



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA

EMANUEL VITOR RIBEIRO ALVES

**CINÉTICA DE ADSORÇÃO DE QUITOSANA-FÁRMACO: UMA TÉCNICA PARA
MELHORAR A ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS**

CARAÚBAS-RN

2022

EMANUEL VITOR RIBEIRO ALVES

**CINÉTICA DE ADSORÇÃO DE QUITOSANA-FÁRMACO: UMA TÉCNICA PARA
MELHORAR A ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Campus Caraúbas, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Guymmann Clay da Silva -
UFERSA

CARAÚBAS-RN

2022

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

A474c Alves, Emanuel Vitor Ribeiro .

CINÉTICA DE ADSORÇÃO DE QUITOSANA-FÁRMACO: UMA
TÉCNICA PARA MELHORAR A ESTABILIDADE DE

MEDICAMENTOS / Emanuel Vitor Ribeiro Alves. -
2022.

64 f. : il.

Orientadora: Guymmann Clay da Silva.
Monografia (graduação) - Universidade Federal

Rural do Semi-árido, Curso de Ciência e
Tecnologia, 2022.

1. Biopolímero. 2. Tetraciclina. 3. Grau de
desacetilação. 4. Polímero. I. Silva, Guymmann Clay
da , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Biblioteca Campus Caraúbas

Bibliotecária: Dalvanira Brito Rodrigues

CRB: 15/700

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas

da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

EMANUEL VITOR RIBEIRO ALVES

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

Defendida em: 25 / 11 / 2022.

BANCA EXAMINADORA

**Guymmann
Clay da Silva**

Assinado digitalmente por Guymmann Clay da Silva
DN: CN=Guymmann Clay da Silva,
E=[REDACTED]
Razão: Eu sou o autor deste documento
Localização:
Data: 2022.11.28 15:37:03'00'
Foxit PDF Reader Versão: 12.0.2

Guymmann Clay da Silva, Prof. Dra. (UFERSA)
Presidente

MARCELO BATISTA DE
QUEIROZ 8380180052
0

Assinado de forma digital por
MARCELO BATISTA DE
QUEIROZ 8380180052
Dados: 2022.11.28 15:06:55
-03'00'

Marcelo Batista de Queiroz, Prof. Dr. (UFERSA)
Membro Examinador



Assinado de forma digital por
ITALLA MEDEIROS
BEZERRA [REDACTED]
Dados: 2022.11.28 10:38:34
-03'00'

Italla Medeiros Bezerra, Prof. Dra. (UFERSA)
Membro Examinador

Dedico esse momento a Deus, minha família e meus amigos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por ter me dado forças para vencer os obstáculos que tive de enfrentar nesta caminhada, sempre guiando meus passos sem que me deixasse fraquejar, a Ele toda honra, toda glória e todo louvor.

Em segundo lugar, agradeço a meus pais Erivan e Agda que sempre me incentivaram a seguir meu sonho e nunca me deixaram faltar nada, sempre a meu lado juntamente com minha irmã Maria Emanuely trilharam essa jornada comigo, todas as minhas conquistas dedico a eles.

Agradeço imensamente a meu amor, minha namorada Maria Helena que sempre esteve comigo desde o primeiro semestre, no qual sempre me ajudou no que pôde e fomos conquistando nossos objetivos no decorrer do curso, o nosso companheirismo foi o principal fator do nosso sucesso, agradeço a Deus por ter colocado ela na minha vida.

Quero agradecer de coração as minhas amigas Clara e Nathielly. Elas sempre se fizeram presentes em minha vida desde o início do curso, sempre me ajudando no que podiam, onde no decorrer dessa caminhada construímos laços muito fortes em que me dou por direito de chamá-las de irmãs.

Agradeço a minha colega e grande amiga Marina, por estarmos juntos também desde o início de tudo, compartilhamos esse momento do TCC fazendo a pesquisa nos laboratórios onde sempre esteve ao meu lado e me ajudou a conseguir chegar até aqui. Agradeço também por termos compartilhados momentos e sentimentos que sempre estarão presentes nas nossas memórias.

Não podia faltar o agradecimento a minha orientadora e amiga Guymmann Clay, uma excelente profissional que sempre buscou e busca repassar seus conhecimentos das melhores maneiras possíveis, fico agradecido por ter aceitado esse desafio junto comigo além de todo carinho, atenção e paciência. Obrigado por ter proporcionado que esse momento acontecesse, sempre estará no meu coração.

Por fim, agradeço a todos que colaboraram direto ou indiretamente com meus passos nessa jornada, a amigos, familiares, professores e demais pessoas.

Deixo aqui gravado neste documento todo meu sentimento de gratidão a vocês que fizeram parte do meu sonho!!

“Certa vez disse um sábio: o silêncio fala muito e não comete erros. Para cada sofrimento seu, para cada dor, lembre-se, você é mais forte tendo fé. Felizes aqueles que acreditam de verdade, eles nunca estarão sozinhos.”

Guilherme de Sá

RESUMO

A utilização de biopolímeros vem ganhando cada vez mais espaço no meio farmacêutico. Dentre esses polímeros a quitosana, derivada da quitina ganha destaque, principalmente pelo fato de não ser prejudicial à saúde humana. Com isso, devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas, associadas à abundância e ao baixo custo da matéria-prima, a quitosana tem sido considerada um material de ampla aplicação em diversos campos, tais como em sistemas de liberação de fármacos. Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho é determinar a cinética de adsorção de quitosana com um fármaco, com a finalidade de melhorar a estabilidade de medicamentos. Para tanto, foi realizada a caracterização da quitosana por meio dos ensaios de purificação, determinação do teor de sólidos, da massa molar média e do grau de desacetilação, além disso, foram realizados experimentos para monitorar o processo de adsorção de tetraciclina em partículas de quitosana. Os ensaios de caracterização da quitosana mostraram que seu teor de sólido foi de 56,82%, sua massa molar média foi $1,27 \times 10^4$ g/mol e ainda seu grau de desacetilação foi de 57,06%. As partículas de quitosana mostraram resultados pertinentes para a cinética de adsorção quando usado em menores concentrações, assim, o melhor resultado foi com a menor concentração do biopolímero. A concentração do fármaco analisado não interferiu nos resultados da pesquisa. Assim, a concentração de tetraciclina na fase contínua aumentou devido um equilíbrio dinâmico entre a solução de tetraciclina e a superfície da quitosana.

Palavras-chave: Biopolímero; Tetraciclina; Grau de desacetilação; Polímero.

ABSTRACT

The use of biopolymers has been gaining more and more space in the pharmaceutical industry. Among these polymers, chitosan, a chitin derivative, stands out, mainly because it is not harmful to human health. Thus, due to its physicochemical and biological properties, associated with the abundance and low cost of the raw material, chitosan has been considered a material of wide application in several fields, such as in drug delivery systems. Thus, the overall objective of this work is to determine the adsorption kinetics of chitosan with a drug, in order to improve drug stability. To this end, the chitosan was characterized through purification tests, determination of the solid content, the average molar mass and the degree of deacetylation. Experiments were also performed to monitor the adsorption process of tetracycline on chitosan particles. The chitosan characterization tests showed that its solid content was 56.82%, its average molar mass was 1.27×10^4 g/mol, and its degree of deacetylation was 57.06%. The chitosan particles showed relevant results for the adsorption kinetics when used in lower concentrations, so the best result was with the lowest concentration of the biopolymer. The concentration of the analyzed drug did not interfere with the results of the research. Thus, the concentration of tetracycline in the continuous phase increased due to a dynamic equilibrium between the tetracycline solution and the chitosan surface.

Keywords: Biopolymer; Tetracycline; Degree of deacetylation; Polymer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Composição e comparação das estruturas moleculares de quitina e quitosana	6
Figura 2 - Representação esquemática da estrutura química da tetraciclina	11
Figura 3 - Etapas da cinética de adsorção	15
Figura 4 - Agitação mecânica da solução de ácido acético e quitosana.	19
Figura 5 - Precipitação da quitosana após inserir a solução de hidróxido de sódio	19
Figura 6 - Secagem da quitosana já purificada.....	20
Figura 7 - Procedimento montado para realização do mecanismo de viscosimetria capilar (banho termostático)	22
Figura 8 - Solução de quitosana em meio ácido.....	23
Figura 9 - Procedimento montado para realização da titulação condutimétrica.	24
Figura 10 - Agitação da mistura de cloridrato de tetraciclina e quitosana, após 24 horas de intumescimento.....	25
Figura 11 - Viscosidade relativa em função da concentração de quitosana.	28
Figura 12 - Viscosidade reduzida/inerente em função da concentração de quitosana.	29
Figura 13 - Curva da titulação condutimétrica em função do volume de hidróxido de sódio.	30
Figura 14 - Curva de calibração para tetraciclina.....	33
Figura 15 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo, utilizando uma variação da concentração de quitosana em uma determinada concentração fixa de tetraciclina.	34
Figura 16 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo, utilizando uma variação da concentração de tetraciclina em uma determinada concentração fixa de quitosana.	36
Figura 17 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,01 (g/L).	39
Figura 18 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,03 (g/L).	40
Figura 19 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,05 (g/L).	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Emprego dos Fármacos.....	10
Quadro 2 - Características da adsorção física e química.....	13
Quadro 3 - Materiais utilizados para execução do atual trabalho	17
Quadro 4 - Reagentes utilizados na atual pesquisa	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da análise de teor de sólidos da quitosana	27
Tabela 2 - Medidas de viscosidade da solução de quitosana.....	28
Tabela 3 - Resultados da análise de titulação condutimétrica da amostra de quitosana purificada	31
Tabela 4 - Valores das absorbâncias de acordo com as concentrações de tetraciclín	32
Tabela 5 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo com uma concentração fixa de quitosana.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C_0 – Concentração inicial de tetraciclina;

C_E – Concentração de tetraciclina na fase contínua;

C_Q – Concentração de quitosana;

C_T – Concentração de Tetraciclina;

NDMCMs – Microesferas magnéticas de quitosana modificada por Ácido Nitrilotriácetico;

PVP – Polivinilpirrolidona;

pH – Potencial hidrogeniônico;

pKa – Constante de dissociação.

LISTA DE SÍMBOLOS

η_r – Viscosidade relativa;

t – Tempo;

η_{sp} – Viscosidade específica;

η_{red} – Viscosidade reduzida;

C – Concentração da solução de quitosana;

η_{iner} – Viscosidade inerente;

$[\eta]$ – Viscosidade intrínseca = Coeficiente linear;

$[\eta]^2$ – Viscosidade intrínseca = Coeficiente angular;

k – Constante de Huggins;

X_D – Grau médio de desacetilação da quitosana;

M_A – Massa molar da unidade acetilada;

ΔV – Volume de solução de hidróxido de sódio necessário para protonação dos grupos amino da quitosana;

C_{NaOH} – Concentração molar da solução de hidróxido de sódio;

ΔM – Diferença entre a massa molar da unidade acetilada e massa molar da unidade desacetilada;

m_c – Massa da amostra de quitosana;

w_s – Teor de sólidos;

$m_{c,S}$ – Massa de quitosana seca;

$m_{c,U}$ – Massa de quitosana úmida;

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS	3
2.1.	GERAL	3
2.2.	ESPECÍFICOS.....	3
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	4
3.1.	POLÍMEROS.....	4
3.1.1.	Biopolímeros.....	4
3.2.	QUITOSANA	5
3.3.	CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA	6
3.3.1.	Determinação do teor de sólidos.....	6
3.3.2.	Determinação da massa molar média	7
3.3.3.	Determinação do grau médio de desacetilação	9
3.4.	FÁRMACOS	10
3.4.1.	Tetraciclina.....	11
3.5.	ADSORÇÃO	12
3.5.1.	Adsorção da Quitosana	13
3.5.2.	Adsorção de Fármacos	14
3.6.	CINÉTICA DE ADSORÇÃO	15
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1.	MATERIAIS.....	17
4.2.	MÉTODOS	18
4.2.1.	Caracterização da quitosana	18
4.2.2.	Estudos de Cinética de Adsorção	24
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1.	CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA.....	27
5.1.1.	Determinação do teor de sólidos.....	27

5.1.2. Determinação da massa molar média	27
5.1.3. Determinação do grau de desacetilação.....	30
5.2. CINÉTICA DE ADSORÇÃO	32
5.2.1. Determinação da curva de calibração para tetraciclina	32
5.2.2. A relação entre $q(t)$ e t na cinética de adsorção	33
5.2.3. A relação entre C_E e C_0 na cinética de adsorção	38
6. CONCLUSÕES.....	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

A utilização de polímeros naturais para diversas aplicações tem sido de essencial importância para os avanços científicos e apresentam diversas vantagens como, por exemplo, ser de fácil obtenção, ser biocompatível e biodegradável (AZEVEDO *et al.*, 2007).

Uma expressiva variedade de sistemas poliméricos vem se tornando importante objeto de pesquisa para a indústria farmacêutica, em decorrência da sua viabilidade e aplicabilidade. De modo particular, o uso de sistemas matriciais, que são compostos de um fármaco solubilizado ou adsorvido em um suporte polimérico, se torna uma possibilidade interessante, de modo a ser empregado no desenvolvimento de uma formulação oral (CARONI, 2009).

Ainda de acordo com Caroni (2009), este sistema apresenta vantagens inerentes tais como: versatilidade, baixo custo, produção voltada a utilização de equipamentos e técnicas convencionais, além de uma boa eficácia. Além dessas vantagens, a utilização dos sistemas matriciais incorpora quantidades parcialmente elevadas de fármacos. Estudos quantitativos realizados acerca dos processos de incorporação, por meio de estudos do equilíbrio e cinética é tido de extrema importância na área farmacêutica.

Vários polímeros têm sido bastante utilizados nessa área de pesquisa, sendo que os biodegradáveis têm atraído um maior destaque. Dentre estes, a quitosana, que é um polímero derivado funcional alcançado com a desacetilação da quitina, que se encontra muito presente no exoesqueleto de crustáceos como o camarão e o caranguejo (ABREU *et al.*, 2013).

A quitosana tem um potencial de aplicação multidimensional, que vai desde aplicações na área alimentícia como em nutrição, agricultura e proteção ambiental, ciência dos materiais, drogas e produtos farmacêuticos, biotecnologia, e a pouco tempo na terapia genética (AZEVEDO *et al.*, 2007).

A mais importante propriedade química desse polímero é o grau de desacetilação, o mesmo indica a quantidade de grupos amínicos na cadeia polimérica, do qual, se seu resultado alcançar uma desacetilação acima de 60 % determina-se que é quitosana (DIAS *et al.*, 2007).

Empregar agentes de reticulação possibilita que a quitosana seja utilizada na área farmacêutica, através da elaboração de esferas, para reduzir a liberação de medicamentos. Deste modo, essas esferas podem representar uma alternativa a polímeros sintéticos, possibilitando a confecção de materiais biodegradáveis como a celulose e quitosana, onde junto com outros polímeros como o acetato de polivinila (PVA), por exemplo, proporciona um material com

biocompatibilidade com o benefício da combinação de suas propriedades físicas (SOBREIRA *et al.*, 2020).

De acordo com os estudos realizado por Dantas *et.al.*, (2016), foram realizados testes clínicos tendo como intuito comprovar que biomateriais fundamentados em quitosana não provocam nenhum tipo de inflamação ou reação alérgica seguida de implantação, injeção, aplicação tópica ou ingestão no corpo humano.

A pesquisadora Caroni (2009), enfatiza a existência de diversos eventos complexos quando se fala na missão principal de um fármaco. Esses eventos começam a ser notados desde o momento da sua administração, onde não se resumem apenas ao organismo em que está sendo aplicado e a seus princípios ativos, mas pode ser levado em consideração também a sua formulação farmacêutica juntamente com a forma em que é fabricado.

As áreas da farmacocinética, farmacodinâmica e biofarmácia são responsáveis por estudar e analisar os eventos complexos. Os procedimentos de absorção, metabolização, distribuição e liberação do princípio ativo no organismo são realizados pelos setores de biofarmácia e farmacocinética. Já a farmacodinâmica é responsável por estudar a influência do fármaco no seu ponto de atuação (SILVA, 2006).

Assim no que se refere à adsorção de fármacos em quitosana, há uma vasta quantidade de trabalhos que abordam a incorporação/adsorção de diversos tipos de agentes terapêuticos em sistemas poliméricos de liberação modificada. No entanto, a maioria destas pesquisas enfatiza o estudo de cinética de liberação, mas poucos trabalhos aborda o estudo cinético de adsorção, que é um importante critério para otimização de custo e para a tecnologia do processamento de obtenção de sistemas de liberação (CARONI, 2009).

A área do estudo cinético é excepcionalmente ampla, abrangendo assuntos como o estudo dos mecanismos de reações químicas, descrição experimental da variação das concentrações de reagentes e produtos com o tempo, chegando inclusive à descrição cinética de processos metabólicos e bioquímicos (CARONI, 2009).

A importância da cinética na liberação de fármaco é de grande valia para a elaboração de remédios mais estáveis, assim sendo indispensável na indústria farmacêutica, pois diante dos diversos estudos introduzidos na área da cinética química consegue-se chegar a resultados mais consistentes partindo de princípios científicos encorpados (NERTZ; ORTEGA, 2002). Desta forma, o estudo da cinética de adsorção vai resultar num medicamento mais estável, justificando a realização desse trabalho.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Determinar a cinética de adsorção de quitosana com um fármaco, afim de melhorar a estabilidade de medicamentos.

2.2. ESPECÍFICOS

- Fazer a purificação da quitosana;
- Determinar o grau de desacetilação da quitosana;
- Obter a massa molar média da quitosana;
- Determinar a cinética de adsorção quitosana-fármaco.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. POLÍMEROS

Os polímeros são macromoléculas formadas por unidades repetidas que levam o nome de monômeros (CALLISTER; RETHWISH, 2012). O vocábulo polímero foi originado por um químico alemão chamado Jöns Jacob Berzelius em 1832, isso aconteceu quando ele buscava encontrar a diferença entre moléculas orgânicas que continham elementos químicos iguais, porém apresentavam diferentes propriedades químicas (FARIAS *et al.*, 2016).

Os materiais poliméricos são de extrema importância para sociedade, sendo usados na fabricação de diversos objetos plásticos que proporcionam uma melhor qualidade de vida. Eles estão presentes nas roupas, nos meios de comunicações, nos plásticos filmes que cobrem alimentos, são usados nos meios de transportes, nas construções civis e em diversas outras aplicações (PAOLI, 2008).

Os polímeros sintéticos estão presentes no nosso dia a dia e simbolizam uma das classes de materiais que apresentam uma versatilidade muito ampla, podendo ser utilizado em diversas aplicações, na qual, tem grande destaque no setor farmacêutico. Fármacos comuns, como cápsulas, pós e comprimidos, apresentam excipientes poliméricos realizando diversas funções, por exemplo, os Poli(metacrilatos) que são utilizados como aglutinantes no procedimento de granulação pela via úmida (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Variadas categorias de polímeros farmacêuticos estão sendo empregadas em sistemas de liberação controlada de fármacos em razão de sua heterogeneidade permeável (OLIVEIRA; LIMA, 2006). Os polímeros são utilizados em remédios líquidos, por exemplo, em elixires e xaropes, como estabilizantes e solubilizantes. Medicamentos como a tolbutamida e nifedipina, são capazes de serem estabilizados por polímeros que contém anel pirrolidona, como a PVP e a PVP-co-acetato de vinila (VILLANOVA *et al.*, 2010).

3.1.1. Biopolímeros

Os polímeros, tem funções e aplicações indiscutíveis na sociedade, tendo em vista que é produzido aproximadamente 180.000.000 ton/ano, sendo distribuído para agricultura, eletroeletrônicos, medicina, construção civil e outros variados ramos que giram a economia mundial. Os intensos embates geopolíticos no Oriente Médio, um dos principais produtores de matéria-prima (petróleo) para polímeros, e diversas questões ambientais relacionadas a

poluição, acabaram por se fazer necessário a adaptação e confecção de outras classes de polímeros (BORSCHIVER *et al.*, 2008).

Quando um polímero é produzido ao longo do ciclo de evolução de organismos vivos são intitulados de polímeros naturais, na qual sua formação acontece normalmente por reações catalisadas através de enzimas e reações de crescimento, que ocorre em cadeia advindo de macromoléculas (monômeros) ativadas e que são geradas no interior das células por meio de processos metabólicos substanciais (FARIAS *et al.*, 2016). Os biopolímeros podem ser ácidos nucleicos, polissacarídeos, proteínas ou algum outro polímero que seja oriundo de seres vivos (BORSCHIVER *et al.*, 2008).

Um dos mais relevantes tipos de biopolímeros são os bioplásticos, que têm potencial de serem aplicados em diversas áreas, como o polietileno e o polipropileno, que são utilizados de preferência na fabricação de embalagens (BASTOS, 2007). Ultimamente com o passar dos anos alguns outros polímeros naturais estão ganhando força no mercado, como a celulose, que pode ser encontrada em diversos lugares, outro exemplo é a quitina que é derivada de moluscos, cogumelos, insetos, crustáceos e dentre outros organismos vivos (AIROLDI, 2007).

3.2. QUITOSANA

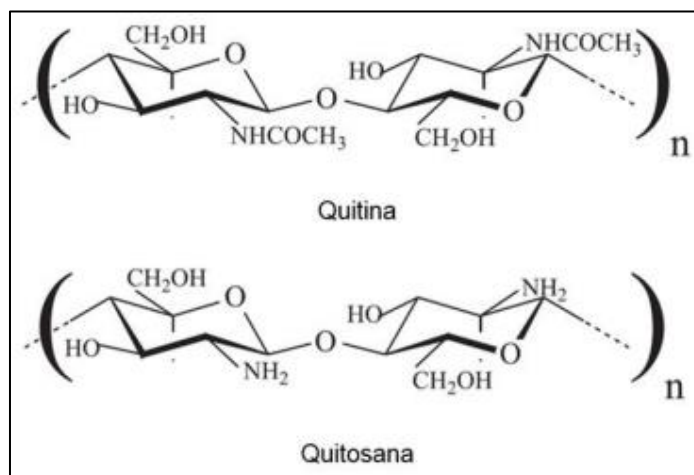
A quitosana é oriunda da quitina, na qual é um biopolímero que é encontrado principalmente nas carapaças de caranguejos e camarões, sendo também detectada nos exoesqueletos de insetos (DIAS *et al.*, 2007). A quitosana teve sua descoberta datada por Rouget em 1859. Esse título foi dado por Hoppe-Seyler devido a quitosana conter uma parcela de nitrogênio idêntica à quitina da qual é oriunda (BERGER, 2013).

Esse biopolímero abrange uma vasta área de aplicações onde é comumente mais empregada quando está na forma de pó, processos como a remoção de corantes se enquadra como exemplo. Estão sendo produzidas esferas com capacidade de adsorver íons metálicos, surgindo assim outra forma de se empregar o potencial da quitosana e desprendendo-se das formas convencionais como flocos e pó (DIAS *et al.*, 2007).

A extração da quitosana é feita através da desacetilação da quitina em meio básico, no qual ela é composta por monômeros de β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose e β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose, contendo uma estrutura cristalina extremamente organizada (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009). Ainda que a quitosana e quitina possuam uma certa homogeneidade em suas composições estruturais, como mostra a Figura 1, apresentam

dessemelhanças no grau de desacetilação, diferenças essas que modificam suas propriedades biomédicas, físico-químicas e biológicas (TAVARES, 2011).

Figura 1 - Composição e comparação das estruturas moleculares de quitina e quitosana



Fonte: Adaptado de CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007.

A quitosana é caracterizada como um termoplástico como grande parte das proteínas e polissacarídeos, na qual, as cadeias poliméricas são mantidas unidas por forças de Van der Waals e ligações dipolo-dipolo que são moderadamente fracas (SILVA *et al.*, 2015).

A procura por outras finalidades envolvendo o uso de quitina e quitosana têm crescido muito em diferentes setores, como na indústria farmacêutica, na agricultura, na fabricação de géis, e na indústria alimentícia (SILVA *et al.*, 2006). A quitosana é considerada uma base fraca e que não se solubiliza em pHs alcalinos e neutros, e seu pKa tem uma variabilidade entre 6,2 a 7,0. Contudo, como os grupos amino da quitosana são protonados, convertem-se em polissacarídeos carregados positivamente e solúveis, além de formar sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos (TAVARES, 2011).

3.3. CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA

O conhecimento das principais características da quitosana é de uma importância significativa para o âmbito científico, pois diante delas é possível identificar a qualidade desse biopolímero, além de suas propriedades biológicas e físico-químicas. A massa molar média, viscosidade intrínseca e grau de desacetilação, mudam conforme os procedimentos utilizados para obtenção da quitosana (apud BRANCO, 2014).

3.3.1. Determinação do teor de sólidos

O teor de sólidos é um dos procedimentos de caracterização da quitosana no qual pesa-se uma massa de quitosana purificada exata. Posteriormente, a massa determinada é transferida para uma estufa e ajustada para uma temperatura de 100 °C, até que se obtenha uma massa de quitosana constante (CARONI, 2009). A obtenção do teor de sólidos se dá a partir da Equação 1:

$$w_S = \frac{m_{c,S}}{m_{c,U}} \cdot 100\% \quad (1)$$

Em que:

w_S = Teor de sólidos;

$m_{c,S}$ = Massa de quitosana seca;

$m_{c,U}$ = Massa de quitosana úmida.

3.3.2. Determinação da massa molar média

A massa molar média é obtida através do método de viscosimetria capilar, na qual, encontra-se a viscosidade intrínseca medindo-se o tempo de escoamento do solvente e da solução de quitosana dissolvida (WESKA *et al.*, 2007). A técnica aplicada foi adaptada de Signini e Campana Filho (1998).

Para determinar a viscosidade intrínseca e posteriormente a massa molar média é necessária a obtenção de outros dados, como:

➤ Viscosidade relativa:

$$\eta_r = \frac{t}{t_0} \quad (2)$$

Em que:

η_r = Viscosidade relativa;

t = Tempo de escoamento da solução de quitosana;

t_0 = Tempo de escoamento do solvente.

➤ Viscosidade específica:

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \quad (3)$$

Sendo:

η_{sp} = Viscosidade específica.

➤ Viscosidade reduzida:

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} \quad (4)$$

Onde:

η_{red} = Viscosidade reduzida;

C = Concentração da solução de quitosana.

➤ Viscosidade inerente:

$$\eta_{iner} = \frac{\ln(\eta_r)}{C} \quad (5)$$

Sendo:

η_{iner} = Viscosidade inerente.

A partir dos valores obtidos através das equações das diferentes viscosidades, é possível determinar a viscosidade intrínseca por meio da Equação (6), ou seja, a equação de Huggins (1942):

$$\eta_{red} = [\eta] + k \cdot [\eta]^2 \cdot C \quad (6)$$

Sendo:

η_{red} = Viscosidade reduzida;

$[\eta]$ = Viscosidade intrínseca = Coeficiente linear;

$[\eta]^2$ = Viscosidade intrínseca = Coeficiente angular;

C = Concentração da solução de quitosana;

k = Constante de Huggins.

Com o dado da viscosidade intrínseca determinado através da equação de Huggins, pode-se encontrar o valor da massa molar média da amostra de quitosana utilizando a Equação (7), ou seja, a equação de Mark-Houwink:

$$[\eta] = k \cdot (M_v)^\alpha \quad (7)$$

Sendo:

$[\eta]$ = Viscosidade intrínseca = Coeficiente linear;

M_v = Massa molar média da quitosana;

k = Constante de Huggins;

α = Constante característica da geometria da molécula da quitosana.

3.3.3. Determinação do grau médio de desacetilação

O grau médio de desacetilação define de qual grupo amino é composto o polímero, possibilitando a distinção entre quitosana e quitina. De acordo com Fernandes (2004) pode-se considerar que é quitosana quando o grau de desacetilação apresenta-se maior que 50 %, mostrando que metade da composição do polímero é quitina e a outra metade é quitosana, apresentando também que houve uma conversão dos grupamentos N-acetil em D-glicosamina.

O grau médio de desacetilação foi determinado a partir da técnica de titulação condutimétrica, a qual pode ser explicada como sendo a substituição de íons na execução da titulação em uma determinada faixa de condutividade. Para que esse procedimento possa ocorrer, a amostra de quitosana purificada deve ser diluída em uma certa concentração de um determinado ácido, e titulada com uma base definida e padronizada (ANTONINO, 2007).

A técnica aplicada foi adaptada de Caroni (2009), em que, a formulação utilizada para o cálculo do grau médio de desacetilação foi a Equação 7:

$$X_D = M_A \cdot \left(\frac{\Delta V \cdot C_{NaOH}}{\Delta V \cdot C_{NaOH} \cdot \Delta M + m_c} \right) \cdot 100\% \quad (8)$$

Sendo:

X_D = Grau médio de desacetilação da quitosana;

M_A = Massa molar da unidade acetilada;

ΔV = Volume de solução de hidróxido de sódio necessário para protonação dos grupos amino da quitosana;

C_{NaOH} = Concentração molar da solução de hidróxido de sódio;

ΔM = Diferença entre a massa molar da unidade acetilada e massa molar da unidade desacetilada;

m_c = Massa da amostra de quitosana.

3.4. FÁRMACOS

O fármaco é denominado como uma substância ativa com fins de aliviar, tratar e diagnosticar supostas enfermidades, beneficiando a pessoa que está usufruindo do mesmo (ANVISA, 2022). Ademais, Larini (2008) caracteriza um fármaco como sendo uma substância química com estrutura definida, que é utilizada para o fornecimento de elementos essenciais ao organismo, na prevenção e no tratamento de doenças, infecções ou situações de desconforto, além de atuar na correção de funções orgânicas desajustadas. O Quadro 1 mostra os mais variados empregos dos fármacos e como estes são ofertados.

Quadro 1 - Emprego dos Fármacos

Emprego	Forma apresentada
No fornecimento de elementos essenciais ao organismo	Vitaminas, aminoácidos, minerais, hormônios, etc.
No tratamento e cura de doenças infecciosas	Antimicrobianos, antissépticos, antiprotozoários e anti-helmínticos.
No bloqueio temporário de uma função normal	Anestésicos gerais e locais, anticoncepcionais e etc.
Na prevenção de uma doença ou infecção	Soros e vacinas
Na correção de uma função orgânica	Cardiotônicos, colinérgicos, noradrenérgicos e etc.

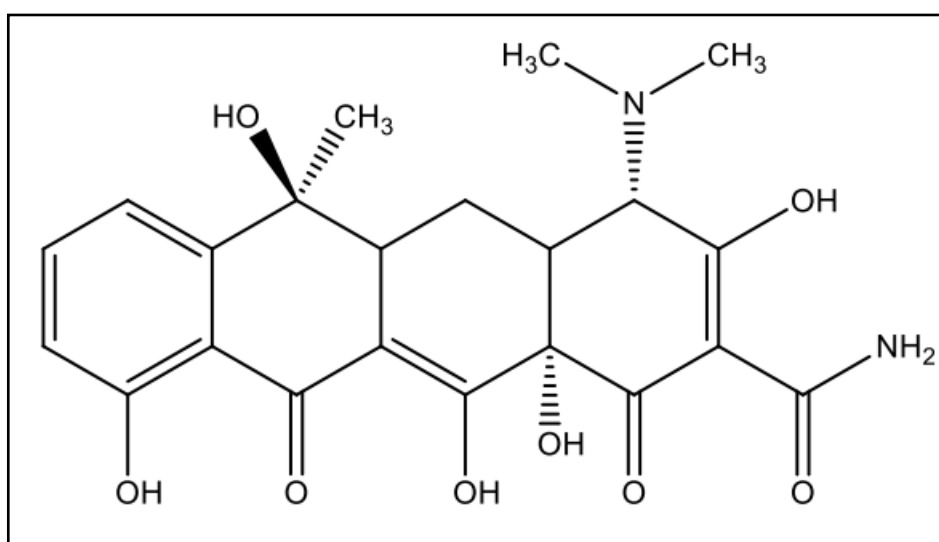
Fonte: Adaptado de Larini, (2008).

O avanço tecnológico promovido pela Segunda Guerra Mundial introduziu no mercado uma ampla variedade de substâncias ou compostos químicos utilizados cotidianamente, como medicamentos e produtos de higiene pessoal, tendo como objetivo proporcionar uma maior qualidade de vida ao ser humano (CARVALHO *et al.*, 2021). Neste contexto, os fármacos ganham lugar de destaque, sendo a classe dos antibióticos um dos principais, visto que se destacam por apresentarem um crescimento no consumo mundial.

3.4.1. Tetraciclina

A tetraciclina é um fármaco do grupo dos antibióticos sendo constituída pelos grupos amida (CONH_2), dimetilamino ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) e hidroxil fenólico em sua estrutura, que pode ser visualizada na Figura 2, sendo assim considerada uma molécula anfifílica de estrutura tetracíclica que apresenta vários grupos funcionais ionizáveis (PARSA; PAYDAYESH; DAVACHI, 2019).

Figura 2 - Representação esquemática da estrutura química da tetraciclina



Fonte: Cruz, (2019).

Segundo a Anvisa (2007), tetraciclina é um antimicrobiano primariamente bacteriostático, quando em concentrações terapêuticas. As tetraciclinas possuem diversas propriedades favoráveis, dentre elas, merecem destaque: amplo espectro de ação, baixa toxicidade, baixo custo, e na maioria dos casos são utilizados por via oral (PERERA-MAIA *et al.*, 2010). Seu consumo frequente pode causa descoloração dos dentes, além de inibir o crescimento esquelético do feto (FENG *et al.*, 2016). Além do consumo humano, as tetraciclinas podem ser utilizadas na terapia animal a fim de promover o crescimento e tratar infecções (JEONG *et al.*, 2010).

3.5. ADSORÇÃO

O termo adsorção refere-se a um processo em que temos o acúmulo de moléculas em uma camada interfacial, sendo que o processo inverso consiste na dessorção. No processo de adsorção temos duas espécies em estudo denominadas de adsorvente, que é o material que tem a capacidade em adsorver uma espécie química, e adsorvato, que é o material que apresenta a capacidade de se adsorver em uma determinada região interfacial de um adsorvente (DABROWSKI, 2001).

O fenômeno de adsorção ocorre em decorrência do fato dos átomos da superfície terem uma posição incomum em relação aos átomos do interior do sólido, pois seu número de coordenação é inferior ao dos átomos internos (VASQUES, 2008).

O modo como os elementos de uma certa fase aglomera-se em uma superfície interfacial de outra fase diferente, é denominado de adsorção. Esse fato acontece no limite de duas fases, podendo acontecer também entre mais de duas fases, como por exemplo, na interface de um líquido-sólido, sólido-sólido, líquido-líquido, vapor-sólido e líquido-vapor (LIMA, 2013).

Existem dois tipos de adsorção, a química comumente conhecida como quimissorção, na qual, quando uma molécula é adsorvida por esse procedimento ela perde a sua característica individual, sendo considerada uma reação demorada e com um grau de irreversibilidade alto. E a física conhecida também como fisissorção, em que, suas particularidades são opostas à da quimissorção, com isso, é um processo que possui reversibilidade e acontece de forma acelerada, mantendo sua característica individual (LIMA, 2013).

Assim, a quimissorção é considerada mais lenta que a fisissorção e, geralmente, tem-se a formação de uma monocamada na adsorção química, sendo que na adsorção física pode-se ter a formação de multicamadas na superfície do adsorvente (KECILI; HUSSAIN, 2018; RACKLEY, 2010). O Quadro 2 mostra as principais especificações de cada mecanismo de adsorção.

Quadro 2 - Características da adsorção física e química

Adsorção Física (Fisissorção)	Adsorção Química (Quimissorção)
Baixo calor de adsorção (de 2 a 3 vezes menor que o calor latente de evaporação)	Alto calor de adsorção (de 2 a 3 vezes maior que o calor latente de evaporação)
Não específica	Altamente específica
Mono ou multicamada	Apenas monocamada
Nenhuma dissociação das espécies adsorvidas	Pode envolver dissociação
Apenas significativa em temperaturas relativamente baixas	Possível de ocorrer em uma ampla faixa de temperaturas
Rápida, não-ativada, reversível	Ativada, podendo ser lenta, irreversível
Nenhuma transferência de elétrons embora possa ocorrer a polarização do adsorvato	Transferência de elétrons levando à formação de uma camada entre a superfície e o adsorvato

Fonte: Adaptado de Ruthven, (1984).

Segundo Nascimento *et al.*, (2020) vários fatores influenciam o processo de adsorção, como a área superficial, as propriedades do adsorvente e do adsorvato, a temperatura do sistema, natureza do solvente e o pH do meio.

3.5.1. Adsorção da Quitosana

De acordo com Spinelli *et.al* (2005), a quitosana destaca-se por ser um efetivo adsorvente de metais de transição, a qual pode ser obtida em números industriais pela desacetilação alcalina da quitina, um dos biopolímeros mais abundantes na natureza. A versatilidade da quitosana é decorrente dos grupos amino livres que ficam expostos após a reação de desacetilação da quitina. Em decorrência da viabilidade da quitosana várias modificações químicas têm sido realizadas com o intuito de facilitar a transferência de massa, expor os ativos de ligação, aumentar a capacidade e seletividade de adsorção além de reduzir sua solubilidade em água.

Estudos de Kumar *et.al* (2012), explica que nos processos de adsorção utilizando quitosana ativada, o processo de adsorção se dá de forma espontânea pela presença da quitosana com certos líquidos iônicos. Isto pode ser explicado através de um efeito cooperativo positivo entre o líquido iônico e a quitosana. Esse efeito cooperativo positivo é decorrente da interação

dos cátions presentes em líquidos iônicos com os grupos hidroxila presentes na quitosana na forma de ligações de hidrogênio intermoleculares.

Assim o processo de adsorção da quitosana tem sido atribuído à forma protonada da molécula, por outro lado, pode ser explicado também pelo resultado de outras forças existentes entre as moléculas, como por exemplo a força de Van der Waals ou pelas ligações de hidrogênio (BORDINI, 2006).

Estudos realizados por Carvalho (2006), explica a elaboração de diferentes modelos propostos para elucidar a formação de complexos da quitosana com metais. São apresentados 28 modelos do pendente, onde considera o íon ligado ao grupo amino, como um pendente, e o da ponte, acreditam que o íon está ligado a vários átomos de nitrogênio da mesma ou de cadeias diferentes. Em contra partida, a interação dos íons com a quitosana não está totalmente entendida, devido à possibilidade de envolvimento da hidroxila do carbono 3, formando assim um quelato.

3.5.2. Adsorção de Fármacos

A adsorção de fármacos na interface líquida-sólida diz respeito a um evento específico, de um acontecimento que decorre a partir do acúmulo de substâncias que se encontram presentes na fase líquida, nos poros de um sólido. O fármaco recebe a classificação de adsorvato, e o sólido é denominado como sendo o adsorvente (CARONI, 2009).

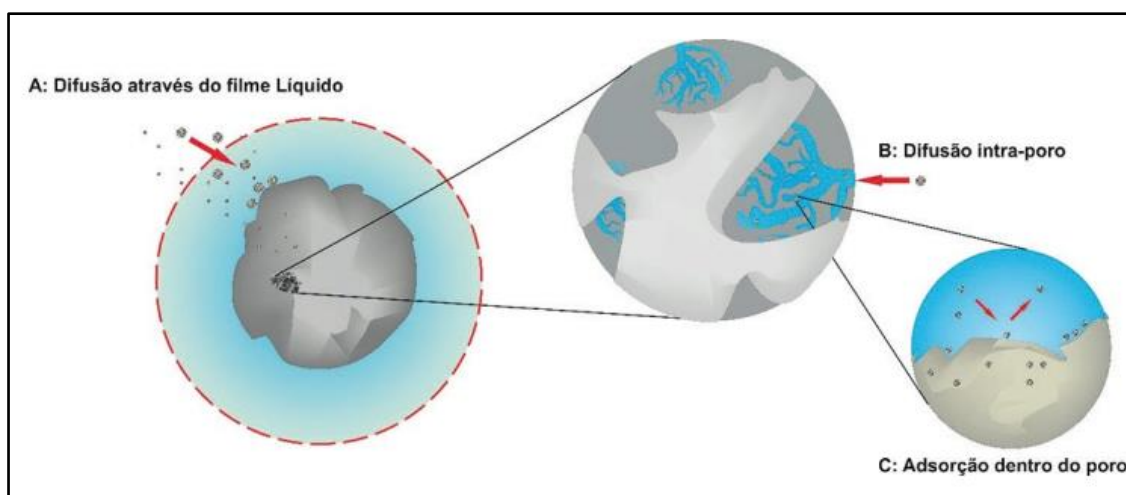
Difícilmente um fármaco pode ser administrado de forma isolada, mas frequentemente combinado a substâncias farmacologicamente inertes chamadas excipientes (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Estas substâncias são usadas na formulação para melhorar certas propriedades do fármaco como, por exemplo, fluxo, compressibilidade, solubilidade, estabilidade, mascarar sabor desagradável, auxiliar na desintegração depois da administração da forma farmacêutica, atuar como um sistema de liberação controlada ou como um carreador de um fármaco para um alvo específico no organismo (SOMASUNDARAN, 2006).

Segundo Florence e Attwood (2003), o processo de adsorção pode ser usado vantajosamente na remoção de fármacos tóxicos, por exemplo, no caso de overdose, e de fármacos de administração oral que causam problemas gástricos. Os adsorventes administrados interagem com os fármacos reduzindo sua absorção.

3.6. CINÉTICA DE ADSORÇÃO

A cinética de adsorção pode ser apresentada como sendo a taxa de extração do adsorvato quando está na fase líquida em relação ao tempo, transportando a massa dos componentes para o centro da partícula do adsorvente, no qual irão deslocar-se por dentro dos macroporos até chegarem as zonas mais profundas dela (VIDAL *et al.*, 2014; SARMA *et al.*, 2019; FRANÇA, 2016; DOS SANTOS, 2018). Segundo Inglezakis *et al.*, (2019) existem três métodos diferentes para se conduzir a cinética de adsorção, nas quais são a transferência de massa externa, difusão no poro e difusão na superfície. A Figura 3 mostra as etapas da cinética de adsorção.

Figura 3 - Etapas da cinética de adsorção



Fonte: Nascimento *et al.*, (2020).

Segundo Nascimento *et al.*, (2020), a velocidade de adsorção pode ser afetada pela temperatura, pH, força iônica, concentração inicial do adsorvato, a agitação, o tamanho das partículas e distribuição do tamanho dos poros.

Existem algumas formas de encontrar a quantidade de fármaco adsorvido, para isso, segundo Caroni (2009), a quantidade de fármaco – tetraciclina – adsorvido por unidade de massa de quitosana pode ser expressa em função da concentração de tetraciclina ou da absorvância de tetraciclina na fase continua através da seguinte equação:

$$q(t) = \frac{V_A(C_0 - C(t))}{V_A w_c} = \frac{b(A_0 - A(t))}{w_c} \quad (9)$$

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

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

A pesquisa foi realizada nos laboratórios de Química Geral, Química Aplicada à Engenharia e Metalografia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) – Campus Caraúbas onde, a maior parte dos reagentes e equipamentos utilizados no decorrer do estudo foram fornecidos pela própria universidade, e o restante dos materiais foram doados pela orientadora da atual pesquisa.

Os materiais utilizados para realização do atual Trabalho de Conclusão de Curso foram especificados no Quadro 3.

Quadro 3 - Materiais utilizados para execução do atual trabalho

Equipamentos	Fabricantes
Aagitador Magnético	Quimis Modelo 0261M23
Aagitador Mecânico	Eduotec Modelo EEQ-9034
Balança Analítica	Shimadzu Modelo AUY220
Banho-Maria	Nova Instruments
Centrífuga	QUIMIS®
Conduktivímetro	MS TecnoPON® Instrumentação Modelo mCA 150
Estufa	SOLAB Modelo SL-102
Filtro de café industrial em flanela 100% algodão	Cheiro da roça
Papel filtro qualitativo 15 cm	Unifil
pHmetro	pHmeter Modelo JK-PHM-005
UV-Visível	T80+ UV/VIS Spectrometer
Viscosímetro Ubbelohde 1C	PG Instruments Ltd
	QUALIVIDROS

Fonte: Autoria própria (2022).

Os reagentes utilizados para realização da presente pesquisa foram especificados no Quadro 4. Grande parte dos reagentes são de grau PA (Puro para Análise), com exceção da Quitosana e Tetraciclina.

Quadro 4 - Reagentes utilizados na atual pesquisa

Reagentes	Fabricantes
Acetato de Sódio (P.A., 99%)	Impex
Ácido Acético (P.A., 99,7%)	Impex
Ácido Clorídrico (P.A., 37%)	Proquímicos
Álcool Etilico (P.A., 99,5%)	Dinâmica Química Contemporânea LTDA
Biftalato de Potássio	Vetec
Cloridrato de Tetraciclina 500 mg	MedQuímica Indústria Farmacêutica S.A.
Fenolfetaleína 1 % alcoólica	Impex
Hidróxido de Sódio (P.A., 99%)	Aphatec Química Fina
Quitosana Comercial	Polymar

Fonte: Autoria própria (2022).

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Caracterização da quitosana

4.2.1.1. Purificação da quitosana

20 g/L de uma solução de quitosana em meio ácido com concentração de 0,5 mol/L, ácido acético (CH_3COOH), foi posta sob agitação mecânica por um período de 24 horas como mostra a Figura 4.

Figura 4 - Agitação mecânica da solução aquosa de ácido acético e quitosana.



Fonte: Autoria própria (2022).

Após o tempo pré-determinado concluído, foi adicionado uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 50 g.L^{-1} para a precipitação da quitosana, como pode ser visto na Figura 5.

Figura 5 - Precipitação da quitosana após inserir a solução de hidróxido de sódio



Fonte: Autoria própria (2022).

Logo após, foi realizada a filtração com filtro de café industrial em flanela 100% algodão e lavagem do produto utilizando-se água destilada até que o líquido advindo da filtração se encontrasse com o pH aproximadamente 7 e consequentemente fosse retirado todo excesso de hidróxido de sódio. Posteriormente, para que o produto final fosse totalmente seco, fez-se uma lavagem com álcool etílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Em seguida a quitosana foi levada para a estufa e exposta a uma temperatura de 50 °C com a porta semifechada para que houvesse a circulação de ar, onde a Figura 6 mostra a secagem no interior da estufa.

Figura 6 - Secagem da quitosana já purificada



Fonte: Autoria própria (2022).

4.2.1.2. Determinação do teor de sólidos

O intuito da determinação do teor de sólidos da quitosana purificada é de obter o real valor de sua massa. A técnica utilizada para obtenção desse dado foi adaptada de Caroni (2009).

Inicialmente pesou-se em uma balança analítica 0,5030 g de quitosana purificada. Posteriormente, a massa pesada foi inserida em uma estufa a uma temperatura de 105 °C por um tempo de 60 minutos, após a conclusão do período estabelecido a quitosana foi levada para um dessecador e deixada lá por mais 60 minutos, até atingir a temperatura ambiente, foi

novamente levada para a balança analítica e observado a variação da massa inicial com a atual. O procedimento foi repetido até que a massa de quitosana purificada se apresentasse constante.

4.2.1.3. Determinação da massa molar média

A massa molar média foi obtida com a realização do método de viscosimetria capilar, a qual foi adaptada de Signini e Campana Filho (1998).

O procedimento de viscosimetria capilar teve início com a preparação de uma solução tampão composta por ácido acético (CH_3COOH) e acetato de sódio ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$), na qual o pH encontra-se em torno de 4,5. Em seguida, pesou-se na balança analítica 0,2027 g de quitosana purificada, logo após adicionou-se a massa pesada em 100 ml da solução tampão contida em um becker, e posteriormente foi colocada para dissolução sob agitação em um agitador magnético por um período de 15 horas.

Com o tempo de agitação concluído a etapa seguinte foi preparada introduzindo a solução diluída em banho maria a uma temperatura de 80 °C por 2 minutos, e resfriada em temperatura ambiente. Após o resfriamento foi inserido ao becker mais 100 ml da solução tampão e levada novamente para o banho maria onde foi aquecida a 80 °C por um tempo de 2 minutos e resfriada a temperatura ambiente.

Para determinar a viscosidade foi montado um sistema composto de um recipiente preenchido com água a temperatura ambiente (banho termostático), um agitador mecânico e um termômetro, no intuito de manter a água em uma temperatura uniforme de $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, como mostra a Figura 7. A primeira viscosidade analisada foi a da solução tampão, onde, foi inserido 10 ml desta solução ao viscosímetro capilar. A medida foi feita cronometrando o tempo de escoamento do tampão de acordo com a demarcação contida no viscosímetro, realizando esse processo por 6 vezes.

Para a determinação da viscosidade intrínseca da solução de quitosana, foi adicionado 10 ml dela ao viscosímetro capilar vazio. Logo após, foi feito o procedimento de medida do tempo de escoamento da solução de quitosana diluída no tampão, no qual, fez-se o processo 6 vezes. Em seguida, adicionou-se por 5 vezes 1 ml do solvente, ácido acético/acetato de sódio, em que, a cada adição de volume do solvente o tempo de escoamento foi cronometrado e repetido 6 vezes.

Figura 7 - Procedimento montado para realização do mecanismo de viscosimetria capilar (banho termostático)



Fonte: Autoria própria (2022).

4.2.1.4. Determinação do grau de desacetilação

O grau de desacetilação foi determinado a partir da realização do procedimento de titulação condutimétrica, o qual foi adaptado de Caroni (2009).

Em uma balança analítica pesou-se 0,2019 g de quitosana purificada. Posteriormente, a massa pesada foi inserida em 40 ml de uma solução de ácido clorídrico (HCl) com uma concentração de 0,05 mol/L e colocada sob agitação magnética por um tempo de 18 horas, como mostrado na Figura 8.

Figura 8 - Solução de quitosana em meio ácido



Fonte: Autoria própria (2022).

Com a etapa inicial concluída, adicionou-se 100 ml de água destilada a amostra de quitosana e seguidamente foi titulada com uma solução padrão de hidróxido de sódio 0,1541 mol/L, obtendo a condutividade, pH e temperatura, como mostra a Figura 9. O experimento foi realizado em duplicata.

Figura 9 - Procedimento montado para realização da titulação condutimétrica.



Fonte: Autoria própria (2022).

4.2.2. Estudos de Cinética de Adsorção

Inicialmente, pesou-se uma determinada massa de quitosana purificada e adicionou-se um volume de 700 ml de água destilada. Em seguida, teve início o processo de intumescimento da quitosana deixando o sistema em repouso por 24 horas a temperatura ambiente, com o intuito de diminuir a interferência que o intumescimento da quitosana em contato com a água causa na cinética de adsorção do Cloridrato de Tetraciclina. Após o período de 24 horas, foi elaborada uma solução aquosa de Cloridrato de Tetraciclina com volume de 100 ml a uma dada concentração.

Montou-se um sistema com o objetivo de realizar o procedimento nas melhores condições possíveis, o referido pode ser melhor visualizado na Figura 10.

Figura 10 - Agitação da mistura de cloridrato de tetraciclina e quitosana, após 24 horas de intumescimento.



Fonte: Autoria própria (2022).

O ensaio da cinética quitosana/tetraciclina foi realizado de duas formas diferentes: o primeiro procedimento a solução do adsorvente e adsorvato ficou sob agitação por 200 min. Dessa forma, a solução de Cloridrato de Tetraciclina foi adicionada a quitosana intumescida e posta em agitação mecânica num banho termostático a uma temperatura de 25 ± 2 °C. Após esse tempo de 200 min alíquotas de 10 mL eram retiradas a cada 5 min, totalizando 25 min (5 pontos). Por precaução, a solução de Cloridrato de Tetraciclina foi produzida pouco tempo antes da obtenção das 24 horas, prevenindo a hidrólise do fármaco utilizado. O segundo procedimento foi realizado de forma que as alíquotas foram retiradas logo após a adição da tetraciclina.

Todas as amostras foram filtradas com um filtro qualitativo 15 cm, na intenção de impedir a passagem de impurezas e grãos de quitosana devido ela não ser solúvel em meio aquoso. Após a filtração as amostras foram transferidas para tubos de ensaio, e colocadas na centrífuga permanecendo nela por 30 min a uma rotação de 6000 rpm. O intuito desse procedimento é impedir que partículas restantes do procedimento de filtração alterassem o resultado mostrado pelo UV-Visível por meio de espelhamento de luz, quando se analisava a absorbância das alíquotas. O branco dos dois procedimentos foi retirado logo após o intumescimento de 24 h.

Este procedimento, citado anteriormente, foi realizado variando as concentrações de quitosana e tetraciclina, 5, 10 e 20 g/L e 0,01, 0,03 e 0,05 g/L respectivamente afim de observar as influências causadas com a alterações delas.

As concentrações de quitosana 5 e 20 g/L foram utilizadas no primeiro procedimento e a concentração de 10 g/L foi utilizada no segundo procedimento. Todas as concentrações de tetraciclina foram utilizadas nos dois procedimentos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA QUITOSANA

5.1.1. Determinação do teor de sólidos

Com os valores da massa de quitosana seca ($m_{c,S}$) e da massa de quitosana úmida ($m_{c,U}$) obteve-se o resultado do teor de sólidos da quitosana purificada através da Equação (1). Os dados podem ser melhor visualizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados da análise de teor de sólidos da quitosana

$m_{c,U}$ (g)	$m_{c,S}$ (g)	w_S (%)
0,5030±0,0019	0,2858±0,0008	56,8191

Fonte: Autoria própria (2022).

O resultado encontrado a partir da análise do teor de sólidos para a quitosana não foi condizente com a literatura estudada para a presente pesquisa, visto que conforme os trabalhos de Caroni (2009), Silva (2017) e Oliveira *et al.* (2021) os valores obtidos foram de 89%, 86,83% e 96%, respectivamente. O principal fator influenciador para que o teor de sólidos deste trabalho tenha sido inferior aos citados, se deu a umidade absorvida pela quitosana dentro do recipiente a qual estava contida, apresentando-se como uma influência significativa para o resultado final da análise.

5.1.2. Determinação da massa molar média

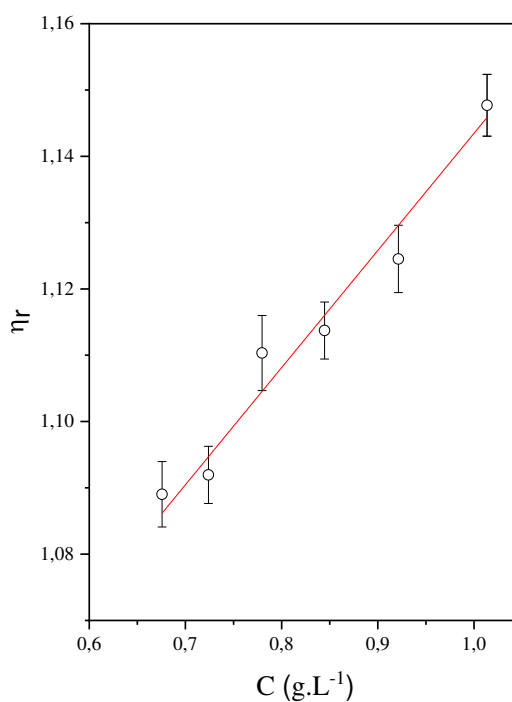
Por meio dos dados do tempo de escoamento da amostra e do solvente e das concentrações de ambos, foram obtidos os dados das viscosidades, relativa (η_r), específica (η_{sp}), reduzida (η_{red}) e inerente (η_{iner}) a partir das Equações (2), (3), (4) e (5), respectivamente. A Tabela 2 mostra os valores das viscosidades obtidas.

Tabela 2 - Medidas de viscosidade da solução de quitosana

Concentração (g/L)	η_r	η_{sp}	η_{red} (L/g)	η_{iner} (L/g)
1,0135	1,1477	0,1477	0,1457	0,1359
0,9214	1,1245	0,1245	0,1351	0,1274
0,8446	1,1137	0,1137	0,1347	0,1275
0,7796	1,1103	0,1103	0,1415	0,1343
0,7239	1,0920	0,0920	0,1270	0,1215
0,6757	1,0890	0,0890	0,1318	0,1262

Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 11 mostra a relação da viscosidade relativa em função da concentração de quitosana. Percebe-se que quanto maior for a concentração de quitosana maior será o valor da viscosidade relativa.

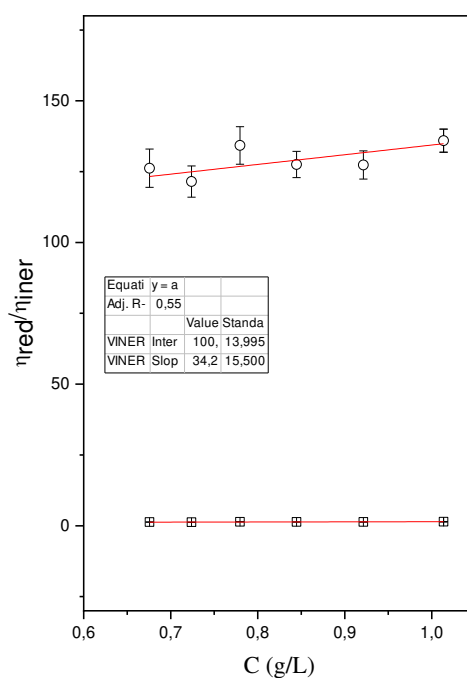
Figura 11 - Viscosidade relativa em função da concentração de quitosana.

Fonte: Autoria própria (2022).

De acordo com Brown (2005) a viscosidade relativa apresenta um crescimento devido as interações existentes das macromoléculas poliméricas, uma vez que quanto maior for a massa molar do composto juntamente com suas forças intermoleculares, maior será sua viscosidade obtida.

Com os dados da viscosidade relativa pode-se calcular a viscosidade inerente (η_{iner}) e reduzida (η_{red}), no qual com base na relação das viscosidades em função da concentração de quitosana é possível determinar a viscosidade intrínseca, como pode ser observado na Figura 12.

Figura 12 - Viscosidade reduzida/inerente em função da concentração de quitosana.



Fonte: Autoria própria (2022).

Com a utilização de um software foi realizada a extrapolação das retas das viscosidades reduzida (η_{red}) e inerente (η_{iner}), visto que a partir da equação de Huggins (1942) Equação (6) pode-se determinar a viscosidade intrínseca (η).

Sendo que $[\eta]$ é o coeficiente linear, $[\eta]^2$ o coeficiente angular e k é a constante de Huggins. O resultado encontrado para a viscosidade intrínseca (coeficiente linear) foi de, $[\eta] = 100,14405 \pm 13,99584 \text{ mL/g}$.

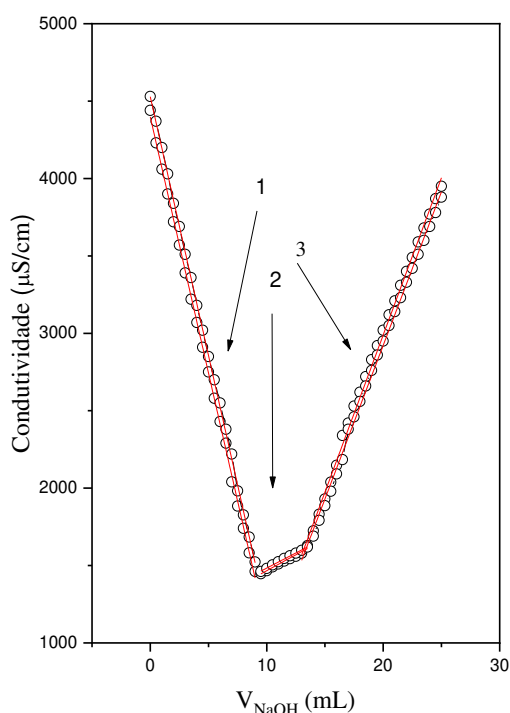
Diante da viscosidade intrínseca conhecida pode-se determinar a massa molar média por meio da equação de Mark-Houwink Equação (7). A constante k é característica do polímero, a qual varia de acordo com o solvente e temperatura. Para a quitosana seu valor é de $k = 0,076$ (HUAG *et al.*, 2000), na Equação (7) encontra-se também a constante α , onde ela é característica da geometria molecular do polímero utilizado, e seu valor para a quitosana é de $\alpha = 0,76$ (HUAG *et al.*, 2000). Utilizando a equação citada acima obteve-se uma massa molar média de $M_v = 1,27 \times 10^4$ g/mol.

Segundo Canella e Garcia (2001) para que o material seja considerado um polímero sua massa molar média deve apresentar uma variação entre 10^4 a 10^6 g/mol. Como pode ser visto, o resultado obtido para o presente trabalho se enquadra dentro das especificidades contidas na literatura.

5.1.3. Determinação do grau de desacetilação

Com base na metodologia retratada sobre determinação do grau de desacetilação pôde-se montar um gráfico que mostra a relação da condutividade em função do volume de hidróxido de sódio empregado na titulação condutimétrica, como mostra a Figura 13.

Figura 13 - Curva da titulação condutimétrica em função do volume de hidróxido de sódio.



Fonte: Autoria própria (2022).

Segundo Fernandes (2004) o gráfico é composto por três regiões distintas. A primeira região representa o consumo de ácido clorídrico utilizado para neutralização do hidróxido de sódio, percebe-se que ao adicionar a base no sistema que está sendo titulado a condutividade cai a cada gota que é inserida da solução de NaOH. Levando em consideração que os íons de Na^+ são maiores que os de H^+ a locomobilidade dele é afetada e consequentemente a condutividade tende a cair devido está relacionada com a mobilidade iônica em soluções.

A segunda região mostra a quantidade necessária de NaOH para neutralizar os grupos amino ($-\text{NH}_2^+$). Como os íons Na^+ são menores do que os íons do grupo amino a velocidade de locomoção iônica cresce, consequentemente a condutividade do sistema aumentará.

A terceira região mostra o excesso dos íons Na^+ e OH^- , eles causam um aumento significativo na mobilidade iônica e com isso proporciona também um aumento na condutividade, que aumenta a cada volume adicionado ao sistema.

Ao utilizar a extrapolação das retas presentes na Figura 13 é possível determinar o grau de desacetilação (X_D) utilizando-se um programa. A Equação (8) foi empregada para determinar o grau de desacetilação onde seu valor encontrado foi de $X_D = 57,0605\%$, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da análise de titulação condutimétrica da amostra de quitosana purificada

m_c (g)	$V_{\text{NaOH}, i}$ (mL)	$V_{\text{NaOH}, f}$ (mL)	X_D (%)
0,2023	9,0908	13,2732	57,0605

Fonte: Autoria própria (2022).

De acordo com Fernandes (2004) pode-se considerar que é quitosana quando o grau de desacetilação apresenta-se maior que 50 %, mostrando que metade da composição do polímero é quitina e a outra metade é quitosana, apresentando também que houve uma conversão dos grupamentos N-acetil em D-glicosamina.

Segundo Gonçalves (2011), é considerado que o produto é quitosana quando seu grau de desacetilação apresentar-se superior ou igual a 60 %, visto que alcançada essa porcentagem o polímero apresenta solubilidade em soluções ácidas diluídas.

Conforme Zhang *et al.*, (2011) o grau de desacetilação é uma das propriedades mais importantes da quitosana, pois de acordo com o valor encontrado modificações podem ser apresentadas na realização de trocas iônicas, na reação de grupos amino, alteração na viscosidade e no seu potencial de floculação.

5.2. CINÉTICA DE ADSORÇÃO

5.2.1. Determinação da curva de calibração para tetraciclina

Para realização da curva de calibração foi feita a medida da absorbância, através de espelhamento de luz utilizando o UV-Visível (PG Instruments Ltd). Os dados obtidos das absorbâncias das soluções de tetraciclina a diferentes concentrações foram medidos utilizando $\lambda = 276$ nm. Esses valores podem ser visualizados na Tabela 4.

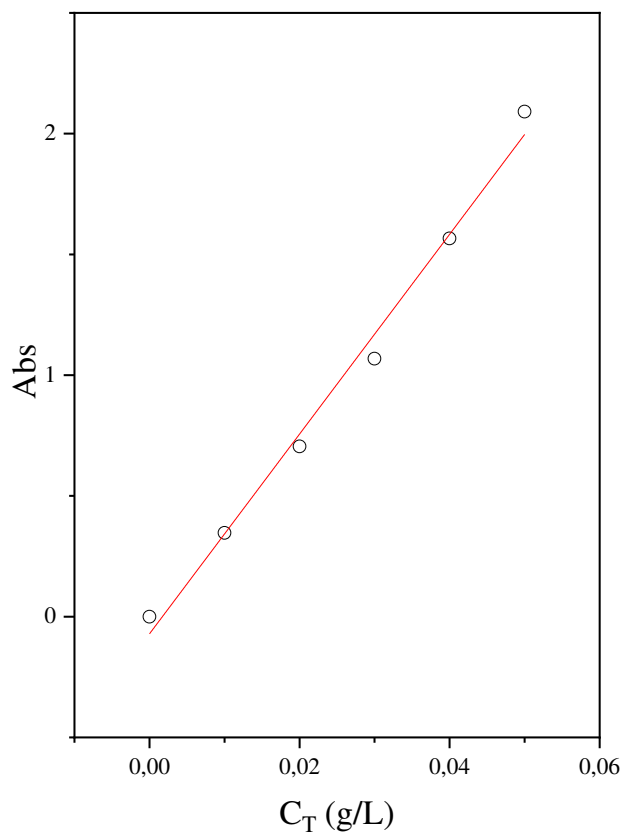
Tabela 4 - Valores das absorbâncias de acordo com as concentrações de tetraciclina

Concentração (g/L)	Absorbância	Absorbância*
Branco	0,046	0
0,01	0,393	0,347
0,02	0,751	0,705
0,03	1,114	1,068
0,04	1,612	1,566
0,05	2,137	2,091

*Menos o branco

Fonte: Autoria própria (2022).

Com os valores das absorbâncias determinados no procedimento anterior, foi esboçada em um software a curva de calibração para tetraciclina. A Figura 14 mostra os dados da absorbância em função da concentração de tetraciclina, onde os valores do coeficiente angular e linear foram determinados através da utilização da equação da reta $y = a + bx$, $R^2 = 0,99800$, $a = -0,02928$ e $b = 38,40632$.

Figura 14 - Curva de calibração para tetraciclina.

Fonte: Autoria própria (2022).

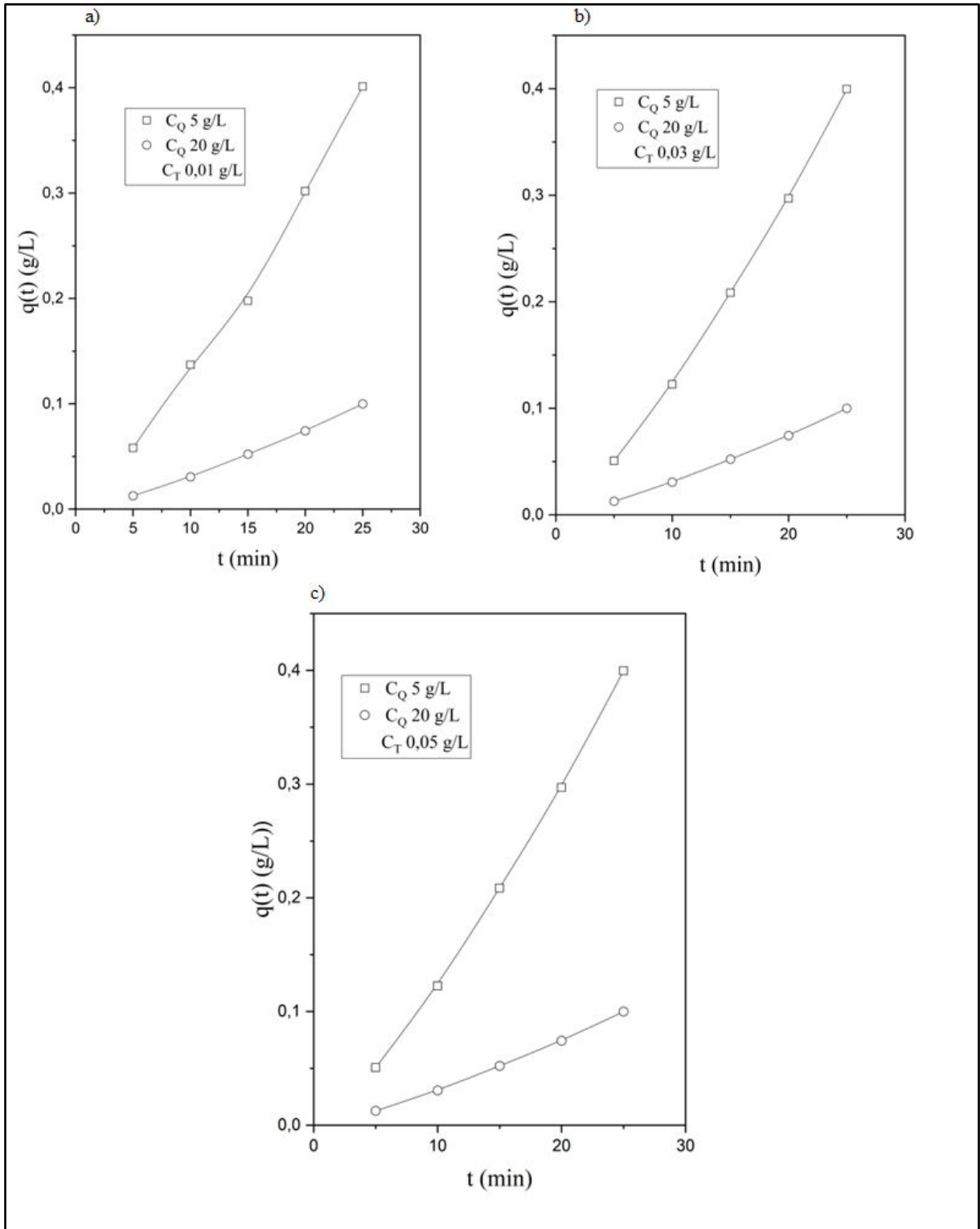
5.2.2. A relação entre $q(t)$ e t na cinética de adsorção

A análise da quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo foi investigada de duas maneiras distintas. A primeira delas variou-se a concentração de quitosana (5 e 20 g/L) em uma concentração fixa de tetraciclina (0,01, 0,03 e 0,05 g/L) para buscar identificar o comportamento gráfico que cada concentração de quitosana gerava à medida que o tempo passava, além de determinar qual concentração era mais efetiva na adsorção da tetraciclina com a variação do tempo (5 a 25 min). A Figura 15 mostra os resultados obtidos utilizando as variações mostradas acima.

A Figura 15 mostra a relação entre $q(t)$ em função do tempo. Elas mostram que independente da concentração de tetraciclina a maior quantidade adsorvida ocorre para a menor concentração de quitosana, 5 g/L, com o passar do tempo. Uma explicação seria que a altas

concentrações de quitosana seus sítios não estariam disponíveis, uma vez que outra partícula de quitosana impediria a adsorção da tetraciclina.

Figura 15 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo, utilizando uma variação da concentração de quitosana em uma determinada concentração fixa de tetraciclina.



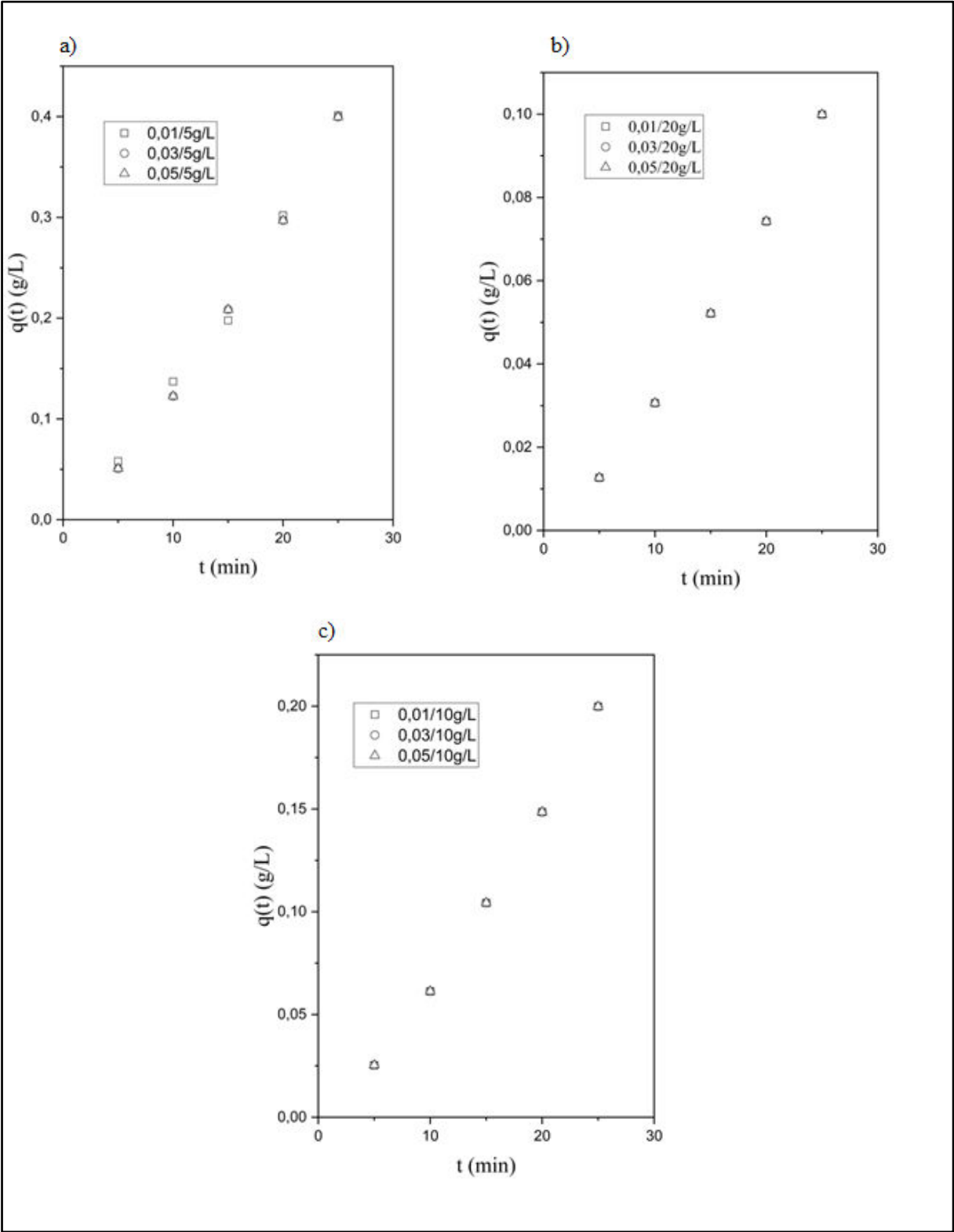
Fonte: Autoria própria (2022).

A segunda maneira de investigação da quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo foi realizada dessa vez variando a concentração de tetraciclina (0,01, 0,03 e 0,05 g/L) em uma concentração fixa de quitosana (5, 10 e 20 g/L). Nesse procedimento os valores encontrados quando se utilizou a concentração de 10 g/L foram dados a partir de amostras coletadas exatamente após o fim das 24 horas de intumescimento da quitosana, ou seja, no início da agitação da mistura no banho termostático. Já as concentrações de 5 e 20 g/L suas amostras foram coletadas a partir de 200 minutos depois do início da agitação, onde para ambos os casos a variação do tempo foi de 25 minutos. A Figura 16 mostra os resultados obtidos pelo procedimento citado acima.

A Figura 16 corrobora com o que foi discutido na Figura 15 que a quantidade adsorvida independe da quantidade de tetraciclina e sim da quantidade quitosana. A Figura 15 (a) mostra que a maior quantidade removida foi com a concentração de 5 g/L, mesmo as amostradas sendo coletadas após 200 minutos de agitação, assim se sobressaindo sobre a de 10 g/L onde suas alíquotas foram coletadas no início da agitação. Para a concentração de 5 g/L a maior quantidade adsorvida foi de aproximadamente 0,4 g/L, já para a concentração de 10 e 20 g/L foi de 0,2 e 0,1 g/L, respectivamente, como mostra a Tabela 5.

Tang, 2021 *et all*, estudou o efeito da capacidade de adsorção de tetraciclina em NDMCMs com o tempo. No início a quantidade adsorvida aumenta rapidamente com o aumento da concentração de tetraciclina, em seguida ocorre uma desaceleração até atingir o equilíbrio em 350 min.

Figura 16 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo, utilizando uma variação da concentração de tetraciclina em uma determinada concentração fixa de quitosana.



Fonte: Autoria própria (2022).

Tabela 5 - Quantidade de tetraciclina adsorvida em função do tempo com uma concentração fixa de quitosana.

q(t) (g/L)									
C_Q 5 (g/L)				10 (g/L)			20 (g/L)		
t (min)	C_T 0,01 (g/L)	0,03 (g/L)	0,05 (g/L)	0,01 (g/L)	0,03 (g/L)	0,05 (g/L)	0,01 (g/L)	0,03 (g/L)	0,05 (g/L)
5	0,05813	0,05073	0,05073	0,01268	0,01269	0,01269	0,02537	0,02537	0,02537
10	0,13711	0,12251	0,12251	0,03063	0,03063	0,03063	0,06126	0,06125	0,06126
15	0,19776	0,20856	0,20856	0,05214	0,05215	0,05215	0,10429	0,10428	0,10429
20	0,30197	0,29697	0,29697	0,07425	0,07425	0,07426	0,14850	0,14848	0,14851
25	0,40128	0,39968	0,39968	0,09993	0,09993	0,09994	0,19986	0,19983	0,19987

Fonte: Autoria própria (2022).

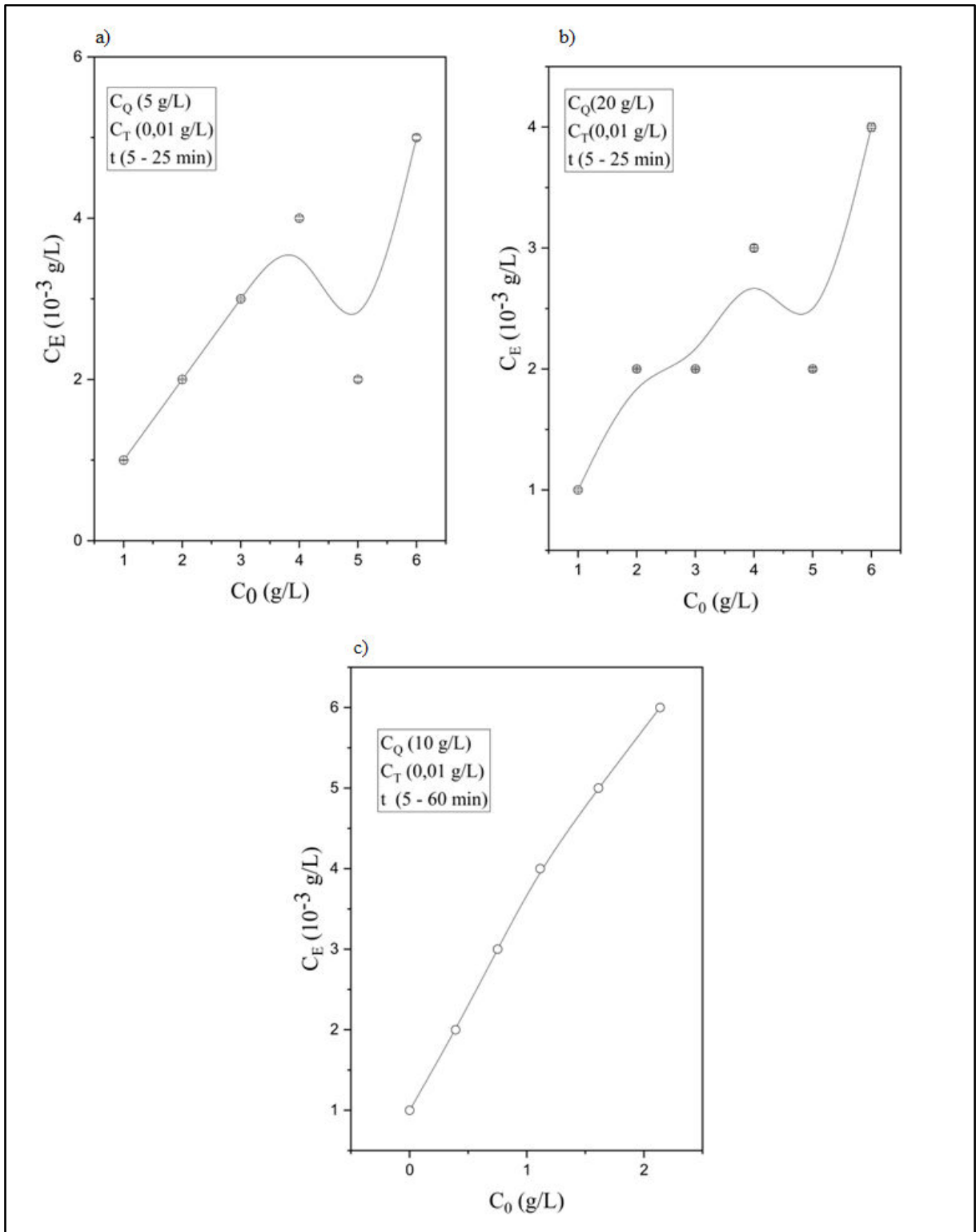
5.2.3. A relação entre C_E e C_0 na cinética de adsorção

As figuras que serão mostradas a seguir fazem referência a dependência da concentração de tetraciclina na fase contínua (C_E) em função da concentração inicial de tetraciclina (C_0). Essa relação foi feita utilizando uma quantidade de quitosana na dispersão fixa de 5, 10 e 20 g/L, onde para cada concentração de quitosana foi variada a concentração de tetraciclina em 0,01, 0,03 e 0,05 g/L.

Com as Figuras 17, 18 e 19 percebe-se que quando há um aumento de C_E , segundo Caroni (2009) esses valores são advindos de um equilíbrio dinâmico envolvendo a tetraciclina na superfície da quitosana e a tetraciclina na solução, onde quanto maior for esse aumento, maior será a quantidade de tetraciclina adsorvida.

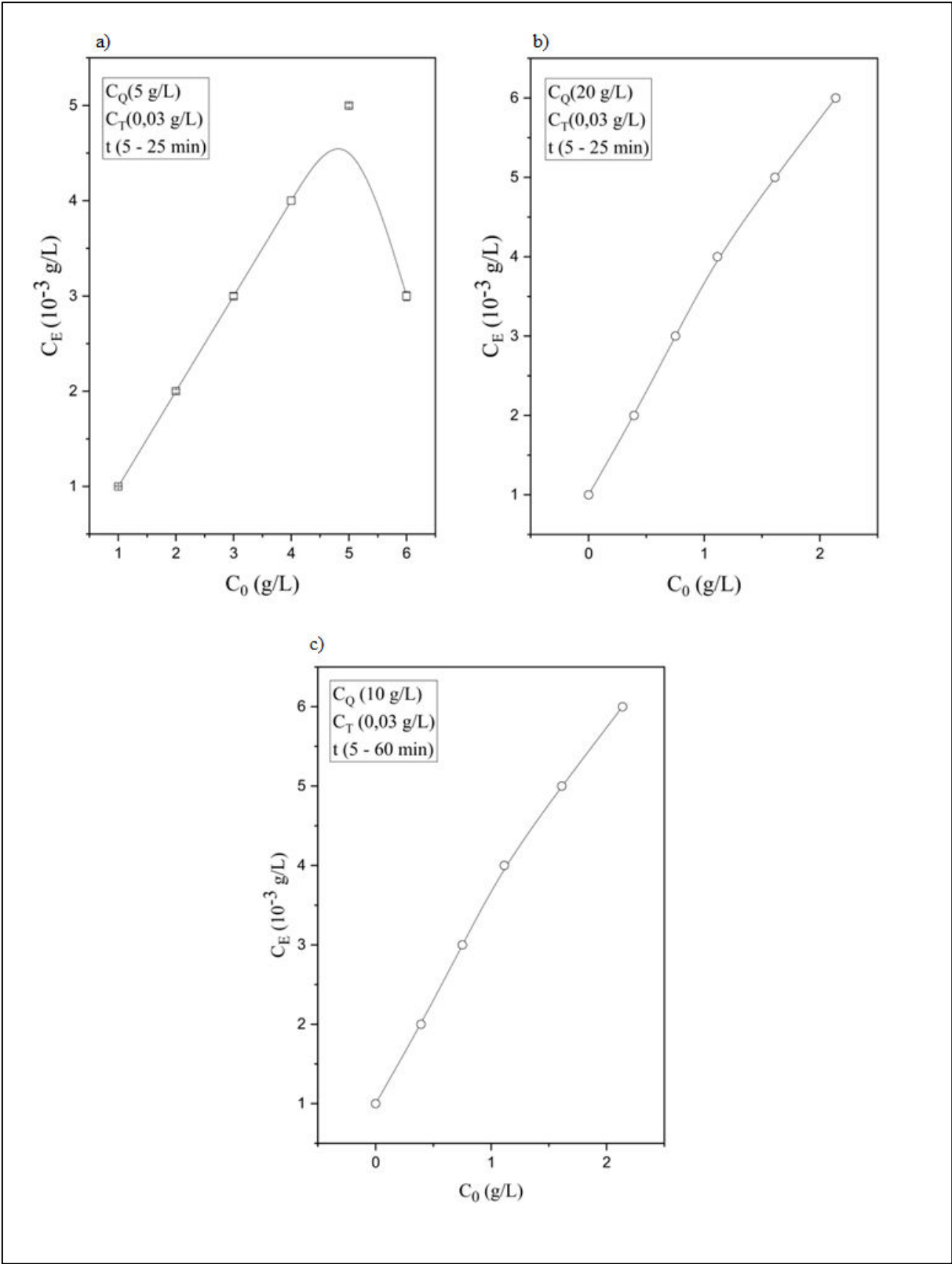
Tang (2021) em seu trabalho de microesfera magnética de quitosana estudou a relação entre a o aumento da concentração de tetraciclina e a temperatura, onde com esse aumento a capacidade de adsorção do NDMCMs aumenta rapidamente, depois decresce até se estabilizar.

Figura 17 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,01 (g/L).



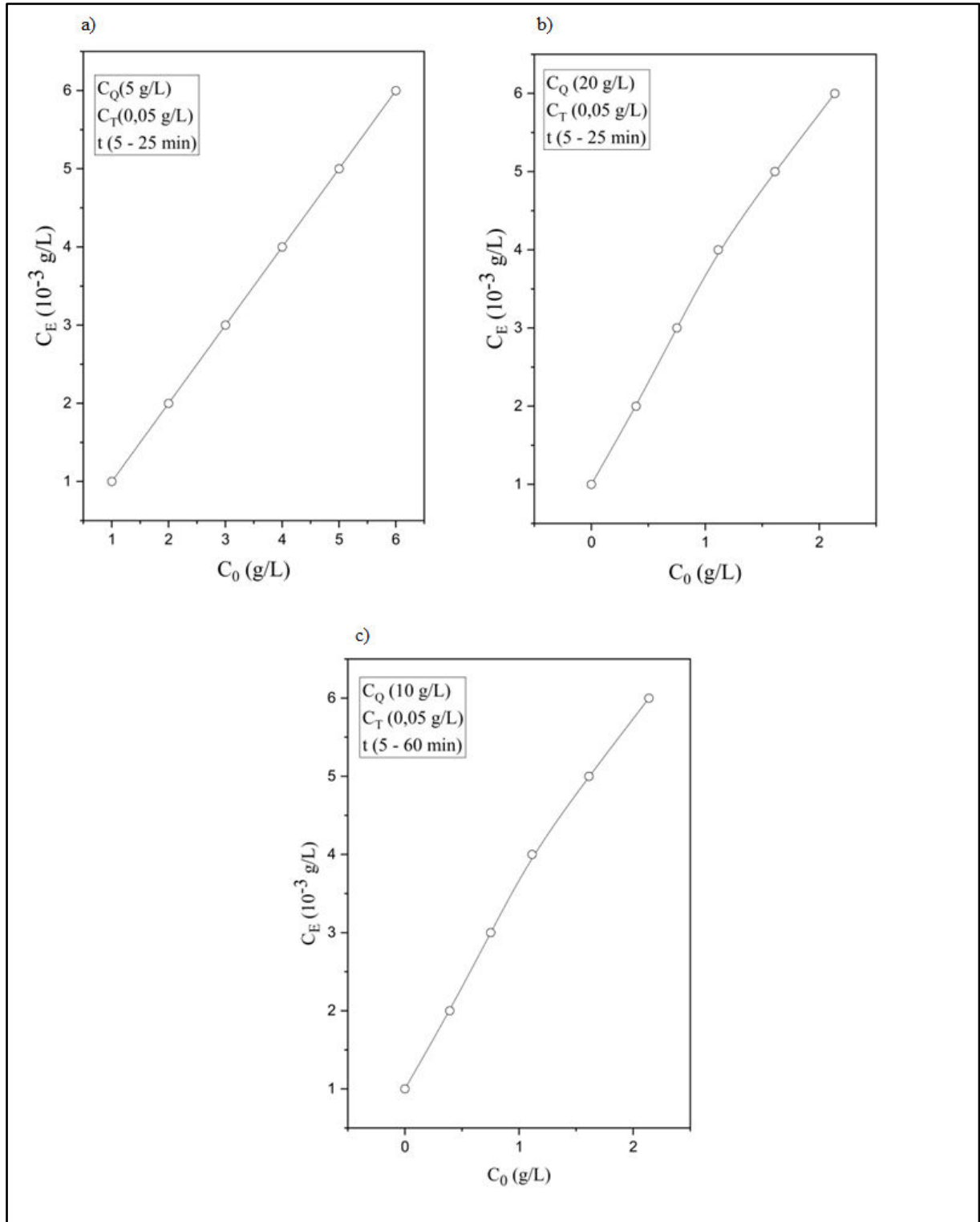
Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 18 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,03 (g/L).



Fonte: Autoria própria (2022).

Figura 19 - Concentração de tetraciclina em equilíbrio na fase contínua em função da concentração inicial da solução de tetraciclina, para 0,05 (g/L).



Fonte: Autoria própria (2022).

6. CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos através da caracterização da quitosana comercial foi possível identificar diversas informações sobre ela, como teor de sólidos, grau de desacetilação e massa molar média, no qual os resultados encontrados não foram tão satisfatórios como os expressos na literatura. Porém, se enquadram dentro dos limites mínimos estabelecidos, onde o principal fator influenciador do baixo rendimento das análises foi a má qualidade da quitosana comercial adquirida para realização do presente trabalho.

As partículas de quitosana utilizadas neste trabalho mostraram que os melhores resultados para a cinética de adsorção da tetraciclina foi a que apresentou a menor concentração de quitosana, no qual a variação da concentração do fármaco não interferiu nos resultados. Esse fato ocorreu independente do tempo de coleta das amostras, visto que tanto com as alíquotas coletadas no início da agitação, como coletadas após 200 minutos, apresentaram o mesmo comportamento. Por fim, pode-se concluir que há um aumento da concentração de tetraciclina na fase contínua devido um equilíbrio dinâmico entre a solução de tetraciclina e a superfície do biopolímero.

Para trabalhos futuros, podem ser realizadas pesquisas que estudam o comportamento da cinética de adsorção de outros fármacos na superfície da quitosana. Outra sugestão seria o aumento do tempo de agitação e coleta das alíquotas no banho termostático, afim de analisar o seu comportamento.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Flávia Oliveira Monteiro da Silva *et al.* Propriedades e Características da Quitosana Obtida a Partir do Exoesqueleto de Caranguejo-Uçá Utilizando Radiação de Microondas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos - SP, v. 23, n. 5, p. 630-635, 2013. <http://dx.doi.org/10.4322/polimeros.2013.042>
- AIROLDI, Claudio. A RELEVANTE POTENCIALIDADE DOS CENTROS BÁSICOS NITROGENADOS DISPONÍVEIS EM POLÍMEROS INORGÂNICOS E BIOPOLÍMEROS NA REMOÇÃO CATIONICA. **Química Nova**, São Carlos - SP, v. 31, n. 1, p. 144-153, dez. 2007.
- ANTONINO, N. A. Otimização do processo de obtenção de quitina e quitosana de exoesqueletos de camarões oriundos da indústria pesqueira paraibana. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2007.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico**. 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/tetraciclinas.htm. Acesso em: 30 out. 2022.
- ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária**. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search?SearchableText=farmaco%20o%20que%20e>>. Acesso em: 17 Jun. 2022.
- AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; FOOK, M. V. Lia; M.COSTA, A. C. F.. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande - Pb, v. 2, n. 3, p. 27-34, 24 dez. 2007.
- BASTOS, Valéria Delgado. Biopolímeros e Polímeros de Matérias-Primas renováveis Alternativos aos Petroquímicos. **Revista do Bndes**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 28, p. 201-234, dez. 2007.
- BERGER, Lúcia Raquel Ramos. **Produção e Caracterização de Quitina e Quitosana por Rhizopus arrhizus e Cunninghamella elegans e Aplicação em Membranas na Remoção de Cádmio**. 2013. 182 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, 2013.
- BORDINI, C. V. **Caracterização, estabilidade e propriedades magnéticas do polímero quitosana ferro**. Dissertação (mestrado). Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, 2006.
- BORSCHIVER, Suzana.; ALMEIDA, Luiz F. M.; ROITMAN, Tamar.. Monitoramento Tecnológico e Mercadológico de Biopolímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos - SP, v. 18, n. 3, p. 256-261, set. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-14282008000300012>
- BRANCO, F. A. A. C. **Síntese, caracterização e revestimento da quitosana com Ni metálico**. 2014. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Bacharel em Ciência e Tecnologia, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2014.

BROWN, T.; LEMAY, H. E.; BURSTEN, B. E. **Química: a ciência central**. 9 ed. Prentice-Hall, 2005.

CALLISTER, Willian D.; RETHWISH, David G.. **Ciência e engenharia de materiais uma introdução**. 8. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2012. 817 p. Tradução de: Sergio Murilo Stamile Soares.

CAMPANA-FILHO, Sergio P.; BRITTO, Douglas de; CURTI, Elisabete; ABREU, Fernanda R.; CARDOSO, Marcia B.; BATTISTI, Marcos V.; SIM, Priscilla C.; GOY, Rejane C.; SIGNINI, Roberta; LAVALL, Rodrigo L.. EXTRAÇÃO, ESTRUTURAS E PROPRIEDADES DE α - E β -QUITINA. **Química Nova**, São Carlos - SP, v. 30, n. 3, p. 644-650, jan. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300026>

CANELLA, K. M. N. C.; GARCIA, R. B. Caracterização de quitosana por cromatografia de permeação em gel – Influência do método de preparação e do solvente. **Quim. Nova. Natal**, v. 24, n. 1, p. 13-17, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000100004>

CARONI, Ana Luiza Porpino Fernandes. **ESTUDOS DE ADSORÇÃO DE TETRACICLINA EM PARTÍCULAS DE QUITOSANA**. 2009. 143 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN, 2009.

CARVALHO, Roseanne Santos de; ARGUELHO, Maria de Lara Palmeira de Macedo; FACCIOI, Gregorio Guirado; OLIVEIRA, Rômulo Alves de; PASSOS, Erik Santos; SILVA, Alanna Vieira; SANTOS, Beatriz Feitosa Sandes dos. Utilização do biocarvão de bagaço de laranja na remoção de tetraciclina em água residuária. **Matéria (Rio de Janeiro)**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 1-14, fev. 2021. *FapUNIFESP (SciELO)*. <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-707620210002.1280>.

CARVALHO, T. V. **Biomateriais à base de quitosana de camarão e bactérias para remoção de metais traço e petróleo**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, 2006.

CRUZ, Pedro Ítalo da. **OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE QUITOSANA RETICULADAS COM POTENCIAL PARA ADSORÇÃO DE TETRACICLINA**. 2019. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

DABROWSKI, A. Adsorption - from theory to practice. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 93, p. 135–224, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(00\)00082-8](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(00)00082-8)

DANTAS, M. J. L.; FIDÉLES, T. B.; CARRODEGUAS, R. G.; FOOK, M. V. L.. Obtenção e caracterização de esferas de quitosana/hidroxiapatita gerada in situ. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande - Pb, v. 11, n. 1, p. 18-24, 25 fev. 2016.

DIAS, Francisco S.; QUEIROZ, Danilo C.; NASCIMENTO, Ronaldo F.; LIMA, Mario B.. UM SISTEMA SIMPLES PARA PREPARAÇÃO DE MICROESFERAS DE QUITOSANA. **Química Nova**, São Paulo - SP, Vol. 31, n. 1, p. 160-163, 19 dez. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000100028>

DOS SANTOS, B.A. Compósito de zeólita **A magnética sintetizada a partir das cinzas volantes do carvão para adsorção de poluentes metálicos**. 2019. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

FARIAS, Silvana Silveira de.; SIQUEIRA, Sônia Maria Costa.; CRISTINO, Jéssica Híade Silva.; ROCHA, Jefferson Marçal da.. BIOPOLÍMEROS: UMA ALTERNATIVA PARA PROMOÇÃO DO DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL. **Revista Geonorte**: Edição Especial 5, Amazonas - AM, v. 7, n. 26, p. 61-77, set. 2016.

FENG, M. X.; WANG, G. N.; YANG, K.; LIU, H. Z.; WANG, J. P. Molecularly imprinted polymer-high performance liquid chromatography for the determination of tetracycline drugs in animal derived foods. **Food Control**, v. 69, p. 171–176, 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.foodcont.2016.04.050>

FERNANDES, A. L. P. Obtenção e caracterização de nanopartículas de quitosana para fins farmacêuticos. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2004.

FLORENCE, A. T., ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

FRANÇA. A. Adsorção e pré-concentração dos íons Cu^{2+} , Ni^{2+} e Zn^{2+} em soluções aquosas usando como adsorvente zeólita 4A. 2016. 77 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

GONÇALVES, A. D. A. et al. Diferentes estratégias para reticulação de quitosana. *Química Nova*, volume 34, 2011.

HUAG, C.; CHENG, S.; PAN, J. R. Optimal condition for modification of chitosan: a biopolymer for coagulation off colloidal particles. *Water Research*, v. 34, n. 3, p. 1057-1062, 2000.

INGLEZAKIS, V. J.; FYRILLAS, M. M.; PARK, J. Variable diffusivity homogeneous surface diffusion model and analysis of merits and fallacies of simplified adsorption kinetics equations. *Journal of hazardous materials*, v. 367, n. 5, p. 224-245, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.12.023>

JEONG, Joonseon; SONG, Weihua; COOPER, William J.; JUNG, Jinyoung; GREAVES, John. Degradation of tetracycline antibiotics: Mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes. **Chemosphere**, v. 78, n. 5, p. 533-540, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.11.024>

KECILI, R; HUSSAIN, C. M. Mechanism of adsorption on nanomaterials. **Nanomaterials in Chromatography**, p. 89–115, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-812792-6.00004-2>

KUMAR, A.S.K.; GUPTA, T.; KAKAN, S.S.; KALIDHASAN, S.; MANASI, RAJESH, V.; RAJESH, N. effective adsorption of hexavalent chromium through a three center (3c) co-operative interaction with an ionic liquid and biopolymer. **Journal of Hazardous Materials**, p. 213-224. 15 nov. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.08.065>

LARANJEIRA, Mauro C. M.; FÁVERE, Valfredo T. de.. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, São Carlos - SP, v. 32, n. 3, p. 672-678, abr. 2009.

LARINI, Lourival. **Fármacos e Medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008. 402 p.

LIMA, Camila Renata Machado de. **Estudos de adsorção de tetraciclina e cromoglicato em partículas de quitosana**. 2013. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN, 2013.

NASCIMENTO, Ronaldo Ferreira do; LIMA, Ari Clecius Alves de; VIDAL, Carla Bastos; MELO, Diego de Quadros; RAULINO, Giselle Santiago Cabral. **Adsorção: aspectos teóricos e aplicações ambientais**. 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2020. 309 p.

NERTZ, P. A., ORTEGA, G. G. **Fundamentos de físico-química: Uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

OLIVEIRA, Maria Zillene Franklin da Silva; FERNANDES, Tatiana Sainara Maia; CARVALHO, Tecia Vieira. Síntese e caracterização de beads de quitosana comercial reticulados com glutaraldeído. **Revista Matéria**, Fortaleza, v. 26, n. 2, p. 1-11, fev. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1517-707620210002.1261>

OLIVEIRA, R. B; LIMA, E. M.. POLÍMEROS NA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia - GO, v. 3, n. 1, p. 29-35, jul. 2006.

PAOLI, Marco-Aurelio de. **DEGRADAÇÃO E ESTABILIZAÇÃO DE POLÍMEROS**. 2. ed. São Paulo: Chemkeys, 2008. 221 p. Editada por: João Carlos de Andrade.

PARSA, Parisa; PAYDAYESH, Azin; DAVACHI, Seyed Mohammad. Investigating the effect of tetracycline addition on nanocomposite hydrogels based on polyvinyl alcohol and chitosan nanoparticles for specific medical applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 121, p. 1061–1069, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.074>

PEREIRA-MAIA, Elene Cristina; SILVA, Priscila Pereira; ALMEIDA, Wagner Batista de; SANTOS, Hélio Ferreira dos; MARCIAL, Bruna Luana; RUGGIERO, Reinaldo; GUERRA, Wendell. ETRACICLINAS E GLICILCICLINAS: UMA VISÃO GERAL. **Química Nova**, Belo Horizonte, v. 33, n. 3, p. 700-706, fev. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300038>

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Joinville, v. 43, n. 4, p. 1-13, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322007000400002>.

RACKLEY, Stephen A. Adsorption Capture Systems. **Carbon Capture and Storage**, p. 151-185, 2010.

RUTHVEN, D. M. **Principles of Adsorption and Adsorption Processes**. New York: John Wiley & Sons, 1984. <https://doi.org/10.1002/aic.690310335>

SARMA, G. K.; GUPTA, S. S; BHATTACHARYYA, K. G.. Nanomaterials as versatile adsorbents for heavy metal ions in water: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 7, p. 6245-6278, ago. /jan. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-04093-y> <https://doi.org/10.1007/s11356-018-04093-y>

SIGNINI, R.; CAMPANA FILHO, S. P. **Purificação e caracterização de quitosana comercial. Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.8, n.4, p. 63 - 68,1998.

SILVA, Hélio S. R. Costa.; SANTOS, Kátia S. C. R. dos.; FERREIRA, Elizabeth I.. QUITOSANA: DERIVADOS HIDROSSOLÚVEIS, APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS E AVANÇOS. **Química Nova**, São Carlos - SP, v. 29, n. 4, p. 776-785, mar. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000400026>

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, M. C.; FIDELES, T. B.; FOOK, M. V. L.. Esferas de quitosana e quitosana/curcumina pelo método de gelificação ionotrópica: influência da incorporação do fármaco. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande - PB, v. 10, n. 1, p. 21-28, fev. 2015.

SILVA, Yedna Maria de Oliveira. **FORMULAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE QUITOSANA E DE QUITOSANA COM TETRACICLINA PARA FINS FARMACÊUTICOS**. 2017. 60 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Ciência e Tecnologia, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Caraúbas - Rn, 2017.

SOBREIRA, Thamy G. P.; SILVA, Lindomar A. da; MENEZES, Frederico D. de; FRANÇA, Elvis J.; AQUINO, Kátia Aparecida da Silva. ASPECTOS ESTRUTURAIS DE ESFERAS DE QUITOSANA/PVA RETICULADAS COM GLUTARALDEÍDO SUBMETIDAS A DIFERENTES TRATAMENTOS TÉRMICOS. **Quim. Nova**, Recife – Pe, v. 43, n. 9, p. 1251-1257, 20 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170613>

SOMASUNDARAN, P., Encyclopedia of Surface and Colloid Science. In: MARCHAL-HEUSSLER, L., BARRA, J. (ed.). **Adsorption of drugs**. Boca Raton: CRC Press, 2006.

SPINELLI, Viviane A.; LARANJEIRA, Mauro C. M.; FÁVERE, Valfredo T.; KIMURA, Irene Y.. Cinética e Equilíbrio de Adsorção dos Oxiânions Cr (VI), Mo (VI) e Se (VI) pelo Sal de Amônio Quaternário de Quitosana. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 15, n. 3, p. 218-223, 09 maio 2005.

TANG, Xiaohui; HUANG, Yaoyao; HE, Qiang; WANG, Yongjuan; ZHENG, Huaili; HU, Yadan. Adsorption of tetracycline antibiotics by nitrilotriacetic acid modified magnetic chitosan-based microspheres from aqueous solutions. **Environmental Technology & Innovation**, China, v. 24, n. 1, p. 1-16, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eti.2021.101895>.

TAVARES, I. S. Obtenção e caracterização de nanopartículas de quitosana. 2011. 54 f. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

VASQUES, Andressa Regina. **Caracterização e Aplicação de Adsorvente para Remoção de Corantes de Efluentes Têxteis em Batelada e Colunas de Leito Fixo**. 2008. 153 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

VIDAL, C. B.; RAULINO, Giselle Santiago Cabral.; LUZ, Adriana Dervanoski da.; LUZ, Cleuzir da.; NASCIMENTO, Ronaldo Ferreira do.; KEUKELEIRE, Denis De.. Experimental and theoretical approach to multicomponent adsorption of selected aromatics on hydrophobically modified zeolite. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 59, n. 2, p. 282-288, fev. 2014. <https://doi.org/10.1021/je400780f>

VILLANOVA, Janaina C. O.; ORÉFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S.. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. São Carlos - SP, p. 51-64. 2010.

WESKA, R. F.; MOURA, J. M.; BATISTA, L. M.; RIZZI, J.; PINTO, L. A. A. Optimization of deacetylation in the production of chitosan from shrimp wastes: Use of response surface methodology. *Journal of Food Engineering*, 80, 749-753, (2007). <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2006.02.006>

ZHANG, Y.; ZHANG, X.; DING, R.; ZHANG, J.; LIU, J. Determination of the degree of deacetylation of chitosan by potentiometric titration preceded by enzymatic pretreatment. *Carbohydrate Polymers*, v.83, p.813-817, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.08.058>