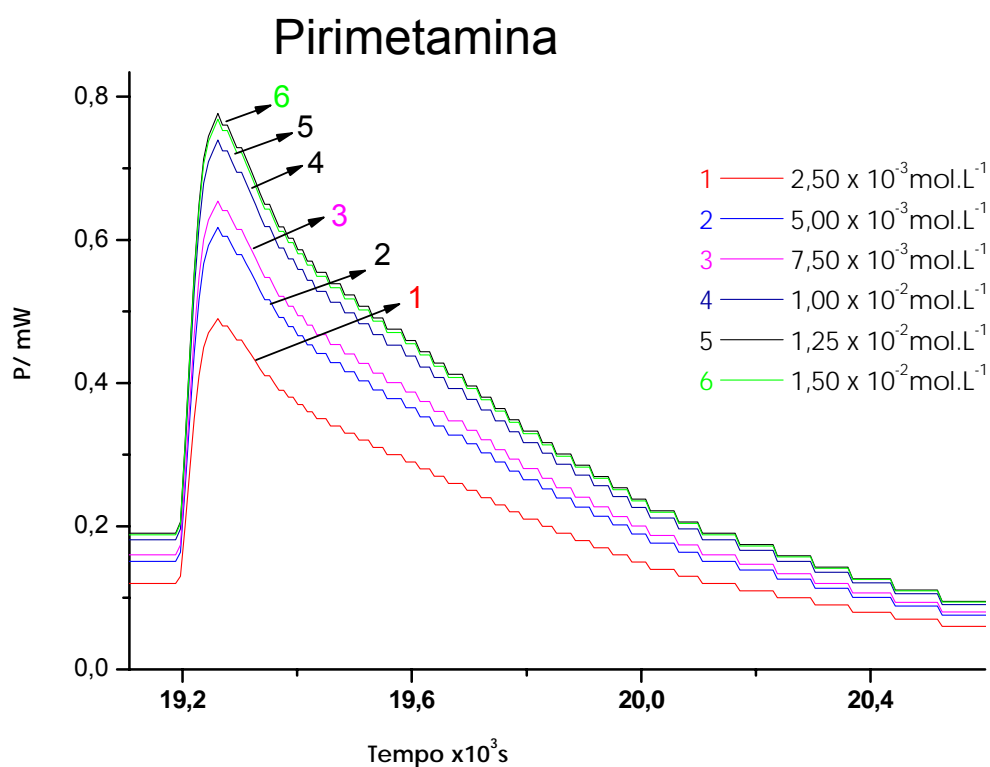


Figura 14 – Curvas dos efeitos térmicos da interação da PIR com a matriz Quit-Cu

Sulfadiazina

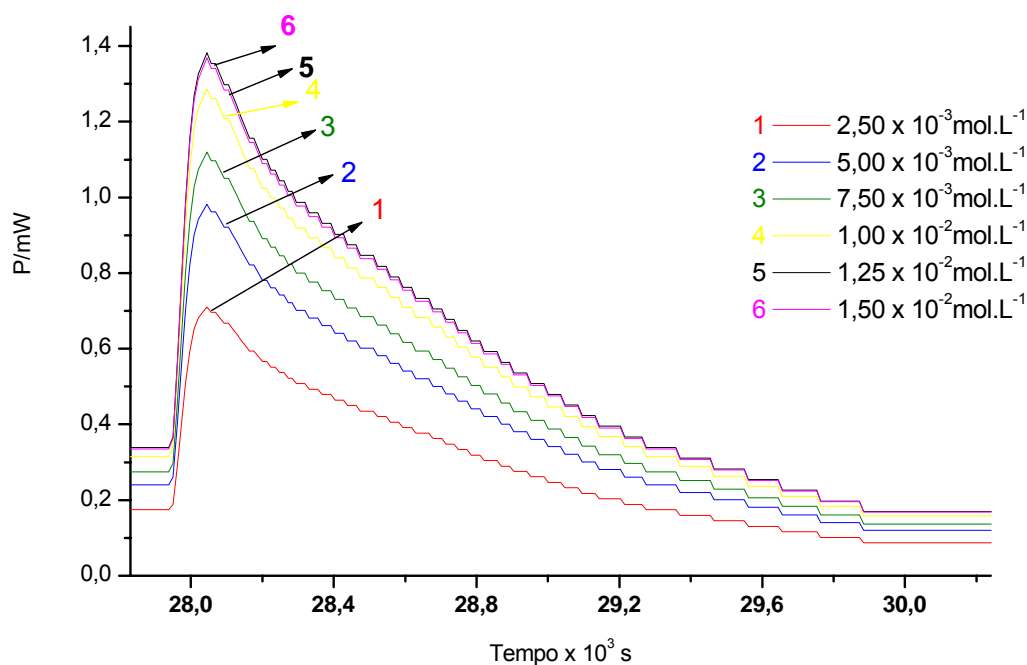


Figura 15 - Curvas dos efeitos térmicos da interação da SDZ com a matriz Quit-Cu

Cada curva das figuras 14 e 15 representa a energia produzida por adição de 3,0 mL da solução do fármaco a 100 mg da matriz Quit-Cu, nas concentrações $2,5 \times 10^{-3}$ a $1,5 \times 10^{-2}$ mol.L⁻¹, utilizando DMSO como solvente.

Foram feitas as integrações das áreas dos picos referentes aos registros gráficos das energias de reação, Q_r , e molhação, Q_m . Para calcular a energia de interação, Q_{int} , dos fármacos com a matriz Quit-Cu, foi utilizada a equação:

$$Q_{int} = Q_r - Q_m \quad (3)$$

A quantidade de fármaco que interage, N_{int} , com a matriz Quit-Cu, foi calculada através da equação:

$$N_{int} = \frac{(C_i - C_{eq})xV}{m} \quad (4)$$

sendo, C_i a concentração inicial do fármaco (PIR ou SDZ), V o volume do solvente em litros e m a massa da matriz Quit-Cu, em gramas. Os dados da energia de interação, Q_{int} , da concentração de equilíbrio, C_{eq} , e de quantidade de fármaco que interage, N_{int} , encontram-se na tabela 5.

TABELA 5– Valores da concentração de equilíbrio, quantidade de fármaco que interage e energia de interação dos fármacos PIR e SDZ com a matriz Quit-Cu.

C_{eq} (mmol L ⁻¹)		N_{int} (μmol g ⁻¹)		- Q_{int} (J g ⁻¹)	
PYR	SDZ	PYR	SDZ	PYR	SDZ
1,19	1,15	39,3	40,5	1,851	3,123
3,21	3,05	53,7	58,5	2,625	4,321
5,37	5,25	63,9	67,5	2,984	4,917
7,58	7,33	72,6	80,1	3,259	5,658
9,85	9,62	79,5	86,4	3,432	6,121
12,34	12,11	79,8	86,4	3,432	6,113

Os dados da Tabela 5 se ajustam ao modelo de Langmuir. A isoterma de Langmuir é um modelo de base teórica alicerçado em termos de interface sólido/gás, porém uma série de dados de adsorção referentes a sistemas sólido/solução tem se adequado satisfatoriamente a equação de Langmuir [77-82]. A forma linearizada é dada pela seguinte expressão:

$$\frac{C_{eq}}{N_{int(i)}} = \frac{1}{bN_{mon}} + \frac{C_{eq}}{N_{mon}} \quad (5)$$

sendo N_{int} correspondente a quantidade do fármaco (PIR ou SDZ) que interage por massa da matriz Quit-Cu, C_{eq} e a concentração de equilíbrio do fármaco (PIR

ou SDZ), b é um parâmetro de afinidade que inclui a constante de equilíbrio e N_{mon} é a quantidade máxima de interação para formação de uma monocamada. A equação é termodinamicamente consistente e segue a Lei de Henry em baixas concentrações. Quando C_{eq} torna-se pequeno, bC_{eq} é muito menor do que a unidade e $N_{int} = N_{mon}bC_{eq}$, que é análogo a Lei de Henry [83].

Com os dados de N_{int} e C_{eq} foi possível obter a linearização dos dados da isoterma para determinação do parâmetro b e da capacidade máxima de adsorção para formação da monocamada, N_{mon} , seguindo a equação de Langmuir linearizada. A relação C_{eq}/N_{int} em função de C_{eq} gera uma reta, cujo coeficiente angular corresponde a $1/N_{mon}$. O coeficiente linear é igual a $1/(bN_{mon})$. Os valores obtidos de N_{mon} para PIR e SDZ são apresentados na tabela 6.

Para determinar a energia de interação envolvida na formação da monocamada, usou-se a mesma equação de Langmuir, com modificações, através da seguinte expressão:

$$\frac{C_{eq}}{Q_{int}} = \frac{1}{KQ_{mon}} + \frac{C_{eq}}{Q_{mon}} \quad (6)$$

sendo Q_{int} corresponde à energia de interação da matriz com os fármacos (PIR ou SDZ), C_{eq} é a concentração de equilíbrio do fármaco (PIR ou SDZ), K é um parâmetro de afinidade que inclui a constante de equilíbrio e Q_{mon} é a energia de interação envolvida na formação da monocamada.

As isotermas de interação dos fármacos (PIR e SDZ) com a matriz Quit-Cu obtidas por calorimetria, usando o método de quebra de membrana e a regressão linear do modelo de Langmuir são apresentadas nas figuras 16 a 19.

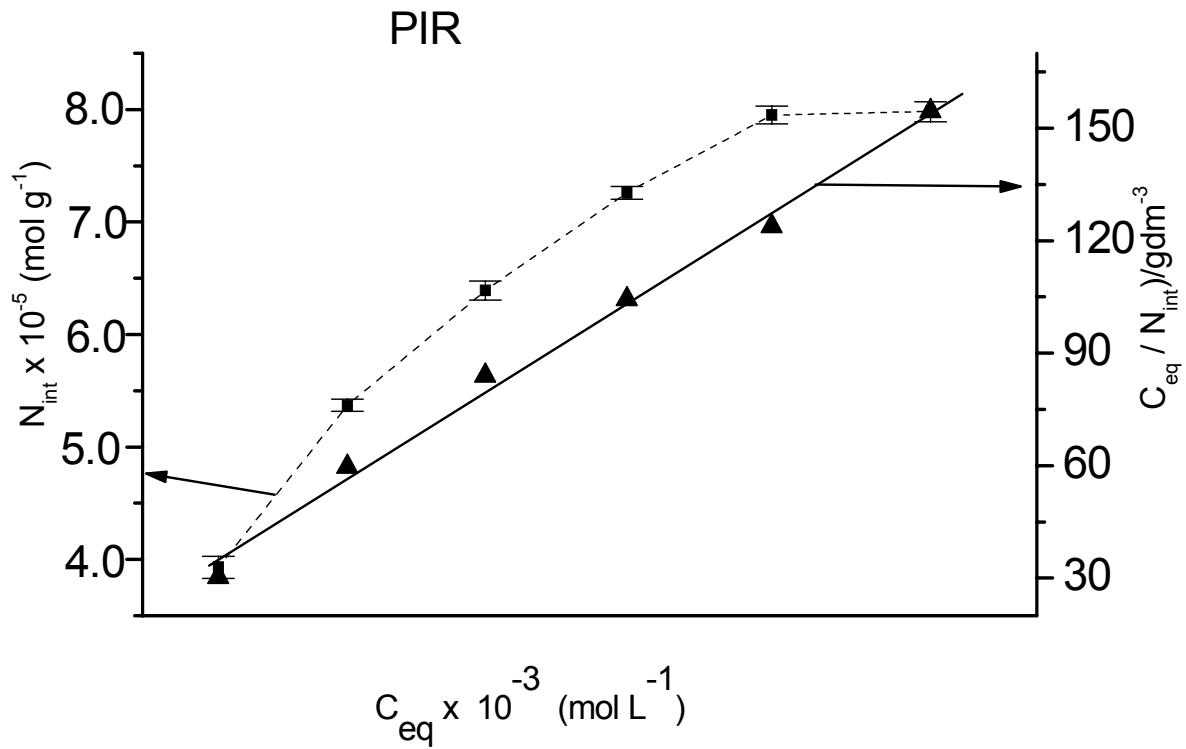


Figura 16– Isoterma referente à interação da PIR na matriz Quit-Cu

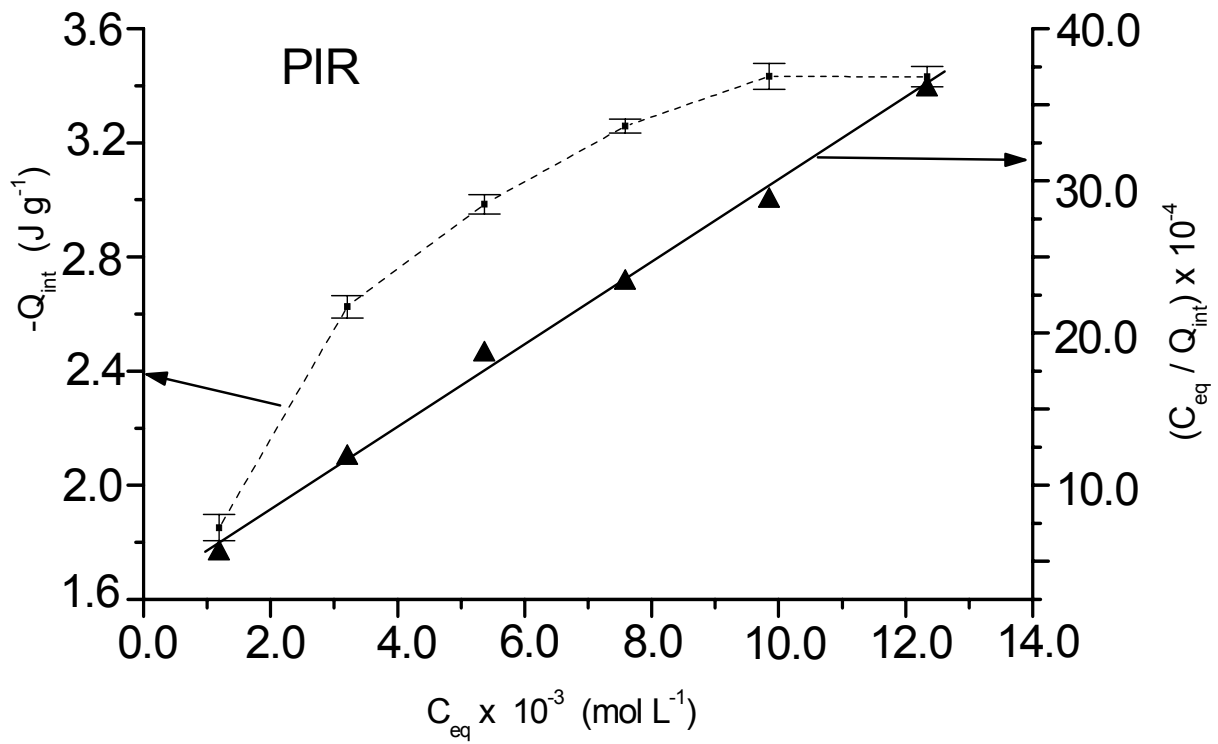


Figura 17 – Isoterma referente à energia de interação da PIR na matriz Quit-Cu

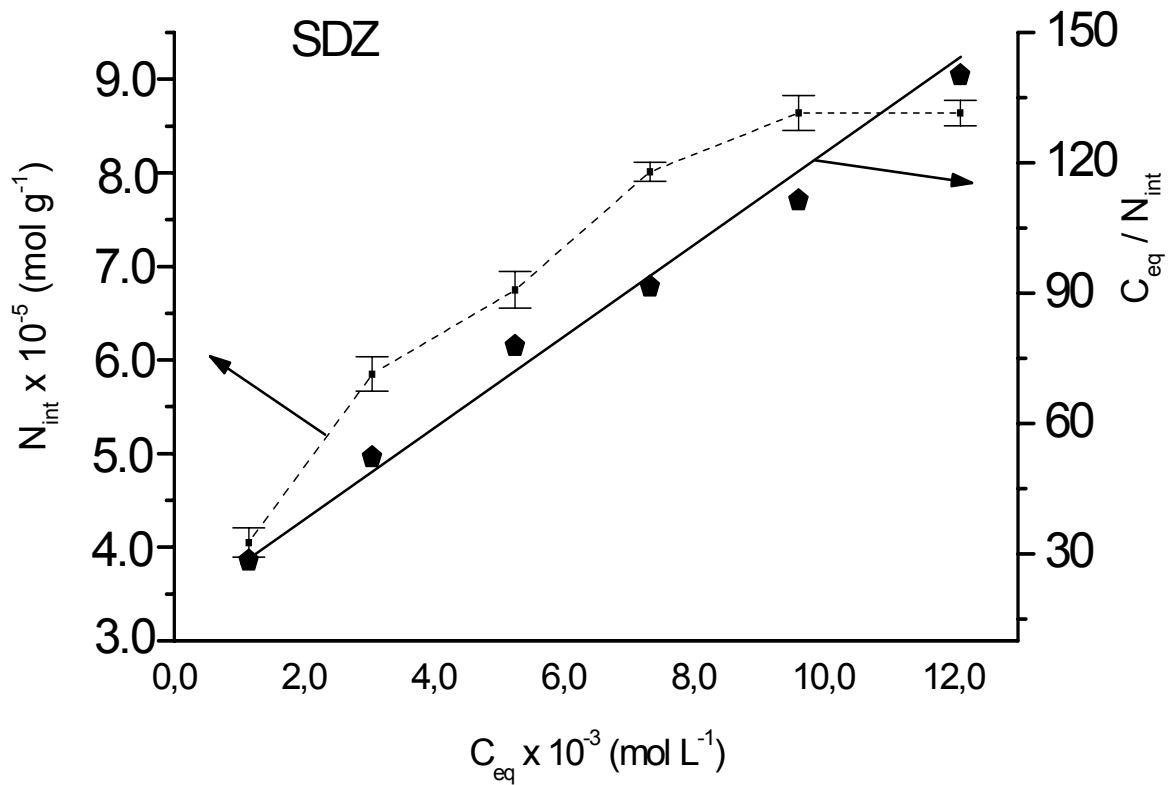


Figura 18 – Isotherma referente à interação da SDZ na matriz Quit-Cu

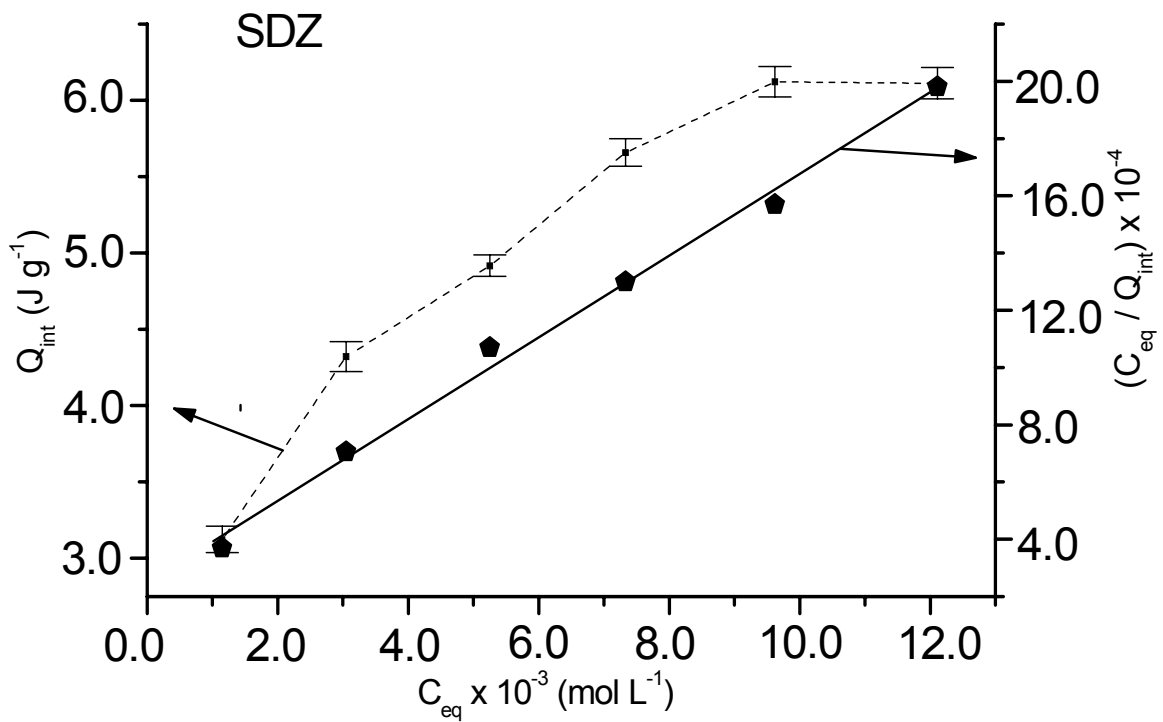


Figura 19 – Isotherma referente à energia de interação de SDZ na matriz Quit-Cu

A literatura tem mostrado que valores de k obtidos a partir de dados energéticos são mais confiáveis do que valores de b . Com os dados de Q_{int} e C_{eq} foi possível obter a linearização dos dados da isoterma para determinação do parâmetro K e da energia de interação para formação da monocamada, Q_{mon} , seguindo a equação de Langmuir linearizada. A relação C_{eq}/Q_{int} em função de C_{eq} gera uma reta, cujo coeficiente angular corresponde a $1/Q_{mon}$. O coeficiente linear é dado por $1/(kQ_{mon})$. Os valores obtidos de Q_{mon} para PIR e SDZ são apresentados na tabela 6.

TABELA 6 – Valores da Capacidade máxima de adsorção para formação de uma monocamada e da Energia de interação envolvida na formação da monocamada dos fármacos com a matriz Quit-Cu.

Interações	Método de regressão Linear			
	$N_{mon}(\times 10^{-4} \text{ mol g}^{-1})$	r^2	$Q_{mon} (\text{J g}^{-1})$	r^2
Quit-Cu/PIR	$0,934 \pm 0,013$	0,9969	$-3,75 \pm 0,07$	0,9987
Quit-Cu/SDZ	$1,022 \pm 0,019$	0,9962	$-7,05 \pm 0,16$	0,9971

Interações	Método de regressão Não Linear			
	$N_{mon}(\times 10^{-4} \text{ mol g}^{-1})$	r^2	$Q_{mon} (\text{J g}^{-1})$	r^2
Quit-Cu/PIR	$0,907 \pm 0,017$	0,9973	$-3,82 \pm 0,05$	0,9977
Quit-Cu/SDZ	$1,003 \pm 0,016$	0,9971	$-6,87 \pm 0,15$	0,9969

Nos modelos lineares, o problema da estimativa dos parâmetros induz a resolução de um sistema de equações lineares com relação aos coeficientes de regressão desconhecidos. Existe uma solução única e, portanto, é obtida uma forma analítica de estimativa dos parâmetros. Esta forma é a mesma para qualquer modelo e quaisquer conjuntos de dados. O valor numérico do coeficiente de correlação é muito usado em trabalhos científicos como argumento favorável à existência de uma relação entre duas variáveis [84]. É preciso ter muito cuidado com este tipo de argumento, porque os valores podem induzir a uma interpretação inadequada. Neste trabalho os valores dos coeficientes de linearização foram próximos de um (entre 0,9991 e 0,9995). Estes valores possibilitam através do modelo Langmuir, calcular a concentração ao longo da

isoterma. Porém, nem sempre um valor de R próximo da unidade é garantia de uma boa correlação e um bom ajuste do modelo.

Para avaliar numericamente a qualidade do ajuste deste modelo foi aplicado o Desvio Relativo Médio (E). A situação é favorável em modelos que podem ser linearizados e é considerado um bom ajuste quando $E < 5,00\%$ [85], O desvio foi calculado usando a equação (7):

$$E = \frac{100}{n} \sum \frac{|V_{\text{experimental}} - V_{\text{teórico}}|}{V_{\text{experimental}}} \quad (7)$$

sendo n o número de dados experimentais, $V_{\text{experimental}}$ representam os valores experimentais de N_{mon} ou de Q_{mon} dos fármacos (PIR ou SDZ) e $V_{\text{teóricos}}$ representam os valores teóricos dos mesmos. O Desvio Relativo Médio (E) para os dados deste estudo variou entre 0,23 a 1,75%, podendo ser considerado um bom ajuste, para o modelo de Langmuir.

No modelo de Langmuir também foi aplicado a regressão não-linear. Os modelos não-lineares têm uma base teórica e os seus parâmetros fornecem maior conhecimento sobre o fenômeno em estudo. Geralmente, obtém-se um ajuste satisfatório, com menos parâmetros do que os modelos lineares.

Ao invés de se fazer uma descrição puramente empírica do fenômeno em estudo, pode-se, a partir de suposições (freqüentemente dadas através de uma ou mais equações diferenciais), trabalhar no sentido de obter uma relação teórica entre as variáveis observáveis de interesse. Diferente do caso linear, os parâmetros entram na equação de forma não-linear, assim, não se pode simplesmente aplicar fórmulas para estimar os parâmetros do modelo. Outra vantagem dos modelos não-lineares é obter parâmetros que são facilmente interpretáveis [86].

Se os dados experimentais ajustaram-se ao modelo linear, espera-se também um bom ajuste quando o modelo for escrito na forma não-linear, pois se trata da mesma equação arranjada de forma diferente. Caso isto não ocorra, o modelo poderá estar sendo usado de forma incorreta. No nosso estudo, o

resultado da regressão não-linear, do modelo de Langmuir, é apresentado nas figuras 20, 21, 22 e 23 para os fármacos PIR e SDZ, respectivamente.

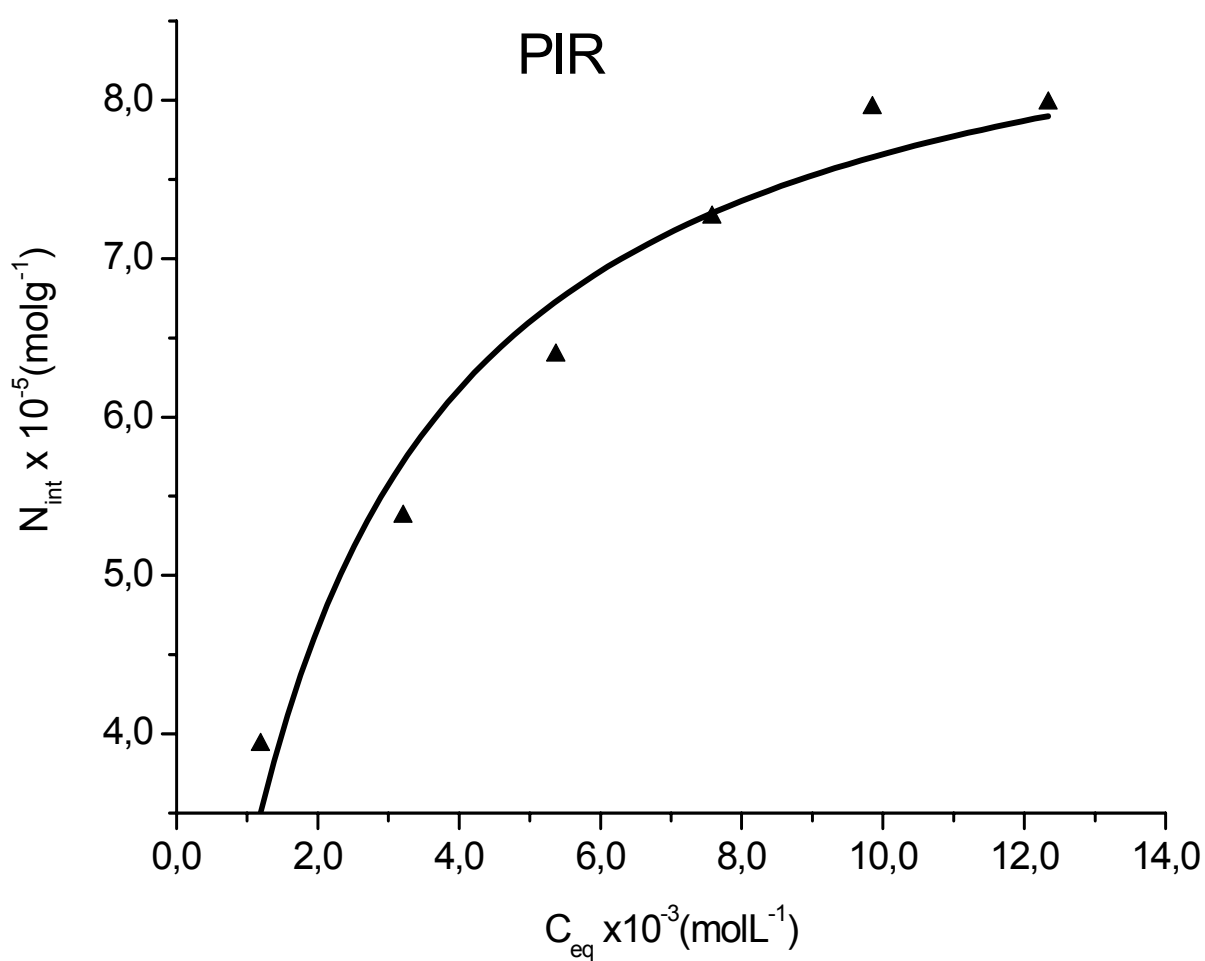


Figura 20 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da quantidade que interage da PIR

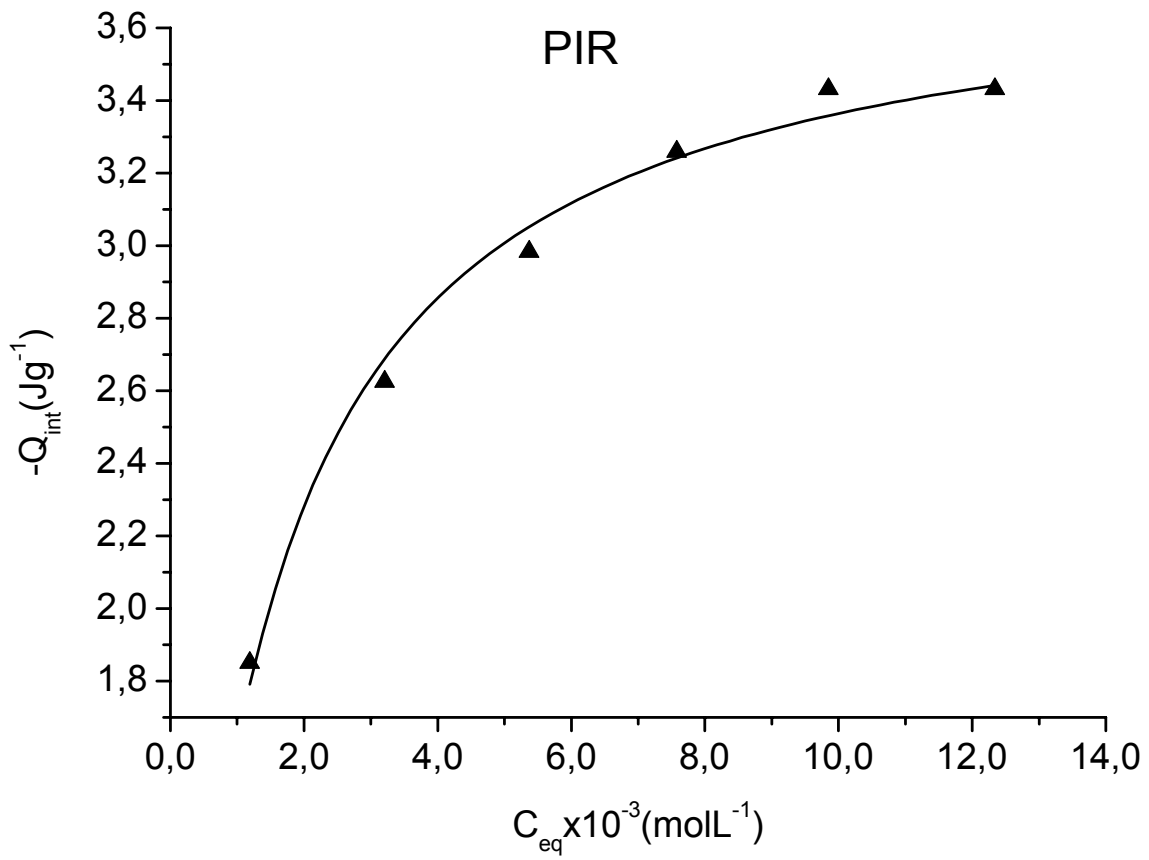


Figura 21 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da energia de interação da PIR

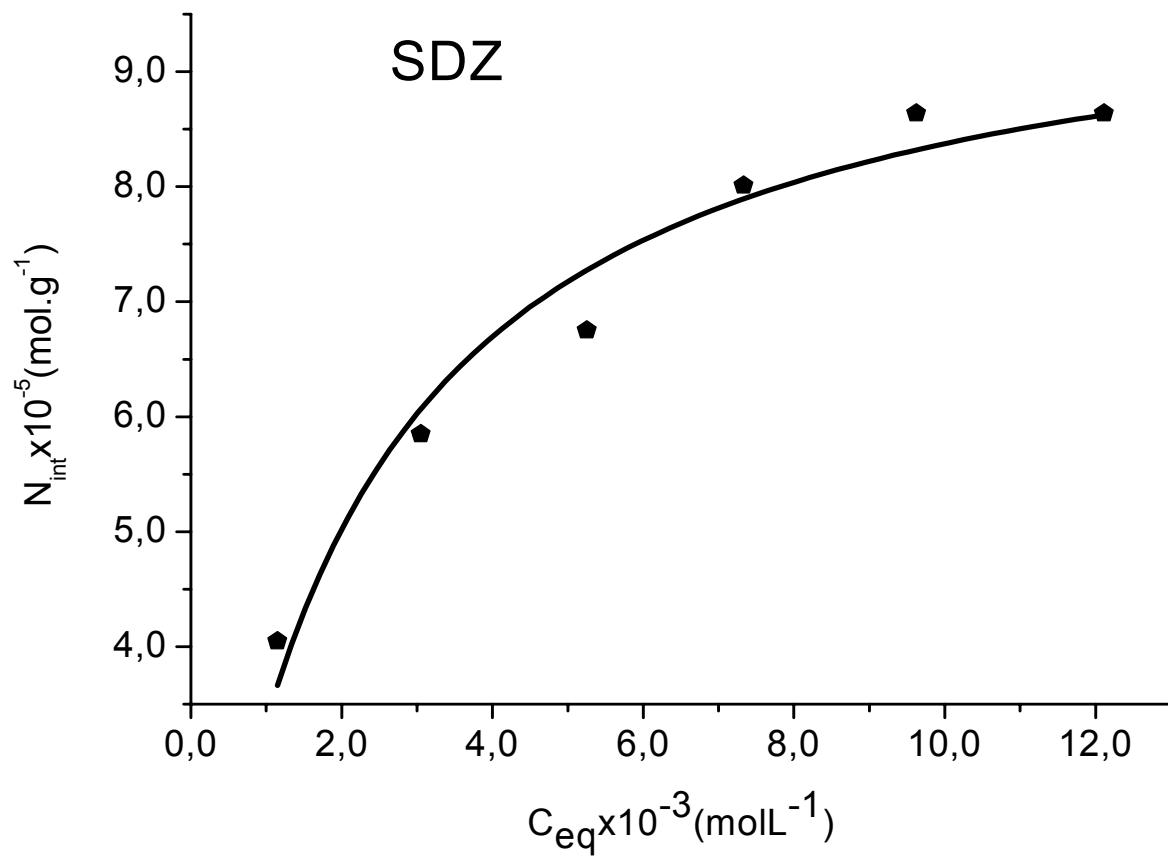


Figura 22 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da quantidade que interage da SDZ.

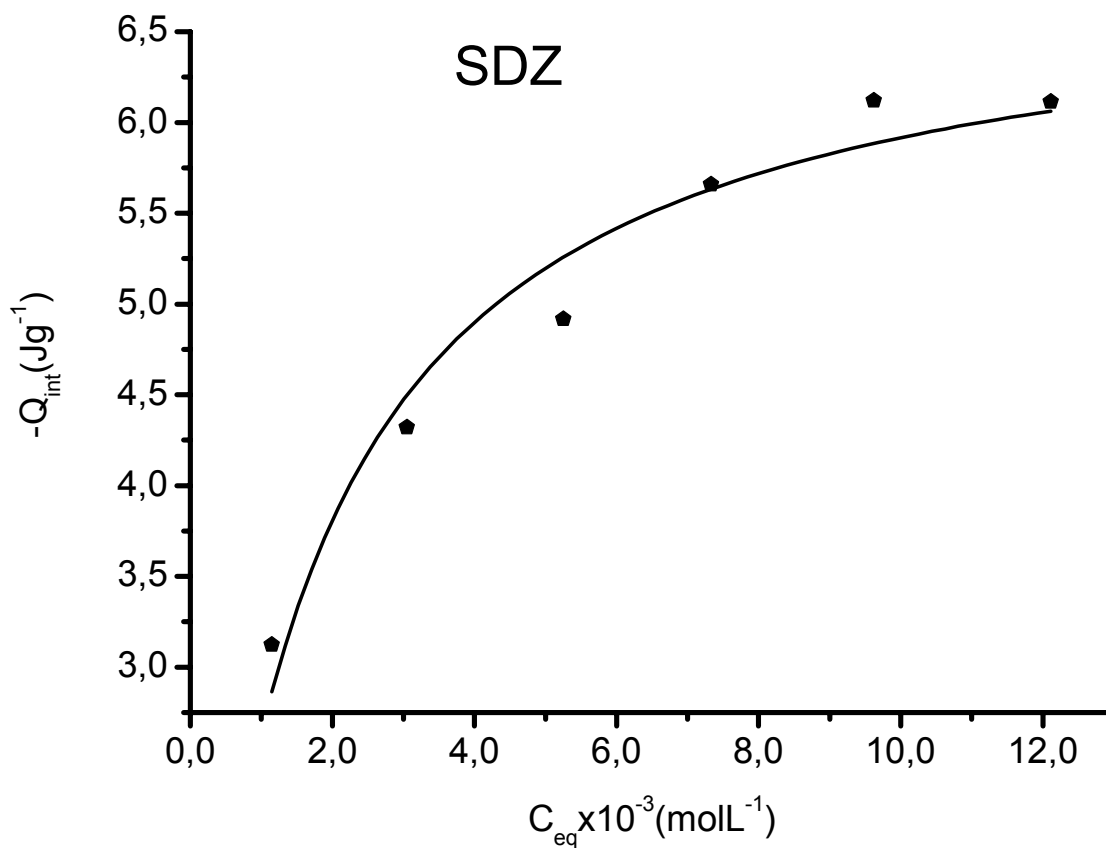


Figura 23 – Ajuste não-linear do modelo de isoterma de Langmuir da energia de interação da SDZ

A partir do perfil das curvas de ajuste não-linear dos fármacos (PIR e SDZ), observa-se que os dados experimentais ajustam-se ao modelo de Langmuir. Observa-se que os parâmetros do referido modelo, N_{mon} e Q_{mon} , da PIR e SDZ, estão de acordo com os dados calculados pela regressão linear, Tabela 6, confirmando assim, a excelente concordância dos dados ao modelo de Langmuir linear e não-linear. Estes resultados, junto com os parâmetros do Desvio Relativo Médio, indicam que o modelo de Langmuir explica com boa correlação os dados obtidos.

Com os valores de N_{mon} e Q_{mon} calculou-se a entalpia molar de interação da formação da monocamada de fármaco $\Delta_{mon}H_m$ (PIR, SDZ) por grama de Quit-Cu, utilizando a equação [87,88]:

$$\Delta_{mon}H_m = \frac{Q_{mon}}{N_{mon}} \quad (8)$$

Para a determinação da energia livre de Gibbs, usando a equação 9, foram utilizados os valores de K calculados pela equação 6. A variação de entropia referente ao processo de interação foi calculada através da equação 10.

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (9)$$

$$\Delta S = \frac{(\Delta_{mon}H_m - \Delta G)}{T} \quad (10)$$

sendo R a constante universal dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), e T temperatura termodinâmica (K). Pode-se relacionar as entalpias medidas para a interação dos fármacos com a matriz Quit-Cu a vários processos simultâneos: (a) as energias de interações do fármaco/Quit-Cu; (b) as energias de interações do soluto/solvente; (c) interações não específicas, como as interações hidrofóbicas entre o fármaco e o adsorvente; e (d) rearranjo das moléculas do solvente na solução [87, 88].

A tabela 7 mostra os valores das interações termodinâmicas da PIR e SDZ com a matriz Quit-Cu.

TABELA 7 – Interações Termodinâmicas dos fármacos (PIR e SDZ) com a matriz Quit-Cu

Interações	Método de regressão linear			
	$\ln K$	$\Delta_{\text{mon}}H_m$ (kJ mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)	ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
Quit-Cu/PIR	6,758	-40,2 ± 1,2	-16,7 ± 0,4	-78,6 ± 3,8
Quit-Cu/SDZ	6,323	-69,0 ± 2,2	-15,7 ± 0,6	-178,7 ± 4,3

Interações	Método de regressão não-linear			
	$\ln K$	$\Delta_{\text{mon}}H_m$ (kJ mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)	ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
Quit-Cu/PIR	6,607	-42,1 ± 1,4	-16,4 ± 0,4	-86,2 ± 4,2
Quit-Cu/SDZ	6,424	-68,5 ± 1,9	-15,9 ± 0,6	-177,1 ± 3,8

Analisando-se os dados da Tabela 7, observa-se valores negativos de $\Delta_{\text{mon}}H_m$ o que caracteriza a natureza exotérmica das interações, Estes valores negativos são comuns em processos de interações com corantes e metais dentre outros, repetindo o mesmo comportamento com os fármacos. [89-91]

Os valores de energia livre de Gibbs encontrados indicam que os processos são espontâneos. Os valores de ΔS para interações PIR, SDZ, com a matriz Quit-Cu, foram negativos indicando que os processos são entropicamente desfavoráveis. Observou-se que o processo Quit-Cu/SDZ foi menos favorecido entropicamente, porém é compensado pelo parâmetro entálpico.

4.3.2. LIBERAÇÃO DOS FÁRMACOS (PIR E SDZ) EM TAMPÃO pH 7,0 ADSORVIDOS NA MATRIZ QUIT-Cu,

Os fármacos foram adsorvidos na matriz Quit-Cu e para as determinações das quantidades dos fármacos adsorvido, foi feita com a diferença entre a concentração inicial e as concentrações resultantes, conforme descrito no item 3.4.4. A quantidade adsorvida de cada fármaco em 1,0 grama das esferas foi $4,44 \times 10^{-3}$ mol para PIR e $1,05 \times 10^{-3}$ mol para SDZ.

Os processos de liberação foram avaliados através das determinações dos efeitos térmicos de liberação, Q_L , conforme descrito no item 3.5.2. As quantidades dos fármacos liberadas foram calculadas fazendo-se a diferença entre a quantidade adsorvida e concentração após liberação. A Figura 24 mostra as respostas dadas pelo calorímetro, em duplicata, para as liberações dos fármacos PIR, SDZ e do solvente DMSO, sendo este último considerado insignificante, como podemos observar na Figura 24.

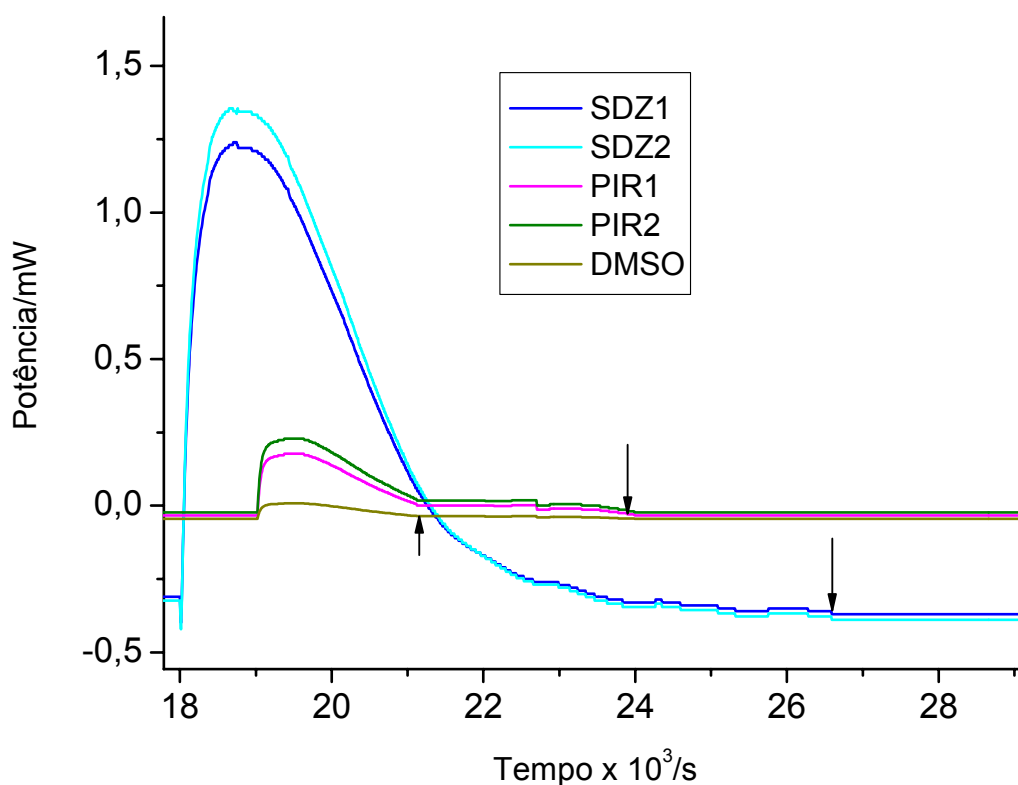


Figura 24 - Curvas dos processos da PIR, da SDZ e do DMSO impregnada na matriz Quit-Cu.

O tratamento apropriado dos dados obtidos por calorimetria requer uma correção das curvas calorimétricas obtidas considerando o atraso das respostas calorimétricas segundo a expressão [92]:

$$Q_C = Q_{NC} + \tau (dQ/dT) \quad (11)$$

sendo Q_C corresponde à curva corrigida, Q_{NC} aos dados obtidos diretamente nas curvas calorimétricas, τ é a constante de tempo do calorímetro, equivalente a 100 segundos e (dQ/dT) é a derivada da curva não corrigida. Exemplos das curvas corrigidas e as não corrigidas são mostradas na Figura 25.

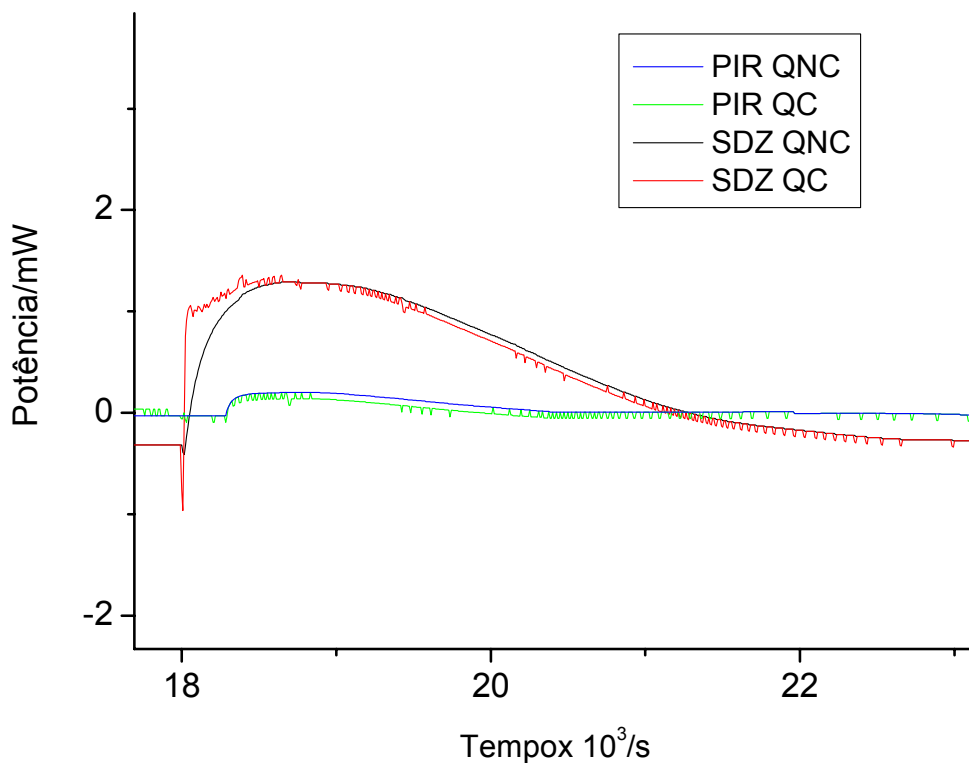


Figura 25 - Curvas calorimétricas não corrigida (QNC) e corrigida (QC) dos processos de liberação da PIR e SDZ impregnadas na matriz Quit-Cu

As curvas corrigidas foram integradas parcialmente (de 3 em 3 minutos) para obtenção dos valores dos efeitos térmicos parciais de liberação, $Q_{L(\text{parcial})}$, cujos resultados são mostrados na tabela 8.

TABELA 8. Valores dos efeitos térmicos parciais de liberação dos fármacos (PIR e SDZ).

Tempo (min)	$-Q_{L(\text{parcial})} / Jg^{-1}$		Tempo (min)	$-Q_{L(\text{parcial})} / Jg^{-1}$	
	PIR	SDZ		PIR	SDZ
0	0	0	33	8,78	40,65
3	1,09	4,32	36	8,79	41,19
6	2,93	11,29	39	-	41,61
9	3,90	18,56	42	-	41,90
12	4,99	25,00	45	-	42,19
15	5,60	29,69	48	-	42,45
18	6,19	33,98	51	-	42,63
21	6,73	36,20	54		42,82
24	7,32	37,87	57		43,00
27	7,83	39,14	60		43,11
30	8,28	40,00			

As Figuras 26 e 27 representam os valores dos efeitos térmicos parciais de liberação, $Q_{L(\text{parcial})}$, em função do tempo de liberação em minutos, dos fármacos PIR e SDZ impregnados na matriz Quit-Cu, liberados em tampão pH 7,0.

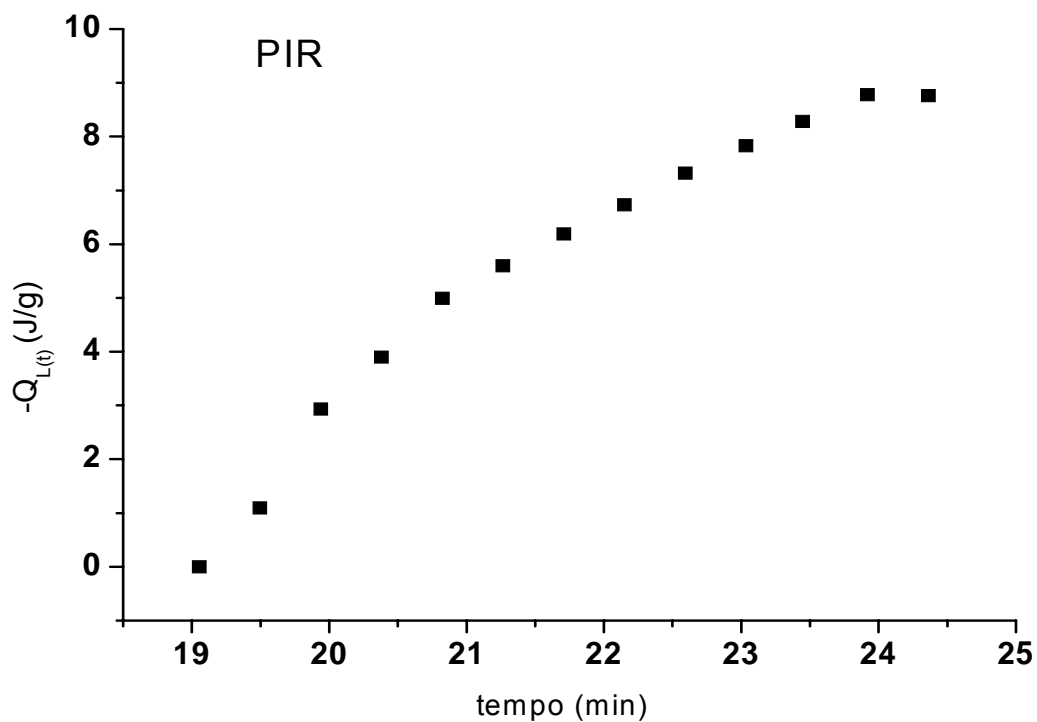


Figura 26 - Efeitos térmicos parciais de liberação da PIR impregnada em Quit-Cu em função do tempo de liberação.

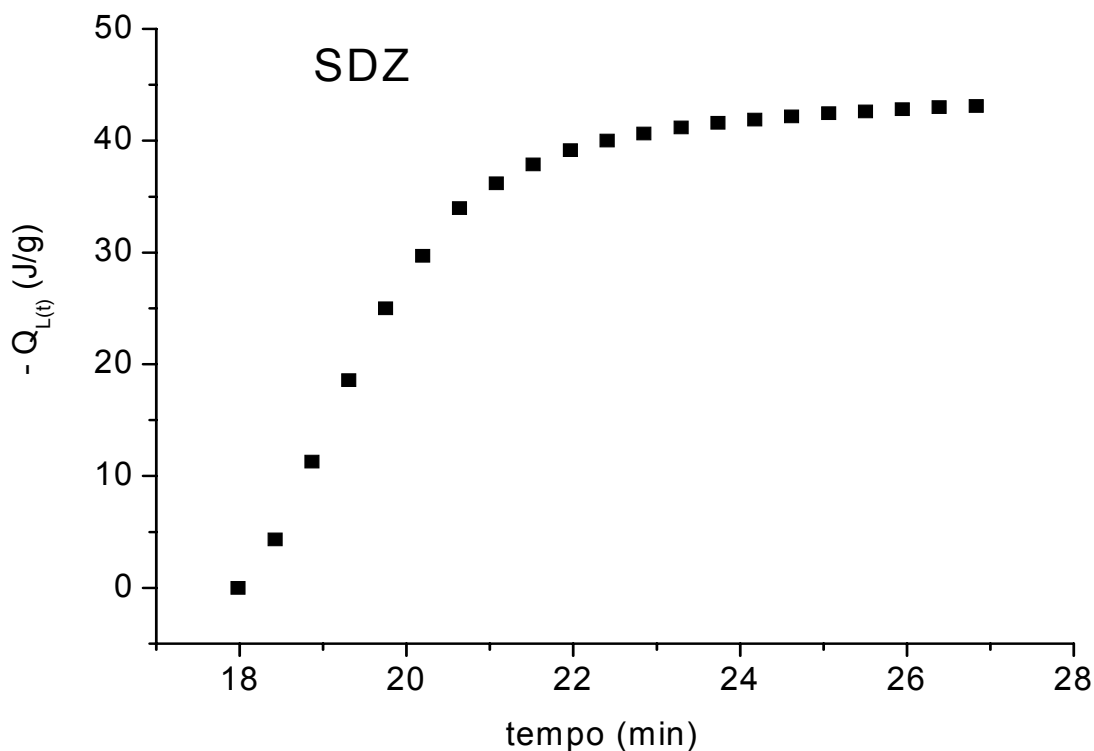


Figura 27 - Efeitos térmicos parciais de liberação da SDZ impregnada em Quit-Cu em função do tempo de liberação.

Apesar de serem encontrados na literatura muitos modelos para avaliar perfis de liberação de fármaco, não há um modelo universal aplicável a todas as matrizes com designs planejados para sistemas de liberação [93,95]. Um modelo comumente empregado é o da lei da potência, desenvolvido por Ritger e Peppas [94], representado pela equação 12:

$$\ln \alpha = \ln k + n \ln t \quad (12)$$

sendo, α igual à razão $Q_{L(\text{parcial})}/Q_{L(\text{total})}$, k é uma constante característica do sistema fármaco-polímero e refere-se à taxa de liberação, n é o expoente de difusão que sugere a natureza do mecanismo de liberação.

Os valores de n e k podem ser obtidos, respectivamente, a partir dos coeficientes angulares e lineares, quando se constrói gráficos de $\ln \alpha$ em função de $\ln t$, conforme ilustrados nas figuras 28 e 29.

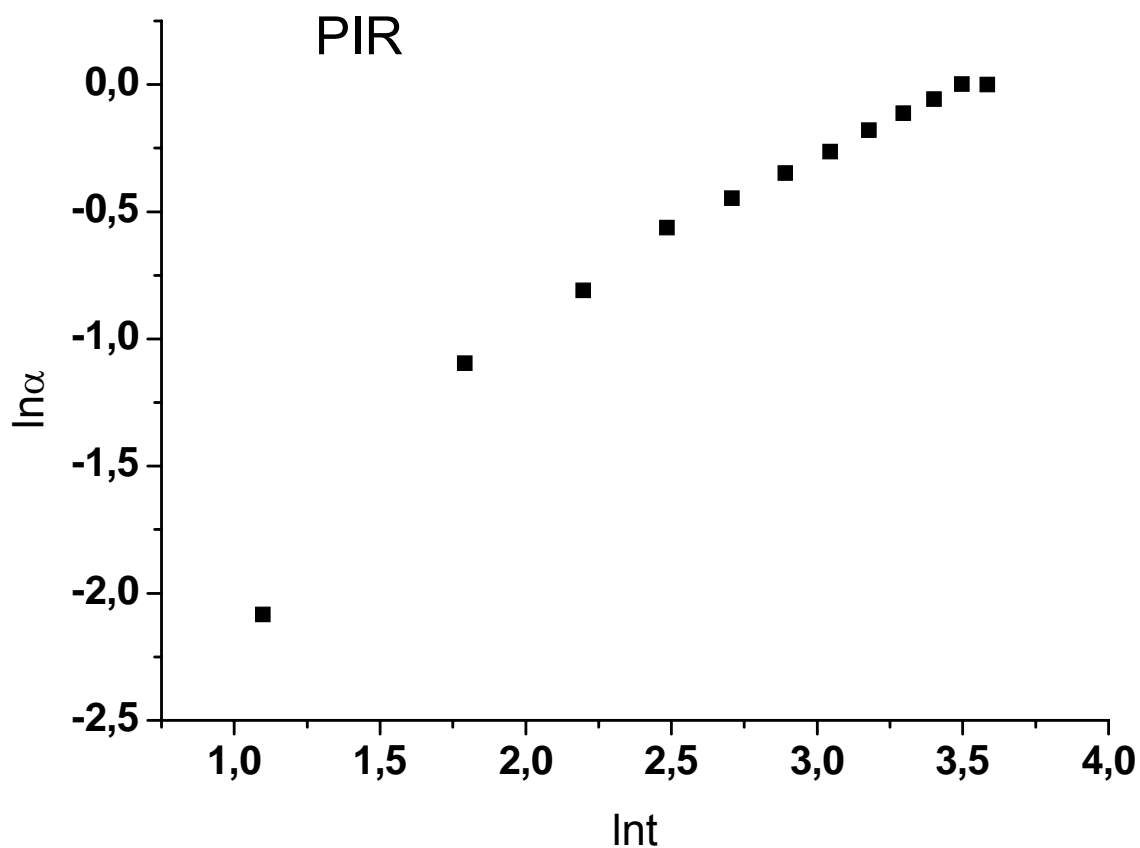


Figura 28 – Gráfico de $\ln \alpha$ em função de $\ln t$ para liberação da PIR da matriz Quit-Cu em tampão pH 7,0.

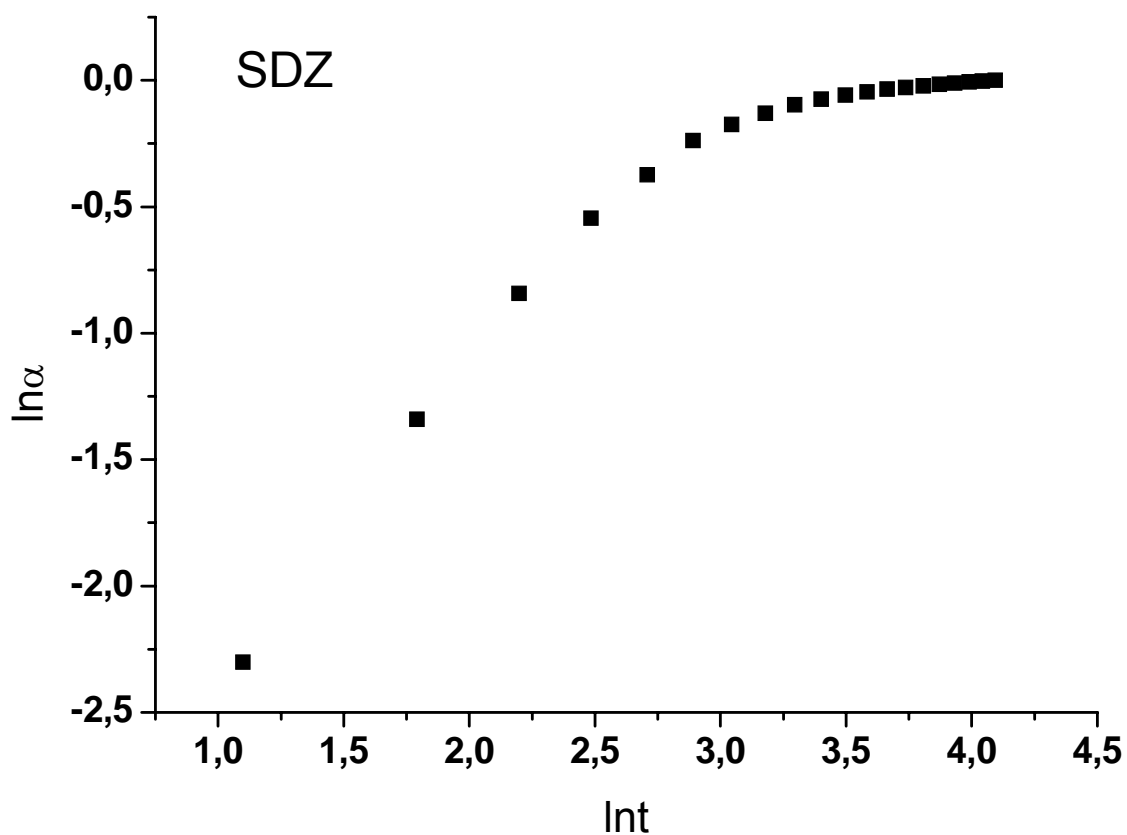


Figura 29 – Gráfico de $\ln\alpha$ em função de $\ln t$ para liberação da SDZ da matriz Quit-Cu em tampão pH 7,0.

Para todos os processos de liberação avaliados, os gráficos da Lei da Potencia não apresentam perfis totalmente lineares em toda a faixa investigada. Para a determinação dos parâmetros n e k , foram utilizados os segmentos que apresentaram maior linearidade nas referidas curvas. Os valores de n e k para a PIR foram 0,581 e $11,31 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, respectivamente, com um coeficiente de correlação de 0,999. Para a SDZ os valores de n e k foram, respectivamente 0,757 e $8,84 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ e um coeficiente de correlação de 0,999. Os dados sugerem que a PIR apresenta um valor de expoente de difusão menor do que o da SDZ. Na literatura valores de $n = 0,5$ indicam que a liberação do fármaco

representa um mecanismo de difusão puro. Para valores de n maiores que 0,5 e menores que 1,0, indicam transporte anômalo de liberação [94]. Os dados calculados de n da PIR e da SDZ encontram-se neste intervalo, indicando que a liberação de fármaco da matriz Quit-Cu caracteriza um transporte anômalo de liberação. Correlacionando-se os valores das taxas de liberação, k , com os tempos de liberações observa-se que a PIR teve uma taxa maior de liberação, $k = 11,31 \times 10^{-2}$, com um tempo de 36 min, enquanto que a SDZ apresenta uma taxa de $8,84 \times 10^{-2}$ com um tempo de 60, sugerindo que a PIR tem melhor índice de liberação em relação a SDZ.

5. CONCLUSÕES:

Nesta pesquisa a quitosana foi caracterizada por titulação condutimétrica, obtendo-se um grau de desacetilação de 71,16%. Este valor encontra-se acima do critério utilizado, que é de aproximadamente de 60%, para distinguir quitina de quitosana. Assim, o material utilizado nesta pesquisa possibilitou a fixação do íon Cu(II), na ordem de $2,347 \times 10^{-5}$ mol. L⁻¹.

Através da calorimetria isotérmica foram obtidos os valores das energias de interação (Q_{int}) e a quantidade que interage, N_{int} , da pirimetamina (PIR) e da sulfadiazina (SDZ) com a matriz Quit-Cu, na temperatura de 298 K. Os valores ajustados ao modelo de Langmuir apresentaram resultados satisfatórios tanto para a regressão linear quanto para a regressão não linear como também no Desvio Relativo Médio (E), indicando a confiabilidade do método para os sistemas em estudo.

Os valores negativos das energias livre de Gibbs da PIR e da SDZ, $\Delta G = -16,7 \pm 0,4$ kJmol⁻¹ e $\Delta G = -15,7 \pm 0,6$ kJmol⁻¹ respectivamente, confirmam a viabilidade do processo e a natureza espontânea dos mesmos. Os valores negativos de $\Delta_{mont}H_m$ caracterizam a natureza exotérmica do processo sendo mais um critério de confirmação da viabilidade dos processos. O fato dos processos serem entropicamente desfavoráveis não inviabiliza os mesmos já que há uma compensação pelos valores de entalpia.

Foram avaliados os processos de liberação dos fármacos PIR e SDZ impregnados na matriz Quit-Cu. Através da técnica calorimétrica, constatou-se que a matriz Quit-Cu apresenta boa capacidade de liberação sendo, portanto, apropriada para o objetivo proposto.

O material Quit-Cu caracteriza-se como um potencial carreador no design de sistemas de liberação controlada de fármacos antifolato. As liberações da PIR e SDZ impregnadas na matriz Quit-Cu enquadram-se no mecanismo de difusão e transporte anômalo de liberação, apresentando comportamento característico de liberação controlada.

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

interação da pirimetamina (PIR) e da sulfadiazina (SDZ) com a quitosana, quimicamente modificada com cobre bem como a liberação desses fármacos, em tampão pH 7,0, adsorvido na matriz Quit-Cu. Do nosso conhecimento não se encontram na literatura, até o momento, estudos de liberação de fármacos utilizando esta técnica. Assim, esta técnica oferece uma grande vantagem em relação às demais utilizadas nas avaliações de sistemas de liberações pelo fato de não haver necessidade de investigações analíticas adicionais.

Considerando-se que a dose inibitória da PIR para DHFR da toxoplasmose é de 0,25 μM , os resultados de liberação da PIR da matriz Quit-Cu obtidos são cerca de 40 vezes maior que esta concentração. Tal fato sugere que este material é um bom candidato a carreador deste fármaco.

6 – PERSPECTIVAS FUTURAS

Caracterizar os processos de liberação de fármacos em outras condições como, por exemplo, variando o tampão, temperatura e matrizes,

7. REFERÊNCIAS

1. KAWASHIMA, Y. Preface nanoparticulate systems for improved drug delivery. **Drug Delivery Rev.**, v.1, n. 47, p. 1-2, 2001.
2. DIEHL, C. Stable skin treatment preparation for treating vitiligo, containing plant extract having reductase, catalase and superoxide dismutase activity in nanosphere carrier to give high bioavailability. WOpat 200193887-A, 2001.
3. OTT, G., SINGH, M., BRIONES, M., SENAWAN, E., UGGOZZOLI, M., O'HAGAN, D.T. J. A cationic sub-micron emulsion (MF59/DOTAP) is an effective delivery system for DNA vaccines. **J. Control. Release**, v. 1-3, n. 79, p. 1-5, 2002.
4. LIMA, K.M., RODRIGUES-JÚNIOR, J. M. Poly-DL-lactide-co-glycolide microspheres as a controlled release antigen delivery system. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 2, n. 32, p. 171-180, 1999.
5. CABRAL, E. C. M., ZOLLNER, R. L., SANTANA, M. H. Preparation, characterization and in vivo assays of liposomes and microspheres (PLGA) useful for desensitization therapy in allergy. **First Brazilian Winter School on Nanobiotechnology-Rede Nanobiotec**, p.171-172, 2002.
6. LIMA, K.M., SILVA, C.L., RODRIGUES-JÚNIOR, J.M. Microesferas biodegradáveis. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Brasil, v. 2, p. 10-13, 2000.
7. YANO, H., HIRAYAMA, F., KAMADA, M., ARIMA, H, UEKAMA, K. J. Colon-specific delivery of prednisolone-appended alpha-cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. **J. Control. Release**, v.1-3, n. 79, p. 103-112, 2002.

8. JAIN, A. K., THOMAS, N. S., PANCHAGNULA, R. Transdermal drug delivery hydrochloride. I. Effect of terpenes. **J. Control. Release.** v.1-3, n. 79, p.93-101, 2002.
9. LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêutica de liberação modificada: polímero hidrofílico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 6, p. 143-154, 2005.
10. PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêutica sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-501, out/dez, 2007.
11. CABRAL. P. K. A., **Sistemas de Liberação Controlada de Drogas: Uma Revisão.** Paraíba, 2004. 46p. Monografia (Curso de Medicina veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande.
12. PINHO, J. de J. R. G. de. **Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica.** São Paulo, 1999. 215p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
13. VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra**, Coimbra, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.
14. BURI, P. Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice. **Bolletino Chimico Farmaceutico**, v. 123, nº 8, p. 453-464, 1984.

15. MARÍN BOSCA, M.T.; ISMAIL SALEM.I.; SÁNCHEZ MORCILLO, J.; CEREZO GALÁN, A. Dissolution study of prolonged release morphine tablets using hydrophilic matrices. **Drug Development and industrial Pharmacy**, v. 21, n.13, p. 1557-1562, 1995.
16. CAVALCANTI, O. A. **Polissacarídeos no desenvolvimento de filmes colón-específicos e de sistemas matriciais para liberação modificada**. São Paulo, 1999. 172p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
17. COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. XLIX, n. 4, p. 143-154, 1999.
18. GHANDEHARI, H. Phar 535: **controlled drug release**. Disponível em <https://rxsecure.umaryland.edu/courses/PHAR535/lecture_handouts/Intro_CR/Introductory%20to%20Controlled%20Drug%20Delivery.pdf>. Acesso em julho de 2008.
19. ZARONI, M. **Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica**. Curitiba, 2006. 118p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.
20. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. **Premier**, 6ª. ed. São Paulo, 2000.
21. LONGER, M. A.; ROBINSON, J. R. Sistema de liberación sostenida de fármaco. In: REMINGTON Farmacia. **Medica Panamericana**, 17ª ed., v. 2, Buenos Aires, 1987.
22. PEREIRA, M. M. Biomaterias: fundamentos e aplicações; Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2006.

23. PEREIRA, A. P. V., VASCONCELOS, W.L. e ORÉFICE, R.L. Novos Biomateriais: Híbridos Orgânico-Inorgânicos Bioativos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1999.
24. CHATTERJEE, S.; ADHYA, M.; GUHA, A. K.; CHATTERJEE, B. P. Chitosan from *Mucor rouxii*: production and physico-chemical characterization. **Process Biochem.** V.40, p. 395-400, 2005.
25. GRIFFITH, L. G. Polymeric biomateriais. **Acta materilia**, v. 48, p. 263-277, 2000.
26. DUMITRIU, S. Polymeric biomaterials, New York, Marcel Dekker, 1994. 118p.
27. FARREL, S. HESKETH, R. P. An introduction to drug delivery for Chemical Engineers. Disponível em [http://engineering.engowan.edu/~hesketh/hesketh/cee%20drug%20de live ry.pdf](http://engineering.engowan.edu/~hesketh/hesketh/cee%20drug%20de%20live%20ry.pdf). Acesso em julho de 2008.
28. 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**, v. 419, p. 45-49, 2004.
29. 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. **J. Colloid and Interface Science**, v. 289, p. 42-47, 2005.
30. 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. **Thermochimica Acta**, v. 430, p. 211-215, 2005.

31. VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; BARRETO, L. S.; LÁZARAO, G. S.; ALMEIDA, L. E. Determination of kinetic parameters from isothermal calorimetry for interaction processes of pyrimethamine with chitosan derivatives. **Reactive & funcional polymers**, v. 67, p.820-827, 2007.
32. VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; OLIVEIRA, C. dos S.; LIMA, P. S. de; ALMEIDA, L. E. Thermodynamics of pyrimethamine and sulfadiazine binding to a chitosan derivative. **Thermochimica Acta**, v. 459, p. 9-11, 2007.
33. 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. **Thermochimica Acta**, v. 256, p. 249-260, 1995.
34. FERREIRA, P.; GIL, M.H. Polissacarídeos como biomateriais. **Química**, n. 100, 2006.
35. HYUNMIN, Yi; WU, Li-Qun; BENTLEY, W. E.; GHODSSI, Reza; RUBLOFF, G. W.; CULVER, J. N.; PAYNE, G. F. Biofabrication with Chitosan. **Biomacromolecules**, v. 6, n.6, p. 2881-2894, 2005.
36. RINAUDO, Marguerite. Chitin and chitosan: Properties and applications. **Progress in polymer science**, v. 31, p. 603-632, 2006.
37. ROBERTS, G. A. F. **Chitin chemistry**. MacMillian, London, p.349, 1992.
38. ABRAM, A. P.; HIGUERA, I.; **Generalidades en: Quitina y Quitosano**; Pastor A., Pontificia Universidad Católica del Perú, Peru, p.25, 2004.
39. SABNIS, S., BLOCK L. H. Chitosan as an enabling excipient for drug delivery systems I. Molecular modifications. **Biological Macromolecules**, v. 27, p. 181-186, 2000.

40. DOMARD, A.; RINAUDO, M. Preparation and characterization of fully deacetylated chitosan. **Biological Macromolecules**, v. 5, p.49, 1983.
41. SANTOS, J.E.; SOARES, J.P.; DOCKAL, E. R.; CAMPANA FILHO, S.P.; CAVALHEIRO, E.T.G. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**; v. 13, p. 242-249, 2003.
- 42- CANELLA, K. M. N. C.; GARCIA, R. B.; Caracterização de quitosana por cromatografia de permeação em gel – influência do método de preparação e do solvente” , **Química Nova**, v. 24 (1), p. 13-17, 2001.
- 43- BOUGH, W.A.; SALTER, W.L.; WU, A.C.M.; Perkins, B.E.. Influence of manufacturing variables on the characteristics and effectiveness of chitosan products. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 20, p. 1931-1943, 1978.
44. MOFFAT, M. F.; COOKSON, W.O.C. Genetics of asthma and allergic disease, **Nature Medicine**; v.5, p. 380, 2000.
45. LEHMANN, T. et al. Transmission dynamics of *Toxoplasma gondii* on a pig farm. **Infection, Genetics and Evolution**, U.S.A., v. 3, p. 135-141, 2003.
46. NETO, V. A. et al.; **Toxoplasmose**; Sarvier, São Paulo, 1995.
47. REMINGTON, J.S., MCLEOD, R., THULLIEZ, P., DESMONTS, G. **Toxoplasmosis In: Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant**. W. B. Saunders, 5^a ed. Philadelphia, p. 205-346, 2001.
48. DUBEY, J.P., LINDSAY, D.S., SPEER. C.A. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, p. 267-299, 1998.

49. ANDERSON, A. C. Targentig DHFR in parasitic protozoa. **Drug Discovery Today**, v.10, n. 02, p. 121-127, 2005.
50. MCCABE, W. L.; SMITH, J. C. ; HARRIOT, P. **Unit operations of chemical engineering**, McGraw-Hill, 4th edition, New York, 1985.
51. BORROW, G. M. **Físico Química**; traduzido por Raimundo Nonato Damasceno e Irvin Viluce León, Revertè, 1^a ed., p. 859-861, 1982.
52. SOUZA, E.; **Fundamentos de Termodinâmica e Cinética**, UFMG, Belo Horizonte, p. 277-280, 2005.
53. YANG, R. T.; **Adsorbents: Fundamentals and applications**. John Willey & Sons, New York, p. 17-23, 2003.
54. MASEL, R. I.; **Principles of adsorption and reaction on solid surfaces**. John Willey & Sons, New York, 1996.
55. OKAMOTO, Y.; KAWAKAMI, K.; MIYATAKE, K.; MORIMOTO, M.; SHIGEMASSA, Y.; MINAMI, S. Analgesic effects of chitin and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 49, p. 249-252, 2002.
56. GRABNAR, I.; BOGATAJ, M.; MRHAR, A. Influence of chitosan and polycarbophil on permeation of a model hydrophilic drug into the urinary bladder wall. **International J. Pharmaceutics**, v. 256, p. 167-173, 2003.
57. 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 Ncarboxyethylchitosan ethyl ester as an intermediate. **Carbohydrate Research**, v. 338, p. 557-561, 2003.

58. 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 J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 19-34, 2004.
59. 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**, v. 25, p. 2645-2655, 2004.
60. GUPTA, K. C.; KUMAK, R. M. N. V. Drug release behavior of beads and microgranules of chitosan. **Biomaterials**, v.21, p. 1115-1119, 2000.
61. 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**, v. 57, p. 35-52, 2004.
62. 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 J. E. Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 1-8, 2004.
63. KEMP, R. B. The application of heat conduction microcalorimetry to study the metabolism and pharmaceutical modulation of cultured mammalian cells. **Thermochimica Acta**, v. 380, p. 229-244, 2001.
64. NGAH, W. S. W.; KAMARI, A.; KOAY, Y. J. Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) on chitosan and chitosan/PVA beads. **J. Biological Macromolecules**, v. 34, p. 155-161, 2004.
65. GUIBAL, E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. **Separation and Purification Technology**, v. 28, p. 43-74, 2004.

66. WADSO, I. Isothermal microcalorimetry for the characterization of interactions between drugs and biological materials. **Thermochimica Acta**, v. 380, p. 45-59, 1995.
67. RONG X. M.; HUANG Q. Y.; JIANG D. H.; CAI P.; LIANG W.. Isothermal Microcalorimetry: A Review of Applications in Soil and Environmental Sciences. **Pedosphere**, v. 2, n. 2, p. 137-145, 2007.
68. BUCKTON, G. Applications of isothermal microcalorimetry in the pharmaceutical sciences. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 117-129, 1995.
69. 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**, v. 42, p. 3569-3580, 2001.
70. 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**, v.13, p. 242-249, 2003.
71. RUIZ, M.; SASTRE, A.M.; GUIBAL, E.; Palladium Sorption on Glutaraldehyde-crosslinked. Chitosan. **Reactive & Fuctional Polymers**, vl. 45, p. 155-173, 2000.
72. GUIBAL, E.; SWEENEY, N.V.O.; ZIKAN, M.C.; VINCENT, T.; TOBIN, J.M.; Sulfur derivatives of chitosan for palladium sorption. **J. of Biological Macromolecules**, v. 28, p. 401, 2001.
73. LIU, X.D.; TOKURA, S.; HARUKI, M.; NISHI, N.; SAKAIRI, N. Surface modification of nonporous glass beads with chitosan and their adsorption property for transition metal ions. **Carbohydrate Polymers**, v. 49, p. 103, 2002.

74. PINTO, L. F. M. da S. **Síntese e estudo de derivados do quitosano com potencial interesse biológico e ambiental.** Portugal, 2005. 117p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.
75. BASSI, R.; PRASHER, S.O.; SIMPSON, B.K. Removal of Selected Metal Ions from Aqueous Solutions Using Chitosan Flakes. **Separation Science and Technology**, v. 35, p. 547, 2000.
76. 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**, v. 43, p. 1267-1276, 2002.
77. MURTHY, G. S.; SIVAIAH, M.V.; KUMAR, S. S.; REDDY, V. N.; KRISHNA, R. M.; LAKSHMINARAYANA, S. Adsorption of cesium on a composite inorganic exchanger zirconium phosphate – ammonium molybdophosphate. **J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 260, p. 109-114, 2004.
78. VELI, S.; ALYUZ, B. Adsorption of copper and zinc from aqueous solutions by using natural clay. **Hazardous Materials**, v. 149, p. 226-233, 2007.
79. FERREIRA, J. M.; SILVA, F. L. H.; ALSINA, O.L. S; OLIVEIRA, L. S. C.; CAVALCANTI, E. B.; GOMES, W. C. Estudo do equilíbrio e cinética da biossorção do Pb^{2+} por *Saccharomyces cerevisiae*. **Química Nova**, v. 30, p. 1188-1193, 2007.
80. ERENTURK, S.; MALKOÇ, E. Removal of lead (II) by adsorption onto *Viscum album*: Effect of temperature and equilibrium isotherms analyses. **Applied Surface Science**, v. 253, p. 4724-4733, 2007.

81. ONAL, Y. BASAR, C. A.; OZDEMIR, C. S. Elucidation of the naproxen sodium adsorption onto activated carbon prepared from waste apricot: Kinetic, equilibrium and thermodynamic characterization. **J. Hazardous Materials**, v. 148, p. 727-734 2007.
82. HO, Y. S. Removal of copper ions from aqueous solution by tree fern. **Water Research**, v. 37, p. 2323-2330, 2003.
83. ALLEN, S. J.; GAN, Q.; MATTHEWS, R.; JOHNSON, P. A. Comparison of optimized isotherm models for basic dye adsorption by kudzu. **Bioresource Technology**, v. 88, p. 143-152, 2003.
84. BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E.. **Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. 2^a edição, Unicamp, Campinas, 2003.
85. SIMONI, J. A.; AROLDI, C.; VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R. Energetics of the interaction of ethylamine and acidic sites of immobilized complexes on SH- modified silica gel. **Colloids Surf.** v. 166, n.3, p. 109-113, 2000.
86. BRERETON, R. G. **Chemometrics: Applications of mathematics and Statistics to Laboratory Systems**, Ellis Horwood, Chichester, 1990.
87. VIEIRA, E .F. S.; CESTARI A. R.; SIMONI, J. A.; AIROLDI C., Thermochemical data for the interaction of some primary amines with complexed mercury on mercapto modified silica gel. **Thermochimica Acta**, v. 399, p. 121-126, 2003.
88. VIEIRA, E .F. S.; CESTARI A. R.; SIMONI, J. A.; AIROLDI C. Use of the calorimetric titration to determine thermochemical data for interactions of cations with mercapto-modified silica gel. **Thermochim. Acta**. v. 328, p. 247-250, 1999.

89. CESTARI A. R.; VIEIRA, E .F. S.; OLIVEIRA, I. A.; BRUNS, R. E. E.; The removal of Cu(II) and Co(II) from aqueous solutions using cross-linked chitosan—Evaluation by the factorial design methodology. **Journal of Hazardous Materials**. v. 143, p. 8 -16, 2007.
90. CESTARI A. R; VIEIRA, E .F. S.; MATTOS, C. R. S.; Thermodynamics of the Cu(II) adsorption on thin vanillin-modified chitosan membranes. **J. Chem. Thermodynamics**, v. 38, p. 1092–1099, 2006.
91. CESTARI A. R; VIEIRA, E .F. S.; MOTA, J. A. The removal of an anionic red dye from aqueous solutions using chitosan beads-The role of experimental factors on adsorption using a full factorial design. **Journal of Hazardous Materials**, v.160, p. 337–343, 2008.
92. CONTI, S.; GAISFORD, S.; BUCKTON, G.; CONTE, U. Solution calorimetry to monitor swelling and dissolution of polymers and polymer blends. **Thermochimica ata** , v. 450, p. 56-60, 2006.
93. ADNADJEVIC, B.; JOVANOVIC, J.; DRAKULIC, B. Isothermal Kinetics of (E)-4-(4-metoxyphenyl)-4-oxo-2-butenoic acid release from poly(acrylic acid) hydrogel. **Thermochimica ata**. v. 466, p. 38-48, 2007.
94. RITGER, P. L.; PEPAS, N. A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal Control Release**. v. 5, p. 23-26, 1987.
95. CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGALE, L.; MACHISTE, E. O.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGNAULT. Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. **International Journal of pharmaceuticals**, v. 333, p. 143-151, 2007.

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](#)