



RENORBIO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**BIOPOLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE PARA A APLICAÇÃO NA
ADSORÇÃO/DESORÇÃO DO FÁRMACO AMITRIPTILINA EM MEIO
AQUOSO**

ROOSEVELT DELANO DE SOUSA BEZERRA

TERESINA-PI

2016

ROOSEVELT DELANO DE SOUSA BEZERRA

**BIOPOLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE PARA A APLICAÇÃO NA
ADSORÇÃO/DESORÇÃO DO FÁRMACO AMITRIPTILINA EM MEIO
AQUOSO**

Trabalho submetido ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal Piauí, Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho.

TERESINA-PI

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Campus Universitário "Ministro Petrônio Portella" – Bairro Socopo – Centro de Ciências Agrárias - CCA
Telefone: (86) 3217-3331 – e-mail: renorbio@ufpi.edu.br
CEP 64049-550 – Teresina-PI

FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

ALUNO: ROOSEVELT DELANO DE SOUSA BEZERRA

TÍTULO DO PROJETO: "Biopolímeros Derivados da Celulose para a Aplicação na Adsorção/Dessorção do Fármaco Amitriptilina em Meio Aquoso".

PROFESSOR ORIENTADOR: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho

BANCA EXAMINADORA:

CONCEITO

ASSINATURA

Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho, UFPI
(Presidente)

Satisfatório Edson Cavalcanti da Silva Filho

Profa. Dra. Carla Eiras, UFPI
(Examinadora)

Satisfatório Carla Eiras

Prof. Dr. Geraldo Eduardo da Luz Júnior - UESPI
(Examinador)

Satisfatório Geraldo Eduardo da Luz Júnior

Profa. Dra. Alessandra Braga Ribeiro – UFPI
(Examinadora)

Satisfatório Alessandra B. Ribeiro

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud - UNIARA
(Examinador)

Satisfatório Barud

DATA DA AVALIAÇÃO: 17 de junho de 2016.

HORÁRIO: 14h

LOCAL: Auditório do PPGCM/UFPI.

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Serviço de Processamento Técnico

B574b Bezerra, Roosevelt Delano de Sousa.

Biopolímeros derivados da celulose para a aplicação na adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina em meio aquoso / Roosevelt Delano de Sousa Bezerra. - 2016.
247 f.

Tese (Doutorado em Biotecnologia - RENORBIO) –
Universidade Federal do Piauí, 2016.

“Orientador Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho.”

1. Celulose. 2. Modificação. 3. Amitriptilina. 4. Adsorção. 5. Dessorção. II. Título.

CDD 677.57

DEDICÁTORIA

A **DEUS**, por nunca ter desistido de mim, a **JESUS**, pelo sacrifício único na cruz, e ao **ESPÍRITO SANTO**, pelo seu companheirismo diário...

... A minha mãe **Maria Sousa**, por todos os cuidados, carinhos e conselhos durante toda minha vida. A minha avó **Ester**, por todas as orações e ensinamentos. A minha irmã **Myllenne**, por sempre ter se preocupado e cuidado de mim. A minha tia **Francisca** (*In memorian*), por tudo que me ensinou durante sua vida.

AGRADECIMENTOS

- ✓ A Jesus Cristo, simplesmente, por tudo que fez em minha vida.
- ✓ A toda minha família e em especial: tia Isabel, tio Pereira, Francis Luiz, Luiz Francis, Tarciana, Tatiana e meu padrasto, por todos os momentos alegres vividos e pela união nos momentos de adversidade.
- ✓ Ao Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho por toda sua orientação prestada, pela confiança, pela paciência e por todos os ensinamentos científicos, profissionais e pessoais passados a mim durante o mestrado e agora no doutorado. Meus sinceros agradecimentos, admiração e respeito.
- ✓ A CAPES pela bolsa concedida através do programa PRODOUTORAL.
- ✓ A IFPI pela liberação para a conclusão deste doutorado, em especial aos professores do Curso de Química que me substituíram nas disciplinas durante minha ausência.
- ✓ A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do RENORBIO, ponto focal UFPI, pelo aprendizado e ensinamentos passados durante o curso.
- ✓ Aos colegas de doutorado da turma 2013.1 pela amizade e companheirismo durante o desenvolvimento desta tese, em especial: Paulo Ronaldo, Haroldo Neres, Bernardo, Gian Carlo, Maura Célia e Fátima Maria.
- ✓ Aos colegas de laboratório do LIMAV, pelo suporte e apoio durante o desenvolvimento desta tese, em especial: Alan Icaro, Mateus, Francisco, Lucinaldo, Marcos Pereira, Onaira, Marcus Vinícius, Joaldo, Vaeudo, Alessandra Braga e Profa. Josy.
- ✓ Aos funcionários do LIMAV, por toda ajuda nos mais diversos momentos, em especial: Kelson, Kilson, Luciano, Edgar, Heldeney, Fabrícia, João, Elton e Raimundo.

- ✓ Aos grandes amigos dos tempos de graduação e pós-graduação, pelas discussões científicas e crescimento profissional que vocês me fizeram alcançar: Guilherme Mota, Ewerton Gomes, Gleisson Leal, Régis Casemiro, Igor José, Danilo Gomes, Wallonilson Veras, Ricardo Barbosa, Marco Jadiel, Thalles, Jardel, Jairton Moura e Antônio Cavalcanti.
- ✓ Aos amigos Mhario Eugênio, Jociro Freitas, Robson Cunha, Jalles Arruda, Inácio Herivelto, Ismael e Igor Torres, por todos os momentos de descontração e amizade.
- ✓ Ao meu grande amigo Adonias Almeida Carvalho, pelos incentivos e conselhos científicos, profissionais, espirituais e as mais diversas ajudas em muitos momentos desde 2007. Aqui deixo meu muito obrigado e meu sincero respeito e admiração por você.
- ✓ Aos amigos que me consideram, mas não citei os nomes, mas estão guardados dentro do meu coração.
- ✓ De um modo geral, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse realizado. Meu muito obrigado.

“Em tempos de paz e alegria, sê feliz e aproveita-os bem; quando os maus dias chegarem reflete: DEUS fez tanto um quanto o outro, a fim de que o ser humano não tenha poder de desvendar seu futuro.”

(Eclesiastes Capítulo 7 Versículo 14)

RESUMO

Este trabalho foi realizado com o biopolímero natural celulose, o qual foi modificado quimicamente para a aplicação na adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina (AMI) em meio aquoso. A celulose pura e seus derivados foram caracterizados por IV, DRX, TG/DTG/DSC, MEV, EDS e RMN ^{31}P . A celulose foi modificada pelos seguintes procedimentos sintéticos: (I) modificação com trimetafosfato de sódio, biopolímero PC (6,82% de fósforo incorporado); (II) modificação com ácido fosfórico e tripolifosfato de sódio na presença de ureia, biopolímero CP (7,30% de fósforo incorporado); (III) modificação com (3-aminopropil)trimetoxisilano, biopolímero CSiN (8,16% de silício e 0,48% de nitrogênio incorporados) e (IV) modificação com etilenodiamina na ausência de solvente, biopolímero CN (1,10% de nitrogênio incorporado). O biopolímero puro e seus derivados foram aplicados em estudos de adsorção (variando tempo, pH, temperatura, concentração e força iônica) e dessorção (variando pH e tempo) do fármaco AMI de meio aquoso. Por fim, os dados experimentais foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, de isoterma e termodinâmicos. Os resultados destes experimentos mostraram que os biopolímeros modificados apresentam uma capacidade de adsorção da AMI superior ao biopolímero puro, na qual a temperatura de 298 K o biopolímero puro apresentou uma capacidade máxima de adsorção de $q_e = 20,23 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$ em pH 5, o biopolímero PC em pH 7 de $q_e = 41,02 \pm 0,68 \text{ mg g}^{-1}$, o biopolímero CP em pH 7 de $q_e = 40,52 \pm 0,72 \text{ mg g}^{-1}$, o biopolímero CSiN em pH 7 de $q_e = 57,56 \pm 1,31 \text{ mg g}^{-1}$ e do biopolímero CN em pH 7 de $62,06 \pm 2,10 \text{ mg g}^{-1}$. Diante disso, os biopolímeros modificados se mostraram promissores para a sua utilização como suportes para a adsorção/dessorção de fármacos com estrutura química semelhante a AMI.

Palavras-Chave: Celulose, Modificação, Amitriptilina, Adsorção, dessorção.

ABSTRACT

This work was realized with natural biopolymer cellulose, which was chemically modified for application in adsorption/desorption of the drug amitriptyline (AMI) of the aqueous medium. The pure cellulose and their derivatives were characterized for IR, XRD, TG/DTG/DSC, SEM, EDS, and ^{31}P NMR. The cellulose has been modified by the following procedures: (I) modification with sodium trimetaphosphate, biopolymer PC (6.82% of phosphorus incorporated); modification with phosphoric acid and sodium tripolyphosphate in the presence of urea, biopolymer CP (7.30% of phosphorus incorporated); modification with (3-aminopropyl)trimetoxysilane, biopolymer CSiN (8.16% of silicon and 0.48% of nitrogen incorporated), and (IV) modification with ethylenediamine at absence of solvent, biopolymer CN (1.10% of nitrogen incorporated). The pure biopolymer and their derivatives were applied at study of adsorption (varying time, pH, temperature, concentration, and ionic strength) and desorption (varying pH and time) of the drug AMI from aqueous medium. Finally, the experimental data were adjusted to different kinetics, isotherms and thermodynamic physicochemical models. The results of these experiments showed that the modified biopolymers have a adsorption capacity higher than the pure biopolymer, in which the temperature of 298 K, the pure biopolymer presented a maximum adsorption capacity at pH 5 of $q_e = 20.23 \pm 0.80 \text{ mg g}^{-1}$, the biopolymer PC at pH 7 of $q_e = 41.02 \pm 0.68 \text{ mg g}^{-1}$, the biopolymer CP in pH 7 of $q_e = 40.52 \pm 0.72 \text{ mg g}^{-1}$, the biopolymer CSiN at pH 7 of $q_e = 57.56 \pm 1.31 \text{ mg g}^{-1}$ and of the biopolymer CN at pH 7 of $62.06 \pm 2.10 \text{ mg g}^{-1}$. Therefore, the modified biopolymers showed promising for their use as a support to the adsorption/desorption of drugs with chemical structure similar the AMI.

Keywords: Cellulose, Modification, Amitriptyline, Adsorption, Desorption.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

Figura 1- Estrutura molecular da celulose.....	38
Figura 2- Esquema de preparação da CMC.....	40
Figura 3- (a) Estrutura molecular do corante catiônico azul de metileno. (b) Mecanismo de adsorção do MB na CMC por troca iônica.....	41
Figura 4- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em meio aquoso e os possíveis produtos tautoméricos (a e b) das estruturas da celulose fosfatada.....	43
Figura 5- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em ureia fundida e os possíveis produtos obtidos.....	43
Figura 6- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em ureia utilizando como solvente o DMF.....	44
Figura 7- Mecanismo de troca iônica da celulose fosfatada.....	44
Figura 8- Estrutura molecular do fármaco ranitidina.....	45
Figura 9- Esquema de reação da celulose ou material celulose com anidrido (a) maleico (b) ftálico e (c) succínico.....	46
Figura 10- (a) Estrutura molecular do corante catiônico verde malaquita. (b) possíveis estruturas para a formação do complexo cátion divalente e celulose modificada com anidrido maleico.....	48
Figura 11- Reação de cloração da celulose.....	50
Figura 12- Reação da celulose clorada com etileno-1,2-diamina.....	50
Figura 13- Reação da celulose clorada com orgânica 2-aminometilpiridina.....	51
Figura 14- (a) Esquema proposto de complexação para cátions divalentes com a celulose modificada com 2-aminometilpiridina. (b) Esquema proposto de complexação	

para cátions divalentes com a celulose modificada com etileno-1,2-diamina.....	52
Figura 15- oxidação com periodato de sódio e reação de aminação da celulose nanocristalina.....	53
Figura 16- Estrutura química dos corantes (a) Vermelho ácido GR, (b) Vermelho congo 4BS e (c) Amarelo claro reativo K-4G.....	54
Figura 17- Sulfonação do material celulósico.....	55
Figura 18- (a) Reação de biopolímeros celulósicos com etilenosulfeto. (a) Reação da celulose, contendo grupos amino, com etilenosulfeto.....	56
Figura 19- Reação de incorporação do grupo aminoetanotiol na estrutura da celulose clorada.....	58
Figura 20- Estrutura molecular do corante aniônico vermelho reativo RB (a) e esquema de interação da celulose modificada com o corante aniônico em meio ácido (b) e meio básico (c).....	59

Capítulo 2

Figura 1- Estrutura da amitriptilina (AMI).....	69
Figura 2- Curva de calibração do fármaco AMI.....	72
Figura 3- Varredura da solução de AMI nos pHs em estudo.....	74
Figura 4- Difractogramas de raios-X da C (a) e PC (b).....	81
Figura 5- (I) Curva termogravimétrica (TG) da C (a) e PC (b). (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da C (a) e PC (b).....	82
Figura 6- (I) Espectro de ressonância magnética nuclear ^{31}P (RMN ^{31}P) para a PC. (II) Principais produtos que podem ser produzidos durante a reação de C com P.....	84
Figura 7- Espectro de EDS para a PC.....	85

Figura 8- Ponto de carga zero (pH_{pzc}) do biopolímero C e PC.....	87
Figura 9- Efeito do tempo de contato na adsorção do fármaco AMI no biopolímero C e PC.....	88
Figura 10- Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI no biopolímero C e PC.....	89
Figura 11- (a) Distribuição das microespécies da AMI sob diferentes pHs. (b) Proposta do mecanismo de adsorção do fármaco AMI no biopolímero C. (c) Proposta do mecanismo de adsorção do fármaco AMI no biopolímero PC.....	91
Figura 12- (a) Isotermas de adsorção do fármaco AMI na C, (b) Isotermas de adsorção do fármaco AMI na PC, em diferentes temperaturas.....	93
Figura 13- Efeito da concentração de cloreto de sódio (Força iônica) na adsorção do fármaco AMI na C e PC.....	97
Figura 14- Estudo da dessorção variando o pH da solução do fármaco AMI na C e PC.....	99
Figura 15- Estudo da dessorção variando o tempo da solução do fármaco AMI na C e PC.....	100
Figura 16- (I) Curva termogravimétrica (TG) da C antes (a) e depois (b) da adsorção do fármaco AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da C antes (a) e depois (b) da adsorção.....	101
Figura 17- (I) Curva Termogravimétrica (TG) da PC antes (a) e depois (b) da adsorção do fármaco AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da PC antes (a) e depois (b) da adsorção.....	103

Capítulo 3

Figura 1 - Estrutura molecular da AMI.....	113
Figura 2- Estrutura molecular da celulose.....	114

Figura 3- (a) Esquema proposto para a hidrólise do STPP em H_3PO_4 . (b) Esquema proposto para a reação da celulose com o grupo monofosfatado (I) em ureia fundida e os possíveis produtos obtidos.....	124
Figura 4- DRX da celulose pura (a) e celulose fosfatada (CP) (b).....	125
Figura 5- (I) TG da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b). (II) DTG da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).....	126
Figura 6- DSC da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).....	128
Figura 7- MEV da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).....	129
Figura 8- Espectro de EDS da celulose fosfatada.....	130
Figura 9- Mecanismo proposto para a capacidade de troca iônica (C) da celulose fosfatada.....	131
Figura 10 - Ponto de carga zero, pH_{pzc} , da celulose fosfatada.....	132
Figura 11- Estudo cinético da adsorção da AMI na celulose fosfatada.....	133
Figura 12- Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada.....	135
Figura 13- (I) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs. (II) Distribuição das microespécies da celulose fosfatada no diferentes pHs. (III) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CP.....	136
Figura 14- Efeitos da concentração e temperatura na adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada.....	139
Figura 15- Efeito da concentração de cloreto de sódio (força iônica) na adsorção da AMI no biopolímero CP.....	142
Figura 16- Estudo da variação do pH na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CP.....	143
Figura 17- Estudo da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CP.....	143

Figura 18- TG/DTG do fármaco AMI puro.....144

Figura 19- (I) Curva termogravimétrica (TG) da celulose fosfatada antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da celulose fosfatada antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC da celulose fosfatada antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).....145

Capítulo 4

Figura 1 – Estrutura molecular da amitriptilina.....157

Figura 2 – Esquema de reação proposto para a reação da celulose com (3-aminopropil)trimetoxisilano.....167

Figura 3 – DRXs da Celulose pura (a) e da celulose modificada (CSiN) (b).....168

Figura 4 – Espectro de EDS do biopolímero CSiN.....169

Figura 5 – Espectros de IV da celulose pura (a) e da celulose modificada (b).....171

Figura 6 – Imagens do MEV da celulose pura (a) e celulose modificada (b).....172

Figura 7 – (I) TGs da celulose pura (a) e CSiN (b). (II) DTGs da celulose pura (a) e CSiN (b).....173

Figura 8 – DSCs da celulose pura (a) e CSiN (b).....175

Figura 9 – Ponto de carga zero do biopolímero CSiN.....176

Figura 10 – Efeito do tempo de contato da adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.....177

Figura 11 – Efeito do pH na adsorção da AMI no biopolímero CSiN.....178

Figura 12 - (I) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs. (II) Distribuição das microespécies do biopolímero CSiN no diferentes pHs. (III) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CSiN.....180

Figura 13 – Isotermas de adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN em diferentes temperaturas.....	182
Figura 14 – Efeito da concentração de NaCl na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.....	185
Figura 15 – Estudo da variação do pH na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CSiN.....	186
Figura 16 – Estudo da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CSiN.....	186
Figura 17 - TG/DTG do fármaco AMI puro.....	187
Figura 18 - (I) Curva termogravimétrica (TG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC do biopolímero CSiN antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).	188

Capítulo 5

Figura 1 – Estrutura molecular da AMI.....	201
Figura 2 - DRXs da celulose pura (a) e celulose modificada (b).....	212
Figura 3 - FTIR da celulose pura (a) e celulose modificada (b).....	214
Figura 4 - Gráficos de TG (I) e DTG (II) da celulose pura (a) e celulose modificada (b).....	216
Figura 5 - DSC da celulose pura (a) e celulose modificada (b).....	217
Figura 6 – Imagens de MEV do biopolímero puro (a) e biopolímero CN (b).....	218
Figura 7 – Mecanismos de reações propostos para a reação da celulose com etilenodiamina e seus possíveis produtos formados.....	219

Figura 8 – Dímero da celulose (a), etilenodiamina (b), estados de transição (TS _A e TS _B) e produtos (P _A e P _B).....	220
Figura 9 – Perfil de energia para a reação da celulose com etilenodiamina.....	222
Figura 10 – IRC para a reação da celulose com etilenodiamina, caminho (a) e caminho (b).....	222
Figura 11 – Figura do ponto de carga zero do biopolímero CN.....	225
Figura 12 – Efeito do tempo de contato na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.....	226
Figura 13 – (I) Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN. (II) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs.....	227
Figura 14 - (I) Distribuição das microespécies do biopolímero CN no diferentes pHs. (II) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CN.....	228
Figura 15 – Efeito da concentração e temperatura na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.....	230
Figura 16 – Efeito da concentração de NaCl na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.....	234
Figura 17 – Efeito da variação do pH da solução na dessorção do fármaco AMI pelo biopolímero CN.....	235
Figura 18 – Efeito da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI pelo biopolímero CN.....	236
Figura 19 - Curvas de TG e DTG do fármaco AMI puro.....	237
Figura 20 - (I) Curva termogravimétrica (TG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC do biopolímero CSiN antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).	238

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 1- Biopolímeros modificados com trimetafosfato de sódio e suas condições para cada reação.....80

Tabela 2- Análise de EDS para C e PC.....86

Tabela 3- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI nos biopolímeros C e PC na temperatura de 298 K, e em pH natural.....89

Tabela 4- Parâmetros obtidos com os modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero C nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 5 e tempo de saturação de 150 min e no biopolímero PC nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 240 min.....95

Tabela 5- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI nos biopolímeros C e PC.....96

Capítulo 3

Tabela 1- Análise de EDS para celulose pura e fosfatada.....130

Tabela 2- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada na temperatura de 298 K, e em pH natural.....134

Tabela 3- Parâmetros obtidos com os modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CP nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 150 min.....140

Tabela 4- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CP.....141

Capítulo 4

Tabela 1- Análise de EDS para o biopolímero puro e CSiN.....	169
Tabela 2- Análise elementar do biopolímero puro e CSiN com as porcentagens de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) do biopolímero, e os respectivos números de mols.....	170
Tabela 3- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN na temperatura de 298 K, e em pH natural.....	178
Tabela 4- Parâmetros obtidos com os modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 240 min.....	183
Tabela 5- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.....	184

Capítulo 5

Tabela 1- Porcentagem de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) do biopolímero, e respectivos números de mols do biopolímero puro e CN.....	213
Tabela 2- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN na temperatura de 298 K, e em pH natural.....	226
Tabela 3- Parâmetros obtidos com os modelos de isothermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 300 min.....	232
Tabela 4- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.....	233

LISTA DE ABREVIATURAS

CMC – Carboximetilcelulose

MB – Corante catiônico azul de metileno

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMF – N,N-dimetilformamida

DMA – Dimetilacetamida

HSAB – Princípio de ácido/base mole/duro

pH_{pzc} – Ponto de carga zero

PC – Celulose fosfatada

C – Celulose microcristalina pura

P – Trimetafosfato de sódio

DRX – Difração de Raios-X

TG – Análise termogravimétrica

DTG – Derivada termogravimétrica

RMN ³¹P – Ressonância magnética nuclear de ³¹P

EDS – Espectrometria de energia dispersiva de Raios-X

AMI – Amitriptilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

pH_i – pH inicial

pH_f – pH final

q – Capacidade de adsorção do adsorvente em mg g⁻¹

V – Volume da solução do fármaco em L

C_0 – Concentração inicial da solução do fármaco em mg L^{-1}

C_f – Concentração final da solução do fármaco em mg L^{-1}

m – Massa do adsorvente em g

UV/Vis – Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta/visível

λ – Comprimento de onda em nm

$q_{e(\text{exp ou cal})}$ – Quantidade adsorvida do fármaco no equilíbrio em mg g^{-1}

q_t – Quantidade adsorvida no tempo t em mg g^{-1}

K_1 – Constante de velocidade de adsorção de pseudo-primeira ordem em min^{-1}

K_2 – Constante de velocidade de adsorção de pseudo-segunda ordem em $\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$

h – Taxa inicial de adsorção em $\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$

D – Coeficiente de difusão dentro de um adsorvente sólido

r – Raio da partícula

K_{id} – Constante de difusão intrapartícula em $\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$

C – Constante relacionada com a resistência a difusão

C_e – Concentração de equilíbrio da solução do fármaco em mg L^{-1}

b – Constante de proporcionalidade que engloba a constante de equilíbrio no modelo de Langmuir

q_{max} – Quantidade máxima de fármaco que pode ser adsorvida em mg g^{-1}

R_L – fator de separação adimensional

C_e – Concentração de equilíbrio mais alta em mg L^{-1}

K_f – Constante relacionada com a capacidade de adsorção

n – Constante relacionada com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção

n_T – Indica, quantitativamente, a reatividade dos sítios energéticos do material

K_T – Constante que engloba a constante de equilíbrio

ΔG° – Energia livre de Gibbs

ΔH° – Entalpia

ΔS° – Entropia

R – Constante dos gases em $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$

T – Temperatura em K

K_e – Constante de equilíbrio à temperatura T

$\%D$ – porcentagem de dessorção/liberação do fármaco

D – quantidade dessorvida do fármaco na solução em mg L^{-1}

pK_a – Logaritmo negativo da constante de dissociação

R^2 – Coeficiente de correlação

CP – Celulose fosfatada

CSiN – Celulose modificada com (3-aminopropil)trimetoxisilano

CN – Celulose modificada com etilenodiamina

CsOrT – Compostos Orgânicos Traços

$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ – Ureia

$\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ – Tripolifosfato de sódio

DSC – Calorimetria Explanatória Diferencial

STPP - Tripolifosfato de sódio

C – Capacidade de troca iônica

IC – Índice de Cristalinidade

IV – Espectrometria de Absorção na Região do Infravermelho

MEV – microscopia Eletrônica de Varredura

FTIR - Espectrometria de Absorção na Região do Infravermelho

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	31
REFERÊNCIAS	34
CAPÍTULO 1: Funcionalização química de materiais celulósicos: principais reações e aplicações na remoção de contaminantes em meio aquoso	35
Resumo	36
Abstract	37
1. Introdução	38
2. Modificações e aplicações na remoção de contaminantes	39
2.1 Carboximetilação.....	39
2.2 Fosfatação.....	42
2.3 Acilação.....	45
2.4 Aminação.....	49
2.5 Sulfonação.....	54
3. Conclusão	60
Agradecimentos	60
Referências	60
CAPÍTULO 2: Desenvolvimento de uma nova celulose fosfatada para a aplicação como um eficiente biopolímero para a incorporação/liberação do fármaco amitriptilina	65
Resumo	66
Abstract	67

1. Introdução	68
2. Materiais e métodos	70
2.1 Materiais.....	70
2.2 Síntese da celulose fosfatada.....	71
2.3 Adsorção do fármaco.....	71
2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	71
2.3.2 Influência do tempo.....	71
2.3.3 Influência do pH.....	74
2.3.4 Isotermas de adsorção.....	75
2.3.5 Força iônica.....	77
2.4 Dessorção (liberação) do fármaco.....	77
2.5 Caracterizações.....	78
3. Resultados e discussão	79
3.1 Caracterizações.....	80
3.2 Adsorções.....	86
3.2.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	86
3.2.2 Estudo cinético.....	87
3.2.3 Estudo do pH.....	89
3.2.4 Estudo da concentração e temperatura.....	93
3.2.5 Força iônica.....	97
3.3 Dessorção/liberação.....	98
3.4 Interação fármaco/biopolímero.....	100

4. Conclusões	104
Agradecimentos	105
Referências	105
CAPÍTULO 3: Novo biopolímero fosfatado derivado da celulose para a aplicação como um suporte para a adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina em meio aquoso	109
Resumo	110
Abstract	111
1. Introdução	112
2. Materiais e métodos	115
2.1 Materiais.....	115
2.2 Modificação da celulose.....	115
2.3 Capacidade de troca iônica.....	115
2.4 Adsorção do fármaco.....	116
2.4.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	116
2.4.2 Estudo do tempo.....	117
2.4.3 Estudo do pH.....	118
2.4.4 Estudo da concentração e temperatura.....	119
2.4.5 Força iônica.....	121
2.5 Dessorção.....	121
2.6 Caracterizações.....	123
3. Resultados e discussão	123
3.1 Caracterizações.....	124

3.2 Determinação da capacidade de troca iônica.....	131
3.3 Ensaio de Adsorção.....	132
3.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	132
3.3.2 Estudo cinético.....	133
3.3.3 Estudo do pH.....	135
3.3.4 Estudo da concentração e temperatura.....	138
3.3.5 Força iônica.....	141
3.4 Dessorção.....	142
3.5 Interação fármaco/biopolímero.....	144
4. Conclusões.....	147
Agradecimentos.....	148
Referências.....	148
CAPÍTULO 4: Modificação química da celulose com (3-aminopropil)trimetoxissilano para a aplicação na remoção/liberação do fármaco amitriptilina em meio aquoso.....	154
Resumo.....	155
Abstract.....	156
1. Introdução.....	157
2. Materiais e métodos.....	159
2.1 Materiais.....	159
2.2 Modificação química da celulose com (3-aminopropil)trimetoxissilano.....	159
2.3 Adsorção.....	160
2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	160

2.3.2 Influência do tempo.....	160
2.3.3 Influência do pH.....	162
2.3.4 Estudo da concentração e temperatura.....	162
2.3.5 Força iônica.....	165
2.4 Dessorção.....	165
2.5 Caracterizações.....	166
3. Resultados e discussão.....	167
3.1 Caracterizações.....	167
3.2 Adsorção.....	175
3.2.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	175
3.2.2 Cinética de adsorção.....	176
3.2.3 Estudo do pH.....	178
3.2.4 Estudo da concentração e temperatura.....	181
3.2.5 Força iônica.....	184
3.3 Dessorção.....	185
4.3 Interação biopolímero/fármaco.....	187
4. Conclusões.....	190
Agradecimentos.....	191
Referências.....	191
CAPÍTULO 5: Celulose ancorada com etilenodiamina para a utilização como bioadsorvente na adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina em meio aquoso.....	197
Resumo.....	198

Abstract	199
1. Introdução	200
2. Materiais e métodos	202
2.1 Materiais.....	202
2.2 Modificação química da celulose com etilenodiamina.....	202
2.3 Adsorção.....	203
2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	203
2.3.2 Influência do tempo.....	203
2.3.3 Influência do pH.....	205
2.3.4 Estudo da concentração e temperatura	206
2.3.5 Força iônica.....	208
2.4 Dessorção.....	208
2.5 Caracterizações.....	209
2.6 Métodos computacionais.....	210
3. Resultados e discussão	211
3.1 Caracterizações.....	211
3.2 Mecanismo de reação e cálculos teóricos.....	219
3.3 Ensaio de adsorção.....	223
3.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc}).....	223
3.3.2 Estudo do tempo.....	224
3.3.3 Estudo do pH.....	226
3.3.4 Estudo da concentração e temperatura.....	230

3.3.5 Força iônica.....	233
3.4 Dessorção.....	234
3.5 Interação fármaco/biopolímero.....	236
4. Conclusões.....	239
Agradecimentos.....	240
Referências.....	240

APRESENTAÇÃO

A ocorrência e o destino de produtos farmacêuticos e os produtos de cuidados pessoais em corpos de água têm causado crescente preocupação ambiental por suas possíveis ameaças a ambientes aquáticos e a saúde humana. Recentemente, uma importante classe de fármacos tem recebido atenção, os medicamentos psiquiátricos. Tais medicamentos compreendem os fármacos comumente prescritos como ansiolíticos, sedativos, antidepressivos - inibidores da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos e outros. Estes fármacos têm a aptidão para afetar o sistema nervoso central e perturbar a sinalização neuroendócrina. A alteração dos padrões de reprodução em organismo aquáticos não-alvo é um bom exemplo para ilustrar os possíveis efeitos adversos em organismos de teste, refletindo, assim, o modo de ação específico destes produtos farmacêuticos [1].

Medicamentos psiquiátricos têm sido detectados em águas residuais provenientes de hospitais, bem como nos efluentes das estações de tratamento de águas residuais municipais. Os resíduos farmacêuticos não podem ser totalmente eliminados durante o tratamento do esgoto e são, portanto, descarregados em águas receptoras. Além disso, produtos farmacêuticos psiquiátricos, também, foram encontrados em águas superficiais (diazepam - 53 ng L⁻¹ em rios alemães, fluoxetina - 12 ng L⁻¹ em águas superficiais dos EUA, nordazepam - 2,4 ng L⁻¹ em águas superficiais da França, entre outros). Estes medicamentos foram encontrados, também, em água potável. Por exemplo, a amitriptilina foi encontrada na concentração de 1,4 ng L⁻¹ em água potável na França [1].

Neste contexto, procura-se um processo de tratamento de efluente eficiente na remoção destes fármacos de meio aquoso, a fim de que se possa purificar as águas residuais tanto para o consumo humano, quanto para que os organismos aquáticos não venham a ser afetados pela presença dos fármacos em seu habitat. Tipicamente, as águas residuais são tratadas usando floculação, cloração, biodegradação, oxidação por ozônio, resinas de troca iônica, tratamento aeróbico ou anaeróbico, tratamento eletroquímico, membranas de filtração e métodos de adsorção. Dentre estes processos, a adsorção é o método mais popular, devido a sua eficácia, simplicidade do processo e os

produtos que podem ser gerados, após a adsorção, não serem perigosos ao meio ambiente [2,3].

As propriedades dos adsorventes desempenham um papel-chave na capacidade de adsorção. Por esta perspectiva, grande atenção tem sido focada no desenvolvimento de novos adsorventes com alta seletividade, custo-eficácia e alta capacidade. A celulose, um dos biopolímeros mais abundantes da natureza, tem recebido grande atenção como matriz adsorvente, devido a sua hidrofilicidade, biocompatibilidade e abundância na natureza. Hoje em dia, os biopolímeros derivados da celulose têm sido amplamente estudados, como por exemplo, a celulose modificada com grupos amidoxina por reação de eterificação, a qual foi utilizada como adsorvente para os metais Cu (II) e Ni (II) [4]. Os nanocristais de celulose obtidos pela hidrólise ácida da celulose, extraída de algas verdes, *Ulva lactuca*, se mostrou eficiente na adsorção do antibiótico tetraciclina [5]. Dentre as diversas pesquisas relacionadas a aplicação da celulose e seus derivados na remoção de contaminantes de meio aquoso, não se encontra, na literatura, trabalhos relacionados com a utilização da celulose e seus derivados na adsorção do antidepressivo amitriptilina.

A amitriptilina (AMI) (Fig.1) é um antidepressivo tricíclico amplamente utilizado no tratamento de pacientes com depressão e ansiedade. Em altas concentrações no corpo humano pode ser cardiotoxico. Somente na Inglaterra foram consumidos 5,9 toneladas de AMI no ano 2000. O uso extensivo de AMI e sua persistência em temperatura ambiente resultou em sua detecção, em águas residuais, de escoamento superficiais e de efluentes em estações de tratamento de esgoto, com concentrações no intervalo de 0,5-2,1 ng L⁻¹. Além disso, há uma considerável falta de conhecimento sobre o destino ambiental de uma grande quantidade de fármacos psiquiátricos, incluindo a AMI, e mais pesquisas sobre este tema se fazem necessárias [6,7].

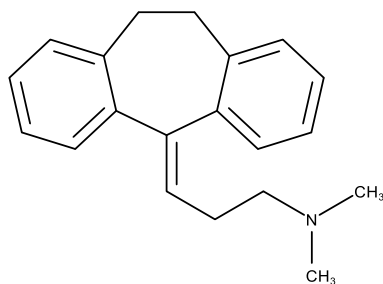


Figura 1- Estrutura química da amitriptilina (AMI).

O presente trabalho foi dividido em 5 capítulos, sendo o Capítulo 1 constituído de uma revisão da literatura com as principais modificações químicas (carboximetilação, fosfatação, acilação, aminação e sulfonação) da celulose e suas aplicações na remoção de contaminantes (metais, corantes e fármacos) de meio aquoso. Nos Capítulos 2, 3, 4 e 5 foram desenvolvidos artigos científicos da síntese de biopolímeros derivados da celulose: (I) modificação com trimetafosfato de sódio, (II) modificação com ácido fosfórico e tripolifosfato de sódio na presença de ureia, (III) modificação com (3-aminopropil)trimetoxisilano e (IV) modificação com etilenodiamina na ausência de solvente. O biopolímero puro e seus derivados foram aplicados em estudos de adsorção (variando tempo, pH, temperatura, concentração e força iônica) e dessorção (variando pH e tempo) do fármaco AMI de meio aquoso. Por fim, os dados experimentais foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, isoterma e termodinâmicos.

REFERÊNCIAS

- [1] M. Wu.; J. Xiang.; C. Que.; F. Chen.; G. Xu. (2015). Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China. *Chemosphere*, vol. 138, p. 486-493.
- [2] G. Jaria.; V. Calisto.; M. V. Gil.; M. Otero.; V. I. Esteves. (2015). Removal of fluoxetine from water by adsorbent materials produced from paper mill sludge, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 448, p. 32-40.
- [3] K. B. Tan.; M. Vakili.; B. A. Horri.; P. E. Poh.; A. Z. Abdullah.; B. Salamatinia. (2015). Adsorption of dyes by nanomaterials: Recent developments and adsorption mechanisms, *Separation and Purification Technology*, Vol. 150, p. 229-242.
- [4] Z. Dong.; J. Liu.; W. Yuan.; Y. Yi.; L. Zhao. (2016). Recovery of Au (III) by radiation synthesized aminomethyl pyridine functionalized adsorbents based on cellulose, *Chemical Engineering*, Vol. 283, p. 504-513.
- [5] M. Rathod.; S. Haldar.; S. Basha. (2015). Nanocrystalline cellulose for removal of tetracycline hydrochloride from water via biosorption: Equilibrium, kinetic and thermodynamic, *Ecological Engineering*, Vol. 84, p. 240-249.
- [6] Y.L. Tsai.; P.H. Chang.; Z.Y. Gao.; X.Y. Xu.; Y.H. Chen.; Z. H. Wang.; X. Y. Chen.; Z. Y. Yang.; T.H. Wang.; J. S. Jean.; Z. Li.; W. T. Jiang. (2016). Amitriptyline removal using palygorskite clay, *Chemosphere*, Vol. 155, p. 292-299.
- [7] D. W. Lee.; J. Flint.; T. Morey.; D. Dennis.; R. Partch.; R. Baney. (2005). Aromatic-aromatic interaction of amitriptyline: implication of overdose drug detoxication, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 94, p. 292-299.

CAPÍTULO 1

Funcionalização Química de Materiais Celulósicos: Principais Reações e aplicações na remoção de contaminantes de meio aquoso

Roosevelt D.S. Bezerra - Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí - *Campus Teresina Central*, Teresina, Brasil, rooseveltdsb@ifpi.edu.br.

Paulo R.S. Teixeira - Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí - *Campus Teresina Zona Sul*, Teresina, Brasil.

Ana S.N.M. Teixeira - Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí - *Campus Angical*, Angical, Brasil.

Carla Eiras - Universidade Federal do Piauí – *LIMAV*, Teresina, Brasil.

Josy A. Osajima - Universidade Federal do Piauí – *LIMAV*, Teresina, Brasil.

Edson C.Silva Filho - Universidade Federal do Piauí – *LIMAV*, Teresina, Brasil.

Resumo

A celulose é o biopolímero mais abundante do mundo e apresenta uma grande variabilidade química devido a presença de diversos grupos hidroxilas. Estes grupos hidroxilas permitem a modificação da superfície deste biopolímero, com a inserção de diversos grupos químicos, que modificam as características da celulose. Este biopolímero natural e seus derivados têm sido muito utilizados como adsorventes de diversos contaminantes de meio aquoso, devido a sua degradabilidade e variabilidade química. Sendo assim, o presente trabalho tem por objetivo, fazer uma revisão da literatura sobre as mais diversas reações químicas na superfície da celulose ou materiais celulósicos (incorporação de carboximetil, fósforo, carboxila, amina e enxofre), apresentado as principais características das reações, e mostrando as suas aplicações na adsorção de contaminantes de meio aquoso (metais, corantes e fármacos), situando as principais interações entre o biopolímero e o contaminante.

Abstract

The cellulose is the most abundant biopolymer in the world and presents a higher chemical variability for presence of several hydroxyl groups. These hydroxyl groups allow surface modification of biopolymers, with insertion of several chemical groups which change cellulose characteristics. This natural biopolymer and its derivatives have been used a lot as adsorbent, from several contaminants of aqueous medium due to chemical degradability, and variability. Therefore, this chapter has the objective to review the literature about several cellulose surfaces or cellulosic material (incorporation of carboxymethyl, phosphorus, carboxyl, amines, and sulfur), presenting the main characteristics of reactions and showing its adsorption in application of aqueous medium (metals, dyes, and drugs), locating the main interactions between the biopolymer and the contaminant.

1.0 Introdução

A celulose (Figura 1) é o polissacarídeo natural mais abundante da terra, sendo o principal componente estrutural das paredes celulares das plantas e algas. A celulose é formada a partir das unidades repetidas de D-glicose, as quais são ligadas por meio de ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow4)$. Este polissacarídeo natural tornou-se um dos biopolímeros mais utilizados devido às suas propriedades físicas, estruturais e sua biocompatibilidade. Estas propriedades surgem das interações múltiplas de hidrogênio, que resultam em um polímero semicristalino, contendo regiões cristalinas altamente estruturadas, e, também, em materiais com alta resistência a tração [1].

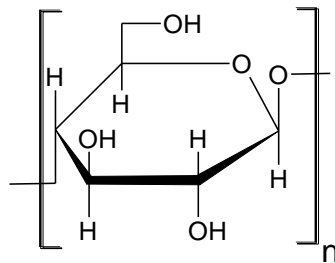


Figura 1- Estrutura molecular da celulose.

A celulose é obtida principalmente a partir de quatro recursos: florestais, culturas agrícolas, industriais e de resíduos animais. A biomassa que é obtida a partir de todas as fontes contém três componentes principais: celulose, hemicelulose e lignina, com as porcentagens dos componentes dependendo fortemente da fonte de obtenção. Assim, a biomassa tem que ser extraída e processada a fim de separar os diferentes componentes e isolar a celulose [1].

A celulose possui uma grande quantidade de grupos hidroxilas, que podem se ligar a diversos grupos funcionais por meio de uma variedade de modificações químicas [2]. Estas modificações químicas provocam a formação de ligações covalentes através da interação entre o agente modificador e os centros ativos da superfície sólida, onde a inserção de moléculas orgânicas, na superfície do suporte sólido, confere propriedades vantajosas e adicionais que diferem do suporte original [3].

Os derivados da celulose, modificados por diversas reações químicas, apresentam outras formas de aplicações em diferentes campos. Entre estas possibilidades, pode-se destacar a utilização dos derivados celulósicos na remoção de contaminantes de meio aquoso, como por exemplo, a celulose bacteriana modificada com dietilenotriamina a qual foi aplicada na adsorção de Cu (II) e Pb (II) [4]. A modificação da celulose com aminoetanotiol foi mais eficiente na adsorção do corante vermelho reativo RB [3] do que a celulose pura [5]. A celulose fosfatada apresentou uma maior capacidade de adsorção do fármaco ranitidina [6] do que a celulose pura [7]. Tanto a celulose bacteriana fosfatada quanto a celulose bacteriana contendo sal quaternário de amônio se mostraram eficientes na adsorção de proteínas [4].

Sendo assim, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as principais reações químicas na superfície dos materiais celulósicos e suas aplicações na remoção de contaminantes de meio aquoso.

2.0 Modificações e aplicações na remoção de contaminantes

2.1. Carboximetilação

A carboximetilcelulose de sódio (CMC) é um polieletrólito formado quando o ácido cloroacético, ou o seu sal sódico, reage com a celulose alcalina. A CMC é um copolímero de duas unidades: β -D-glicose e sal β -D-glicopirranose 2-O-(carboximetil)-monossódico, distribuídos não aleatoriamente ao longo da macromolécula, que são ligadas através de ligações β -1,4-glicosídicas [8].

A CMC é utilizada em muitos campos industriais, tais como: na indústria de alimentos, como espessante ou modificador de viscosidade para estabilizar emulsões, na indústria de petróleo, como ingrediente de lama de perfuração. Além disso, é um constituinte de muitos produtos, como detergentes, pasta de dentes, tintas a base de água, dimensionamento têxtil e vários produtos do papel. Recentemente, A CMC tem sido aplicada no estudo da síntese verde e estabilização de nanopartículas de prata [9].

A síntese da CMC é dividida em duas etapas: (I) alcalinização e (II) eterificação. Na etapa (I), a celulose é dispersa em uma solução de hidróxido de sódio e etanol. Na

etapa (II) o cloroacetato de sódio é adicionado a solução, e a mistura é agitada a 353 K, conforme mostra a Figura 2 [9,10,11].

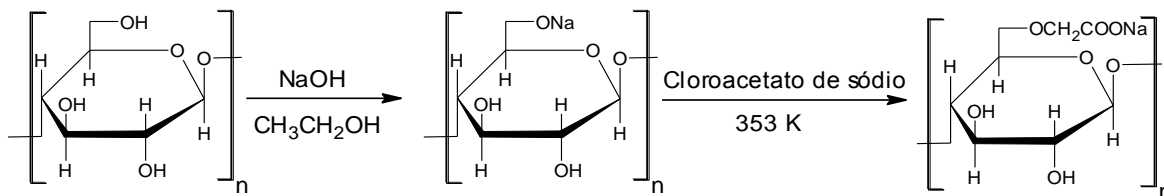


Figura 2- Esquema de preparação da CMC.

Após a introdução dos grupos carboximetil, a celulose apresenta um caráter aniônico e ocorre um aumento na sua solubilidade em água [12]. Esta carboximetilação muda completamente a carga elétrica da superfície da celulose, transformando-a em um permutador de íons, sendo que o aumento da quantidade de grupos carboximetil promove, também, o aumento do valor do potencial zeta na CMC em relação à celulose pura [10]. Essas novas características adquiridas pela celulose, após a carboximetilação, são extremamente importantes na sua aplicação na remoção de contaminantes de meio aquoso, pois o processo de adsorção é extremamente influenciado pelas interações que podem ocorrer entre o adsorbato e adsorvente, e estas interações podem ser influenciadas pelo pH do meio [5,6,7].

Por exemplo, no estudo da remoção do corante catiônico azul de metileno (MB) (Figura 3 (a)), o pH inicial é um fator importante no processo de adsorção na CMC. Em condições ácidas, o grupo carboximetil da CMC está protonado, já que ocorre uma permuta de íons ($-\text{CH}_2\text{COONa}$ transformando-se em $-\text{CH}_2\text{COOH}$), logo a adsorção do MB é desfavorecida. Em condições alcalinas, o grupo carboximetil está totalmente desprotonado ($-\text{CH}_2\text{COO}^-$), favorecendo, assim, a adsorção do corante MB. Estes resultados indicam que o mecanismo de adsorção do MB na CMC ocorre por reações de troca iônica, conforme mostra a Figura 3 (b) [11].

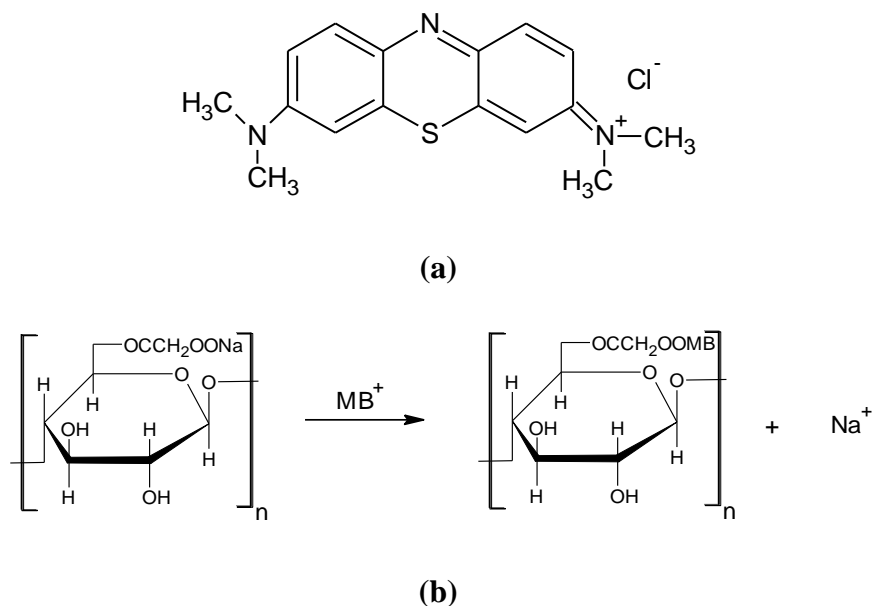


Figura 3- (a) Estrutura molecular do corante catiônico azul de metileno. (b) Mecanismo de adsorção do MB na CMC por troca iônica.

A adsorção do metal estrôncio (II) (Sr^{2+}) na CMC se mostrou eficiente e dependente do pH. A permuta catiônica é a principal razão para a adsorção dos íons $\text{Sr}(\text{II})$ nos grupos carboximetil da CMC. Quando o pH é muito ácido, pH inferior a 2,0, o excesso dos íons H^+ irão competir com os íons $\text{Sr}(\text{II})$ para se combinar com os grupos $-\text{COO}^-$, conforme mostra a Eq.1. Assim, a medida que o pH do meio aumentar, ocorrerá um aumento na hidrólise do polímero e, conseqüentemente, aumentará a quantidade de sítios disponíveis para interagirem com os íons $\text{Sr}(\text{II})$ [13].



A adsorção do $\text{Sr}(\text{II})$ na CMC é fortemente influenciada pela força iônica do meio. A medida que a concentração de KCl aumenta, a força iônica da solução aumenta e, a adsorção do íon $\text{Sr}(\text{II})$ na CMC diminui. O efeito da força iônica pode ser explicado por dois fatores: (I) apesar da presença do KCl no sistema de adsorção poder melhorar a atração eletrostática entre os grupos $-\text{COO}^-$ da CMC e os íons $\text{Sr}(\text{II})$, os íons K^+ destroem a ligação iônica entre os grupos $-\text{COO}^-$ e os íons $\text{Sr}(\text{II})$, semelhante aos íons H^+ (Eq.2), (II) o aumento da afinidade entre o KCl e água após a adição de KCl diminui a mobilidade do metal, o que provoca a diminuição na adsorção [13].



2.2 Fosfatação

A incorporação química de fosfato na estrutura da celulose altera significativamente as suas propriedades, já que o biopolímero sintetizado passa a apresentar as características do grupo fosfato. Este biopolímero fosfatado é utilizado na indústria têxtil como um retardador de chamas a base de celulose. Ela, também, é utilizada como um biopolímero para o tratamento de doenças relacionadas ao transporte de íons cálcio [6].

Dada a importância dos grupos fosfato, muitos métodos para a fosforilação da celulose têm sido desenvolvidos, quer pela reação com os grupos hidroxilas livre nas posições C2, C3 ou C6 ou por deslocamento de um grupo éster ou éter já presente na celulose. Estes últimos são geralmente utilizados em reação química homogênea utilizando reagentes tóxicos e principalmente solventes orgânicos que promovem a ruptura parcial ou total das fibras da celulose. A síntese dos derivados fosfatados da celulose tem sido realizada em vários solventes [dimetil sulfóxido (DMSO)-metilamina, DMAc-LiCl, SO₃-triethylamina, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, N,N-dimetilformamida (DMF)-N₂O₂, paraformaldeído, trimetilclorosilano-DMF, ureia fundida ou aquosa-NaOH] com diversos compostos contendo fósforo (ácidos fosfórico e fosfínico, oxiacidos de fósforo, pentóxido de fósforo, amidofosfatos, derivados alquila ou arila do ácido fosforoso) [14].

O ácido fosfórico (H₃PO₄) é o principal precursor de fosfato utilizado nas reações de fosforilação da celulose. A reação utilizando o ácido fosfórico, como precursor de fosfato, pode ser realizada de duas maneiras (heterogeneamente e homogeneamente), e dependendo do caminho seguido na reação serão produzidos produtos fosfatados diferentes [14,15].

A reação da celulose com ácido fosfórico em meio aquoso (heterogeneamente) é realizada através da adição do H₃PO₄ (85%) em um sistema contendo apenas a celulose. A temperatura do sistema é elevada até 373 K e deixado por 30 min, conforme mostra a Figura 4. Nesta reação, o ácido fosfórico é ligado à cadeia da celulose sob a forma de um grupo ácido de fosfato, por uma ligação éster, através das reações do grupo hidroxila da celulose. O produto formado nesta reação também estabelece um equilíbrio

tautomérico, devido à presença dos átomos de hidrogênio diretamente ligados ao fósforo, como pode ser visto na Figura 4 (a e b) [14].

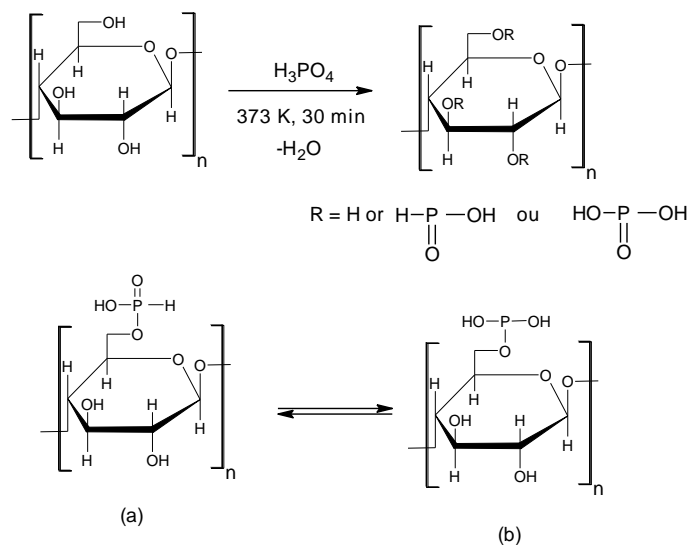


Figura 4- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em meio aquoso e os possíveis produtos tautoméricos (a e b) das estruturas da celulose fosfatada.

Já a reação da celulose com ácido fosfórico em ureia fundida (homogeneamente) é realizada, inicialmente, fundindo a ureia a 413 K. Em seguida, adiciona-se a suspensão de celulose, água e ácido fosfórico. A reação é continuada por 30 min a uma temperatura de 423 K, de acordo com a Figura 5. Nesta reação, o ácido fosfórico pode formar, além das estruturas acima mencionadas (Figura 4 (a e b)), produtos de ésteres dissustituído e trissustituído de celulose [14].

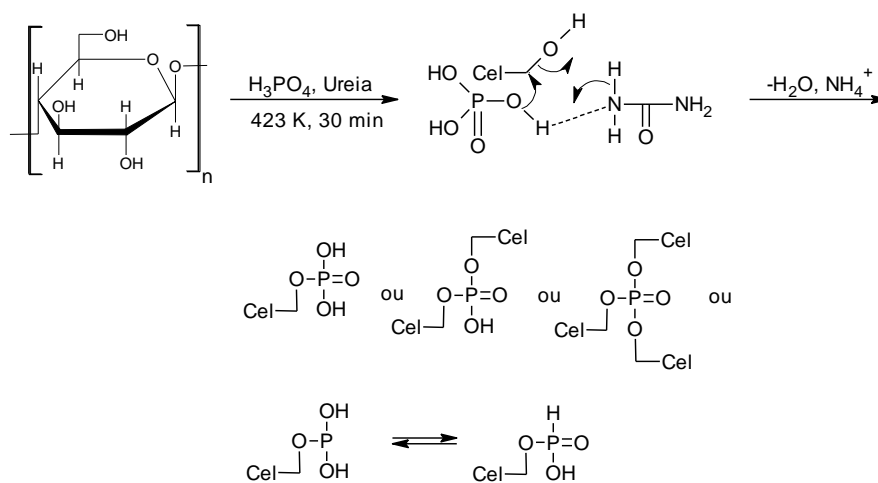


Figura 5- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em ureia fundida e os possíveis produtos obtidos.

A fosforilação da celulose, utilizando ácido fosfórico e ureia, pode ser realizada, também, utilizando como solvente o DMF. Nesta reação, inicialmente, coloca-se a celulose em contato com o DMF e a ureia. Após 1 hora, adiciona-se o ácido fosfórico e a mistura é agitada por 4 horas a uma temperatura de 403 K. Os produtos desta reação são a celulose monofosfatada e água, como mostra a Figura 6 [16,17].

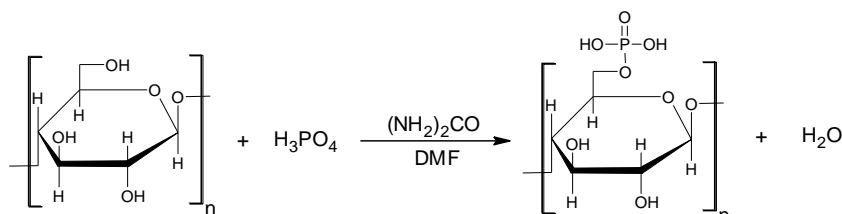


Figura 6- Esquema da reação de fosforilação da celulose com H_3PO_4 em ureia utilizando como solvente o DMF.

A fosforilação da celulose aumenta a capacidade de troca iônica da celulose, pois a introdução dos grupos fosfatos na estrutura promove o aumento dos sítios ativos. Esta característica foi observada através da adição dos adsorventes celulósicos [palha de arroz (37,4% de celulose, 44,9% de hemi-celulose, 4,9% de lignina e 13,1% de cinzas) e palha de arroz fosfatada] em contato com uma solução 1 mol L^{-1} de NaCl. A reação de permuta iônica ocorre pela substituição dos H^+ dos adsorventes pelo Na^+ presente na solução, gerando HCl em solução, conforme mostra a Figura 7 [18].

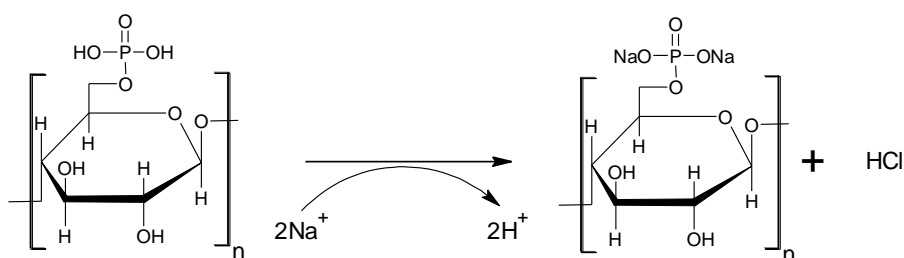


Figura 7- Mecanismo de troca iônica da celulose fosfatada.

A capacidade de troca iônica da celulose fosfatada é extremamente importante para sua aplicação na adsorção de metais pesados em meio aquoso. Estudos mostraram que a celulose bacteriana não apresenta capacidade de adsorção dos metais lantanídeos (La^{3+} , Sm^{3+} e Ho^{3+}), por outro lado, a celulose bacteriana fosfatada apresenta capacidade de adsorção destes metais. Este processo de adsorção é influenciado pelo pH do meio, já que adsorção dos metais é realizada em meio ácido. Esta dependência do pH

na adsorção, sugere que o mecanismo de adsorção é de permuta catiônica. Além disso, a celulose bacteriana fosfatada apresenta alta capacidade de adsorção de íons lantanídeos “ácido duro”, baseado na elevada afinidade do grupo ácido fosfórico “base dura” pelo princípio ácido base duro mole (HSAB) [16].

A celulose fosfatada se mostrou, também, eficiente na remoção do fármaco ranitidina (Figura 8). Estudos mostraram que após a reação de fosfatação houve um aumento da carga negativa da celulose, devido à presença dos grupos fosfatos, fazendo com que a adsorção do fármaco ranitidina fosse maior na superfície da celulose modificada do que na superfície da celulose pura. O mecanismo de adsorção da ranitidina na superfície da celulose fosfatada ocorre através de interações eletrostáticas, onde a carga negativa dos grupos fosfato interage com a carga positiva presente no nitrogênio do fármaco. Este mecanismo de adsorção é influenciado pelo pH do meio, já que os íons H^+ podem interagir com os sítios negativos da celulose fosfatada, por estes serem menores que o fármaco, impedindo assim, que o fármaco interaja com a celulose fosfatada. Do mesmo modo, os íons OH^- podem interagir com os sítios positivos do fármaco, impedindo a interação do fármaco com a celulose fosfatada, pelo mesmo motivo citado acima [6,7].

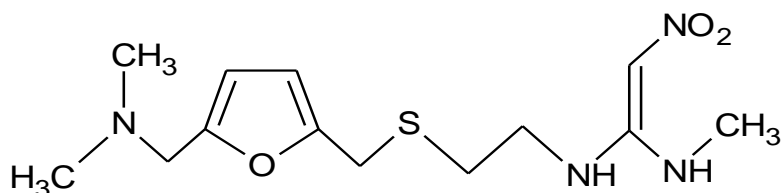


Figura 8- Estrutura molecular do fármaco ranitidina.

2.3. Acilação

A acilação com anidridos orgânicos cíclicos de cinco membros é uma reação bem estabelecida que envolve a princípio, todos os três grupos hidroxila da unidade da celulose (que atuam como nucleófilos), para se obter um éster estável e grupos reativos de ácido carboxílicos. Na utilização prática, estes processos de acilação são empregados em revestimentos, cosméticos, nas indústrias farmacêuticas e de alimentos, como membranas e filtros de anticorpos, enzimas, proteínas e separação de íons, etc [19].

Os derivados da celulose que contêm grupos carboxílicos livres são preparados pela reação da celulose ou material celulósico com anidrido succínico, ftálico ou maleico na ausência de solvente. Este processo consiste em aquecer a celulose com uma quantidade de cada anidrido até a temperatura de fusão do anidrido. Para cada caso, a proporção celulose/anidrido é de 1/10, a mistura é agitada por 20 min e a reação é interrompida por adição de DMA [20]. O esquema completo das reações é mostrado na Figura 9.

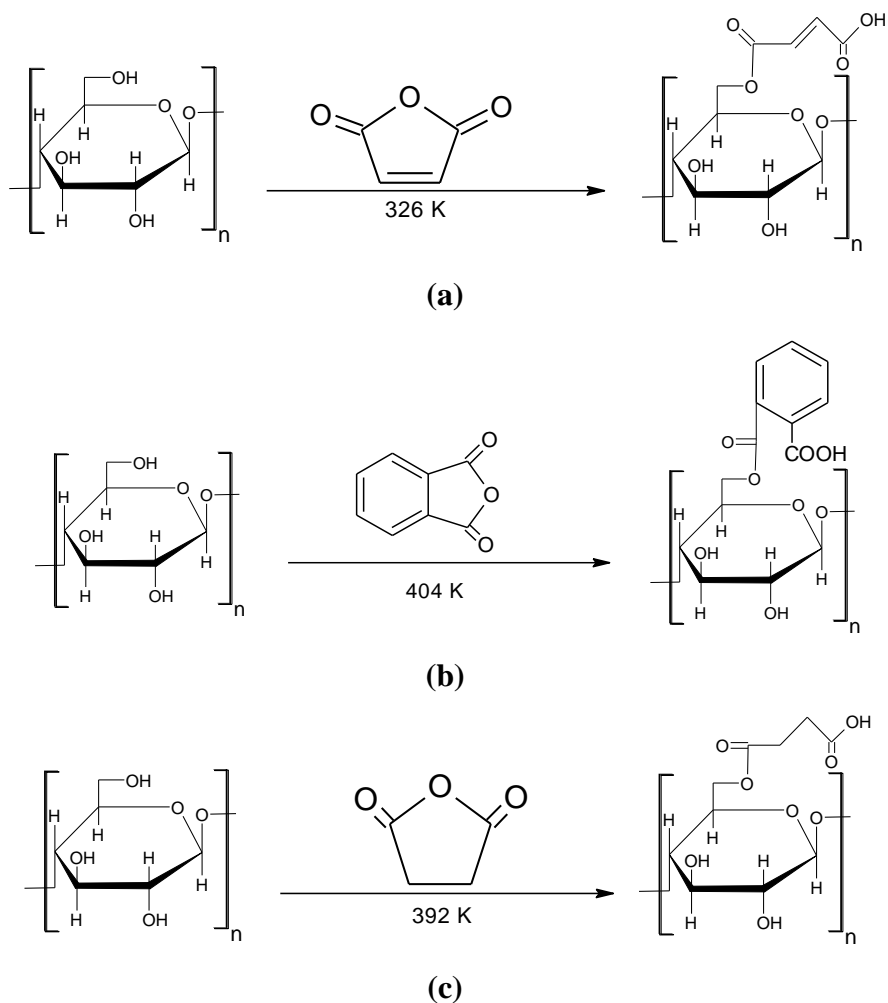


Figura 9- Esquema de reação da celulose ou material celulose com anidrido (a) maleico (b) ftálico e (c) Succínico.

As três reações mencionadas acima apresentam a incorporação covalente dos grupos carboxílicos. Esta incorporação pode ser confirmada pelo aumento da quantidade carbono na celulose [20,21]. A reação da celulose com o anidrido maleico apresenta um alto grau de incorporação, devido a ausência de solvente nesta síntese,

proporcionado pela alta temperatura e pela fácil disponibilidade do reagente. O anidrido maleico apresenta uma insaturação que, após a abertura do anel, forma dois isômeros da celulose: o maleato de celulose (cis) e fumarato de celulose (trans). Esta possibilidade de formar ambos os isômeros é devido à presença de grupos retiradores próximos da insaturação, que pode afetar a isomerização de acordo com o efeito do potencial para remover elétrons e, também, devido ao impedimento causado por estes grupos. Além disso, a reação da α,β -insaturação com as hidroxilas C(2), C(3) e (C6), por meio da adição de Michael, pode produzir outros compostos como subprodutos [21].

A reação da celulose com anidrido ftálico, também, apresenta um alto grau de incorporação do anidrido pelos mesmos motivos mencionados na reação da celulose com o anidrido maleico. A reação utilizando este anidrido aromático pode gerar algumas interações atrativas envolvendo os anéis aromáticos do anidrido, interações aromático-aromático (Ar-Ar). Estas interações parecem ser fortes o suficiente para perturbar as ligações β -(1 \rightarrow 4) [22]. A reação da celulose com o anidrido succínico é semelhante a reação da celulose com o anidrido maleico, apresentando como diferença a não formação de isômeros cis-trans, devido a ausência da insaturação no anidrido succínico.

Estes derivados da celulose são eficientes na remoção de diversos contaminantes de meio aquoso. Por exemplo, os derivados da celulose modificados com anidrido maleico e ftálico, foram aplicados na adsorção do corante verde malaquita (Figura 10 (a)), e se mostraram mais eficazes que a celulose pura. A adsorção do corante foi influenciada pelo pH inicial do meio. A adsorção do corante verde malaquita, na superfície dos dois derivados celulósicos, aumentou a medida que o pH aumentou até o pH 6, onde a adsorção se estabilizou. Isso ocorreu porque, em baixo pH, os grupos carboxílicos, dos biopolímeros modificados, podem ser protonados, devido a maior concentração de prótons, diminuindo assim, a quantidade do corante catiônico adsorvida. Este estudo mostrou, também, que quanto maior a quantidade de grupos carboxílicos na celulose maior é a adsorção do corante verde malaquita [23]. O derivado da celulose modificado com anidrido maleico se mostrou eficaz na adsorção de metais divalentes (Co^{2+} e Ni^{2+}), onde o mecanismo de adsorção neste sistema é o de complexação, entre os centros básicos dos grupos carboxílicos e os cátions divalentes, como mostra a Figura 10 (b). Para facilitar esta complexação, e minimizar qualquer

abaixamento do pH, os prótons do grupo carboxílico foram substituídos por sódio. Na Figura 10 (b), é mostrado a participação de um contra-íon para neutralizar a carga catiônica livre, onde o cátion pode interagir com um grupo carboxílico ou dois centros básicos distintos [21].

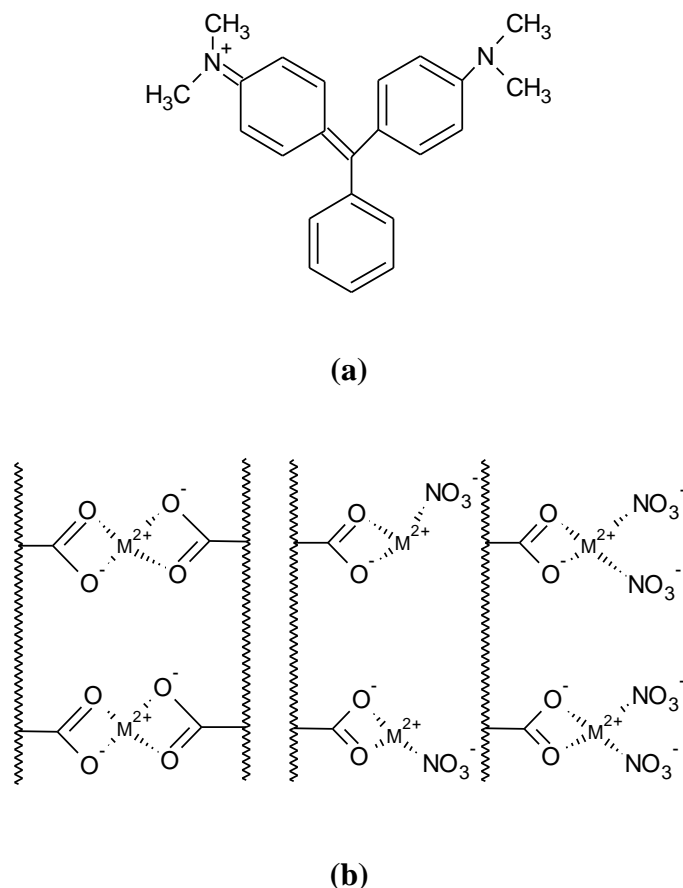


Figura 10- (a) Estrutura molecular do corante catiônico verde malaquita. (b) possíveis estruturas para a formação do complexo cátion divalente e celulose modificada com anidrido maleico.

Os derivados celulósicos, modificados com anidrido ftálico e succínico, se mostraram eficiente na adsorção do metal Cu²⁺. Nestes casos, a adsorção é favorecida pelo o aumento do pH, onde a sorção é favorecida em soluções com o pH superior ao ponto de carga zero (pH_{pzc}) para cada material modificado (Celulose modificada com anidrido ftálico pH_{pzc}= 5,4 e com anidrido succínico pH_{pzc}= 5,7). Sob condições ácidas, os biopolímeros modificados quimicamente podem ser protonados, devido as maiores concentrações de íons H⁺ e diminuindo, assim, a quantidade de cátions adsorvida. Por

outro lado, o aumento do pH desprotona os grupos carboxilato, uma condição que favorece a sua capacidade quelante e, conseqüentemente, a quantidade de Cu^{2+} adsorvido aumenta [20]. As fibras de algodão, outro derivado celulósico, apresentaram uma melhora de cerca de 40% na adsorção do corante catiônico azul de metileno (Figura 3(a)) após a modificação química com anidrido succínico. A presença dos grupos carboxílicos no biopolímero significa que aumentou significativamente a adsorção, o que pode ser o resultado das interações eletrostáticas entre estes grupos e os grupos reativos do corante [24].

2.4 Aminoação

A incorporação de moléculas que contém centros básicos (principalmente nitrogênio, oxigênio e enxofre), na estrutura da celulose, eleva a sua capacidade de adsorção de contaminantes [3]. Sendo assim, a incorporação de nitrogênio na celulose ou materiais celulósicos é uma importante modificação química que permite a inserção de sítios ativos neste biopolímero. Estes sítios podem interagir, em meio aquoso, com as moléculas dos contaminantes, em um sistema heterogêneo, em que os processos interativos são definidos pela interface sólido/líquido [25].

Um exemplo da incorporação de centros básicos na estrutura da celulose é a reação da mesma com etileno-1,2-diamina. A primeira etapa desta reação consiste na síntese de um derivado halogênico. Na halogenação é preferível a introdução do cloro, já que este é o halogênio mais eficaz, cuja sequência preferencial é dada da seguinte forma: cloro > bromo > iodo > fluor [25]. O primeiro passo desta série de reações consiste na cloração da celulose, um processo favorecido por um ataque nucleofílico do cloreto de tionila sobre o grupo hidroxila no esqueleto do biopolímero, resultando em átomos de cloro pendentos na estrutura polimérica. Este átomo substituído é muito mais reativo do que o grupo hidroxila original, onde pode ocorrer uma substituição total da hidroxila no C6 por cloro. Isto se deve ao fato do grupo hidroxila presente no C6 ser mais reativo dos que os demais grupos hidroxila, seguindo a seguinte ordem $\text{C6} \gg \text{C3} \approx \text{C2}$, como mostrado na Figura 11 [26,27].

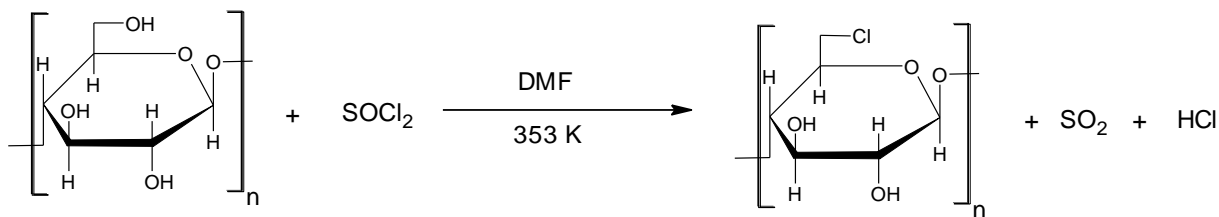


Figura 11- Reação de cloração da celulose.

A segunda etapa da reação consiste na reação da celulose clorada para reagir com o etileno-1,2-diamina sob refluxo por 3 horas, na ausência de solvente, conforme mostra a Figura 12 [28]. Quando o etileno-1,2-diamina reage com a celulose clorada e substitui o cloro, as interações inter e intramoleculares presentes no biopolímero, responsáveis pela maior parte de sua organização e seu arranjo cristalino, são interrompidas pela desordem estrutural, e o material torna-se amorfo. Além disso, a incorporação das moléculas do etileno-1,2-diamina proporcionam o aumento da quantidade de carbono na estrutura, já que ocorre o incremento do carbono C7 e C8 [29].

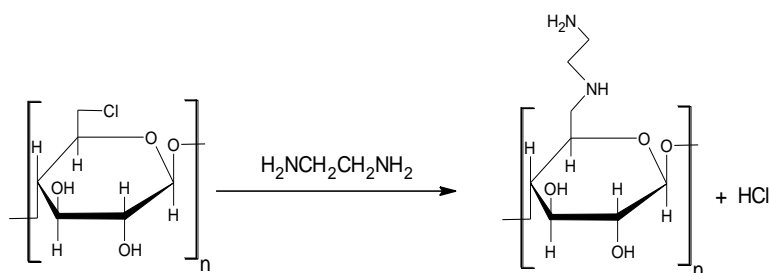


Figura 12- Reação da celulose clorada com etileno-1,2-diamina.

Outra reação importante de aminação é a incorporação da molécula orgânica 2-aminometilpiridina. Assim como no exemplo anterior, inicialmente a celulose é clorada e, posteriormente, colocada para reagir com a 2-aminometilpiridina sob refluxo por 4 horas [25], de acordo com a Figura 13. A quantidade de nitrogênio incorporado, na celulose, através desta reação, é baixa, quando comparada com outras matrizes semelhantes. Este fato pode ser explicado pelo impedimento estérico, que é causado pela hidrofobicidade da molécula [30].

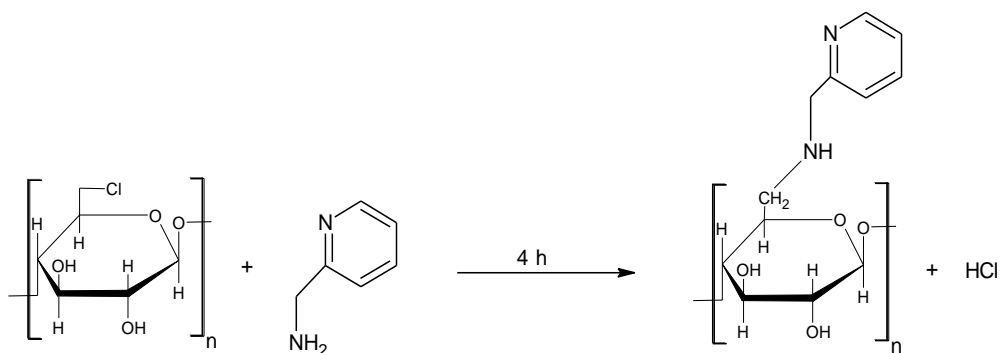
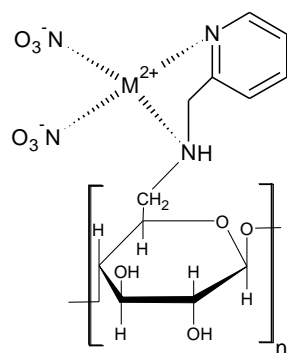


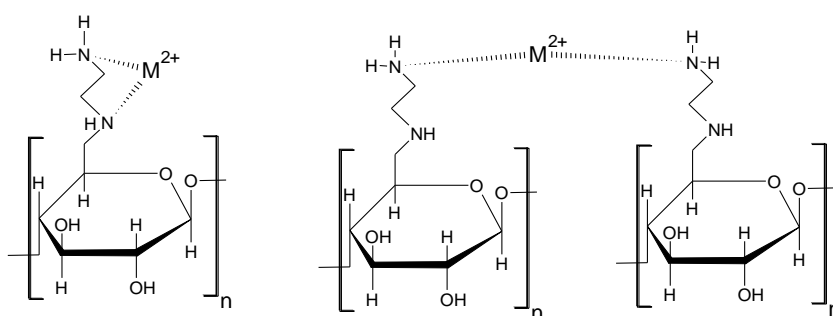
Figura 13- Reação da celulose clorada com orgânica 2-aminometilpiridina.

Estes derivados celulósicos contendo centros básicos (neste caso nitrogênio) são extremamente utilizados na remoção de contaminantes de meio aquoso. Por exemplo, a celulose modificada com 2-aminometilpiridina se mostrou eficaz na remoção de cátions divalentes (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} e Zn^{2+}). O mecanismo de adsorção, neste caso, é baseado no processo de complexação de um cátion em dois centros básicos, o que indica que a cadeia da celulose atua como um agente quelante bidentado. O esquema de complexação do metal é mostrado na Figura 14 (a), onde os centros de nitrogênio disponíveis se coordenam aos cátions divalentes, com a carga sendo contrabalaneada por contra-íons. Neste processo adsorptivo a ordem de eficiência de adsorção é $\text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$, demonstrando que a eficiência na complexação dos cátions é correspondente a razão 2:1 (dois centros básicos ligados a cadeia da celulose para um cátion) [25].

A celulose modificada com etileno-1,2-diamina também se mostrou eficiente na remoção dos cátions divalentes mencionados acima. Neste caso a ordem de adsorção foi: $\text{Co}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+}$, e o mecanismo de adsorção é semelhante ao mencionado anteriormente, no qual há a transferência dos cátions a partir da solução para os centros básicos disponíveis no etileno-1,2-diamina ancorada na celulose, por complexação dos cátions através dos grupos amina disponíveis, como mostra a Figura 14 (b) [28].



(a)



(b)

Figura 14- (a) Esquema de complexação proposto para cátions divalentes com a celulose modificada com 2-aminometilpiridina. (b) Esquema de complexação proposto para cátions divalentes com a celulose modificada com etileno-1,2-diamina.

Outro exemplo de aminação é a introdução do etileno-1,2-diamina na estrutura da celulose por meio de um intermediário celulósico oxidado. Primeiramente, ocorre a síntese da celulose nanocrystalina (NCC) através da hidrólise com ácido sulfúrico. Em seguida ocorre a oxidação dos carbonos C2 e C3 da celulose com periodado de sódio (NaIO_4), na ausência de luz e a uma temperatura de 313 K, formando dialdeídos nanocrystalinos de celulose. Posteriormente, o etileno-1,2-diamina é adicionado a mistura e continuamente é agitada por 6 horas a 303 K. Por fim, ocorre a redução do intermediário imina pela adição NaBH_4 a temperatura ambiente, como mostra a Figura 15 [31]. O potencial zeta do produto final desta reação, mostrou que este é fortemente afetado pelo pH. Em pH baixo, o potencial zeta foi positivo devido a protonação das aminas (NCC-NH_3^+). Com o aumento do valor do pH, o potencial zeta diminui e torna-

se negativo na região alcalina, resultando na desprotonação dos grupos amina (NCC-NH₂) e na dissociação dos grupos sulfatos na superfície [31].

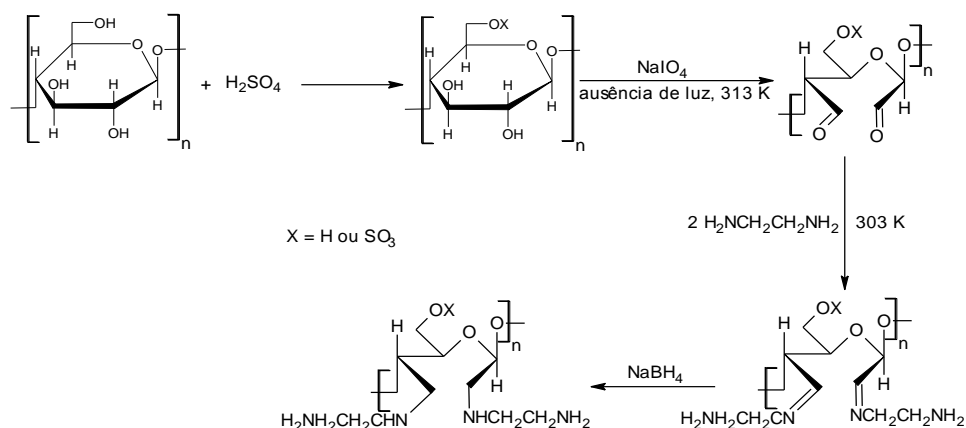
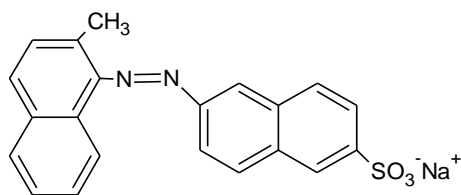
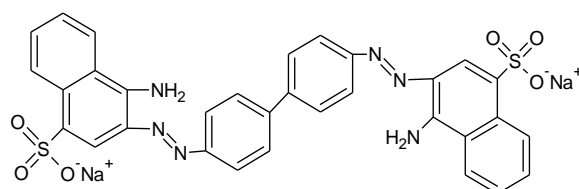


Figura 15- Oxidação com periodato de sódio e reação de aminação da celulose nanocristalina.

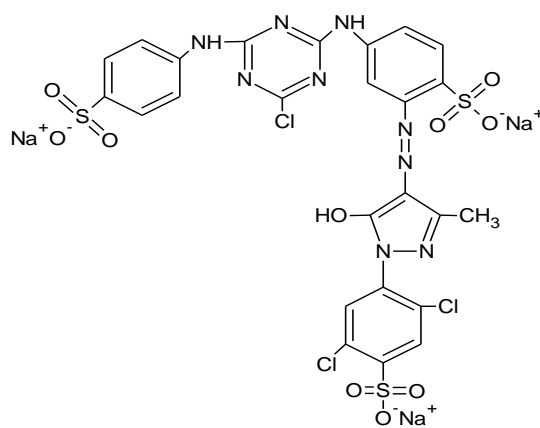
Este derivado celulósico, contendo centros básicos, foi eficiente na remoção de corantes. Por exemplo, a celulose modificada com etileno-1,2-diamina, tendo como intermediário um derivado celulósico oxidado, foi eficiente na adsorção dos corantes aniônicos vermelho ácido GP, vermelho congo 4BS e amarelo claro reativo K-4G (Figura 16). O pH afetou a adsorção dos três corantes na estrutura do biopolímero celulósico modificado com etileno-1,2-diamina. O ponto isoelétrico (pHpzc) deste biopolímero é de cerca de 8, o que indica que sua superfície em pH < 8, esta carregada positivamente, enquanto em pH > 8 encontra-se carregada negativamente. Sendo assim, em condições ácidas, ocorre a interação entre o grupo amina protonada, do material celulósico e o sítio ativo aniônico do corante, o que favorece a adsorção. Já nas regiões alcalinas, a carga da superfície do biopolímero torna-se negativa e, conseqüentemente, limita a interação com o sítio ativo aniônico do corante, devido a repulsão eletrostática [31].



(a)



(b)



(c)

Figura 16- Estrutura química dos corantes (a) Vermelho ácido GR, (b) Vermelho congo 4BS e (c) Amarelo claro reativo K-4G.

2.5 Sulfonação

A funcionalização da celulose com a incorporação de enxofre é muito utilizada na remoção de contaminantes de meio aquoso. Diversas reações são estudadas e seus produtos aplicados na adsorção destes contaminantes. Entre as reações estudadas tem-se a oxidação da celulose formando um dialdeído e, posteriormente, este reagindo com bissulfito de sódio formando um material celulósico sulfonado [32]. Nesta reação, inicialmente, ocorre a oxidação do material celulósico com peridodato de sódio

(NaIO_4), conforme mostra a Figura 15. Em seguida, o material celulósico 2,3-dialdeído formado é disperso em água e é tratado com bissulfito de sódio (NaHSO_3) formando um material celulósico sulfonado, como mostra a Figura 17. Após a oxidação e sulfonação a morfologia da superfície do material celulósico é modificada. Neste caso, as nanoesferas de celulose são deformadas gradualmente com o aumento da oxidação/sulfonação. Sendo que, estas mudanças nos moldes das nanoesferas foram estendidas após a sulfonação, ocorrendo a formação de bastonetes agregados. Além disso, a presença dos grupos sulfônicos proporcionaram o aumento no valor da retenção de água na estrutura do material celulósico [32].

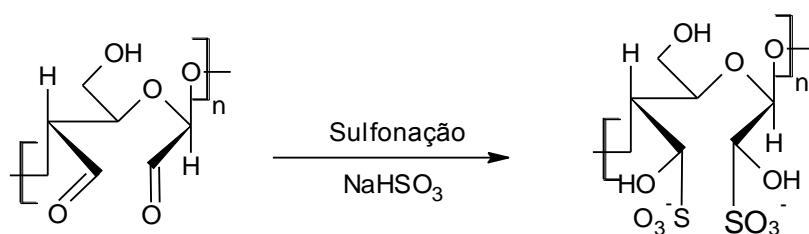
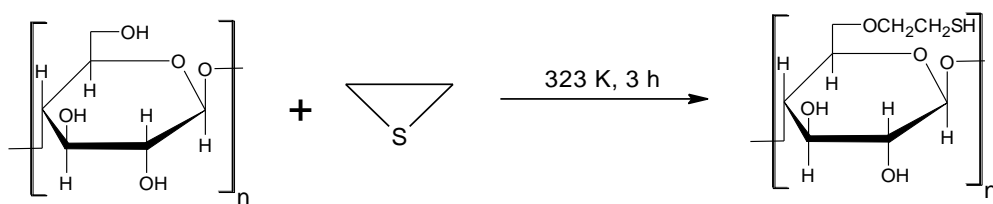


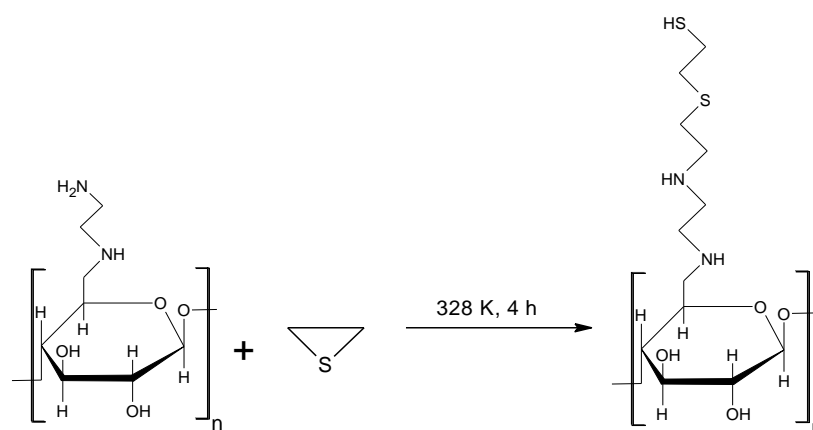
Figura 17- Sulfonação do material celulósico.

O derivado celulósico (obtido da palha do trigo) sulfonado, modificado de acordo com a reação anterior, se mostrou eficiente na remoção do metal pesado chumbo (Pb^{2+}). A introdução dos grupos sulfônicos, na estrutura do biopolímero celulósico, provoca o aumento da densidade eletrônica em sua estrutura, aumentando assim, a sua afinidade por íons de metais. Em níveis baixos de pH, os grupos sulfônicos encontram-se protonados, o que resulta em uma má adsorção dos íons Pb^{2+} . Já o aumento do pH proporciona o aumento da adsorção, pois os grupos sulfônicos estarão desprotonados e, consequentemente, na sua forma iônica. Os ácidos moles formam complexos mais covalentes que iônicos com ligantes contendo enxofre. Sendo assim, no início da adsorção os íons podem se ligar com dois ligantes para formar complexos, logo em concentrações baixas os íons, Pb^{2+} , podem interagir com dois locais de ligações, levando a uma maior adsorção. Outro mecanismo que possível é a de permuta iônica com o grupo hidroxila adjacente, mas como acontece com outros biopolímeros, há também a possibilidade de que ambos os mecanismos possam ocorrer simultaneamente durante a adsorção, uma vez que existem vários grupos ativos e diferentes presentes na superfície do adsorvente [33].

Outro exemplo de incorporação de moléculas de enxofre é a modificação química dos biopolímeros celulósicos, derivado do mesocarpo e epicarpo do coco babaçu, com etilenosulfeto. Nesta reação, os biopolímeros celulósicos são colocados em contato com etilenosulfeto, por 3 horas a uma temperatura de 323 K, como mostra a Figura 18 (a). A quantidade de enxofre incorporado nestes biopolímeros foi inferior a quantidade de enxofre incorporada na quitosana, isto ocorre devido a reatividade do centro amino livre da quitosana ser maior do que as do grupos hidroxilado do carbono 6 deste biopolímeros celulósicos [34,35]. Diante disto, outra metodologia usada para se incorporar etilenosulfeto na cadeia da celulose é por meio de uma reação com um grupo amino disponível, presente a partir de uma reação com etileno-1,2-diamina (Figura 12). Sendo este grupo amina, introduzido através da reação com uma celulose clorada (Figura 11) para aumentar a reatividade de superfície da celulose. Nesta reação, após a cloração e aaminação, a celulose, contendo grupos amina, é colocada em contato com etilenosulfeto, por 4 horas a uma temperatura de 328 K, de acordo com a Figura 18 (b) [19].



(a)



(b)

Figura 18- (a) Reação de biopolímeros celulósicos com etilenosulfeto. (a) Reação da celulose, contendo grupos amino, com etilenosulfeto.

Os biopolímeros celulósicos, derivados do mesocarpo e epicarpo do coco babaçu, modificados com sulfeto de etileno se mostraram eficiente na adsorção do cátion divalente cobre (Cu^{2+}). Este processo de adsorção foi influenciado pelo pH, onde o aumento do pH proporcionou o aumento da adsorção dos íons, com adsorção máxima em pH 6 para os dois biopolímeros. Isto ocorre devido a superfície, dos bioadsorventes, mudarem a sua polarização com o valor do pH da solução e com o $\text{pH}_{(\text{pzc})}$ do sólido. O $\text{pH}_{(\text{pzc})}$ dos dois biopolímeros celulósicos modificados é de 5,6, sendo assim, em pHs abaixo desse valor a superfície do biopolímero é carregada positivamente, o que desfavorece a adsorção dos íons cátions Cu^{2+} . Já em valores de pH acima do $\text{pH}_{(\text{pzc})}$, a superfície, dos biopolímeros, encontram-se carregadas negativamente e, conseqüentemente, ocorre o favorecimento da adsorção dos cátions [34].

A celulose modificada com etilenosulfeto se mostrou eficaz na remoção de diversos cátions divalentes (Pb^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+}), conforme mostra a Figura 18 (b). Este biopolímero modificado apresenta grande capacidade de extrair cátions de solução aquosa, devido a presença dos átomos de nitrogênio e enxofre que são sítios de adsorção altamente reativos que podem coordenar com os cátions metálicos. A ordem de adsorção dos cátions foi: $\text{Pb}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. O cobre é menos preterido pela celulose modificada do que o níquel e cobalto, por que eles apresentam constantes de equilíbrio de complexação favoráveis [29].

Outra reação de incorporação de enxofre na estrutura da celulose é a reação com aminoetanotiol, utilizando a cloração da celulose como reação intermediária. Inicialmente, é feito a cloração da celulose, como a Figura 11. Em seguida, a celulose clorada é colocada em contato com o aminoetanotiol, a uma temperatura de 363 K, em seguida a trietilamina é utilizada para remover o excesso de HCl, conforme mostra a Figura 19. A introdução da molécula de aminoetanotiol, na estrutura da celulose, provoca alterações nas interações inter e intramoleculares no biopolímero, estas interações são responsáveis por grande parte da organização do biopolímero, e pelo seu arranjo cristalino, e, conseqüentemente, se algum distúrbio é promovido pela introdução de uma molécula no biopolímero, o mesmo se torna amorfo, como de fato ocorre com a introdução da molécula de aminoetanotiol [3].

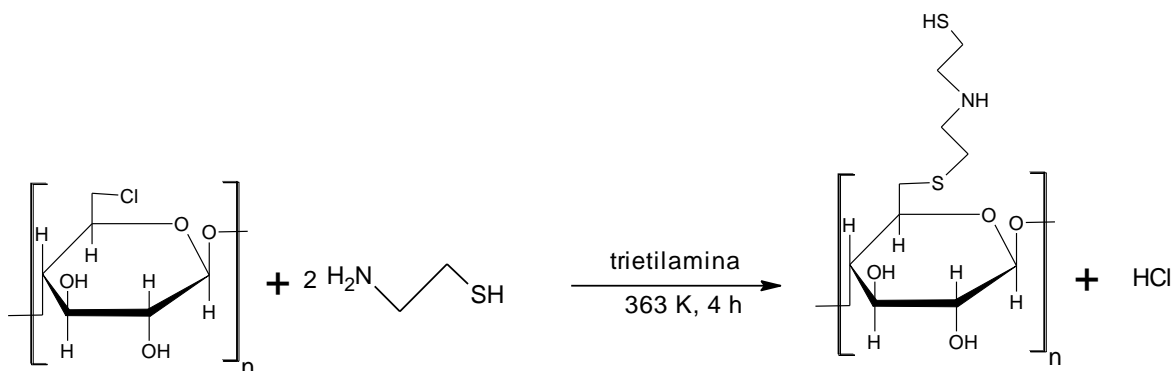
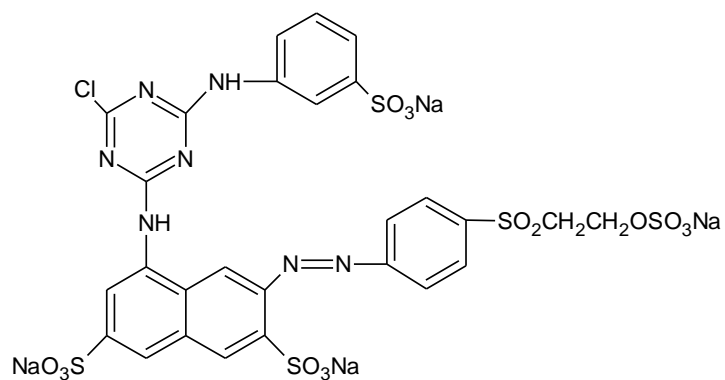
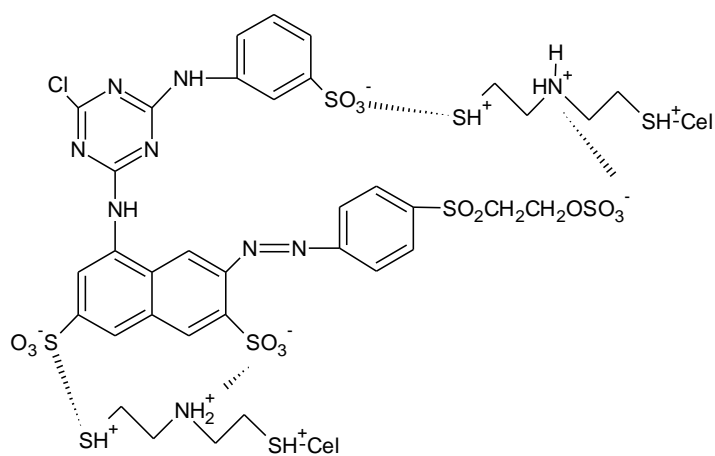


Figura 19- Reação de incorporação do grupo aminoetanotiol na estrutura da celulose clorada.

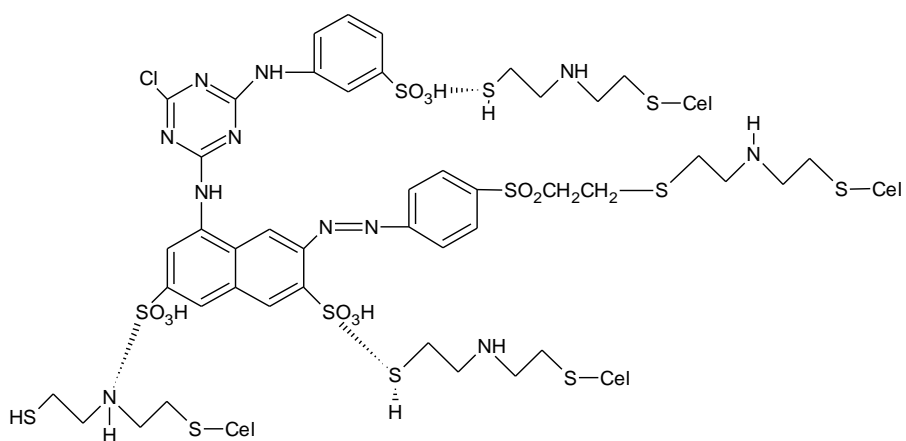
Este biopolímero modificado, com o grupo aminoetanotiol, se mostrou eficaz na remoção do corante aniônico vermelho reativo RB (Figura 20 (a)). Neste estudo foi observado que, a adsorção do corante é máxima nos pHs 2 e 9, indicando que há dois mecanismos predominantes na adsorção: um em meio ácido e outro em meio básico. Em meio ácido, a adsorção é favorecida pelas interações eletrostáticas. O $\text{pH}_{(\text{pzc})}$ do biopolímero modificado é próximo de 6, sendo assim, abaixo desse pH, a superfície do biopolímero está carregada positivamente, devido a protonação dos átomos de nitrogênio e enxofre. Estes sítios positivos do biopolímero interagem com os sítios negativos do corante favorecendo a adsorção (Figura 20 (b)). Já em meio básico, não ocorre nenhuma protonação na superfície do biopolímero, sendo que a adsorção é favorecida por interações de hidrogênio e/ou interações covalentes. A primeira etapa do mecanismo envolve a transformação do grupo β -sulfatoetilsulfônico do corante, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$, em um grupo vinilsulfônico, $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. Em condições alcalinas, o grupo se divide formando resíduos sulfatos. Posteriormente, o grupo vinilsulfônico interage com a superfície da celulose modificada através de uma ligação covalente. Além disso, pode haver a formação de ligações de hidrogênio entre os átomos de enxofre e/ou nitrogênio, da celulose modificada, e os hidrogênios dos grupos sulfônicos do corante (Figura 20(c)) [3].



(a)



(b)



(c)

Figura 20- Estrutura molecular do corante aniônico vermelho reativo RB (a) e esquema de interação da celulose modificada com o corante aniônico em meio ácido (b) e meio básico (c).

3.0 Conclusão

A modificação química (incorporação de carboximetil, fósforo, carboxila, amina e enxofre) de materiais celulósicos é muito importante para sua aplicação na remoção de contaminantes de meio aquoso. Após a modificação química, os materiais celulósicos apresentam novas propriedades químicas que são mais vantajosas que os materiais de partida. Estas novas propriedades químicas permitem um aumento na interação entre o material celulósico modificado e os contaminantes (metais, corantes e fármacos) durante o processo de adsorção em solução aquosa, onde estas interações são fortemente influenciadas pelo pH da solução. Portanto, os materiais celulósicos modificados com diversos grupos químicos são promissores para a aplicação na remoção de contaminantes de meio aquoso no meio ambiente.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI) pelas condições de trabalho concedidas.

Referências

- [1] Isik M, Sardon H, Mecerreyes D. Ionic liquids and cellulose: dissolution, chemical modification and preparation of new cellulosic materials. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; **15(7)**: 11922-11949. DOI: 10.3390/ijms150711922
- [2] Tian Y, Wu M, Liu R, Wang D, Liu X, Liu W, Ma L, Li T, Huang Y. Modified native cellulose fibers- A novel efficient adsorbent for both fluoride and arsenic. *J. Hazard. Mater.* 2011; **185(1)**: 93-100. doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.09.001.
- [3] Silva L.S, Lima L.C.B, Silva F.C, Matos J.M.E., Santos M.R.M.C, Júnior L.S.S., Sousa K.S, da Silva Filho E.C. Dye anionic sorption in aqueous solution onto a

cellulose surface chemically modified with aminoethanethiol. *Chem. Eng. J.* 2013; **218**: 89-98. doi: 10.1016/j.cej.2012.11.118.

[4] Shen W, Chen S, Shi S, Li X, Zhang X, Hu W, Wang H. Adsorption of Cu (II) and Pb (II) onto diethylenetriamine-bacterial cellulose. *Carbohidr. Polym.* 2009; **75**: 110-114. doi: :10.1016/j.carbpol.2008.07.006.

[5] Silva L.S, Lima L.C.B, Ferreira F.J.L, Silva M.S, Osajima J.A, Bezerra R.D.S, da Silva Filho E.C. Sorption of the anionic reactive red RB dye in cellulose: Assessment of kinetic, thermodynamic, and equilibrium data. *Open. Chem.* 2015; **13**: 801-812. doi: 10.1515/chem-2015-0079.

[6] Bezerra R.D.S, Silva M.M.F, Morais A.I.S, Osajima J.A, Santos M.R.M.C, Airoidi C, da Silva Filho E.C. Phosphated cellulose as an efficient biopolímero for aqueous drug ranitidine removal. *Materials.* 2014; **7(12)**: 7907-7924. doi: 10.3390/ma7127907.

[7] Bezerra R.D.S, Silva M.M.F, Morais A.I.S, Osajima J.A, Santos M.R.M.C, Airoidi C, da Silva Filho E.C. Natural cellulose for ranitidine drug removal from solutions. *J. Environ. Chem, Eng.* 2014; **2**: 605-611. doi: 10.1016/j.jece.2013.10.016.

[8] Yasar F, Togrul H, Arslan N. Flow properties of cellulose and carboxymethyl cellulose from orange peel. *J. Food eng.* 2007; **81**: 187-199. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2006.10.022.

[9] Zhang G, Zhang L, Deng H, Sun P. Preparation and characterization of sodium carboxymethyl cellulose from cotton stalk using microwave heating. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2011; **86**: 584-589. doi: 10.1002/jctb.2556.

[10] Lin Q, Zheng Y, Wang G, Shi X, Zhang T, Yu J, Sun j. Protein adsorption behaviors of carboxymethylated bacterial cellulose membranes. *Int. Biol. Macromol.* 2015; **73**: 264-269. doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.11.011.

[11] Yan H, Zhang W, Kan X, Dong L, Jiang Z, Li H, Yang H, Cheng R. Sorption of methylene blue by carboxymethyl cellulose and reuse process in a secondary sorption. *Colloids Surf. A.* 2011; **380**: 143-151. doi:10.1016/j.colsurfa.2011.02.045.

- [12] Kargl R, Mohan T, Bracic M, Kulterer M, Doliska A, Stana-kleinschek K, Ribitsch V. adsorption of carboxymethyl cellulose on polymer surface: Evidence of a specific interaction with cellulose. *Langmuir*. 2012; **28**: 11440-11447. doi: 10.1021/la302110a.
- [13] Wang M, Xu L, Peng J, Zhai M, Li J, Wei G. Adsorption and desorption of Sr (II) ions in the gels based on polysaccharide derivates. *J. Hazard. Mater.* 2009; **171**: 820-826. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.06.071.
- [14] Kokol V, Bozic M, Vogrincic R, Mathew AP. Characterisation and properties of homo- and heterogeneously phosphorylated nanocellulose. *Carbohidr. Polym.* 2015; **125**: 301-313. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.02.056.
- [15] Suflet D.M, Chitanu G.C, Popa V.I. Phosphorylation of polysaccharides: New results on synthesis and characterisation of phosphosrylated cellulose. *React. Funct. Polym.* 2006; **66**: 1240-1249. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2006.03.006.
- [16] Oshima T, Kondo K, Ohto K, Inoue K, Baba Y. Preparation of phosphorylated bacterial cellulose as an adsorbent for metal ions. *Reac. Funct. Polym.* 2008; **68**: 376-383. doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2007.07.046.
- [17] Oshima T, Taguchi S, Ohe K, Baba Y. Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins. *Carbohidr. Polym.* 2011; **83**: 953-958. doi:10.1016/j.carbpol.2010.09.005.
- [18] Rungrodnimitchai S. Modification of rice straw for heavy metal ion adsorbents by microwave heating. *Macromol. Symp.* 2014; **295**: 100-106. doi: 10.1002/masy.200900146.
- [19] de Melo J.C.P, da Silva Filho E.C, Santana S.A.A, Airoidi C. Synthesized cellulose/succinic anhydride as an ion exchanger. Calorimetry of divalent cations in aqueous suspension. *Thermochim. Acta.* 2011; **523**: 29-34. doi: 10.1016/j.tca.2011.06.007.
- [20] Vieira A.P, Santana S.A.A, Bezerra C.W.B, Silva H.A.S, de Melo J.C.P, da Silva Filho E.C. Airoidi C. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babaçu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp. *Chem. Eng. J.* 2010; **161**: 99-105. doi: 10.1016/j.cej.2010.04.036.

- [21] de Melo J.C.P, da Silva Filho E.C, Santana S.A.A, Airoidi C. Maleic anhydride incorporated onto cellulose and thermodynamics of cation-exchange process at the solid/liquid interface. *Colloids Surf.A.* 2009; **346**: 138-145. doi: 10.1016/j.colsurfa.2009.06.006.
- [22] de Melo J.C.P, da Silva Filho E.C, Santana S.A.A, Airoidi C. Exploring the favorable ion-exchange ability of phthalylated cellulose biopolymer using thermodynamic data. *Carbohyd. Res.* 2010; **345**: 1914-1921. doi: 10.1016/j.carres.2010.06.012.
- [23] Zhou Y, Min Y, Qiao H, Huang Q, Wang E, Ma T. Improved removal of malachite green from aqueous solution using chemically modified cellulose by anhydride. *Int. Biol. Macromol.* 2015; **74**: 271-277. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.12.020.
- [24] Kassale A, Barouni K, Bazzaoui M, Martins J.I, Albourine A. Methylene Blue adsorption by cotton grafted with succinic anhydride. *Prot. Met. Phys. Chem.* 2015; **51**: 382-289. doi: 10.1134/S2070205115030120.
- [25] da Silva Filho E.C, Júnior L.S.S, Silva M.M.F, Fonseca M.G, Santana S.A.A, Airoidi C. Surface cellulose modification with 2-aminomethypyridine for copper, cobalt, nickel and zinc removal from aqueous solution. *Mat. Res.* 2013; **16**: 79-87. doi: 10.1590/S1516-14392012005000147.
- [26] da Silva Filho E.C, de Melo J.C.P, da Fonseca M.G, Airoidi C. Cation removal using cellulose chemically modified by a Schiff base procedure applying green principles. *J. Colloid. Interface. Sci.* 2009; **340**: 8-15. doi: 10.1016/j.jcis.2009.08.012.
- [27] da Silva Filho E.C, Santana S.A.A, de Melo J.C.P, Oliveira F.J.V.E, Airoidi C. X-ray diffraction and thermogravimetry data of cellulose, chlorodeoxycellulose and aminodeoxycellulose. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2010; **100**: 315-321. doi: 10.1007/s10973-009-0270-6.
- [28] da Silva Filho E.C, de Melo J.C.P, Airoidi C. Preparation of ethylenediamine-anchored cellulose and determination of thermochemical data for interaction between cations and basic centers at the solid/liquid interface. *Carbohydr. Res.* 2006; **341**: 2842-2850. doi: 10.1016/j.carres.2006.09.004.

- [29] da Silva Filho E.C, Lima L.C.B, Silva F.C, Sousa K.S, Fonseca M.G, Santana S.A.A. Immobilization of ethylene sulfide in aminated cellulose for removal the divalent cations. *Carbohidr. Polym.* 2013; **92**: 1203-1210. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.10.031.
- [30] da Silva Filho E.C, Júnior L.S.S, Santos M.R.M.C, Fonseca M.G, Sousa K.S, Santana S.A.A, Airoidi C. Thermochemistry of interaction between cellulose modified with 2-aminomethylpyridine and divalent cations. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013; **114**: 423-429. doi: 10.1007/s10973-012-2917-y.
- [31] Jin L, Li W, Xu Q, Sun Qiucun. Amino-functionalized nanocrystalline cellulose as an adsorbent for anionic dyes. *Cellulose.* 2015; doi: 10.1007/s10570-015-0649-4.
- [32] Zhang J, Jiang N, Dang Z, Elder T.J, Ragauskas A.J. Oxidation and sulfonation of cellulose. *Cellulose.* 2008; **15**: 489-496. doi: 10.1007/s10570-007-9193-1.
- [33] Suopajarvi T, Liimatainen, Karjalainen M, Upola H, Niinimaki J. Lead adsorption with sulfonated whet pulp nanocelluloses. *J. Wat. Proces. Eng.* 2015; **5**: 136-142. doi: 10.1016/j.jwpe.2014.06.003.
- [34] Santana S.A.A, Vieira A.P, da Silva Filho E.C, de Melo J.C.P, Airoidi C. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption. *J. Hazard. Mater.* 2010; **174**: 714-719. doi: :10.1016/j.jhazmat.2009.09.109.
- [35] Sousa K.S, da Silva Filho E.C, Airoidi C. Ethylenesulfide as a useful agent for incorporation into the biopolymer chitosan in a solvent-free reaction for use in cation removal. *Carbohydr. Res.* 2009; **344**: 1716-1723. doi: 10.1016/j.carres.2009.05.028.

CAPÍTULO 2:

Desenvolvimento de uma nova celulose fosfatada para aplicação como um eficiente biopolímero para a incorporação/liberação do fármaco amitriptilina

Roosevelt D. S. Bezerra^a; Alan I. S. Morais^b; Josy A. Osajima^b; Livio C. C Nunes^b,
Edson C. Silva Filho^{b,*}

^a *Instituto Federal De Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Campus Teresina-Central, IFPI, 64000-040, Teresina, PI, Brasil*

^b *Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados-LIMAV, UFPI, 64049-550, Teresina, PI, Brasil*

* Correspondência Autor: Tel. +55 86 32215710.

E-mail: edsonfilho@ufpi.edu.br

Resumo

Nós últimos anos tem aumentado o estudo sobre a utilização de biopolímeros naturais e seus derivados modificados na remoção (adsorção/incorporação) de contaminantes de meio aquoso, e suas utilizações na dessorção (liberação) de fármacos. Contudo, não há na literatura estudos sobre a utilização da celulose e da celulose fosfatada na adsorção (incorporação)/dessorção (liberação) do fármaco amitriptilina (AMI). Portanto, neste estudo foi realizado a síntese da celulose fosfatada (PC) por meio da reação da celulose microcristalina pura (C) com trimetafosfato de sódio (P) sob-refluxo, por 4 horas e a uma temperatura de 393 K. A eficácia da reação foi observada por DRX, TG/DTG, RMN ³¹P e EDS. O estudo de adsorção do fármaco amitriptilina (AMI) em meio aquoso foi realizado variando o tempo, pH, concentração, temperatura e força iônica. Os resultados mostraram que o biopolímero PC apresentou uma maior capacidade de adsorção da AMI do que o biopolímero C, tendo ocorrido um aumento de cerca de 102,72% na capacidade de adsorção do fármaco na celulose após a reação de fosfatação. O estudo da dessorção do fármaco da superfície dos biopolímeros foi realizado variando o pH e tempo, onde observou-se que a PC mostrou uma liberação máxima de 40,98% ± 0,31%, em pH 7.

Palavras-Chave: Celulose fosfatada, Amitriptilina, Adsorção, Dessorção.

Abstract

In the last years has increased the study about the using of natural biopolymers and theirs modifications derivatives in the removal (adsorption/incorporation) of contaminats of medium aqueous, and theirs utilization in the desorption (release) of drugs. However, there not in the literature studies about the utilization of the cellulose and cellulose phosphate in the adsorption (incorporation)/desorption (release) of the drug amitriptyline (AMI). Therefore, in this study was accomplished the synthesized of the Phosphated cellulose (PC) through the reaction of pure cellulose (C) with sodium trimetaphosphate (P) under-reflux, for 4 hours and at 393 K. The efficiency of the reaction was observed by XRD, TG/DTG, ³¹P NMR and EDS. The adsorption study for the AMI in aqueous medium was carried out by varying the time, pH, concentration, temperature and ionic strength. The results showed that the PC showed a greater adsorption capacity of AMI than pure cellulose, presenting an increase of about 102.72% in the adsorption capacity of the drug by cellulose after the phosphating reaction. In desorption of drug from the surface of biopolymers was performed by varying the pH and time, where it was observed that PC showed a maximum release of 40.98% ± 0.31% at pH 7.

Keywords: Phosphated Cellulose; Amitriptyline; Adsorption; Desorption.

1. Introdução

Nos últimos anos, vem crescendo a preocupação da sociedade em relação a saúde mental. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o transtorno mental afeta cerca de 450 milhões pessoas em todo o mundo, sendo que 20% destes são crianças e adolescentes. O que torna esta doença um problema de grande relevância para os dias atuais [1]. Devido a esses fatores, diversos medicamentos psiquiátricos (ansiolíticos, sedativos e antidepressivos) estão entres os medicamentos mais prescritos no mundo, aumentando, assim, a descarga destes em corpos de água, onde são encontrados em concentrações de ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$ [2,3].

A amitriptilina (AMI) (Figura 1) é um antidepressivo tricíclico amplamente utilizado no tratamento da ansiedade e depressão [3]. Essa droga é considerada uma ameaça a estabilidade ambiental, devido a sua persistência e atividade biológica [1]. A presença de amitriptilina foi detectada em águas superficiais no Reino Unido em concentrações de 0,5-21 ng L^{-1} e 1,5 ng L^{-1} em água de beber na França. Estudos realizados com embriões do peixe da espécie (*Danio rerio*) observaram os efeitos da exposição da amitriptilina nos embriões em concentrações subletais de 1, 10, 100 ng L^{-1} ; 1, 10, 100 $\mu\text{g L}^{-1}$. Estes estudos mostraram que a droga reduziu significativamente o tempo de incubação e o comprimento dos corpos dos embriões após a exposição variando a concentração, além de uma modulação coordenada de parâmetros fisiológicos e bioquímicos como alterações do nível do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), estresse oxidativo e parâmetros antioxidantes [4]. Por isso, muitas técnicas para a remoção deste contaminante tem chamado a atenção de pesquisadores, tais como: Destilação por membrana [5], biorreatores por membranas [6], processos oxidativos avançados (radiação UV e reagente Fenton's) [7], adsorção [1,2,3] entre outros.

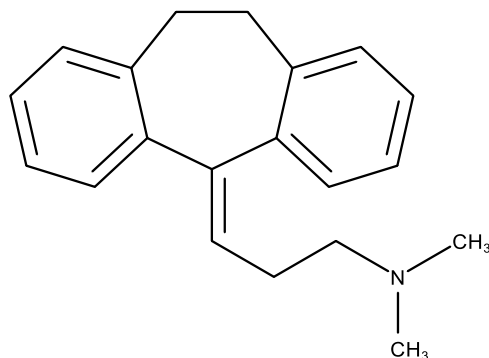


Figura 1- Estrutura da amitriptilina (AMI).

Entre as várias opções mencionadas para a remoção do fármaco, a adsorção é um método bastante eficaz que pode ser utilizado para este fim. A adsorção pode ser definida como o enriquecimento de um ou mais componentes na camada interfacial, podendo ocorrer tanto como fisissorção como quimiossorção [8]. Diferentes materiais já foram utilizados como adsorventes aplicados na remoção da amitriptilina de meio aquoso, tais como carvão ativado [1], a caulinita [2] e a montmorilonita [3]. Normalmente, adsorventes são quimicamente funcionalizados a fim de aumentar a sua capacidade de adsorção [8]. No entanto, não existem relatos na literatura da utilização de biopolímeros naturais e seus derivados como adsorventes para a remoção desta droga.

A celulose é o biopolímero natural mais abundante no mundo e, conseqüentemente, tem atraído uma considerável atenção por causa do seu baixo custo. Além disso, a celulose tende a apresentar uma elevada capacidade de adsorção de espécies poluentes, principalmente após uma modificação química adequada da sua superfície, com o objetivo de incorporar moléculas em sua estrutura. A ligação de novas moléculas na superfície do material sólido confere novas propriedades, mais vantajosas, que diferem daquelas iniciais [9].

O crescente aumento nos estudos relacionados com os derivados da celulose permitiu o aparecimento de novos biopolímeros como os que contêm fosfato. A incorporação química do fosfato na estrutura da celulose altera suas propriedades promovendo, assim, ao novo material sintetizado, as características associadas com

grupo imobilizado. Entre as aplicações importantes da celulose fosfatada estão aplicações na adsorção de metais pesados (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} e La^{3+}) e macromoléculas (lisozimas, mioglobina, hemoglobina e albumina) [10]. Com relação a aplicação da celulose pura e seu derivado fosfatado, na adsorção de fármacos, ainda existem poucas pesquisas relacionadas. Um exemplo dessa aplicação foi que pesquisadores mostraram que a fosfatação da celulose promoveu um aumento significativo na adsorção do fármaco ranitidina em relação a celulose pura [10,11].

Assim, devido as características mostradas pelo biopolímero celulose e, principalmente, seu derivado fosfatado (celulose fosfatada) em relação a adsorção de metais pesados, macromoléculas e fármaco, é necessário um estudo sobre a adsorção (incorporação) e dessorção (liberação) da droga amitriptilina usando como suporte a celulose e celulose fosfatada, tendo em vista que não há relatos na literatura sobre este estudo.

O presente trabalho teve por objetivo sintetizar a celulose fosfatada, obtida por meio da reação com trimetafosfato de sódio sob refluxo, caracteriza-las por DRX, TG/DTG, RMN ^{31}P e EDS, e aplicá-las na incorporação (adsorção) (variando tempo, pH, concentração, temperatura e força iônica) e liberação (dessorção) (variando pH e tempo) do fármaco amitriptilina. Por fim, os dados experimentais obtidos foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, isotermas e termodinâmicos.

2. Materiais e métodos

2.1 Materiais

Celulose microcristalina pura (C) (Fagron), trimetafosfato de sódio (P) (Aldrich), hidróxido de sódio (Synth), ácido clorídrico (Synth), nitrato de potássio (Química Moderna Ind), amitriptilina HCl (Pharma nostra Comercial Ltda) e água deionizada. Todos os reagentes utilizados foram em grau analítico e sem purificação prévia.

2.2 Síntese da celulose fosfatada

A celulose fosfatada foi preparada utilizando 6,0 g de celulose microcristalina pura a qual reagiu com 23,30 g de trimetafosfato de sódio (proporção de 1 mol de monômero de C para 2 mol de P) em refluxo a uma temperatura de 393 K por 4 horas, e sem ajuste do pH (cerca de $6,40 \pm 0,10$). Posteriormente, o biopolímero foi centrifugado a 3500 rpm por 5 min, o sobrenadante foi retirado e o biopolímero foi lavado 5 vezes com água deionizada. Finalmente, o biopolímero foi seco em estufa, por 12 h, a uma temperatura de 353 K. O biopolímero modificado é um pó insolúvel, e foi denominado PC. Esta metodologia foi melhorada a partir de outro trabalho previamente publicado [10].

2.3 Adsorção do fármaco

2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

O ponto de carga zero dos biopolímeros, C e PC, foi determinado pelo método de adição de sólidos. Onde 50,0 mL de uma solução $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de KNO_3 foi adicionado a uma série de frascos. Os quais em seguida, o pH inicial (pH_i) foi ajustado de 2-11 através da adição de uma solução de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ HCl e/ou NaOH. Depois do ajuste do pH, alíquotas de 20,0 mL foram retiradas de cada frasco e transferidas para erlenmeyeres de 125,0 mL, contendo aproximadamente 20,0 mg de adsorvente (C ou PC), que foram colocadas sob agitação, por 24 h, e a uma temperatura de 298 K. Após a agitação, o sobrenadante foi centrifugado (a 3500 rpm por 5 min) e as medições do pH foram realizadas, fornecendo, assim, o pH final (pH_f). A diferença entre o pH_i e pH_f chama-se ponto de carga zero, ΔpH_{pzc} , e foi calculado a partir da Eq. 1. Um gráfico de ΔpH em função do pH_i foi posteriormente plotado para determinação do pH_{pzc} [12].

$$\Delta pH_{pzc} = pH_i - pH_f \quad (1)$$

2.3.2 Influência do tempo

O estudo cinético para a remoção do fármaco AMI foi realizado em processo de bateladas. Cerca de 20,0 mL de uma solução 1000 mg L^{-1} do fármaco sem ajuste de pH

($6,6 \pm 0,1$), foi colocada em contato com 20,0 mg do adsorvente (C ou PC), a uma temperatura de 298 K, variando o tempo até o equilíbrio de saturação. Após cada período, o sobrenadante foi separado do adsorvente por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min) [8,12]. A concentração foi determinada por espectrofotometria na região do UV/Vis (Figura 2), no comprimento de onda $\lambda = 239$ nm, que corresponde ao comprimento de absorção máxima do fármaco (sendo que todas as leituras realizadas, após todos os experimentos, foram em triplicata) capacidade de adsorção do adsorvente, q (mg g^{-1}), foi calculado pela Eq.2 [8,13]:

$$q = \frac{V(C_0 - C_f)}{m} \quad (2)$$

onde V (L) é o volume da solução do fármaco, C_0 (mg L^{-1}) é a concentração inicial da solução do fármaco, C_f (mg L^{-1}) é a concentração da solução do fármaco após a adsorção em cada tempo, t , e m (g) a massa do adsorvente.

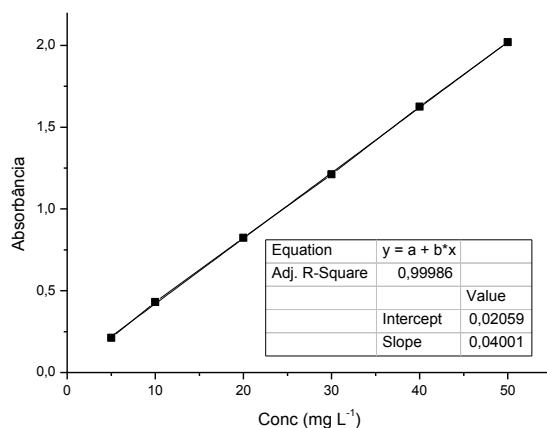


Figura 2- Curva de calibração do fármaco AMI.

A partir da isoterma de tempo, os dados experimentais foram ajustados a 3 modelos cinéticos: de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. O ajuste de pseudo-primeira ordem é obtido a partir da Eq.3 [14]:

$$\log(q_{e,\text{exp}} - q_t) = \log q_{e,\text{cal}} - \frac{K_1}{2,303} t \quad (3)$$

sendo $q_{e(\text{exp ou cal})}$ (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no equilíbrio, q_t (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no tempo t (min) e K_1 (min^{-1}) é a constante de velocidade de adsorção de pseudo-primeira ordem. Plotando-se o gráfico $\log(q_{e,\text{exp}} - q_t)$ em função do tempo t , obtiveram-se os parâmetros da equação de pseudo-primeira ordem, em que $q_{e,\text{cal}}$ e K_1 são os coeficientes linear e angular, respectivamente.

Para o modelo de pseudo-segunda ordem, a equação matemática é representada pela Eq.4 e Eq.5 [15]:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_{e,\text{cal}}^2} + \frac{1}{q_{e,\text{cal}}} t \quad (4)$$

sendo K_2 a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Plotando-se o gráfico de t/q_t em função de t encontram-se os valores dos coeficientes lineares e angulares, que são usados para calcular os valores de K_2 e $q_{e,\text{cal}}$, respectivamente.

A taxa inicial de adsorção, h ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$), quando $t \rightarrow 0$ pode ser definido como:

$$h = K_2 q_{e,\text{cal}}^2 \quad (5)$$

Outro modelo estudado foi o de difusão intrapartícula proposto por Weber e Morris [16]. No modelo, a abordagem fracionada para o equilíbrio muda de acordo com uma função de $(D/r^2)^{0,5}$, onde D é o coeficiente de difusão dentro do adsorvente sólido e r é o raio da partícula [17]. A equação da taxa da difusão intrapartícula pode ser escrito de acordo com a Eq.6 [16]:

$$q_t = K_{id} t^{1/2} + C \quad (6)$$

onde K_{id} é a constante de difusão intrapartícula ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$), C é uma constante relacionada com a resistência à difusão e q_t é a quantidade adsorvida (mg g^{-1}) no tempo t (min). Plotando-se o gráfico de q_t em função de $t^{1/2}$ encontram-se os valores dos

coeficientes angulares e lineares, que são usados para calcular os valores de K_{id} e C , respectivamente.

2.3.3 Influência do pH

A influência do pH na adsorção do fármaco AMI na celulose pura e modificada foi realizado usando soluções de HCl ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$) e/ou NaOH ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$), afim de se obter soluções do fármaco com os seguintes valores de pH: 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (a partir do pH 8 não foi possível realizar os testes de adsorção, pois a adição de NaOH deixava a solução turva e impossibilitava a leitura no UV/Vis), utilizando uma concentração de 1000 mg L^{-1} . Antes do início dos ensaios de adsorção, foram obtidos os espectros das soluções dos fármacos nos pHs em estudo, a fim de se observar se haveria alteração na estrutura da AMI com a variação do pH (Figura 3). Nos ensaios de adsorção, após a padronização das soluções, 20,0 mL foram colocados em contato com, aproximadamente, 20,0 mg de adsorvente (C ou PC) em um erlenmeyer. As suspensões foram deixadas em agitação no tempo de equilíbrio de saturação. O adsorvente foi separado da solução do fármaco por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min), e a concentração foi determinada por UV/Vis ($\lambda = 239 \text{ nm}$). A quantidade adsorvida de fármaco nos adsorventes foram determinadas pela Eq.2 [8-10].

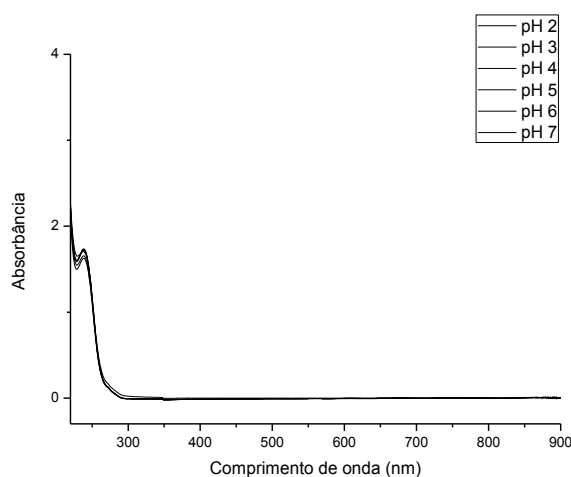


Figura 3- Varredura da solução de AMI nos pHs em estudo.

2.3.4 Isotermas de adsorção

As isotermas de adsorção foram realizadas colocando 20,0 mg de adsorvente (C ou PC) em contato com 20,0 mL de solução com várias concentrações de AMI, variando de 100-1600 mg L⁻¹. Esses sistemas foram colocados sob agitação nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH e tempo de saturação ótimos. Depois da agitação, o sobrenadante foi separado do adsorvente por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min) e a concentração foi determinada por UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvido foi calculada pela Eq.2 [8-10].

A isoterma de adsorção indica como as moléculas na adsorção são distribuídas da fase líquida para a fase sólida quando o processo de adsorção atinge o estado de equilíbrio. Os dados isotérmicos são analisados por adaptação a diferentes modelos isotérmicos, a fim de se encontrar a qual modelo o processo de adsorção mais se adequa [17]. Neste estudo os dados experimentais foram ajustados aos modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin [10,18].

Para o ajuste da isoterma experimental com a isoterma do modelo de Langmuir utiliza-se a Eq.7 na forma linearizada [19]:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{máx}b} + \frac{C_e}{q_{máx}} \quad (7)$$

sendo que q_e (mg g⁻¹) corresponde à quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente, C_e (mg L⁻¹) a concentração de equilíbrio da solução do fármaco, b é uma constante de proporcionalidade que engloba a constante de equilíbrio e está relacionada com a energia livre de adsorção, que corresponde à afinidade entre a superfície do adsorvente e o soluto, e $q_{máx}$ (mg g⁻¹) é quantidade máxima de fármaco que pode ser adsorvida. Plotando-se o gráfico de C_e/q_e em função de C_e encontra-se o coeficiente angular, que corresponde a $1/q_{máx}$, e o coeficiente linear, que corresponde a $1/(bq_{máx})$.

Os parâmetros de Langmuir podem ser expressos em termos de um fator de separação adimensional, R_L , definido pela Eq.8, podendo assim, avaliar a forma da isoterma.

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_e} \quad (8)$$

onde C_e (mg L^{-1}) é a concentração de equilíbrio mais alta e b é a constante de Langmuir. Para uma adsorção favorável os valores de R_L devem estar entre 0 e 1 ($0 < R_L < 1$), enquanto, $R_L > 1$ representa uma adsorção desfavorável. $R_L = 1$ representa uma adsorção linear e para $R_L = 0$ o processo de adsorção é irreversível [20].

Para se ajustar a isoterma experimental em relação a isoterma de Freundlich utiliza-se a Eq.9 na sua forma linearizada [21]:

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f \quad (9)$$

sendo que q_e e C_e têm o mesmo significado da equação de Langmuir, K_f é uma constante relacionada com a capacidade de adsorção e n é uma constante relacionada com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção, valores de n entre $1 < n > 10$ indicam adsorção favorável. Os valores de K_f e n podem ser obtidos através do gráfico linear de $\log q_e$ em função do $\log C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n$ e o coeficiente linear é igual ao $\log K_f$.

A isoterma experimental também foi ajustada ao modelo de Temkin utilizando a Eq.10 na forma linearizada [22]:

$$q_e = \frac{1}{n_T} \ln K_T + \frac{1}{n_T} \ln C_e \quad (10)$$

sendo que n_T indica, quantitativamente, a reatividade dos sítios energéticos do material e K_T é a constante que engloba a constante de equilíbrio. Os valores de K_T e n_T podem ser obtidos através do gráfico linear de q_e em função do $\ln C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n_T$ e o coeficiente linear é igual ao $\ln K_T/n_T$. Esse modelo considera o sistema próximo ao modelo de Langmuir.

Os parâmetros termodinâmicos podem avaliar a viabilidade e a orientação das reações físico-químicas de adsorção [23]. Os parâmetros termodinâmicos ΔG° (energia livre de Gibbs), ΔH° (entalpia) e ΔS° (entropia) foram obtidos para os processos de adsorção em três diferentes temperaturas, usando as equações Eq.11 e Eq.12 [24]:

$$\log K_e = \frac{\Delta S^\circ}{2,303R} - \frac{\Delta H^\circ}{2,303RT} \quad (11)$$

$$\Delta G^o = \Delta H^o - T\Delta S^o \quad (12)$$

onde R é a constante dos gases ($\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$), T é a temperatura (K) e K_e é a constante de equilíbrio à temperatura T , calculada através da Eq.13:

$$K_e = \frac{q_e}{C_e} \quad (13)$$

onde q_e (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida no equilíbrio e C_e (mg L^{-1}) é a concentração no equilíbrio.

2.3.5 Força iônica

Para se observar se a presença de íons em solução afetaria a adsorção do fármaco na superfície dos adsorventes (C ou PC) foram realizados experimentos de força iônica, onde o NaCl foi utilizado como ajustador de força iônica [3,25]. Inicialmente, 5,0 mL de uma solução de NaCl (de concentração $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e $1,0 \text{ mol L}^{-1}$) foram adicionadas a 40,0 mL de uma solução de fármaco de concentração 1000 mg L^{-1} , e em seguida, o pH foi ajustado ao melhor pH de adsorção, observado no experimento de variação do pH. Posteriormente, 20,0 mL da solução anterior foram colocados em contato com 20,0 mg do adsorvente sob agitação a 298 K, e no tempo de saturação. Após a agitação, separou-se o adsorvente do sobrenadante por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min) e a concentração foi determinada por UV/Vis a $\lambda = 239 \text{ nm}$. A quantidade de fármaco adsorvido foi calculada pela Eq.2.

2.4 Dessorção (liberação) do fármaco

Os experimentos de dessorção (liberação) foram realizados utilizando as condições ideais de adsorção de cada adsorvente (C ou PC) (pH ideal, tempo de saturação e temperatura de 298 K), e dividindo-se em duas categorias principais: (I) dessorção variando o pH e (II) dessorção variando o tempo. Após os ensaios de adsorção o material adsorvente foi separado do sobrenadante por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min) e a concentração foi determinada por UV/Vis a $\lambda = 239 \text{ nm}$. A

quantidade de fármaco adsorvido foi calculada pela Eq.2. Logo após, o biopolímero adsorvente foi seco em estufa a 353 K por 12 h. Posteriormente, o biopolímero foi pesado e colocado em contato com 20,0 mL de água deionizada em diferentes pHs (foram utilizados os mesmos pHs da adsorção, pH 2-7), a 298 K e sob agitação no tempo de saturação da adsorção. Após a agitação, o biopolímero adsorvente foi separado do sobrenadante por centrifugação (a 3500 rpm por 5 min) e a concentração foi determinada por UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A avaliação quantitativa da dessorção foi realizada usando porcentagem de dessorção, calculado a partir da diferença entre a quantidade adsorvida no adsorvente e pela quantidade dessorvida em solução, conforme a Eq 14 [26]:

$$\%D = \frac{V.D}{m.q} \times 100 \quad (14)$$

onde $\%D$ é a porcentagem de dessorção/liberação do fármaco, D (mg L^{-1}) é a quantidade dessorvida do fármaco na solução, q (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no adsorvente, V (L) é o volume de água deionizada utilizado na dessorção e m (g) é a massa de adsorvente utilizada na dessorção.

Para se observar o tempo necessário para a dessorção ser finalizada foi realizada a cinética de tempo para a dessorção do fármaco em solução. Os experimentos realizados foram iguais aos realizados na dessorção variando o pH, a única alteração foi o pH utilizado na dessorção, utilizou-se o que houve a maior liberação do fármaco em solução (obtido no experimento anterior) e houve a variação do tempo até a liberação completa do fármaco de forma contínua.

2.5 Caracterizações

As difrações de Raios-X (DRX) foram realizadas utilizando um aparelho Shimadzu, modelo D600-XR A, com 2θ no intervalo de 5-75°. A velocidade de varredura foi de $8,33 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, utilizando a fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 154 pm. A análise térmica (TG/DTG) foi realizada utilizando um

instrumento Q600 V20.9 Build TA, sob atmosfera de nitrogênio a uma taxa de fluxo de 100 mL min⁻¹ e com uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Os espectros para o estado sólido para a ressonância magnética nuclear ³¹P (RMN ³¹P) de polarização cruzada (CP) e rotação de ângulo mágico (MAS) foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC-300-121 MHz usando as seguintes condições experimentais: tempo de aquisição 45 ms, pulso sequencia com tempo contato de 100 ms e intervalo de pulso de 10 s. O H₃PO₄ foi usado como referência para calibrar a escala do desvio químico. A análise da quantidade de fósforo incorporado foi feita por espectrometria de energia dispersiva de Raios-X (EDS) em um aparelho de 6360LV JEOL JSM, microscópio eletrônico de varredura, operando a 20 kV. A concentração do fármaco AMI foi obtida em um espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV/Vis), modelo Cary 300 Varian, λ = 239 nm.

3. Resultados e discussão

Diversos estudos têm sido realizados utilizando o P como precursor de fosfato em diversos biopolímeros (amido, α-D-metilglicosídeo, amilose e celulose). Estes estudos têm por objetivo elucidar os principais produtos gerados, os mecanismos e os principais fatores que influenciam na fosfatação desses biopolímeros. As pesquisas revelaram que o pH e a temperatura são os principais fatores para o grau de fosfatação e o tipo de fosfato que é incorporado no biopolímero [10,27-29]. Neste estudo foi utilizado o trimetafosfato de sódio (P) como precursor de fosfato, mas em condições diferentes já relatadas na literatura, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1- Os biopolímeros modificados com trimetafosfato de sódio e suas condições para cada reação.

Biopolímero	pH	Temperatura	Tempo	Quantidade de trimetafosfato de sódio	%P	Referências
Celulose	4	403 K	6 h	6,8 g	0,20 %	[10]
Celulose	10	403 K	6 h	6,8 g	1,60 %	[10]
α -D-metilglicosídeo	9,5-13,5	300 K	2 h	1,2 g	Não	[27]
Amilose	Meio alcalino	Temperatura ambiente	0,5-4 h	1,5 g	0,17-0,45 %	[28]
Amido	10,5-12,5	318 K	3-24 h	6-16,5 g	~ 0,40 %	[29]
Celulose	6,4	393 K	4 h	23,3 g	6,82%	Neste trabalho

3.1 Caracterizações

DRX

Os difratogramas de raios-X demonstraram que houve mudanças na cristalinidade da celulose após a reação de fosfatação, devido a mudança na estrutura do biopolímero, como mostrado na Figura 4. Para o precursor C, observa-se a presença de um conjunto de três planos cristalográficos (101), (002) e (040), que são característicos da celulose microcristalina pura, e correspondente as distâncias interplanares de 5,64, 3,96 e 2,59 Å, respectivamente. Após a modificação química, o biopolímero fosfatado (PC), apresentou os mesmos planos cristalográficos que o biopolímero puro, no entanto, com uma intensidade menor, ou seja, uma diminuição da cristalinidade do biopolímero. A introdução de grupos fosfatos, na estrutura cristalina da celulose, provoca um decréscimo no número de ligações inter e intramoleculares de hidrogênio, o que, consequentemente, reduz a cristalinidade do biopolímero modificado em relação a celulose pura [10,11,30-33].

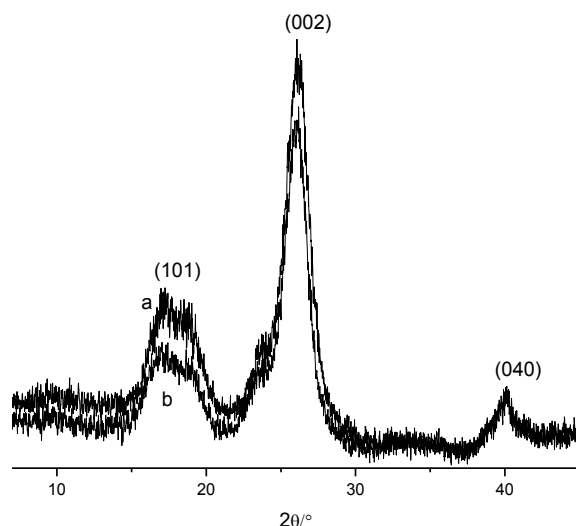
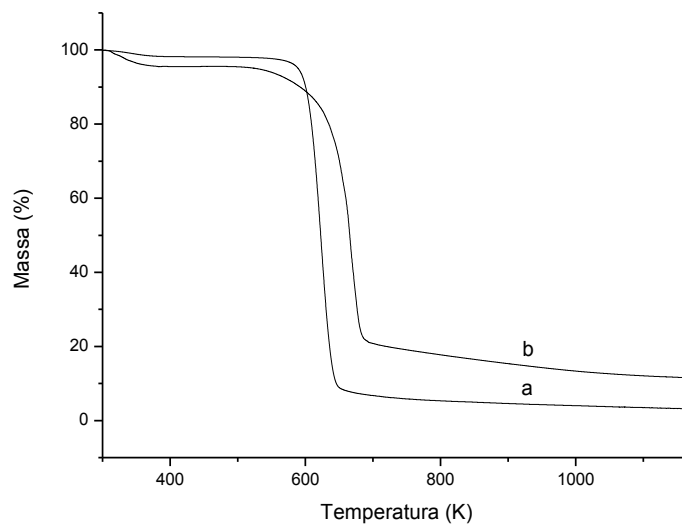


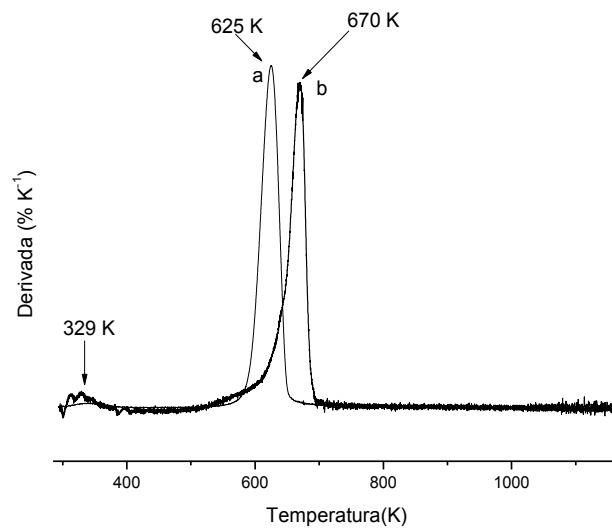
Figura 4- Difractogramas de raios-X da C (a) e PC (b).

TG/DTG

Os comportamentos térmicos, a fim de se avaliar a estabilidade térmica dos biopolímeros (C e PC), são comparados nas curvas termogravimétricas e suas derivadas na Figura 5 (I) e (II), respectivamente. Para o biopolímero C se observa dois estágios do processo de perda de massa: (I) liberação da água adsorvida na superfície do biopolímero, cerca de 1,45%, e em um intervalo de temperatura de 311-379 K, e (II) correspondente a aproximadamente 91,07%, na faixa de 555-690 K e temperatura máxima de decomposição de 625 K. Esta etapa corresponde à decomposição da celulose [11,34]. O processo de perda de massa do biopolímero PC também está dividido em duas etapas: (I) referente à evaporação de 4,41% de moléculas de água adsorvida na superfície da PC, no intervalo de 305-384 K, e com temperatura máxima de decomposição de 329 K, e (II) relacionada com a decomposição do biopolímero fosfatado, em aproximadamente 76,06%, na faixa de 511-737 K, e com temperatura máxima de decomposição de 670 K.



(I)



(II)

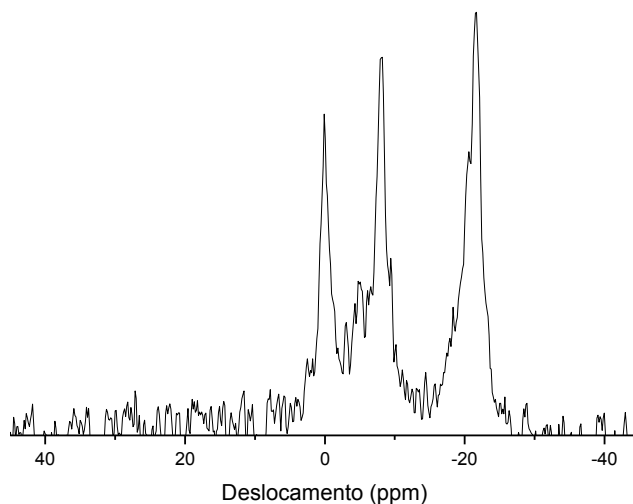
Figura 5- (I) Curva termogravimétrica (TG) da C (a) e PC (b). (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da C (a) e PC (b).

Ao se comparar os principais eventos de perda de massa dos biopolímeros, observam-se alterações significativas nas características térmicas dos mesmos, após a reação de fosfatação. No estágio (I), observa-se que o biopolímero PC libera mais água adsorvida do que o biopolímero C, isso ocorre devido o aumento do caráter higroscópico do biopolímero após a fosfatação. As moléculas de água são mantidas unidas com o biopolímero C através das interações de hidrogênio com as hidroxilas celulósicas. Após a modificação química, as hidroxilas foram substituídas por grupos fosfatos, os quais são capazes de ligar mais moléculas de água através de novas ligações de hidrogênio, aumentando assim, a quantidade de água ligada ao biopolímero. Já no estágio (II), a C apresenta uma maior perda de massa do que a PC, além de que, na temperatura máxima utilizada na decomposição dos dois biopolímeros, T igual a 1170 K, a PC apresentou uma maior quantidade de resíduo final, com 11,76%, enquanto C apresentou uma massa com 3,44%. Este comportamento pode ser explicado pela possibilidade de que, durante o processo de decomposição, do biopolímero fosfatado, há formação de um derivado de fósforo estável após decomposição da estrutura da celulose. Para uma melhor visualização destes eventos encontra-se na Figura 5 (II) as curvas de DTG [29,30,34-36].

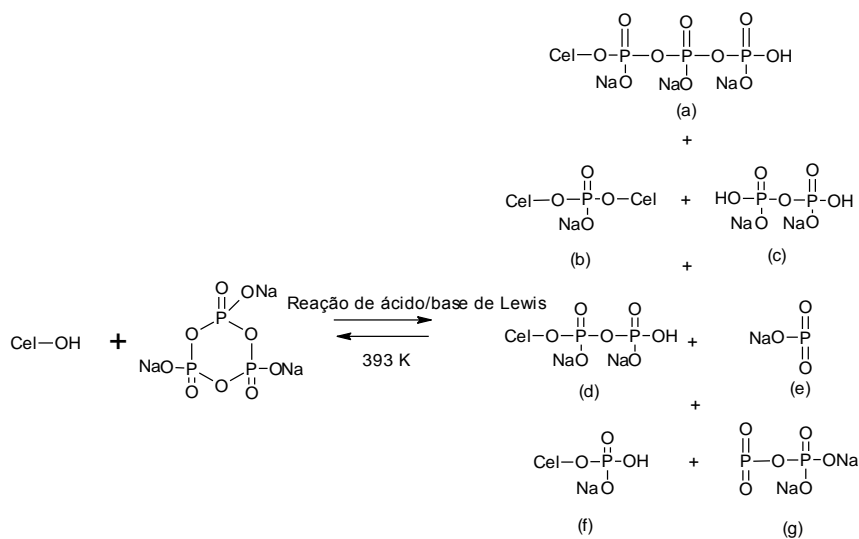
RMN ³¹P

A ressonância magnética nuclear no estado sólido para o núcleo de fósforo (RMN ³¹P) apresentou picos característicos de fósforo ligado à celulose (Figura 6 (I)) em diferentes ambientes químicos, conforme mostra a Figura 6 (II). O valor do deslocamento químico pode indicar qual tipo de produto fosfatado (Figura 6 (II)) é gerado na reação de fosfatação com P. O pico com o deslocamento químico em 2,51 ppm indica a presença de celulose monofosfatada (Fig.6 (II), produto (f)). O pico em 0,08 ppm, refere-se a ligações cruzadas com um fósforo entre duas celulosas (Fig.6 (II), produto (b)). Os picos em -3,06 ppm e -4,96 ppm estão relacionados a celulose difosfatada (Fig.6 (II), produto (d)). Já os picos em -8,13 ppm e -9,55 ppm, referem-se a celulose difosfatada e/ou celulose trifosfatada (Fig.6 (II), produtos (d) e (a)). Por fim, os picos em -20,06 ppm e -21,43 ppm são característicos da celulose trifosfatada (Fig.6

(II), produto (a)). Estes resultados indicam que 4 produtos fosfatados são formados na reação entre a celulose e o trimetafosfato de sódio [10, 27, 28, 29, 37].



(I)



(II)

Figura 6- (I) Espectro de ressonância magnética nuclear ^{31}P (RMN ^{31}P) para a PC. (II) Principais produtos que podem ser produzidos durante a reação de C com P.

EDS

A quantidade de fósforo incorporada na superfície do biopolímero PC foi determinada por espectrometria de energia dispersiva de raios-X, conforme mostra a Figura 7 e a Tabela 2. A análise de EDS confirmou a presença de fósforo (6,82%) e de sódio (2,32%) no biopolímero PC após a reação de fosfatação da C com P. Concomitantemente, houve uma diminuição de 11,25% na quantidade de carbono presente na PC em relação à C. Assim como, um aumento de 2,11% na quantidade de oxigênio presente no biopolímero PC em relação ao biopolímero C, este aumento na quantidade de oxigênio ocorre devido à introdução dos grupos fosfatos na estrutura da celulose, pois estes grupos apresentam oxigênio em suas estruturas, e consequentemente, ao serem funcionalizados na superfície da celulose aumentam a quantidade de oxigênio presente no biopolímero [30]. Estes resultados comprovam que a funcionalização da C com P foi eficiente. Além disso, a nova metodologia utilizada neste estudo, para a modificação química da celulose, apresentou uma celulose fosfatada com uma porcentagem, de fósforo e sódio, maior do que valores já relatados na literatura (P = 1,6% e Na = 1,2%) [10].

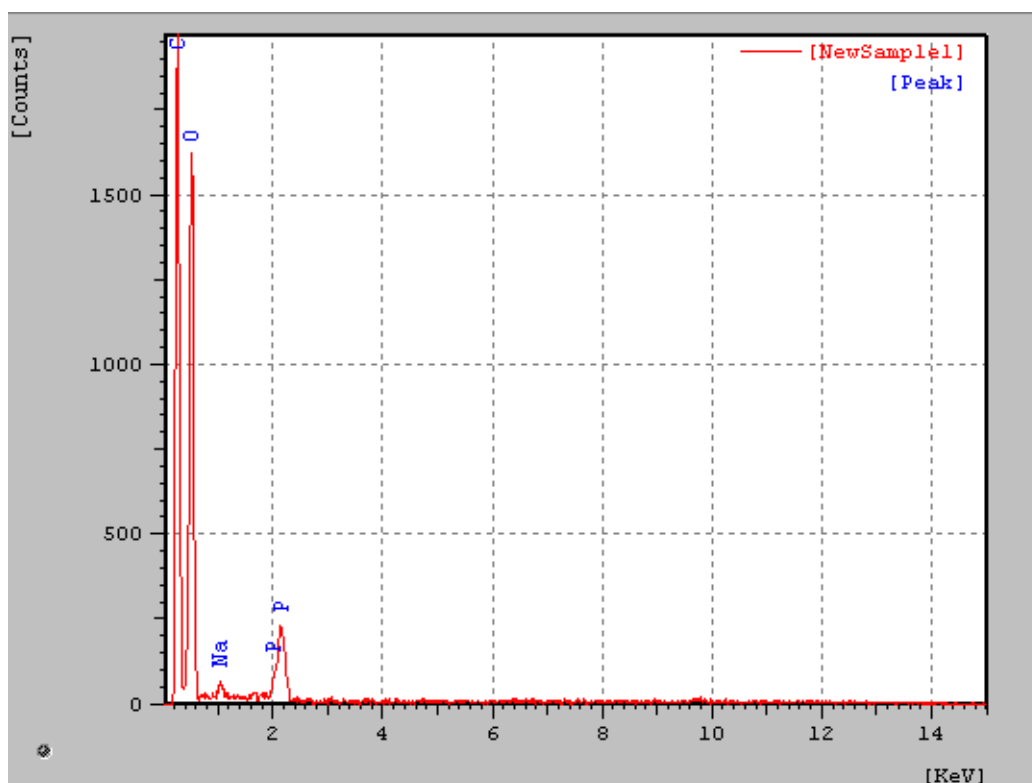


Figura 7- Espectro de EDS para a PC.

Tabela 2- Análise de EDS para C e PC.

Elemento	C	PC		
	Quantidade, %	Quantidade, %	Aumento, %	Decréscimo, %
C	59,07	47,82	-	11,25
O	40,93	43,04	2,11	-
Na	-	2,32	2,32	-
P	-	6,82	6,82	-
Total	100	100	-	-

3.2 Adsorção

3.2.1 Ponto de carga zero (pH_{Pzc})

O pH do meio afeta a carga da superfície do adsorvente, bem como seu grau de ionização e, em seguida, as espécies de adsorção [8]. Obtendo-se os parâmetros do ponto de carga zero, pH_{Pzc} , é possível determinar o pH em que os biopolímeros, C e PC, tem carga zero na superfície, bem como os valores de pH em que a superfície do biopolímero apresenta cargas negativas ou positivas. Na Figura 8 temos os gráficos do pH_{Pzc} para a C e PC, respectivamente. Para a C, observa-se que, em baixos valores de pH, o biopolímero adsorve alguns prótons, com um aumento no valor do pH_f até o pH_i de aproximadamente 6,0. Posteriormente, esta adsorção diminui progressivamente até o pH_i de cerca de 7,6, onde as cargas positivas e negativas são equivalentes. Este ponto de equivalência é chamado de ponto de carga zero, pH_{Pzc} , que corresponde ao valor em que a curva intercepta o ponto em que a variação do pH é nula. Depois deste ponto, a superfície do biopolímero começa a liberar prótons e, conseqüentemente, gera uma redução no valor do pH_f . Este processo ocorre até aproximadamente o pH_i 10. Após esse ponto a superfície do biopolímero começa novamente a adsorver os prótons. A PC apresenta uma adsorção de prótons, na sua superfície, até o pH_i de aproximadamente 5. Após esse pH, a adsorção de prótons diminui até o pH_i 7,7, que é o pH_{Pzc} do biopolímero. Acima do pH_{Pzc} , a superfície do biopolímero fosfatado começa e liberar prótons. Estes resultados confirmam que o pH do meio pode influenciar a superfície dos biopolímeros, ou seja, os íons (H^+ ou OH^-) presentes, em solução, podem interagir com os sítios ativos dos biopolímeros, alterando, assim, o balanço de cargas dos mesmos.

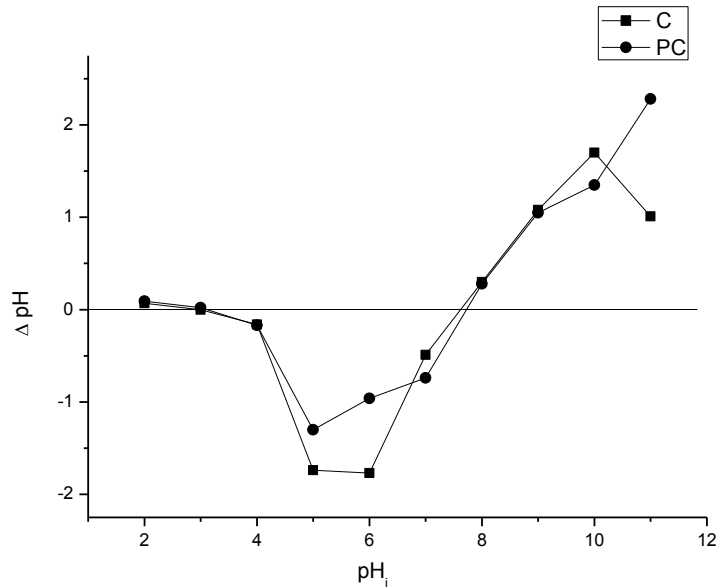


Figura 8- Ponto de carga zero (pH_{pzc}) do biopolímero C e PC.

3.2.2 Estudo Cinético

A cinética de adsorção é uma das características mais importantes que regem a taxa de adsorção do soluto, pois representa a eficiência do adsorvente na adsorção e, portanto, determina seu potencial para esta aplicação [38]. O estudo cinético foi aplicado na adsorção do fármaco AMI, em uma solução de 1000 mg L^{-1} , utilizando como adsorventes a C e PC. Em uma solução aquosa as superfícies do biopolímeros, C e PC, agem como bons adsorventes para o fármaco AMI. O tempo necessário para o sistema que utilizou o biopolímero C, como adsorvente, entrar em equilíbrio foi de 150 min (com adsorção máxima de $q_e = 10,11 \pm 0,85 \text{ mg g}^{-1}$), conforme a Figura 9. Já na adsorção utilizando PC como adsorvente, o tempo de saturação foi de 240 min (com adsorção máxima de $q_e = 25,12 \pm 0,72 \text{ mg g}^{-1}$) (Figura 9). Este aumento no tempo de saturação e na quantidade de fármaco adsorvido, ao se comparar o biopolímero modificado com o biopolímero puro, se dá pelo fato de que, após a modificação química, a incorporação dos grupos fosfatos, na superfície do biopolímero, provoca um aumento no número de sítios disponíveis para a interação com o fármaco e, conseqüentemente, há um aumento na quantidade de AMI adsorvida e, por conseguinte, um aumento no tempo de saturação em relação ao biopolímero puro [10,11].

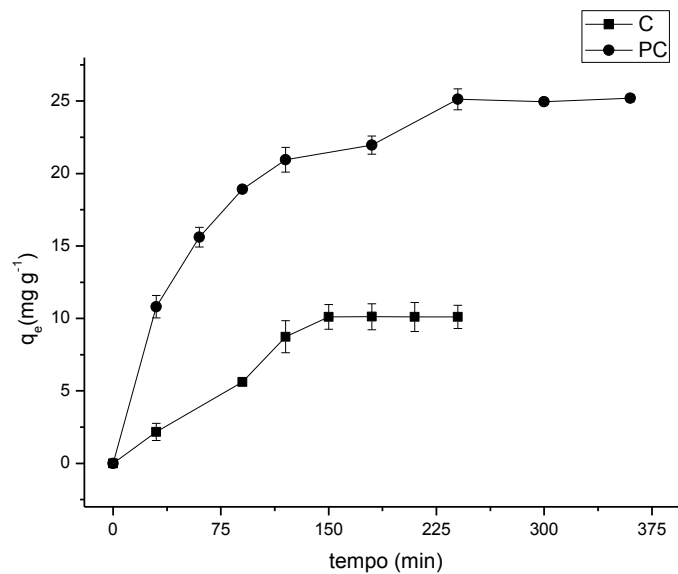


Figura 9- Efeito do tempo de contato na adsorção do fármaco AMI no biopolímero C e PC.

Os dados experimentais da cinética de adsorção foram analisados usando os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. Os parâmetros cinéticos obtidos para todos os modelos pode ser observado na Tabela 3. Para o estudo cinético da adsorção do fármaco AMI no biopolímero C, observa-se que o modelo cinético que melhor se ajustou ao processo de adsorção foi o modelo de pseudo-primeira ordem, pois esse modelo apresenta o maior valor do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,9172$) em relação aos demais modelos [38]. Para este modelo, o mecanismo de adsorção indica que o transporte do fármaco AMI para superfície externa da C é a etapa que controla a velocidade da adsorção [39]. Já para a adsorção utilizando o biopolímero PC, o modelo que mais se ajustou a adsorção foi o modelo de pseudo-segunda ordem ($R^2 = 0,9969$) [38]. Este mecanismo de adsorção mostra que a reação na superfície do adsorvente é a etapa que controla a velocidade da adsorção [39].

Tabela 3- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI nos biopolímeros C e PC na temperatura de 298 K, e em pH natural.

Modelo	Parâmetros	Biopolímero	
		C	PC
Pseudo-primeira ordem	K_1	0,0369 (min^{-1})	0,0158 (min^{-1})
	$q_{e(\text{cal})}$	56,2044 (mg g^{-1})	27,4132 (mg g^{-1})
	R^2	0,9172	0,9356
Pseudo-segunda ordem	K_2	0,0002 ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$)	0,0007 ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$)
	$q_{e(\text{cal})}$	22,3214 (mg g^{-1})	29,0115 (mg g^{-1})
	R^2	0,6713	0,9969
	H	0,0996 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$)	0,5891 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$)
Difusão intrapartícula	K_{id}	0,0383 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$)	0,0387 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$)
	C	2,5498	13,7662
	R^2	0,7570	0,7580

3.2.3 Estudo do pH

A adsorção do fármaco AMI nos dois biopolímeros C e PC foi influenciada pelo pH, conforme mostra a Figura 10. Para a adsorção do fármaco no biopolímero puro (Figura 10), observa-se que a medida que o pH da solução aumentou, houve um aumento na adsorção da AMI na superfície do adsorvente até o pH 5 (adsorção máxima de $q_e = 20,23 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$), já após o pH 5 (nos pHs 6 e 7) houve uma diminuição na quantidade adsorvida na superfície do biopolímero.

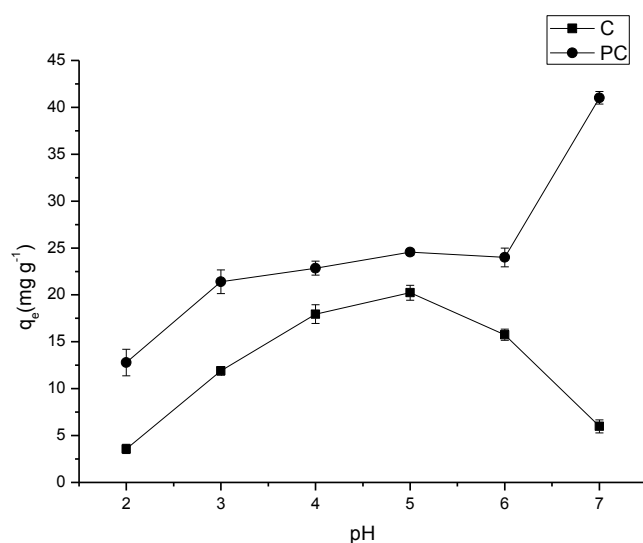
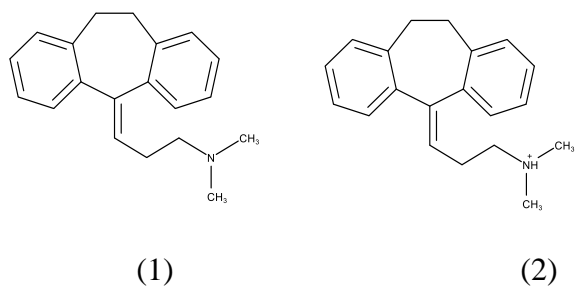
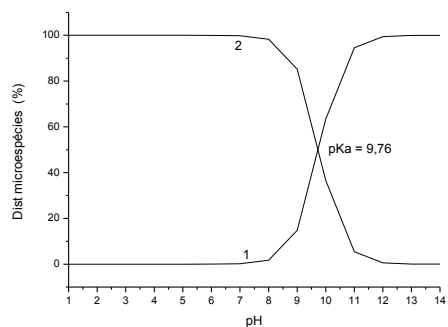
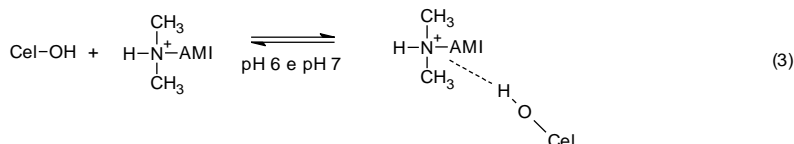
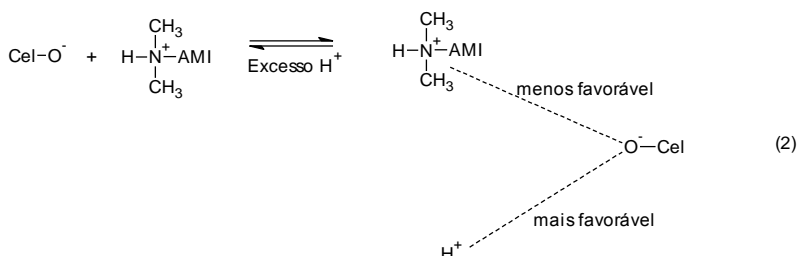
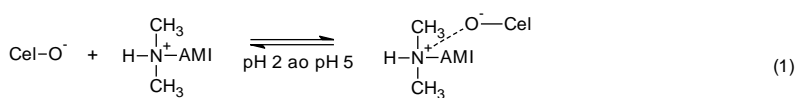


Figura 10- Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI no biopolímero C e PC.

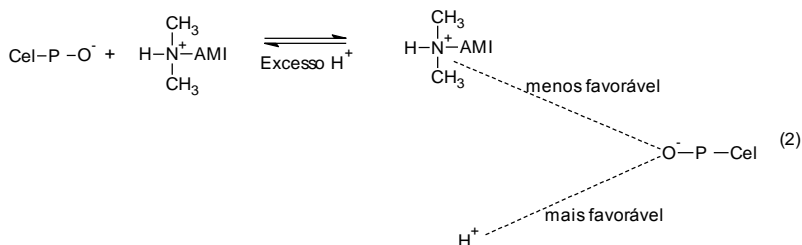
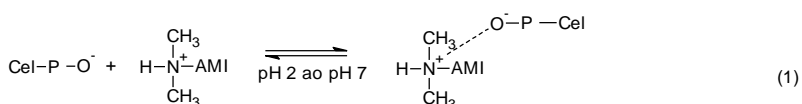
Esta variação na quantidade adsorvida, do fármaco AMI na superfície da C, se deve ao tipo de interação existente entre fármaco AMI/biopolímero C. O fármaco AMI apresenta um $pK_a = 9,76$ (O valor do pK_a e a distribuição das microespécies da AMI foram obtidos usando o software MarvinSketch 15.4.13), em soluções de pH abaixo desse valor o grupo amina da AMI se encontra protonado (Figura 11 (a)). Sendo assim, em todos os pHs usados nos ensaios de adsorção, pHs 2-7, o fármaco está protonado. Já a adição da C na suspensão, em meio ácido, faz com que haja um aumento na quantidade de prótons no meio, para haver uma compensação de cargas, e, conseqüentemente, gerar um biopolímero carregado negativamente. Logo, o tipo de interação, que acontece do pH 2 até o pH 5, é do tipo eletrostática entre a carga positiva presente no fármaco e a carga negativa presente na C, conforme mostra a Figura 11 (b) (1). O aumento na quantidade de fármaco adsorvida, a medida que o pH aumenta até o pH 5, ocorre devido a competição dos íons H^+ com as moléculas da AMI. Conforme foi mostrado no estudo do ponto de carga zero, pH_{pzc} , os íons (H^+ ou OH^-) presentes em solução podem interagir com os sítios ativos do biopolímero. Sendo assim, em pHs mais baixos há um excesso de íons H^+ , estes íons são menores que as moléculas do fármaco, conseqüentemente, eles interagem mais facilmente com a superfície do biopolímero C atribuindo um caráter neutro ao biopolímero. Assim, a medida que o pH aumenta, o excesso de íons H^+ vai diminuindo e, por conseqüência, aumenta a quantidade adsorvida (Figura 11 (b) (2)). No entanto, acima do pH 5, a quantidade adsorvida do fármaco diminui com o aumento do pH, porque a medida que o pH se aproxima do pH neutro, existe a formação de interações de hidrogênio entre AMI/C, conforme mostra Figura 11 (b) (3). [2,3,10,11,25,40].



(a)



(b)



(c)

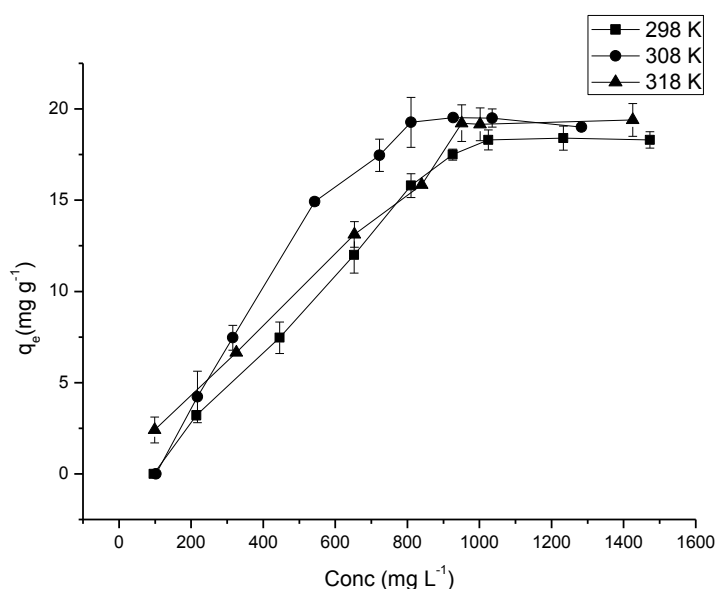
Figura 11- (a) Distribuição das microespécies da AMI sob diferentes pHs. (b) Proposta do mecanismo de adsorção do fármaco AMI no biopolímero C. (c) Proposta do mecanismo de adsorção do fármaco AMI no biopolímero PC.

Pela Figura 10, observa-se que a medida que o pH aumentou a quantidade adsorvida do fármaco, pelo biopolímero PC, também aumentou, com adsorção máxima de $q_e = 41,02 \pm 0,68 \text{ mg g}^{-1}$, no pH 7. Isto ocorre porque quando se adiciona o biopolímero PC na solução aquosa o mesmo adquire um caráter negativo, devido a dissociação dos sódios presentes nos grupos fosfatos incorporados na superfície do biopolímero, logo haverá a interação eletrostática entre esta carga negativa e a carga positiva, presente no grupo amina do fármaco Figura 11 (c) (1). Assim, em baixos pHs existe a competição entre os íons H^+ e as moléculas do fármaco, como os prótons são menores, eles têm mais facilidade para se ligar a superfície do biopolímero PC (pelo pH_{pzc} , pode-se observar que existe a possibilidade de interação entre os íons H^+ e a superfície do biopolímero PC) e, conseqüentemente, provoca a diminuição da adsorção da AMI, conforme mostra a Figura 11 (c)(2). Logo, a medida que o pH aumenta, esse excesso de íons H^+ diminui, e aumenta-se a adsorção do fármaco AMI no biopolímero [10,25].

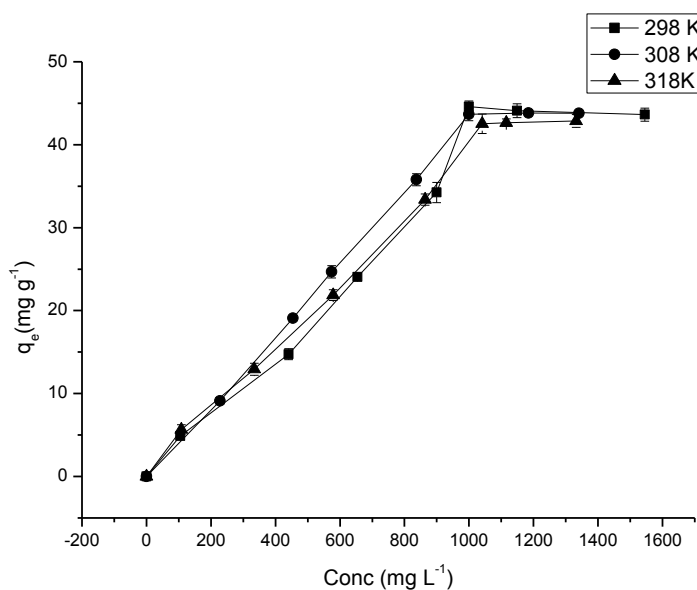
A eficiência na remoção da AMI se apresentou maior para o biopolímero modificado do que para o biopolímero puro, já que em todos os pHs estudados, a PC apresentou uma adsorção maior do fármaco do que a C. Houve também uma alteração no pH onde ocorre a máxima adsorção. Na C, o pH de máxima adsorção é o pH 5 com q_e igual a $20,23 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$, enquanto que para PC ocorreu máxima adsorção no pH 7 e com q_e igual a $41,02 \pm 0,68 \text{ mg g}^{-1}$, o que significa um aumento de 102,72% na quantidade máxima adsorvida pelo biopolímero modificado em relação ao biopolímero puro. A alteração no pH de máxima adsorção ocorre devido ao grupo fosfato do biopolímero PC, pois este grupo é mais facilmente desprotonado em pHs próximos ao pH neutro, o que, conseqüentemente, permite que a carga negativa presente no grupo fosfato possa interagir mais facilmente com a carga positiva presente no grupo amina da AMI. Além disso, o grupo fosfato proporciona o aumento da carga negativa do biopolímero após a modificação química, o que proporciona uma maior adsorção do fármaco, visto que existe uma capacidade maior de se atrair as moléculas do fármaco [10].

3.2.4 Estudo da concentração e temperatura

A análise das isotermas de adsorção revelam como as moléculas de adsorção se distribuem entre a fase líquida e fase sólida quando o processo de adsorção atinge o estado de equilíbrio [41]. A Figura 12 apresenta os resultados experimentais para as isotermas de adsorção, com a variação de concentração e temperatura, para os dois biopolímeros. Pelos gráficos presentes na Figura 12, pode-se observar que a temperatura não foi um fator que influenciou a adsorção do fármaco AMI nos dois biopolímeros, visto que as isotermas de adsorção se mostraram semelhantes nas três temperaturas estudadas de 298 K, 308 K e 318 K. Já com relação a concentração, a quantidade adsorvida da AMI, na C e PC, aumentou a medida que a concentração da solução aumentou, com adsorção máxima para o biopolímero C de $18,30 \pm 0,55 \text{ mg g}^{-1}$, $19,27 \pm 1,37 \text{ mg g}^{-1}$ e $19,22 \pm 1,00 \text{ mg g}^{-1}$ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente, e para o biopolímero PC de $44,58 \pm 0,70 \text{ mg g}^{-1}$, $43,66 \pm 0,75 \text{ mg g}^{-1}$ e $42,52 \pm 1,18 \text{ mg g}^{-1}$ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente. Estes resultados corroboram que o biopolímero modificado apresenta melhor adsorção do fármaco AMI do que o biopolímero puro, já que nos ensaios de adsorção variando todos os parâmetros (tempo, pH, temperatura e concentração) o biopolímero fosfatado sempre adsorveu maior quantidade de fármaco do que o biopolímero puro.



(a)



(b)

Figura 12- (a) Isothermas de adsorção do fármaco AMI na C, (b) Isothermas de adsorção do fármaco AMI na PC, em diferentes temperaturas.

A análise dos dados experimentais das isothermas de adsorção ajustados a diferentes modelos de adsorção é uma etapa importante para se determinar qual modelo é adequado para aquela determinada isoterma [41]. Três modelos clássicos foram utilizados neste trabalho: Langmuir, Freundlich e Temkin. Os dados calculados a partir das equações linearizadas destes modelos estão apresentados na Tabela 4. Para as isothermas de adsorção usando como adsorvente o biopolímero C, observa-se que, baseado no coeficiente de correlação (R^2), nas temperaturas de 298 K e 308 K o modelo que mais se ajustou a adsorção foi o modelo de Temkin, com R^2 igual a 0,9402 para a temperatura de 298 K e R^2 igual a 0,9540 para a temperatura de 308 K, enquanto que na temperatura de 318 K o modelo que mais se ajustou foi o de Freundlich, com R^2 igual a 0,9764.

Para os ensaios de adsorção utilizando o biopolímero PC, pode-se observar que para as três temperaturas estudadas o modelo que mais se ajustou foi o modelo de Freundlich, com valores de R^2 iguais a 0,9643, 0,9682 e 0,9668 para 298, 308 e 318 K, respectivamente. O modelo de Temkin tem um fator que leva em conta a interação entre adsorvente-adsorvato. Ao ignorar valores de concentrações extremamente baixos e

altos, o modelo assume que o calor de adsorção (função da temperatura) de todas as moléculas na camada diminui linearmente com a cobertura da superfície. Já o modelo Freundlich descreve uma adsorção não-ideal em superfícies heterogêneas e com múltiplas camadas de adsorção. Este modelo assume que os sítios de ligações mais fortes são ocupados primeiro e que a força de ligação diminui com o aumento do grau de ocupação do local. Todos os dados experimentais ajustados ao modelo de Freundlich apresentaram $n > 1$, o que indica que o processo de adsorção foi favorável, e valor de $1/n < 1$, indicando uma adsorção normal [42,43,44].

Tabela 4- Parâmetros obtidos com os modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero C nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 5 e tempo de saturação de 150 min e no biopolímero PC nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 240 min.

Modelo	Parâmetros	Adsorvato	
		C	PC
T= 298 K			
Langmuir	$q_{máx}$	102,8807 (mg g ⁻¹)	193,4236 (mg g ⁻¹)
	B	0,0002 (L mg ⁻¹)	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,0241	0,2003
	R_L	0,8545	0,8114
Freundlich	N	1,0285	1,1163
	K_f	0,0199 (L g ⁻¹)	0,0737 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9302	0,9643
Temkin	n_T	0,1290	0,0611
	K_T	0,0083 (L g ⁻¹)	0,0097 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9402	0,8262
T= 308 K			
Langmuir	$q_{máx}$	62,8931 (mg g ⁻¹)	245,8491 (mg g ⁻¹)
	B	0,0004 (L mg ⁻¹)	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,2385	0,2499
	R_L	0,7369	0,8368
Freundlich	N	1,1244	1,0763
	K_f	0,0435 (L g ⁻¹)	0,06354 (L g ⁻¹)
	R^2	0,8843	0,9682
Temkin	n_T	0,1126	0,0455
	K_T	0,0088 (L g ⁻¹)	0,0061 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9540	0,9558
T= 318 K			
Langmuir	$q_{máx}$	51,9481 (mg g ⁻¹)	168,9189 (mg g ⁻¹)
	B	0,0005 (L mg ⁻¹)	0,0003 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,6770	0,6770
	R_L	0,6749	0,7734
Freundlich	N	1,1761	1,1563
	K_f	0,0501 (L g ⁻¹)	0,0936 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9764	0,9868
Temkin	n_T	0,1384	0,0606
	K_T	0,0118 (L g ⁻¹)	0,0096 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9151	0,8805

Observa-se que apesar da temperatura pouco ter influenciado na capacidade de adsorção, influenciou na interação fármaco/biopolímero, identificado pelo ajuste aos modelos, com bastante influência na celulose.

Os valores calculados de ΔH° , ΔS° e ΔG° para a adsorção do fármaco AMI nos dois biopolímeros (C e PC) são demonstrados na Tabela 5. O valor do ΔH° positivo, para o biopolímero C, indica que o processo de adsorção é de natureza endotérmica. A magnitude do valor de ΔH° indica se o processo de adsorção é uma fisissorção (2,1-20,9 kJ mol⁻¹) ou uma quimissorção (80-200 kJ mol⁻¹), logo, para a adsorção da AMI no biopolímero C, o processo de adsorção é uma fisissorção [45]. Já para o biopolímero PC, o valor negativo do ΔH° indica uma adsorção de natureza exotérmica, as adsorções exotérmicas são suscetíveis a serem dominadas por processos de natureza física (fisissorção) [41].

Os valores negativos do ΔS° , para os dois biopolímeros, indicam uma diminuição na aleatoriedade na interface sólido-líquido, e que não há mudanças significativas no âmbito da estrutura interna de cada adsorvente através da adsorção [41]. Os valores positivos do ΔG° , para a C e PC, mostram que os processos de adsorção, nas temperaturas estudadas, são termodinamicamente não-espontâneos. Além disso, observa-se que a medida que a temperatura aumenta a espontaneidade da adsorção diminui mais ainda, o que indica que a adsorção não é favorável a altas temperaturas. Por fim, pode-se observar que a adsorção da AMI no biopolímero modificado (PC) é mais espontânea do que quando se utiliza a C como adsorvente. Este resultado mostra que a modificação química além de aumentar a quantidade de fármaco adsorvida, aumenta a espontaneidade do processo de adsorção em relação ao biopolímero puro, em todas as temperaturas [41,45,46].

Tabela 5- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI nos biopolímeros C e PC.

Biopolímero	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)		
			298 K	308 K	318 K
C	5,0558	-15,9072	9,7961	9,9552	10,1142
PC	-3,4263	-37,2967	7,6881	8,0611	8,4341

3.2.5 Força iônica

Para se observar o efeito causado pela presença de íons na solução durante a adsorção, já que estes íons apresentam massas moleculares menores que a AMI, foi realizado os ensaios de adsorção na presença de cloreto de sódio, e com variação da sua concentração na solução (força iônica), conforme mostra a Figura 13. Observa-se que, para a C e PC, a medida que a concentração de NaCl aumenta na solução, diminui a quantidade de fármaco adsorvida pela superfície dos biopolímeros. Isto ocorre porque, a presença de Na^+ na solução compete com a AMI pelos sítios de adsorção dos biopolímeros. Como os íons Na^+ são menores que a AMI, eles são mais facilmente atraídos pelos sítios negativos dos biopolímeros do que o fármaco. Este resultado ratifica a natureza eletrostática das interações entre o fármaco/biopolímero. Além disso, o aumento da resistência iônica provoca o aumento das interações hidrofóbicas, entre as moléculas de AMI, que podem ultrapassar a interações eletrostáticas repulsivas, e, conseqüentemente, favorecer a agregação das moléculas do fármaco, impedindo, assim, sua interação com os biopolímeros [2,3,25,47].

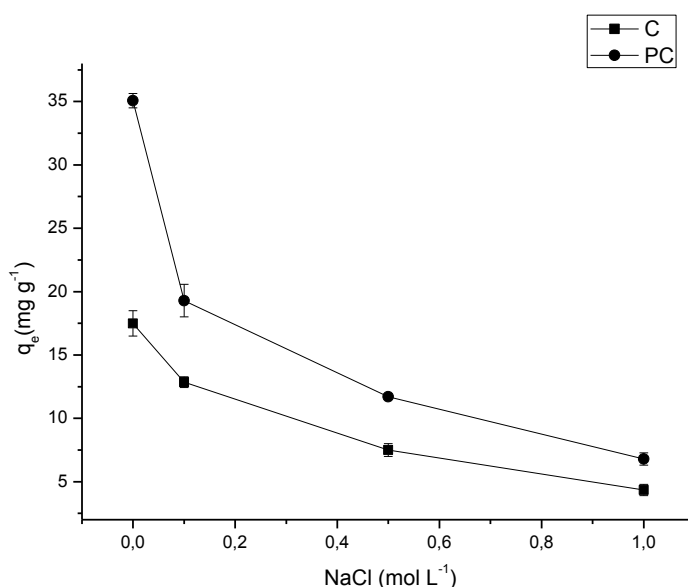


Figura 13- Efeito da concentração de cloreto de sódio (força iônica) na adsorção do fármaco AMI na C e PC.

3.3 Dessorção/Liberação

O fenômeno inverso da adsorção é chamado de dessorção, sendo esse processo muito importante, pois influencia fortemente na capacidade de reutilização tanto do fármaco como do adsorvente, seja para dessorção/recuperação, seja para liberação prolongada. O estudo do pH foi realizado afim de se observar em qual pH ocorria a maior quantidade de liberação do fármaco (Figura 14). Na Figura 14, tem-se o gráfico de dessorção variando o pH do biopolímero C, onde se pode observar que a medida que o pH aumenta diminui-se a quantidade de fármaco liberada, com liberação máxima do fármaco no pH 2 ($%D = 63,10\% \pm 0,38\%$). Este resultado indica que o mecanismo associado com a liberação do fármaco da superfície do biopolímero C, é o mecanismo de troca iônica, ou seja, a medida que o pH diminui, aumenta-se a concentração do íons H^+ , que substituem o fármaco adsorvido na superfície da C, favorecendo, assim, a liberação da AMI [10,48].

Já para o biopolímero PC, o estudo de dessorção (Figura 14) mostrou que a medida que o pH aumenta, também, se aumenta a liberação da AMI, com liberação máxima no pH 7 ($%D = 42,13\% \pm 0,29\%$). Este resultado indica que o mecanismo de troca iônica não é o mecanismo predominante na liberação do fármaco do biopolímero PC. Isto ocorre por que a presença dos grupos fosfatos, na superfície do biopolímero, aumenta a densidade eletrônica do mesmo, o que provoca interações mais firmes com as moléculas do fármaco [10]. Sendo assim, a liberação da AMI da superfície do biopolímero PC ocorre por meio de um mecanismo de dissociação iônica, pois ocorre a separação do íon negativo (biopolímero fosfatado) e o íon positivo (fármaco) em solução aquosa. Observa-se que este mecanismo é favorecido por um meio com menor influencia de íons, ou seja, em pHs mais baixos há excessos de íons H^+ que vão dificultar a liberação das moléculas do fármaco (moléculas de massa molecular grande), a medida que esse pH aumenta, diminui essa interferência dos íons H^+ aumentando, assim, a liberação do fármaco.

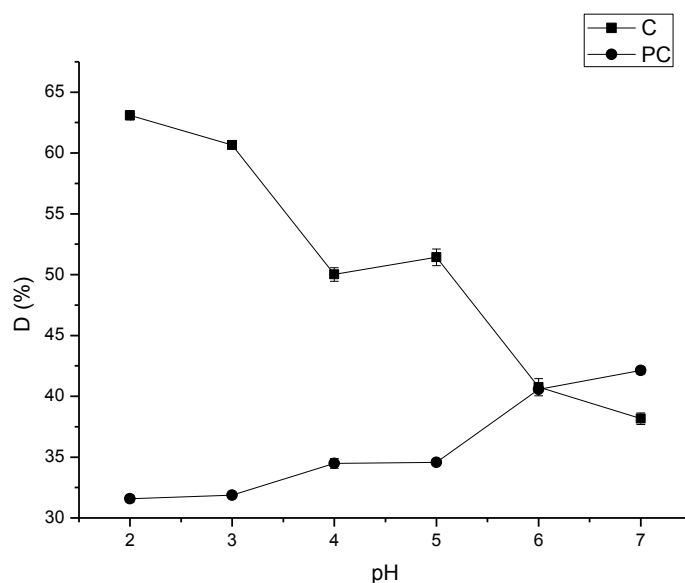


Figura 14- Estudo da desorção variando o pH da solução do fármaco AMI na C e PC.

O estudo do tempo foi realizado para mostrar qual tempo necessário para se liberar todo o fármaco até o equilíbrio, no melhor pH de liberação da C (pH 2) e PC (pH 7), e na temperatura de 298 K. A Figura 15 mostrou que, para os dois biopolímeros, a medida que aumentou o tempo de contato do biopolímero com a solução, aumentou-se a liberação do fármaco até o tempo de 60 min, após este tempo não houve mais liberação da AMI. A C apresentou uma liberação do fármaco AMI de $60,25\% \pm 2,67\%$, no pH 2, e no tempo de 60 min, enquanto a C liberou $40,98\% \pm 0,31\%$, no pH 7, e no tempo de 60 min. Estes resultados mostram que os dois biopolímeros são eficientes na liberação do fármaco AMI. Além disso, a maior quantidade de AMI liberada pela C em relação a PC está relacionada com a modificação química do biopolímero, ou seja, a introdução dos grupos fosfatos, aumenta a densidade eletrônica do biopolímero que por, conseguinte, deixa a interação entre AMI/PC mais forte do que a interação a interação entre AMI/C [10].

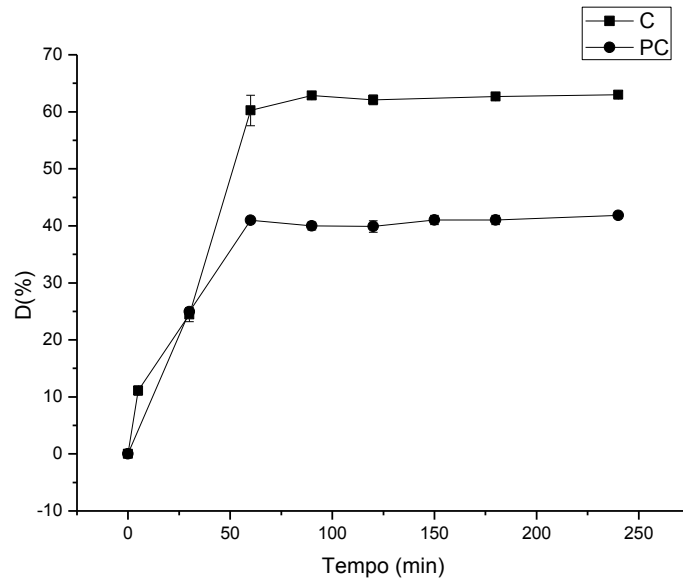


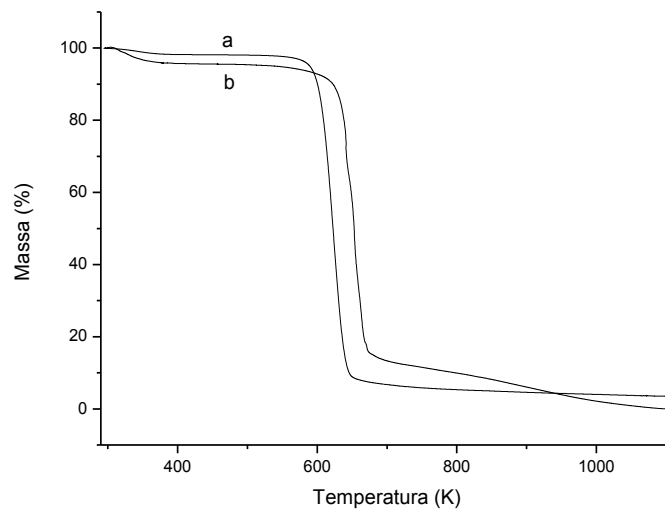
Figura 15- Estudo da desorção variando o tempo da solução do fármaco AMI na C e PC.

A partir destes resultados demonstra-se que o material PC é bastante promissor para ser utilizado na liberação prolongada deste fármaco e de outros fármacos semelhantes, devido ter uma boa interação entre fármaco/biopolímero e uma baixa liberação em um tempo de 240 minutos.

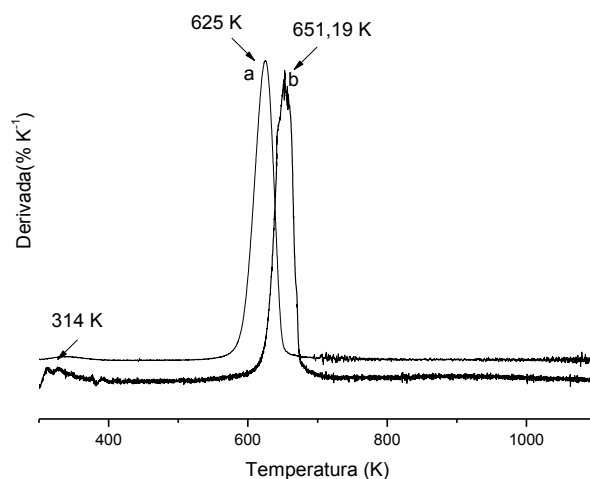
3.4 Interação fármaco/biopolímero

Para se confirmar se houve, realmente, a interação do fármaco na superfície dos biopolímeros, após os testes de adsorção, nas melhores condições de adsorção (para C tempo 150 min, pH 5, concentração da solução do fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura 298 K, e para a PC Tempo 240 min, pH 7, concentração da solução do fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura 298 K), os sólidos foram secos e caracterizados por TG/DTG, conforme mostram as Figura 16 e 17. Nos gráficos de TG/DTG se observa que ocorreram mudanças significativas na estabilidade térmica dos biomateriais (C e PC), devido à adsorção do fármaco na superfície dos mesmos (a discussão da TG/DTG para a C e PC já foi realizada na parte das caracterizações) [10,12]. Após a adsorção a C (Figura 16 (I)) apresentou uma perda de massa de 4,23%, no intervalo de

temperatura de 308-363 K, e com temperatura máxima de decomposição de 314 K, que está relacionada à água adsorvida na superfície. Outro evento foi observado no intervalo de temperatura de 550-678 K, com uma perda de massa de 78,77%, e uma temperatura máxima de decomposição de 651 K, relacionado a decomposição da celulose. Por fim, a quantidade de massa residual, na temperatura de 1170 K, é menor na C ($m = 3,16\%$) do que no sistema Fármaco/C ($m = 0,18\%$). A decomposição do fármaco AMI no sistema AMI/C ocorre entre as temperaturas de 625-651 K, conforme mostra a DTG (Figura 16 (II)).



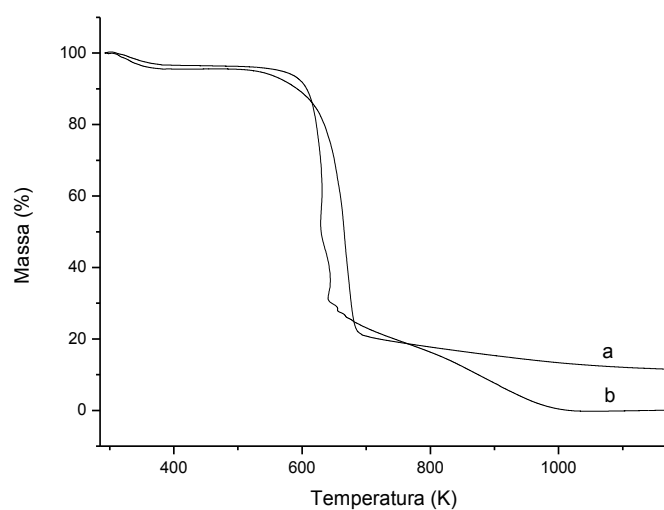
(I)



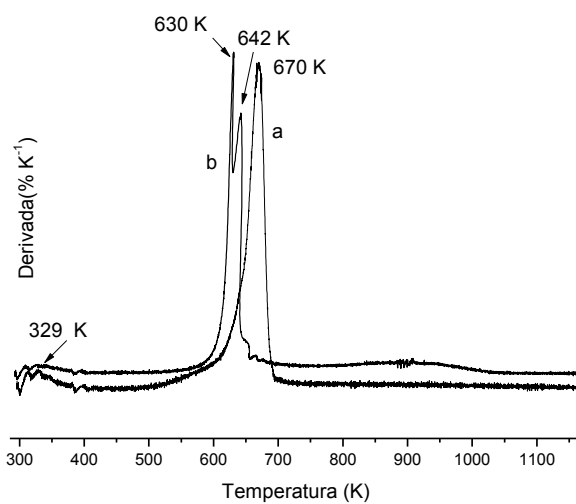
(II)

Figura 16- (I) Curva termogravimétrica (TG) da C antes (a) e depois (b) da adsorção do fármaco AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da C antes (a) e depois (b) da adsorção.

Para o sistema Fármaco/PC (Figura 17 (I)) se observa a presença de três eventos principais de decomposição de massa: (I) uma perda de massa de 2,88%, no intervalo de 312-370 K, relacionada com a perda de água ligada a superfície, (II) com uma perda de massa de 64,57%, no intervalo de temperatura de 566-639 K, relacionada à decomposição da celulose fosfatada, e com temperatura máxima de decomposição de 630 K, (III) perda de massa de 30,94%, no intervalo de temperatura de 640-1008 K, também, relacionada à decomposição da celulose fosfatada. No entanto, neste evento a interação AMI/PC provocou a alteração na estabilidade térmica do biopolímero, sendo que a decomposição do fármaco, neste sistema, acontece entre as temperaturas de 630-670 K, como mostra a DTG (Figura 17 (II)). Sendo assim, estes resultados corroboram que o fármaco AMI, realmente, foi adsorvido na superfície dos biopolímeros, devido a alteração da estabilidade térmica, dos mesmos, após os ensaios de adsorção [10,11,30,31,34-36].



(I)



(II)

Figura 17- (I) Curva Termogravimétrica (TG) da PC antes (a) e depois (b) da adsorção do fármaco AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da PC antes (a) e depois (b) da adsorção.

4.0 Conclusões

Na busca de novos biopolímeros que possam ser utilizados na remoção de fármacos a modificação química da celulose com trimetafosfato de sódio, se mostrou eficaz, sendo confirmada pelas caracterizações (DRX, TG/DTG, RMN ^{31}P e EDX). A aplicação do biopolímero puro e biopolímero fosfatado nos ensaios de adsorção com o fármaco AMI, de meio aquoso, se mostraram eficientes, sendo que a presença dos grupos fosfatos, na PC, possibilitou que este biopolímero adsorvesse maior quantidade de fármaco do que o biopolímero C. O estudo cinético mostrou que para a C o tempo de foi de 150 min, e o modelo cinético que mais se ajustou aos dados experimentais foi o de pseudo-primeira ordem. A PC apresentou um tempo de saturação de 240 min, e o modelo cinético que mais se ajustou foi o de pseudo-segunda ordem. O estudo do pH mostrou que o processo de adsorção, utilizando os dois biopolímeros, é influenciado pela variação do mesmo.

Pelo estudo da adsorção variando a temperatura, observou-se que a adsorção da AMI não é influenciada pelo aumento da temperatura nos dois biopolímeros. O aumento da concentração da solução do fármaco proporcionou o aumento da adsorção nos dois biopolímeros. Para a C, o modelo que mais se ajustou os ensaios de adsorção, nas temperaturas de 298 K e 308 K, foi o de Temkin, enquanto que na temperatura de 318 K foi o modelo de Freundlich. Já para a PC o modelo que mais se ajustou os dados experimentais foi o de Freundlich, nas três temperaturas estudadas. Os valores termodinâmicos da adsorção mostraram que, para os dois biopolímeros, o processo de adsorção não foi espontâneo, pois apresentaram o valor de $\Delta G^\circ > 0$. No entanto, a adsorção com a PC se apresentou mais espontânea do que a C. O estudo da força iônica mostrou que a medida que se aumentava a concentração de NaCl na solução do fármaco, diminuía-se a adsorção do fármaco na superfície dos dois biopolímeros. O estudo da dessorção do fármaco mostrou que a liberação do mesmo, da superfície dos biopolímeros, é influenciada pela variação do pH e tempo. Por conseguinte, a celulose fosfatada é um biopolímero eficiente para a aplicação na remoção de fármacos de meio aquoso.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI) pelas condições de trabalho.

Referências

- [1] J.M.V. Nabais, B. Ledesma, C. Laginha, *Adsorpt. Sci. Technol.* 30 (2012) 255-263.
- [2] G. Lv, C. Stockwell, J. Niles, S. Minegar, Z. Li, W.T. Jiang, *J. Colloid Interface Sci.* 411 (2013) 198-203.
- [3] P.H. Chang, W.T. Jiang, Z. Li, C.Y. Kou, J.S. Jean, W.R. Chen, G. Lv, *J. Hazard. Mater.* 277 (2014) 44-52.
- [4] M. Yang, W. Qiu, J. Chen, C. Pan, X. Lei, M. Wu, *Aquat. Toxic.* 151 (2014) 68-76.
- [5] K.C. Wijekoon, F. I. Hai, J. K, W.E. Price, T.Y. Cath, L.D. Nghiem, *J. Membr. Sci.* 453 (2014) 636-642.
- [6] K.C. Wijekoon, F.I. Hai, J. Kang, W.E. Price, W. Guo, H.H. Ngo, L.D. Nghiem, *Bioresour. Tech.* 144 (2013) 247-254.
- [7] F.J. Real, F.J. Benitez, J.L. Acero, G. Roldan, F. Casas, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (2012) 16209-16215.
- [8] J.M. Alencar, F.J.V.E. Oliveira, C. Airoldi, E.C. Silva Filho, *Chem. Eng. J.* 236 (2014) 332-340.
- [9] L.S. Silva, L.C.B. Lima, F.C. Silva, J.M.E. Matos, M.R.M.C. Santos, L.S.S. Júnior, K.S. Sousa, E.C. Silva Filho, *Chem. Eng. J.* 218 (2013) 89-98.
- [10] R.D.S. Bezerra, M.M.F. Silva, A.I.S. Morais, J.A. Osajima, M.R.M.C. Santos, C. Airoldi, E.D. Silva Filho, *Materials (Basel)*. 7 (2014) 7907-7924.

- [11] R.D.S. Bezerra, M.M.F. Silva, A.I.S. Morais, M.R.M.C. Santos, C. Airoidi, E.C.S. Filho, *J. Environ. Chem. Eng.*, 2 (2014) 605-611.
- [12] L.S. Silva, L.C.B. Lima, F.J.L. Ferreira, M.S. Silva, J.A. Osajima, R.D.S. Bezerra, E.C. Silva Filho, *open chem.* 13 (2015) 801-812.
- [13] A.P. Vieira, S.A.A. Santana, C.W.B. Bezerra, H.A.S. Silva, J.A.P. Chaves, J.C.P. Melo, E.C. Silva Filho, C. Airoidi, *Chem. Eng. J.* 173 (2011) 334-340.
- [14] S. Lagergren, *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens, Handlingar.* 24 (1898) 1–39.
- [15] Y.S. Ho, G. McKay, *Process Saf. Environ. Prot.* 76 (1998) 183–191.
- [16] W.J. Weber Jr, J.C. Morris, *J. Sanit. Eng. Div. Am. Soc. Civ. Eng.* 89 (1963) 31-60.
- [17] A. Sari, M. Tuzen, D. Citak, M. S, *J. Hazard. Mater.* 149 (2007) 283-291.
- [18] M.M.F. Silva, M.M. Oliveira, M.C. Avelino, M.G. Fonseca, R.K.S. Almeida, E.C. Silva Filho, *Chem. Eng. J.* 203 (2012) 259-268.
- [19] I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* 40 (1918) 1361–1403.
- [20] K.G. Bhattacharyya, A. Sharma, *J. Hazard. Mater.* B113 (2004) (2004) 97–109.
- [21] H.M.F. Freundlich, *J. Phys. Chem.* 57 (1906) 385–470.
- [22] M.J. Temkin, V. Pyzhev, *Acta. Phys.* 12 (1940) 217-222.
- [23] M.A. Ahmad, N.K. Rahman, *Chem. Eng. J.* 170 (2011) 154-161.
- [24] A.P. Vieira, S.A.A. Santana, C.W.B. Bezerra, H.A.S. Silva, J.A.P. Chaves, J.C.P. Melo, E.C. Silva Filho, C. Airoidi, *J. Hazard Mater.* 166 (2009) 1272–1278.
- [25] T. Oshima, S. Taguchi, K. Ohe, Y. Baba, *Carbohydr. Poly.* 83 (2011) 953-958.
- [26] G.Z. Kyzas, P.I. Siafaka, E.G. Pavlidou, K.J. Chrissafis, D.N. Bikiaris, *Chem. Eng. J.* 259 (2015) 438-448.

- [27] S. Lack, V. Dulong, L. Picton, D.L. Cerf, E. Condamine, *Carbohy. Res.* 21 (2007) 943-953.
- [28] B.S.F. Cury, S.I. Klein, R.C. Evangelista, *React. Funct. Polym.* 68 (2008) 1200-1206.
- [29] Y. Sang, O. Prakash, P.A. Seib, *Carbohydr. Polym.* 67 (2007) 201-212.
- [30] W.R.W. Daud, M.H.M. Kassim, A. Seeni, *Biores.* 6 (2011) 1719-1749.
- [31] E.C. Silva Filho, S.A.A. Santana, J.C.P. Melo, F.J.E. Oliveira, C. Airoidi, J. *Therm. Anal. Calorim.* 100 (2010) 315-321.
- [32] P.L. Granja, L. Pouységu, M. Pétraud, B. De Jéso, C. Baquey, M.A. Barbosa, J. *Appl. Polym. Sci.* 82 (2001) 3341-3353.
- [33] R. Jayakumar, T. Egawa, T. Furuike, S.V. Nair, H. Tamura, *Polym. Eng. Sci.* 49 (2009) 844-849.
- [34] D.M. Suflet, G.C. Chitanu, V.I. Popa, *React. Funct. Polym.* 66 (2006) 1240-1249.
- [35] H.S. Barud, C.A. Ribeiro, M.S. Crespi, M.A.U. Martines, J.Dexpert-Ghys, R.F.C. Marques, Y. Messaddeq, S.J.L. Ribeiro, J. *Therm. Anal. Calorim.* 87 (2007) 815-818.
- [36] W.D. Wanrosli, R. Rohaizu, A. Ghazali, *Carbohydr. Polym.* 84 (2011) 262-267.
- [37] K. Manoi, S.S.H. Rizvi, *Carbohydr. Polym.* 81 (2010) 687-684.
- [38] M.R. Fathi, A. Asfaram, A. Farhangi, *Spectrochim Acta A.* 135 (2015) 364-372.
- [39] Y.K. Chang, L. Chu, J.C. Tsai, S.J. Chiu, *Process. Biochem.* 41 (2006) 1864-1874.
- [40] M. Monier, M.A. Aki, W. M. Ali, *Int. J. Biol. Macromol.* 66 (2014) 125-134.
- [41] L. Cheng, L. Ye, D. Sun, T. Wu, Y. Li, *Chem. Eng. J.* 264 (2015) 672-680.
- [42] T.A. Saleh, S.A. Haladu, S.A. Ali, *Chem. Eng. J.* 269 (2015) 9-19.
- [43] M.S. Yilmaz, O.D. Ozdemir, S. Piskin, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 199-211.
- [44] S.M. Alshehri, M. Naushad, T. Ahamad, Z.A. Alothman, A. Aldalbahi, *Chem. Eng. J.* 254 (2014) 181-189.

- [45] Z.W.W. Chen, C. Liu, Y. Liu, C. Dong, J. Colloid Interface Sci. 443 (2015) 115-124.
- [46] M.A. Ahmad, R. Alrozi, Chem. Eng. J. 171 (2011) 510-516.
- [47] M.R. Mucalo, K. Kato, Y. Yokogawa, Colloids. Surf. B. Biointerfaces. 71 (2009) 52-58.
- [48] S. Rungrodnimitchai, Sci. World. J. 2014 (2014) 1-9.

CAPÍTULO 3

Novo biopolímero fosfatado derivado da celulose para a aplicação como um suporte para a adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina em meio aquoso

Roosevelt D. S. Bezerra^a; Mateus S. da Silva^b; Edson C. da Silva Filho^{b,*}

^a Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, *Campus Teresina-Central*, IFPI, 64000-040, Teresina, PI, Brasil.

^b Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados-LIMAV, UFPI, 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

* Autor correspondente: Tel +55 86 32215710, E-mail: edsonfilho@ufpi.edu.br

Resumo

O biopolímero natural celulose foi modificado com ácido fosfórico e tripolifosfato de sódio na presença de ureia, e este biopolímero foi caracterizado por DRX, TG/DSC, MEV, EDS e determinado a sua capacidade de troca iônica. O biopolímero fosfatado foi aplicado na remoção do fármaco amitriptilina (AMI) a partir de meio aquoso, onde o equilíbrio de saturação ocorreu em 150 min, e a cinética do sistema se ajustou ao modelo de pseudo-segunda ordem. O estudo do pH revelou que a adsorção máxima ocorreu no pH 7 ($q_e = 40,52 \pm 0,72 \text{ mg g}^{-1}$), e que as interações eletrostáticas são as responsáveis pela adsorção da AMI no biopolímero modificado. As isotermas de adsorção nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K se ajustaram ao modelo de Freundlich, e mostraram que o processo de adsorção, nestas três temperaturas, é não-espontâneo ($\Delta G > 0$), sendo que a não-espontaneidade aumentou com o aumento da temperatura. O aumento da força iônica da solução provocou a diminuição deste processo de adsorção. O estudo da dessorção mostrou que este processo é influenciado pelo pH e tempo, e observou-se uma dessorção máxima em pH 2 e no tempo de 60 min ($\%D = 82,44 \pm 1,83\%$).

Palavras-chave: Celulose fosfatada, Amitriptilina, Adsorção, Dessorção.

Abstract

The cellulose natural biopolymer was modified with phosphoric acid and sodium tripolyphosphate in the presence of urea, and this biopolymer was characterized for XRD, TG/DSC, SEM, EDS and determined their ion exchange capacity. The phosphate biopolímero has been applied in the removal of the drug amitriptyline (AMI) from aqueous medium, where the saturation equilibrium occurred at 150 min, and the kinetic of the system followed to pseudo-second order model. The study of the pH revealed that the maximum adsorption occurred at pH 7 ($q_e = 40,52 \pm 0,72 \text{ mg g}^{-1}$), and the electrostatic interactions are responsible by adsorption of the AMI in the modified biopolímero. The adsorption isotherms in the temperatures of 298 K, 308 K, and 318 K followed to Freundlich model, and showed which the adsorption process, at three temperatures, is non-spontaneous ($\Delta G > 0$), being that the non-spontaneity increased with the increase of temperature. The increase of the ionic strength of the solution caused the decrease of this adsorption process. The study of desorption showed that this process is influenced at pH and time, with the maximum desorption at pH 7 and in the time of 60 min ($\%D = 82,44 \pm 1,83\%$).

Keywords: Phosphated cellulose, Amitriptyline, Adsorption, Desorption.

1. Introdução

O tratamento convencional de águas residuais é, atualmente, projetado para remover sólidos em suspensão, matéria orgânica, nutrientes e patógenos. Recentemente, a presença de compostos orgânicos traços (CsOrT) em águas residuais tornou-se uma preocupação premente, devido sua implicação significativa nos ecossistemas e do seu potencial impacto à saúde pública. Os CsOrT são poluentes comuns em águas residuais domésticas, resultantes de atividades humanas, tais como produtos de higiene pessoal, produtos farmacêuticos, subprodutos de desinfecção e pesticidas [1].

Entre estes contaminantes, os fármacos têm chamado bastante atenção nos últimos anos devido a sua presença em corpos de águas naturais em concentrações de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1} . Estes fármacos podem ser persistentes no ambiente e a sua acumulação no organismo natural pode ser tóxico ou até mesmo ser irreversível nos sistemas biológicos [2]. Uma importante classe de fármacos que tem recebido atenção recente é a classe dos compostos psiquiátricos. Os medicamentos psiquiátricos são um grupo de fármacos comumente prescritos compreendo ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos - inibidores da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos e outros. Estes fármacos têm a aptidão para afetar diretamente o sistema nervoso central e perturbar a sinalização neuroendócrina [3].

Um antidepressivo amplamente aplicado para o tratamento de pacientes com ansiedade e depressão é a amitriptilina (AMI) [3] (Figura 1). O uso extensivo da AMI resultou na sua detecção frequente em águas residuais, em efluentes de tratamento de esgoto e água potável [2,3,4]. Por exemplo, a presença deste fármaco foi detectada na água potável na França na concentração de $1,4 \text{ ng L}^{-1}$ [3]. A presença da AMI também foi detectada nos Igarapés Mindu e 40, que passam pela cidade de Manaus, Brasil, em concentrações entre 30 e 40 ng L^{-1} [5]. Assim, diversas técnicas para a remoção deste contaminante estão sendo buscadas, dentre elas estão a oxidação [6], biorreator de membrana [7], destilação por membrana [8] e adsorção [2,4,9].

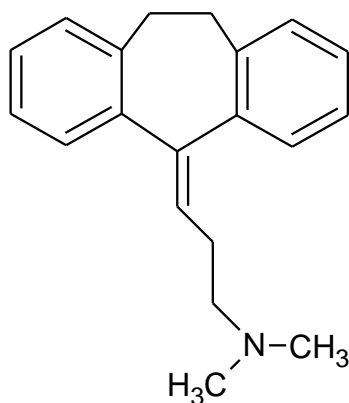


Figura 1 - Estrutura molecular da AMI.

Entre as diversas técnicas mencionadas para a remoção desta droga, a adsorção é um método muito eficaz, devido a simplicidade do processo e sua eficácia [9,10]. Diversos materiais têm sido usados como adsorventes da AMI, tais como: montmorillonita [2], caulinita [4], sulfonato de poliestireno de sódio [11], carvão ativado [12] e celulose pura/celulose fosfatada [9]. Sendo assim, novos materiais e biopolímeros têm sido buscados para a sua utilização como adsorventes/bioadsorventes deste fármaco.

Dentre estes biopolímeros, a celulose (Figura 2) tem se destacado por ser o polissacarídeo natural abundante, de baixo custo, não tóxico, biocompatível e biodegradável [13,14]. A celulose é um polissacarídeo linear com cadeias longas que consiste em unidades de β -D-glicopirranose unidas por ligações β -1,4-glicosídicas, e apresenta-se como um polímero semi-cristalino, o qual apresenta tanto fases cristalinas como amorfas [15]. A celulose é um polímero de cadeia linear extensa com um grande número de grupos hidroxilas, os quais permitem que a superfície da celulose possa ser modificada com diversos grupos químicos, tais como: enxofre, nitrogênio e fósforo. A presença destes grupos químicos, após a modificação, na superfície da celulose, promove o aumento na sua capacidade de adsorção de metais, corantes e fármacos em relação a celulose pura [9,13,14,16,17,18].

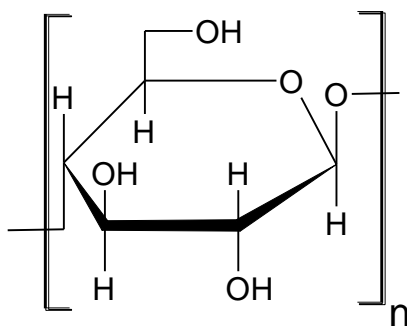


Figura 2- Estrutura molecular da celulose.

Um importante biopolímero derivado da celulose que tem sido utilizado na remoção de fármacos de meio aquoso é a celulose fosfatada. A incorporação do grupo fosfato na superfície da celulose altera suas propriedades, e assim, aumenta a sua capacidade de adsorção de fármacos [9,14]. Como exemplo, um estudo mostrou que a celulose fosfatada adsorveu uma maior quantidade do fármaco ranitidina do que a celulose pura [14,18]. Outro estudo revelou que a celulose fosfatada incorporou (adsorveu) uma quantidade maior do fármaco amitriptilina comparado a celulose pura. Este estudo, também, mostrou que a capacidade de dessorção da AMI, na superfície da celulose, foi alterada após a incorporação do grupo fosfato [9].

Sendo assim, se faz necessário a busca de nova rota de síntese da celulose fosfatada, através da busca de nova metodologia, que possa produzir biopolímero estável e com uma boa quantidade de fósforo incorporado. A síntese deste novo biopolímero fosfatado permitirá o surgimento de um novo bioadsorvente, para a sua aplicação na adsorção/dessorção do antidepressivo amitriptilina de meio aquoso, tendo em vista que este fármaco tem chamado atenção devido aos relatos recentes de sua presença no meio ambiente. Além disso, este novo biopolímero poderá ser utilizado em conjunto com outros materiais já existentes para melhorar as propriedades dos mesmos.

Assim, este trabalho tem por objetivo a síntese de um novo biopolímero fosfatado, por uma metodologia diferente da literatura, por meio da reação da celulose microcristalina pura com ácido fosfórico (H_3PO_4), ureia (CH_4N_2O) e tripolifosfato de sódio ($Na_5P_3O_{10}$), e caracterizá-lo por DRX, TG/DTG/DSC, MEV e EDS, além de determinar a capacidade de troca iônica e aplicá-lo em estudos de adsorção (variando tempo, pH, temperatura, concentração e força iônica) e dessorção (variando pH e

tempo) do fármaco amitriptilina (AMI). Por fim, os dados experimentais foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, isotermas e termodinâmicos.

2. Materiais e métodos

2.1 Materiais

Celulose microcristalina pura (Fagron), ácido fosfórico (Vetec), ureia (Dinâmica), tripolifosfato de sódio (Aldrich), hidróxido de sódio (Synth), ácido clorídrico (Synth), nitrato de potássio (Química Moderna Ind), amitriptilina HCl (Pharma mostra Comercial Ltda) e água deionizada. Todos os reagentes utilizados foram em grau analítico e sem purificação prévia.

2.2 Modificação da celulose

Inicialmente, a ureia foi fundida a 413 K, em seguida se adicionou a celulose, ácido fosfórico (H_3PO_4) e tripolifosfato de sódio (STPP), na proporção de 1 mol de monômero de celulose para 5 mols de ureia, 10 mols de STPP e 10 mols de H_3PO_4 . A reação foi continuada sob agitação por 60 min, a uma temperatura de 423 K. Logo após, o biopolímero foi centrifugado (3500 rpm por 5 min), o sobrenadante foi retirado, e o biopolímero foi lavado 5 vezes com água deionizada. Por fim, o biopolímero foi seco em estufa por 12 h, a temperatura de 353 K. O biopolímero modificado foi observado na forma de um pó insolúvel em água, o qual foi denominado CP. O rendimento na produção da celulose fosfatada foi de 91,7%. Esta metodologia foi desenvolvida através de outros trabalhos publicados na literatura, com alterações relevantes, as quais conferem, a mesma, a possibilidade de ser considerada uma nova rota de síntese para a celulose fosfatada [19,20,21].

2.3 Capacidade de troca iônica

A determinação da capacidade de troca iônica foi realizada por permuta de troca iônica, onde os íons H^+ do biopolímero são substituídos por os íons Na^+ da solução, e a

quantidade dessa troca iônica foi determinada por retro-titulação. Assim, 0,10 g do biopolímero foi colocado em contato com 100,0 mL de uma solução de NaOH (400 mg L⁻¹) por 1 h, sob agitação a uma temperatura de 298 K. Logo após a agitação, o sobrenadante foi separado do biopolímero por centrifugação (3500 rpm por 5 min). Posteriormente, uma alíquota de 20,0 mL do sobrenadante foi titulado com uma solução de HCl (365 mg L⁻¹). Todas as análises foram realizadas em triplicata, e a capacidade de troca iônica foi calculada de acordo com a Eq.1:

$$C = \frac{(C_{NaOH} \times V_{NaOH}) - (5 \times C_{HCl} \times V_{HCl})}{m} \quad (1)$$

onde C_{NaOH} e C_{HCl} são as concentrações do hidróxido e do ácido (mg L⁻¹), V_{NaOH} e V_{HCl} são os volumes iniciais do NaOH e do HCl (L) utilizados na titulação e m é a quantidade de massa do adsorvente (g). Esta metodologia foi adaptada de outros trabalhos da literatura, a fim de se obter a capacidade de troca iônica, C, do biopolímero, em mg g⁻¹[14,22,23].

2.4 Adsorção do fármaco

2.4.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

O ponto de carga zero (pH_{pzc}) foi determinado pelo método de adição de sólidos [17]. Assim, 50,0 mL de uma solução de KNO₃ (0,1 mol L⁻¹) foram adicionados a vários béqueres. O pH inicial (pH_i) foi ajustado usando soluções de 1,0 mol L⁻¹ de HCl ou/e NaOH, formando os valores de pHs de 2 a 11. Depois do pH ajustado, uma alíquota de 20,0 mL de cada béquer (pH 2 ao pH 11) foi transferida para um erlenmeyer de 125 mL, contendo aproximadamente 20,0 mg do biopolímero CP, que foi colocado sob agitação durante 24 h a uma temperatura de 298 K. Após a agitação, o sobrenadante foi centrifugado (3500 rpm por 5 min) e as medições do pH foram realizadas, fornecendo, assim, o pH final (pH_f). A diferença entre o pH_i e o pH_f, ΔpH_{pzc}, é chamado de ponto de carga zero e foi calculado pela Eq.2 [17,24]:

$$\Delta pH_{pzc} = pH_i - pH_f \quad (2)$$

2.4.2 Estudo do tempo

O estudo cinético da remoção do fármaco AMI foi realizado pelo processo de bateladas. Cerca de 20,0 mL de uma solução do fármaco (1000 mg L^{-1}) em pH natural, cerca de $6,6 \pm 0,1$, foi colocado em contato com aproximadamente 20,0 mg de CP. As soluções foram mantidas sob agitação, a 298 K, e variando o tempo de contato. Depois de cada tempo, o sobrenadante foi separado por centrifugação (3500 rpm por 15 min) [9,24]. A concentração do fármaco foi determinada para cada tempo por espectroscopia de UV/Vis, no comprimento de onda $\lambda = 239 \text{ nm}$, que corresponde ao comprimento de absorção máxima do fármaco e todas as leituras realizadas foram feitas em triplicata. A capacidade de adsorção do adsorvente, q (mg g^{-1}), foi calculado pela Eq.3 [9]:

$$q = \frac{V(C_0 - C_f)}{m} \quad (3)$$

sendo V (L) é o volume da solução do fármaco, C_0 (mg L^{-1}) é a concentração inicial da solução do fármaco, C_f (mg L^{-1}) é a concentração da solução do fármaco após a adsorção em cada tempo, t , e m (g) a massa do adsorvente.

A partir da isoterma de tempo, os dados experimentais foram ajustados a três modelos cinéticos: pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. O modelo de pseudo-primeira ordem é baseado na Eq.4 [25]:

$$\log(q_{e,\text{exp}} - q_t) = \log q_{e,\text{cal}} - \frac{K_1}{2,303} t \quad (4)$$

sendo $q_{e(\text{exp ou cal})}$ (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no equilíbrio, q_t (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no tempo t (min) e K_1 (min^{-1}) é a constante de velocidade de adsorção de pseudo-primeira ordem. Plotando-se o gráfico $\log(q_{e,\text{exp}} - q_t)$ em função do tempo t , obtiveram-se os parâmetros da equação de pseudo-primeira ordem, em que $q_{e,\text{cal}}$ e K_1 são os coeficientes linear e angular, respectivamente.

Para o modelo de pseudo-segunda ordem, a equação matemática é representada pela Eq.5 e Eq.6 [26]:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_{e,cal}^2} + \frac{1}{q_{e,cal}} t \quad (5)$$

sendo K_2 a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Plotando-se o gráfico de t/q_t em função de t encontram-se os valores dos coeficientes lineares e angulares, que são usados para calcular os valores de K_2 e $q_{e,cal}$, respectivamente.

A taxa inicial de adsorção, h ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$), quando $t \rightarrow 0$ pode ser definido como:

$$h = K_2 q_{e,cal}^2 \quad (6)$$

Para o modelo de difusão intrapartícula, proposto por Weber e Morris, temos a Eq. 7 [27]:

$$q_t = K_{id} t^{1/2} + C \quad (7)$$

onde K_{id} é a constante de difusão intrapartícula ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$), C é uma constante relacionada com a resistência à difusão (mg g^{-1}) e q_t é a quantidade adsorvida (mg g^{-1}) no tempo t (min). Plotando-se o gráfico de q_t em função de $t^{1/2}$ encontram-se os valores dos coeficientes angulares e lineares, que são usados para calcular os valores de K_{id} e C , respectivamente.

2.4.3 Estudo do pH

A investigação da influência do pH sobre a adsorção do fármaco AMI pelo biopolímero CP foi realizada usando soluções $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl e/ou NaOH, a fim de se obter soluções do fármaco (1000 mg L^{-1}) com os seguintes valores de pHs: 2, 3, 4, 5, 6 e 7, a partir do pH 8 não foi possível realizar os testes de adsorção, pois a adição de NaOH na solução deixava a mesma turva e dificultando sua leitura no UV/Vis. O volume utilizado para cada uma das soluções, após o ajuste do pH, foi de 20,0 mL, as quais foram colocadas em contato com 20,0 mg do biopolímero CP em um erlenmeyer. As suspensões foram deixadas sob agitação, a temperatura de 298 K, e no tempo de saturação, obtido no estudo cinético. Posteriormente, o adsorvente foi separado da solução do fármaco por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração

determinada por UV/Vis no mesmo comprimento de onda ($\lambda = 239$ nm). A quantidade adsorvida do fármaco, na superfície do biopolímero, foi obtida pela Eq.3 [9,24].

2.4.4. Estudo da concentração e temperatura

As isotermas de adsorção foram realizadas a 298 K, 308 K e 318 K, e as concentrações das soluções da AMI foram preparadas no intervalo de 100-1600 mg L⁻¹, com o melhor pH de adsorção, obtido no estudo do pH. Uma alíquota de cada solução foi adicionado a um erlenmeyer contendo 20,0 mg do biopolímero. O sistema adsorvente-fármaco foi mantido sob agitação, nas temperaturas correspondentes a cada isoterma, no tempo de saturação da adsorção, obtido no estudo do tempo. Depois da agitação, o sobrenadante foi separado por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.3 [9,24].

Neste estudo os dados experimentais foram ajustados aos modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin [9,14]. Para a isoterma do modelo de Langmuir utiliza-se a Eq.8 na forma linearizada [28]:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{máx}b} + \frac{C_e}{q_{máx}} \quad (8)$$

sendo que q_e (mg g⁻¹) corresponde à quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente, C_e (mg L⁻¹) a concentração de equilíbrio da solução do fármaco, b é uma constante de proporcionalidade que engloba a constante de equilíbrio e está relacionada com a energia livre de adsorção, que corresponde à afinidade entre a superfície do adsorvente e o soluto, e $q_{máx}$ (mg g⁻¹) é quantidade máxima de fármaco que pode ser adsorvida. Plotando-se o gráfico de C_e/q_e em função de C_e encontra-se o coeficiente angular, que corresponde a $1/q_{máx}$, e o coeficiente linear, que corresponde a $1/(bq_{máx})$.

Os parâmetros de Langmuir podem ser expressos em termos de um fator de separação adimensional, R_L , definido pela Eq.9, podendo assim, avaliar a forma da isoterma.

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_e} \quad (9)$$

onde C_e (mg L^{-1}) é a concentração de equilíbrio mais alta e b é a constante de Langmuir. Para uma adsorção favorável os valores de R_L devem estar entre 0 e 1 ($0 < R_L < 1$), enquanto, $R_L > 1$ representa uma adsorção desfavorável. $R_L = 1$ representa uma adsorção linear e para $R_L = 0$ o processo de adsorção é irreversível [29].

Para se ajustar os dados experimentais em relação a isoterma de Freundlich utiliza-se a Eq.10 na sua forma linearizada [30]:

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f \quad (10)$$

sendo que q_e e C_e têm o mesmo significado da equação de Langmuir, K_f é uma constante relacionada com a capacidade de adsorção e n é uma constante relacionada com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção, valores de n entre $1 < n > 10$ indicam adsorção favorável. Os valores de K_f e n podem ser obtidos através do gráfico linear de $\log q_e$ em função do $\log C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n$ e o coeficiente linear é igual ao $\log K_f$.

Para o modelo de Temkin temos a Eq.11 na sua forma linearizada [31]:

$$q_e = \frac{1}{n_T} \ln K_T + \frac{1}{n_T} \ln C_e \quad (11)$$

sendo que n_T indica, quantitativamente, a reatividade dos sítios energéticos do material e K_T é a constante que engloba a constante de equilíbrio. Os valores de K_T e n_T podem ser obtidos através do gráfico linear de q_e em função do $\ln C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n_T$ e o coeficiente linear é igual ao $\ln K_T/n_T$. Esse modelo considera o sistema próximo ao modelo de Langmuir.

Os parâmetros termodinâmicos ΔG° (energia livre de Gibbs), ΔH° (entalpia) e ΔS° (entropia) foram obtidos para os processos de adsorção em três diferentes temperaturas, usando as equações Eq.12 e Eq.13 [17,32,33,34]:

$$\log K_e = \frac{\Delta S^\circ}{2,303R} - \frac{\Delta H^\circ}{2,303RT} \quad (12)$$

$$\Delta G^o = \Delta H^o - T\Delta S^o \quad (13)$$

onde R é a constante dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T é a temperatura (K) e K_e é a constante de equilíbrio à temperatura T , calculada através da Eq.14:

$$K_e = \frac{q_e}{C_e} \quad (14)$$

onde q_e (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida no equilíbrio e C_e (mg L^{-1}) é a concentração no equilíbrio.

2.4.5 Força iônica

Para o experimento da força iônica, o NaCl foi utilizado para ajustar a força iônica nas concentrações $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. De início, $5,0 \text{ mL}$ da solução de NaCl foi adicionada a uma solução de $40,0 \text{ mL}$ da solução de AMI (1000 mg L^{-1}), logo após, o pH foi ajustado para o melhor pH de adsorção, encontrado no estudo do pH. Posteriormente, $20,0 \text{ mL}$ desta solução foi colocada em contato com $20,0 \text{ mg}$ do biopolímero CP sob agitação, a uma temperatura de 298 K e no melhor tempo de adsorção. Logo em seguida, o adsorvente foi separado do sobrenadante por centrifugação (3500 rpm por 15 min) e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239 \text{ nm}$. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.3 [2,9,21].

2.5 Dessorção

Os experimentos de dessorção foram realizados em duas etapas. Na primeira etapa foram realizados ensaios de adsorção nas melhores condições estudadas anteriormente, tempo de saturação, melhor pH de adsorção, concentração do fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura de 298 K , após os testes de adsorção, o adsorvente foi separado do sobrenadante por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239 \text{ nm}$. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.3. Em seguida, o sistema biopolímero/fármaco foi

seco em estufa a temperatura de 353 K por 12 h. Na segunda etapa foram realizados ensaios de dessorção (variando pH e tempo), sendo, inicialmente, o biopolímero colocado em contato com 20,0 mL de água deionizada em diferentes pHs foram utilizados os mesmos pHs da adsorção, pH 2-7, sendo que estes pHs foram ajustados com soluções de 1,0 mol L⁻¹ de HCl e/ou NaOH, a 298 K e sob agitação no tempo de saturação da adsorção. Após a agitação, o biopolímero foi separado do sobrenadante por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A porcentagem de fármaco dessorvida foi calculada a partir da diferença entre a quantidade adsorvida pelo adsorvente e a quantidade dessorvida, pelo mesmo, na solução, conforme mostra a Eq.15 [9,35]:

$$\%D = \frac{V \cdot D}{m \cdot q} \times 100 \quad (15)$$

onde $\%D$ é a porcentagem de dessorção/liberação do fármaco, D (mg L⁻¹) é a quantidade dessorvida do fármaco na solução, q (mg g⁻¹) é a quantidade adsorvida do fármaco no adsorvente, V (L) é o volume de água deionizada utilizado na dessorção e m (g) é a massa de adsorvente utilizada na dessorção.

Para se determinar qual tempo seria necessário para a total dessorção do fármaco no meio aquoso, foi realizada a cinética de tempo para a dessorção do fármaco em solução. Os experimentos realizados foram semelhantes aos realizados na dessorção variando o pH. Sendo que o pH utilizado na dessorção foi o pH onde houve a maior liberação do fármaco em solução (obtido no experimento citado acima) e houve a variação do tempo até a liberação completa do fármaco de forma contínua.

2.6 Caracterizações

A difração de Raios-X (DRX) foi realizada utilizando um aparelho Shimadzu, modelo D600-XR A, com 2θ no intervalo de 5-75°. A velocidade de varredura foi de $8,33 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, utilizando a fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 154 pm. A análise térmica (TG/DTG/DSC) foi realizada utilizando um instrumento Q600 V20.9 Build TA, sob atmosfera de nitrogênio a uma taxa de fluxo de 100 mL min^{-1} e com uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ \text{ min}^{-1}$. A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) acoplada a Espectrometria de Energia Dispersiva de Raios X (EDS) foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura com fonte de elétrons por emissão de campo FEG (Field Emission Gun), QUANTA FEI 250. A concentração do fármaco AMI foi obtida em um espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV/Vis), modelo Cary 300 Varian, $\lambda = 239 \text{ nm}$.

3. Resultados e discussão

A modificação química da celulose, com incorporação de grupos fosfatos, é alvo de vários estudos. Um dos principais reagentes utilizados, como precursor do grupo fosfato, é o ácido fosfórico (H_3PO_4), o qual tem sido empregado em diversas condições reacionais variando solventes, tempo de reação, temperatura e reagentes [19,20,21,36,37]. Neste trabalho, a reação de fosfatação da celulose ocorre, inicialmente, com a hidrólise do STPP, devido ao meio extremamente ácido, ocasionado pela presença do H_3PO_4 . A hidrólise do STPP é fortemente catalisada por um meio ácido e por altas temperaturas [38]. Nesta etapa, pode ocorrer a formação de grupos monofosfatados, como mostra a Figura 3 (a). Logo em seguida, a celulose reage com os grupos monofosfatados, que possuem hidroxilas disponíveis, por uma reação de ácido/base de Lewis, com o meio reacional ativado pela presença da ureia fundida, favorecendo a formação da celulose fosfatada, conforme é mostrado na Figura 3 (b) [19,20,21].

ordenados da celulose, ou seja, na sua região cristalina [19,20]. A incorporação dos grupos fosfatos, na superfície da celulose, promove um decréscimo no número de ligações inter e intra-moleculares de hidrogênio, o que reduz a cristalinidade do biopolímero modificado em relação ao biopolímero puro [9,14,39].

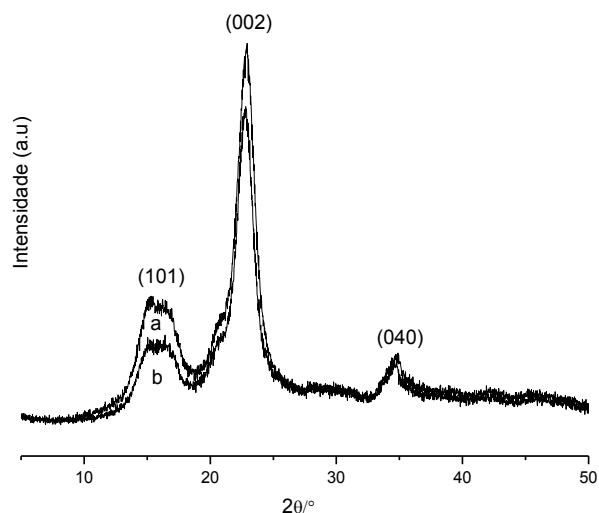


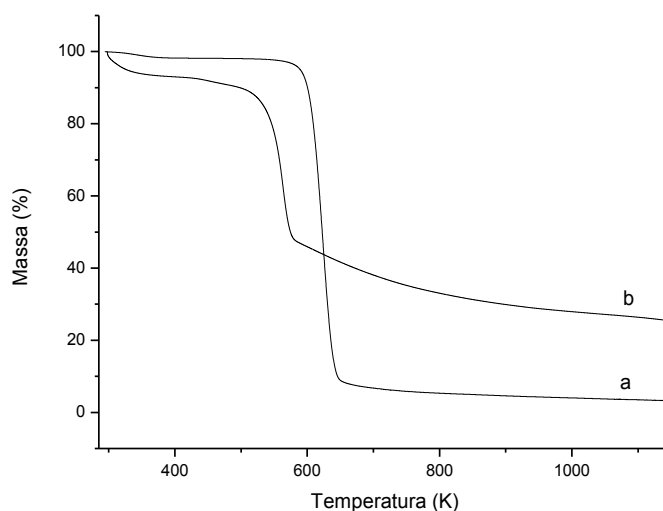
Figura 4- DRX da celulose pura (a) e celulose fosfatada (CP) (b).

Para se quantificar a redução da cristalinidade da celulose, após a modificação química, determinou-se o índice de cristalinidade (IC), calculado conforme mostra a Eq.16 abaixo [40]:

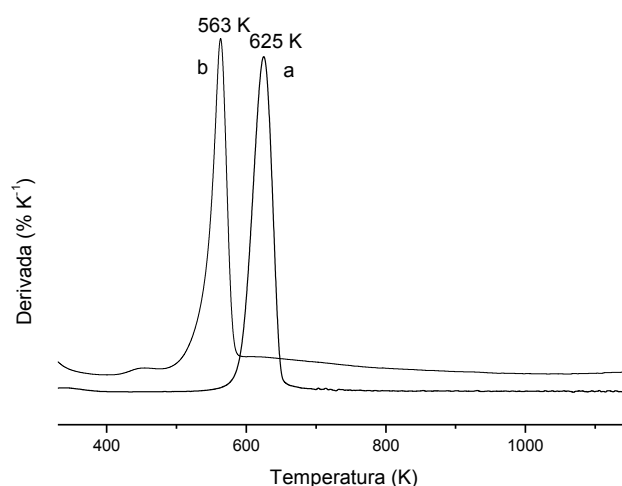
$$IC = [(I_{002} - I_{am})/I_{002}] \times 100 \quad (16)$$

onde I_{002} é a intensidade máxima de refração do plano (002) ($22^\circ < 2\theta < 23^\circ$) e I_{am} é a intensidade da difração amorfa ($18^\circ < 2\theta < 19^\circ$). Diante disso, a celulose pura apresentou um IC de 83,7%. Após a reação de fósforação, a celulose modificada reduziu seu IC para 81,9%. Esta redução no IC da celulose, após a modificação química, ratifica os resultados mencionados acima, ou seja, que a incorporação dos grupos fosfato na superfície da celulose provocou alterações nas ligações inter e intramoleculares de hidrogênio, reduzindo, assim, a cristalinidade do biopolímero.

A avaliação da estabilidade térmica da celulose antes (a) e após (b) a reação de fosfatação foi realizada por TG/DTG/DSC. Na curva de TG (Figura 5 (I)) do biopolímero puro, observa-se dois estágios de perda de massa durante a decomposição da celulose. O primeiro estágio ocorre no intervalo de 312-385 K, com uma perda de massa de 1,52%, e está relacionado com água fisicamente adsorvida na superfície da celulose. O segundo estágio ocorre no intervalo de 556-660 K, com uma perda de massa de 89,82%, e temperatura máxima de decomposição de 625 K. Este estágio está relacionado a decomposição da celulose [17,18,41]. A decomposição do biopolímero PC (Figura 5 (I)) apresenta, também, dois estágios de perda de massa. No primeiro estágio ocorre a perda de massa de 6,63%, correspondente as moléculas de água adsorvidas na superfície da CP, no intervalo de temperatura de 295-352 K. Para o segundo estágio, tem-se uma perda de massa de 42,30%, no intervalo de temperatura de 482-582 K, com temperatura máxima de decomposição de 563 K, e que está relacionada a decomposição da celulose fosfatada [9].



(I)



(II)

Figura 5- (I) TG da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b). (II) DTG da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).

Levando em consideração os principais eventos térmicos, dos biopolímeros puro e fosfatado, pode-se observar alterações significativas na estabilidade térmica da celulose após a incorporação dos grupos fosfatos em sua superfície. Na primeira etapa de decomposição dos biopolímeros, pode-se observar que o biopolímero CP apresentou uma maior perda de massa do que o biopolímero puro, ou seja, ocorreu uma maior liberação de moléculas de água. Esta maior perda de massa está relacionada com o aumento do caráter higroscópico da celulose após a fosfatação [42]. As moléculas de água são mantidas ligadas, sobre a superfície da celulose pura, pelos grupos hidroxila da mesma. No entanto, após a fosfatação, os grupos hidroxila foram substituídos pelos grupos fosfato, estes são capazes de se ligarem a mais moléculas de água através da formação de novas ligações de hidrogênio, aumentando, assim, a quantidade de água ligada a superfície do biopolímero fosfatado [43].

Na segunda etapa da decomposição, observa-se que a temperatura de decomposição, do início desta etapa, é mais alta para celulose pura do que para celulose fosfatada. Isto indica que há uma redução na estabilidade térmica da celulose após a reação de fosfatação. Esta diminuição na estabilidade térmica da celulose, após a incorporação dos grupos fosfato, ocorre devido a quebra das ligações de hidrogênio que

proporciona uma estabilidade maior ao biopolímero [39,43]. A maior estabilidade térmica da celulose pura em relação a celulose fosfatada pode ser melhor evidenciada na DTG, conforme mostra a Figura 5 (II).

Outra importante alteração observada nas curvas de TG dos biopolímeros foi a quantidade de resíduo final gerado. Na temperatura de 1150 K, a celulose pura apresentou um resíduo final de 3,34%, enquanto a celulose fosfatada nesta mesma temperatura gerou um resíduo final de 26,12%. Este comportamento pode ser explicado pela possibilidade de que, durante a decomposição da celulose fosfatada, ocorre a formação de derivados fosfatados após a decomposição da estrutura da celulose, os quais inibem a decomposição do produto final [9,39,42].

A análise de DSC (Figura 6) pode confirmar as mudanças nas propriedades físicas e químicas da celulose após a reação de fosfatação. Na curva de DSC da celulose pura, pode-se observar um pico endotérmico na temperatura de 620 K, sendo este pico, referente ao principal evento da TG/DTG, da celulose pura, mencionado acima, ou seja, associado a decomposição térmica da celulose. Já no DSC da CP, ocorre um pico exotérmico na temperatura de 576 K, correspondente a decomposição da celulose fosfatada [43].

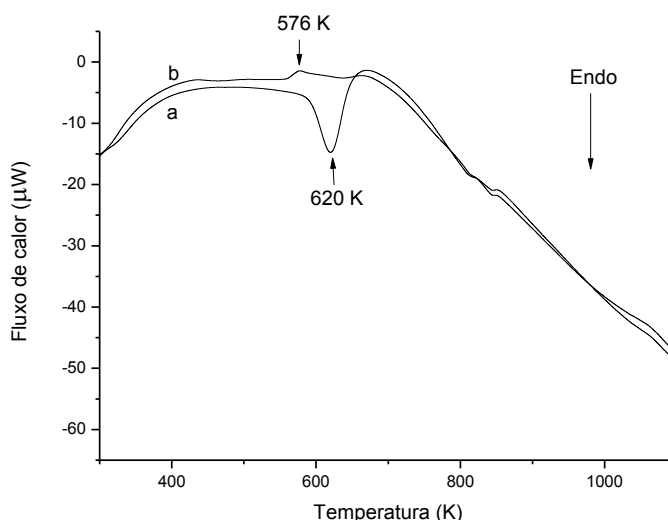
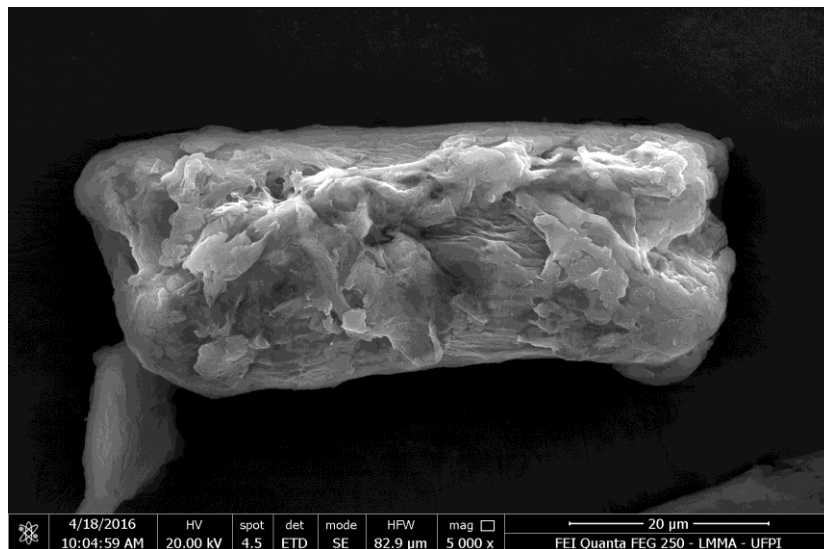
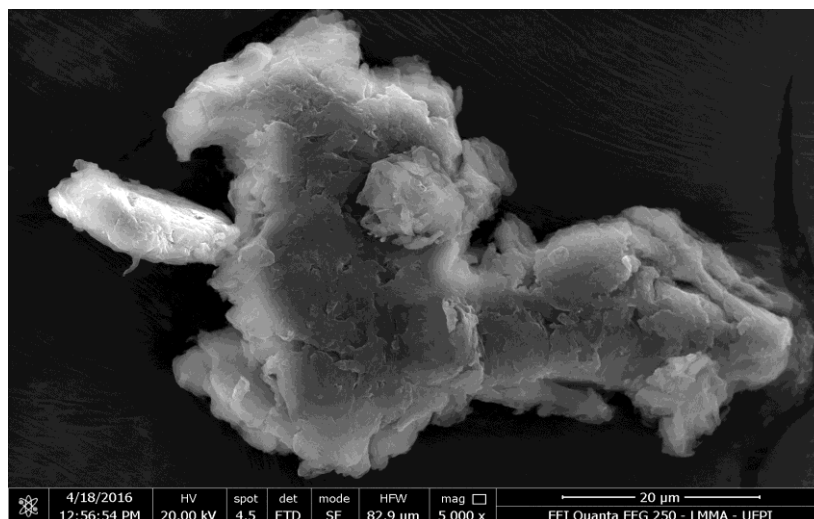


Figura 6- DSC da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).

As morfologias da celulose pura e modificada foram analisadas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) (Figura 7), a fim de observar se ocorreram alterações na superfície da celulose após a reação de fosfatação. Os MEVs da celulose pura e fosfatada mostram que ambas apresentam uma superfície heterogênea. Isto indica que a modificação química da celulose não promoveu alterações significativas em sua superfície.



(a)



(b)

Figura 7- MEV da celulose pura (a) e celulose fosfatada (b).

A quantidade de fósforo incorporado à celulose, após a reação de fosfatação, foi determinada de maneira semi-quantitativa por Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X (EDS), como mostra a Figura 8 e a Tabela 1. A análise de EDS confirma a presença do fósforo ($7,30 \pm 0,51\%$) e do sódio ($2,07 \pm 0,34\%$). Além disso, observa-se que ocorreu um decréscimo de 13,00% na quantidade de carbono na celulose fosfatada em relação a celulose pura, bem como um aumento de 3,63% na quantidade de oxigênio no biopolímero modificado em relação ao biopolímero puro. Este aumento na quantidade de oxigênio ocorre devido a presença dos grupos fosfatos na superfície da celulose modificada, já que, após a reação de fosfatação, as hidroxilas da celulose são substituídas pelos grupos fosfatos, e estes grupos possuem oxigênio em sua estrutura [9,39]. Estes resultados confirmam que a modificação química da celulose com a introdução dos grupos fosfato ocorreu efetivamente.

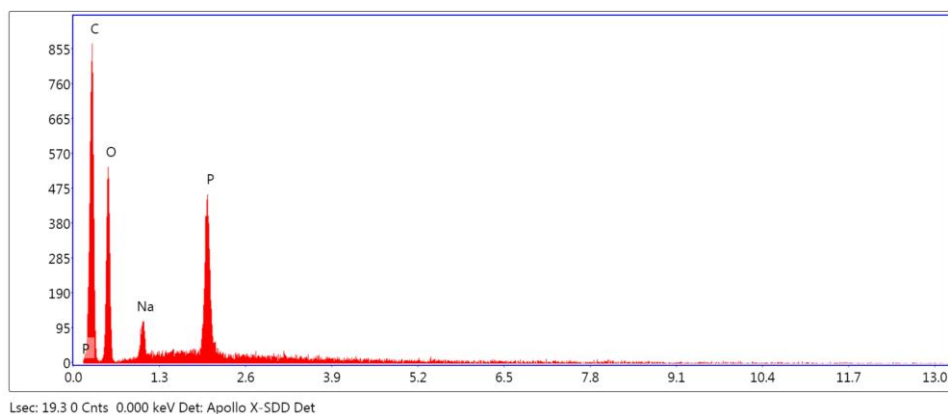


Figura 8- Espectro de EDS da celulose fosfatada.

Tabela 1- Análise de EDS para celulose pura e fosfatada.

Elemento	Celulose pura	Celulose fosfatada	Acréscimo %	Decréscimo %
	Quantidade %	Quantidade %		
C	$67,20 \pm 0,66$	$54,20 \pm 1,08$	-	13,00
O	$32,80 \pm 0,67$	$36,43 \pm 0,37$	3,63	-
Na	-	$2,07 \pm 0,34$	2,07	-
P	-	$7,30 \pm 0,51$	7,30	-
Total	100	100	-	-

3.2 Determinação da capacidade de troca iônica

A celulose pura apresentou uma capacidade de troca iônica igual a $49,11 \pm 1,47$ mg g⁻¹, após a reação de fosfatação, a celulose apresentou um $C = 97,21 \pm 4,71$ mg g⁻¹, ou seja, ocorreu um aumento de 97,96% na capacidade de troca iônica da celulose após a incorporação dos grupos fosfatos. Este aumento na capacidade de troca iônica da celulose, após a fosfatação, ocorre devido ao aumento do número de sítios ativos da celulose com a incorporação dos grupos fosfato [14,22].

Por mais que haja sódio ligado diretamente ao oxigênio do fosfato, como comprovado pela EDS, na estrutura da celulose, o resultado da capacidade de troca iônica mostra que há quase o dobro de hidroxilas disponíveis no biopolímero modificado em relação ao puro, já que ocorreu um aumento de praticamente o dobro na capacidade de troca iônica do biopolímero modificado em relação ao biopolímero puro. A capacidade de troca iônica é baseada nos grupos hidroxila presentes no biopolímero, onde a quantidade de hidroxilas disponíveis, e, conseqüentemente, a quantidade de troca iônica que o biopolímero poderá realizar, irá depender do tipo de grupo fosfato que está ligado a cada monômero da celulose, conforme mostra a Figura 9.

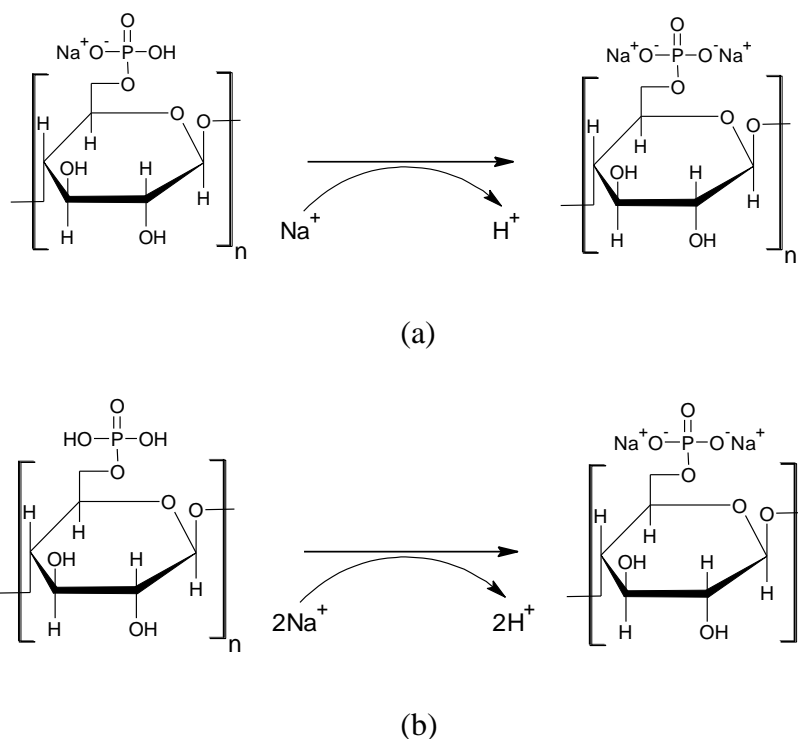


Figura 9- Mecanismo proposto para a capacidade de troca iônica (C) da celulose fosfatada.

3.3 Ensaios de adsorção

3.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

O pH do meio afeta a superfície do adsorvente, bem como seu grau de ionização e, em seguida, as espécies de adsorção [24]. A Figura 10 mostra o gráfico do potencial de carga zero (pH_{pzc}) da celulose fosfatada, onde se pode observar como a superfície do adsorvente interage com o pH do meio.

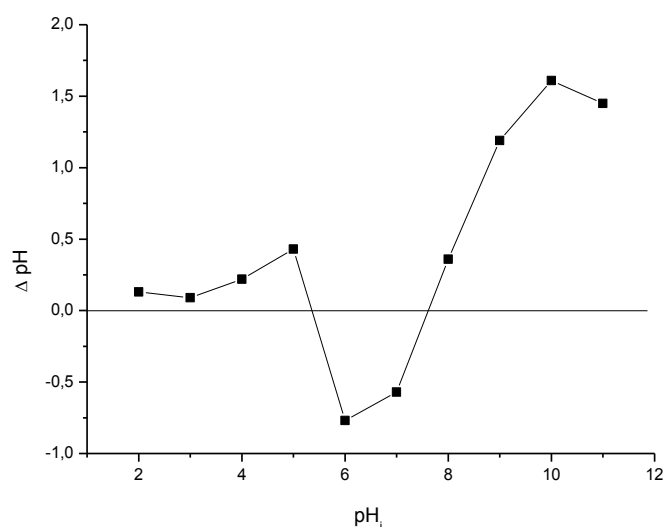


Figura 10 - Ponto de carga zero, pH_{pzc} , da celulose fosfatada.

Pela figura, pode-se observar que, a baixos valores de pH, o biopolímero libera prótons para o meio aquoso, sendo que ocorre o aumento desta liberação de prótons até o pH 5, ou seja, o pH_f da solução se torna menor que o pH_i após o contato com o adsorvente. A partir do pH 6, ocorre a retenção dos prótons do meio aquoso na superfície do adsorvente, ocorrendo o aumento dessa retenção até o pH 7, ou seja, o pH_f da solução é maior que o pH_i da mesma. Em seguida, observa-se que a partir do pH 8, volta a ocorrer a liberação dos prótons da superfície do biopolímero para a solução, onde esta liberação ocorre progressivamente até o pH 10. Após este ponto, ou seja, no pH 11, a superfície do biopolímero começa a diminuir a quantidade de prótons liberada. Este resultado mostra que a superfície do biopolímero pode interagir com o pH do meio, ou seja, os íons da solução (H^+ ou OH^-) podem interagir com os sítios ativos do biopolímero, deste modo, alterando o equilíbrio de cargas do mesmo [9].

Além disso, pode-se observar que, após a incorporação dos grupos fosfatos na superfície da celulose, ocorreram alterações, em vários pHs, na maneira como ocorriam as interações dos íons do meio aquoso com os sítios ativos da celulose, apresentando diferença, nestas interações, em relação a celulose pura, conforme mostram estudos do pH_{pzc} da celulose pura na literatura [9,17], corroborando, assim, para a presença dos grupos fosfato, na estrutura da celulose, após a modificação química.

3.3.2 Estudo cinético

O tempo para atingir o equilíbrio de adsorção é de grande importância para se observar a afinidade do adsorvente com o adsorbato [44], sendo assim, inicialmente, investigou-se o comportamento cinético da adsorção do fármaco AMI (solução de 1000 $mg L^{-1}$) no biopolímero CP, como mostra a Figura 11.

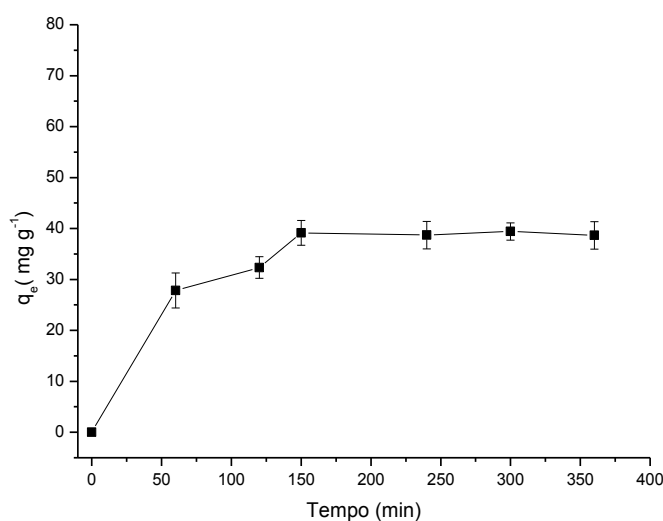


Figura 11- Estudo cinético da adsorção da AMI na celulose fosfatada.

Pelo gráfico, pode-se observar que a superfície do biopolímero fosfatado agiu como um bom adsorvente para o fármaco AMI. Além disso, observou-se que a medida que o tempo de contato entre o biopolímero e o fármaco aumentava, a quantidade de fármaco adsorvida a superfície do biopolímero, também, aumentava, até o tempo de 150 min. Este foi o tempo necessário para que o sistema atingisse o equilíbrio de saturação,

ou seja, para que todos os sítios ativos e disponíveis do biopolímero interagissem com as moléculas do fármaco, com uma quantidade máxima de adsorção de $q_e = 39,16 \pm 2,43 \text{ mg g}^{-1}$. Os dados experimentais da cinética de adsorção foram ajustados aos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. Os parâmetros cinéticos obtidos para os modelos podem ser observados na Tabela 2, onde se pode observar que o melhor ajuste do processo de adsorção é ao modelo cinético de pseudo-segunda ordem, pois o mesmo apresenta o maior coeficiente de correlação ($R^2 = 0,9917$) em comparação aos outros modelos, além disso o valor de $q_{e(\text{cal})}$ está muito mais próximo do $q_{e(\text{exp})}$. O modelo de pseudo-segunda ordem é baseado na suposição de que a quimissorção é etapa que controla a velocidade de adsorção, e a adsorção envolve forças de valência através do compartilhamento ou troca de elétrons entre o adsorvente e o adsorbato [45,46].

Tabela 2- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada na temperatura de 298 K, e em pH natural.

Modelo	Parâmetros	Celulose Fosfatada
Pseudo-primeira ordem	K_1	0,0129 (min^{-1})
	$q_{e(\text{cal})}$	27,7453 (mg g^{-1})
	R^2	0,8606
Pseudo-segunda ordem	K_2	0,0009 ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$)
	$q_{e(\text{cal})}$	42,4268 (mg g^{-1})
	R^2	0,9917
	H	1,5672 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$)
Difusão intrapartícula	K_{id}	2,0268 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$)
	C	6,9173 (mg g^{-1})
	R^2	0,8120

O estudo cinético da adsorção do fármaco AMI na celulose pura é relatado na literatura nas mesmas condições experimentais que foram realizados os experimentos de adsorção neste trabalho [9]. A celulose pura adsorveu $q_e = 10,11 \pm 0,85 \text{ mg g}^{-1}$ de AMI no tempo de saturação de 150 min [9]. Este resultado confirma que a fosfatação da celulose promove o aumento da capacidade de adsorção do fármaco AMI pela mesma.

3.3.3 Estudo do pH

A adsorção do fármaco AMI na superfície do biopolímero CP foi influenciada pelo pH, como mostra a Figura 12. Pelo gráfico, observa-se que a medida que o pH aumenta, ocorre o aumento da adsorção do fármaco na superfície do biopolímero, com adsorção máxima no pH 7 ($q_e = 40,52 \pm 0,72 \text{ mg g}^{-1}$).

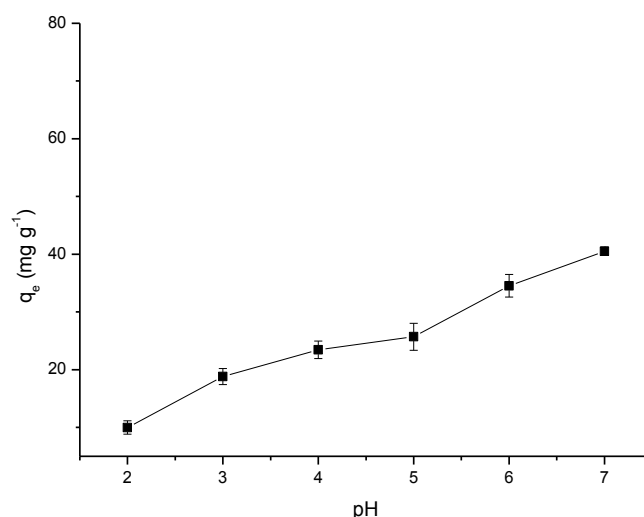
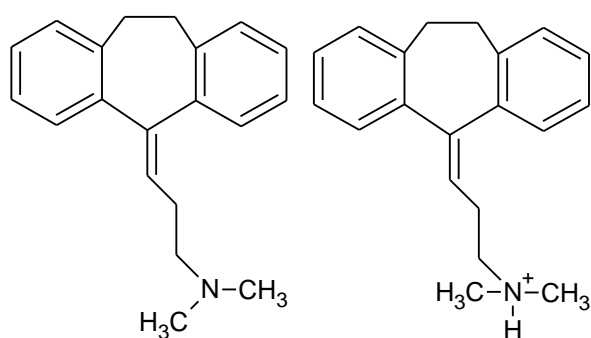
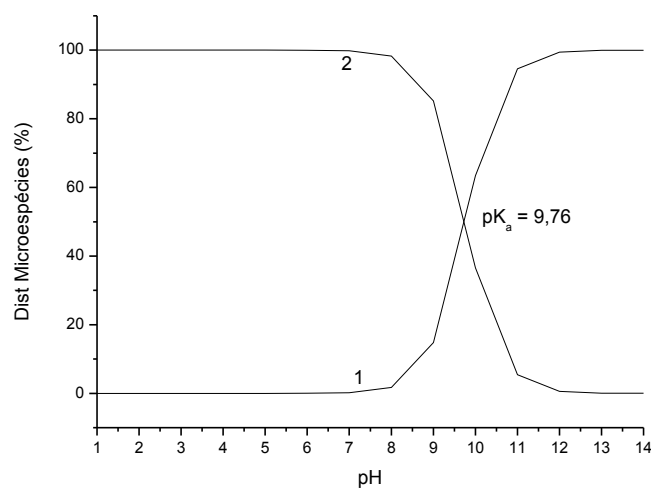


Figura 12- Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada.

Esta variação na quantidade de fármaco adsorvida na superfície da celulose fosfatada ocorre devido ao tipo de interação entre o fármaco e o biopolímero. O fármaco AMI apresenta um $pK_a = 9,76$ (os valores do pK_a e as distribuições das microespécies do fármaco e do biopolímero foram obtidos usando o software MarvinSketch 4/15/13), o que indica que em pHs abaixo do pK_a existe a predominância da microespécie da AMI com o grupo amino protonado, como mostra a Figura 13 (I). Sendo assim, em todos os pHs estudados (pH 2 ao pH 7) o fármaco se encontra protonado, portanto com carga positiva. Já os grupos fosfato da celulose fosfatada apresentam dois valores de pK_a ($pK_a = 1,32$ e $pK_a = 6,34$), conforme apresenta a Figura 13 (II), onde em pHs abaixo do $pK_a = 1,32$, a microespécie predominante do biopolímero CP é a neutra. Assim, a medida que o pH aumenta, os grupos fosfato do biopolímero CP vão liberando H^+ para a solução, e, conseqüentemente, ocorre a predominância das microespécies ionizadas no biopolímero CP, ou seja, a celulose fosfatada aumenta sua carga negativa a medida que pH aumenta. Sendo assim, a interação que ocorre predominantemente entre o

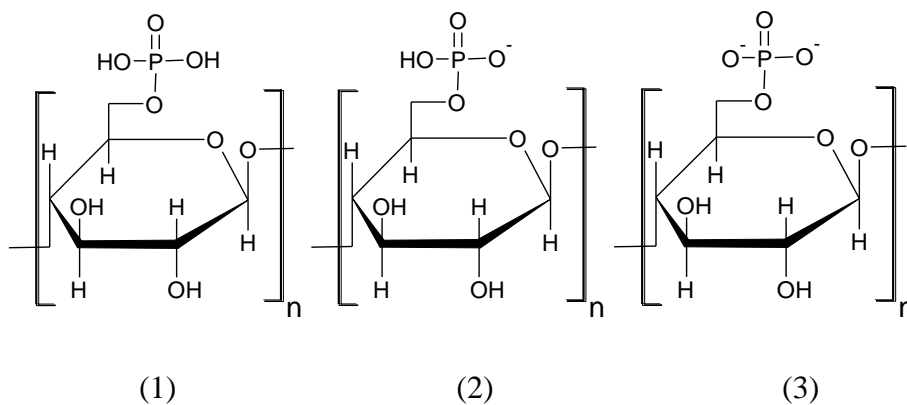
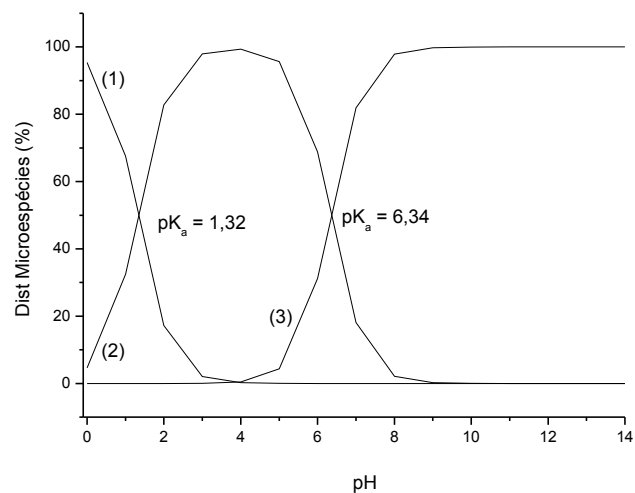
fármaco e o biopolímero, nos pHs estudados, é a interação eletrostática entre a carga positiva da AMI e a carga negativa da celulose fosfatada (Figura 13 (III) (1)). Logo, em baixos valores de pH, há uma competição entre os íons H^+ e a droga protonada pelos sítios ativos do biopolímero. Como estes íons apresentam menor tamanho que o fármaco, eles se unem mais facilmente a superfície do biopolímero CP do que o fármaco (o pH_{pzc} , mostrou que o biopolímero pode interagir com os íons (H^+ ou OH^-) do meio aquoso), e, por conseguinte, causam a diminuição da adsorção da AMI (Figura 13 (III) (2)). Portanto, a medida que o pH aumenta, a quantidade de íons H^+ diminui, ocorrendo o aumento da carga negativa do biopolímero CP e, conseqüentemente, ocorrendo o aumento da adsorção da AMI na superfície da celulose fosfatada [9,14,21].



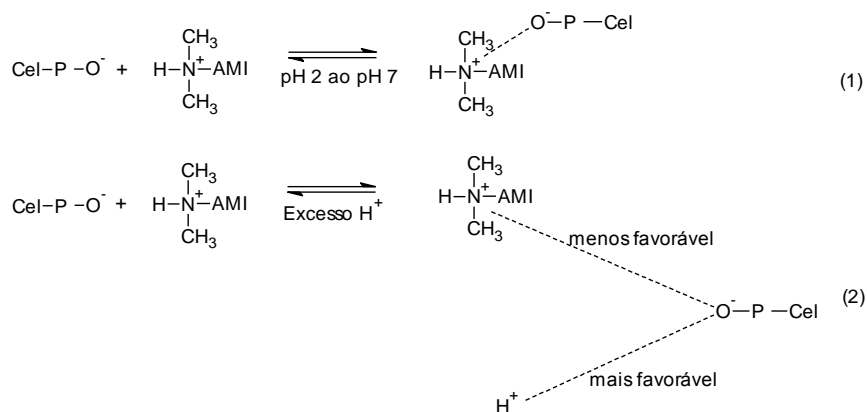
(1)

(2)

(I)



(II)



(III)

Figura 13- (I) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs. (II) Distribuição das microespécies da celulose fosfatada no diferentes pHs. (III) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CP.

A eficiência da remoção da AMI utilizando como adsorvente a celulose fosfatada se mostrou mais favorável do que a celulose pura. Um estudo da literatura mostrou que a celulose pura teve uma adsorção máxima do fármaco AMI de $q_e = 20,0 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$, no pH 5, e na temperatura de 298 K [9]. Neste estudo, a celulose fosfatada apresentou uma adsorção do fármaco maior do que a celulose pura em todos os pHs estudados. Além disso, a adsorção máxima da AMI no biopolímero modificado apresentou um aumento de 102,60 % em comparação a adsorção máxima do fármaco no biopolímero puro, considerando apenas o pH.

3.3.4 Estudo da concentração e temperatura

As análises das isotermas de adsorção revelam como as moléculas se distribuem, durante o processo de adsorção entre a fase líquida e fase sólida quando a adsorção atinge o equilíbrio [45]. A Figura 14 mostra os resultados experimentais do estudo das isotermas de adsorção, em que há a variação da concentração e temperatura. Pelo gráfico pode-se observar que a temperatura influenciou o processo de adsorção, já que a medida que a temperatura aumentou, ocorreu uma diminuição na quantidade de fármaco adsorvida pela celulose fosfatada. Em relação a concentração, observou-se que a medida que a concentração da solução do fármaco aumentou, ocorreu o aumento da quantidade de fármaco adsorvida pelo biopolímero CP, com adsorção máxima de $42,84 \pm 1,74 \text{ mg g}^{-1}$, $36,94 \pm 1,69 \text{ mg g}^{-1}$ e $35,00 \pm 1,00 \text{ mg g}^{-1}$ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente.

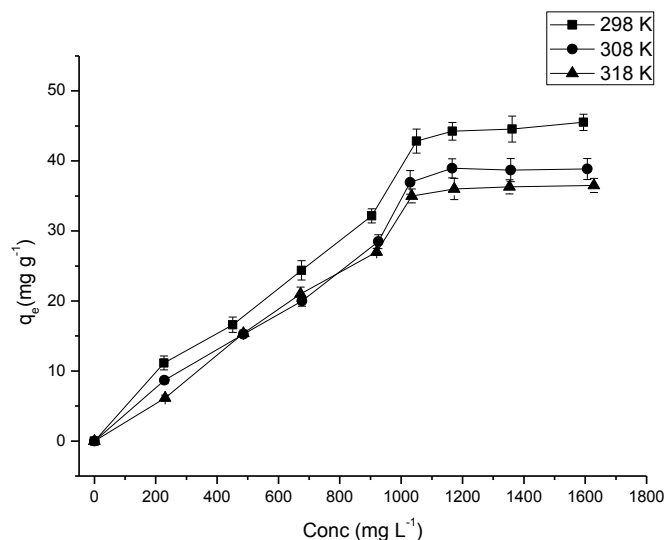


Figura 14- Efeitos da concentração e temperatura na adsorção do fármaco AMI na celulose fosfatada.

Para avaliar os resultados obtidos nas isotermas, os dados experimentais foram ajustados a três modelos de isoterma de adsorção: Langmuir, Freundlich e Temkin. Por meio das equações linearizadas, foi possível determinar os parâmetros (Tabela 3) e avaliar a que modelo a adsorção experimental da AMI na celulose fosfatada se ajustou melhor. Assim, baseado no coeficiente de correlação (R^2), tem-se que o melhor ajuste para o processo de adsorção, nas três temperaturas estudadas, foi ao modelo de Freundlich, com R^2 igual a 0,9609, 0,9564 e 0,9506 nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente.

O modelo de Freundlich é uma equação empírica que descreve uma adsorção não-ideal em superfícies heterogêneas e uma adsorção em multicamadas. De acordo com este modelo, a razão entre a quantidade de soluto adsorvido a uma dada massa de adsorvente, para a concentração de soluto na solução, não é constante nas diferentes concentrações. Além disso, este modelo supõe que, primeiramente, os sítios de ligação estão ocupados mais fortemente e que a força de ligação diminui com o aumento do grau de ocupação do local. Os dados experimentais ajustados ao modelo de Freundlich, nas três temperaturas, apresentaram $n > 1$, que indica que o processo de adsorção é favorável, e o valor de $1/n < 1$ indica que a adsorção é normal [48,49,50].

Tabela 3- Parâmetros obtidos com os modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CP nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 150 min.

Modelo	Parâmetros	Biopolímero CP
T= 298 K		
Langmuir	$q_{máx}$	137,5516 (mg g ⁻¹)
	B	0,0004 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,5521
	R_L	0,7308
Freundlich	n	1,2376
	K_f	0,1327 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9609
Temkin	n_T	0,0489
	K_T	0,0062 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9058
T= 308 K		
Langmuir	$q_{máx}$	141,8440 (mg g ⁻¹)
	B	0,0003 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,3866
	R_L	0,7803
Freundlich	n	1,1667
	K_f	0,0812 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9564
Temkin	n_T	0,0550
	K_T	0,0059 (L g ⁻¹)
	R^2	0,8924
T= 318 K		
Langmuir	$q_{máx}$	213,2196 (mg g ⁻¹)
	B	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,0706
	R_L	0,8628
Freundlich	n	1,0400
	K_f	0,0373 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9506
Temkin	n_T	0,0568
	K_T	0,0056 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9403

Comparando os valores relatados na literatura para a quantidade de AMI adsorvida pela celulose pura, $18,30 \pm 0,55$ mg g⁻¹, $19,27 \pm 1,37$ mg g⁻¹ e $19,22 \pm 1,00$ mg g⁻¹ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente [9], observa-se que a celulose fosfatada apresenta uma capacidade de adsorção do fármaco AMI maior do que a celulose pura.

Os parâmetros termodinâmicos ΔH° (variação de entalpia), ΔS° (variação de entropia) e ΔG° (energia livre) foram calculados para determinar a natureza da

adsorção, como mostra a Tabela 4. O valor negativo do ΔH° revelou que a adsorção é exotérmica; os processos de adsorção exotérmicos são suscetíveis a serem dominados por processos de natureza física (fissorção) [9,47]. O valor negativo do ΔS° sugere uma diminuição na aleatoriedade na interface sólido-líquido do sistema, e que não ocorrem alterações significativas na estrutura interna do adsorvente através da adsorção [47]. Os valores positivos do ΔG° mostram que o processo de adsorção é não-espontâneo. O aumento dos valores do ΔG° com o aumento da temperatura indica que, a medida que a temperatura aumenta a não-espontaneidade da adsorção da AMI no biopolímero CP aumenta, por isso que ocorre a diminuição da quantidade de fármaco adsorvida na superfície do biopolímero [34].

Tabela 4- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CP.

Biopolímero	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)		
			298 K	308 K	318 K
CP	-7,4423	-51,6584	7,9519	8,4685	8,9851

3.3.5 Força iônica

Para se observar se a presença de íons em solução influencia o processo de adsorção do fármaco AMI no biopolímero CP foram realizados ensaios de adsorção na presença de cloreto de sódio (força iônica) variando a sua concentração, como mostra a Figura 15. Pela figura, pode-se observar que a medida que a concentração de NaCl aumentou ocorreu a diminuição da quantidade de AMI adsorvida pelo biopolímero. Isto ocorre devido a presença de Na⁺ em solução, já que estes íons competem com as moléculas do fármaco pelos locais de adsorção do biopolímero. Sendo assim, como os íons Na⁺ são menores que as moléculas da AMI, eles são mais facilmente atraídos pelos sítios ativos negativos do biopolímero CP. Este resultado confirma a natureza eletrostática das interações entre o fármaco e o biopolímero CP. Além disso, o aumento da resistência iônica provoca o aumento das interações hidrofóbicas, entre as moléculas de AMI, que podem ultrapassar a interações eletrostáticas repulsivas, e, por

consequente, favorecer a agregação das moléculas de AMI, impedindo, assim, a sua interação com o biopolímero [2,9,21].

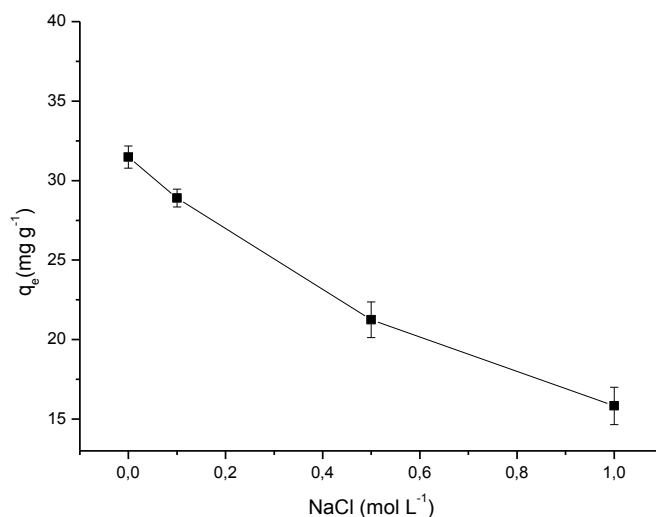


Figura 15- Efeito da concentração de cloreto de sódio (força iônica) na adsorção da AMI no biopolímero CP.

3.4. Dessorção

A dessorção é muito importante porque influencia na capacidade de reutilização do adsorvente e do fármaco. O estudo do pH foi realizado para se observar em qual pH ocorreu a maior quantidade de dessorção do fármaco, conforme mostra a Figura 16. Pode-se observar que o pH influencia o processo de dessorção da AMI pelo biopolímero CP, onde se observa que a medida que o pH aumenta ocorre uma diminuição na quantidade de fármaco liberado pelo biopolímero para a solução, com uma dessorção máxima no pH 2 ($%D = 83,48 \pm 0,49\%$). Este resultado mostra que o mecanismo associado com a dessorção da AMI a partir da superfície do biopolímero CP é o mecanismo de troca iônica, ou seja, a medida que o pH diminui, aumenta-se a concentração de H^+ na solução, e, conseqüentemente, estes íons substituem a droga adsorvida na superfície do adsorvente, favorecendo a liberação da AMI [9,14].

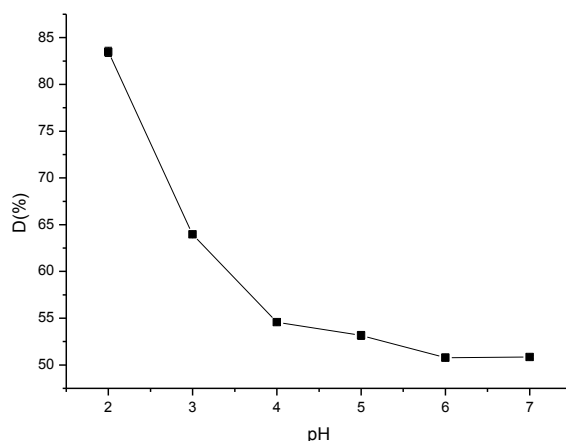


Figura 16- Estudo da variação do pH na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CP.

O estudo do tempo para o processo de dessorção da AMI, a partir do biopolímero CP, foi realizado para determinar o tempo requerido para a liberação de toda droga até o equilíbrio, no melhor pH de liberação (pH 2) e a temperatura de 298 K. Pela Figura 17, pode-se observar que o aumento do tempo de contato ocasionou o aumento na quantidade de fármaco liberada, pelo biopolímero CP, até o tempo de 60 min ($%D = 82,44 \pm 1,83\%$). Assim, estes resultados mostram que o biopolímero CP é eficiente na liberação do fármaco AMI.

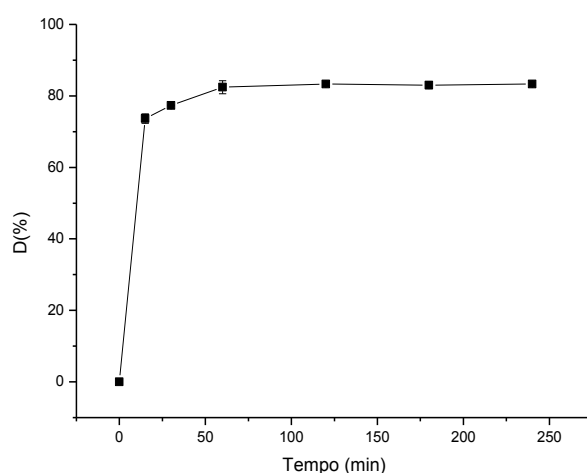


Figura 17- Estudo da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CP.

3.5 Interação fármaco/biopolímero

Com o intuito de se confirmar a incorporação da AMI pelo biopolímero CP, após os ensaios de adsorção, nas melhores condições (tempo de 150 min, pH 7, concentração da solução de fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura 298 K), o sólido foi seco e caracterizado por TG/DTG/DSC. Pela TG/DTG do fármaco puro (Figura 18), pode-se observar três etapas no seu processo de decomposição. A primeira etapa de decomposição ocorre com uma temperatura máxima de decomposição de 465 K. Esta etapa esta relacionada com o início da decomposição da estrutura do fármaco e com o processo de fusão do mesmo. O processo de fusão do fármaco pode ser confirmado pelo gráfico de DSC (Figura 19 (III)), onde se observa um pico endotérmico em 468 K, relacionado a este processo de fusão [51]. A segunda etapa ocorre entre as temperaturas de 480-574 K, com uma perda de massa de 90,20%, e temperatura máxima de decomposição de 545 K. Esta etapa esta relacionada com a decomposição da AMI. Este evento pode ser observado também na curva de DSC do fármaco, onde se tem um pico endotérmico em 564 K, referente também a decomposição da AMI. Por fim, a terceira etapa ocorre em temperaturas acima de 575 K, esta etapa esta relacionada a decomposição completa da AMI [52,53].

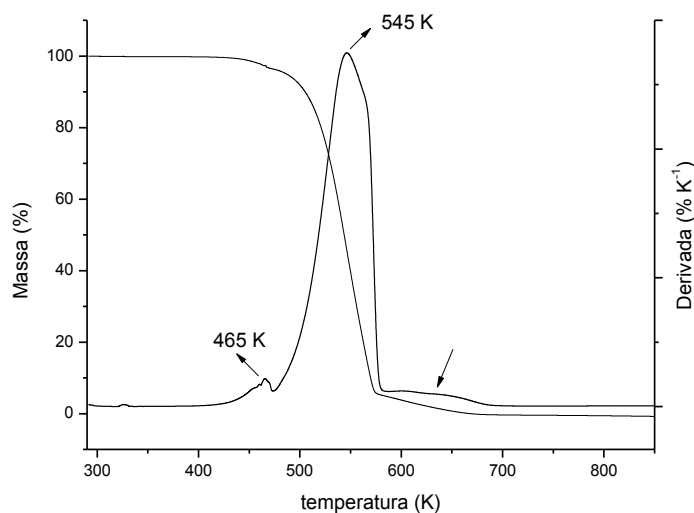
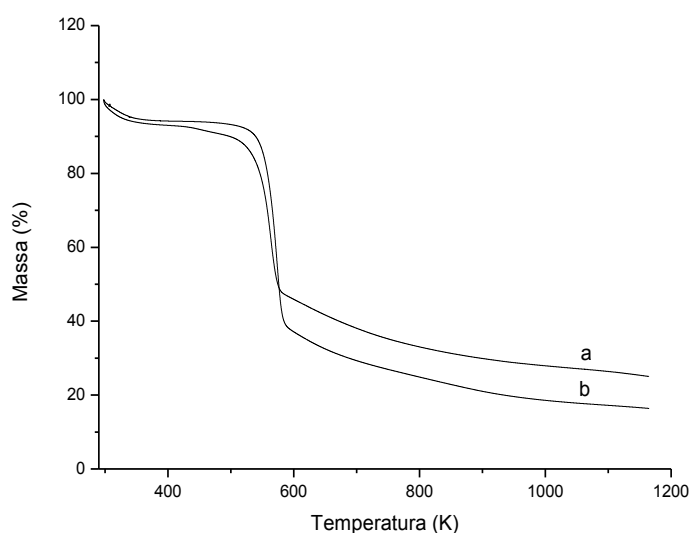
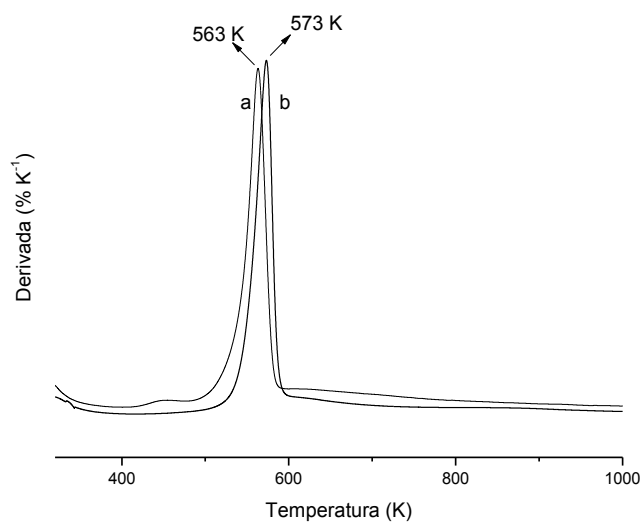


Figura 18- TG/DTG do fármaco AMI puro.

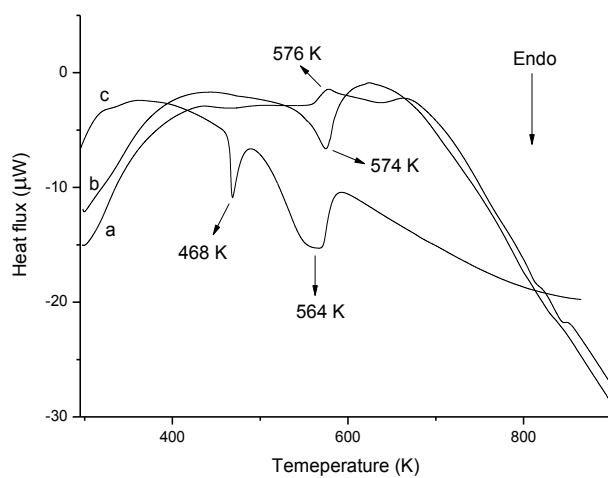
Pelos gráficos de TG/DTG/DSC da celulose fosfatada, pode-se observar que, após a adsorção do fármaco na celulose fosfatada, ocorrem mudanças na estabilidade térmica do biopolímero, devido a presença do fármaco na superfície do mesmo (a discussão da TG/DTG/DSC da celulose fosfatada, antes da adsorção, já foi realizada na secção de caracterizações). Pela curva de TG (Figura 19 (I)), pode-se observar que as duas etapas de decomposição presentes na celulose fosfatada antes da adsorção, permanecem após a adsorção do fármaco, mas com alterações devido a presença do fármaco na superfície do biopolímero CP. Observa-se que a decomposição do fármaco, adsorvido pelo biopolímero CP, ocorre entre as temperaturas de 507 K e 587 K, já que a temperatura de decomposição máxima do fármaco puro (545 K) se encontra nessa faixa de temperatura. Pelo DSC (Figura 19 (III)), mostra-se, também, que a adsorção do fármaco na superfície do biopolímero realmente aconteceu. Após a adsorção, pode-se observar que ocorreu o desaparecimento do pico exotérmico em 574 K da celulose fosfatada, e ocorreu o aparecimento de um pico endotérmico em 576 K, onde este evento é referente a decomposição tanto do fármaco como da celulose fosfatada. Este resultado confirmou que a celulose fosfatada foi adsorvida na superfície do biopolímero CP.



(I)



(II)



(III)

Figura 19- (I) Curva termogravimétrica (TG) da celulose fosfatada antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) da celulose fosfatada antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC da celulose fosfatada antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).

4.0 Conclusão

A celulose foi modificada com ácido fosfórico (H_3PO_4) e tripolifosfato de sódio (STTP) na presença de ureia (CH_4N_2O). A análise de DRX mostrou que ocorreu a diminuição da cristalinidade da celulose após a reação de fosfatação. Pelos gráficos de TG/DTG e DSC, verificou-se que ocorreram alterações na estabilidade térmica da celulose após a incorporação dos grupos fosfatos em sua superfície. O MEV revelou que ocorrem mudanças na morfologia do biopolímero modificado em relação ao biopolímero puro. O EDS confirmou que foi incorporado fósforo e sódio na superfície da celulose após a reação de fosfatação, e a capacidade de troca iônica indicou que, após a modificação química, a celulose aumentou a sua capacidade de troca iônica.

A celulose fosfatada apresentou um bom desempenho na adsorção/dessorção do fármaco AMI a partir de meio aquoso. O estudo cinético mostrou que o tempo de saturação foi de 150 min, e o modelo cinético que apresentou o melhor ajuste foi o de pseudo-segunda ordem. O estudo do pH mostrou que o processo de adsorção da AMI no biopolímero CP é influenciado pelo pH da solução. O estudo da variação da temperatura mostrou que o aumento da mesma diminui a quantidade de fármaco adsorvido pelo biopolímero. Já o aumento da concentração da solução do fármaco provocou o aumento da adsorção do fármaco pelo biopolímero. As isotermas de adsorção nas três temperaturas estudadas, 298 K, 308 K e 318 K, se ajustaram ao modelo de Freundlich. Os valores termodinâmicos da adsorção mostram que o processo de adsorção, nas três temperaturas estudadas, é não-espontâneo ($\Delta G > 0$), sendo que a medida que a temperatura aumenta ocorre o aumento desta não-espontaneidade. O estudo da força iônica mostrou que a medida que a concentração de NaCl aumentou ocorreu a diminuição na quantidade de fármaco adsorvido pelo biopolímero. O estudo da dessorção mostrou que este processo é influenciado pelo pH da solução e pelo tempo de contato entre a solução e o biopolímero. Assim, a celulose fosfatada se mostrou um eficiente biopolímero tanto para a adsorção do fármaco AMI como para a sua dessorção.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI) pelas condições de trabalho concedidas.

Referências

- [1] H. Wang, D. Heil, Z. J. Ren, P. Xu, Removal and fate of trace organic compounds in microbial fuel cells, *Chemosphere*. 125 (2015) 94-101.
- [2] P. Chang, W. Jiang, Z. Li, C. Kou, J. Jean, W. Chen, G. Lv, Mechanism of amitriptyline adsorption on Ca-montmorillonite (SAz-2), *J. Hazard. Mater.* 277 (2014) 44-55.
- [3] M. Wu, J. Xiang, C. Que, F. Chen, G. Xu, Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban system of Shanghai, China, *Chemosphere*. 138 (2015) 486-493.
- [4] G. Lv, C. Stockwell, J. Niles, S. Minergar, Z. Li, W. Jiang, Uptake and retention of amitriptyline by Kaolinite, *J. Colloid. Interface. Sci.* 411 (2013) 198-203.
- [5] K. V. Thomas, F. M. A. da Silva, K. H. Langford, A. D. L. de Souza, L. Nizzeto, A. V. Waichman, Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil, *J. Am. Water. Resour. Associ.* 50 (2014) 302-308.
- [6] Y. Chen, M. Xiao, Z. Wang, W. Jiang, Y. Guo, Z. Liu, Oxidation of amitriptyline and nortriptyline by ferrate (VI): efficiency and reaction pathways, *Desalin. Water. Treat.* (2015) 1-9.
- [7] H. V. Phan, F. I. Hai, J. Kang, H. K. Dam, R. Zhang, W. E. Prince, A. Broeckmann, L. D. Nghiem, Simultaneous nitrification/denitrification and trace organic contaminant

(TrOC) removal by an anoxic-aerobic membrane bioreactor (MBR), *Bioresour. Technol.* 165 (2014) 96-104.

[8] K. C. Wijekoon, F. I. Hai, J. Kang, W. E. Price, T. Y. Cath, Long. D. Nghiem, Rejection and fate of trace organic compounds (TrOCs) during membrane distillation, *J. Membrane. Sci.* 453 (2014) 636-642.

[9] R. D. S. Bezerra, A. I. S. Morais, J. A. Osajima, L. C. C. Nunes, E. C. Silva Filho, Development of new phosphated cellulose for application as an efficient biopolímero for the incorporation/release of amitriptyline, *Int. J. Biol. Macromol.* 86 (2016) 362-375.

[10] K. B. Tan, M. Vakili, B. A. Horri, P. E. Poh, A. Z. Abdullah, B. Salamatinia, Adsorption of dyes by nanomaterials: Recent developments and adsorption mechanisms, *Sep. Purif. Technol.* 150 (2015) 229-242.

[11] A. Jamshidzadeh, F. Vahedi, O. Farshad, H. Seradj, A. Najibi, G. Dehghanzadeh, Amitriptyline, clomipramine, and doxepin adsorption onto sodium polystyrene sulfonate, *J. Pharm. Sci.* 22 (1) 21 (2014)

[12] J. Nabais, B. Ledesma, C. Laginhas, Removal of amitriptyline from aqueous media using activated carbons, *Adsorpt. Sci. Technol.* 30 (2012) 255-263.

[13] L. S. Silva, L. C. B. Lima, F. C. Silva, J. M. E. Matos, M. R. M. C. Santos, L. S. S. Júnioe, K. S. Sousa, E. C. da Silva Filho, Dye anionic sorption in aqueous solution onto a cellulose surface chemically modified with aminoethanethiol, *Chem. Eng. J.* 218 (2013) 89-98.

[14] R. D. S. Bezerra, M. M. F. Silva, A. I. S. Morais, J. A. Osajima, M. R. M. C. Santos, C. Airoldi, E. C. da Silva Filho, Phosphated cellulose as an efficient biopolímero for aqueous drug ranitidine removal, *Materials*, 7(12) (2014) 7907-7924.

[15] M. Rathod, S. Haldar, S. Basha, Nanocrystalline cellulose for removal tetracycline hydrochloride from water via biosorption: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies, *Ecol. Eng.* 84 (2015) 240-249.

- [16] E. C. da Silva Filho, L. C. B. Lima, F. C. Silva, K. S. Sousa, M. G. Fonseca, S. A. A. Santana, Immobilization of ethylene sulfide in aminated cellulose for removal of the divalent cations, *Carbohydr. Polym.* 92 (2013) 1203-1210.
- [17] L. S. Silva, L. C. B. Lima, F. J. L. Ferreira, M. S. Silva, J. A. Osajima, R. D. S. Bezerra, E. C. da Silva Filho, Sorption of the anionic reactive red RB dye in cellulose: Assessment of kinetic, thermodynamic, and equilibrium data, *Open. Chem.* 13 (2015) 801-812.
- [18] R. D. S. Bezerra, M. M. F. Silva, A. I. S. Morais, M. R. M. C. Santos, C. Airoidi, E. C. da Silva Filho, Natural cellulose for ranitidine drug removal from aqueous solutions, *J. Environ. Chem. Eng.* 2 (2014) 605-611.
- [19] V. Kokol, M. Bozic, R. Vogrincic, A. O. Mathew, Characterisation and properties of homo- and heterogeneously phosphorylated nanocellulose, *Carbohydr. Polym.* 125 (2015) 301-313.
- [20] N. K. Luneva, T. I. Ezovitova, Cellulose phosphorylation with a mixture of orthophosphoric acid and ammonium polyphosphate in urea medium, *Russ. J. Appl. Chem.* 87 (10) (2014) 1558-1565.
- [21] T. Oshima, S. Taguchi, K. Ohe, Y. Baba, Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins, *Carbohydr. Polym.* 83 (2011) 953-958.
- [22] S. Rungrodmitchai, Rapid preparation of biosorbents high ion exchange capacity from rice straw and bagasse for removal heavy metals, *Sci. World. J.* 2014 (2014) 1-9.
- [23] A. P. Vieira, S. A. A. Santana, C. W. B. Bezerra, H. A. S. Silva, J. C. P. de Melo, E. C. da Silva Filho, C. Airoidi, Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babaçu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp, *Chem. Eng. J.* 161 (2010) 00-105.
- [24] J. M. Alencar, F. J. V. E. Oliveira, C. Airoidi, E. C. da Silva Filho, Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal, *Chem. Eng. J.* 15 (2014) 332-340.
- [25] S. Lagergren, Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, *Kunglia Svenska Vetenskapsademiens, Handlingar.* 24 (1898) 1-39.

- [26] Y. S. Ho, G. McKay, Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by wood. *Process. Saf. Environ. Prot.* 76 (1998) 183-191.
- [27] W. E. Weber Jr, J. C. Morris, Kinetics of adsorption of carbon from solutions, *J. Sanit. Eng. Div. Am. Soc. Civ. Eng.* 89 (1963) 31-60.
- [28] I. Langmuir, The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum, *J. Am. Chem. Soc.* 40 (1918) 1361-1403.
- [29] K. G. Bhattacharyya, A. Sharma, Adsorption of Pb(II) from aqueous solution by *Azadirachta indica* (Neem) leaf powder, *J. Hazard. Mater.* 113 (2004) 97-109.
- [30] H. M. F. Freundlich, Uber die adsorption in losungen, *J. Phys. Chem.* 57 (1906) 385-470.
- [31] M. J. Temkin, V. Pyzhev, Recent modifications to Langmuir isotherms, *Acta. Phys.* 12 (1940) 217-222.
- [32] A. P. Vieira, S. A. A. Santana, C. W. B. Bezerra, H. A. S. Silva, J. A. P. Chaves, J. C. P. de Melo, E. C. da Silva Filho, C. Airoidi, Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp, *J. Hazard. Mater.* 166 (2009) 1272-1278.
- [33] X. Sun, J. H. Chen, Z. Su, Y. Huang, X. Dong, Highly effective removal of Cu (II) by a novel 3-aminopropyltriethoxysilane functionalized polyethyleneimine/sodium alginate porous membrane adsorbent, *Chem. Eng. J.* 290 (2016) 1-11.
- [34]. M. A. Ahmad, R. Alrozi, Removal of malachite green dye from aqueous using rambutan peel-based activated carbon: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies, *Chem. Eng. J.* 171 (2011) 510-516.
- [35] G. Z. Kyzas, P. I. Siafaka, E. G. Pavlidou, K. J. Chrissafis, D. N. Bikiaris, Synthesis and adsorption application on succinyl-grafted chitosan for the simultaneous removal of zinc and cationic dye from hazardous mixtures, *Chem. Eng. J.* 259 (2015) 438-448.
- [36] Y. Shi, D. Belosinschi, F. Brouillette, A. Belfkira, B. Chabot, Phosphorylation of kraft fibers with ester, *Carbohydr. Polym.* 106 (2014) 121-127.

- [37] W. D. Wanrosli, Z. Zainuddin, P. Ong, R. Rohaizu, Optimization of cellulose phosphate synthesis from oil palm lignocellulosics using wavelet neural networks, *Ind. Crop. Prod.* 50 (2013) 611-617.
- [38] S. Lim, P. A. Seib, Preparation and pasting properties of wheat and corn starch phosphates, *Cereal. Chem.* 70(2) (1993) 137-144.
- [39] W. R. W. Daud, M. H. M. Kassim, A. Seenii, Cellulose phosphate from oil palm biomass as potential biopolímeros, *Biores.* 6 (2011) 1719-1749.
- [40] L. Segal, J. J. Creely, A. E. Martin Jr, C. M. Conrad, An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer, *Text. Res. J.* 29 (10) (1959) 786-794.
- [41] E. C. da Silva Filho, S. A. A. Santana, J. C. P. de Melo, F. J. V. E. Oliveira, C. Airoidi, X-ray diffraction and thermogravimetry data of cellulose, chlorodeoxycellulose and aminodeoxycellulose, *J. Therm. Anal. Calorim.* 100 (2010) 315-321
- [42] D. M. Suflet, G. C. Chitanu, V. I. Popa, Phosphorylation of polysaccharides: New results on synthesis and characterisation of phosphorylated cellulose, *React. Funct. Polym.* 66 (2006) 1240-1249.
- [43] W. D. Wanrosli, R. Rohaizu, A. Ghazali, Synthesis and characterization of cellulose phosphate from oil palm empty fruit bunches microcrystalline cellulose, *Carbohydr. Polym.* 84 (2011) 262-267.
- [44] T. Yu, S. Liu, M. Xu, J. Peng, J. Li, M. Zhai, Synthesis of novel aminated cellulose microsphere adsorbent for efficient Cr (IV) removal, *Radiat. Phys. Chem.* 125 (2016) 94-101.
- [45] Y. S. Ho, G. McKay, Pseudo-second order model for sorption processes, *Process. Biochem.* 34 (1999) 451-465.
- [46] J. A. Sirvio, T. Hasa, T. Leiviska, H. Liimatainen, O. Hormi, Biophosphonate nanocellulose in the removal of vanadium (V) from water, *Cellulose*, 23 (2016) 689-697.

- [47] L. Cheng, L. Ye, D. Sun, T. Wu, Y. Li, Removal of petroleum sulfonate from aqueous solution by hydroxide precipitates generated from leaching solution of white mud, *Chem. Eng. J.* 264 (2015) 672-680.
- [48] S. M. Alshehri, M. Naushad, T. Ahamad, Z.A. Alothman, A. Aldalbahi, Synthesis, characterization of curcumin based ecofriendly antimicrobial bio-adsorbent for the removal of phenol from aqueous medium, *Chem. Eng. J.* 254 (2014) 181-189.
- [49] M. S. Yilmaz, O. D. Ozdemir, S. Piskin, synthesis and characterization of MCM-41 with different methods and adsorption of Sr^{2+} on MCM-41, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 199-211.
- [50] T. A. Saleh, S. A. Haladu, S. A. Ali, A novel cross-linked pH-responsive tetrapolymer: Synthesis, characterization and sorption evaluation towards Cr(III), *Chem. Eng. J.* 269 (2015) 9-19.
- [51] J. Boldvai, M. Gotz, E. P. Kovács, Thermoanalytische untersuchung zyklischer antidepressiva, *J. Thermal. Anal.* 27(1) (1983) 57-67.
- [52] A. Chauvet, J. Masse, Stude thermoanalytique de substances psychotherapeutiques. III. Antidepresses chlorhydrates d'imipramine, chlorhydrate de clomipramine, chlorhydrate de nortriptyline, chlorhydrate d'amitriptyline, *Thermochim. Acta.* 65 (1983) 179-196.
- [53] R. H. Abu-Eittah, L. T. Kamel, Kinetics and thermodynamic parameters of the thermal decomposition of imipramine hydrochloride and trimipramine maleate, *Int. J. Chem. Kinet.* 35 (4) (2003) 166-179.

CAPÍTULO 4

Modificação química da celulose com (3-aminopropil)trimetoxisilano para a aplicação na remoção/liberação do fármaco amitriptilina em meio aquoso

Roosevelt D. S. Bezerra^a; Thiago Henrique Costa Marques^a; Edson C. da Silva Filho^{b,*}

^a Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, *Campus Teresina-Central*, IFPI, 64000-040, Teresina, PI, Brasil.

^b Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados-LIMAV, UFPI, 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

* Autor correspondente: Tel +55 86 32215710, E-mail: edsonfilho@ufpi.edu.br

Resumo

Um novo biopolímero nitrogenado foi sintetizado a partir da celulose usando como precursor o (3-aminopropil)trimetoxisilano. A eficácia da reação foi confirmada por DRX, Análise Elementar, EDS, IV, MEV, e TG/DTG/DSC, e por meio da análise elementar observou-se a incorporação de $0,48 \pm 0,07\%$ de nitrogênio, o que corresponde a um grau de imobilização de $0,34 \pm 0,04$ mmol deste elemento por grama de celulose. A influência do tempo de contato, pH, concentração, temperatura e força iônica foram investigados no processo de adsorção do fármaco amitriptilina (AMI) no biopolímero CSiN, e se observou que o modelo cinético que mais se ajustou a adsorção foi o de pseudo-primeira ordem. O pH em que houve maior adsorção do fármaco foi o pH 7, sendo que as interações de hidrogênio são as responsáveis pela adsorção do fármaco pelo biopolímero. O modelo que mais se ajustou as isotermas de adsorção, nas três temperaturas estudadas, foi o de Temkin. Os valores termodinâmicos mostram que este processo de adsorção é não-espontâneo ($\Delta G^\circ > 0$). O estudo da dessorção é influenciado pelo pH e o tempo, com quantidade máxima liberada de fármaco pelo biopolímero de $\%D = 44,36 \pm 0,45\%$ no pH 2 e no tempo de 30 min.

Palavras-chave: Celulose, Modificação, (3-aminopropil)trimetoxisilano, Amitriptilina, Adsorção, Dessorção.

Abstract

A new nitrogenous biopolymer was synthesized from of the cellulose using (3-aminopropyl)trimethoxysilane as a precursor. The efficiency of the reaction was confirmed by XRD, Elemental Analysis, EDS, SEM, and TG/DTG/DSC, by elemental analysis observed that occurred the incorporation of $0,48 \pm 0,07\%$ of nitrogen, which corresponds to a degree of immobilization of $0,34 \pm 0,04$ mmol of this element per gram of cellulose. The influence of the contact time, pH, concentration, temperature, and ionic strength were investigated in the adsorption process of the drug amitriptyline (AMI) in the biopolymer CSiN, and was observed that the kinetic model that presented the best adjustment was of pseudo-first order. The pH that had biggest adsorption of the drug was the pH 7, being that the interactions of hydrogen are responsible by adsorption of the drug by biopolymer. The model that presented the best adjustment to the isotherms of adsorption, at the three temperatures studied, was the of Temkin. The thermodynamic values of adsorption showed that this adsorption process is non-spontaneous ($\Delta G^\circ > 0$). The study of the desorption is influenced by pH and the time, with amount maximum released of drug by biopolymer CSiN of $\%D = 44,36 \pm 0,45\%$ in the pH 2 and in the time of 30 min.

Keywords: Cellulose, Modification, (3-aminopropyl)trimethoxysilane, Amitriptyline, Adsorption, Desorption.

1. Introdução

A ocorrência e o destino de medicamentos e produtos de cuidados pessoais em corpos de água têm causado crescente preocupação ambiental por suas possíveis ameaças para o ambiente aquático e saúde humana. Uma importante classe de fármacos que tem recebido atenção recente é a classe dos compostos psiquiátricos [1]. Um exemplo é o antidepressivo tricíclico cloridrato de amitriptilina (AMI) (Figura 1) [2]. Este fármaco é muito utilizado no tratamento de pacientes com depressão e ansiedade, e tem por característica, a inibição do mecanismo da bomba de membrana, que é responsável pela captação de noradrenalina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos [3].

A AMI é considerada uma ameaça para a estabilidade ambiental, devido a sua persistência e atividade biológica. A presença deste fármaco foi observada em águas superficiais no Reino Unido em concentrações de 0,5 a 21 ng L⁻¹ e nas águas potáveis da França na concentração de 1,5 ng L⁻¹ [4]. Na China pesquisadores realizaram testes de toxicidade aguda por exposição da AMI por via aquática usando embriões do peixe-zebra (*Danio rerio*) em concentrações subletais, e observou-se que a AMI reduziu significativamente o tempo de incubação e o comprimento dos embriões após uma exposição dependendo da concentração, assim como, uma modulação coordenada dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos nos embriões expostos, incluindo alterações no nível do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), estresse oxidativo e parâmetros oxidantes, bem como a produção óxido nítrico (NO) e atividade total da óxido nítrico sintetase (TNOS) [5].

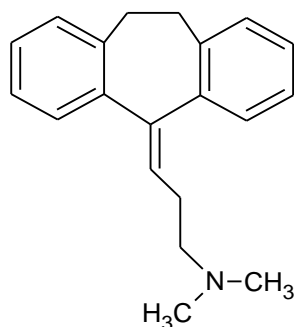


Figura 1 – Estrutura molecular da amitriptilina.

Sendo assim, diversas técnicas têm sido aplicadas na remoção deste contaminante, tais como: biorreator de membrana [6], destilação por membrana [7], oxidação [8], adsorção [4], entre outros. Dentre estes métodos, o processo de adsorção emergiu como um método de tratamento eficiente, devido a facilidade em sua operação e não ocorrer nenhuma reação com substâncias tóxicas durante a remoção de substâncias orgânicas dissolvidas na água [9]. Devido aos altos custos dos adsorventes comerciais e regulamentos ambientais rigorosos, busca-se o desenvolvimento de adsorventes naturais de baixo custo derivados da celulose, materiais lignocelulósicos, quitosana, argilas, zeólitas entre outros, [9,10].

A celulose tem sido utilizada como bioadsorvente devido as suas propriedades vantajosas, tais como: não toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade [10]. Além disso, a celulose possui uma grande quantidade de grupos hidroxilas, que podem se ligar a diversos grupos funcionais por meio de uma variedade de reações química [11]. Estas modificações, na superfície da celulose, promovem o aumento na sua capacidade de adsorção de contaminantes (metais, corantes e fármacos). Por exemplo, a celulose bacteriana modificada com dietilenotriamina foi eficiente na remoção de Cu (II) e Pb (II) [12]. A modificação química da celulose com aminoetanotiol adsorveu uma maior quantidade do corante vermelho reativo RB [13] do que a celulose pura [14]. A celulose fosfatada foi mais eficiente na remoção do fármaco ranitidina [10] do que a celulose pura [15].

Diante disso, diversos biopolímeros têm sido sintetizados utilizando a incorporação de moléculas que contém centros básicos, principalmente nitrogênio, oxigênio e enxofre, na estrutura da celulose [13]. A incorporação de nitrogênio na celulose é uma importante funcionalização química que permite a introdução de sítios ativos no biopolímero modificado. Estes átomos de nitrogênio, ligados a cadeia da celulose, são locais potenciais para interagirem com contaminantes, em meio aquoso, em um sistema heterogêneo, cujos processos interativos são seguidos pela interface sólido/líquido [16].

Entre as várias reações químicas utilizadas para se incorporar nitrogênio na superfície da celulose, não há relatos na literatura da utilização do agente de acoplamento de silano (3-aminopropil)trimetoxisilano como precursor do mesmo em

reação com a celulose. Além disso, não há estudos na literatura sobre a utilização deste derivado nitrogenado na remoção/liberação do fármaco amitriptilina de meio aquoso.

Logo, o presente estudo tem por objetivo a modificação química da celulose com (3-aminopropil)trimetoxissilano, caracterizá-la por DRX, Análise Elementar, EDS, IV, MEV, TG/DTG/DSC, e aplicá-la em ensaios de adsorção (remoção) (variando tempo, pH, concentração, temperatura e força iônica) e dessorção (liberação) (variando pH e tempo) do fármaco amitriptilina. Por fim, os dados experimentais obtidos foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, isoterma e termodinâmicos.

2. Materiais e métodos

2.1 Materiais

Celulose microcristalina pura (Fagron), (3-aminopropil)trimetoxissilano (Aldrich), hidróxido de sódio (Synth), ácido clorídrico (Synth), nitrato de potássio (Química Moderna Ind), amitriptilina HCl (Pharma mostra Comercial Ltda) e água deionizada. Todos os reagentes utilizados foram em grau analítico e sem purificação prévia.

2.2 Modificação química da celulose com (3-aminopropil)trimetoxissilano

A celulose (1,0 g) foi modificada com (3-aminopropil)trimetoxissilano (12 mL), com uma relação de aproximadamente 1 mol de monômero de celulose para 10 mols de (3-aminopropil)trimetoxissilano, por 4 h, em agitação e a uma temperatura entre 333-343 K. Em seguida, o biopolímero modificado foi centrifugado a 3500 rpm por 5 min. Posteriormente, o derivado foi lavado com acetona, álcool etílico e água destilada. O sobrenadante foi retirado e o biopolímero foi seco em estufa, por 12 h, a uma temperatura de 333 K. O biopolímero modificado é um pó insolúvel em água, e foi denominado CSiN. O rendimento na produção da celulose modificada foi de 59,82%. A metodologia de incorporação de nitrogênio na superfície da celulose por uma reação química já é descrita na literatura [17]. No entanto, não há relatos na literatura desta metodologia utilizando como precursor o (3-aminopropil)trimetoxissilano.

2.3 Adsorção

2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

O ponto de carga zero (pH_{pzc}) foi determinado pelo método de adição de sólidos [14]. Cerca de 50,0 mL de uma solução de KNO_3 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foram adicionados a vários béqueres, e tiveram seus pHs iniciais ajustado usando soluções de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl ou/e NaOH, obtendo-se os valores de pHs entre 2 e 11, denominados como pH inicial (pH_i). Após o ajuste do pH, uma alíquota de 20,0 mL de cada béquer (do pH 2 ao pH 11) foi transferida para um erlenmeyer de 125 mL, contendo 20,0 mg do biopolímero CSiN, que foi colocado em agitação durante 24 h, e temperatura de 298 K. Após a agitação, o sobrenadante foi centrifugado a 3500 rpm por 5 min, e as medições do pH foram realizadas, fornecendo o pH final (pH_f). A diferença entre o pH_i e o pH_f , ΔpH_{pzc} , é chamado de ponto de carga zero e foi calculado pela Eq.1 [18,19]:

$$\Delta pH_{pzc} = pH_i - pH_f \quad (1)$$

2.3.2 Influência do tempo

O estudo cinético da adsorção do fármaco AMI foi realizado em processo de bateladas. Neste processo, 20,0 mL de uma solução do fármaco de concentração 1000 mg L^{-1} , sem ajuste do pH ($6,6 \pm 0,1$), foi colocado em contato com cerca 20,0 mg de CSiN. Em seguida, as soluções foram colocadas sob agitação, a 298 K, e com a variação do tempo de contato. Após cada tempo, o sobrenadante foi separado por centrifugação (3500 rpm por 15 min) [4,19]. A concentração do fármaco foi determinada, para cada tempo, por espectroscopia de UV/Vis, no comprimento de onda $\lambda = 239 \text{ nm}$, que corresponde ao comprimento de absorção máxima do fármaco (sendo que todas as leituras realizadas, após todos os experimentos, foram em triplicata) capacidade de adsorção do adsorvente, q (mg g^{-1}), foi calculado pela Eq.2 [4]:

$$q = \frac{V(C_0 - C_f)}{m} \quad (2)$$

sendo V (L) é o volume da solução do fármaco, C_0 (mg L^{-1}) é a concentração inicial da solução do fármaco, C_f (mg L^{-1}) é a concentração da solução do fármaco após a adsorção em cada tempo, t , e m (g) a massa do adsorvente.

A partir da isoterma de tempo, os dados experimentais foram ajustados a três modelos cinéticos: pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. O modelo proposto por Lagergren, pseudo-primeira ordem, é baseado na Eq.3 [20]:

$$\log(q_{e,\text{exp}} - q_t) = \log q_{e,\text{cal}} - \frac{K_1}{2,303} t \quad (3)$$

sendo $q_{e(\text{exp ou cal})}$ (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no equilíbrio, q_t (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no tempo t (min) e K_1 (min^{-1}) é a constante de velocidade de adsorção de pseudo-primeira ordem. Plotando-se o gráfico $\log(q_{e,\text{exp}} - q_t)$ em função do tempo t , obtiveram-se os parâmetros da equação de pseudo-primeira ordem, em que $q_{e,\text{cal}}$ e K_1 são os coeficientes linear e angular, respectivamente.

Para a equação de pseudo-segunda ordem, proposta por Ho e Mckay, temos as seguintes expressões matemáticas representadas pelas Eq.4 e Eq.5 [21]:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_{e,\text{cal}}^2} + \frac{1}{q_{e,\text{cal}}} t \quad (4)$$

sendo K_2 a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Plotando-se o gráfico de t/q_t em função de t encontram-se os valores dos coeficientes lineares e angulares, que são usados para calcular os valores de K_2 e $q_{e,\text{cal}}$, respectivamente.

A taxa inicial de adsorção, h ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$), quando $t \rightarrow 0$ pode ser definido como:

$$h = K_2 q_{e,\text{cal}}^2 \quad (5)$$

Para o modelo de difusão intrapartícula, proposto por Weber e Morris, temos a expressão matemática mostrada pela Eq. 6 [22]:

$$q_t = K_{id} t^{1/2} + C \quad (6)$$

onde K_{id} é a constante de difusão intrapartícula ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$), C é uma constante relacionada com a resistência à difusão (mg g^{-1}) e q_t é a quantidade adsorvida (mg g^{-1}) no tempo t (min). Plotando-se o gráfico de q_t em função de $t^{1/2}$ encontram-se os valores dos coeficientes angulares e lineares, que são usados para calcular os valores de K_{id} e C , respectivamente.

2.3.3 Influência do pH

A influência do pH na adsorção do fármaco, no biopolímero CSiN, foi realizada usando soluções $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl e/ou NaOH, para se obter soluções com os valores de pHs 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (após o pH 8 não foi possível realizar os ensaios de adsorção, devido a turbidez da solução após a adição de NaOH na solução, o que dificultava sua análise no UV/Vis), e com as concentrações das soluções próximas de 1000 mg L^{-1} . Para cada experimento, um volume de 20,0 mL da solução do fármaco foi colocado em contato com, aproximadamente, 20,0 mg do biopolímero CSiN, suspenso a 298 K, e no tempo de saturação obtido anteriormente. Em seguida, o adsorvente foi separado da solução por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração, determinada por UV/Vis, no comprimento de onda máximo do fármaco, $\lambda = 239 \text{ nm}$. A capacidade máxima de adsorção da AMI, no biopolímero, foi determinada pela Eq.2 [4,10].

2.3.4. Estudo da concentração e temperatura

As isotermas de adsorção foram realizadas utilizando concentrações das soluções da AMI no intervalo de $100\text{-}1600 \text{ mg L}^{-1}$, com o melhor pH de adsorção, obtido no estudo do pH, e nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K. Nos ensaios de adsorção, uma alíquota de cada solução foi adicionado a um erlenmeyer de 125 mL contendo aproximadamente 20,0 mg do biopolímero. O sistema foi mantido sob agitação, nas temperaturas correspondentes a cada isoterma, no tempo de saturação da adsorção, obtido no estudo do tempo. Após a agitação, o sobrenadante foi separado por centrifugação a 3500 rpm por 5 min, e a concentração determinada por espectroscopia

UV/Vis, no comprimento de onda de $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvido foi calculada a partir da Eq.2 [4,19].

Neste estudo os dados experimentais foram ajustados aos modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin [4]. Para a isoterma do modelo proposto por Langmuir temos a Eq.7 na sua forma linearizada [23]:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{máx}b} + \frac{C_e}{q_{máx}} \quad (7)$$

sendo que q_e (mg g^{-1}) corresponde à quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente, C_e (mg L^{-1}) a concentração de equilíbrio da solução do fármaco, b é uma constante de proporcionalidade que engloba a constante de equilíbrio e está relacionada com a energia livre de adsorção, que corresponde à afinidade entre a superfície do adsorvente e o soluto, e $q_{máx}$ (mg g^{-1}) é quantidade máxima de fármaco que pode ser adsorvida. Plotando-se o gráfico de C_e/q_e em função de C_e encontra-se o coeficiente angular, que corresponde a $1/q_{máx}$, e o coeficiente linear, que corresponde a $1/(bq_{máx})$.

Os parâmetros de Langmuir podem ser expressos em termos de um fator de separação adimensional, R_L , definido pela Eq.8, podendo assim, avaliar a forma da isoterma.

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_e} \quad (8)$$

onde C_e (mg L^{-1}) é a concentração de equilíbrio mais alta e b é a constante de Langmuir. Para uma adsorção favorável os valores de R_L devem estar entre 0 e 1 ($0 < R_L < 1$), enquanto, $R_L > 1$ representa uma adsorção desfavorável. $R_L = 1$ representa uma adsorção linear e para $R_L = 0$ o processo de adsorção é irreversível [24].

Para se ajustar os dados experimentais em relação ao modelo proposto por Freundlich temos a Eq.9 na sua forma linearizada [25]:

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f \quad (9)$$

sendo que q_e e C_e têm o mesmo significado da equação de Langmuir, K_f é uma constante relacionada com a capacidade de adsorção e n é uma constante relacionada

com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção, valores de n entre $1 < n < 10$ indicam adsorção favorável. Os valores de K_f e n podem ser obtidos através do gráfico linear de $\log q_e$ em função do $\log C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n$ e o coeficiente linear é igual ao $\log K_f$.

Para o modelo proposto por Temkin utiliza-se a Eq.10 na sua forma linearizada [26]:

$$q_e = \frac{1}{n_T} \ln K_T + \frac{1}{n_T} \ln C_e \quad (10)$$

sendo que n_T indica, quantitativamente, a reatividade dos sítios energéticos do material e K_T é a constante que engloba a constante de equilíbrio. Os valores de K_T e n_T podem ser obtidos através do gráfico linear de q_e em função do $\ln C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n_T$ e o coeficiente linear é igual ao $\ln K_T/n_T$. Esse modelo considera o sistema próximo ao modelo de Langmuir.

Os parâmetros termodinâmicos ΔG° (energia livre de Gibbs), ΔH° (entalpia) e ΔS° (entropia) foram obtidos para os processos de adsorção usando as equações Eq.11 e Eq.12, nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K [14,18,27,28]:

$$\log K_e = \frac{\Delta S^\circ}{2,303R} - \frac{\Delta H^\circ}{2,303RT} \quad (11)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (12)$$

onde R é a constante dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T é a temperatura (K) e K_e é a constante de equilíbrio à temperatura T , calculada através da Eq.13:

$$K_e = \frac{q_e}{C_e} \quad (13)$$

onde q_e (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida no equilíbrio e C_e (mg L^{-1}) é a concentração no equilíbrio.

2.3.5 Força iônica

Na determinação da força iônica, utilizou-se o NaCl como ajustador da força iônica. Primeiramente, 5,0 mL da solução de NaCl, nas concentrações 0,1 mol L⁻¹, 0,5 mol L⁻¹ e 1,0 mol L⁻¹, foi adicionada a uma solução de 40,0 mL da solução de AMI (1000 mg L⁻¹), em seguida, o pH foi ajustado para o melhor pH de adsorção. Logo após, uma alíquota de 20,0 mL desta solução foi colocada em contato com aproximadamente 20,0 mg de biopolímero sob agitação, a 298 K e no tempo melhor tempo de adsorção. Por fim, o biopolímero CSiN foi separado do sobrenadante por centrifugação (3500 rpm por 15 min) e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvido foi calculada a partir da Eq.2 [2,4,29].

2.4 Dessorção

O estudo da dessorção do fármaco foi realizado em duas etapas. Inicialmente, foram realizados experimentos de adsorção nas melhores condições estudadas anteriormente (tempo de saturação, melhor pH de adsorção, concentração do fármaco de 1000 mg L⁻¹ e temperatura de 298 K), logo após, o adsorvente foi separado do sobrenadante por centrifugação a 3500 rpm por 5 min, e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvido foi calculada a partir da Eq.2. Posteriormente, o sistema (biopolímero/fármaco) foi colocado para secar em estufa, a 353 K por 12 h. Na segunda parte foram realizados ensaios de dessorção com a variação do pH e tempo. De início, o biopolímero foi colocado em contato com 20,0 mL de água deionizada em diferentes pHs (foram utilizados os mesmos pHs da adsorção, pH 2-7), a uma temperatura de 298 K, sob agitação e no tempo de saturação da adsorção. Por fim, o biopolímero foi separado do sobrenadante por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A porcentagem de fármaco dessorvida foi calculada a partir da diferença entre a quantidade adsorvida pelo adsorvente e a quantidade dessorvida, pelo mesmo, na solução, conforme mostra a Eq.14 [4,30]:

$$\%D = \frac{V \cdot D}{m \cdot q} \times 100 \quad (14)$$

onde $\%D$ é a porcentagem de dessorção/liberação do fármaco, D (mg L^{-1}) é a quantidade dessorvida do fármaco na solução, q (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no adsorvente, V (L) é o volume de água deionizada utilizado na dessorção e m (g) é a massa de adsorvente utilizada na dessorção.

O estudo cinético para se determinar o tempo necessários para a liberação total do fármaco, em solução, foi realizado semelhante ao experimento citado acima (dessorção variando o pH), a única alteração é que o pH utilizado na dessorção foi o pH onde houve a maior liberação do fármaco, em solução, e houve a variação do tempo até a liberação completa do fármaco de forma contínua.

2.5 Caracterizações

A difração de Raios-X (DRX) foi realizada utilizando um aparelho Shimadzu, modelo D600-XR A, com 2θ no intervalo de $5-75^\circ$. A velocidade de varredura foi de $8,33 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, utilizando a fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 154 pm. A análise elementar foi realizada em um analisador elementar – Parkin Elmer 2400 series ii. A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) acoplada a Espectrometria de Energia Dispersiva de Raios X (EDS) foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura com fonte de elétrons por emissão de campo FEG (Field Emission Gun), QUANTA FEI 250. Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos usando espectrofotômetro Varian modelo 660 IR pelo método da pastilha em KBr 1%, em 32 varreduras, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . A análise térmica (TG/DTG/DSC) foi realizada utilizando um instrumento Q600 V20.9 Build TA, sob atmosfera de nitrogênio a uma taxa de fluxo de 100 mL min^{-1} e com uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. A concentração do fármaco AMI foi obtida em um espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV/Vis), modelo Cary 300 Varian, $\lambda = 239 \text{ nm}$.

3. Resultados e discussão

Neste trabalho foi realizado a reação da celulose com (3-aminopropil)trimetoxisilano a partir de uma reação de ácido/base de Lewis, a qual possibilita a incorporação do grupo aminosilano na superfície da celulose, conforme mostra a Figura 2 [31,32].

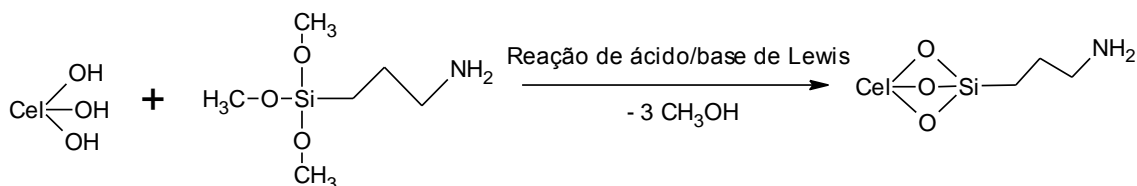


Figura 2 – Esquema de reação proposto para a reação da celulose com (3-aminopropil)trimetoxisilano.

3.1 Caracterizações

A difração de Raios-X (DRX) foi a técnica utilizada para determinar a cristalinidade da celulose antes e após a modificação química (Figura 3). Quando se observa o DRX da celulose pura, tem-se a presença de três planos cristalográficos (101), (002) e (040), que são característicos da celulose microcristalina pura, e correspondem as distâncias interplanares 5,64, 3,96 e 2,59 Å, respectivamente [4,10,15]. Após a modificação química, têm-se os mesmos planos cristalográficos da celulose pura, o que indica que a estrutura ordenada da celulose foi preservada. No entanto, ocorreu uma diminuição na intensidade dos planos cristalográficos (101) e (002), ou seja, uma redução da cristalinidade do biopolímero modificado. Isto indica que, a incorporação dos grupos aminosilano, na superfície do biopolímero CSiN, provocou alterações nas interações inter e intramoleculares de hidrogênio do biopolímero. Estas interações são responsáveis pelo arranjo cristalino do biopolímero, logo, se algum distúrbio é promovido pela introdução de uma molécula sobre a superfície do biopolímero, ocorrerá a redução da cristalinidade do mesmo [13,32].

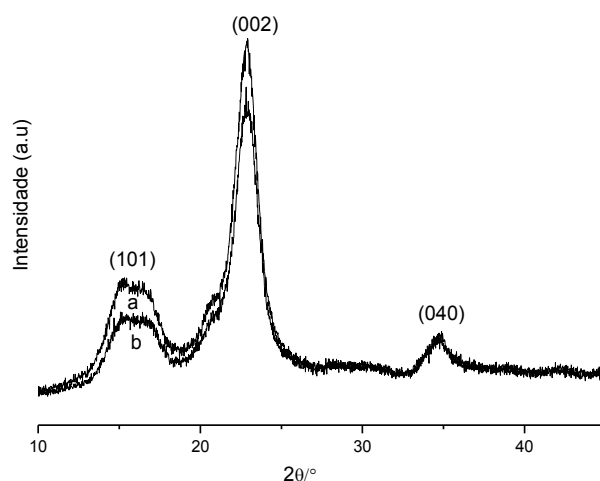


Figura 3 – DRXs da celulose pura (a) e da celulose modificada (CSiN) (b).

O índice de cristalinidade (IC) da celulose foi calculado para se determinar quantitativamente o valor do decréscimo da cristalinidade após a modificação química. O IC foi calculado conforme mostra a Eq.15 abaixo [33]:

$$IC = [(I_{002} - I_{am})/I_{002}] \times 100 \quad \text{Eq.15}$$

onde I_{002} é a intensidade máxima de refração do plano (002) ($22^\circ < 2\theta < 23^\circ$) e I_{am} é a intensidade da difração amorfa ($18^\circ < 2\theta < 19^\circ$).

O biopolímero puro apresentou um IC de 83,7%, já o biopolímero CSiN reduziu seu IC para 81,3%. Esta redução no IC da celulose, após a modificação química, confirma os resultados citados acima, ou seja, a incorporação dos grupos aminosilano na superfície da celulose promoveu perturbações nas ligações inter e intramoleculares de hidrogênio, reduzindo assim, a cristalinidade do biopolímero.

A quantificação dos elementos químicos presentes no biopolímero puro e modificado foi realizada pela análise semi-quantitativa de Espectrometria de Energia Dispersiva de Raios-X (EDS) e Análise elementar, conforme mostra a Figura 4, Tabela 1 e 2. A análise de EDS mostrou a presença do silício ($8,16 \pm 1,53\%$) na celulose após a incorporação dos grupos silano. Pela análise elementar, pode-se observar que a celulose

modificada com os grupos aminosilano apresentou uma quantidade de $0,48 \pm 0,07\%$ de nitrogênio, que corresponde a um grau de imobilização de $0,34 \pm 0,04$ mmol deste elemento por grama de celulose. A presença do silício e do nitrogênio, no biopolímero modificado, confirmou que a incorporação dos grupos aminosilano na superfície da celulose foi eficiente e corrobora com a indicação de que a reação da celulose com o (3-aminopropil)trimetoxisilano realmente ocorreu.

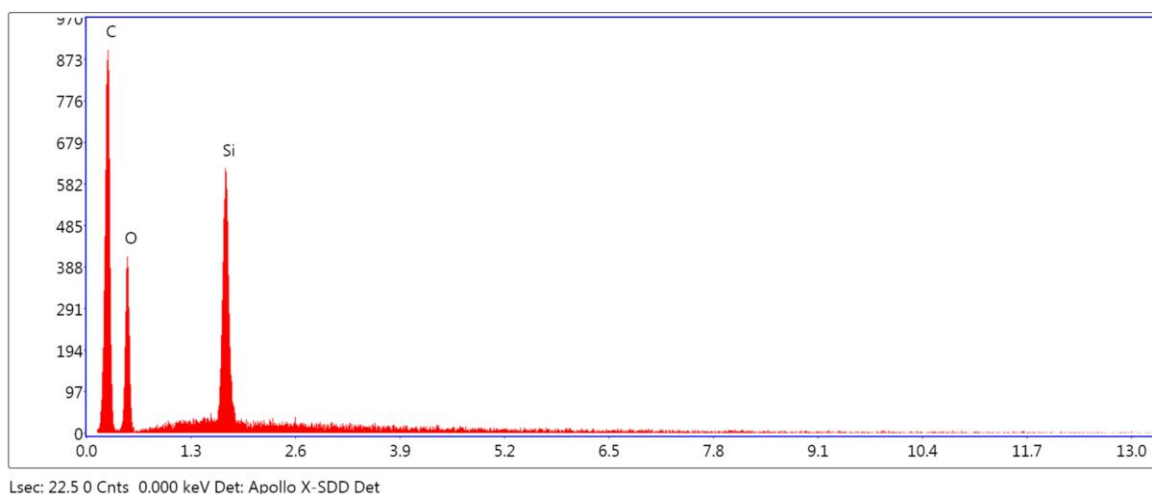


Figura 4 – Espectro de EDS do biopolímero CSiN.

Tabela 1- Análise de EDS para o biopolímero puro e CSiN.

Elemento	Biopolímero Puro	Biopolímero CSiN	Acréscimo %	Decréscimo %
	Quantidade %	Quantidade %		
C	$67,20 \pm 0,66$	$63,90 \pm 1,28$	-	3,30
O	$32,80 \pm 0,67$	$27,94 \pm 1,17$	-	4,86
Si	-	$8,16 \pm 1,53$	8,16	-
Total	100	100	-	-

Tabela 2- Análise elementar do biopolímero puro e CSiN com as porcentagens de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) do biopolímero, e os respectivos números de mols.

Elemento	Biopolímero Puro		Biopolímero CSiN	
	%	mmol g ⁻¹	%	mmol g ⁻¹
C	41,57 ± 0,15	34,64 ± 0,12	41,25 ± 0,05	34,40 ± 0,01
H	6,26 ± 0,10	62,53 ± 0,10	6,42 ± 0,06	64,13 ± 0,06
N	-	-	0,48 ± 0,07	0,34 ± 0,04

Os grupos funcionais da superfície das celulosas pura e modificada foram avaliados por espectroscopia de infravermelho (IV) (Figura 5). O espectro da celulose pura (a) apresenta bandas bem formadas em: (i) em 3410 cm⁻¹, que está relacionada com as vibrações de alongamento dos grupos O-H, (ii) em 2900 cm⁻¹, esta vibração está relacionada às vibrações de alongamento dos grupos C-H, (iii) em 1645 cm⁻¹, o que corresponde a vibração de deformação dos grupos O-H primários e secundários presentes na estrutura da celulose, (iv) na região entre 1500 cm⁻¹ e 1250 cm⁻¹, mostra a presença de bandas que também correspondem a deformação de grupos O-H primários e secundários, (v) na região entre 1200-1000 cm⁻¹, ocorrem as vibrações de alongamento dos grupos (C-O), referentes a estrutura do polissacarídeo. Por fim, as bandas presentes abaixo de 1000 cm⁻¹ são atribuídos a absorções de grupos alcoólicos [13,14,15].

No espectro da celulose modificada, observa-se duas novas bandas em 3770 cm⁻¹, relacionada ao estiramento N-H de amins primárias e em 1591 cm⁻¹, que está relacionada com a deformação N-H de amins primárias. Observa-se também uma nova banda em aproximadamente 480 cm⁻¹, correspondente a deformação Si-O. As demais bandas de vibração atribuídas ao Si-O-C, que correspondem a reação de condensação entre os grupos silano e os grupos hidroxila, aparecem por volta de 1150 cm⁻¹ e 1135 cm⁻¹. No entanto, estas bandas são difíceis de analisar, pois se sobrepõem com as bandas grandes e intensas das vibrações C-O-C da celulose [32,34,35,36]. Estes resultados indicam que os grupos aminosilano foram incorporados na superfície da celulose.

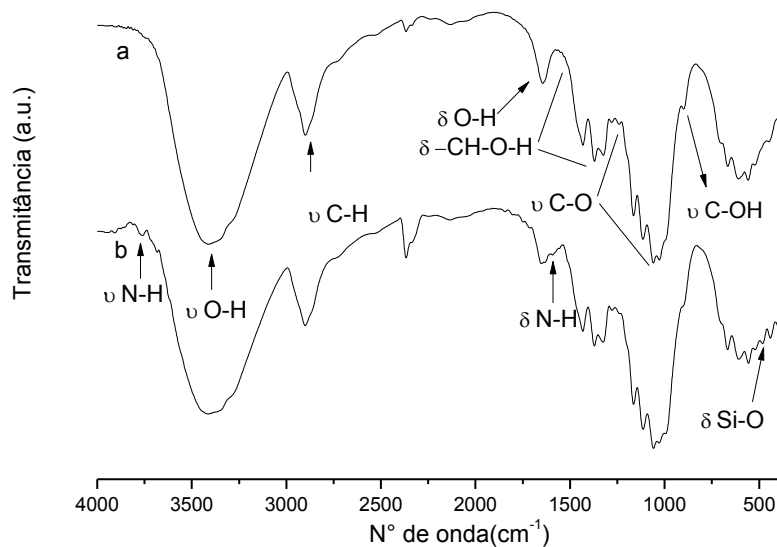
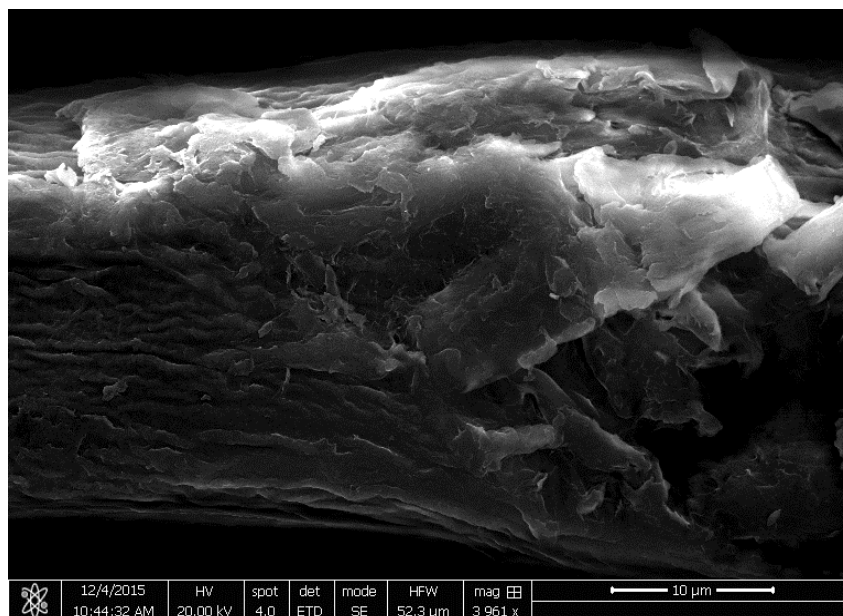
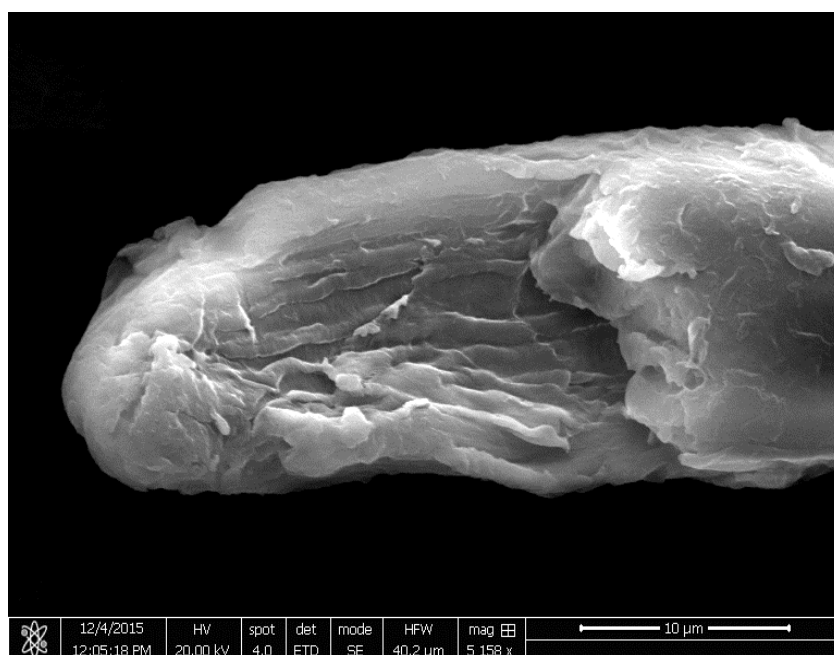


Figura 5 – Espectros de IV da celulose pura (a) e da celulose modificada (b).

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi realizada para investigar a morfologia da celulose antes e depois da imobilização dos grupos aminosilano na superfície da mesma. Na Figura 6, pode-se observar as imagens do MEV da celulose pura (a) e celulose modificada (b). As imagens do biopolímero puro e modificado mostram que ambos apresentam uma superfície heterogênea, ou seja, após a incorporação dos grupos aminosilano, não houve alterações significativas na morfologia da superfície do biopolímero.



(a)

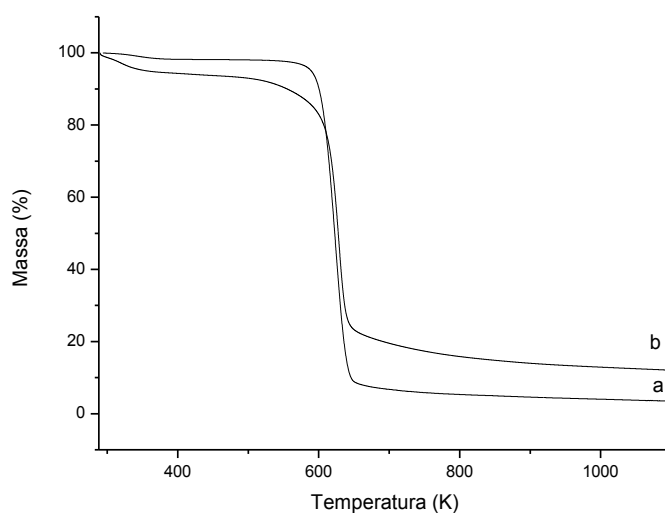


(b)

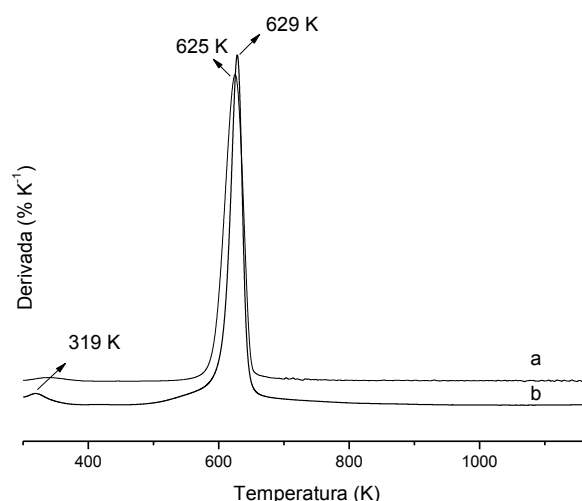
Figura 6 – Imagens do MEV da celulose pura (a) e celulose modificada (b).

As curvas de análise térmica desempenham um papel importante na avaliação da estabilidade térmica dos biopolímeros [13]. A curva de TG da celulose pura (Figura 7 (I)) apresenta um evento único de decomposição, no intervalo de temperatura entre 575 K e 648 K, correspondente a uma perda de massa total de 88,89%, e com temperatura máxima de decomposição de 625 K, como mostra a DTG (Figura 7 (II)). Este evento de

decomposição esta relacionado com a decomposição da celulose [9,13,17]. No entanto, é evidente que há uma variação de massa de 1,64%, entre as temperaturas de 305 K e 385 K, correspondente a água fisicamente adsorvida na superfície da celulose [14,15]. Na curva de TG da celulose modificada (Figura 7) se observa dois eventos. O primeiro evento ocorre entre as temperaturas de 295 K e 350 K, com uma perda de massa de 4,15%, e com uma temperatura máxima de decomposição de 319 K. Este evento corresponde a água fissorvida no biopolímero modificado [17,36]. O segundo evento acontece com uma perda de massa total de 69,89%, entre as temperaturas de 517 K e 651 K, onde a temperatura máxima de decomposição é de 629 K. Este evento esta relacionado a decomposição da celulose modificada com os grupos aminosilano [17,36].



(I)



(II)

Figura 7 – (I) TGs da celulose pura (a) e CSiN (b). (II) DTGs da celulose pura (a) e CSiN (b).

Comparando os principais eventos de decomposição, do biopolímero puro e modificado, pode-se observar que ocorreram alterações na estabilidade térmica da celulose após a incorporação dos grupos aminosilano. Inicialmente, observou-se que a quantidade de água adsorvida na superfície do biomaterial CSiN foi maior do que na celulose pura, indicando que a presença dos grupos amino na superfície da celulose promoveram um aumento na quantidade de água adsorvida no biopolímero, devido ao aumento no número de sítios ativos, na superfície do biopolímero, que podem interagir com as moléculas de água por meio de interações de hidrogênio.

No principal evento de decomposição da celulose, observa-se que, após a incorporação dos grupos aminosilano, a celulose começou a decompor-se a uma temperatura mais baixa, indicando que a celulose ficou mais suscetível a temperatura. Esse evento ocorre devido a quebra das ligações inter e intramoleculares de hidrogênio para a formação das novas ligações após a modificação química, o que também foi observado no DRX para a determinação da cristalinidade [36]. O biopolímero modificado apresentou uma quantidade maior de resíduo final (12,20%), na temperatura de 1100 K, do que o biopolímero puro (3,44%), isto pode estar relacionado a presença

do silício na estrutura da celulose após a incorporação dos grupos aminosilano, pois o silício não se decompõe nesta temperatura [17,36].

A Curva de DSC da celulose pura (Figura 8 (a)) apresenta um pico endotérmico em 620 K, relacionado com o evento mencionado anteriormente (decomposição da celulose). O biopolímero modificado (Figura 8(b)) apresenta o mesmo pico endotérmico, relacionado com a decomposição da celulose com os grupos aminosilano imobilizados em sua superfície, no entanto, a uma temperatura de 632 K. Estes resultados confirmam que a reação da celulose com (3-aminopropil)trimetoxisilano foi eficiente.

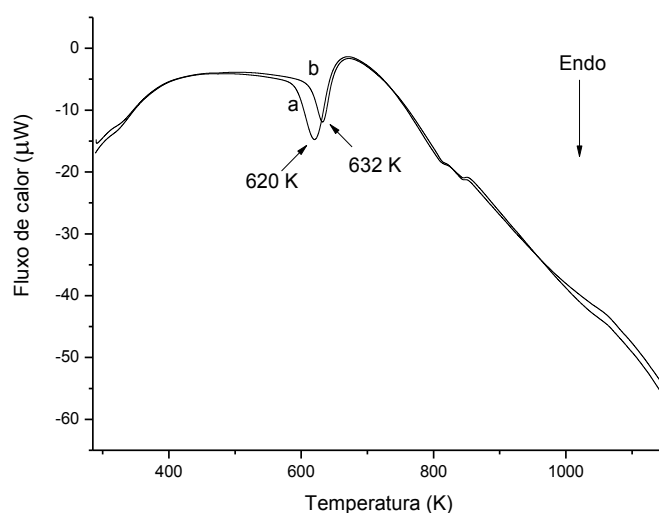


Figura 8 – DSCs da celulose pura (a) e CSiN (b).

3.2 Adsorção

3.2.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

A Figura 9 mostra o gráfico do potencial de carga zero, pH_{pzc} , do biopolímero CSiN, cuja a superfície interage com pH do meio aquoso. Como se observa, em baixos pHs, ocorre uma pequena retenção dos prótons da solução na superfície do biopolímero, com um aumento desta retenção até o pH 4, ou seja, o pH_f apresentou um maior valor do que o pH_i . Posteriormente, esta retenção diminui gradualmente até o pH_i em cerca de

8,36, em que as cargas positivas e negativas são equivalentes. Este é o ponto que chamamos ponto de carga zero, pH_{pzc} , o qual corresponde ao valor em que a curva intercepta o ponto em que a variação do pH é nula. Depois deste ponto, a superfície do biopolímero começa a liberar prótons para o meio aquoso e, conseqüentemente, gera uma redução no valor do pH_f , sendo que este processo ocorre até o pH_i 11. Este resultado confirma que a superfície do biopolímero CSiN interage com os íons (H^+ ou OH^-) do meio aquoso, ou seja, a variação do pH da solução influencia a superfície deste biopolímero, alterando, assim, o balanço de carga [4]. Além disso, este resultado indica que a modificação da celulose com os grupos aminosilano alterou o gráfico do pH_{pzc} deste biopolímero, ou seja, a maneira como os íons da solução interagem com a superfície da celulose, nos vários pHs, foi alterada devido a presença dos grupos aminosilano na estrutura da celulose. Esta diferença pode ser observada ao se comparar o gráfico do pH_{pzc} da celulose pura ($\text{pH}_{\text{pzc}} = 7,6$), relatado na literatura [4,14], com o gráfico do pH_{pzc} da celulose modificada presente neste estudo.

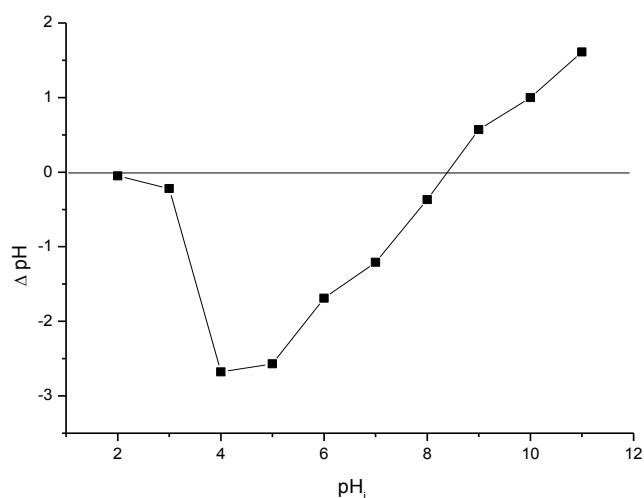


Figura 9 – Ponto de carga zero do biopolímero CSiN.

3.2.2 Cinética de adsorção

O tempo de contato é um dos fatores importantes no processo de adsorção em batelada [37]. O efeito do tempo de contato na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN é mostrado na Figura 10. Pelo gráfico, pode-se observar que a

medida que o tempo de contato aumentou, ocorreu o aumento na quantidade de AMI adsorvida na superfície do biopolímero até o tempo de 240 min ($q_e = 54,48 \pm 2,00 \text{ mg g}^{-1}$). A partir deste tempo, a taxa de adsorção se tornou constante. Isto ocorre devido a quantidade de sítios disponíveis no adsorvente durante o processo de adsorção, ou seja, nos primeiros minutos há vários sítios ativos disponíveis na superfície do biopolímero, os quais vão interagindo com as moléculas do fármaco a medida que o tempo de contato aumenta. Em um determinado momento, todos os sítios ativos terão interagido com as moléculas da AMI, e não haverá mais locais para a adsorção do fármaco na superfície do adsorvente, ou seja, o sistema atingiu o equilíbrio de saturação.

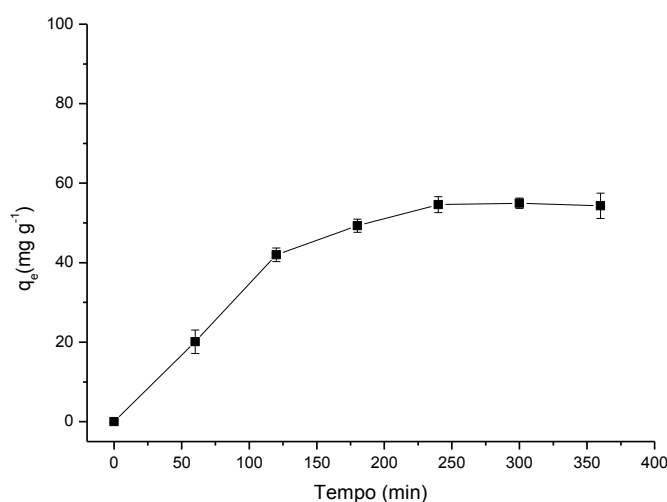


Figura 10 – Efeito do tempo de contato da adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.

Os dados experimentais da cinética de adsorção foram analisados usando os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. Os parâmetros cinéticos obtidos para os três modelos estudados estão presentes na Tabela 3, onde se observa que o melhor ajuste foi ao modelo cinético de pseudo-primeira ordem, pois este modelo apresentou uma melhor linearidade ($R^2 = 0,9895$) e um $q_{e(cal)}$ mais próximo do $q_{e(exp)}$. O modelo de pseudo-primeira ordem indica que, durante o processo de adsorção, o transporte do fármaco AMI para a superfície externa do biopolímero CSiN é a etapa que controla a velocidade de adsorção [38].

Tabela 3- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN na temperatura de 298 K, e em pH natural.

Modelo	Parâmetros	Biopolímero CSiN
Pseudo-primeira ordem	K_1	0,0151 (min^{-1})
	$q_{e(\text{cal})}$	71,2098 (mg g^{-1})
	R^2	0,9895
Pseudo-segunda ordem	K_2	0,0001 ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$)
	$q_{e(\text{cal})}$	78,4313 (mg g^{-1})
	R^2	0,9131
	h	0,6052 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$)
Difusão intrapartícula	K_{id}	3,4990 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$)
	C	1,3463 (mg g^{-1})
	R^2	0,9249

3.2.3 Estudo do pH

O biopolímero CSiN foi submetido ao processo de adsorção, variando o pH da solução contendo o fármaco AMI, com a finalidade de determinar a quantidade máxima adsorvida durante o tempo de saturação (240 min) e a temperatura de 298 K, que forneceu a isoterma presente na Figura 11. Como se observa, o aumento do pH promove o aumento da adsorção da AMI na superfície do biopolímero CSiN, com uma adsorção máxima de $q_e = 57,56 \pm 1,31 \text{ mg g}^{-1}$ no pH 7.

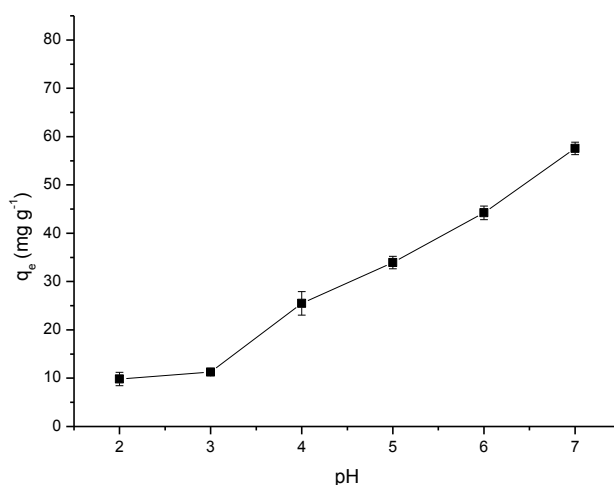
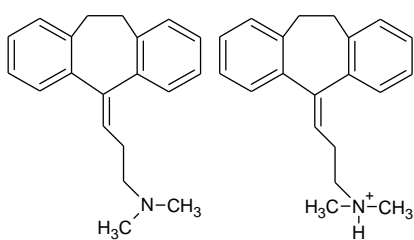
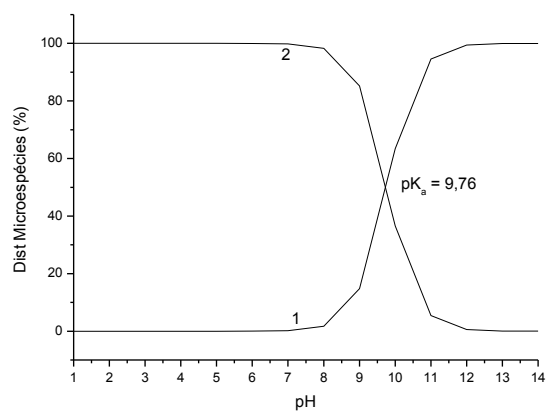


Figura 11 – Efeito do pH na adsorção da AMI no biopolímero CSiN.

A variação na adsorção do fármaco como função do pH infere que há um efeito na interface fármaco/biopolímero, o qual está associado as propriedades inerentes dos dois componentes [15]. A AMI apresenta um $pK_a = 9,76$ (os valores do pK_a e as distribuições das microespécies do fármaco e do biopolímero foram obtidos usando o software MarvinSketch 4/15/13), o que mostra que em pHs abaixo do pK_a existe a predominância da microespécie da AMI com o grupo amino protonado, como mostra a Figura 12 (I). Sendo assim, em todos os pHs estudados (pH 2 ao pH 7) o fármaco se encontra protonado, ou seja, com carga positiva. O biopolímero CSiN apresenta, também, um grupo amino em sua estrutura, que lhe confere um $pK_a = 10,21$, e predominância da microespécie protonada em pHs abaixo do seu pK_a , conforme mostra a Figura 12 (II). Sendo assim, a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN ocorre devido as interações de hidrogênio que podem ser formadas entre os grupos amino presentes tanto no fármaco como no biopolímero, como mostra a Figura 12 (III) (1).

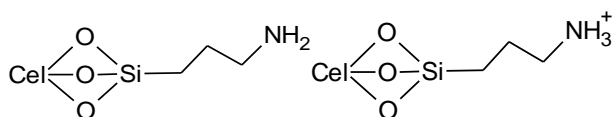
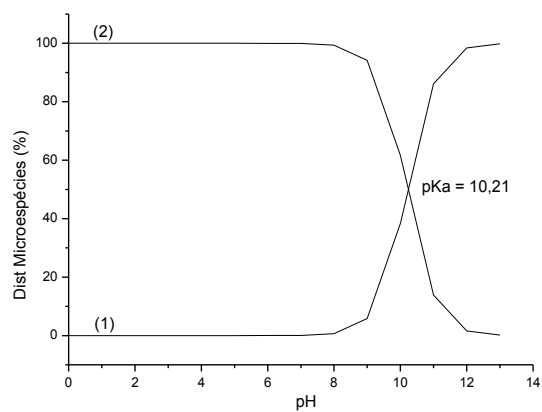
O aumento na quantidade do fármaco adsorvida no biopolímero com o aumento do pH ocorre devido a competição dos íons H^+ com as moléculas do fármaco AMI. Em baixos valores de pHs, há excesso de íons H^+ , estes são menores que as moléculas do fármaco, e, assim, apresentam maior facilidade em interagirem com os sítios ativos do biopolímero CSiN do que as moléculas do fármaco, o ponto de carga zero, pH_{pzc} , mostrou que o biopolímero CSiN pode interagir com os íons do meio aquoso. As moléculas do fármaco ao interagirem com os sítios ativos do biopolímero, os íons H^+ protonam o biopolímero, e este adquire uma carga positiva que promove a repulsão eletrostática do fármaco com o biopolímero, o que dificulta a adsorção. Sendo assim, a medida que o pH aumenta, ocorre a diminuição da quantidade de íons H^+ do meio aquoso, aumentando o número de interações de hidrogênio entre os dois componentes, e, conseqüentemente, aumentando adsorção, como mostra Figura 12 (III) (2) [4,10,15,29].



(1)

(2)

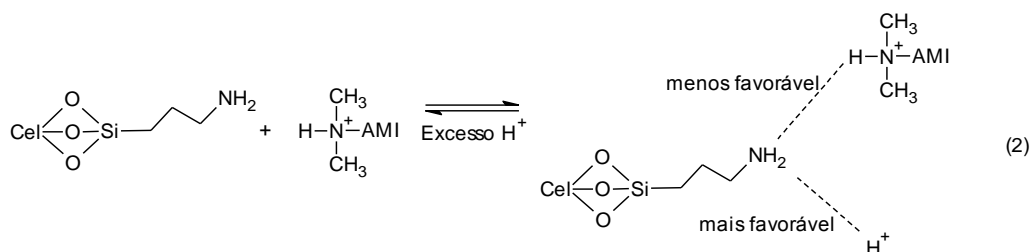
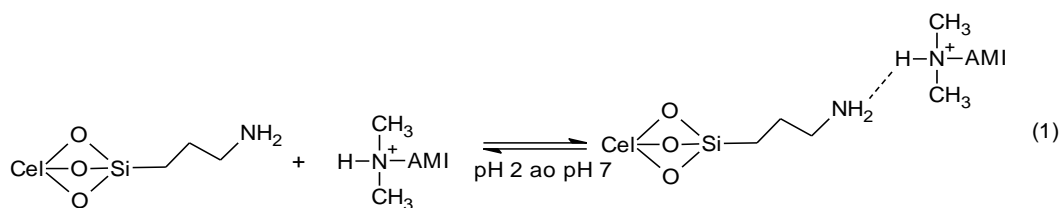
(I)



(1)

(2)

(II)



(III)

Figura 12 - (I) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs. (II) Distribuição das microespécies do biopolímero CSiN no diferentes pHs. (III) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CSiN.

Um estudo relatado na literatura mostrou que a celulose pura apresentou adsorção máxima do fármaco AMI de $q_e = 20,23 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$, no pH 5 e a temperatura de 298 K [4]. Neste trabalho a celulose modificada com os grupos aminosilano mostrou uma adsorção máxima do fármaco de $q_e = 57,56 \pm 1,31 \text{ mg g}^{-1}$, no pH 7 e temperatura de 298 K. Comparandos os valores da adsorção máxima da celulose pura e da celulose modificada, observa-se que houve um aumento de 184,52% na adsorção do fármaco AMI após a incorporação dos grupos aminosilano pelo biopolímero. Este resultado confirma que o biopolímero modificado é mais eficiente na remoção do fármaco AMI do que o biopolímero puro.

3.2.4 Estudo da concentração e temperatura

O objetivo das isotermas de adsorção é a de relacionar a concentração do adsorvato com a quantidade adsorvida na interface do adsorvente, mostrando assim, como ocorre a distribuição das moléculas do adsorbato sobre a superfície do adsorvente [39,40]. A Figura 13 mostra as isotermas de adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K. Pela Figura 13, pode-se observar que a temperatura foi um fator que influenciou o processo de adsorção, já que a medida que

a temperatura aumentou ocorreu o aumento da quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente. A concentração da solução do fármaco também influenciou a adsorção, pois a medida que a concentração da solução de AMI aumentou foi observado o aumento de sua adsorção pelo biopolímero CSiN, com uma capacidade máxima de adsorção de $76,74 \pm 1,23 \text{ mg g}^{-1}$, $86,40 \pm 1,55 \text{ mg g}^{-1}$ e $92,28 \pm 1,34 \text{ mg g}^{-1}$ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente.

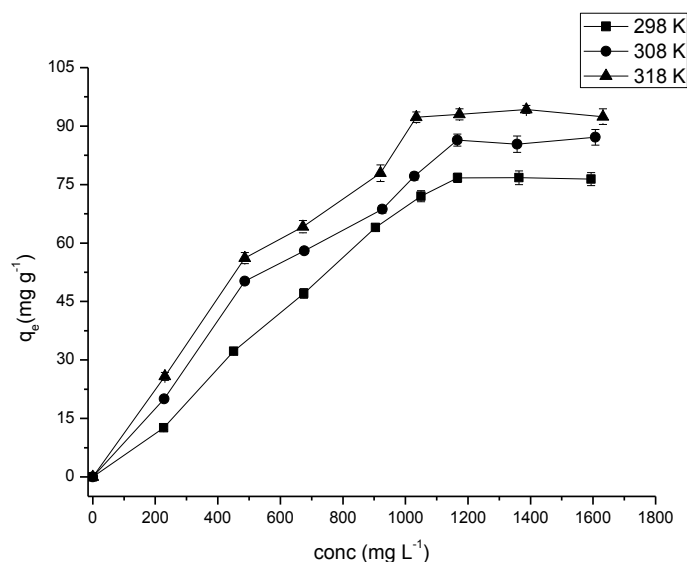


Figura 13 – Isotermas de adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN em diferentes temperaturas.

A análise dos dados das isotermas de adsorção através do ajuste dos dados experimentais a diferentes modelos de adsorção é um passo importante para se determinar qual modelo é mais adequado para determinado processo de adsorção [40]. Neste estudo, os dados experimentais das isotermas foram ajustados aos modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin. Os dados calculados a partir das equações linearizadas destes modelos estão na Tabela 4. Os valores do coeficiente de correlação, R^2 , mostraram que, para as três temperaturas estudadas, o modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais das isotermas foi o modelo de Temkin ($R^2 = 0,9628$ a 298 K, $R^2 = 0,9747$ a 308 K e $R^2 = 0,9497$ a 318 K). O Modelo de Temkin contém um fator que leva em consideração as interações adsorvente-adsorbato. Este modelo ignora valores extremamente baixos e grandes de concentrações, e assume que o calor de adsorção

(função da temperatura) de todas as moléculas em camada diminui linearmente ao invés de logaritmicamente com a cobertura da superfície do adsorvente [41].

Tabela 4- Parâmetros obtidos com os modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 240 min.

Modelo	Parâmetros	Biopolímero CSiN
T= 298 K		
Langmuir	$q_{máx}$	404,8583 (mg g ⁻¹)
	b	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,0777
	R_L	0,8273
Freundlich	n	1,0456
	K_f	0,0839 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9399
Temkin	n_T	0,0272
	K_T	0,0059 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9628
T= 308 K		
Langmuir	$q_{máx}$	182,8154 (mg g ⁻¹)
	b	0,0007 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,8035
	R_L	0,5660
Freundlich	n	1,3293
	K_f	0,3981 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9279
Temkin	n_T	0,0277
	K_T	0,0078 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9747
T= 318 K		
Langmuir	$q_{máx}$	163,9344 (mg g ⁻¹)
	b	0,0010 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,8787
	R_L	0,4980
Freundlich	n	1,4890
	K_f	0,7716 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9197
Temkin	n_T	0,0267
	K_T	0,0090 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9497

O mecanismo de adsorção pode ser verificado por meio da determinação dos parâmetros termodinâmicos como a energia livre de Gibbs (ΔG°), entalpia (ΔH°) e entropia (ΔS°) [42]. Os parâmetros termodinâmicos obtidos para a adsorção da AMI no biopolímero CSiN são mostrados na Tabela 5. O valor positivo do ΔH° indica que o processo de adsorção é de natureza endotérmica. Normalmente, a magnitude do valor de ΔH° esta na faixa de 2,1-20,9 kJ mol⁻¹ para a adsorção física (fissorção), e entre 80-200

kJ mol^{-1} para a adsorção química (quimissorção), sendo assim, a adsorção da AMI na superfície do biopolímero CSiN é uma fissorção ($\Delta H^\circ = 7,3863 \text{ kJ mol}^{-1}$)[40,42]. O valor de ΔS° positivo indica que houve um aumento na aleatoriedade na interface sólido/líquido durando o processo de adsorção [42]. Os valores positivos do ΔG° refletem a natureza não-espontânea do processo de adsorção nas temperaturas estudadas [40]. Além disso, o aumento da quantidade de fármaco adsorvido pelo biopolímero a medida que a temperatura aumenta, pode ser explicado pela diminuição do valor do ΔG° com o aumento da temperatura. Esta diminuição faz com que a espontaneidade do processo de adsorção aumente, e conseqüentemente, a quantidade de AMI adsorvida pelo biopolímero aumente.

Tabela 5- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.

Biopolímero	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)		
			298 K	308 K	318 K
CSiN	7,3863	2,2151	6,7262	6,7040	6,6819

3.2.5 Força iônica

O efeito da concentração de NaCl na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN é mostrado na Figura 14. Pelo gráfico, pode-se observar que o aumento da concentração de NaCl (resistência iônica) não provoca alterações significativas na adsorção do fármaco pelo biopolímero CSiN. Isto mostra que os íons Na^+ apresentam influência mínima neste processo de adsorção. Além disso, este resultado confirma que as interações que predominam na adsorção da AMI no biopolímero CSiN são interações de hidrogênio, já que o aumento da resistência iônica da solução não influenciou na quantidade de fármaco adsorvida pelo biopolímero [2,4,43].

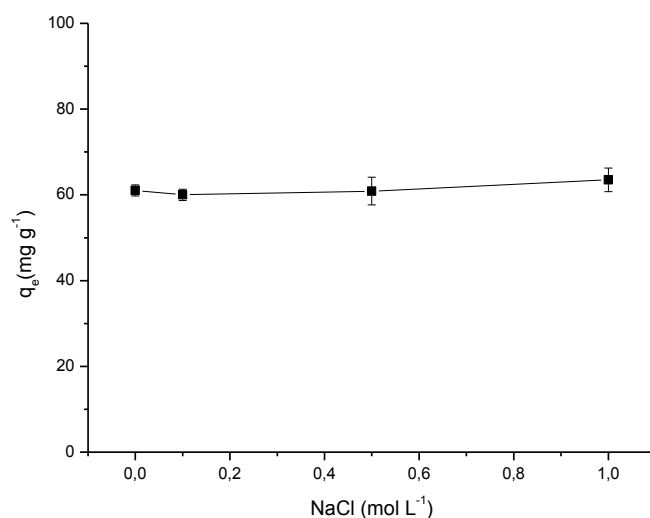


Figura 14 – Efeito da concentração de NaCl na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CSiN.

3.3 Dessorção

A dessorção é um fenômeno muito importante, pois ela mostra a capacidade de reutilização tanto do adsorvente como do fármaco, quer para a recuperação do adsorvente ou quer para a recuperação do fármaco, assim como, para a utilização do adsorvente como suporte para a liberação controlada de fármacos. A Figura 15 mostra a variação da quantidade de AMI liberada pelo biopolímero CSiN em solução aquosa em função do pH. Neste gráfico, observa-se que a medida que o pH aumenta ocorre a diminuição na quantidade de fármaco liberado pelo biopolímero CSiN para o meio aquoso, com uma quantidade máxima de fármaco liberado pelo biopolímero ocorrendo no pH 2 (%D = 45,07 ± 0,25%). Este resultado indica que a liberação da AMI pelo biopolímero CSiN para o meio aquoso é baseada no pKa do adsorvente. Quando o valor do pH do meio aquoso é menor que o valor do pKa do adsorvente, este apresenta a tendência a ser protonado. Assim, quanto menor o valor do pH do meio aquoso, maior será a tendência dos grupos amino do biopolímero CSiN (pKa = 10,21) serem protonados pelos íons H⁺ do meio, ocorrendo, assim, a troca do fármaco da superfície do biopolímero pelos íons H⁺ [4].

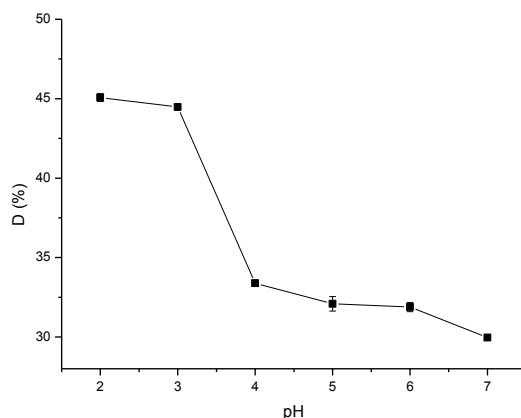


Figura 15 – Estudo da variação do pH na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CSiN.

A Figura 16 mostra a quantidade de fármaco liberada pelo biopolímero CSiN em função do tempo, no pH 2 e a temperatura de 298 K. Observar-se que a medida que o tempo de contato entre o adsorvente e a solução aumenta ocorre, o aumento da quantidade de fármaco liberada até o tempo de 30 min ($%D = 44,36 \pm 0,45\%$), a partir deste tempo não ocorre mais o aumento na quantidade de fármaco liberado para a solução pelo biopolímero CSiN. Assim, este biopolímero se mostrou eficaz na dessorção do fármaco AMI, podendo ser utilizado para aplicação na recuperação de fármacos, assim como, na sua utilização como matriz para a liberação controlada de fármacos.

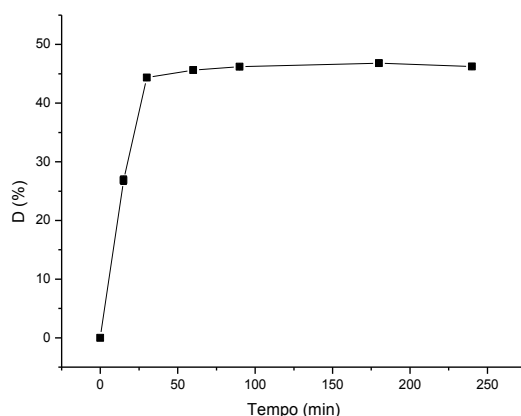


Figura 16 – Estudo da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI em solução a partir do biopolímero CSiN.

3.4 Interação biopolímero/fármaco

Para se confirmar se realmente ocorreu a adsorção do fármaco AMI na superfície do biopolímero CSiN, após os ensaios de adsorção, nas melhores condições (tempo de 240 min, pH 7, concentração da solução de fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura 298 K), o sólido foi seco e caracterizado por TG/DTG/DSC. Na TG/DTG do fármaco puro (Figura 17), observa-se três eventos no seu processo de decomposição. O primeiro evento ocorre com a temperatura máxima de decomposição de 465 K, e está relacionado com o início da decomposição do fármaco e com o processo de fusão do mesmo. O evento de fusão do fármaco é confirmado pelo gráfico de DSC do fármaco, onde se observa um pico endotérmico em 468 K, relacionado a este evento de fusão do fármaco [45]. O segundo evento ocorre entre as temperaturas de 480-574 K, com temperatura máxima de decomposição de 545 K, e com uma perda de massa de 90,20%. Este evento é referente à decomposição da AMI. Este evento pode ser confirmado na curva de DSC (Figura 18 (III)) do fármaco, onde se tem um pico endotérmico em 564 K, referente a esta decomposição da AMI. Por último, o terceiro evento ocorre em temperaturas acima de 575 K, e é referente à decomposição completa da AMI [45,46].

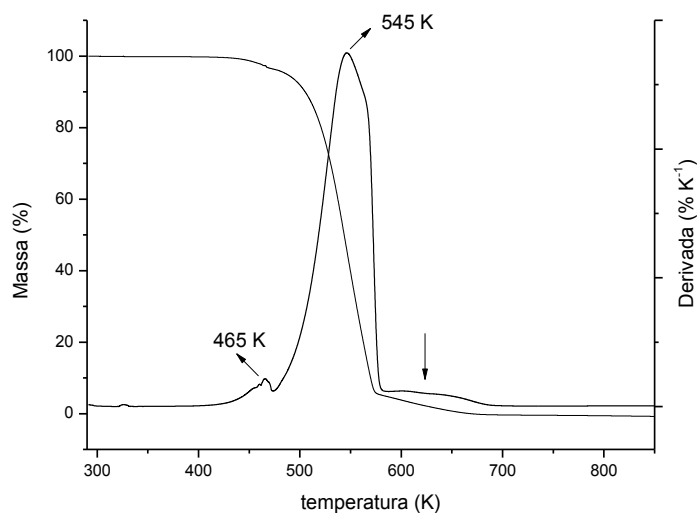
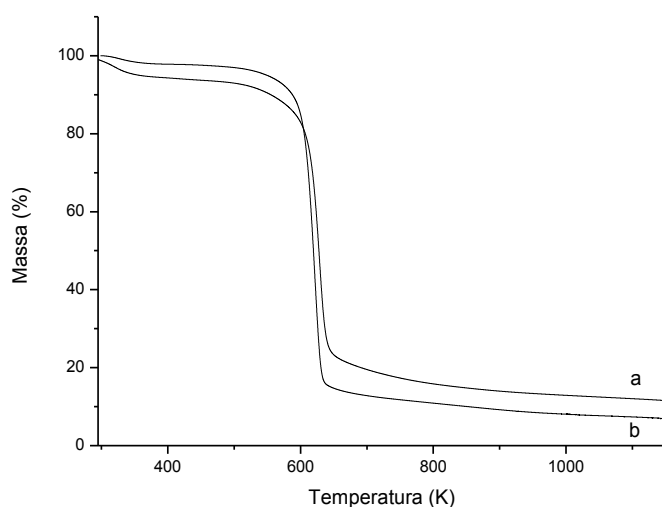


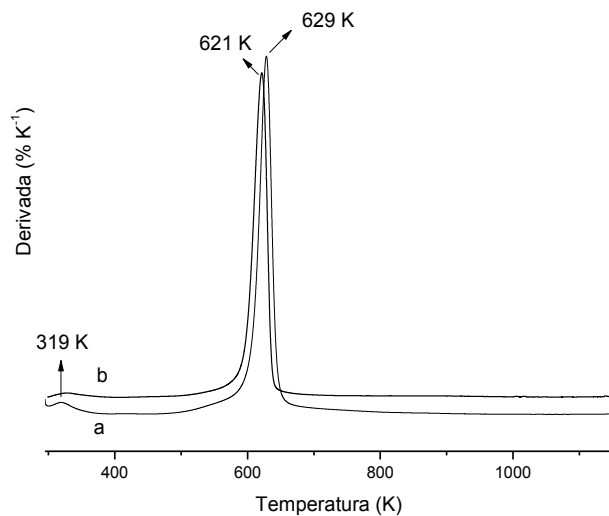
Figura 17 - TG/DTG do fármaco AMI puro.

Nos gráficos de TG/DTG/DSC (Figura 18) do biopolímero CSiN, observa-se que, após a adsorção do fármaco na superfície do biopolímero, ocorrem mudanças na estabilidade térmica do biopolímero, devido a presença do fármaco na superfície do mesmo (a discussão da TG/DTG/DSC do biopolímero CN, antes da adsorção, já foi realizada na seção de caracterizações). Pela curva TG, observa-se que os mesmos dois eventos de decomposição presentes no biopolímero CSiN, antes da adsorção, permanecem após a adsorção do fármaco, mas com mudanças significativas, mudanças estas, ocasionadas pela presença do fármaco na superfície do biopolímero CSiN. Estas alterações indicam que a decomposição do fármaco adsorvido pelo biopolímero CSiN ocorre na faixa de temperatura de 530-625 K, pois nesta faixa de temperatura ocorreram alterações significativas na curva de TG. Além disso, o principal evento de decomposição do fármaco puro se encontra nesta faixa de temperatura.

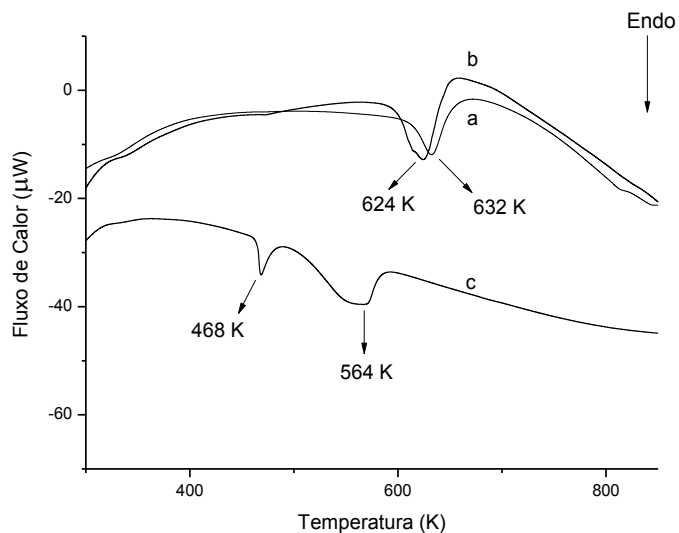
Na DSC, observa-se que a adsorção do fármaco na superfície do biopolímero realmente aconteceu, pois após a adsorção, ocorreu o deslocamento do pico endotérmico, do biopolímero CSiN, de 632 K para 624 K, sendo que este pico em 624 K é referente a decomposição tanto do fármaco como do biopolímero CSiN. Diante disso, estes resultados corroboram que a adsorção do fármaco na superfície do biopolímero ocorreu de forma efetiva.



(I)



(II)



(III)

Figura 18 - (I) Curva termogravimétrica (TG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC do biopolímero CSiN antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).

4.0 Conclusões

Na busca por novos biopolímeros para a aplicação na remoção de fármacos, um novo biopolímero nitrogenado foi sintetizado a partir da celulose utilizando (3-aminopropil)trimetoxisilano como precursor. A efetividade desta reação foi confirmada por diversas técnicas de caracterização: DRX, Análise Elementar, EDS, IV, MEV, e TG/DTG/DSC. O biopolímero CSiN se mostrou eficiente na adsorção/dessorção do fármaco AMI. O estudo do tempo mostrou que o equilíbrio de saturação na adsorção ocorre com 240 min, e o modelo cinético que mais se ajusta esta adsorção é o de pseudo-primeira ordem. O pH influenciou o processo de adsorção, pois a medida que ocorreu o aumento do pH da solução ocorreu o aumento na quantidade de fármaco adsorvida pelo biopolímero CSiN.

A temperatura influenciou a adsorção da AMI na superfície do biopolímero CSiN, onde a medida que a temperatura aumentou ocorreu o aumento na adsorção do fármaco pelo biopolímero. Assim como, o aumento da concentração do fármaco na solução promoveu o aumento na quantidade de AMI adsorvida pelo biopolímero, sendo que nas três temperaturas estudadas, as isotermas de adsorção se ajustaram ao modelo de Temkin. Os valores termodinâmicos mostraram que a adsorção, nas três temperaturas, é não-espontânea, pois os valores do ΔG° são maiores que zero. O aumento na concentração de NaCl na solução não influenciou o processo de adsorção da AMI pelo biopolímero CSiN.

O processo de dessorção do fármaco AMI pelo biopolímero CSiN mostrou que o mesmo é influenciado pelo pH da solução e pelo tempo de contato entre a solução e o biopolímero, sendo observada adsorção máxima em pH 2 e em 30 min ($\%D = 44,36 \pm 0,45\%$). Diante disso, o presente estudo mostrou que o biopolímero CSiN é eficaz na adsorção/dessorção do fármaco AMI de meio aquoso, e, possivelmente, pode ser utilizando como adsorvente para outros fármacos com estrutura química semelhante.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI) pelas condições de trabalho concedidas.

Referências

- [1] M. Wu, J. Xiang, C. Que, F. Chen, G. Xu, Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China, *Chemosphere*. 138 (2015) 486-493.
- [2] P. Chang, W. Jiang, Z. Li, C. Kuo, J. Jean, W. Chen, G. Lv, Mechanism of amitriptyline adsorption on Ca-montmorillonite (SAz-2), *J. Hazard. Mater.* 277 (2014) 44-52.
- [3] G. Lv, C. Stockwell, J. Niles, S. Minegar, Z. Li, W. Jiang, Uptake and retention of amitriptyline by kaolinite, *J. Colloid. Interface. Sci.* 411 (2013) 198-203.
- [4] R. D. S. Bezerra, A. I. S. Morais, J. A. Osajima, L. C. C. Nunes. E. C. da Silva Filho, Development of new phosphated cellulose for application as an efficient biopolymer for the incorporation/release of amitriptyline, *Int. J. Biol. Macromol.* 86 (2016) 362-375.
- [5] M. Yang, W. Qiu, J. Chen, J. Zhan, C. Pan, X. Lei, M. Wu, Growth inhibition and coordinated physiological regulation of zebrafish (*Danio rerio*) embryos upon sublethal exposure to antidepressant amitriptyline, *Aquat. Toxicol.* 151 (2015) 68-76.
- [6] H. V. Phan, F. I. Hai, J. Kang, H. K. Dam, R. Zhang, W. E. Prince, A. Broeckmann, L. D. Nghiem, Simultaneous nitrification/denitrification and trace organic contaminant (TrOC) removal by an anoxic-aerobic membrane bioreactor (MBR), *Bioresour. Technol.* 165 (2014) 96-104.

- [7] K. C. Wijekoon, F. I. Hai, J. Kang, W. E. Price, T. Y. Cath, Long. D. Nghiem, Rejection and fate of trace organic compounds (TrOCs) during membrane distillation, *J. Membrane. Sci.* 453 (2014) 636-642.
- [8] Y. Chen, M. Xiao, Z. Wang, W. Jiang, Y. Guo, Z. Liu, Oxidation of amitriptyline and nortriptyline by ferrate (VI): efficiency and reaction pathways, *Desalin. Water. Treat.* (2015) 1-9.
- [9] S. C. Cheu, H. Kong, S. T. Song, K. Johari, N. Saman, M. A. C. Yunus, H. Mat, Separation of dissolved oil from aqueous solution by sorption onto acetylated lignocellulosic biomass – equilibrium, kinetics and mechanism studies, *J. Environ. Chem. Eng.* 4 (2016) 864-881.
- [10] R. D. S. Bezerra, M. M. F. Silva, A. I. S. Morais, J. A. Osajima, M. R. M. C. Santos, C. Airoidi, E. C. da Silva Filho, Phosphated cellulose as an efficient biopolímero for aqueous drug ranitidine removal, *Materials.* 7(12) (2014) 7907-7924.
- [11] Y. Tian, M. Wu, R. Liu, D. Wang, X. Lin, W. Liu, L. Ma, Y. Li, Y. Houng, Modified native cellulose fibers – A novel efficient adsorbent for both fluoride and arsenic, *J. Hazard. Mater.* 185 (2011) 93-100.
- [12] W. Shen, S. Chen, S. Shi, X. Li, X. Zhang, W. Hu, H. Wang, Adsorption of Cu (II) and Pb (II) onto diethylenetriamine – bacterial cellulose, *Carbohydr. Polym.* 75 (2009) 110-114.
- [13] L. S. Silva, L. C. B. Lima, F. C. Silva, J. M. E. Matos, M. R. M. C. Santos, L. S. S. Júnior, K. S. Sousa, E. C. da Silva Filho, Dye anionic sorption in aqueous solution onto a cellulose surface chemically modified with aminoethanethiol, *Chem. Eng. J.* 218 (2013) 89-98.
- [14] L. S. Silva, L. C. B. Lima, F. J. L. Ferreira, M. S. Silva, J. A. Osajima, R. D. S. Bezerra, E. C. da Silva Filho, Sorption of the anionic reactive red RB dye in cellulose: Assessment of kinetic, thermodynamic, and equilibrium data, *Open. Chem.* 13 (2015) 801-812.

- [15] R. D. S. Bezerra, M. M. F. Silva, A. I. S. Morais, M. R. M. C. Santos, C. Airoidi, E. C. da Silva Filho, Natural cellulose for ranitidine drug removal from aqueous solutions, *J. Environ. Chem, Eng.* 2 (2014) 605-611.
- [16] E. C. da Silva Filho, L. S. S. Júnior, M. M. F. Silva, M. G. Fonseca, S. A. A. Santana, C. Airoidi, Surface cellulose modification with 2-aminomethylpyridine for copper, cobalt, nickel and zinc removal from aqueous solution, *Mat. Res.* 16 (2013) 78-87.
- [17] E. C. da Silva Filho, S. A. A. Santana, J. C. P. Melo, F. J. V. E. Oliveira, C. Airoidi, X-ray diffraction and thermogravimetry data of cellulose, chlorodeoxycellulose and aminodeoxycellulose, *J. Therm. Anal. Calorim.* 100 (2010) 315-321.
- [18] A. P. Vieira, S. A. A. Santana, C. W. B. Bezerra, H. A. S. Silva, J. A. P. Chaves, J. C. P. de Melo, E. C. da Silva Filho, C. Airoidi, Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babaçu coconut mesocarp, *J. Hazard. Mater.* 166 (2009) 1272-1278.
- [19] J. M. Alencar, F. J. V. E. Oliveira, C. Airoidi, E. C. da Silva Filho, Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal, *Chem. Eng. J.* 236 (2014) 332-340.
- [20] S. Lagergren, Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, *Kunglia Svenska Vetenskapsademiens, Handlingar.* 24 (1898) 1-39.
- [21] Y. S. Ho, G. McKay, Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by wood. *Process. Saf. Environ. Prot.* 76 (1998) 183-191.
- [22] W. E. Weber Jr, J. C. Morris, Kinetics of adsorption of carbon from solutions, *J. Sanit. Eng. Div. Am. Soc. Civ. Eng.* 89 (1963) 31-60.
- [23] I. Langmuir, The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum, *J. Am. Chem. Soc.* 40 (1918) 1361-1403.
- [24] K. G. Bhattacharyya, A. Sharma, Adsorption of Pb(II) from aqueous solution by *Azadirachta indica* (Neem) leaf powder, *J. Hazard. Mater.* 113 (2004) 97-109.
- [25] H. M. F. Freundlich, Über die adsorption in lösungen, *J. Phys. Chem.* 57 (1906) 385-470.

- [26] M. J. Temkin, V. Pyzhev, Recent modifications to Langmuir isotherms, *Acta. Phys.* 12 (1940) 217-222.
- [27] X. Sun, J. H. Chen, Z. Su, Y. Huang, X. Dong, Highly effective removal of Cu (II) by a novel 3-aminopropyltriethoxysilane functionalized polyethyleneimine/sodium alginate porous membrane adsorbent, *Chem. Eng. J.* 290 (2016) 1-11.
- [28] M. A. Ahmad, R. Alrozi, Removal of malachite green dye from aqueous using rambutan peel-based activated carbon: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies, *Chem. Eng. J.* 171 (2011) 510-516.
- [29] T. Oshima, S. Taguchi, K. Ohe, Y. Baba, Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins, *Carbohydr. Polym.* 83 (2011) 953-958.
- [30] G. Z. Kyzas, P. I. Siafaka, E. G. Pavlidou, K. J. Chrissafis, D. N. Bikiaris, Synthesis and adsorption application on succinyl-grafted chitosan for the simultaneous removal of zinc and cationic dye from hazardous mixtures, *Chem. Eng. J.* 259 (2015) 438-448.
- [31] R. Guo, Y. Li, J. Lan, S. Jiang, T. Liu, W. Yan, Microwave-assisted synthesis of silver nanoparticles on cotton fabric modified with 3-aminopropyltrimethoxysilane, *J. Appl. Polym. Sci.* 130 (2013) 3862-3868.
- [32] Z. Yu, Y. Zhang, S. Zhai, Y. Wang, Y. Pan, C. Meng, Amino-modified mesoporous sorbent for efficient Cd (II) adsorption prepared using non-chemical diatomite as precursor, *J. Sol-Gel. Sci. Technol.* 78 (2016) 110-119.
- [33] L. Segal, J. J. Creely, A. E. Martin Jr, C. M. Conrad, An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer, *Text. Res. J.* 29 (10) (1959) 786-794.
- [34] D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. A. Vyvyan, Introduction to spectroscopy, 4th ed, Brooks Cole. Philadelphia. 2009, Chapter 2.
- [35] J. Meng, X. Zhang, L. Ni, Z. Tang, Y. Zhang, Y. Zhang, W. Zhang, Antibacterial cellulose membrane via one-step covalent immobilization of ammonium/amine groups, *Desalination.* 359 (2015) 156-166.

- [36] S. Saini, M. N. Belgacem, M. B. Salon, J. Bras, Non leaching biomimetic antimicrobial surface via surface functionalisation of cellulose nanofibers with aminosilane, *Cellulose*. 23 (2016) 795-810.
- [37] K. Vijayalakshmi, T. Gomathi, S. Latha, T. Hajeeth, P.N. Sudha, Removal of copper (II) from aqueous solutions using nanochitosan/sodium alginate/microcrystalline cellulose beads, *Int. J. Biol. Macromol.* 82 (2016) 440-452.
- [38] Y.K. Chang, L. Chu, J.C. Tsai, S.J. Chiu, Kinetic study of immobilized lysozyme on the extrudate-shaped NaY zeolite, *Process. Biochem.* 41 (2006) 1864-1874.
- [39] S. M. Alshehri, M. Naushad, T. Ahamad, Z. A. Alothman, A. Aldalbahi, Synthesis, characterization of curcumin based ecofriendly antimicrobial bio-adsorbent for the removal of phenol from aqueous medium, *Chem. Eng. J.* 254 (2014) 181-189.
- [40] L. Cheng, L. Ye, D. Sun, T. Wu, Y. Li, Removal of petroleum sulfonate from aqueous solution by hydroxide precipitates generated from leaching solution of white mud, *Chem. Eng. J.* 264 (2015) 672-680.
- [41] M. S. Yilmaz, O. D. Ozdemir, S. Piskin, synthesis and characterization of MCM-41 with different methods and adsorption of Sr^{2+} on MCM-41, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 199-211.
- [42] Z. Wan, W. Chen, C. Liu, Y. Liu, C. Dong, Preparation and characterization of $\gamma\text{-AlOOH@CS}$ magnetic nanoparticle as a novel adsorbent for removing fluoride from drinking water, *J. Colloid. Interface. Sci.* 443 (2015) 115-124.
- [43] Y. L. Tsai, P. H. Chang, Z.Y. Gao, X. Y. Xu, Y. H. Chen, Z. H. Wang, X. Y. Chen, Z. Y. Yang, T. H. Wang, J. S. Jean, Z. Li, W. T. Jiang, Amitriptyline removal using palygorskite clay, *Chemosphere*. 155 (2016) 292-299.
- [44] J. Boldvai, M. Gotz, E. P. Kovács, Thermoanalytische untersuchung zyklischer antidepressiva, *J. Thermal. Anal.* 27(1) (1983) 57-67.
- [45] A. Chauvet, J. Masse, Etude thermoanalytique de substances psychotherapeutiques. III. Antidepressifs chlorhydratés d'imipramine, chlorhydrate de clomipramine, chlorhydrate de nortriptyline, chlorhydrate d'amitriptyline, *Thermochim. Acta.* 65 (1983) 179-196.

[46] R. H. Abu-Eittah, L. T. Kamel, Kinetics and thermodynamic parameters of the thermal decomposition of imipramine hydrochloride and trimipramine maleate, *Int. J. Chem. Kinet.* 35 (4) (2003) 166-179.

Capítulo 5

Celulose ancorada com etilenodiamina para a utilização como bioadsorvente na adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina de meio aquoso

Roosevelt D. S. Bezerra^a; Régis C. Leal^b Edson C. da Silva Filho^{c,*}

^a Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, *Campus Teresina-Central*, IFPI, 64000-040, Teresina, PI, Brasil.

^b Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte, *Campus Nova Cruz*, IFRN, 59215-000, Nova Cruz, RN, Brasil.

^c Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados-LIMAV, UFPI, 64049-550, Teresina, PI, Brasil.

* Autor correspondente: Tel +55 86 32215710, E-mail: edsonfilho@ufpi.edu.br

Resumo

A celulose foi modificada quimicamente com etilenodiamina na ausência de solvente. A reação de modificação foi confirmada por DRX, Análise Elementar, FTIR, TG/DSC e MEV. Além disso, a efetividade da reação foi corroborada por cálculos computacionais de DFT, QST3 e IRC. O biopolímero modificado foi aplicado em ensaios de adsorção (variando tempo, pH, concentração, temperatura e força iônica) e dessorção (variando pH e tempo) do fármaco amitriptilina (AMI) a partir de meio aquoso. Através destes experimentos, observou-se que a capacidade máxima de adsorção da AMI pelo biopolímero CN a 298 K, 300 min e pH 7 foi de $q_e = 62,06 \pm 2,10 \text{ mg g}^{-1}$. Este processo de adsorção foi influenciado pela temperatura. Os valores termodinâmicos mostraram que o processo de adsorção é não-espontâneo ($\Delta G^\circ > 0$). O processo de dessorção foi influenciado pelo pH e tempo, e a quantidade máxima dessorvida de fármaco foi de $\%D = 30,96 \pm 0,18\%$.

Palavras-chaves: Celulose, Modificação, Etilenodiamina, Amitriptilina, Adsorção, Dessorção.

Abstract

The cellulose was chemically modified with ethylenediamine in the absence of solvent. The reaction of modification was confirmed by XDR, Elemental Analysis, FTIR, TG/DSC, and SEM. Furthermore, the effectiveness of the reaction was corroborated by computer calculations of DFT, QST3, and IRC. The modified biopolymer was applied in adsorption experiments (varying time, pH, concentration, temperature, and ionic strength) and desorption (varying pH and time) of the drug amitriptyline (AMI) from aqueous medium. Through these experiments, it was observed that the adsorption maximum capacity of the AMI by biopolímero CN at 298 K, 300 min, and pH 7 was $q_e = 62,06 \pm 2,10 \text{ mg g}^{-1}$. The adsorption process was influenced by temperature. Thermodynamic values showed that the adsorption process is non-spontaneous ($\Delta G^\circ > 0$). The desorption process was influenced by pH and time, and the maximum amount desorbed of drug was of $\%D = 30,96 \pm 0,18\%$.

Keywords: Cellulose, modification, Ethylenediamine, Amitriptyline, Adsorption, Desorption.

1. Introdução

Vários estudos têm demonstrado a existência de contaminação por produtos farmacêuticos em águas superficiais e subterrâneas (Nabais, Ledesma & Laginhas, 2012). Estes produtos farmacêuticos são encontrados, nos corpos de águas, em concentrações extremamente baixas (ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$), no entanto, eles podem ser persistentes no meio ambiente e sua acumulação pode ser tóxica ou ser irreversível no sistema biológico (Chang et al., 2014). Um exemplo de medicamentos encontrados em corpos de água são os psiquiátricos, tais como: ansiolíticos, sedativos e antidepressivos. Estes medicamentos estão entre os mais prescritos no mundo, e conseqüentemente, têm sido encontrados com frequência nos corpos d'água (Bezerra, Morais, Osajima, Nunes & da Silva Filho, 2016).

Um antidepressivo tricíclico bastante utilizado e um dos mais antigos do mercado é o antidepressivo amitriptilina (AMI) (Figura 1). Apesar de a AMI ser, comparativamente, mais tóxica (particularmente em doses baixas) do que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI), ainda é amplamente prescrita devido ao seu baixo preço (Nabais et al., 2012). O uso extensivo da AMI resultou na sua detecção frequente em águas residuais, escoamento superficial, e de efluentes de estações de tratamento de esgoto, e como tal, estas poderiam, potencialmente, atingir terras agrícolas por meio da aplicação do biossólido municipal ou água recuperada (Lv et al., 2013). Diante disso, muitas técnicas são estudadas para a aplicação na remoção deste contaminante do meio aquoso, tais como: processos oxidativos avançados (radiação UV e reagente Fenton) (Real, Benitez, Acero, Roldan & Casas, 2012), biorreator de membrana (Wijekoon et al., 2013), membrana de destilação (Wijekoon et al., 2014), adsorção (Bezerra et al., 2016; Chang et al., 2014; Lv et al., 2013) entre outras técnicas.

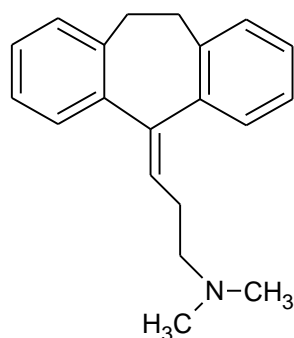


Figura 1 – Estrutura molecular da AMI.

Entre as técnicas mencionadas anteriormente, a adsorção é um importante método que oferece maior flexibilidade, além do efluente tratado pode ser reutilizado. Adicionalmente, a adsorção é frequentemente um processo reversível, e a regeneração do adsorvente é possível o que permite a possibilidade de uma grande economia operacional (Silva et al., 2013). Diferentes materiais são usados como adsorventes, tais como carvão ativado, quitosana, celulose, silicatos, filossilicatos entre outros. Normalmente, os adsorventes são quimicamente modificados a fim de se aumentar a capacidade de adsorção dos mesmos (Alencar, Oliveira, Airoidi & da Silva Filho, 2014).

Entre estes materiais, a celulose recebe destaque por ser o polissacarídeo mais abundante da natureza, e, conseqüentemente, atraiu considerável atenção devido ao seu baixo custo. Além disso, a incorporação de moléculas que contém centros básicos, principalmente nitrogênio, oxigênio e enxofre, na superfície da celulose, eleva a sua capacidade de remoção de contaminantes de meio aquoso (Silva et al., 2013).

Dentre estes centros básicos utilizados para modificar a superfície da celulose os compostos que contém nitrogênio têm ganhado muito destaque. A incorporação deste centro básico, na estrutura da celulose, pode ocorrer por meio de diversas reações químicas, utilizando vários precursores nitrogenados, tais como: etilenodiamina (da Silva Filho, de Melo & Airoidi, 2006), 2-aminometilpiridina (da Silva Filho., 2013a), 1,4-diaminobutano (da Silva Filho et al., 2011) e aminoetanotiol (Silva et al., 2013). Estudos mostraram que o nitrogênio incorporado a celulose interage, em meio aquoso, com contaminantes (metais e corantes) em um sistema heterogêneo através da interface sólido/líquido (da Silva Filho et al., 2013b). Por exemplo, a celulose modificada com

etilenodiamina se mostrou eficiente na adsorção de cátions divalentes (Cu^{2+} , Ni^{2+} e Zn^{2+}) (Torres, Faria & Prado, 2006). Assim como a celulose modificada com etilenodiamina, tendo como intermediário um derivado celulósico oxidado, foi eficiente na remoção dos corantes aniônicos vermelho ácido GP, vermelho congo 4BS e amarelo claro reativo K-4G (Jin, Li, Xu & Sun, 2015). No entanto, não há relatos na literatura da utilização de derivados nitrogenados da celulose para a aplicação na adsorção de fármacos em meio aquoso.

Diante disso, se faz necessário realizar estudos com derivados nitrogenados da celulose e sua aplicação na remoção de fármacos. Logo, o presente trabalho tem por objetivo a modificação química da celulose com etilenodiamina na ausência de solvente. Realizar a caracterização por DRX, Análise Elementar, FTIR, TG/DSC e MEV, aplicá-la em ensaios de adsorção (remoção) (variando tempo, pH, concentração, temperatura e força iônica) e dessorção (liberação) (variando pH e tempo) do fármaco amitriptilina. Por fim, os dados experimentais obtidos foram ajustados a diferentes modelos físico-químicos de cinética, isotermas e termodinâmicos. Além disso, foram realizados cálculos computacionais (DFT, QST3 e IRC) para determinação do mecanismo de reação e confirmação dos produtos gerados durante a reação da celulose com etilenodiamina.

2. Materiais e métodos

2.1 Materiais

Celulose microcristalina pura (Fagron), etilenodiamina (Aldrich), hidróxido de sódio (Synth), ácido clorídrico (Synth), nitrato de potássio (Química Moderna Ind), amitriptilina HCl (Pharma mostra Comercial Ltda) e água deionizada. Todos os reagentes utilizados foram em grau analítico e sem purificação prévia.

2.2 Modificação química da celulose com etilenodiamina

A celulose (1,0 g) foi modificada com etilenodiamina (10,0 mL) (na proporção de aproximadamente 1 mol de monômero de celulose para 25 mols de etilenodiamina),

na ausência de solvente, por 3 h, sob agitação e a uma temperatura de 343 K. Posteriormente, o derivado foi lavado com água destilada, centrifugado (3500 rpm por 5 min), e o sobrenadante foi retirado e o biopolímero foi seco em estufa, por 12 h, a uma temperatura de 333 K. O biopolímero modificado é um pó insolúvel em água e foi denominado CN. O rendimento na produção do biopolímero CN foi de 71,67%. Esta metodologia foi obtida a partir de outros trabalhos da literatura, mas com alterações significativas (da Silva Filho, Santana, Melo, Oliveira & Airoidi, 2010; da Silva Filho et al., 2006).

2.3 Adsorção

2.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

O ponto de carga zero (pH_{pzc}) foi determinado pelo método de adição de sólidos (Silva et al., 2015). 50,0 mL de uma solução de KNO_3 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foram adicionados a uma série de frascos. O pH inicial (pH_i) de cada frasco foi ajustado de 2 a 11 através da adição de soluções de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl ou/e NaOH. Em seguida, uma alíquota de 20,0 mL de cada copo (pH 2 ao pH 11) foi transferida para um erlenmeyer de 125 mL, contendo 20,0 mg do biopolímero CN, que foi colocado sob agitação durante 24 h, a temperatura de 298 K. Por fim, o biopolímero CN foi centrifugado (3500 rpm por 5 min) e as medições do pH final (pH_f) foram realizadas. A diferença entre o pH_i e o pH_f , ΔpH_{pzc} , é chamado de ponto de carga zero e foi calculado pela Eq.1 (Silva et al., 2013):

$$\Delta pH_{pzc} = pH_i - pH_f \quad (1)$$

2.3.2 Influência do tempo

O estudo cinético da remoção da AMI foi realizado em processo de bateladas. Inicialmente, 20,0 mL de uma solução do fármaco (1000 mg L^{-1}), sem ajuste do pH ($6,6 \pm 0,1$), foi colocado em contato com aproximadamente 20,0 mg de CN. Logo após, as soluções foram colocadas sob agitação, a uma temperatura de 298 K, e com a variação do tempo de contato. Posteriormente, o sobrenadante foi separado por centrifugação a 3500 rpm por 15 min (Alencar et al., 2014; Bezerra et al., 2016). A concentração do

fármaco foi determinada, para cada tempo, por espectroscopia de UV/Vis, no comprimento de onda $\lambda = 239$ nm, que corresponde ao comprimento de absorção máxima do fármaco (sendo que todas as leituras realizadas, após todos os experimentos, foram em triplicata) capacidade de adsorção do adsorvente, q (mg g^{-1}), foi calculado pela Eq.2 (Bezerra et al., 2016):

$$q = \frac{V(C_0 - C_f)}{m} \quad (2)$$

sendo V (L) é o volume da solução do fármaco, C_0 (mg L^{-1}) é a concentração inicial da solução do fármaco, C_f (mg L^{-1}) é a concentração da solução do fármaco após a adsorção em cada tempo, t , e m (g) a massa do adsorvente.

A partir da isoterma de tempo, os dados experimentais foram ajustados a três modelos cinéticos: pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. O modelo de pseudo-primeira ordem é definido pela Eq.3 (Lagergren, 1898):

$$\log(q_{e,\text{exp}} - q_t) = \log q_{e,\text{cal}} - \frac{K_1}{2,303} t \quad (3)$$

sendo $q_{e(\text{exp ou cal})}$ (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no equilíbrio, q_t (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no tempo t (min) e K_1 (min^{-1}) é a constante de velocidade de adsorção de pseudo-primeira ordem. Plotando-se o gráfico $\log(q_{e,\text{exp}} - q_t)$ em função do tempo t , obtiveram-se os parâmetros da equação de pseudo-primeira ordem, em que $q_{e,\text{cal}}$ e K_1 são os coeficientes linear e angular, respectivamente.

O modelo de pseudo-segunda ordem é expresso pelas expressões matemáticas Eq.4 e Eq.5 (Ho & Mckay, 1998):

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_{e,\text{cal}}^2} + \frac{1}{q_{e,\text{cal}}} t \quad (4)$$

sendo K_2 a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Plotando-se o gráfico de t/q_t em função de t encontram-se os valores dos coeficientes lineares e angulares, que são usados para calcular os valores de K_2 e $q_{e,cal}$, respectivamente.

A taxa inicial de adsorção, h ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$), quando $t \rightarrow 0$ pode ser definido como:

$$h = K_2 q_{e,cal}^2 \quad (5)$$

O modelo de difusão intrapartícula, proposto por Weber e Morris, é representado pela Eq. 6 (Weber & Morris, 1963):

$$q_t = K_{id} t^{1/2} + C \quad (6)$$

onde K_{id} é a constante de difusão intrapartícula ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$), C é uma constante relacionada com a resistência à difusão (mg g^{-1}) e q_t é a quantidade adsorvida (mg g^{-1}) no tempo t (min). Plotando-se o gráfico de q_t em função de $t^{1/2}$ encontram-se os valores dos coeficientes angulares e lineares, que são usados para calcular os valores de K_{id} e C , respectivamente.

2.3.3 Influência do pH

A influência do pH na adsorção da AMI no biopolímero CN foi realizada usando uma solução de 1000 mg L^{-1} do fármaco, variando o pH através da adição de soluções de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl e/ou NaOH, a fim de se obter soluções com os seguintes pHs: 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (a partir do pH 8 não foi possível realizar os testes de adsorção, pois a adição de NaOH, aumentava a turbidez da solução, o que dificultava sua leitura no UV/Vis). Em seguida, uma alíquota de $20,0 \text{ mL}$ da solução do fármaco, após o ajuste do pH, foi colocada em contato com, aproximadamente, $20,0 \text{ mg}$ do biopolímero CN, em um erlenmeyer. Logo após, as suspensões foram colocadas em agitação, a uma temperatura de 298 K , e no tempo de saturação obtido na secção anterior. Por fim, o sobrenadante foi separado do adsorvente por centrifugação (3500 rpm por 5 min), e a concentração determinada por UV/Vis, no comprimento de onda de $\lambda = 239 \text{ nm}$. A

quantidade adsorvida do fármaco, na superfície do biopolímero, foi obtida pela Eq.2 (Bezerra et al., 2016; Bezerra et al., 2014).

2.3.4. Estudo da concentração e temperatura

As isotermas de adsorção foram realizadas colocando 20,0 mg do biopolímero em contato com 20,0 mL de solução contendo várias concentrações de AMI, variando entre 100-1600 mg L⁻¹. O sistema adsorvente-fármaco foi mantido sob agitação, nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, com o melhor pH de adsorção, assim como, no melhor tempo de saturação. Depois da agitação, o sobrenadante foi separado por centrifugação a 3500 rpm por 5 min, e a concentração determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.2 (Alencar et al., 2014; Bezerra et al., 2016).

Neste estudo os dados experimentais foram ajustados aos modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin (Bezerra et al., 2016; Bezerra et al., 2014). A equação que representa o modelo de isoterma proposto por Langmuir, esta representada pela Eq.7 na forma linearizada (Langmuir, 1918):

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{máx}b} + \frac{C_e}{q_{máx}} \quad (7)$$

sendo que q_e (mg g⁻¹) corresponde à quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente, C_e (mg L⁻¹) a concentração de equilíbrio da solução do fármaco, b é uma constante de proporcionalidade que engloba a constante de equilíbrio e está relacionada com a energia livre de adsorção, que corresponde à afinidade entre a superfície do adsorvente e o soluto, e $q_{máx}$ (mg g⁻¹) é quantidade máxima de fármaco que pode ser adsorvida. Plotando-se o gráfico de C_e/q_e em função de C_e encontra-se o coeficiente angular, que corresponde a $1/q_{máx}$, e o coeficiente linear, que corresponde a $1/(bq_{máx})$.

Os parâmetros de Langmuir podem ser expressos em termos de um fator de separação adimensional, R_L , definido pela Eq.8, podendo assim, avaliar a forma da isoterma.

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_e} \quad (8)$$

onde C_e (mg L^{-1}) é a concentração de equilíbrio mais alta e b é a constante de Langmuir. Para uma adsorção favorável os valores de R_L devem estar entre 0 e 1 ($0 < R_L < 1$), enquanto, $R_L > 1$ representa uma adsorção desfavorável. $R_L = 1$ representa uma adsorção linear e para $R_L = 0$ o processo de adsorção é irreversível (Bhattacharyya & Sharma, 2004).

Para se ajustar os dados experimentais ao modelo de isoterma de Freundlich utiliza-se a Eq.9 na sua forma linearizada (Freundlich, 1906):

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f \quad (9)$$

sendo que q_e e C_e têm o mesmo significado da equação de Langmuir, K_f é uma constante relacionada com a capacidade de adsorção e n é uma constante relacionada com a intensidade de adsorção e a espontaneidade da adsorção, valores de n entre $1 < n > 10$ indicam adsorção favorável. Os valores de K_f e n podem ser obtidos através do gráfico linear de $\log q_e$ em função do $\log C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n$ e o coeficiente linear é igual ao $\log K_f$.

Para o modelo de isoterma de Temkin se utiliza a Eq.10 na sua forma linearizada (Temkin & Pyzhev, 1940):

$$q_e = \frac{1}{n_T} \ln K_T + \frac{1}{n_T} \ln C_e \quad (10)$$

sendo que n_T indica, quantitativamente, a reatividade dos sítios energéticos do material e K_T é a constante que engloba a constante de equilíbrio. Os valores de K_T e n_T podem ser obtidos através do gráfico linear de q_e em função do $\ln C_e$, sendo que o coeficiente angular é igual a $1/n_T$ e o coeficiente linear é igual ao $\ln K_T/n_T$. Esse modelo considera o sistema próximo ao modelo de Langmuir.

Os parâmetros termodinâmicos (ΔG° , ΔH° e ΔS°) foram obtidos para os processos de adsorção nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, usando as equações Eq.11 e Eq.12 (Ahmad & Alrozi, 2011; Silva et al., 2015; Sun, Chen, Su, Huang & Dong, 2016; Vieira et al., 2009):

$$\log K_e = \frac{\Delta S^o}{2,303R} - \frac{\Delta H^o}{2,303RT} \quad (11)$$

$$\Delta G^o = \Delta H^o - T\Delta S^o \quad (12)$$

onde R é a constante dos gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T é a temperatura (K) e K_e é a constante de equilíbrio à temperatura T , calculada através da Eq.13:

$$K_e = \frac{q_e}{C_e} \quad (13)$$

onde q_e (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida no equilíbrio e C_e (mg L^{-1}) é a concentração no equilíbrio.

2.3.5 Força iônica

Nos testes da força iônica foi utilizado, como ajustador da força iônica, o NaCl nas concentrações $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Primeiramente, um alíquota de $5,0 \text{ mL}$ da solução de NaCl foi adicionada a uma solução de $40,0 \text{ mL}$ da solução do fármaco (1000 mg L^{-1}), posteriormente, o pH foi ajustado ao melhor pH de adsorção, encontrado no estudo do pH. Em seguida, cerca de $20,0 \text{ mL}$ desta solução foi colocada em contato com $20,0 \text{ mg}$ do adsorvente sob agitação, a 298 K e no melhor tempo de adsorção. Logo após, o sobrenadante foi separado do biopolímero CSiN por centrifugação a 3500 rpm por 15 min , e a concentração foi determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239 \text{ nm}$. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.2 (Bezerra et al., 2016; Chang et al., 2014; Oshima, Taguchi, Ohe & Baba, 2011).

2.4 Dessorção

Os ensaios de dessorção foram realizados em duas partes. Na primeira parte foram realizados testes de adsorção nas melhores condições estudadas anteriormente (tempo de saturação, melhor pH de adsorção, concentração do fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura de 298 K), em seguida, o biopolímero foi separado do sobrenadante por

centrifugação a 3500 rpm por 5 min, e a concentração foi determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A quantidade de fármaco adsorvida foi calculada a partir da Eq.2. Posteriormente, o sistema (biopolímero/fármaco) foi colocado para secar em estufa a temperatura de 353 K por 12 h. Na segunda etapa foram realizados ensaios de dessorção, com a variação do pH e tempo, primeiramente, o biopolímero foi colocado em contato com 20,0 mL de água deionizada em diferentes pHs (foram utilizados os mesmos pHs da adsorção, pH 2-7), a uma temperatura de 298 K, sob agitação e no tempo de saturação da adsorção. Depois da agitação, o biopolímero foi separado do sobrenadante por centrifugação a 3500 rpm por 5 min, e a concentração do fármaco determinada por espectroscopia UV/Vis a $\lambda = 239$ nm. A porcentagem de fármaco dessorvida foi calculada a partir da diferença entre a quantidade adsorvida pelo adsorvente e a quantidade dessorvida, pelo mesmo, na solução, conforme mostra a Eq.14 (Bezerra et al., 2016; Kyzas, Sifaka, Pavlidou, Chrissafis, & Bikiaris, 2015):

$$\%D = \frac{V \cdot D}{m \cdot q} \times 100 \quad (14)$$

onde $\%D$ é a porcentagem de dessorção/liberação do fármaco, D (mg L^{-1}) é a quantidade dessorvida do fármaco na solução, q (mg g^{-1}) é a quantidade adsorvida do fármaco no adsorvente, V (L) é o volume de água deionizada utilizado na dessorção e m (g) é a massa de adsorvente utilizada na dessorção.

Para se observar qual tempo seria necessário para a total liberação do fármaco, no meio aquoso, foi realizada a cinética de tempo para a dessorção do fármaco em solução. Os experimentos realizados foram semelhantes aos realizados na dessorção variando o pH, a única alteração é que o pH utilizado na dessorção foi o pH onde houve a maior liberação do fármaco em solução (obtido no experimento anterior) e houve a variação do tempo até a liberação completa do fármaco de forma contínua.

2.5 Caracterizações

A difração de Raios-X (DRX) foi realizada utilizando um aparelho Shimadzu, modelo D600-XR A, com 2θ no intervalo de $5-75^\circ$. A velocidade de varredura foi de $8,33 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, utilizando a fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 154

pm. A análise elementar foi realizada em um analisador elementar – Parkin Elmer 2400 series ii. Os espectros de absorção na região do infravermelho (FTIR) foram obtidos usando espectrofotômetro Varian modelo 660 IR pelo método da pastilha em KBr 1%, em 32 varreduras, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . A análise térmica (TG/DTG/DSC) foi realizada utilizando um instrumento Q600 V20.9 Build TA, sob atmosfera de nitrogênio a uma taxa de fluxo de 100 mL min^{-1} e com uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) acoplada a Espectrometria de Energia Dispersiva de Raios X (EDS) foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura com fonte de elétrons por emissão de campo FEG (Field Emission Gun), QUANTA FEI 250. A concentração do fármaco AMI foi obtida em um espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV/Vis), modelo Cary 300 Varian, $\lambda = 239 \text{ nm}$.

2.6 Métodos computacionais

Os cálculos computacionais (DFT, QST3 e IRC) foram realizados para determinação do mecanismo de reação e a confirmação dos produtos gerados durante a reação da celulose com etilenodiamina. Todos os cálculos foram realizados utilizando o *software Gaussian 09W* (Frisch et al., 2010). As geometrias de equilíbrio foram computadas, no vácuo, através da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) (Burke & friends, 2007; Morgon & Custodio, 1995) via método híbrido B3LYP (Becke, 1993; Kohn & Sham, 1965; Lee, Yang & Parr, 1988) e conjunto de base 6-31G(d) (Hariharan & Pople, 1973). Os estados de transição (TS) foram obtidos com o método QST3, *Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton (STQN, N=3) Method*, desenvolvido por Schlegel e colaboradores (Peng, Ayala & Schlegel, 1996; Peng & Schlegel, 1993). Os máximos obtidos foram devidamente caracterizados por cálculos de frequência e posterior cálculo IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*) (Hratchian & Schlegel, 2005; Fukui, 1981). Os gráficos foram construídos com o auxílio do programa Origin 6.0. Sabe-se que a celulose é um polissacarídeo linear polidisperso que consiste de várias unidades de moléculas D-glicose ligadas através de ligações β -1,4'-glicosídicas. O nosso modelo foi limitado apenas ao dímero para representação da celulose.

3. Resultados e discussão

Os estudos relatados na literatura para a modificação química da superfície da celulose com etilenodiamina mostraram que esta reação ocorre mais facilmente quando a celulose inicialmente é clorada (reação de halogenação) e, posteriormente, é colocada para reagir com etilenodiamina. Esta etapa intermediária é usada com a finalidade de aumentar a reatividade da celulose, e, por conseguinte, aumentar a quantidade de etilenodiamina incorporada (da Silva Filho et al., 2013c). No entanto, a halogenação da celulose, além de ser uma reação economicamente cara também promove a formação de um intermediário tóxico e pode gerar co-produtos prejudiciais ao meio ambiente. Sendo assim, neste trabalho a celulose reagiu diretamente com a etilenodiamina na ausência de solvente, sem intermediário, ou seja, sem a etapa de halogenação.

3.1 Caracterizações

A difração de raios-X (DRX) foi utilizada para se observar a cristalinidade da celulose antes (a) e após (b) a modificação química com etilenodiamina, como mostra a Figura 2. No DRX da celulose pura, pode-se observar três picos em $15,54^\circ$, $22,90^\circ$ e $34,72^\circ$ que são referentes aos planos cristalográficos (101), (002) e (040), que são característicos da celulose microcristalina pura, correspondentes as distâncias interplanares 5,64, 3,96 e 2,59 Å, respectivamente (Bezerra et al., 2014b; Silva et al., 2015). Após a reação, o DRX do biomaterial CN apresentou os mesmo planos cristalográficos da celulose pura, no entanto, ocorreu uma redução na intensidade destes picos, ou seja, uma diminuição na cristalinidade do biopolímero modificado, sendo mais acentuada nos planos cristalográficos (101) e (002). Esta redução na cristalinidade da celulose, após a modificação química, se dá pela incorporação dos grupos amino na superfície da celulose. As regiões cristalinas, do biopolímero puro, são formadas devido as intensas interações inter e intramoleculares de hidrogênio, o que resulta em uma estrutura ordenada. Logo, a incorporação dos grupos aminos sobre a superfície da celulose, provoca mudança nas interações inter e intramoleculares de hidrogênio do biopolímero, alterando a estrutura organizacional do mesmo, e diminuindo assim, a cristalinidade da celulose após a modificação química (Silva et al., 2013, da Silva Filho et al., 2010).

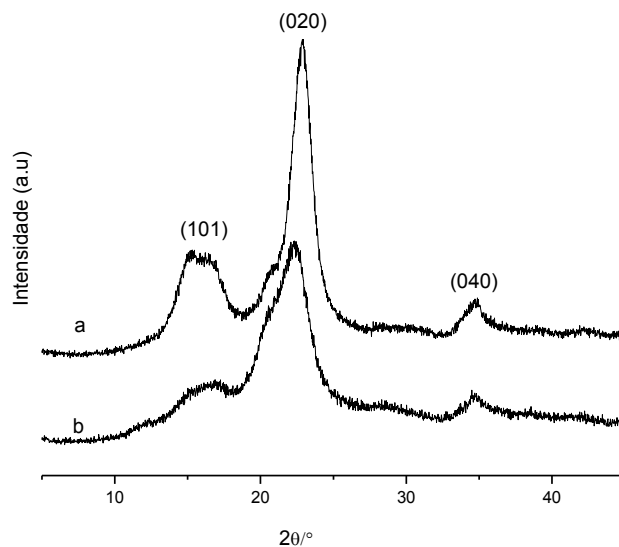


Figura 2 - DRXs da celulose pura (a) e celulose modificada (b).

Além disso, para quantificar a redução da cristalinidade da celulose, após a modificação química, determinou-se o índice de cristalinidade (IC) da celulose pelo método proposto por Segal, Creely, Martin Jr & Conrad, 1959. O IC foi calculado conforme mostra a Eq.15 abaixo:

$$IC = [(I_{002} - I_{am})/I_{002}] \times 100 \quad \text{Eq.15}$$

onde I_{002} é a intensidade máxima de refração do plano (002) ($22^\circ < 2\theta < 23^\circ$) e I_{am} é a intensidade da difração amorfa ($18^\circ < 2\theta < 19^\circ$). Assim, obteve-se um IC para a celulose pura de 83,71%, enquanto a celulose modificada mostrou um IC de 69,10%. Esta redução no IC da celulose, após a modificação química, corrobora com os resultados mencionados acima, ou seja, a incorporação dos grupos amino na superfície da celulose provoca uma perturbação nas ligações inter e intramoleculares de hidrogênio, reduzindo assim, a cristalinidade do biopolímero.

Os resultados da análise elementar do biopolímero puro e CN estão apresentados na Tabela 1. A modificação da celulose com etilenodiamina gerou um biopolímero modificado com $1,10\% \pm 0,01\%$ de nitrogênio incorporado a superfície da mesma. Com

base neste valor, a quantidade de nitrogênio ligado covalentemente a superfície da celulose é de $0,78 \pm 0,02$ mmol por grama de biopolímero, e que equivale $0,39 \pm 0,01$ mmol de etilenodiamina por grama de biopolímero. Estes resultados confirmam que a reação entre a celulose e o etilenodiamina foi eficiente.

Embora haja na literatura trabalhos publicados relacionados com a reação da celulose com etilenodiamina, em que a quantidade de nitrogênio incorporado a superfície da celulose é maior do que o valor apresentado neste trabalho (da Silva Filho et al., 2013d; da Silva Filho et al., 2010; da Silva Filho et al., 2006), nossa rota de síntese é bem mais interessante por dois pontos principais, ela é ambientalmente e economicamente mais viável do que nos trabalhos citados acima, já que nestes trabalhos, utiliza-se uma reação intermediária (halogenação) através da cloração da celulose, a fim de aumentar a reatividade das hidroxilas da celulose, no entanto, o reagente utilizado nesta etapa (cloreto de tionila) é um reagente tóxico, bastante caro e o produto gerado (celulose clorada), também, pode afetar o meio ambiente, o que torna esta reação menos viável.

Tabela 1- Porcentagem de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) do biopolímero, e respectivos números de mols do biopolímero puro e CN.

Elemento	Biopolímero Puro		Biopolímero CN	
	%	mmol g ⁻¹	%	mmol g ⁻¹
C	$41,57 \pm 0,15$	$34,64 \pm 0,12$	$41,54 \pm 0,02$	$34,62 \pm 0,01$
H	$6,26 \pm 0,10$	$62,16 \pm 0,10$	$6,74 \pm 0,08$	$66,93 \pm 0,08$
N	-	-	$1,10 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,02$

A espectroscopia de infravermelho (FTIR) é uma rica fonte de informação para a avaliação qualitativa dos grupos incorporados na celulose e pode confirmar a modificação na superfície dos biopolímeros modificados (Silva et al., 2013). O espectro da celulose pura é mostrado na Figura 3 (a), onde se pode observar a presença de grupos O-H devido a banda em 3413 cm^{-1} , que esta relacionada com as vibrações de alongamento dos grupos O-H do anel. Outra importante vibração presente no espectro da celulose pura ocorre em cerca de 2898 cm^{-1} , esta vibração esta relacionada as vibrações de alongamento dos grupos C-H. A banda em 1642 cm^{-1} corresponde a

vibração de deformação dos grupos O-H primários e secundários presentes na estrutura da celulose. A região entre 1500 cm^{-1} e 1200 cm^{-1} , mostra a presença de bandas que, também, correspondem a deformação de grupos O-H primários e secundários. Já na região entre $1200\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, ocorrem as vibrações de alongamento dos grupos alcoólicos (C-O). Por fim, as bandas presentes abaixo de 1000 cm^{-1} são atribuídos às absorções de grupos alcoólicos (Bezerra et al., 2014b; Silva et al., 2015; Silva et al., 2013).

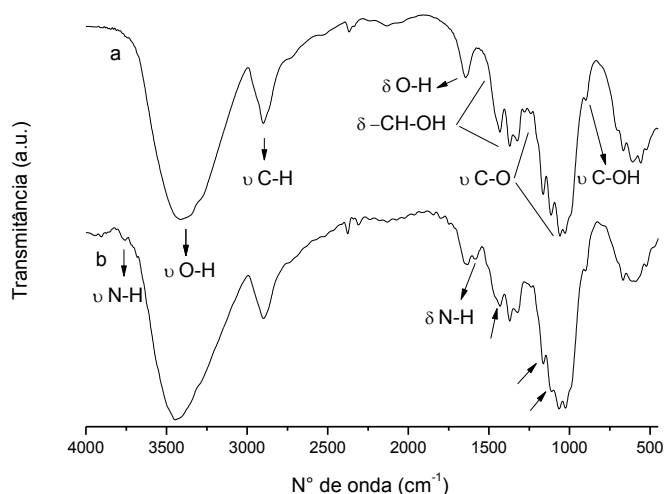
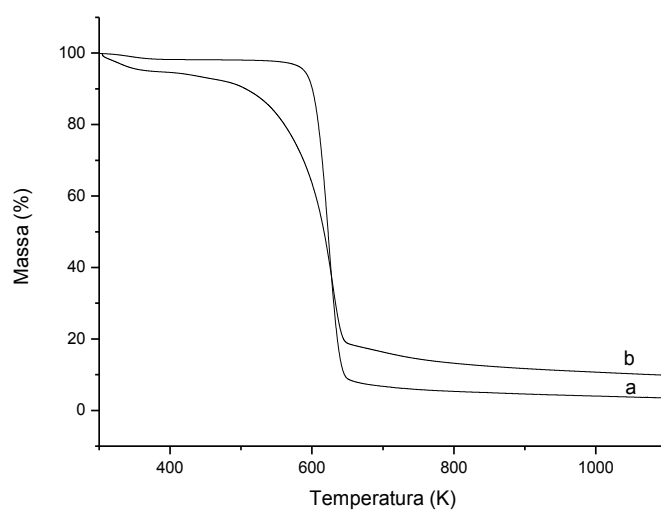


Figura 3 - FTIR da celulose pura (a) e celulose modificada (b).

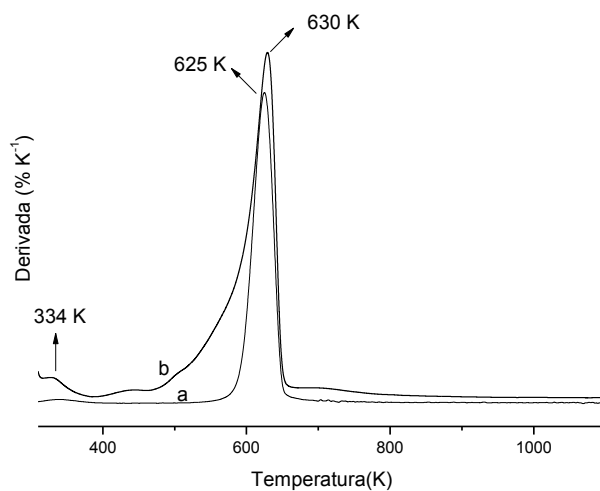
O FTIR do biopolímero CN (Figura 3(b)) apresenta várias bandas de absorções semelhantes as do biopolímero puro, tendo em vista que as hidroxilas, presentes na celulose, apresentam regiões de absorções intensas semelhantes ao dos grupos amino incorporados, logo, essas bandas se sobrepõem, dificultando assim, a visualização das bandas de absorções referentes aos grupos amino. Apesar disso, alterações significativas após a modificação da celulose com etilenodiamina são observadas, como o aparecimento de duas bandas, uma em aproximadamente 3764 cm^{-1} , relacionada ao estiramento N-H em aminas primárias e outra em 1575 cm^{-1} , correspondente a deformação N-H em aminas primarias. Assim como, observa-se que ocorrem diminuições nas intensidades das bandas em 1430 cm^{-1} , 1157 cm^{-1} e 1108 cm^{-1} , isto ocorre devido a redução do número de vibrações O-H, ocorridas pelas substituições dos

grupos OH pelos grupos amino após a modificação química (Pavia, Lampman, Kriz & Vyvyan, 2009; da Silva Filho et al., 2013d).

As curvas termogravimétricas (TG) da celulose pura (a) e da celulose modificada (b) são mostradas na Figura 4 (I) e as derivadas das curvas (DTG) estão na Figura 4 (II). Para a celulose pura, a curva mostra um único evento de decomposição entre as temperaturas de 574 K e 649 K, o que corresponde a uma perda de massa de 88,90%, e com temperatura máxima de decomposição de 625 K. Este evento está relacionado com a decomposição da celulose. Entretanto, há uma perda de massa de 1,47%, no intervalo de temperatura de 315 K e 377 K, correspondente a água fisicamente adsorvida na superfície da celulose. Além disso, observa-se que a celulose não é completamente decomposta nas temperaturas descritas acima, tendo em vista que, até a temperatura de 1100 K, há, aproximadamente, 3,37% de resíduo remanescente (Bezerra et al., 2014b; Silva et al., 2015; da Silva Filho et al., 2013d). A curva de TG, do biopolímero modificado, apresentou dois eventos de decomposição. O primeiro é observado entre as temperaturas de 304 K e 364 K, com uma perda de massa de 4,45%, apresentando uma temperatura máxima de decomposição de 334 K, e que está relacionado a água fisicamente adsorvida na superfície do biopolímero. Já o segundo evento de decomposição ocorre entre as temperaturas de 456 K e 651 K, correspondente a uma perda de massa de 74,31%, com a temperatura máxima de decomposição de 630 K, e que se relaciona a decomposição do biopolímero modificado, ou seja, decomposição dos grupos amino e da estrutura da celulose (Silva et al., 2013d; da Silva Filho et al., 2006).



(I)



(II)

Figura 4 - Gráficos de TG (I) e DTG (II) da celulose pura (a) e celulose modificada (b).

Estes resultados indicam que o biopolímero CN é mais estável que o biopolímero puro em temperaturas acima de 630 K. Em outras palavras, a imobilização dos grupos amino, na superfície da celulose, torna o biopolímero mais estável termicamente e, por conseguinte, observa-se uma menor perda de massa nas temperaturas acima de 630 K (da Silva Filho et al., 2013d).

As curvas de DSC (Figura 5) corroboram para a alteração da estabilidade térmica da celulose após a modificação química. A DSC da celulose pura apresenta um pico endotérmico em 620 K, associado com o mesmo evento da TG (decomposição da celulose). Na DSC da celulose modificada se observa, também, um pico endotérmico, associado a decomposição da celulose incorporada com os grupos aminos, no entanto, este pico esta em uma temperatura (633 K) maior do que da celulose pura, confirmando, assim, o aumento da estabilidade térmica da celulose modificada em relação a pura em temperaturas acima de 630 K.

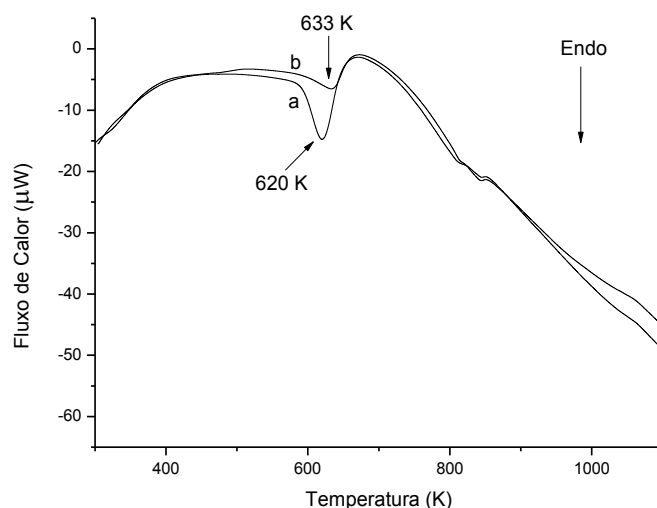
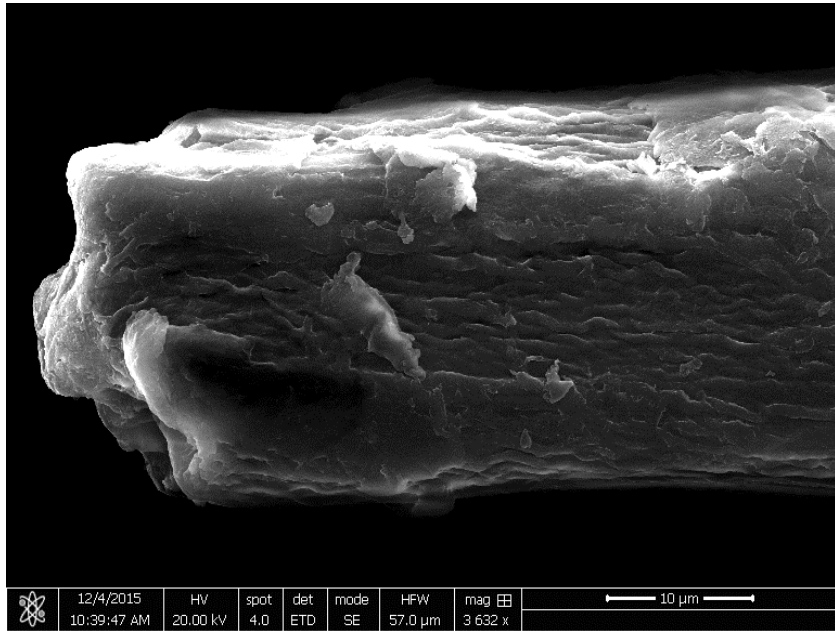
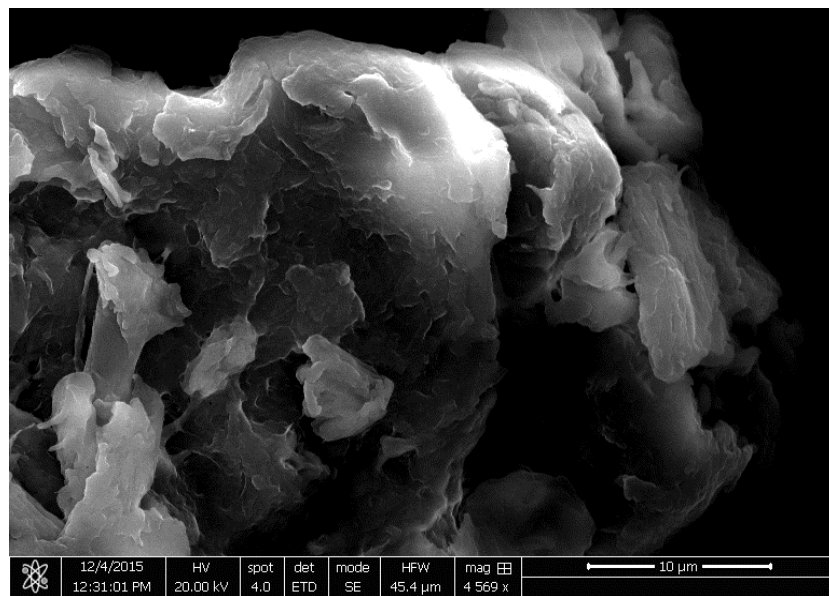


Figura 5 - DSC da celulose pura (a) e celulose modificada (b).

As imagens de MEV do biopolímero puro e CN são mostradas na Figura 6. Os MEVs dos biopolímeros puro e modificado mostram que estes biopolímeros apresentam uma morfologia heterogênea em suas superfícies. Estes resultados mostram que a modificação química da celulose com etilenodiamina não provoca alterações na morfologia da mesma.



(a)

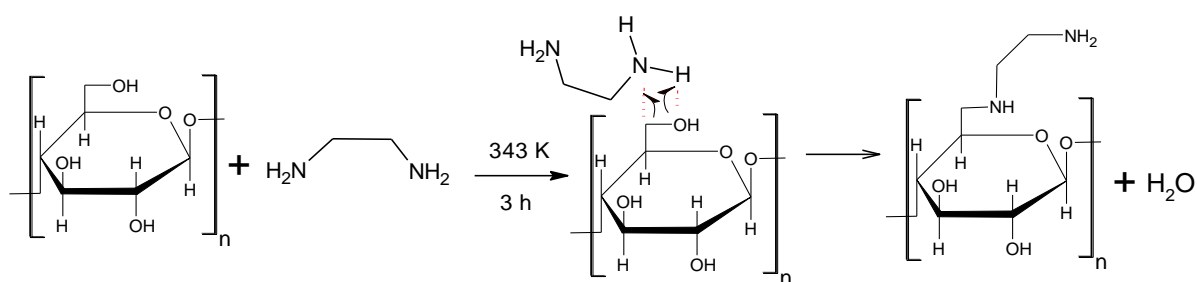


(b)

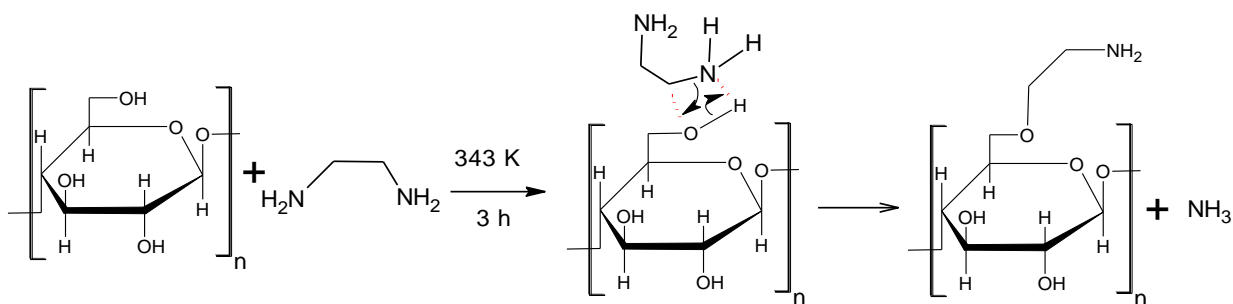
Figura 6 – Imagens de MEV do biopolímero puro (a) e biopolímero CN (b).

3.2 Mecanismo de reação e cálculos teóricos

A reação da celulose com etilenodiamina pode ocorrer principalmente de duas formas, gerando produtos diferentes. Esta reação ocorre de maneira concertada, ou seja, ela acontece em uma única etapa, ocorrendo simultaneamente a ruptura e a formação das ligações. A temperatura da reação e basicidade dos reagentes são os dois principais fatores que influenciam esta reação. A temperatura fornece energia ao sistema para que ocorra a conversação de reagentes em produtos, ou seja, a temperatura ajuda no rompimento da barreira reagentes/produtos. A basicidade dos reagentes, celulose (álcool) e etilenodiamina (amina), é bastante importante para se determinar quais produtos são formados. A proposta de mecanismo A (Figura 7), baseia-se na interação da hidroxila da celulose do C6 (já que esta hidroxila é o mais reativa da celulose) com o hidrogênio dos grupos amino da etilenodiamina, ocorrendo a liberação de água e a formação da celulose modificada com dois grupos aminos incorporados em sua estrutura. No entanto, como as aminas (etilenodiamina) são mais básicas do que os álcoois (celulose) (McMurry, 2008), a maior tendência é que o nitrogênio dos grupos amino do etilenodiamina interaja com o hidrogênio das hidroxilas do C6 da celulose, liberando amônia e formando a celulose com um grupo amino incorporado em sua superfície, como mostra a Figura 7 Proposta B.



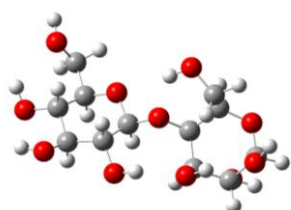
Proposta A



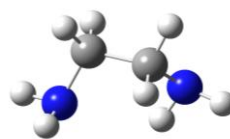
Proposta B

Figura 7 – Mecanismos de reações propostos para a reação da celulose com etilenodiamina e seus possíveis produtos formados.

Para se determinar qual mecanismo de reação proposto (proposta A e B) é o mais estável e favorável para esta reação, foram realizados cálculos computacionais (DFT, QST3 e IRC). A Figura 8 mostra as geometrias obtidas para reagentes, estados de transição e produtos.



(a)



(b)

Reagentes



TS_A



P_A

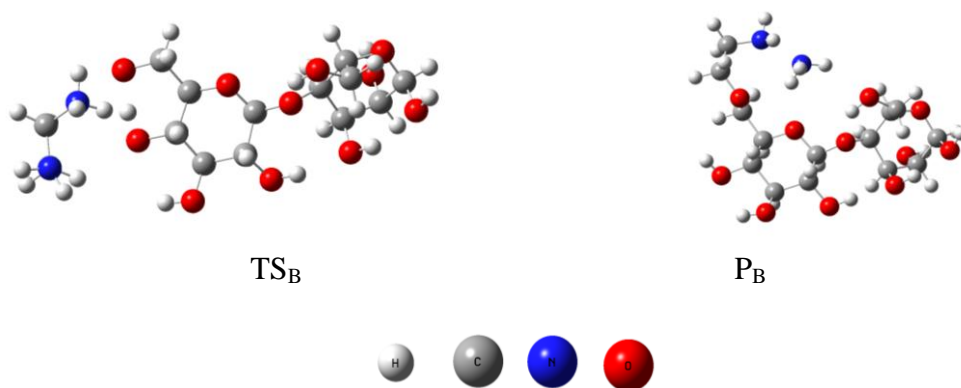


Figura 8 – Dímero da celulose (a), etilenodiamina (b), estados de transição (TS_A e TS_B) e produtos (P_A e P_B).

Os perfis de energia para os dois mecanismos propostos são apresentados na Figura 9. Os cálculos computacionais suportam bem os dois mecanismos propostos. De início, pode-se observar que os produtos gerados, pelos dois mecanismos, são mais estáveis do que os reagentes antes da reação iniciar, onde P_A é $-17,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável do que os reagentes e P_B é $-10,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que os reagentes, o que ratifica que esta reação tem tendência a acontecer. Outro fato importante é que, esta reação necessita de energia, ou seja, calor para que a mesma supere as barreiras de energia reagentes/produtos e possa acontecer. Por isso que a reação experimental foi colocada sob influência de temperatura. O produto (P_A) é aproximadamente 7 kcal mol^{-1} mais estável do que o produto (P_B). No entanto, neste caso quem define o caminho mais favorável é a cinética, devido a uma barreira mais baixa, apontando para o mecanismo B como o mais provável de acontecer. A diferença energética entre as barreiras é de quase 50 kcal mol^{-1} . Se não considerarmos os sub-produtos (água-proposta A e amônia-proposta B) formados, na reação etilenodiamina e dímero da celulose, o produto B é cerca de $12\,500 \text{ kcal mol}^{-1}$ vezes mais estável do que o análogo formado na proposta A. Este resultado é bastante interessante, porque pode justificar a dificuldade da interação que leva a um alto patamar de energia para o TS_A , mostrando que de fato a proposta B, sem dúvidas, é a mais plausível dentre as duas alternativas propostas.

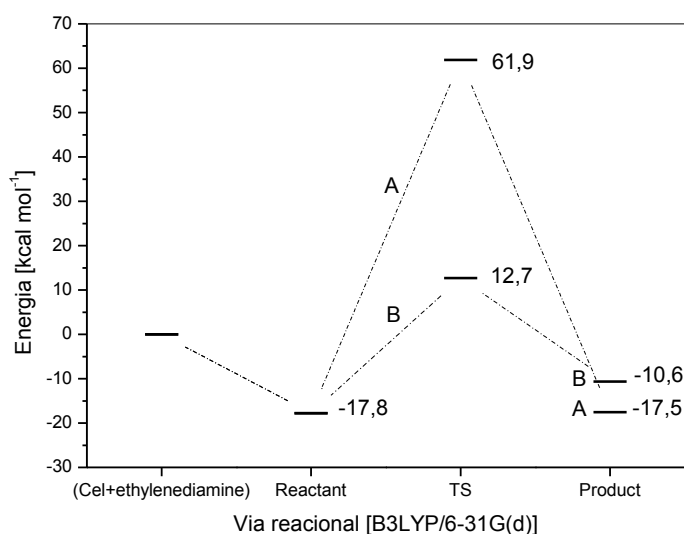


Figura 9 – Perfil de energia para a reação da celulose com etilenodiamina.

Apesar da etilenodiamina ser um ligante bidentado, a distância de quase 6 Å entre os dois sítios de reação (Cel-CH₂OH) no dímero estudado sugere que ocorra apenas uma única coordenação, pois a distância dos grupos (-NH) no etilenodiamina não passam de 3 Å. Os cálculos de frequência apontaram apenas uma única frequência imaginária para os máximos encontrados via QST3, e os cálculos IRC (Figura 10) também mostraram um bom comportamento para os caminhos de reação.

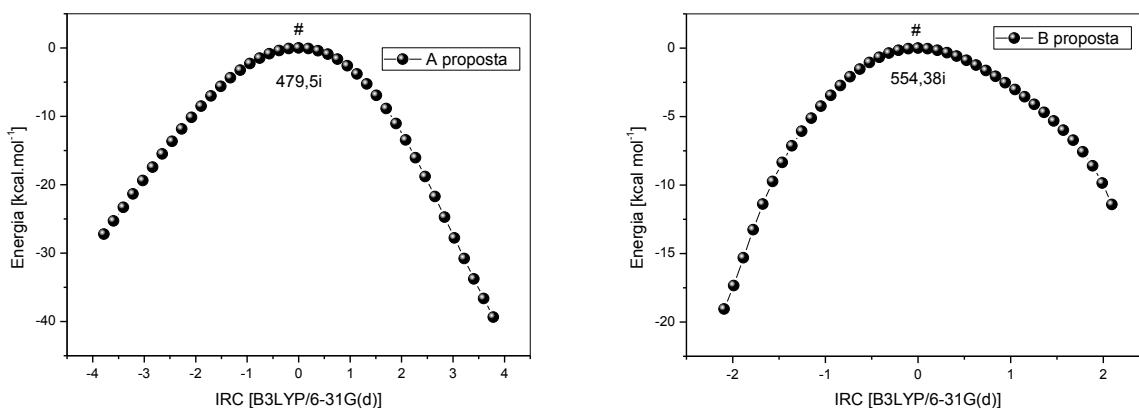


Figura 10 – IRC para a reação da celulose com etilenodiamina, caminho (a) e caminho (b).

3.3 Ensaios de adsorção

3.3.1 Ponto de carga zero (pH_{pzc})

A Figura 11 mostra o gráfico do potencial de carga zero, pH_{pzc} , do biopolímero CN, este gráfico mostra como o pH do meio afeta a superfície do adsorvente (Alencar et al., 2014; Silva et al., 2013). Pelo gráfico, observa-se que, em baixos pHs, a superfície do biopolímero retém pequenas quantidade de prótons do meio aquoso, onde a medida que o pH aumenta, esta quantidade de retenção aumenta até o pH_i 4, ou seja, o pH_f do meio aquoso será maior que o pH_i . A partir do pH_i 5, esta retenção vai diminuindo com o pH do meio até, aproximadamente, o pH 8,40, onde as cargas negativas e positivas são equivalentes. Acima do pH 8,40, a superfície do biopolímero começa a liberar prótons para a solução, sendo que, esta liberação aumenta com o aumento do pH do meio até o pH_i 10, isto indica que a presença do biopolímero no meio aquoso faz com que o pH_f seja menor que o pH_i . Após este ponto (pH 11) a retenção de prótons diminui. Este resultado mostra que o pH do meio tem influência sobre a superfície do biopolímero CN, ou seja, que os íons presente na solução (H^+ ou OH^-) podem interagir com os sítios ativos do biopolímero CN, mudando, assim, o balanço de carga deste biomaterial (Bezerra et al., 2016). Este resultado também mostra que, a incorporação dos grupos amino na superfície da celulose, modificou o gráfico do pH_{pzc} do biopolímero CN em relação ao biopolímero puro em vários pHs. Esta alteração pode ser observada quando se compara o gráfico do pH_{pzc} da celulose pura, estudos presentes na literatura já mostram este resultado (Bezerra et al., 2016; Silva et al., 2015) com gráfico do pH_{pzc} da celulose modificada presente neste estudo. Isto ratifica a presença dos grupos amino na superfície da celulose após a modificação química e, também indica que estes grupos alteram as propriedades relacionadas a adsorção do adsorvente.

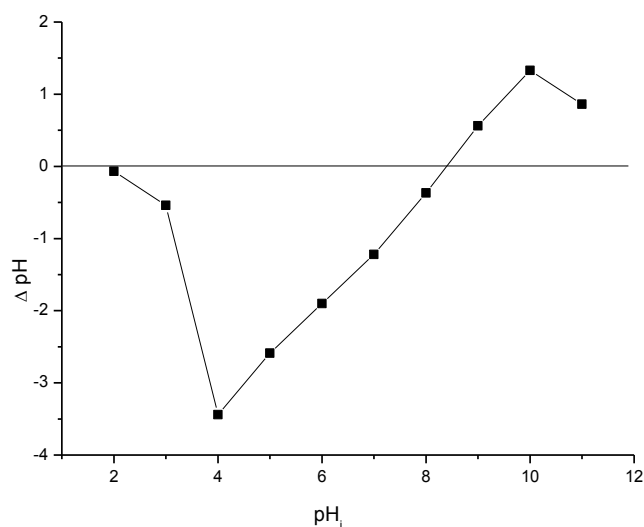


Figura 11 – Figura do ponto de carga zero do biopolímero CN.

3.3.2 Estudo do tempo

A cinética de adsorção é uma das mais importantes características que governam a taxa de adsorção do soluto, e que determina a eficiência de adsorção do adsorvente (Fathi, Asfaram, & Farhangi, 2015). A Figura 12 descreve o comportamento da adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN em função do tempo. Por este gráfico, pode-se observar que depois dos 300 min de contato entre o fármaco e o biopolímero, a quantidade de AMI adsorvida se tornou substancialmente constante, com adsorção máxima de $q_e = 57,31 \pm 1,00 \text{ mg g}^{-1}$. Isto indica que, após o tempo de 300 min não há mais sítios ativos disponíveis no biopolímero que possam interagir com as moléculas do fármaco, pois todos os sítios ativos já estão ocupados pelas moléculas do fármaco, não permitindo mais a adsorção da AMI mesmo que se aumente o tempo de contato do processo adsorptivo, sendo constatado o equilíbrio de saturação do sistema.

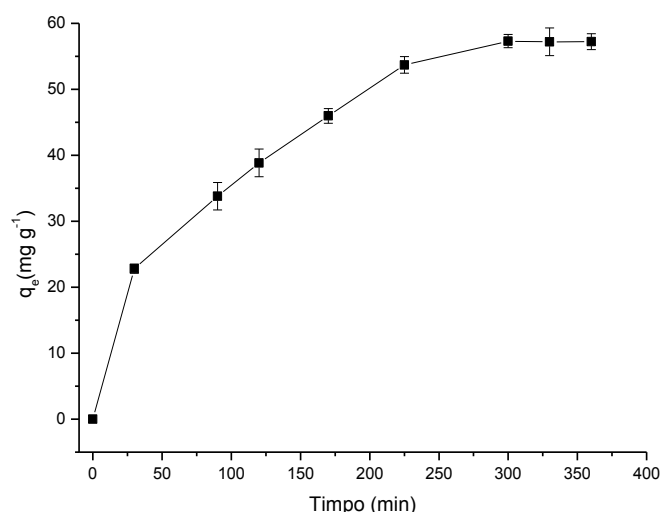


Figura 12 – Efeito do tempo de contato na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.

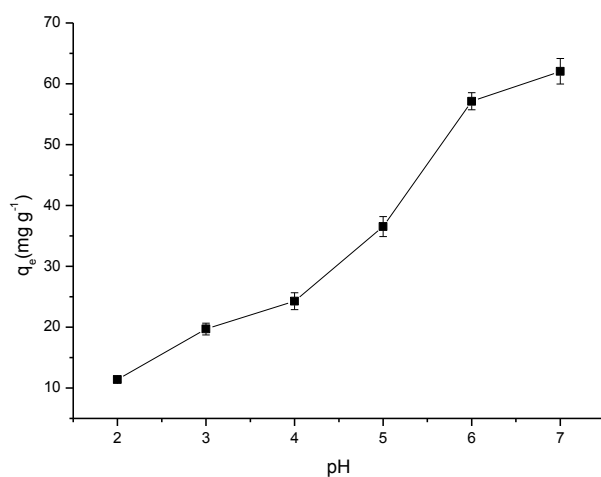
Os dados experimentais da cinética de adsorção foram ajustados aos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. Os parâmetros cinéticos obtidos para ambos os modelos podem ser vistos na Tabela 2, onde se observar que o modelo cinético que mais se ajustou o processo de adsorção foi o de pseudo-segunda ordem, pois este apresentou um maior coeficiente de correlação ($R^2 = 0,9854$) e o $q_{e(cal)}$ mais próximo do $q_{e(exp)}$. A melhor correlação para o sistema fornecido pelo o modelo de pseudo-segunda ordem sugere que a reação que ocorre na superfície do adsorvente é a etapa que controla a velocidade da adsorção, sendo que esta quimissorção ocorre envolvendo forças de valência através do compartilhamento ou troca de elétrons entre o adsorvente e o adsorbato (Chakraborty, Chowdhury, & das Saha, 2011; Chang, Chu, Tsai, & Chiu, 2006; Sirvio, Hasa, Leiviska, Liimatainen, & Hormi, 2016).

Tabela 2- Parâmetros cinéticos obtidos com a equação de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN na temperatura de 298 K, e em pH natural.

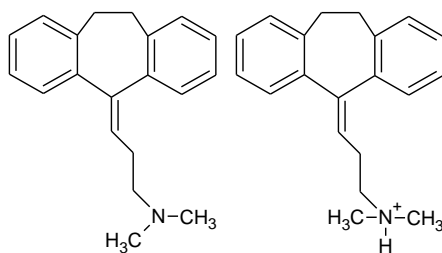
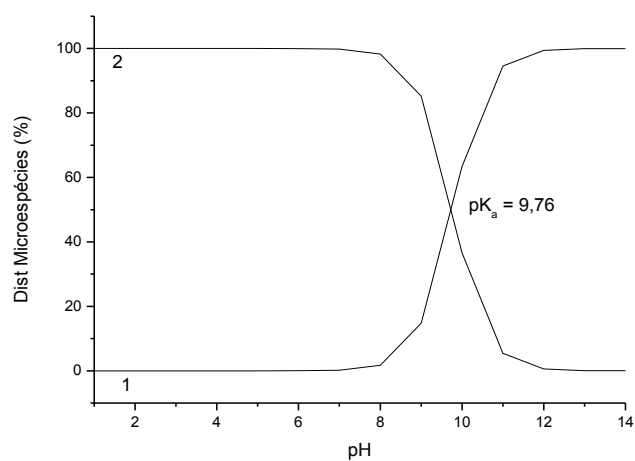
Modelo	Parâmetros	Biopolímero CN
Pseudo-primeira ordem	K_1	0,0187 (min^{-1})
	$q_{e(\text{cal})}$	108,40 (mg g^{-1})
	R^2	0,9183
Pseudo-segunda Ordem	K_2	0,0002 ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$)
	$q_{e(\text{cal})}$	71,8907 (mg g^{-1})
	R^2	0,9854
	h	0,8288 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$)
Difusão intrapartícula	K_{id}	3,0540 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/2}$)
	C	3,9814 (mg g^{-1})
	R^2	0,9736

3.3.3 Estudo do pH

O biopolímero CN foi aplicado a ensaios de adsorção da AMI variando o pH, para se determinar o pH de adsorção máxima e o comportamento do processo de adsorção em relação a variação do pH. Pela Figura 13 (I), observa-se que a medida que o pH aumenta ocorre o aumento na quantidade de AMI adsorvida pelo biopolímero CN, com uma adsorção máxima de $q_e = 62,06 \pm 2,10 \text{ mg g}^{-1}$ no pH 7. Este comportamento pode ser explicado pelas interações que podem ocorrer entre o fármaco e o biopolímero CN. O fármaco apresenta um $pK_a = 9,76$ (os valores do pK_a e as distribuições das microespécies do fármaco e do biopolímero foram obtidos usando o software MarvinSketch 4/15/13), o que mostra que em pHs abaixo do pK_a existe a predominância da microespécie da AMI com o grupo amino protonado, como mostra a Figura 13 (II). Sendo assim, em todos os pHs estudados (pH 2 ao pH 7) o fármaco se encontra protonado, ou seja, com carga positiva.



(I)



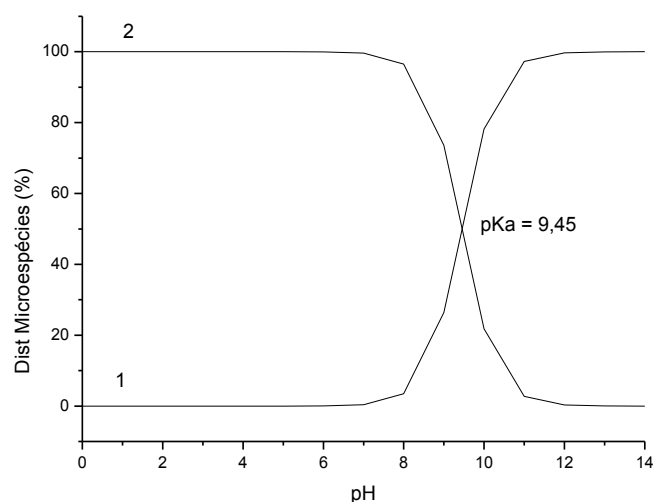
(1)

(2)

(II)

Figura 13 – (I) Efeito do pH na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN. (II) Distribuição das microespécies da AMI em diferentes pHs.

O biopolímero CN que apresenta, também, um grupo amino em sua estrutura, que lhe confere um $pK_a = 9,45$, onde este biopolímero apresenta a predominância da microespécie protonada em valores de pH abaixo do seu pK_a , conforme mostra a Figura 14 (I). Diante disso, pode-se observar que o processo de adsorção da AMI na superfície do biopolímero CN ocorre devido as interações de hidrogênio que podem ser formadas entre os grupos amino de ambos os componentes, como é mostrado na Figura 14 (II) (1). Portanto, o aumento da adsorção ocasionado pelo aumento do pH, pode ser explicado pela o excesso de íons H^+ em baixos pHs, ou seja, em baixos valores de pHs, há um grande quantidade de íons H^+ , estes íons podem interagir com os sítios ativos do biopolímero (o pH_{pzc} comprovou que os íons, H^+ ou OH^- , do meio aquoso podem interagir com a superfície do biopolímero CN), já que eles são menores do que as moléculas do fármaco, protonando, assim, o biopolímero CN (Figura 14 (II) (2)). Portanto, em baixos valores de pHs, tanto o fármaco com o biopolímero estão com cargas positivas, que irá promover uma repulsão eletrostática entre eles, dificultando a adsorção. A medida que o pH aumenta, ocorre a diminuição da quantidade de íons H^+ , e, conseqüentemente, diminui-se a protonação do biopolímero, facilitando a adsorção do fármaco na superfície do mesmo (Bezerra et al., 2016; Bezerra et al., 2014a; Bezerra et al., 2014b; Oshima et al., 2011).



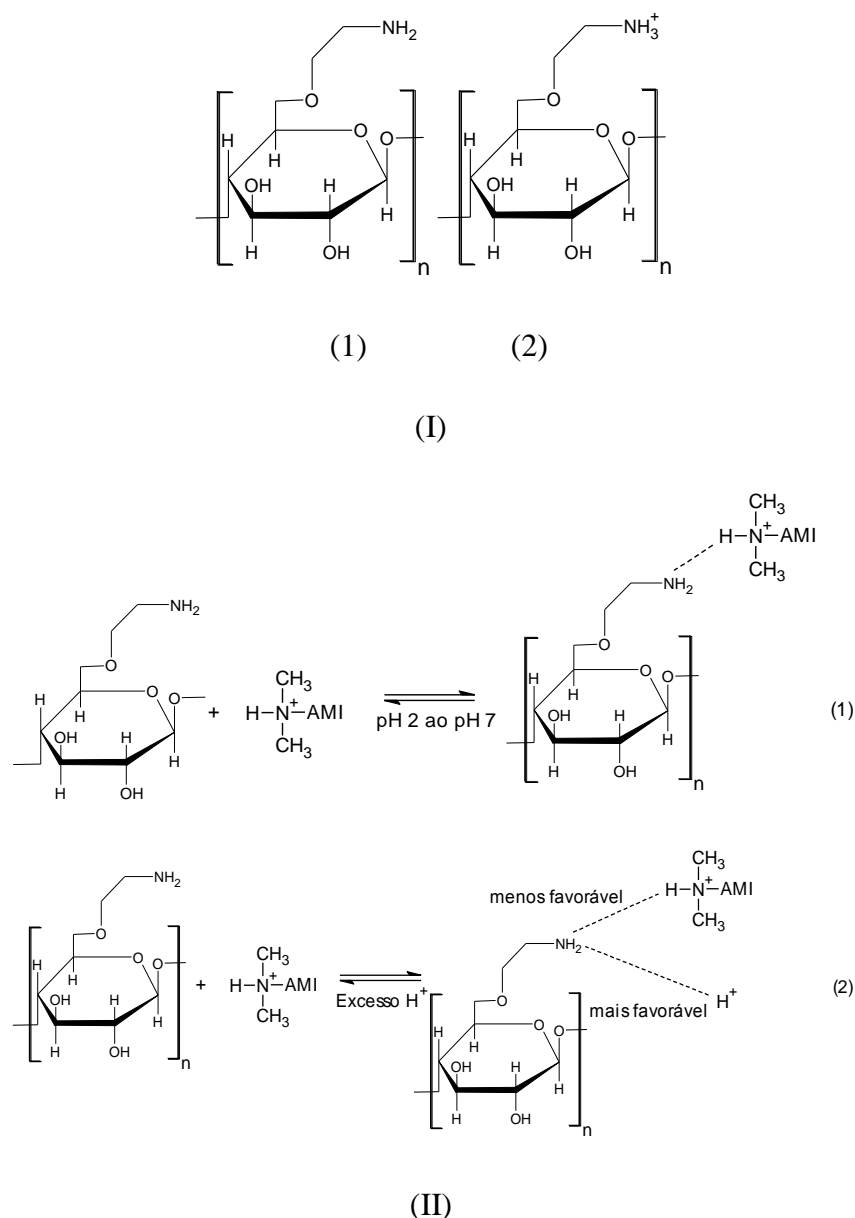


Figura 14 - (I) Distribuição das microespécies do biopolímero CN no diferentes pHs. (II) Proposta de mecanismo da adsorção da AMI no biopolímero CN.

O biopolímero CN apresentou mais eficiência na adsorção do fármaco AMI em meio aquoso do que o biopolímero puro. Um estudo da literatura relatou que a celulose pura apresentou uma capacidade máxima de adsorção de $q_e = 20,23 \pm 0,80 \text{ mg g}^{-1}$, em pH 5 e na temperatura de 298 K (Bezerra et al., 2014b). Assim, a incorporação dos grupos amino na celulose promoveu um aumento na capacidade máxima de adsorção de 206,77% (biopolímero CN: $q_e = 62,06 \pm 2,10 \text{ mg g}^{-1}$, em pH 7 e temperatura de 298 K). além disso, em todos os pHs estudados o biopolímero modificado apresentou uma

capacidade de adsorção maior do que o biopolímero puro, o que mostra e corrobora que o biopolímero CN é um adsorvente mais eficaz do que o biopolímero puro.

3.3.4 Estudo da concentração e temperatura

As isotermas de adsorção fornecem dados físico-químicos fundamentais para avaliar a capacidade de adsorção de um adsorvente (Saleh, Haladu, & Ali, 2015). As isotermas obtidas para as três temperaturas estudadas (298 K, 308 K e 318 K) podem ser vistas na Figura 15. Pelos gráficos, observa-se que a temperatura influenciou o processo de adsorção, já que a medida que ela aumentou ocorreu o aumento na capacidade de adsorção do fármaco AMI pelo biopolímero CN. Outro fator, importante, que influenciou o processo de adsorção foi a concentração da solução do fármaco. A medida que a concentração da solução do fármaco aumentou ocorreu o aumento na quantidade de fármaco adsorvida pelo adsorvente, com uma adsorção máxima de $87,66 \pm 0,60 \text{ mg g}^{-1}$, $99,99 \pm 2,50 \text{ mg g}^{-1}$ e $107,07 \pm 1,43 \text{ mg g}^{-1}$ nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, respectivamente.

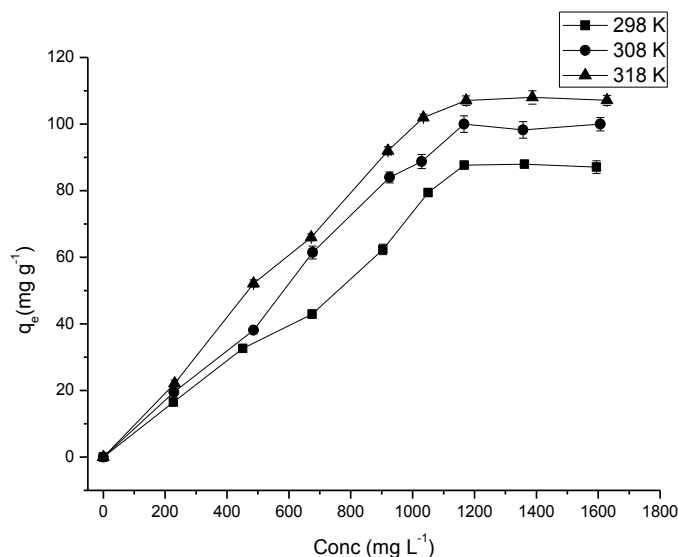


Figura 15 – Efeito da concentração e temperatura na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.

Neste estudo, os dados experimentais das isotermas foram processados de acordo com os modelos de Langmuir, Freundlich e Temkin, e os resultados são mostrados na Tabela 3. Através dos valores do coeficiente de correlação, R^2 , o modelo de isoterma, nas temperaturas de 298 K e 308 K, que apresentou o melhor ajuste para a adsorção foi o de Freundlich ($R^2 = 0,9691$ a 298 K e $R^2 = 0,9543$ a 308 K), enquanto que para a temperatura de 318 K o modelo que mais se ajustou ao processo de adsorção foi o de Temkin ($R^2 = 0,9534$ a 318 K). O modelo de Freundlich assume que a energia de superfície do adsorvente é heterogênea. Este modelo supõe que os locais de ligações mais fortes são ocupados primeiro e que a força de ligação diminui com o aumento do grau de ocupação do local (Alshehri, Naushad, Ahamad, Alothman, & Aldalbahi, 2014). O valor de $n > 1$ representa uma adsorção favorável. O valor de $1/n < 1$ indica uma adsorção normal (Saleh et al., 2015). Já o modelo de Temkin contém um fator que leva em consideração as interações adsorvente-adsorbato. Sugerindo que por causa dessas interações o calor de adsorção de todas as moléculas diminui linearmente a medida que a superfície do adsorvente é coberta (Alshehri et al., 2014; Yilmaz, Ozdemir, & Piskin, 2015).

Tabela 3- Parâmetros obtidos com os modelos de isotermas de Langmuir, Freundlich e Temkin para adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN nas temperaturas de 298 K, 308 K e 318 K, no pH 7 e tempo de saturação de 300 min.

Modelo	Parâmetros	Biopolímero CN
T= 298 K		
Langmuir	$q_{máx}$	482,8049 (mg g ⁻¹)
	B	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,1903
	R_L	0,8431
Freundlich	N	1,0802
	K_f	0,1118 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9691
Temkin	n_T	0,0239
	K_T	0,0055 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9144
T= 308 K		
Langmuir	$q_{máx}$	416,6667 (mg g ⁻¹)
	B	0,0002 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,2997
	R_L	0,8053
Freundlich	N	1,0995
	K_f	0,1483 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9543
Temkin	n_T	0,0211
	K_T	0,0059 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9430
T= 318 K		
Langmuir	$q_{máx}$	303,0303 (mg g ⁻¹)
	B	0,0004 (L mg ⁻¹)
	R^2	0,5654
	R_L	0,6747
Freundlich	N	1,1815
	K_f	0,2544 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9391
Temkin	n_T	0,0204
	K_T	0,0066 (L g ⁻¹)
	R^2	0,9543

A fim de estudar a viabilidade do processo de adsorção e o potencial de aplicação do adsorvente, os parâmetros termodinâmicos foram calculados (Cheng, Ye, Sun, Wu, & Li, 2015). Os parâmetros termodinâmicos (ΔH° , ΔS° e ΔG°) obtidos a partir dos dados experimentais são mostrados na Tabela 4. O valor positivo do ΔH° indica que o processo de adsorção é endotérmico. A magnitude do valor do ΔH° mostra se o processo de adsorção é uma fissorção (2,1-20,9 kJ mol⁻¹) ou quimissorção (80-200 kJ mol⁻¹), sendo assim, pelo valor de ΔH° (7,7095 kJ mol⁻¹) se observar que a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN é uma fissorção (Wan, Chen, Liu, Liu, & Dong, 2015). O valor positivo do ΔS° mostra que ocorreu um aumento na aleatoriedade na

interface sólido/líquido durante o processo de adsorção da AMI (Saleh, et al., 2015; Wan et al., 2015). Os valores positivos do ΔG° refletem a natureza não-espontânea do processo de adsorção da AMI nas temperaturas estudadas. Além disso, observa-se que a medida que ocorre o aumento da temperatura ocorre a diminuição do valor do ΔG° , ou seja, ocorre o aumento da espontaneidade do processo de adsorção. Isto indica que a adsorção se torna mais favorável a temperaturas mais altas, e, conseqüentemente, o aumento da temperatura faz com que ocorra o aumento na quantidade de fármaco adsorvido pelo biopolímero CN (Ahmad & Alrozi, 2011; Saleh et al., 2015).

Tabela 4- Parâmetros termodinâmicos para a adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.

Biopolímero	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)		
			298 K	308 K	318 K
CN	7,7094	4,4285	6,3897	6,3454	6,3011

3.3.5 Força iônica

Para se verificar se a presença de íons em solução influenciaria no processo de adsorção do fármaco no biopolímero CN, foram realizados ensaios de adsorção variando a concentração de NaCl (força iônica) da solução, conforme mostra a Figura 16. Pelo gráfico, pode-se observar que o aumento da concentração de NaCl não provocou alterações significativas na adsorção do fármaco pelo biopolímero CN, sendo verificado que apenas na concentração de 1,0 mol L⁻¹ de NaCl ocorreu uma pequena diminuição na quantidade de fármaco adsorvida no biopolímero CN. Este resultado mostra que os íons Na⁺ tem influência mínima na adsorção do fármaco no biopolímero CN, sendo que a pequena diminuição na adsorção que ocorre na solução de maior concentração de NaCl acontece devido ao aumento das interações hidrofóbicas, das moléculas de AMI, ocasionadas pelo aumento da resistência iônica da solução, estas interações ultrapassam as interações repulsivas eletrostáticas, e favorecem a agregação

da droga impedindo assim, a interação da AMI com o biopolímero. Estes resultados confirmam que as interações predominantes na adsorção da AMI pelo biopolímero CN são as interações de hidrogênio (Bezerra et al., 2016; Chang et al., 2014; Tsai et al., 2016).

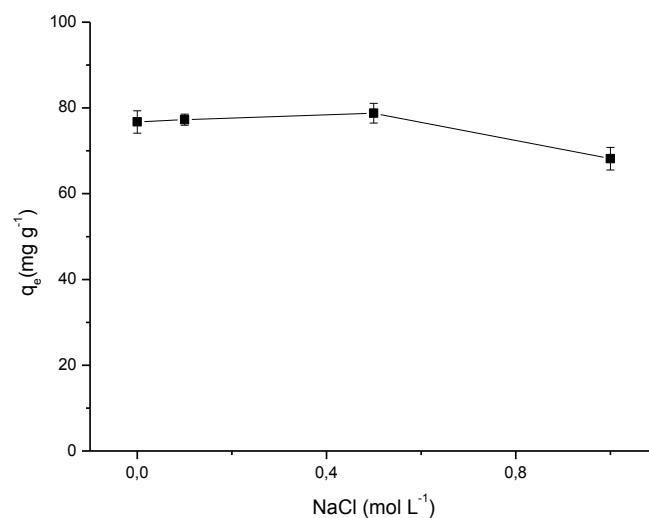


Figura 16 – Efeito da concentração de NaCl na adsorção do fármaco AMI no biopolímero CN.

3.4 Dessorção

O estudo da capacidade de dessorção de um biopolímero é de extrema importância, pois mostra se um determinado adsorvente pode ser utilizado como matriz para a aplicação na recuperação de fármacos. A Figura 17 mostra a quantidade de AMI desorvida pelo biopolímero CN em função do pH da solução. Pelo gráfico, pode-se observar que a medida que o pH aumenta, ocorre a diminuição na quantidade de fármaco liberada pelo biopolímero, sendo que a quantidade máxima de fármaco liberada ocorre no pH 2 (%D = 29,90 ± 0,51%). Sendo assim, este resultado indica que a liberação da AMI, para o meio aquoso, pelo biopolímero CN é baseada no pKa do bioadsorvente. Quando o valor do pH do meio aquoso é menor que o valor do pKa do bioadsorvente, este apresenta a tendência a ser protonado. Logo, quanto menor o valor do pH do meio aquoso, maior será a tendência dos grupos amino do biopolímero CN

($pK_a = 9,45$) serem protonados pelos íons H^+ do meio, fazendo, assim, que ocorra a troca do fármaco da superfície do biopolímero pelos íons H^+ (Bezerra et al., 2016).

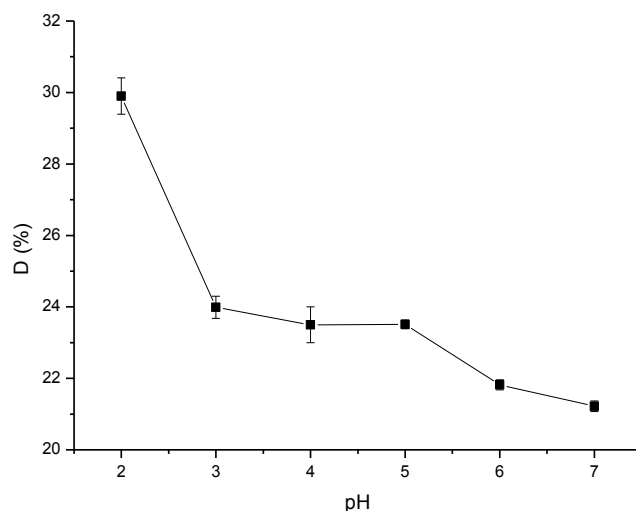


Figura 17 – Efeito da variação do pH da solução na desorção do fármaco AMI pelo biopolímero CN.

Na Figura 18, o gráfico da variação do tempo no processo de desorção do fármaco a partir do biopolímero CN, mostra que a medida que aumenta o tempo de contato entre o biopolímero e a solução, ocorre o aumento na quantidade de AMI liberada pelo adsorvente até o tempo de 30 min ($\%D = 30,96 \pm 0,18\%$), e a partir desse tempo não há mais aumento na quantidade de AMI liberada para a solução pelo biopolímero. Estes resultados mostram que o biopolímero CN é eficaz na sua utilização como matriz para a liberação do fármaco AMI, e, assim, pode ser utilizado tanto como um suporte para a recuperação deste fármaco, e outros fármacos semelhantes, como uma matriz para a liberação controlada de fármacos.

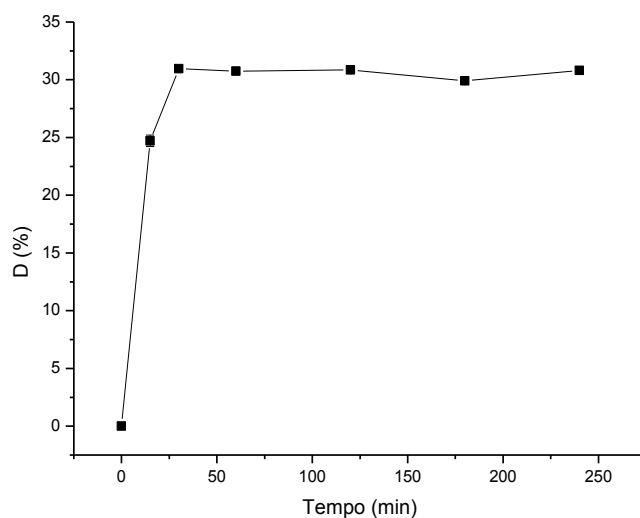


Figura 18 – Efeito da variação do tempo na dessorção do fármaco AMI pelo biopolímero CN.

3.5 Interação fármaco/biopolímero

Para se confirmar se realmente ocorre a adsorção da AMI na superfície do biopolímero CN, após os testes de adsorção, nas melhores condições (tempo de 300 min, pH 7, concentração da solução do fármaco de 1000 mg L^{-1} e temperatura 298 K), o sólido foi seco e caracterizado por TG/DTG/DSC. Pela TG/DTG do fármaco puro (Figura 19), tem-se três etapas no seu processo de decomposição. A primeira etapa ocorre com uma temperatura máxima de decomposição de 465 K. Esta etapa é referente ao início da decomposição do fármaco e ao processo de fusão do mesmo. O processo de fusão da AMI pode ser confirmado pelo gráfico de DSC (Figura 20 (III)), onde se observa um pico endotérmico em 468 K, relacionado a este processo de fusão (Boldvai, Gotz, & Kovács, 1983). A segunda etapa ocorre com uma perda de massa de 90,20%, entre as temperaturas de 480-574 K, e temperatura máxima de decomposição de 545 K. Esta etapa é referente a decomposição da AMI. Este evento pode ser observado na curva de DSC do fármaco, onde se tem um pico endotérmico em 564 K, referente, também, a decomposição da AMI. Por fim, a terceira etapa ocorre em temperaturas acima de 575 K, está etapa esta relacionada a decomposição completa da AMI (Abu-Eittah & Kamel, 2003; Chauvet & Masse, 1983).

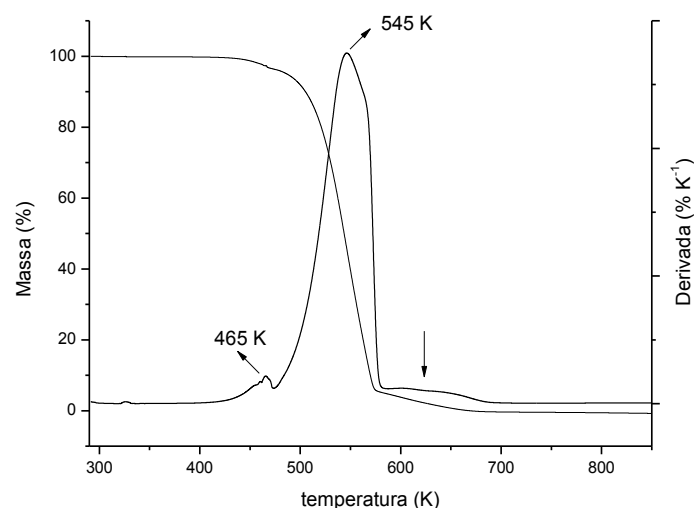
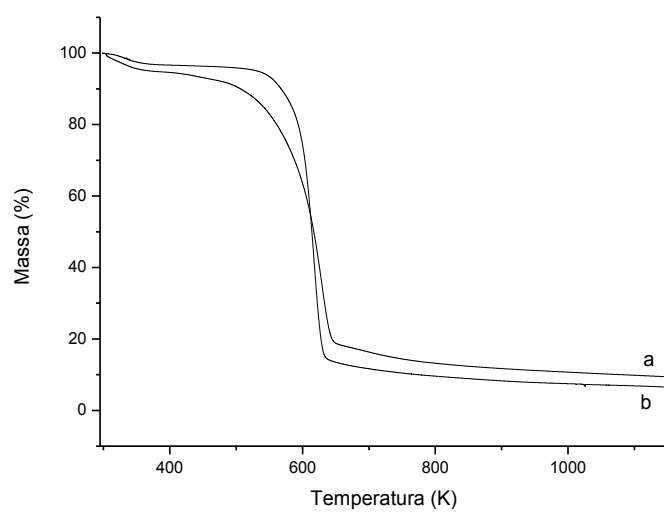
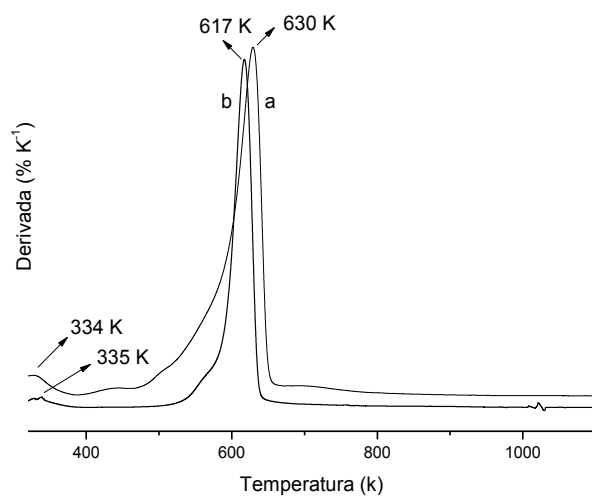


Figura 19 - Curvas de TG e DTG do fármaco AMI puro.

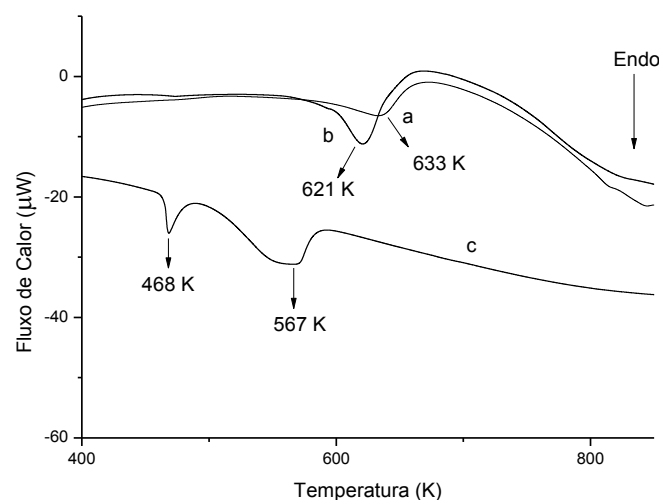
Nos gráficos de TG/DTG do biopolímero CN (Figura 20), pode-se observar que ocorreram mudanças significativas na estabilidade térmica do biopolímero, devido a presença do fármaco AMI na superfície do mesmo. Após a adsorção, observa-se os mesmos dois eventos do processo de adsorção do biopolímero CN antes da adsorção. No entanto, como a AMI esta adsorvida na superfície do biopolímero é possível observar alterações em termos de porcentagem de perda de massa e temperatura inicial de decomposição de cada etapa. Estas alterações mostram que a decomposição do fármaco ocorre entre as temperaturas de 520 K e 635 K, pois nessa faixa de temperatura é observado mudanças consideráveis na TG, além disso, o principal evento de decomposição do fármaco AMI acontece dentro deste intervalo, confirmado pela temperatura máxima de decomposição do fármaco (454 K) na DTG do fármaco. Por fim, a presença do fármaco na superfície do biopolímero CN é confirmada, também, pela DSC, onde se observa que ocorreu o deslocamento do pico endotérmico da temperatura de 633 K para 621 K. A temperatura de 621 K está relacionada com a decomposição tanto do fármaco, como do biopolímero CN. Diante disso, estes resultados confirmam que o biopolímero CN realmente adsorveu o fármaco AMI em sua superfície.



(I)



(II)



(III)

Figura 20 - (I) Curva termogravimétrica (TG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (II) Derivada da curva termogravimétrica (DTG) do biopolímero CSiN antes (a) e depois (b) da adsorção da AMI. (III) DSC do biopolímero CSiN antes (a), depois (b) da adsorção do fármaco AMI e do fármaco AMI puro (c).

4.0 Conclusões

A modificação da celulose com etilenodiamina, na ausência de solvente, foi realizada com sucesso. O produto sintetizado foi analisado por DRX, Análise Elementar, FTIR, TG/DSC e MEV, sendo que estas técnicas de caracterização confirmaram que a reação realmente aconteceu. Os cálculos teóricos de DFT, QST3 e IRC corroboraram para a efetividade da reação, além de mostrarem quais produtos formados neste reação são os mais estáveis. O biopolímero CN se mostrou eficiente na adsorção/dessorção do fármaco AMI de meio aquoso. O estudo do tempo mostrou que este processo de adsorção entra em equilíbrio de saturação em 300 min, e o modelo cinético que mais se ajustou à adsorção foi o modelo de pseudo-segunda ordem. O estudo do pH mostrou que a adsorção varia com a variação do pH do meio, sendo que a medida que o pH aumentava, ocorria o aumento na quantidade de fármaco adsorvida pelo biopolímero CN. Este estudo também mostrou que as interações de hidrogênio são as interações responsáveis pela a adsorção do fármaco pelo biopolímero. O aumento da

temperatura do sistema provocou o aumento da quantidade de fármaco adsorvida pelo biopolímero. O aumento da concentração da solução do fármaco também promoveu o aumento na adsorção do fármaco pelo biopolímero, e as isotermas de adsorção nas temperaturas de 298 K e 308 K se ajustaram ao modelo de Freundlich, enquanto a isoterma de adsorção na temperatura de 308 K se ajustou ao modelo de Temkin.

Os valores termodinâmicos desta adsorção mostraram que este processo é não-espontâneo, ou seja, os valores do ΔG° , nas três temperaturas estudadas, são maiores que 0. Além disso, observou-se que a medida que a temperatura aumenta ocorre o aumento da espontaneidade da adsorção, o que favorece o aumento da quantidade de fármaco adsorvida. A força iônica não influenciou na adsorção do fármaco pelo biopolímero. O processo de dessorção foi influenciado pelo pH da solução e o tempo de contato entre a solução e o biopolímero, sendo a quantidade máxima dessorvida de fármaco pelo biopolímero na solução aquosa de $\%D = 30,96 \pm 0,18\%$. Diante disso, é comprovado que o biopolímero CN é eficaz tanto na adsorção do fármaco AMI como na sua dessorção, podendo assim, ser utilizado como suporte de adsorção/dessorção de outros fármacos semelhantes a AMI.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI) pelas condições de trabalho concedidas.

Referências

Abu-Eittah, R. H., & Kamel, L. T. (2003). Kinetics and thermodynamic parameters of the thermal decomposition of imipramine hydrochloride and trimipramine maleate. *International Journal of Chemical Kinetics*, 35 (4), 66-179.

- Ahmad, M. A., & Alrozi, R. (2011). Removal of malachite green dye from aqueous using rambutan peel-based activated carbon: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies. *Chemical Engineering Journal*, 171, 510-516.
- Alencar, J. M., Oliveira, F. J. V. E., Airoidi, C., & da Silva Filho, E. C. (2014). Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal. *Chemical Engineering Journal*, 236, 332-340.
- Alshehri, S. M., Naushad, M., Ahamad, T., Alothman, Z. A., & Aldalbahi, A. (2014). Synthesis, characterization of curcumin based ecofriendly antimicrobial bio-adsorbent for the removal of phenol aqueous medium. *Chemical Engineering Journal*, 254, 181-189.
- Bhattacharyya, K. G., & Sharma, A. (2004). Adsorption of Pb(II) from aqueous solution by *Azadirachta indica* (Neem) leaf powder, *Journal of Hazardous Materials*. 113, 97-109.
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652.
- Bezerra, R. D. S., Morais, A. I. S., Osajima, J. A., Nunes, L. C. C., & da Silva Filho, E. C. (2016). Development of new phosphated cellulose for application as an efficient biopolímero for the incorporation/release of amitriptyline. *International Journal of Biological Macromolecules*, 86, 362-375.
- Bezerra, R. D. S., Silva, M. M. F., Morais, A. I. S., Osajima, J. A., Santos, M. R. M. C., Airoidi, C., & da Silva Filho, E. C. (2014a). Phosphated cellulose as an efficient biopolímero for aqueous drug ranitidine removal. *Materials*, 7(12), 7907-7924.
- Bezerra, R. D. S., Silva, M. M. F., Morais, A. I. S., Santos, M. R. M. C., Airoidi, C., & da Silva Filho, E. C. (2014b). Natural cellulose for ranitidine drug removal from aqueous solutions. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2, 605-611.
- Boldvai, J., Gotz, M., & Kovács, E. P. (1983). Thermoanalytische untersuchung zyklischer antidepressiva. *Journal of Thermal Analysis*, 27(1), 57-67.
- Burke, K., & friends. (2007). The ABC of DFT. 104p, in: <http://dft.uci.edu/research.php>

Chakraborty, S., Chowdhury, S., & das Saha, P. (2011). Adsorption of Crystal Violet from aqueous solution onto NaOH-modified rice husk. *Carbohydrate Polymers*, 86, 1533-1541.

Chang, P., Jiang, W., Li, Z., Kuo, C., Jean, J., Chen, W., & Lv, G. (2014). Mechanism of amitriptyline adsorption on Ca-montmorillonite (SAz-2). *Journal of Hazardous Materials*, 277, 44-52.

Chang, Y.K., Chu, L., Tsai, J.C., & Chiu, S.J. (2006). Kinetic study of immobilized lysozyme on the extrudate-shaped NaY zeolite. *Process Biochemistry*, 41, 1864-1874.

Chauvet, A., & Masse, J. (1983). Etude thermoanalytique de substances psychotherapeutiques. III. Antidepresses chlorhydrate d'imipramine, chlorhydrate de clomipramine, chlorhydrate de nortriptyline, chlorhydrate d'amitriptyline. *Thermochimica Acta*, 179-196.

Cheng, L., Ye, L., Sun, D., Wu, T., & Li, Y. (2015). Removal of petroleum sulfonate from aqueous solution by hydroxide precipitates generated from leaching solution of white mud. *Chemical Engineering Journal*. 264, 672-680.

Fathi, M. R., Asfaram, A., & Farhangi, A. (2015). Removal of Direct Red 23 from aqueous solutions using corn stalks: Isotherms, kinetics and thermodynamic studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 135, 364-372.

Fukui, K. (1981). The Path of chemical reactions – the IRC approach. *Accounts of Chemical Research*, 14 (12), 363-368.

Freundlich, H. M. F. (1906). Uber die adsorption in losungen. *Zeitschrift fur Physikalische Chemie*, 57, 385-470.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A., Bloino, F. J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C.,

Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., & Fox, D. J. Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2010).

Hratchian, H. P., & Schlegel, H. B. (2005). Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years. In C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, & G. Scuseria (Ed), *Finding minima, transition states, and following reaction pathways on ab initio potential energy surface* (pp. 195-249). Amsterdam: Elsevier.

Hariharan, P. C., & Pople, J. A. (1973). The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica Chimica Acta*, 28, 213-222.

Ho, Y. S., & McKay, G. (1998). Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by wood. *Process Safety and Environmental Protection*, 76, 183-191.

Jin, L., Li, W., Xu, Q., & Sun, Q. (2015). Amino-functionalized nanocrystalline cellulose as an adsorbent for anionic dyes. *Cellulose*, 22, 2443-2456.

Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140, 1133-1138.

Kyzas, G. Z., Siafaka, P. I., Pavlidou, E. G. Chrissafis, K. J., & Bikiaris, D. N. (2015). Synthesis and adsorption application on succinyl-grafted chitosan for the simultaneous removal of zinc and cationic dye from hazardous mixtures. *Chemical Engineering Journal*, 259, 438-448.

Lagergren, S. (1898). Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, Kunglia Svenska Vetenskapsademiens. *Handlingar*, 24, 1-39.

Langmuir, I. (1918). The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *Journal of The American Chemical Society*, 40, 1361-1403.

Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37, 785-789.

- Lv, G., Stockwell, C., Niles, J., Minegar, S., Li, Z., & Jiang, W. (2013). Uptake and retention of amitriptyline by kaolinite. *Journal of Colloid and Interface Science*, 411, 198-293.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. A. (2009). *Introduction to spectroscopy*. (4th ed.). Belmont: Thomson Brooks/Cole, (Chapter 2).
- McMurry, J. (2008). *Organic chemistry*. (7th ed.). Belmont: Thomson Brooks/Cole, (Chapter 24).
- Morgon, N. H., & Custodio, R. (1995). Teoria do Funcional de Densidade. *Química Nova*, 18, 44-55.
- Nabais, J. M. V., Ledesma, B., & Laginhas, C. (2012). Removal of amitriptyline from media using activated carbons. *Adsorption Science & Technology*, 30, 255-263.
- Oshima, T., Taguchi, S., Ohe, K., & Baba, Y. (2011). Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins. *Carbohydrate Polymers*, 83, 953-958.
- Peng, C., Ayala, P. Y., & Schlegel, H. B. (1996). Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 17, 49-56.
- Peng, C., & Schlegel, H. B. (1993). Combining synchronous transit and quasi-Newton methods to find transition states. *Israel Journal of Chemistry*, 33, 449-454.
- Real, F. J., Benitez, F. J., Acero, J. L., Roldan, G., & Casas, F. (2012). Elimination of the emerging contaminants amitriptyline hydrochloride, methyl salicylate, and 2-phenoxyethanol in ultrapure water and secondary effluents by photolytic and radicalary pathways. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51(50), 16209-16215.
- Saleh, T. A., Haladu, S.A., & Ali, S. A. (2015). A novel cross-linked pH-responsive tetrapolymer: Synthesis, characterization and sorption evaluation towards Cr(III). *Chemical Engineering Journal*, 269, 9-19.
- Segal, L., Creely, J. J., Martin Jr, A. E., & Conrad, C. M. (1959). An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer. *Textile Research Journal*, 29(10), 786-795.

Silva, L. S., Lima, L. C. B., Ferreira, F. J. L., Silva, M. S., Osajima, J. A., Bezerra, R. D. S., & da Silva Filho, E. C. (2015). Sorption of the anionic reactive red RB dye in cellulose: Assessment of kinetic, thermodynamic, and equilibrium data. *Open Chemistry*, 13, 801-812.

Silva, L. S., Lima, L. C. B., Silva, F. C., Matos, J. M. E., Santos, M. R. M. C., Júnior, L. S. S., Sousa, K. S., & da Silva Filho, E. C. (2013). Dye anionic sorption in aqueous solution onto a cellulose surface chemically modified with aminoethanethiol. *Chemical Engineering Journal*, 218, 89-98.

da Silva Filho, E. C., Júnior, L. S. S., Santos, M. R. M. C., Fonseca, M. G., Sousa, K. S., Santana, S. A. A., & Airoidi, C. (2013a). Thermochemistry of interaction between cellulose modified with 2-aminomethylpyridine and divalent cations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 114, 423-429.

da Silva Filho, E. C., Júnior, L. S. S., Silva, M. M. F., Fonseca, M. G., Santana, S. A. A., & Airoidi, C. (2013b). Surface cellulose modification with 2-aminomethylpyridine for copper, cobalt, nickel and zinc removal from aqueous solutions. *Materials Research*, 16 (1), 79-87.

da Silva Filho, E. C., Lima, L. C. B., Sousa, K. S., & Fonseca, M. G. (2013c). Calorimetry studies for interaction in solid/liquid interface between the modified cellulose and divalent cation. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 114, 57-66.

da Silva Filho, E. C., Lima, L. C. B., Silva, F. C., Sousa, K. S., Fonseca, M. G., & Santana, S. A. A. (2013d). Immobilization of ethylene sulfide in aminated cellulose for removal of the divalent cations. *Carbohydrate Polymers*, 92, 1203-1210.

da Silva Filho, E. C., da Silva, L. S., Lima, L. C. B., Júnior, L. S. S., Santos, M. R. M. C., de Matos, J. M. E., & Airoidi, C. (2011). Thermodynamic data of 6-(4-aminobutylamino)-6-deoxycellulose sorbent for cation removal from aqueous solutions. *Separation Science and Technology*, 46, 2566-2574.

da Silva Filho, E. C., Santana, S. A. A., Melo, H. C. P., Oliveira, F. J. V. E., & Airoidi, C. (2010). X-ray diffraction and thermogravimetry data of cellulose, chlorodeoxycellulose and aminodeoxycellulose. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 100, 315-321.

da Silva Filho, E. C., de Melo, J. C. P., & Airoidi, C. (2006). Preparation of ethylenediamine – anchored cellulose and determination of thermochemical data for the interaction between cations and basic centers at the solid/liquid interface. *Carbohydrate Research*, 341, 2842-2850.

Sirvio, A. S., Hasa, T., Leiviska, T., Liimatainen, H., & Hormi, O. (2016). Bisphosphonate nanocellulose in the removal of vanadium (V) from water. *Cellulose*, 23, 689-697.

Sun, X., Chen, J. H., Su, Z., Huang, Y., & Dong, X. (2016). Highly effective removal of Cu (II) by a novel 3-aminopropyltriethoxysilane functionalized polyethyleneimine/sodium alginate porous membrane adsorbent. *Chemical Engineering Journal*, 290, 1-11.

Temkin, M. J., & Pyzhev, V. (1940). Recent modifications to Langmuir isotherms. *Acta Physical Chemistry*, 12, 217-222.

Torres, J. D., Faria, E. A., & Prado, A. G.S. (2006). Thermodynamic studies of the interaction at the solid/liquid interface between metal ions and cellulose modified with ethylenediamine. *Journal of Hazardous Materials*, 129, 239-243.

Tsai, Y. L., Chang, P. H., Gao, Z. Y., Xu, X. Y., Chen, Y. H., Wang, Z. H., Chen, X. Y., Yang, Z. Y., Wang, T. H., Jean, J. S., Li, Z., & Jiang, W. T. (2016). Amitriptyline removal using palygorskite clay. *Chemosphere*, 155, 292-299.

Vieira, A. P., Santana, S. A. A., Bezerra, C. W. B., Silva, H. A. S., Chaves, J. A. P., de Melo, J. C. P., da Silva Filho, E. C., & Airoidi, C. (2009). Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp. *Journal of Hazardous Materials*, 166, 1272-1278.

Yilmaz, M. S., Ozdemir, O. D., & Piskin, S. (2015). Synthesis and characterization of MCM-41 with different methods and adsorption of Sr²⁺ on MCM-41. *Research Chemical Intermediates*, 41, 199-211.

Wan, Z., Chen, W., Liu, C., Liu, Y., & Dong, C. (2015). Preparation and characterization of γ -AlOOH @CS magnetic nanoparticle as a novel adsorbent for

removing fluoride from drinking water. *Journal of Colloid and Interface Science*, 443, 115-124.

Weber, W. E., & Morris, J. C. (1963). Kinetics of adsorption of carbon from solutions. *Journal of the Sanitary Engineering Division, American Society of Civil Engineering*, 89, 31-60.

Wijekoon, K. C., Hai, F. I., Kang, J., Price, W. E., Cath, T. Y., & Nghiem, L. D. (2014). Rejection and fate of trace organic compounds (TrOCs) during membrane distillation. *Journal of Membrane Science*, 453, 636-642.

Wijekoon, K. C., Hai, F. I., Kang, J., Price, W. E., Guo, W., Ngo, H. H., & Nghiem, L. D. (2013). The Fate of pharmaceuticals, steroid hormones, phytoestrogens, UV-filters and pesticides during MBR treatment. *Bioresource Technology*, 144, 247-254.