

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Rita de Cássia da Silva

Preparação e caracterização dos produtos de reação entre o ácido algínico com mono, di- e trietanolamina. Avaliação da interação do derivado de monoetanolamina com fármacos.

São Carlos

2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Preparação e caracterização dos produtos de reação entre o ácido algínico com mono, di- e trietanolamina. Avaliação da interação do derivado de monoetanolamina com fármacos.

Rita de Cássia da Silva

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências (Química Analítica).

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

São Carlos
2011

“A grande arte da vida é acordar depois de um sonho, levantar depois de um tombo, sorrir depois de uma decepção e nunca desanimar! É olhar pra frente... com a esperança de vencer.”

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Maria Tereza e Raimundo por tudo que cada um representa na minha vida.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro, a quem considero muito mais que meu eterno orientador. Meu muito obrigada por todos estes anos de convivência, ensinamento, paciência e por acreditar, às vezes até mais que eu mesma, na minha capacidade.

Aos Professores Drs. Gilberto Chierice e Massao Ionashiro, pelas discussões científicas e “não científicas” ao longo deste trabalho, incentivo e pela amizade.

Ao Professor Dr. Alan Riga pelas discussões no fim deste trabalho e amizade.

Ao Professor Dr. Tito José Bonagamba e ao Dr. André Batista (IFSC-USP) e ao Professor Dr. Tiago Venâncio (DQ-UFSCar), pela ajuda nas análises de ^{13}C RMN.

À minha amiga de todas as horas, Juliana “Bärbie” por todo o convívio no laboratório, e, principalmente fora do ambiente de trabalho que pudemos construir uma amizade verdadeira que tenho certeza de que é por toda a vida.

A minha amiga Priscila Cervini, pelas conversas sobre todos os assuntos, ajuda, apoio e incentivo para finalizar este trabalho.

Às alunas de iniciação científica, Marly e Mariá que considero meus “filhotes” que me motivaram a aprender cada vez mais para poder passar o conhecimento.

Ao pessoal do laboratório, atuais e antigos: Abigail, Adriana, Amanda, Ana Paula, Avaré, Carol, Diego, Erik (Emo), Gabriel, Gilbert, Felipe (Cripz), Grace, Graziella, Luiz, Marli, Milena, Mônia, Onias, Pedro, Roberta, Royal, Salvador, Sidnei (Puff), Thalita, Tio Lu, Toni e Toninho, por proporcionarem momentos “divertidos” na hora do trabalho.

Aos meus amigos “extra” laboratório de longa data, Ana Flávia, Angerson, Alessandra, Célia, Du “Chileno”, Fabiana,

Gustavo (compadre!), Juzinha (prima), Milena Teixeira, pelas conversas, pelos risos, pelo simples fato de existirem.

Aos amigos mais recentes, mas com profundidade de muitos anos: Ana Maria, Anedite (a bença!), Liza, Ewerton, Ewerson e Deco, por todo o apoio, conselhos, e por terem me acolhido com tanto carinho e confiança.

Aos meus primos Ana e Renato por mais todo este tempo de apoio.

À "equipe de apoio" Veroneide e Claudinha, da secretaria, Sandra (eventos), Andréia e Sílvia da secretaria de Pós-graduação, sempre prestativas.

À Capes, pelo apoio financeiro.

Finalmente, à minha mãe Oya, por toda a força, determinação e tudo que ela representa na minha vida.

Lista de Figuras

Figura 1. Isômeros estruturais do ácido manurônico e do ácido gulurônico.....	2
Figura 2. Composição de alginatos: (a) cadeia de resíduos de ácidos manurônicos; (b) cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos; (c) cadeia de resíduos de ácidos manurônicos e ácidos gulurônicos alternados.....	3
Figura 3. Espectros na região do infravermelho para Halg e para seus produtos de reação com MEA, DEA e TEA.....	45
Figura 4. Sobreposição dos espectros na região do infravermelho para o Halg e para seu produto de reação com a MEA, na região de 2000 a 500 cm^{-1}	50
Figura 5. Espectro 1D de RMN de C^{13} do do ácido algínico (a) e do MEA-produto, em fase sólida. No detalhe, a estrutura do éster de MEA-alg.....	53
Figura 6. Curvas TG do Halg e dos seus produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em cadinho aberto de alumina.....	59
Figura 7. Curvas DTG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina.....	60
Figura 8. Curvas DTA do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina.....	62
Figura 9. Curvas TG sobrepostas do Halg e dos produtos de reação com a MEA, DEA e TEA.	63
Figura 10. Curvas TG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7,0 mg, , razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina.....	64
Figura 11. Curvas DTG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7,0 mg, Razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina.....	65

Figura 12. Curvas DTA do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em cadinho aberto de alumina.....	66
Figura 13. Curvas TG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em cadinho aberto de alumina.....	68
Figura 14. Gráfico de Gram-Schimidt para o produto de reação com a MEA em TG-FTIR sob atmosfera de N ₂	72
Figura 15. Curvas DSC para o Halg e MEA, DEA, TEA -produtos. Massa de amostra em torno de 3,7 mg. Vazão de 50 mL min ⁻¹ . Atmosfera inerte de nitrogênio. Rampa de 10°C min ⁻¹ a 250°C.....	75
Figura 16. Relação entre o grau de intumescimento do Halg e dos produtos de reação com as ETA's em função da temperatura.....	78
Figura 17. Micrografia eletrônica de varredura do Halg com aumento de 300 vezes, 20 µm de largura.....	79
Figura 18. Micrografia eletrônica de varredura do (a) MEA, 10 µm de largura; (b) DEA, 10 µm de largura e (c) TEA-produto, 30 µm de largura, com aumento de 500 vezes.....	80
Figura 19. Difrátogramas de raios-X para o MEA e para o Halg obtidos pelo método do pó.....	82
Figura 20. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do Halg. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.....	90
Figura 21. Curvas cinéticas obtidas à partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de <i>E</i> e <i>log A</i> da reação de decomposição do Halg.....	92
Figura 22. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação com MEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.....	94
Figura 23. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de <i>E_a</i> e <i>log A</i> da reação de decomposição do produto de reação com a MEA.....	96

Figura 24. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação com o DEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.....	98
Figura 25. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E_a e $\log A$ da reação de decomposição do produto de reação com a DEA.....	100
Figura 26. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação do Halg com a TEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min ⁻¹ , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.....	103
Figura 27. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E e $\log A$ da reação de decomposição do produto de reação com a TEA.....	105
Figura 28. Relação entre energia de ativação e fração conversional de Halg durante o primeiro processo de decomposição térmica.....	108
Figura 29. Estrutura do Paracetamol.....	112
Figura 30. Estrutura do Tioconazol.....	113
Figura 31. Estrutura do Ramipril.....	113
Figura 32. Espectro na região do infravermelho MEA-produto, Apap e para a mistura MEA-produto-Apap.....	114
Figura 33. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Apap e da mistura MEA-produto-Apap.....	116
Figura 34. Curva DSC do MEA-produto, Apap e da mistura MEA-produto-Apap.....	119
Figura 35. Espectros na região do infravermelho para o MEA-produto, Tioconazol e para o complexo MEA-produto-Tioconazol.....	121
Figura 36. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Tioconazol e da mistura MEA-produto-Tioconazol.....	122
Figura 37. Curvas DSC do MEA-produto, Tioconazol e da mistura MEA-produto-Tioconazol.....	123
Figura 38. Espectros de absorção na região do infravermelho para o MEA-produto, Ramipril e para a mistura do MEA com o Ramipril.....	125

Figura 39. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Ramipril e da mistura MEA-produto-Ramipril..... **127**

Figura 40. Curvas DSC do MEA-produto, ramipril e mistura MEA-produto-Ramipril..... **128**

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados de análise elementar do ácido algínico e dos produtos de reação correspondente.....	43
Tabela 2. Bandas observadas nos espectros IV do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, comparados com os valores de comprimento de onda correspondentes a ácido, carboxilato e éster relatados na literatura.....	48
Tabela 3. Valores de deslocamento químico dos carbonos do produto quando submetido à RMN ¹³ C	55
Tabela 4. Intervalos de temperatura, atribuições dos eventos térmicos perdas de massa e resíduos observados para o Halg e os produtos de reação com as ETA's, sob atmosfera de ar sintético e nitrogênio.....	71
Tabela 5. Porcentagem de absorção de água do halg e dos produtos de reação com as ETA's em diferentes temperaturas.....	78
Tabela 6. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$	92
Tabela 7. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a / RT) obtidos à partir da análise cinética.....	94
Tabela 8. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$	96
Tabela 9. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a / RT) obtidos a partir da análise cinética.....	98
Tabela 10. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$	100
Tabela 11. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a / RT) obtidos a partir da análise cinética.....	102
Tabela 12. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$	105

Tabela 13. Valores da fração conversional (α), energia de ativação, fator pré-exponencial e do quociente obtidos a partir da análise cinética.....	107
Tabela 14. Posição das principais bandas de cada amostra na região do infravermelho.....	116
Tabela 15. Posição das principais bandas (cm^{-1}) de cada amostra na região do infravermelho.....	122
Tabela 16. Posição das principais bandas (cm^{-1}) de cada amostra na região do infravermelho.....	127

Lista de abreviaturas e siglas

Halg	Ácido algínico
ETA's	Etanolaminas
MEA	Monoetanolamina
DEA	Dietanolamina
TEA	Trietanolamina
MEA-produto	Produto de reação do Halg com a monoetanolamina
DEA-produto	Produto de reação do Halg com a dietanolamina
TEA-produto	Produto de reação do Halg com a trietanolamina
Apap	Paracetamol
TG	Termogravimetria
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
DTA	Análise Térmica Diferencial
AE	Análise Elementar
FTIR	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13

Índice

1. Introdução.....	1
1. 1. Ácido algínico: estrutura e composição.....	1
1. 2. Propriedades.....	5
1. 3. O uso dos alginatos como aditivos alimentares.....	6
1. 4. O uso dos alginatos na medicina e em fármacos.....	8
1. 5. Etanolaminas.....	10
1. 6. Grau de intumescimento.....	16
1. 7. Considerações sobre algumas técnicas utilizadas neste trabalho.....	17
<i>Análise Térmica</i>	18
<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>	19
<i>Espectroscopia na região do infravermelho</i>	20
<i>Análise elementar</i>	20
<i>Análise por difração de raios X</i>	21
<i>Micrografia eletrônica de varredura</i>	22
1. 8. Revisão bibliográfica.....	23
2. Objetivos.....	31
3. Parte experimental.....	32
3. 1. Purificação do ácido algínico.....	33
3. 2. Escolha do solvente e síntese.....	34
3. 3. Caracterização.....	35
<i>Análise elementar</i>	35
<i>Espectrometria vibracional na região do infravermelho</i>	35
<i>Termogravimetria</i>	36
<i>Calorimetria exploratória diferencial</i>	37
<i>Estudos cinéticos</i>	37
<i>Ressonância magnética nuclear</i>	38
<i>Grau de Intumescimento</i>	39
<i>Microscopia eletrônica de varredura</i>	40
<i>Difração de raios X</i>	40
4. Caracterização dos produtos de reação.....	43
4. 1. Análise Elementar.....	44
4. 2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier.....	47
4.3. Ressonância magnética nuclear de ¹³ C, em fase sólida.....	53
4. 4. Termogravimetria.....	59
<i>Sob atmosfera de ar</i>	59
<i>Sob atmosfera de nitrogênio</i>	65
<i>Termogravimetria acoplada ao FTIR</i>	73
4. 5. Calorimetria exploratória diferencial.....	75
4. 6. Grau de intumescimento.....	78
4. 7. Microscopia eletrônica de varredura.....	81
4. 8. Difração de raios-X.....	84
5. Estudo Cinético através de Dados Termogravimétricos.....	87
5.1. Fundamentos teóricos.....	87
5. 2. Resultados e discussão.....	92
<i>Halg</i>	92

<i>Produto de reação com a MEA</i>	97
<i>Produto de reação com a DEA</i>	101
<i>Produto de reação com a TEA</i>	106
5. 3. Conclusão do capítulo	110
6. Misturas de fármacos com biopolímeros	113
6. 1. Considerações	114
6.1.1. <i>Paracetamol</i>	115
6.1.2. <i>Tioconazol</i>	116
6. 1. 3. <i>Ramipril</i>	117
6. 2. Resultados e discussão	118
6.2. 1. Paracetamol	118
6. 2. 1.1. <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i>	118
6. 2. 1.2. <i>Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial</i> ..	120
6. 2. 2. Tioconazol	124
6. 2. 2.1. <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i>	124
6. 2. 2.2. <i>Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial</i> ...	126
6. 2. 3. Ramipril	130
6. 2. 3.1. <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i>	130
6. 2. 3.2. <i>Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial</i> ...	131
6. 3. Conclusão do capítulo	134
7. Conclusões e sugestões de trabalhos futuros	136
8. Referências	139

Resumo

Foram preparados produtos da reação do ácido algínico com a monoetanolamina (MEA), dietanolamina (DEA) e trietanolamina (TEA) sob refluxo em meio de clorofórmio, os quais foram denominados MEA, DEA e TEA-produtos. Os compostos foram caracterizados por Análise Elementar e Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho. As técnicas termoanalíticas Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foram utilizadas para avaliar o comportamento e estabilidade térmica, as etapas envolvidas e determinar os parâmetros cinéticos da decomposição térmica do Halg e dos produtos de reação. A ^{13}C RMN foi utilizada para propor uma possível estrutura para o MEA-produto e também para estimar o grau de conversão de ácido a produto. A organização estrutural do Halg e de um de seus produtos de reação foi avaliada usando difração de raios X. A Microscopia Eletrônica de Varredura foi utilizada para estudar a morfologia do Halg e dos produtos de reação. O MEA-produto foi misturado aos fármacos Paracetamol, Tioconazol e Ramipril e essas misturas foram caracterizadas por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho e por Análise Térmica, com o objetivo de verificar a interação de fármacos com o material biopolimérico.

Abstract

The products of the reaction between alginic acid and monoethanolamine (MEA), diethanolamine (DEA) and triethanolamine (TEA) were prepared in chloroform under reflux, named MEA, DEA e TEA-products. These compounds were characterized by Elemental Analysis and Spectroscopy in the Infrared region. The Thermal analytical techniques Thermogravimetry (TG), Derivative Thermogravimetry (DTG), Differential Thermal Analysis (DTA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) were used to evaluate the thermal behavior and stability of the compounds as well as the steps and the kinetic parameters involved in the thermal decomposition of Halg and the MEA, DEA e TEA-products.

The ^{13}C NMR was used to propose a possible structure for MEA-product and to estimate the degree of the conversion. The structure order of Halg and MEA-product was evaluated by X-ray diffraction. The scanning electron microscopy was used to investigate the morphology of Halg and the reaction products. The MEA-product was mixed with the drugs Paracetamol, Tioconazole and Ramipril. The mixtures were characterized by Infrared spectroscopy and Thermal Analysis, in order to verify the interaction of drugs with the biopolymeric material



Introdução e objetivos



1. Introdução

1.1. *Ácido algínico: estrutura e composição*

O ácido algínico é um polissacarídeo natural, extraído de uma classe de algas marrons conhecidas como *Phaeophyceae*. As principais espécies de algas marinhas utilizadas para a produção comercial de alginato incluem *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata* e *Ascophyllum nodosum*, que são encontradas mundialmente [1,2].

O processo de extração do ácido algínico ção dos alginatos a partir das algas foi patenteado por Stanford, em 1881. No último século, particularmente nos últimos 50 anos, a indústria do alginato tem crescido, de modo que cerca de 20 mil toneladas de peso seco de polissacarídeo são processadas anualmente a partir de 400 mil toneladas de peso úmido de algas [3].

O ácido algínico é um copolímero formado por diferentes arranjos de dois monômeros chamados ácido *D*-manurônico (M) e *L*-gulurônico (G) ligados na posição 1-4, que são isômeros estruturais. Eles são apresentados na Figura 1 [4-7]. A cadeia polimérica do ácido algínico pode variar em composição,

seqüência e arranjo dos blocos dos dois monômeros, que podem se organizar em cadeias consecutivas de resíduos G_n , de resíduos M_n , ou alternando resíduos M e G (M_nG_m) (Figura 2), sendo m e n a quantidade de unidades de repetição em cada caso. Os diferentes ácidos algínicos são formados pela variação na quantidade relativa e distribuição de cada tipo de cadeia, gerando diferenças estruturais entre os diferentes biopolímeros.

Cada um destes blocos (blocos M, blocos G e blocos MG) tem comportamento e conformação próprios. A composição e extensão da seqüência e a massa molar determinam as propriedades físicas dos ácidos algínicos [8,9].

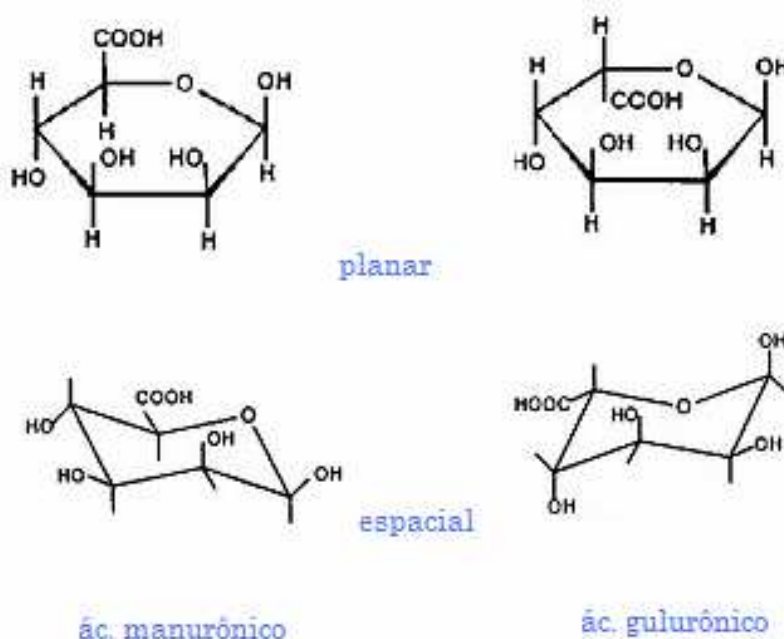


Figura 1. Isômeros estruturais do ácido manurônico e do ácido gulurônico.

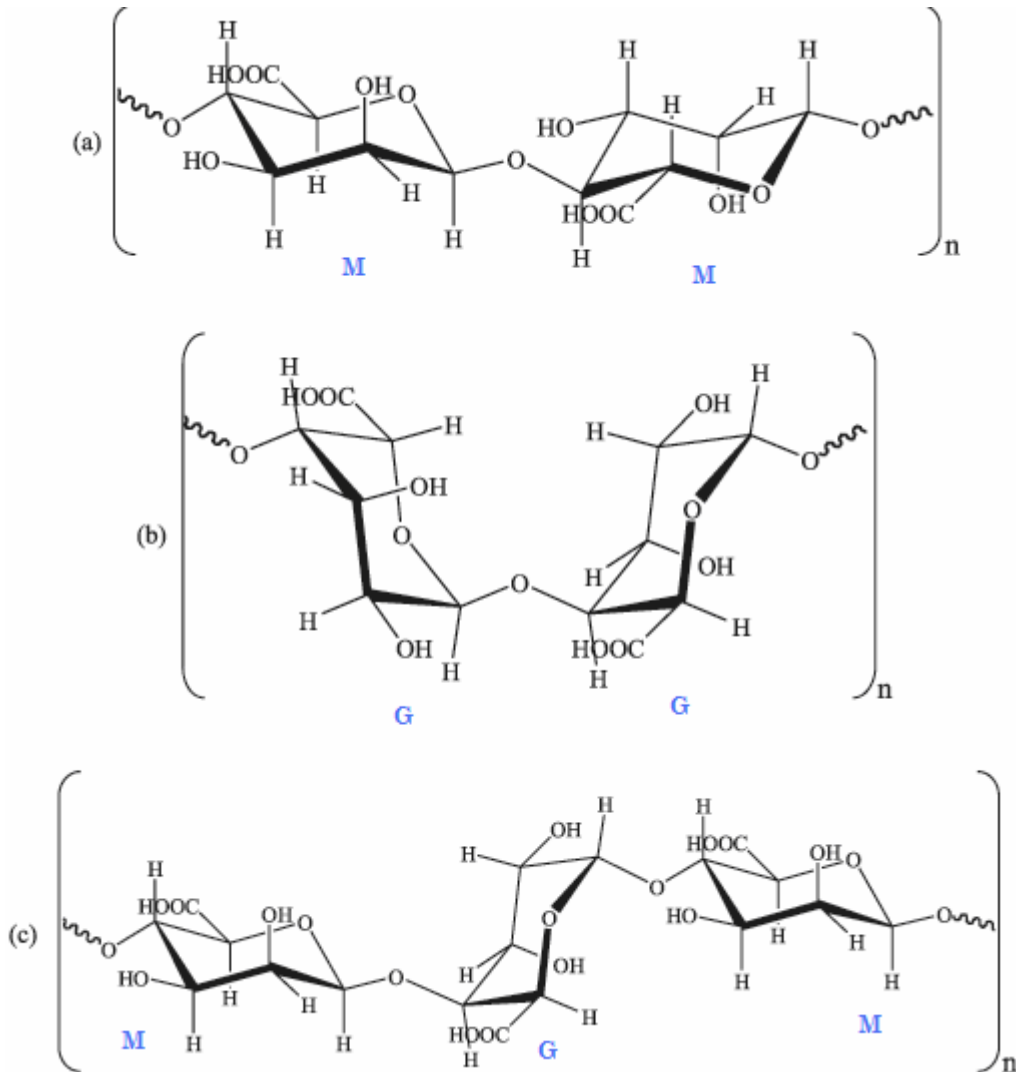


Figura 2. Composição de alginatos: (a) cadeia de resíduos de ácidos manurônicos; (b) cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos; (c) cadeia de resíduos de ácidos manurônicos e ácidos gulurônicos alternados.

Os alginatos contendo blocos mistos M_nG_m formam as cadeias mais flexíveis e são mais solúveis em valores baixos de pH. Em valores de pH baixos, alginatos de alta massa molar protonados podem formar géis, com caráter de ácidos fracos. A maior parte destes géis é constituída de cadeias homopoliméricas

entrecruzadas, cuja estabilidade é diretamente proporcional ao conteúdo de cadeias G_m .

Géis com grande quantidade de G_n exibem alta porosidade, baixo encolhimento durante a formação do gel e menor inchamento após secagem, no entanto, têm maior propensão em apresentar sinérese*. Com o aumento da quantidade de M_n , os géis tornam-se mais macios e apresentam poros de menor tamanho [10].

Outra característica interessante é que a presença dos grupos carboxílicos contribui para a capacidade de absorção de metais [11] e apresenta a possibilidade de modificações químicas na estrutura do biopolímero, diferentemente do que ocorre com os açúcares.

Os alginatos, sais do ácido algínico, são polissacarídeos usados frequentemente em vários setores industriais e podem ser preparados quando os prótons dos grupos carboxílicos do ácido são substituídos por cátions mono ou divalentes [4].

Algumas das propriedades e aplicações dos alginatos são apresentadas a seguir.

* exudação espontânea da H_2O do gel.

1. 2. Propriedades

A aplicabilidade industrial dos alginatos está relacionada à sua viscosidade, habilidade de reter água, de se gelificar, além das propriedades estabilizantes.

As aplicações biotecnológicas baseiam-se tanto nos efeitos biológicos específicos da molécula de alginato, como na sua transição sol-gel, quase que independente da temperatura em presença de cátions multivalentes, o que torna o alginato adequado como matriz para imobilização de células vivas [12].

A viscosidade de soluções de polímeros depende da massa molar, da rigidez do soluto e da temperatura [13]. Assim, os alginatos podem formar soluções com viscosidades variáveis. A viscosidade dos alginatos diminui com aumento da temperatura.

Géis de alginato podem ser aquecidos sem fundir. Esta é a razão para que os alginatos sejam usados em cremes artificiais, porém, alginatos estão sujeitos a processos de degradação, uma vez mantidos sob aquecimento por longo tempo e variações bruscas de pH [12].

1. 3. O uso dos alginatos como aditivos alimentares

A Legislação Brasileira considera como *aditivo alimentar* uma substância intencionalmente adicionada ao alimento com a finalidade de conservar, intensificar ou modificar suas propriedades, desde que não prejudique seu valor nutritivo [14].

Os alginatos são usados em grande escala na indústria alimentícia como estabilizantes, emulsificantes e espessantes. Eles pertencem a um grupo de compostos que são geralmente considerados seguros pela *Federal Drug Administration* (FDA) [15]. Os alginatos vêm sendo largamente usados como espessantes, principalmente, em molhos e xaropes. São importantes para retenção de umidade em sorvetes, em recheios de tortas e em misturas de bolo. Os estabilizantes facilitam a dissolução, aumentam a viscosidade dos ingredientes, ajudam a evitar a formação de cristais que afetariam a textura e mantêm a aparência homogênea do produto [16]. A Tabela 1 apresenta algumas aplicações dos alginatos em alimentos, considerando a propriedade envolvida na aplicação, o tipo de produto e o efeito obtido.

Tabela 1. Aplicações dos alginatos em alimentos [17]

Propriedade	Produto	Efeito
<i>Retenção de água</i>	Alimentos congelados	Conserva a textura no ciclo “congelar – descongelar”
	Recheios pastosos	Encorpa o produto, amacia e suaviza a textura
	Coberturas	Suspende sólidos e controla consistência do fluido
	Misturas em pó	Absorve água ou leite rapidamente
	Sobremesas congeladas	Protege contra controle térmico
<i>Geleificante</i>	Pudins instantâneos	Textura firme e liberação do sabor
	Pudins cozidos	Estabiliza o sistema do pudim, reduz perda de líquido
	Recheios de tortas	Atua como uma base em gel de água fria, produz um gel macio resistente a grande faixa de temperatura. Aumenta liberação do sabor.
	Sobremesas em gel	Produz géis claros, firmes e de rápido preparo com água.
	Alimentos industrializados	Produz um sistema único de ligações que geleifica sob uma ampla faixa de condições.
<i>Emulsificante</i>	Temperos para saladas	Emulsifica e estabiliza vários tipos
	Molhos para carnes	Emulsifica óleos e suspende sólidos
<i>Estabilizante</i>	Cerveja	Estabiliza a espuma sob condições adversas
	Sucos de frutas	Estabiliza a polpa em sucos concentrados prontos para beber
	“Milk-shakes”	Provê maciez e cremosidade

1. 4. O uso dos alginatos na medicina e em fármacos

Os alginatos vêm sendo usados, há décadas, em várias aplicações na saúde humana. Alguns exemplos incluem o uso em curativos tradicionais, material de impressão dentária e em algumas formulações. Entretanto, o aumento da sua popularidade como uma matriz de imobilização em vários processos biotecnológicos, demonstra que os alginatos podem ser usados em técnicas mais avançadas que as aplicações tradicionais citadas acima [15].

Além da utilização de alginato como um estabilizador ou gelificante para produtos farmacêuticos existem algumas aplicações específicas, tais como sua aplicação como agente anti-ulceroso, pois, o polissacarídeo é insolúvel na presença de ácido, formando uma película protetora sobre o revestimento do estômago. A capacidade tampão do alginato lhe permite ser usado como um composto antiácido para o tratamento da dispepsia [9].

Na forma de hidrogel, os alginatos são usados como células de encapsulamento, em transplante de células, tecidos e aplicações de bioengenharia devido às suas propriedades

favoráveis exigidas para biomateriais, mas sendo incapazes de interagir especificamente com células de mamíferos.

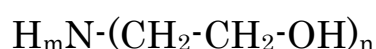
Em adição, os sais de alginato são emulsificantes fracos e têm propriedades antimicrobianas.

Existem numerosas outras utilizações para alginatos e seus derivados, muitas das quais estão protegida por patentes [18], pois, em virtude de sua grande aplicabilidade, apresentada acima, o interesse pelo ácido algínico e seus derivados têm aumentado muito, especialmente em relação aos ésteres. Sabe-se que os ésteres de alginato têm grande estabilidade, capacidade de intumescimento [19] e são muito usados na liberação controlada de fármacos [20].

Na indústria de cerveja os ésteres são usados para retenção da espuma [21]. Entre os ésteres de ácido algínico disponíveis na literatura têm-se os de metila e os de propilenoglicol [18]. Entretanto, não são descritos os de etanolaminas.

1. 5. Etanolaminas

As etanolaminas (ETA's) são compostos versáteis com dois grupos funcionais, de grande importância e aplicação na indústria farmacêutica, química e de cosméticos. As fórmulas estruturais das etanolaminas podem ser representadas por



em que:

na monoetanolamina (MEA): $m=2$ e $n=1$

na dietanolamina (DEA): $m=1$ e $n=2$

na trietanolamina (TEA): $m=0$ e $n=3$

A monoetanolamina (MEA), também conhecida como 2-aminoetanol, é a mais simples das etanolaminas. É, ao mesmo tempo, um álcool primário (devido ao grupo hidroxila) e uma amina primária (devido ao grupo amino). Como outras aminas, a monoetanolamina atua como uma base forte, sendo o $pK_a = 9,4$ [48].

A MEA é um produto pouco volátil sob temperatura ambiente, higroscópico, de odor amoniacal, podendo apresentar-se na forma sólida ou líquida dependendo da temperatura e do grau de pureza [22].

Dentre as aplicações, a MEA é utilizada em formulações de detergentes para lavagem de roupas e louças, desengraxantes, desinfetantes, removedores de cera, inibidores de corrosão. Em defensivos agrícolas, a MEA é utilizada como agente neutralizante e emulsionante catiônico [22].

A MEA é recomendada como intermediário de sínteses para reação com os ácidos graxos ou com o óleo de coco, a fim de produzir as correspondentes alcanolamidas, cujas propriedades possibilitam sua utilização em vários segmentos industriais tais como detergentes, óleos lubrificantes, produtos para higiene e toucador, flotação de minérios, etc. [22].

A dietanolamina, frequentemente abreviada como DEA, é um composto químico orgânico que se comporta tanto como uma amina secundária, quanto como um diálcool, pois contém dois grupos funcionais hidroxila em sua molécula. Como outras aminas, a dietanolamina atua como uma base fraca. A DEA e suas variantes químicas são ingredientes comuns em cosméticos e xampus, nos quais são usados para criar uma textura cremosa e ação espumante, atuando, respectivamente, como doador de viscosidade e espumacidade [22].

A trietanolamina, 2,2',2''-nitrilotrietanol, trihidroxietilamina, frequentemente abreviada como TEA, e no mercado de produtos químicos, especialmente, o brasileiro, tratada como trieta é um composto químico orgânico o qual se comporta tanto como uma amina terciária, como um tri-álcool, pois apresenta três grupos hidroxila em sua estrutura.

Como outras aminas, a trietanolamina atua como uma base fraca devido ao par solitário de elétrons no átomo de nitrogênio. Apresenta-se como um líquido viscoso, podendo se tornar sólida quando impura, dependendo da temperatura, límpido, de cor amarela pálida, pouco higroscópico e volátil, totalmente solúvel em água e miscível com a maioria dos solventes orgânicos oxigenados.

Apresenta um odor amoniacal suave. Este produto químico é utilizado como ingrediente para balancear o pH em preparações cosméticas, de higiene e em produtos de limpeza. Entre os produtos cosméticos e de higiene nos quais a TEA é usada incluem-se loções para a pele, géis para os olhos, hidratantes, xampus, espumas para barbear, etc. Similarmente ao sódio e ao amônio, pode ser usada para a fabricação de tensoativos para diversas aplicações, como o lauril sulfato de trietanolamina e o

lauril éter sulfato de trietanolamina, menos agressivos que os similares de sódio e amônio, portanto, utilizáveis em xampus e condicionadores suaves e infantis, por causarem menos irritação nos olhos e a pele, em especial, o couro cabeludo.

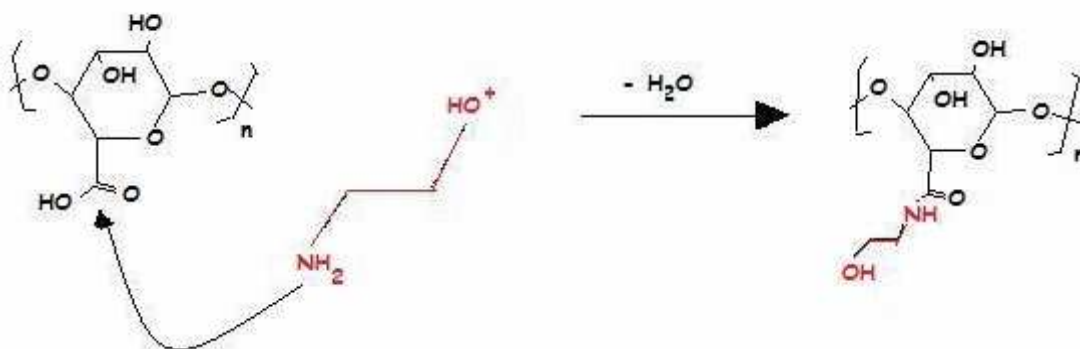
As etanolaminas também podem ser utilizadas na formulação de produtos farmacêuticos, como agentes de dispersão de colas, gomas, látex e reveladores fotográficos, como aceleradores de vulcanização de borracha, como inibidores de corrosão, controladores de pH, intermediários de síntese, agentes umectantes de lacas, tintas, ceras e polidores, agentes polimerizantes e catalisadores para resinas poliuretânicas.

Entretanto, sabe-se muito pouco sobre a interação da MEA com Halg [23]. Alguns sais de mono, di e trietanolamina com o Halg foram preparados em meio aquoso e caracterizados por técnicas termoanalíticas e espectroscópicas [25].

Visto que há pares eletrônicos, tanto do grupo amino quanto do grupo hidroxila presentes nas ETA's, é possível que estes compostos reajam em qualquer uma das extremidades, dependendo do pH do meio reacional, com o Halg.

Tomando-se a MEA como exemplo e, considerando o seu $pK_a = 9,4$ citado acima, espera-se que em meio básico, com pH

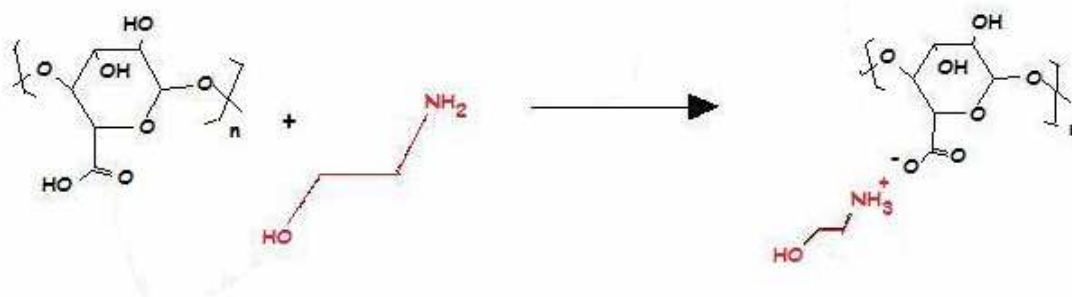
suficientemente elevado para que o grupo amino fique livre, a reação poderia ocorrer preferencialmente nesta posição, tendo em conta a sua basicidade, gerando uma amida, segundo a reação:



Esquema 1. Reação entre uma unidade repetitiva de Halg e MEA em pH > 8.

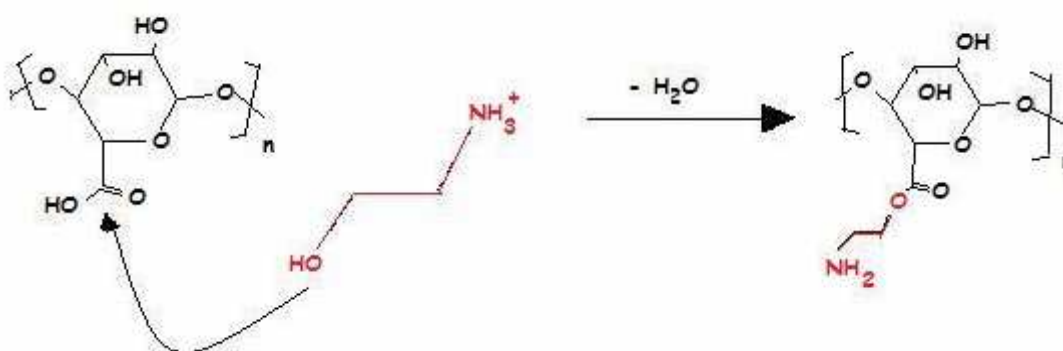
Levando à formação de uma amida, se houver eliminação da água [46].

Outra hipótese é que ocorra a reação ácido-base entre o grupo carboxílico das unidades de repetição do Halg e a base MEA (ou qualquer das ETA's), desde que não haja eliminação da água, produzindo-se um sal. Essa reação ocorreria em pH intermediário em que, tanto a amina quanto o ácido estivessem nas suas formas neutras em solução, havendo possibilidade de transferência de um próton do grupo carboxila do Halg para o grupo amina da MEA (ou das ETA's).



Esquema 2. Reação entre uma unidade repetitiva de Halg e MEA em $3 < \text{pH} < 8$.

Finalmente, na forma da amina protonada, isto é, em meio ácido, com pH menor que 3, uma vez que o pKa do Halg se situa em torno de 3, a maioria dos grupos carboxílicos do Halg estaria protonada e a reação ocorreria via grupo hidroxila, dando origem a um éster, segundo:



Esquema 3. Reação entre uma unidade repetitiva de Halg e MEA em $\text{pH} < 3$.

desde que haja eliminação da água para deslocar o equilíbrio do Esquema 3 [24].

A síntese dos ésteres não é trivial, pois, algumas condições devem ser estabelecidas para que o éster seja obtido e que a hidrólise do polissacarídeo não ocorra [24].

A introdução de moléculas de etanolamina (MEA, DEA ou TEA), na matriz do alginato promoveria um aumento do número de grupos hidroxila na superfície, gerando um novo material, mais hidrofílico, com potencial aplicação na forma de hidrogel ou mesmo na liberação controlada de fármacos, entre outras.

1. 6. Grau de intumescimento

O grau de intumescimento de uma substância é medido pela razão entre a massa do gel intumescido menos a massa do gel seco em relação à massa do gel seco [26]:

$$W = (m_s - m_0) / m_0 \quad (1)$$

Uma propriedade dos hidrogéis é a sua capacidade de absorver água desde o seu preparo, quando devem ser colocados em contato com água resultando em uma rede estrutural solvatada.

Quando uma rede hidrofílica seca é colocada na água, a cadeia macromolecular interage com as moléculas do solvente devido à compatibilidade termodinâmica. Assim, a rede se expande gerando uma forma solvatada. Essa força de absorção termodinâmica é contrabalanceada pela força repulsiva da estrutura polimérica. O equilíbrio é atingido em um solvente em uma determinada temperatura quando as duas forças se igualam. O grau de volume absorvido Q pode ser determinado a partir da relação entre volume real de uma amostra túrgida e o seu volume no seco, podendo mostrar a capacidade de absorção de água pelo material.

1. 7. Considerações sobre algumas técnicas utilizadas neste trabalho

Análise Térmica

A Análise Térmica foi definida por Mackenzie [27] como sendo

“um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física é monitorada em função da temperatura enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura.”

Termogravimetria

A Termogravimetria (TG) baseia-se no estudo da variação de massa de uma amostra em função da temperatura, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura [28, 29].

A Termogravimetria apresenta ampla aplicabilidade quando associada a outras técnicas instrumentais, possibilitando investigar profundamente a estrutura das mais variadas substâncias. Parâmetros cinéticos, tais como energia de ativação (E) e fator pré-exponencial de Arrhenius podem ser obtidos a partir de curvas TG [30].

Calorimetria exploratória diferencial e análise térmica diferencial

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) mede a diferença de entalpia entre a amostra e a referência durante o processo de aquecimento/resfriamento [28, 29, 30].

Na análise térmica diferencial (DTA) acompanha-se a variação da temperatura da amostra em relação a um material que não apresenta absorção ou liberação de calor (termicamente inerte), denominado referência, enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada de temperatura [28, 29, 30].

Ressonância Magnética Nuclear

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica de física experimental conhecida há cerca de 50 anos. Ela tem várias aplicações, não só na física, mas também na química, na biologia e na medicina. Na física, a RMN é utilizada principalmente para a determinação das distribuições espaciais de momentos magnéticos e de cargas elétricas existentes dentro de diversos materiais, bem como os processos de interações entre estes momentos e suas vizinhanças. Na medicina a RMN é a técnica utilizada nos tomógrafos que produzem imagens do interior do corpo humano

em pleno funcionamento, de forma não-invasiva. Tais imagens auxiliam na identificação de tumores no organismo [31].

Finalmente, na química e na biologia, a RMN tem sido um poderoso auxiliar para o estudo das estruturas de moléculas complexas, como polímeros, proteínas, etc.

Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho baseia-se na absorção de radiação infravermelha por moléculas de uma determinada substância. É uma técnica útil para investigar a presença de grupos funcionais em um dado material [32]. Cada grupo absorve em frequência característica da radiação na região do infravermelho. Assim, o espectro de infravermelho, isto é, um gráfico de intensidade de radiação versus a frequência, permite caracterizar os grupos funcionais de um padrão ou de um material desconhecido.

Análise elementar

Existe uma variedade de instrumentos automáticos para análise de um ou mais elementos comumente encontrados em compostos orgânicos, tais como hidrogênio, carbono, nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Estes instrumentos estão baseados na oxidação dos compostos orgânicos em alta temperatura, que converte os elementos de interesse em moléculas gasosas [33].

Análise por difração de raios X

Os raios X são radiações eletromagnéticas com energias na faixa de 100 eV – 100 keV. Para aplicações em difração, são usados os raios X de comprimento de ondas curtos (hard x rays) produzidos pela aceleração ou desaceleração de elétrons de alta energia ou pelas transições de elétrons dos orbitais internos dos átomos. O intervalo de comprimento de onda dos raios X vai cerca de 10^{-5} Å até 100 Å. A espectroscopia de raios X convencional utiliza raios X na região de 0,1 Å até 25 Å [33].

Na Química, a difração de raios-X pode gerar informações valiosas sobre características da estrutura de um composto. Assim, como o infravermelho, é possível a partir do uso da difração de raios X obterem informações, com tal certeza, sobre a possível estrutura do composto. No caso dos raios X, os resultados são ainda mais precisos. Estas informações são geradas pelo fenômeno físico da difração e também da interferência, ou seja, quando os raios incidem sobre um cristal, ocorre a penetração do

raio na rede cristalina, a partir disso, têm-se várias difrações e também interferências construtivas e destrutivas. Os raios X interagirão com os elétrons da rede cristalina e serão difratados [33].

Micrografia eletrônica de varredura

O microscópio eletrônico de varredura (MEV) é um tipo de microscópio eletrônico que as imagens da amostra de superfície de varredura com um feixe de alta energia de elétrons em um escaneamento padrão [33].

Os elétrons interagem com os átomos que compõem a amostra de produzir sinais que contêm informações sobre a amostra da superfície da topografia, composição e outras propriedades, como condutividade elétrica.

No padrão ou modo de detecção mais comum, imagens de elétrons secundários ou SEI, o MEV pode produzir muito alta resolução, imagens de uma superfície da amostra, revelando detalhes de menos de 1-5 nm de tamanho.

Devido ao estreito feixe de elétrons muito, micrografias têm grande profundidade de campo produzindo uma aparência tridimensional característica útil para a compreensão da

estrutura da superfície de uma amostra [33]. Uma vasta gama de ampliações é possível, de cerca de 10 vezes (mais ou menos equivalente ao de uma lente poderosa) para mais de 500.000 vezes, cerca de 250 vezes o limite de ampliação dos melhores microscópios de luz.

1. 8. Revisão bibliográfica

Esta pequena revisão bibliográfica tem a pretensão de listar algumas das pesquisas que vem sendo feitas com o ácido algínico e com seus derivados, devido sua grande aplicabilidade em vários setores da indústria, destacando a alimentícia e a de medicamentos, particularmente, na liberação controlada de fármacos. No entanto, há poucos registros de estudos térmicos destes materiais, notadamente os ésteres.

Nakamura *et. al.* (1995) apresentaram resultados de suas pesquisas sobre as propriedades térmicas de filmes de alginato insolúveis em água contendo cátions di e trivalentes [34]. Os resultados mostraram que as moléculas de alginato formam uma grande quantidade de estruturas compactas. A mudança na

estrutura do filme foi investigada pela transição vítrea (T_g) e a capacidade calorífica (C_p), usando DSC. Foi observado que os valores da T_g diminuíram com o aumento do raio iônico dos cátions. Em contrapartida, a C_p aumenta com a diminuição do raio iônico.

Em 1998, Hatakeyama e Hatakeyama [35] publicaram um trabalho sobre a influência das moléculas de água presentes em polímeros hidrofílicos em seu comportamento térmico. A relação entre a quantidade de água e as propriedades térmicas foi o ponto inicial para o melhor entendimento dos polímeros hidrofílicos.

Khairou, em 2002, estudou a cinética de decomposição térmica dos alginatos de Pb^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} e Sn^{2+} , sob atmosfera de ar seco [36]. Os parâmetros cinéticos foram determinados por diferentes modelos, para propor o mecanismo de decomposição dos mesmos. As curvas TG mostram que os complexos se decompuseram em três etapas e o estudo cinético revelou que a estabilidade dos complexos diminuiu obedecendo a ordem $Hg > Cd = PB > Sn$.

Soares *et. al.* (2004) realizaram estudos sobre o comportamento térmico do ácido algínico e dos seus sais de sódio

[37]. Neste estudo foram verificadas a quantidade de água em cada composto, bem como a rota de decomposição dos mesmos, utilizando a termogravimetria e a calorimetria exploratória diferencial. Os compostos sintetizados foram caracterizados por infravermelho.

Sakugawa *et. al.* (2004) desenvolveram um método de para estimar a composição dos alginatos utilizando a FTIR [38]. O método de preparo dos ácidos polimanurônicos e poligulurônicos foi desenvolvido com a hidrólise ácida, utilizando ácido oxálico e a separação foi feita a partir da diferença de solubilidade em diferentes valores de pH. O método simplificado utilizou a FTIR para estimar a razão M/G dos alginatos com sais de Ca^{+2} ou Mg^{+2} . O método mostrou-se mais eficaz que os propostos anteriormente.

Thanos *et. al.* (2006) estudaram a estabilidade de microcápsulas do sistema alginato-poliornitina em ratos utilizando FTIR e MEV [39]. Cápsulas do sistema alginato-poliornitina foram mantidas por três meses na cavidade peritoneal de ratos e depois analisadas por FTIR e MEV. Os resultados obtidos concluíram que o mecanismo de degradação dos sistemas depende de vários fatores combinados, dentre eles a razão M:G do alginato.

Neste mesmo ano, Augst *et. al.* publicaram um estudo sobre hidrogéis de alginato usado como biomaterial como carregadores de medicamentos, como moldes para tecidos, material de impressão dentária entre outras [40]. O trabalho mostrou as vantagens de usar o alginato como um biomaterial, tais como a biocompatibilidade. Outra importante característica é o comportamento suave de coagulação permitindo o encapsulamento de várias substâncias praticamente sem interferência.

Em 2007, Segato [25] estudou o comportamento térmico do ácido algínico e dos sais de metais alcalinos, alcalino-terrosos, amônio, mono-, di- e trietanolamônio. Os estudos revelaram que os sais de amônio e etanolamônio liberaram amônia no final do processo de decomposição. Os sais de metais alcalinos decompuseram-se gerando carbonato com resíduo, enquanto que os de alcalino-terrosos geraram os respectivos óxidos.

Lisboa *et. al.*, em 2007, apresentaram um estudo sobre a produção de microcápsulas poliméricas contendo alginato de sódio para terapia celular [41]. Foi utilizado o biopolímero Biodritin[®], um polímero constituído de sulfato de condroitina e alginato, que foi gelificado com BaCl₂ e com CaCl₂. A

funcionalidade de uma microcápsula depende da sua permeabilidade, estabilidade mecânica, biocompatibilidade e capacidade de imunisolamento. A estabilidade mecânica das microcápsulas de Biodritin de bário e de Biodritin de cálcio foi investigada após o estresse de rotação sobre o cultivo *in vitro* e *in vivo* em implantação. Foi observado que ambos os tipos de microcápsulas Biodritin® mostraram-se mecanicamente resistentes tanto *in vitro* quanto *in vivo*. No entanto, o polímero contendo cálcio pôde ser considerado mais elástico, enquanto que a microcápsula de bário mostrou um comportamento mais plástico. Os pesquisadores concluíram que essas propriedades pareciam ser determinantes para viabilidade das células encapsuladas, uma vez que as microcápsulas de Biodritin® de cálcio apresentaram células mais viáveis que as microcápsulas de Biodritin® de bário.

Em 2008, Abreu *et. al.* publicaram um trabalho sobre a influência da composição e do método de preparação na morfologia no comportamento de intumescimento de hidrogel de alginato-quitosana [42]. Foram separadas variáveis independentes (alginato constituinte, pH, massa molar da quitosana e a preparação do hidrogel) e variáveis dependentes

(rendimento da reação, tamanho de partícula e grau de intumescimento), com a finalidade de avaliar a influência das condições reacionais e o método de preparo do hidrogel. Os resultados mostraram que os hidrogéis eram esféricos, o rendimento da reação variou de acordo com os parâmetros e a massa molar da quitosana teve grande influência. O grau de intumescimento apresentou dependência linear com o alginato constituinte. Como conclusão, pôde-se afirmar que podem ser obtidos hidrogéis com carga específica e determinado grau de intumescimento, podendo ser específico para determinado sítio na liberação controlada de fármacos.

Carneiro-da-Cunha *et. al.* (2010) estudaram as propriedades físicas e térmicas de filmes de quitosana-alginato em nanocamadas [43]. O trabalho visou caracterizar as propriedades de superfície, a água permeabilidade ao vapor, e as propriedades térmicas e mecânicas de um filme nanolaminado. O filme foi produzido usando dois polissacarídeos com cargas opostas, a quitosana e alginato de sódio depositados sobre um PET aminolizado. As análises TG e DSC do filme nanolaminado apresentaram aumento de 39,2% na energia de fusão quando

comparado com o filme de PET utilizadas como suporte, e uma diminuição na temperatura de decomposição de 386-331 °C.

Neste mesmo ano, Andriamanantoanina & Rinaudo [44] apresentaram resultados da pesquisa de caracterização de alginatos a partir de cinco espécies de algas marrons. Os pesquisadores chegaram a conclusão que o branqueamento das algas antes da extração do alginato favorece o rendimento de alginato purificado, no entanto causa degradação da cadeia e diminuição da razão M/G, devido à sensibilidade à hidrólise dos grupos MM e MG ligados. Os resultados mostraram que quatro das cinco algas são ricas em unidades gulurônicas. Os alginatos obtidos formaram géis fortes na presença de CaCl_2 . Em alguns casos observou-se que o clareamento favoreceu a formação de gel, mesmo que o peso molecular fosse reduzido.

Proposta deste trabalho

Tendo em consideração a ampla aplicabilidade do Halg e seus derivados na indústria alimentícia, entre outras, nosso grupo vem estudando o Halg e alguns alginatos há algum tempo [25, 37]. Um dos aspectos de interesse neste trabalho é o uso dos

Halg e derivados como agentes de liberação controlada de fármacos [20].

Neste trabalho, pretendeu-se dar continuidade aos estudos anteriores, nesta linha, visando estudar os produtos de reação entre o Halg e as ETA's (MEA, DEA, TEA), em solventes orgânicos em presença de ácido, visando a formação de ésteres, como discutido anteriormente.

As modificações estruturais poderiam levar a compostos com maior hidrofiliabilidade e com a potencialidade de serem usados como agentes de liberação controlada de fármacos, com maiores interações devido ao aumento nos grupos funcionais. Inclusive com adição de um grupo amina na estrutura do Halg.

Após a preparação dos compostos, os mesmos foram caracterizados por Análise Elementar, Espectroscopia na Região do Infravermelho, Termogravimetria, Calorimetria Exploratória Diferencial, Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e Microscopia Eletrônica de Varredura e Difração de raios X.

2. Objetivos

Obter produtos da reação de ácido algínico com as etanolaminas em solventes orgânicos em presença de ácido mineral, visando obter biopolímeros funcionalizados.

Caracterizar os produtos de reação obtidos sob condições otimizadas, avaliar o comportamento térmico dos produtos em relação ao Halg não modificado, avaliar sua estabilidade e etapas de decomposição térmica, determinar parâmetros da cinética de decomposição térmica destes produtos.

Usando o MEA-produto com modelo, desenvolver estudos do grau de modificação, da organização molecular, de morfologia destes produtos.

Preparar misturas com alguns fármacos e avaliar a interação entre o MEA-produto e estes fármacos, usando técnicas espectroscópicas e termoanalíticas.



Parte experimental



3. Parte experimental

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram de grau analítico (P.A.) e utilizados sem purificação, exceto quando indicado.

Todas as soluções foram preparadas com água purificada em sistema Easypure Rodi (Barnsted) com resistividade maior que 18 MΩ cm.

3. 1. Purificação do ácido algínico

Inicialmente, o ácido algínico, de grau técnico (Aldrich), foi purificado por suspensão em água, seguida da adição de solução de NaOH (Mallinckrodt) [25], para solubilização do biopolímero na forma de sal de sódio. Nesse ponto a solução foi filtrada para eliminar impurezas insolúveis e, em seguida acidificada com HCl (Backer) e mantida sob agitação por 8 horas.

Depois da precipitação do Halg, este foi filtrado e lavado com água até que se observasse água de lavagem com pH neutro e livre de cloreto.

Então, o ácido algínico foi liofilizado para a secagem. O material foi mantido em dessecador sob pressão reduzida.

3. 2. Escolha do solvente e síntese

Foram efetuadas reações em meio dos seguintes solventes apolares: hexano, tolueno e tetracloreto de carbono (Backer) e solventes polares: clorofórmio, metilbutiléter, acetonitrila e diclorometano (Mallinckrodt). Para volumes fixos de cada solventes foram colocados 5,00 mL em tubos de ensaio e, então, colocou-se 0,1 g de Halg e 0,1 g de MEA (Nuclear). As misturas foram aquecidas até ebulição do solvente. Para escolha do meio reacional observou-se estabilidade física e solubilidade do alginato e do produto.

O clorofórmio foi o solvente escolhido, e então otimizaram-se as outras condições reacionais, como o tempo de reação e as quantidades dos reagentes.

Tendo em vista uma reação de esterificação (Esquema 3), envolvendo a MEA (utilizada como um álcool) e o Halg (como o ácido) em presença de um catalisador ácido, o HCl 5%.

Uma massa de 2,0 g de Halg foi solubilizada em 20 mL de clorofórmio e, em seguida, foram adicionados 0,30 g monoetanolamina e quantidade adequada de HCl para catalisar a reação.

A mistura foi mantida sob refluxo durante 1 hora e em seguida foi destilada para remoção do solvente. O produto foi lavado em água para garantir que não houvesse impurezas. Então, a secagem foi feita por 12 horas em estufa sob vácuo a 60°C.

3. 3. Caracterização

Análise elementar

As análises foram feitas em um analisador CHNS-O modelo EA-1110, da CE Instruments, determinando-se as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nos ETA's-produtos e no ácido algínico.

Espectrometria vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Nicolet 5 SXC FT-IR, na região entre 4000 e 400 cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr e amostra (ácido algínico ou ETA's-produtos) na proporção de 100/1 (m/m).

Termogravimetria

Para os estudos termogravimétricos foram utilizadas massas de amostra em torno de 7,0 mg em suporte de amostra de alumina, com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até 800°C , vazão de 100 mL min^{-1} sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético. As curvas TG foram obtidas no módulo SDT-Q600 da TA Instruments, controlado pelo software ThermoAdvantage (Release 4.2.1).

A caracterização dos voláteis foi feita no equipamento TG/DSC 1 modelo STARe System da Metler Toledo, com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até 600°C , massa de amostra em torno de 14 mg, sob atmosferas de ar e de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} .

A partir das curvas TG, obtidas sob atmosfera de ar, com vazão de 100 mL min^{-1} e razões de aquecimento de 2,5; 5,0, 10 e $15\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ pode-se obter o fator pré-exponencial de Arrhenius e a energia de ativação para fazer o estudo da cinética de decomposição dos materiais.

Calorimetria exploratória diferencial

As curvas DSC foram obtidas em um módulo Q10 da TA Instruments sob atmosfera inerte de nitrogênio (vazão de 50 mL min⁻¹), massa de amostra em torno de 2,0 mg e razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ até 200°C. Todas as medidas foram feitas em cadinho de alumina tampados e com furo central ($\varnothing = 0,7$ mm).

Estudos cinéticos

Estudos sobre a cinética de decomposição térmica do ácido algínico e de seus produtos de reação com as ETA's foram realizados segundo o método isoconversional de Flynn-Wall-Ozawa [57].

As curvas TG foram obtidas em um módulo SDT Q600, da TA Instruments, interfaceado ao software TA Advantage Specialty Lib com o programa "TGA Kinetics Analysis". Foi possível determinar os valores dos parâmetros de energia de ativação (E_a) e o fator pré-exponencial de Arrhenius (A).

As massas iniciais das amostras variaram entre 6,8 e 7,2 mg. As condições utilizadas foram: razões de aquecimento de 2,5; 5,0; 10 e 15 °C min⁻¹, suporte de amostra de alumina, atmosfera

de ar com vazão constante de 100 mL min⁻¹. As corridas foram feitas de 25 a 800°C, sendo de 120 a 390 °C o intervalo de temperatura utilizado para os estudos cinéticos. A atmosfera de ar sintético pode ser utilizada no estudo cinético, uma vez que no intervalo escolhido não foram observadas diferenças nas curvas TG sob atmosfera de ar e de nitrogênio.

Ressonância magnética nuclear

Os estudos do ácido algínico e éster com técnicas de alta resolução em sólidos por RMN de ¹³C foram realizados utilizando-se um espectrômetro Varian INOVA 400, à temperatura ambiente e também como função da temperatura.

As amostras na forma de pó foram empacotadas em rotores de 7 mm de diâmetro com tampa de torlon e giradas com velocidades de 7 kHz em torno do ângulo mágico, em um campo magnético de 9,4 T (~100 e ~400 MHz para os núcleos de ¹³C e ¹H, respectivamente).

Todos os espectros de ¹³C foram obtidos utilizando-se, simultaneamente, as técnicas de polarização cruzada, rotação da amostra em torno do ângulo mágico e desacoplamento

heteronuclear. A este conjunto de técnicas aplicadas simultaneamente aplica-se a sigla CPMAS. Normalmente foram feitas 2048 médias, com tempo de repetição de 4 s, resultando em medidas de aproximadamente 2,5 horas para cada amostra.

Grau de Intumescimento

Para estimar o grau de intumescimento do Halg e dos ETA- produtos, foram pesadas amostras de aproximadamente 300 mg de cada composto (pesadas com precisão de $\pm 0,1$ mg) sobre um pedaço de papel de filtro com massa conhecida. As amostras foram imersas em 1,0 mL de água e mantidas por 10 minutos, para 40 °C e 24 horas para 0,4; 20 e 25 °C. Então, as amostras de Halg e do MEA foram retiradas e levadas imediatamente à pesagem. Das massas encontradas foram descontados os valores do papel de filtro e da massa seca. A partir daí pode-se calcular o grau de intumescimento do Halg e dos produtos. As medidas foram feitas em triplicata.

Microscopia eletrônica de varredura

Com o objetivo de observar a morfologia superficial, amostras de Halg e dos produtos foram submetidas à microscopia eletrônica de varredura no equipamento Zeiss DSM 940 – A, com energia aplicada de 20 kV, largura (WD) de 16mm; aumento de 300 vezes para o Halg e de 500 vezes para os produtos de reação e detector SE1.

Difração de raios X

Amostras de Halg e MEA-produto foram submetidas à análise por difração de raios X pelo método do pó para avaliar a organização estrutural dos compostos sólidos. O equipamento utilizado foi um gerador Rigaku Rotaflex, modelo RU200B, com goniômetro horizontal multipurpose. O banco de dados JADE 5.0 MDI foi usado para identificar os difratogramas.

3. 4. Misturas de MEA-produto com fármacos

Para avaliar a interação dos biopolímeros com fármacos foram utilizados o MEA-produto e os fármacos Paracetamol (Apap), Tioconazol e Ramipril.

Quantidades iguais, em mol, de produto de reação com MEA (MEA-produto) e fármaco* foram misturadas em almofariz de ágata, solubilizadas em 1,0 mL de água e liofilizada por 6 horas.

Os novos biopolímeros obtidos foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial, conforme descrito a seguir.

Foram obtidos espectros na região do infravermelho de amostras do MEA-produto, dos fármacos* e das misturas. Utilizou-se o equipamento Bomem MB102. As pastilhas foram feitas com KBr, na proporção 100:1 (m/m), na região de 4000 a 400 cm^{-1} .

As curvas TG foram obtidas no módulo SDT Q600 da TA Instruments, sob as condições de massa de amostra em torno de 2,0 mg, suporte de amostra de alumina, razão de aquecimento de 10°C min^{-1} até 800°C, atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL min^{-1} .

As curvas DSC foram obtidas no módulo Q10, também da TA Instruments, utilizando massa de amostra de 2,0 mg em suporte de amostra de alumínio, tampado com furo central,

temperatura inicial em 0°C com razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ até 200°C e vazão de 50 mL min⁻¹ de nitrogênio.

Foram obtidas curvas do fármaco*, do produto de reação com a MEA e da mistura dos componentes.

*Fármaco = Paracetamol, Tioconazol e Ramipril.



Resultados e discussão



4. Caracterização dos produtos de reação

4. 1. *Análise Elementar*

Os conteúdos de carbono, hidrogênio e nitrogênio nas amostras de ácido algínico e dos produtos obtidos foram determinados por análise elementar. A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos.

Os valores calculados são referentes ao ácido algínico e para o MEA-produto 100% substituído ($MM = 536 \text{ g mol}^{-1}$) e com 77% de conversão, de acordo com os resultados da ^{13}C RMN ($MM = 501,96 \text{ g mol}^{-1}$) anidros e hidratados. Os cálculos foram feitos para o DEA-produto ($MM = 583,86 \text{ g mol}^{-1}$) e para o TEA ($MM = 674,3 \text{ g mol}^{-1}$) supondo 100% substituição.

Os valores apresentados na Tabela 1 correspondem a 11% de hidratação para o Halg e 10% de hidratação para o MEA-produto, 11% de hidratação para o DEA-produto e 6,7% de hidratação para o TEA-produto, baseados nos resultados obtidos na termogravimetria, como será apresentado mais a frente.

Os teores menores de Carbono podem ser explicados pela presença de água nas amostras e pela substituição incompleta.

Considerando a diferença no teor de carbono é possível estimar que haja dois mols de água para cada unidade monomérica de ácido gulurônico ou manurônico na amostra de Halg utilizada, o que corresponde a aproximadamente 11 % de unidade.

No produto de reação com a MEA as diferenças podem ser atribuídas à presença de água e/ ou a uma reação incompleta de esterificação, que concordam com os cálculos para 77% de conversão.

Pelo mesmo raciocínio, as diferenças podem ser atribuídas à presença água no DEA e no TEA-produto. Juntamente, com os resultados de outras análises pode-se afirmar que, em ambos os casos há indicativos de que as reações com as ETA's não tenham sido completas, o que era esperado considerando-se a relativa complexidade da reação entre as aminas e o biopolímero.

Tabela 1. Resultados de análise elementar do ácido algínico e dos produtos de reação correspondente

Elemento	Halg		MEA			DEA		TEA	
	Calc.*	Exp.	Calc.◊	Calc.◊◊	Exp.	Calc.♦	Exp.	Calc.♣	Exp.
C	37,1	35,3	39,8	36,1	35,8	41,1	36	42,7	37,6
H	5,15	5,14	6,8	6,5	6,14	6,8	5,8	7,12	6,5
N	0,0	traços	5,2	4,3	3,58	4,8	2,8	4,15	3,2

* considerando $C_6H_8O_6 \times 2H_2O$ $MM_{Halg} = 194g$ para cada unidade monomérica.
(11% de hidratação).

**considerando $C_8H_{13}O_6N \times 5,4H_2O$ $MM_{MEA} = 268g$ para cada unidade monomérica.
(10% de hidratação).

***considerando $C_8H_{13}O_6N \times 5,4H_2O$ $MM_{MEA} = 250,98g$ para cada unidade monomérica, com 77% de conversão.
(10% de hidratação).

♦ para $C_8H_{13}O_6N \times 3,2H_2O$ $MM_{DEA} = 291,93 g$ cada unidade monomérica com 11% de hidratação e 100% de substituição.

♣ para $C_{16}H_{26}O_{12}N_2 \times 2H_2O$ $MM_{TEA} = 337,15g$ com 6,7% de hidratação e 100% de substituição.

4. 2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier

A Figura 3 apresenta os espectros do Halg e dos seus produtos de reação com a MEA, DEA e TEA, na região do infravermelho. A literatura não apresenta espectros de ésteres, ou de produtos de reação de ETA's com polissacarídeos em meio orgânico, que pudessem ser usados na comparação. Entretanto, Segato *et al.*[25] prepararam e caracterizaram sais de ETA's com o Halg, preparados pela simples mistura dos reagentes em água, cujos dados de IV foram relatados e usados para comparação, ainda que usando outro procedimento de síntese.

Nos espectros da Figura 3 é possível observar bandas características de ácidos carboxílicos e do ânion carboxilato, conforme descreve a literatura para espectros de IV [49, 25] do Halg. Além destas bandas, também foi possível observar evidências da presença de ésteres e aminas nos espectros dos produtos de reação entre o Halg e as ETA's Um resumo destas bandas é apresentado na Tabela 2

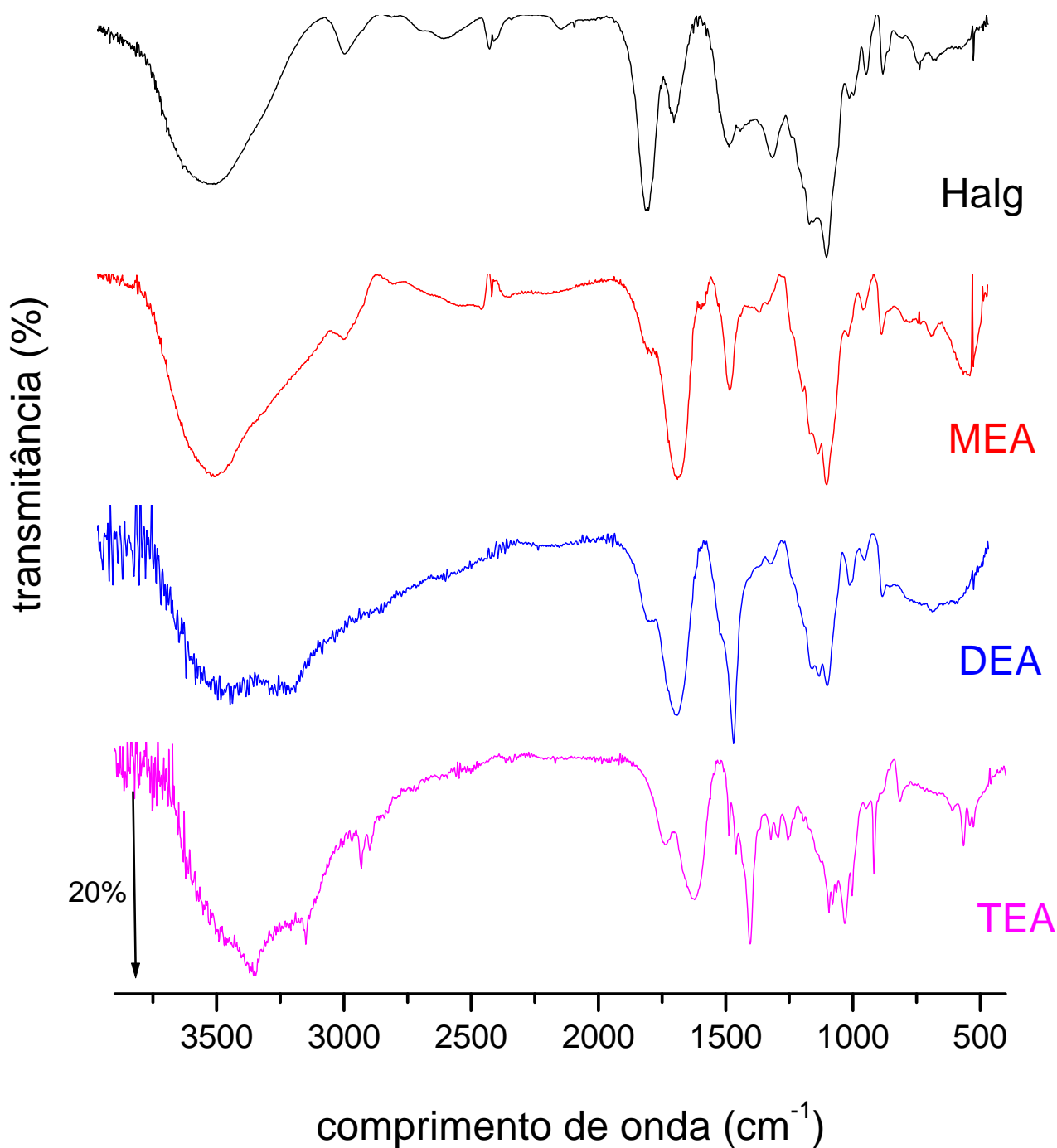


Figura 3. Espectros do Halg e para seus produtos de reação com MEA, DEA e TEA na região do infravermelho.

As bandas intensas na região de 3500 cm^{-1} foram atribuídas à presença de água de hidratação em todas as amostras, em concordância com o que já foi discutido na análise elementar e, também, pode estar relacionada com os grupos hidroxila dos segmentos M e G.

Outra banda significativa é relacionada com a carbonila presente no grupo ácido do Halg. Segundo a literatura [49], esta absorção aparece entre $1720\text{-}1706\text{ cm}^{-1}$ para o ácido carboxílico dimerizado e em torno de 1760 cm^{-1} para o monômero.

No Halg esta absorção foi observada em 1746 cm^{-1} , enquanto nos produtos de reação ela se apresenta com intensidade bastante reduzida, porém próxima desta posição, conforme pode ser observado na Tabela 2. Isso sugere alterações na estrutura após a reação e que, no ácido, a carboxila interage com os grupos hidroxila vizinhos ou forma ligações de hidrogênio com as carboxilas das outras unidades de repetição.

O estiramento do grupo C-O da carboxila foi observado em 1245 cm^{-1} para o Halg e em valores relativamente próximos a este para os produtos de reação.

Tabela 2. Bandas observadas nos espectros IV do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, comparados com os valores de comprimento de onda correspondentes a ácido, carboxilato e éster relatados na literatura [47, 49]

Atribuição	Bandas / cm^{-1}				
	Halg	MEA	DEA	TEA	Literatura
Estiramento OH	3467	3444	3383	3361	3100-3500
Estiramento OH (ETA)	---	3200 2928	3144 2930	3144 2934	3100-3500
Amina	---	2742	---	---	---
Carbonila	1746 (banda)	1726 (ombro)	1733 (ombro)	1738 (ombro)	1705-1725 (ácido)
	1635	1616	1628	1622	1735-1750 (éster) 1530-1600
Álcool secundário	1414	1411	1400	1488	---
Carboxilato	---	---	1450	1406	---
Estiramento C-O	1245	1295	1255	1261	1200-1300 (ácido)
	---	1102	---	---	1100-1260 (éster)
	---	1107	---	---	1000-1300 (éster)
Álcool secundário ou ácido	1035	1034	1099	1094	1050-1075
	---	---	1034	1028	1060-1160
Resíduo do Ac. manurônico	927	949	944	921	860-1170 (ácido)
	815	809	816	816	

Há ainda a possibilidade da formação de ésteres entre a carboxila do Halg e a(s) hidroxila(s) das ETA's. Silverstein *et al.* [49] descrevem que as bandas referentes às carbonilas de ésteres são observadas entre 1750-1735 cm^{-1} , enquanto o estiramento O-C-C surge entre 1300-1000 cm^{-1} . Esta segunda absorção também é destacada por Reusch [47].

Seria muito interessante que os ésteres fossem obtidos neste trabalho, pois se tratam de compostos com grande interesse na tecnologia de produtos farmacêutica [19, 20]. Entretanto, as bandas destes compostos são muito próximas daquelas apresentadas pelo ácido algínico e pelos seus sais de ETA's. Além disso, os espectros são relativamente complexos e a resolução dos mesmos é dificultada pela sua natureza polimérica. Desta forma, espectros bem resolvidos e com qualidade para interpretação segura nem sempre puderam ser obtidos neste trabalho.

As bandas em 1295 cm^{-1} (MEA), 1255 cm^{-1} (DEA) e 1261 cm^{-1} (TEA) poderiam ser relacionadas com a presença de ésteres na estrutura biopolimérica após a reação. Porém, o Halg apresenta uma absorção em 1245 cm^{-1} , referente ao estiramento C-O da carboxila. Um indício mais evidente da presença do éster foi detectado na MEA em torno de 1002 cm^{-1} , quando há uma clara deformação do pico, na forma de ombro, que não aparece no ácido e que seria uma evidência da presença da ligação éster. Esta banda pode ser melhor observada na Figura 4.

Nos demais produtos isso não foi observado com a mesma clareza. O produto de reação com a TEA apresenta um pequeno

pico em 999 cm^{-1} , porém ele também foi observado no sal [25] e, portanto, não é conclusivo da presença da ligação éster.

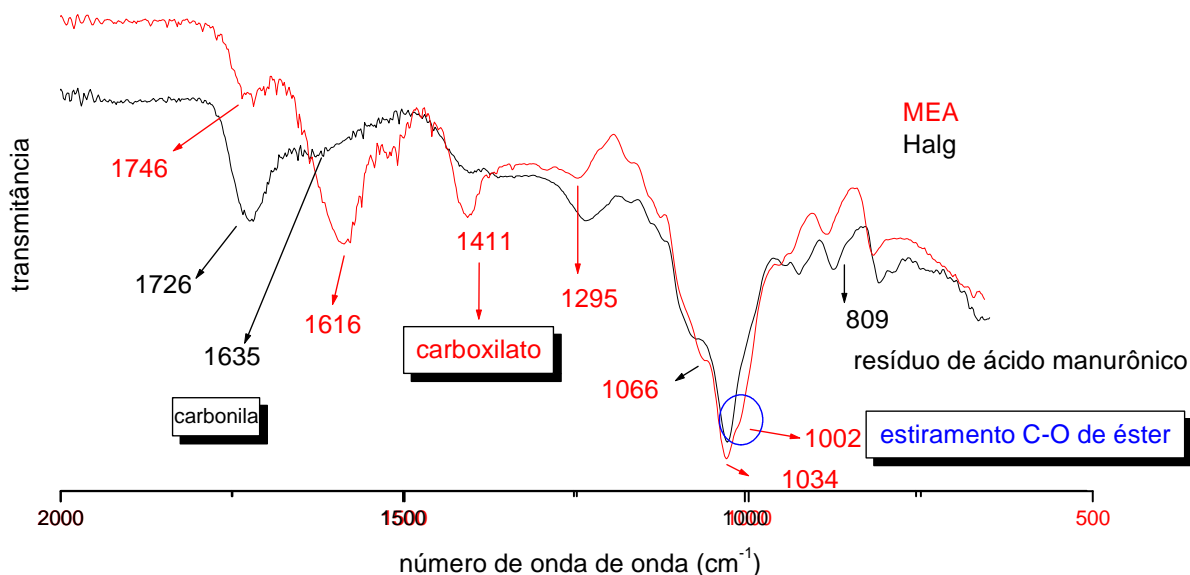


Figura 4. Sobreposição dos espectros na região do infravermelho para o Halg e para seu produto de reação com a MEA, na região de 2000 a 500 cm^{-1} .

Após a análise das bandas presentes nos espectros do Halg e dos seus produtos de reação com a MEA, DEA e TEA pode-se afirmar que é muito provável que haja uma mistura de carboxila, carboxilato, amina, além de evidências da presença de éster. Porém há grande sobreposição e coincidências destas absorções nas tabelas apresentadas na literatura.

Uma sobreposição dos espectros do Halg e do produto de reação com a MEA, na região entre $2000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ é apresentada na

Figura 4, como exemplo representativo, para que se possam comparar os dois espectros, sendo possível visualizar as mudanças ocorridas com a reação. A ampliação de 2000–500 cm^{-1} foi escolhida para ser apresentada, pois se trata da região na qual foram observadas as maiores transformações no espectro.

4.3. Ressonância magnética nuclear de ^{13}C , em fase sólida

A principal dificuldade na obtenção dos espectros de RMN do ácido algínico e dos produtos de reação com as ETA's é a baixa solubilidade das amostras em vários solventes. Isso obrigou a obter espectros em fase sólida, o que demanda maior tempo de aquisição de dados e exige certa experiência do operador para a obtenção de espectros com uma resolução aceitável.

Uma vez que o IQSC não dispõe deste recurso instrumental, só foi possível realizar os estudos em colaboração com o Laboratório de RMN do IFSC. Entretanto, devido à disponibilidade restrita de instrumentação, só foi possível realizar estes para o produto de reação com a MEA e para o Halg.

A Figura 5 apresenta os espectros de RMN obtidos para o Halg (Fig. 5.a) e para o produto de reação com a MEA (Fig. 5.b). No detalhe desta figura é apresentada uma representação da

estrutura da unidade de repetição do Halg e da monoetanolamina, que poderia se ligar de diferentes formas previamente discutidas na análise dos espectros de IV. Na mesma representação apresenta-se, com a respectiva numeração dos átomos de carbono na amostra.

Além de avaliar as estruturas das amostras, esses resultados também foram usados para determinar a percentagem de MEA presente no produto de reação, que foi chamada de “grau de substituição”, conforme se discute a seguir.

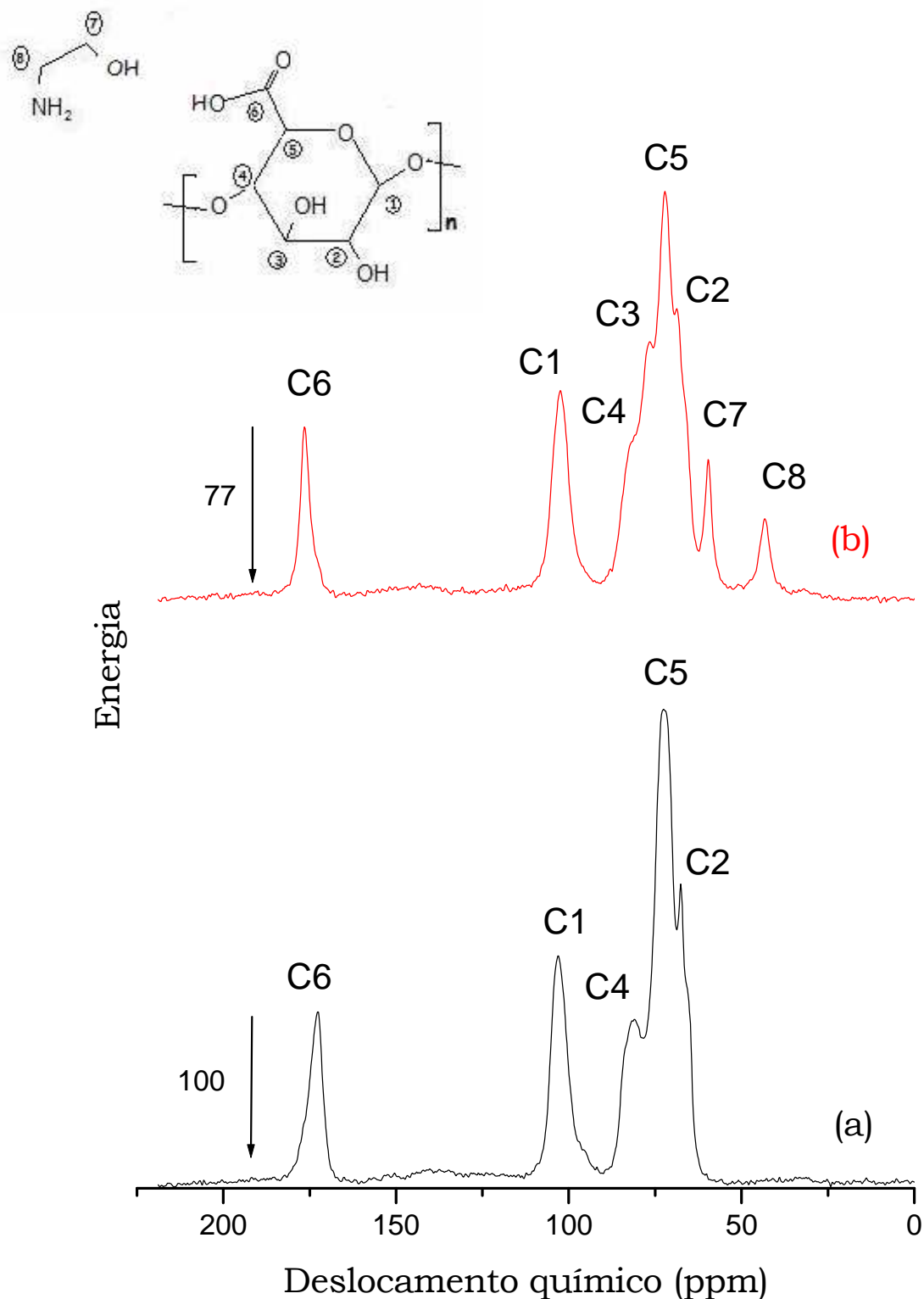


Figura 5. Espectro 1D de deslocamento químico ^{13}C RMN ácido alginico (a) e do MEA-produto, em fase sólida. No detalhe, a estrutura do éster de MEA-alg de uma unidade de repetição do Halg e da MEA com a numeração dos carbonos.

Na Figura 5 é possível observar que o espectro do Halg (Fig. 5.a) o qual apresenta quatro picos na região entre 60-90 ppm referentes aos grupos aos grupos *CH-OH (67,5 ppm), *CH-COOR (72,5 ppm) e CH-O (81 ppm) e da cadeia principal. O sinal em 103 e 172 ppm são relativos aos grupos O-CH e COOCH, respectivamente. A discriminação dos átomos de carbono descritos no texto é apresentada na estrutura da Figura 5. O sinal do C3 não aparece neste caso, pois foi suprimido pela alta intensidade apresentada pelo sinal do C5.

Na Figura 5. b é apresentado o espectro do MEA-produto. Na região compreendida entre 43 a 76 ppm observam-se 5 picos que são referentes aos átomos de carbono C8, C7, C2, C5 e C3 respectivamente. Também podem ser observados os sinais correspondentes aos grupos O-CH₂ em 102 ppm e COOR em 176 ppm. Este espectro apresenta claramente a presença de mais dois sinais C7 e C8, respectivamente em 63 e 46 ppm, que só podem ser referentes aos átomos de carbono da MEA, confirmando sua presença no produto. Entretanto, não se pode concluir sobre a forma (ou formas) pela qual a MEA estaria ligada ao biopolímero.

Na Tabela 3 são reunidas as atribuições dos picos e os respectivos deslocamentos químicos observados nos espectros de ¹³C

RMN do éster e do ácido algínico e de seu produto de reação com a MEA.

Tabela 3. Valores de deslocamento químico dos carbonos do produto quando submetido à ^{13}C RMN

Carbono	Deslocamento químico (δ) /ppm	
	MEAproduto	HAlg
1	101,7	102,7
2	69,0	67,0
3	76,6	NO*
4	81,1	81,1
5	72,0	72,0
6	176,4	172,6
7	60,0	NO*
8	43,2	NO*

*não observado por sobreposição com os demais sinais.

A ligação com átomos eletronegativos no produto deixa os carbonos mais desprotegidos. Isto faz com que o deslocamento químico atinja frequências mais elevadas.

Em torno de 170 ppm tem-se o deslocamento relativo ao carbono ligado à carboxila; próximo a 100 ppm observa-se o carbono

do anel, ligado a um oxigênio do anel e um oxigênio que faz a ligação glucosídica entre os monômeros. O deslocamento químico de 69,0 ppm representa o carbono do lado oposto ao anel que se liga ao oxigênio ponte entre monômeros.

Podem-se observar também picos característicos da presença de carbonos da etanolamina, CH₂ ligado ao NH₂ com deslocamento de 43,2 ppm e CH₂ ligado ao grupo carboxilato com deslocamento de 60 ppm, evidenciando as modificações na estrutura do ácido.

Grau de substituição

O espectro de ¹³C RMN permitiu calcular o grau de substituição (GS) no produto pela razão entre as áreas de pico integradas da MEA (C8, δ = 43,2 ppm) e da carboxila (C6) do ácido (δ = 172 ppm), segundo:

$$GS = (A_{C8} / A_{C6}) \times 100 \quad (1)$$

Na Figura 5, pode-se observar que os picos do ácido e do éster são bem definidos e com deslocamentos químicos distintos. Para se ter certeza do grau de substituição, foram realizadas dois tipos de integração das áreas de pico referentes à carboxila. A primeira

integração foi feita pelo software do equipamento de ressonância e a segunda foi feita por deconvolução das áreas de pico usando o programa computacional Origin[®]. Os resultados concordaram entre si mostrando que houve uma substituição da ordem de 77%.

4. 4. Termogravimetria

Sob atmosfera de ar

Foram obtidas as curvas TG/DTG e DTA, sob atmosfera de ar, para o HAlg e dos seus produtos de reação com a MEA, DEA e TEA, que são apresentada nas Figuras 6, 7 e 8.

Sob ar, as curvas TG do HAlg e dos produtos de reação com as ETA's apresentam 3 etapas de perda de massa, atribuídas à desidratação, decomposição da matéria orgânica e decomposição resíduo carbonizado, respectivamente. No caso do HAlg, a primeira perda de massa de 11%, que ocorreu no intervalo de temperatura de 25 à 180 °C foi atribuída à desidratação do composto e coincide com a análise elementar.

O evento foi observado na mesma temperatura para o produto de reação com o MEA, com perda de massa de 10%. Para o DEA-produto foi observada uma perda de 12% no intervalo de 25 a 130

°C. Para o TEA-produto a perda de massa correspondeu a 7% para o mesmo intervalo. Esses dados foram usados nos cálculos de AE, os quais já foram apresentados.

A segunda perda de massa, que ocorre no intervalo de temperatura entre 180 e 380°C, em todos os casos, foi atribuída à decomposição da estrutura polimérica, com perda de massa de 46% para o Halg; 45% para o MEA entre 180 a 306 °C; 56% para o DEA entre 130 a 384 °C e 60% para o TEA, entre 130 a 580 °C.

A terceira perda de massa corresponde à decomposição do material carbonizado. Para o Halg, ocorre no intervalo de 300 a 560 °C, no qual o material perde 41% da massa. Os produtos de reação com a MEA, DEA e TEA perdem 42, 34 e 33%, respectivamente, nos intervalos de temperatura de 300 – 500; 384 – 574 e 358 – 580 °C. Ao final das curvas TG não foram observadas presença de resíduos no suporte de amostra.

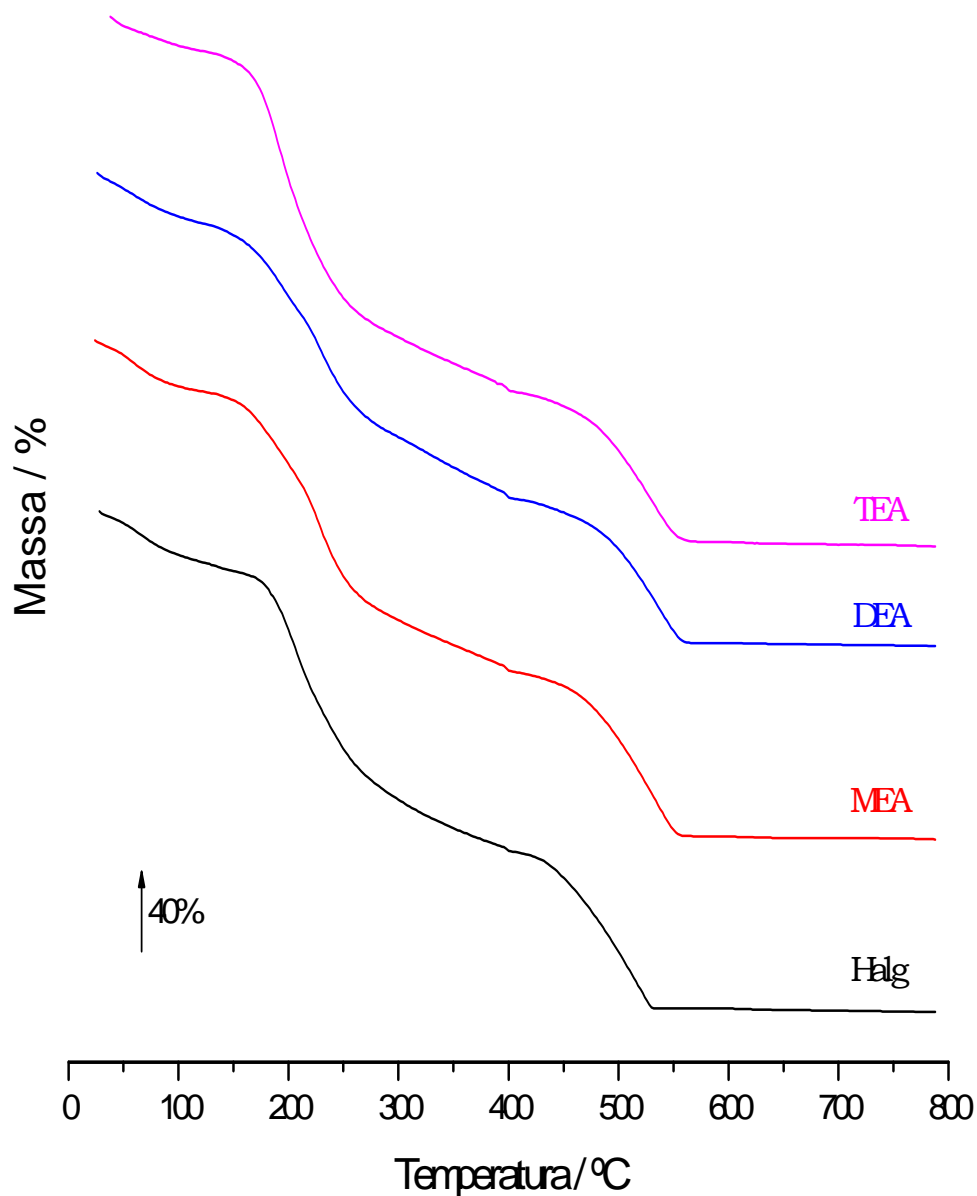


Figura 6. Curvas TG do Halg e dos seus produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de $7,0 \text{ mg}$, razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em cadinho aberto de alumina.

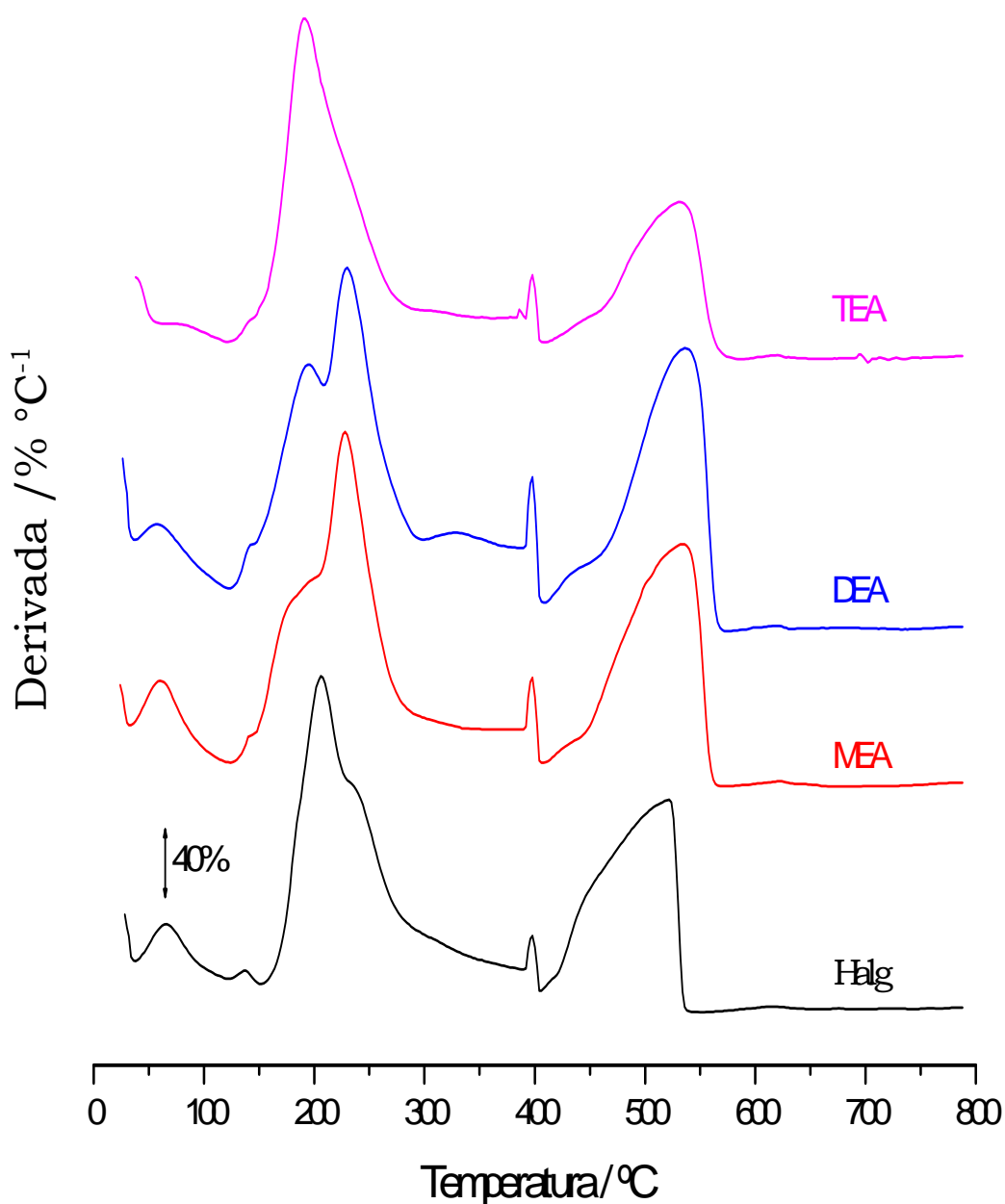


Figura 7. Curvas DTG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em cadinho aberto de alumina.

As curvas DTG dos produtos de reação com as ETA's mostram que a segunda perda de massa é dividida em duas etapas.

Entretanto, no TEA-produto os dois processos aparecem sobrepostos. Isto pode ser atribuído ao fato de que nos produtos de reação a decomposição da fração modificada é diferente da observada no Halg que não foi submetido à modificação.

Notam-se, das curvas DTG, que o primeiro evento é mais pronunciado no Halg e vai se tornando menor para MEA, DEA e TEA. Isso sugere uma mudança na intensidade de processo de decomposição em função da substituição na cadeia polimérica até que na TEA os processos se sobrepõem.

As curvas DTA para o Halg e os produtos de reação são apresentadas na Figura 8. Nota-se que todas apresentam perfil bastante similar iniciando-se pela desidratação, representado por um pico endotérmico alargado, seguido de dois eventos exotérmicos de decomposição e queima do resíduo carbonizado em torno de 500°C. As temperaturas de pico são apresentadas na Tabela 4, mais adiante.

A Figura 9 mostra as curvas TG sobrepostas, para melhor visualização dos processos de decomposição do Halg e dos seus produtos de reação com as ETA's.

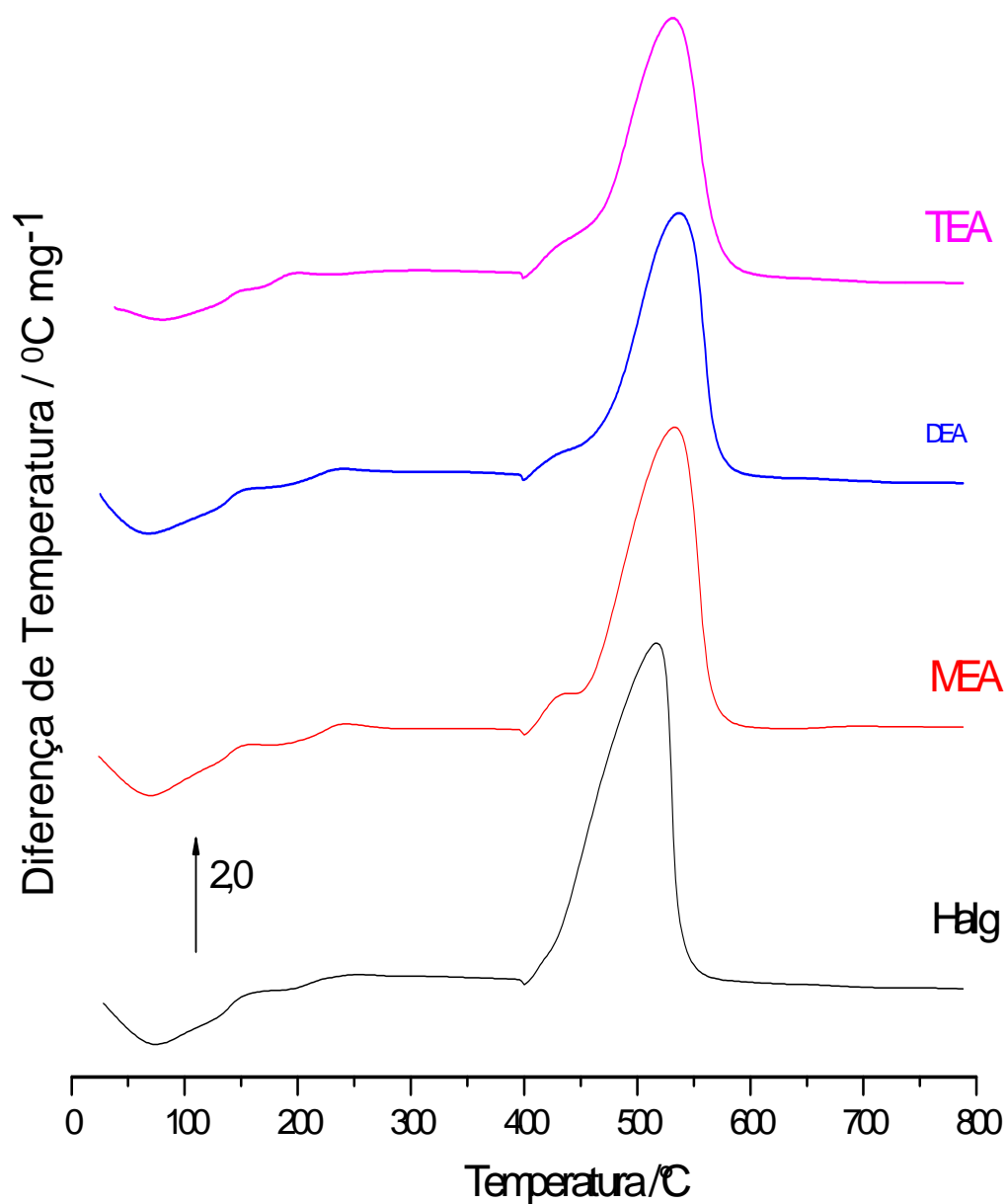


Figura 8. Curvas DTA do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em cadinho aberto de alumina.

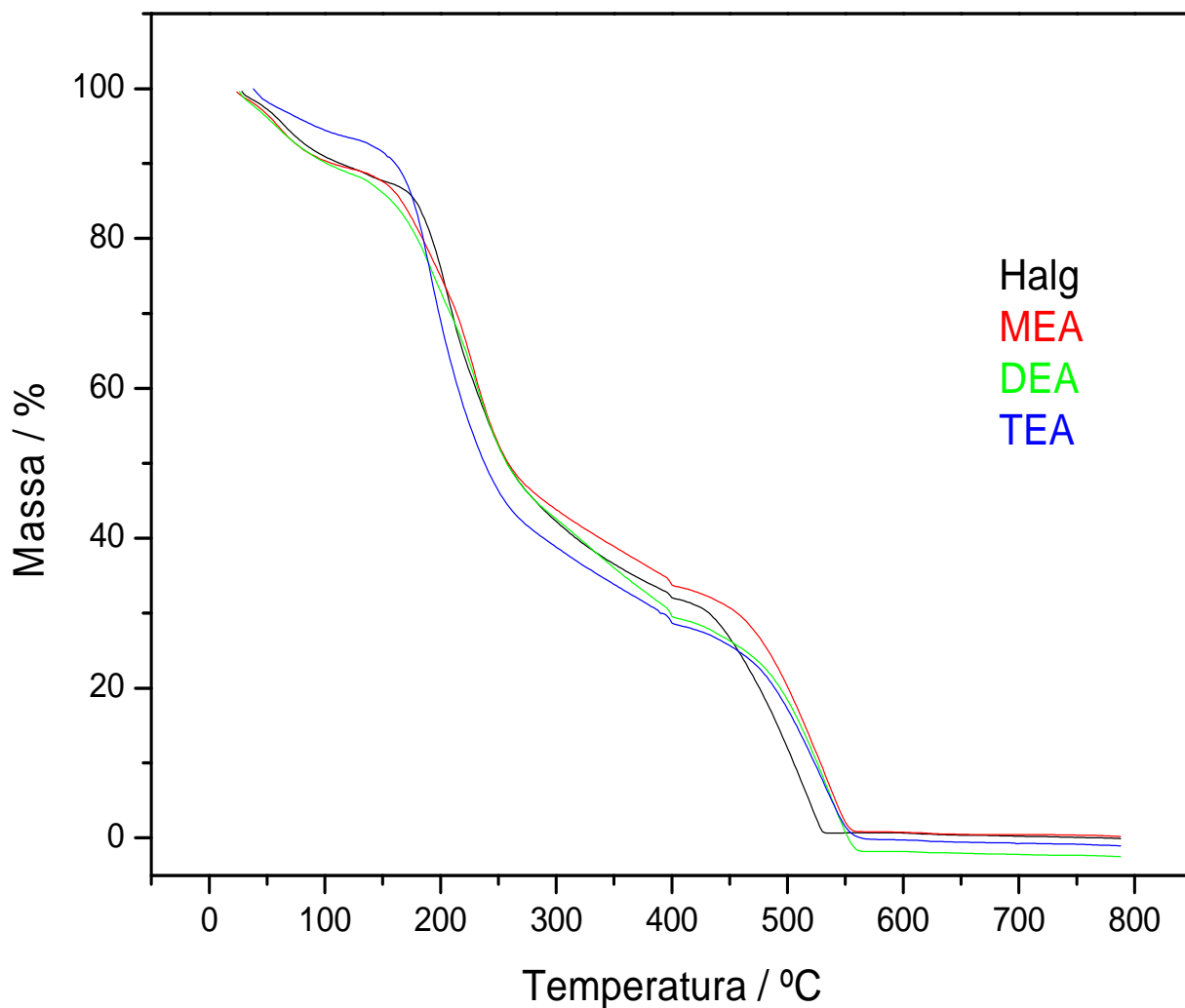


Figura 9. Curvas TG sobrepostas do Halg e dos produtos de reação com a MEA, DEA e TEA.

Sob atmosfera de nitrogênio

Também foram obtidas curvas TG/ DTG e DTA para o Halg e dos seus produtos de reação com as ETA's sob atmosfera inerte de

N₂. As curvas são apresentadas nas Figuras 10, 11 e 12, enquanto a Tabela 4 resume os eventos térmicos, intervalos de temperatura, perdas de massa e temperaturas de pico DTA.

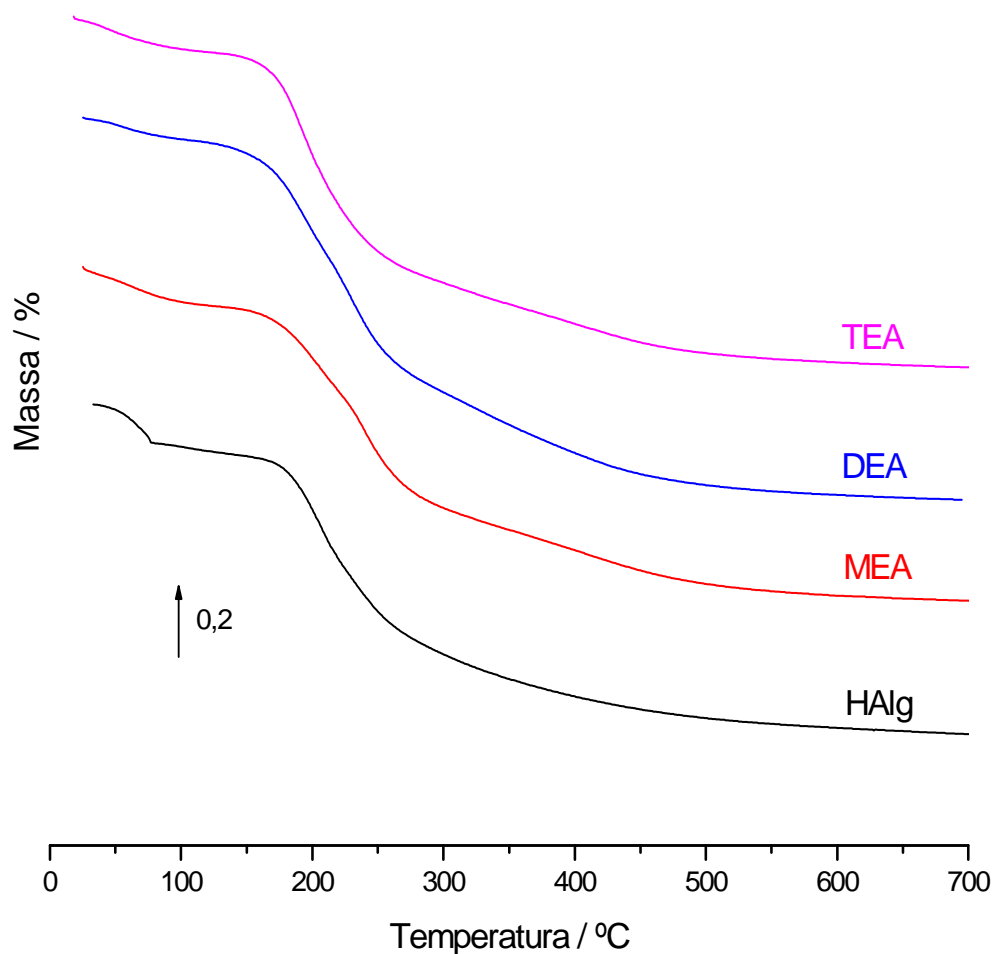


Figura 10. Curvas TG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em cadinho aberto de alumina

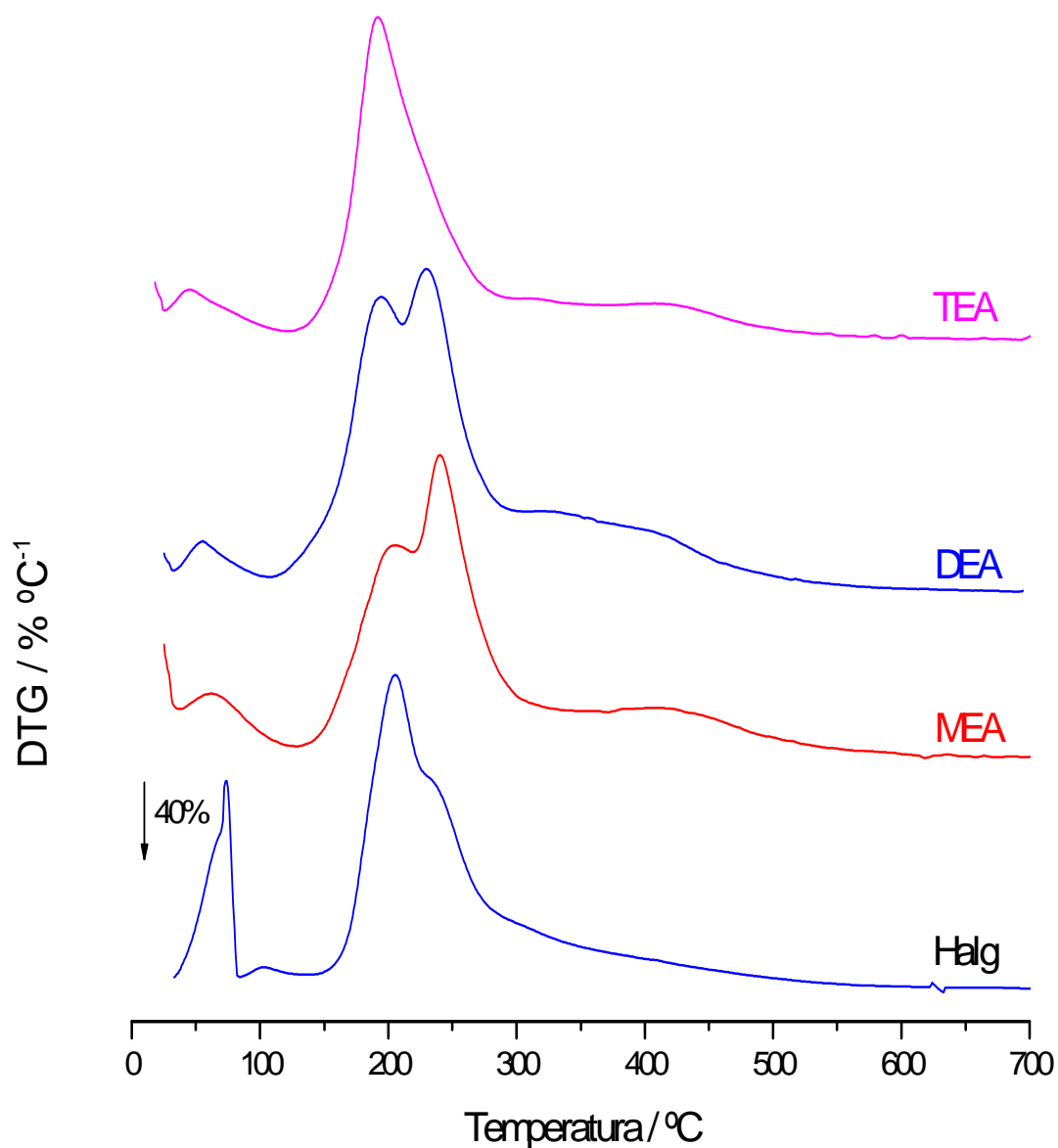


Figura 11. Curvas DTG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de $7,0 \text{ mg}$, razão de aquecimento de $10 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina.

Sob atmosfera de nitrogênio, as amostras apresentam comportamentos semelhantes sem a decomposição do resíduo carbonizado, observada em ar. Pelas curvas TG e DTG

apresentadas nas Figuras 10 e 11, podem-se observar que a decomposição do Halg e de seus produtos de reação com as ETA's ocorre em uma única etapa, após a desidratação.

No entanto, a decomposição do Halg, divide-se em dois eventos térmicos, sendo que o primeiro ocorre com maior intensidade que o segundo. Para os produtos de reação com a MEA e com a DEA os processos de decomposição também são divididos em dois eventos, mas, ao contrário do Halg, o segundo ocorre com intensidade crescente, a exemplo do que foi observado nas curvas TG/ DTG sob ar, discutidas anteriormente, mostrando que este é um efeito da substituição do Halg.

A decomposição do produto de reação com a TEA, por sua vez, ocorre em uma única etapa após a desidratação sugerindo uma sobreposição dos eventos, com já foi visto em ar.

As curvas DTA do Halg e dos seus produtos de reação com as ETA's, Figura 12, apresentam um evento endotérmico de desidratação seguido de dois eventos exotérmicos de decomposição com geração de resíduo carbonizado. A Tabela 4 resume as temperaturas nas quais estes processos podem ser observados.

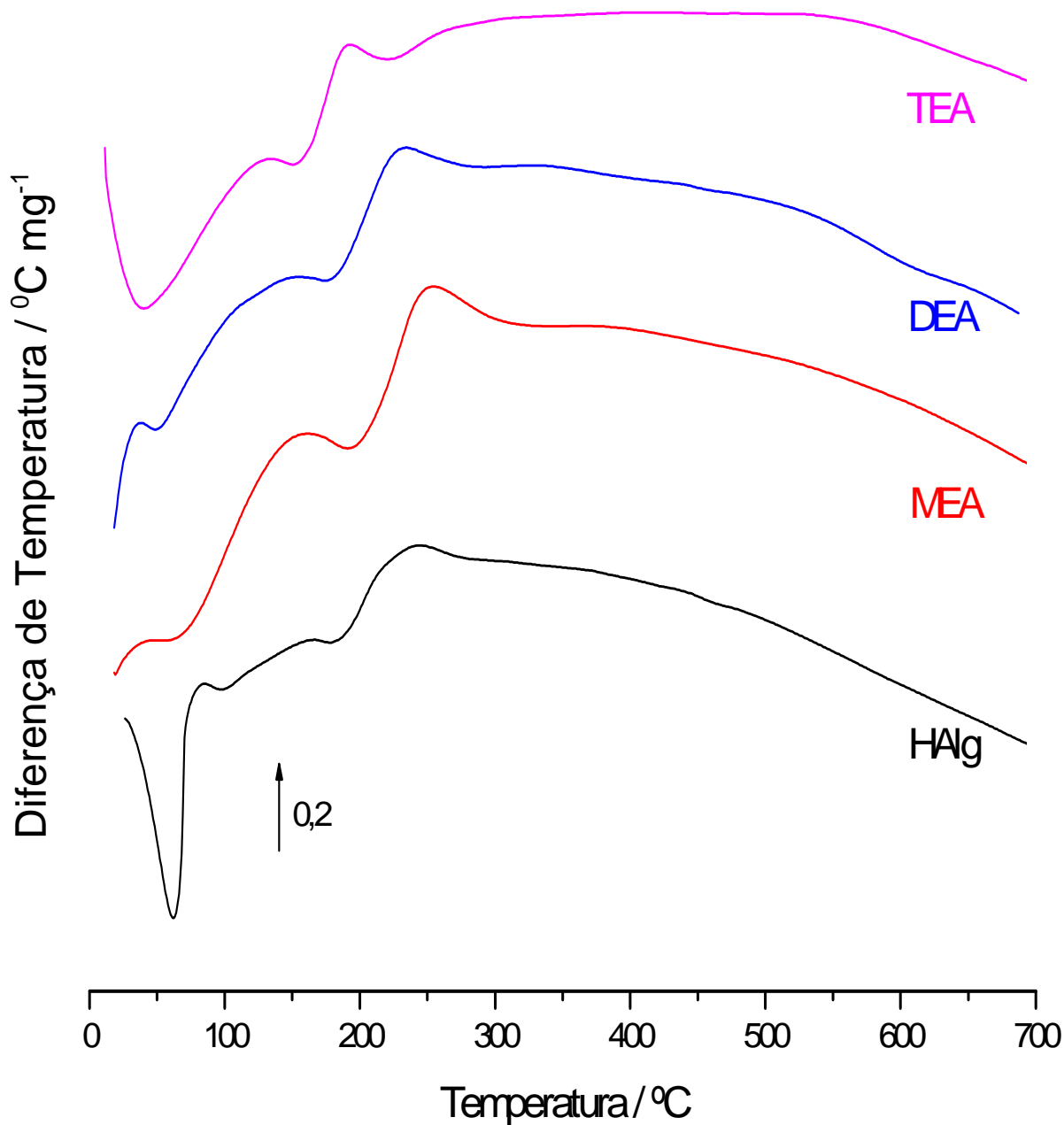


Figura 12. Curvas DTA do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 100 mL min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em cadinho aberto de alumina

As curvas TG sobrepostas do Halg e de seus produtos de reação com as ETA's, sob atmosfera de nitrogênio, são apresentadas na Figura 13.

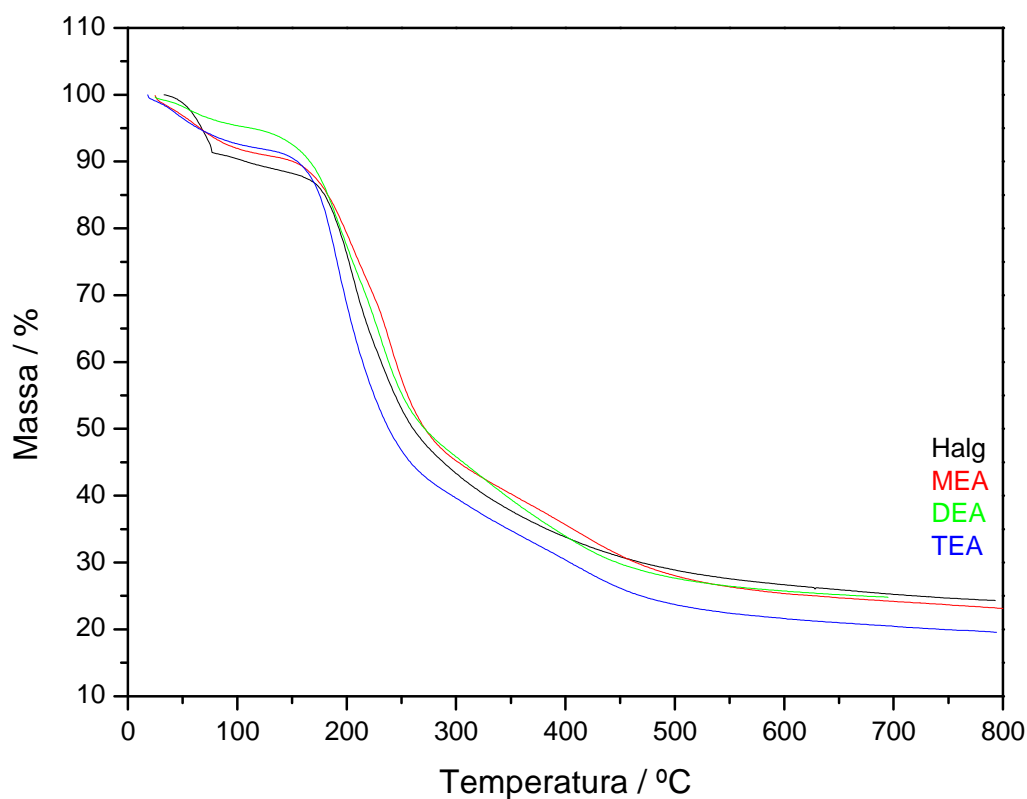


Figura 13. Curvas TG do Halg e dos produtos de reação com MEA, DEA e TEA, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de $7,0 \text{ mg}$, razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ em cadinho aberto de alumina

A partir das curvas sobrepostas, pode-se observar que a decomposição dos produtos de reação com MEA e com DEA são muito parecidos à decomposição do polímero de partida com pequenas mudanças que tornam possível avaliar as diferenças nas

estabilidades térmicas e sugerem que a matriz polimérica é determinante no processo de decomposição.

No entanto, o produto de reação com a TEA demonstra ser ligeiramente menos estável que os demais, pois sua decomposição ocorre em temperatura relativamente menor, quando comparada aos outros casos. Fato este que é corroborado pela curva DTG (Figura 11).

Na Tabela 4 é apresentado um resumo dos principais eventos na decomposição térmica do Halg e dos seus produtos de reação com as ETA's.

Tabela 4. Intervalos de temperatura, atribuições dos eventos térmicos perdas de massa e resíduos observados para o Halg e os produtos de reação com as ETA's, sob atmosfera de ar sintético e nitrogênio

Composto	Processo ^a	Ar sintético			Nitrogênio		
		$\Delta T(^{\circ}C)$	Massa (%)	DTA ($^{\circ}C\ mg^{-1}$) ^{b, c}	$\Delta T(^{\circ}C)$	Massa (%)	DTA ($^{\circ}C\ mg^{-1}$) ^{b, c}
Halg	desidratação	25,0 - 180	11,0	78 (endo)	25,0 - 121	11,2	66 (endo)
	Dec. →MC	180 - 300	45,8	---	121 - 520	60,5	249 (exo)
	Queima do MC	300 - 560	40,7	512 (exo)	---	---	---
	Resíduo	600	0	---	677	25	---
MEA	desidratação	25,0 - 180	9,8	64 (endo)	25 - 131	9,2	67 (endo)
	Dec. →MC	180 - 306	44,8	---	131 - 561	64,6	259 (exo)
	Queima do MC	306 - 560	41,6	530 (exo)	---	---	---
	Resíduo	600	0	---	680	24	---
DEA	desidratação	25,0 - 130	11,6	92 (endo)	25,0 - 121	12,6	72 (endo)
	Dec. →MC	130 - 384	56,0	---	121 - 462	60,4	239 (exo)
	Queima do MC	384 - 574	33,9	538 (exo)	---	---	---
	Resíduo	600	0	---	630	22,1	---
TEA	desidratação	25,0 - 130	7,1	84 (endo)	25 - 127	8,2	46 (endo)
	Dec. →MC	130 - 358	59,6	---	502	68,1	203 (exo)
	Queima do MC	358 - 580	33,2	532 (exo)	---	---	---
	Resíduo	600	0	---	675	20,7	---

a: MC – material carbonizado

b: endo – evento endotérmico

c: exo – evento exotérmico

Termogravimetria acoplada ao FTIR

Com o objetivo de melhor entendimento do processo de decomposição dos produtos de reação entre o halg e as ETA's, produto de reação com a MEA foi caracterizado por Termogravimetria acoplada ao FTIR.

Esse experimento resultou no gráfico de Gram-Schmidt, representado na Figura 14, o qual retrata a intensidade da absorbância no IV em função do número de onda e do tempo.

A temperatura do forno é proporcional ao tempo. Entretanto, deve-se considerar um retardo de tempo entre a perda de massa e sua chegada ao detector, que depende da vazão do gás.

Nesse caso, observa-se a saída de água no início do experimento até aproximadamente quinze minutos ($\pm 175^{\circ}\text{C}$). Em seguida, entre 15-30 minutos ($175 - 325^{\circ}\text{C}$) notam-se picos em aproximadamente 600, 1100 e 3400 cm^{-1} que poderiam ser relacionados à amônia, conforme descrito por Allanic [66]. Estes picos se sobrepõem a outros dois bastante intensos que surgem na seqüência entre 20 – 50 minutos (aproximadamente $225 - 525^{\circ}\text{C}$) que correspondem ao CO_2 [67].

Assim, pode-se supor que o MEA-produto libera água em uma primeira etapa e que a segunda perda de massa envolve a saída preferencial de amônia (primeiro pico DTG, Figura 10) e de CO_2 (segundo pico DTG, Figura 11). Porém, sempre há mistura de ambos.

Isso explicaria os perfis DTG dos produtos de reação quando comparados ao Halg. A presença de amônia obriga o composto a se decompor com liberação de NH_3 o que parece tornar o processo menos intenso na ordem MEA-DEA. Já na TEA a amina, ao se decompor exotermicamente, parece liberar energia suficiente para promover uma perda de massa em uma só etapa no TG.

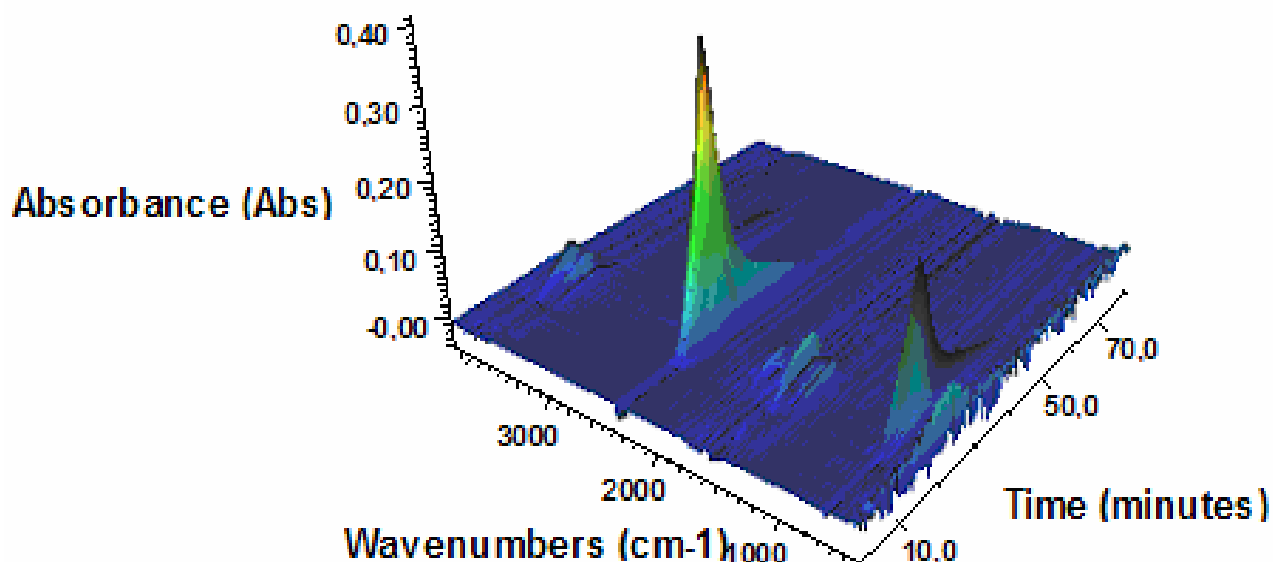


Figura 14. Gráfico de Gram-Schimidt para o produto de reação com a MEA em TG-FTIR sob atmosfera de N_2 .

4. 5. Calorimetria exploratória diferencial

As curvas DSC do Halg e dos seus produtos de reação com as ETA's, obtidas entre temperatura ambiente e 220°C, são apresentadas na Figura 15 e mostram perfis semelhantes de desidratação.

O Halg e o produto de reação com a MEA apresentam dois picos endotérmicos sendo um em 92°C e o outro em 189°C, referentes à desidratação e decomposição do material, respectivamente.

No Halg há dois processos de desidratação, sugerindo a presença de água ligada em pelo menos duas formas, mas livres para volatilizar. Segundo Hatakayama [35] há três tipos de água nestes biopolímeros, a saber: adsorvida, de hidratação e atrapada nos interstícios. Os dois primeiros tipos são fracamente ligados e voláteis, já o terceiro tipo não pode ser liberada sem decomposição do material. De acordo com os resultados aqui obtidos pode-se afirmar que estas águas sejam do tipo adsorvida e de hidratação. A curva DTG (Figura 11) também mostra este fenômeno.

A energia absorvida na desidratação do Halg é de 0,72 W g⁻¹ enquanto que para o produto de reação com a MEA a energia

absorvida é de $0,46 \text{ W g}^{-1}$. No segundo processo, na decomposição do polímero, as energias envolvidas na decomposição do Halg e MEA foram de $0,35 \text{ W g}^{-1}$ para o Halg absorve e $0,82 \text{ W g}^{-1}$ para o MEA, respectivamente.

Para o DEA-produto os eventos ocorrem em $70 \text{ }^\circ\text{C}$, com a energia de $-1,5 \text{ W g}^{-1}$ e em 185°C com energia de $-1,35 \text{ W g}^{-1}$.

O TEA-produto apresenta o primeiro processo em $73 \text{ }^\circ\text{C}$ com $1,028 \text{ W g}^{-1}$ de energia enquanto que o segundo processo absorve $0,88 \text{ W g}^{-1}$ em 161°C .

Comparando as energias do Halg e do produto de reação com a MEA pode-se afirmar que no primeiro evento a MEA requer menor energia que o HALg e no segundo evento é o Halg que necessita de mais energia. Estes dados concordam com os observados nas curvas DTG (Figura 11), quanto à intensidade dos processos.

A partir destes valores, pode-se concluir que o produto de reação com o MEA-produto perde água com mais facilidade que o Halg e os outros dois. Em contrapartida, a sua decomposição requer menos energia, ocorrendo com maior facilidade.

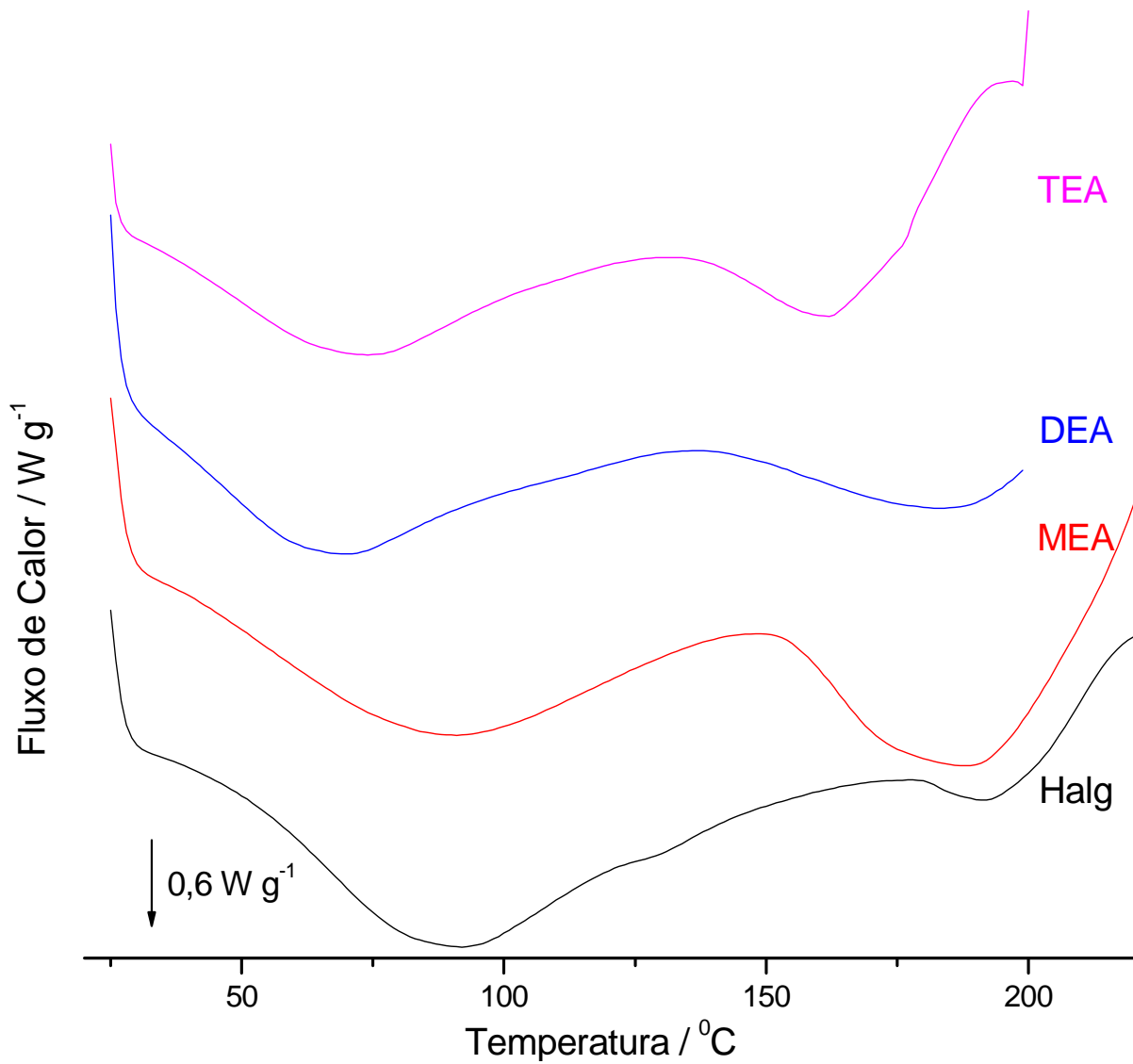


Figura 15. Curvas DSC para o Halg e MEA, DEA, TEA -produtos. Massa de amostra em torno de 3,7 mg. Vazão de 50 mL min^{-1} . Atmosfera inerte de nitrogênio. Rampa de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ a 250°C .

4. 6. Grau de intumescimento

O processo de absorção de água, isto é, a formação do hidrogel, está intimamente relacionado à temperatura. Após colocar as amostras dos produtos de reação das ETA's e de ácido algínico em contato com água, em temperaturas e por períodos de tempo variáveis, pode-se observar que os processos de intumescimento destas amostras diferem entre si, conforme mostram os dados da Tabela 5.

Inicialmente, as amostras secas foram colocadas em contato com a água e mantidas sob temperatura ambiente durante 24 horas. Ao final deste procedimento pode-se observar que o Halg absorveu 637 % e os produtos de reação com MEA, DEA e TEA absorveram 830 %, 1147% e 1283% de água, respectivamente.

As amostras também foram mantidas a 20 °C por 24 horas, podendo-se observar que o Halg absorveu 473 % de água enquanto que o produto de reação com a MEA absorveu 425 %, DEA absorveu 776 e 823% para o TEA.

Quando as amostras foram colocadas em contato com a água e mantidas sob 40°C, por dez minutos, verificou-se que o produto de reação com a MEA absorveu aproximadamente 950%, o Halg

610%, o DEA 1450% e o TEA absorveu 1580% da água. Neste caso, o tempo de contato foi de aproximadamente 10 minutos, pois houve absorção imediata de água pelas duas amostras.

Finalmente, as amostras solubilizadas foram mantidas em geladeira (0,4 °C) por 24 horas. Observou-se que houve menor absorção de água para todas as amostras e principalmente, todas absorveram quase a mesma quantidade de água: o Halg absorveu 173 % enquanto que o produto de reação com a MEA absorveu 187%, o produto de reação com a DEA 124% e o produto de reação com o TEA absorveu 154%.

Tabela 5. Porcentagem de absorção de água do halg e dos produtos de reação com as ETA's em diferentes temperaturas

Temperatura/ °C	% Água absorvida			
	Halg	MEA	DEA	TEA
40	610	950	1450	1580
25	637	830	1147	1283
20	473	425	776	823
0,4	173	187	124	154

Estes resultados sugerem que as redes hidrofílicas rearranjam-se de acordo com a temperatura. Sob resfriamento a

rede hidrofílica dos hidrogéis quase não permite que outras moléculas de água entrem em seus interstícios. A absorção de água é diretamente proporcional ao aumento da temperatura. Isto ocorre porque o aumento da temperatura torna a rede mais flexível permitindo a entrada de mais moléculas de água. Na Figura 16 é apresentada a relação entre o grau de intumescimento e a temperatura e para as amostras.

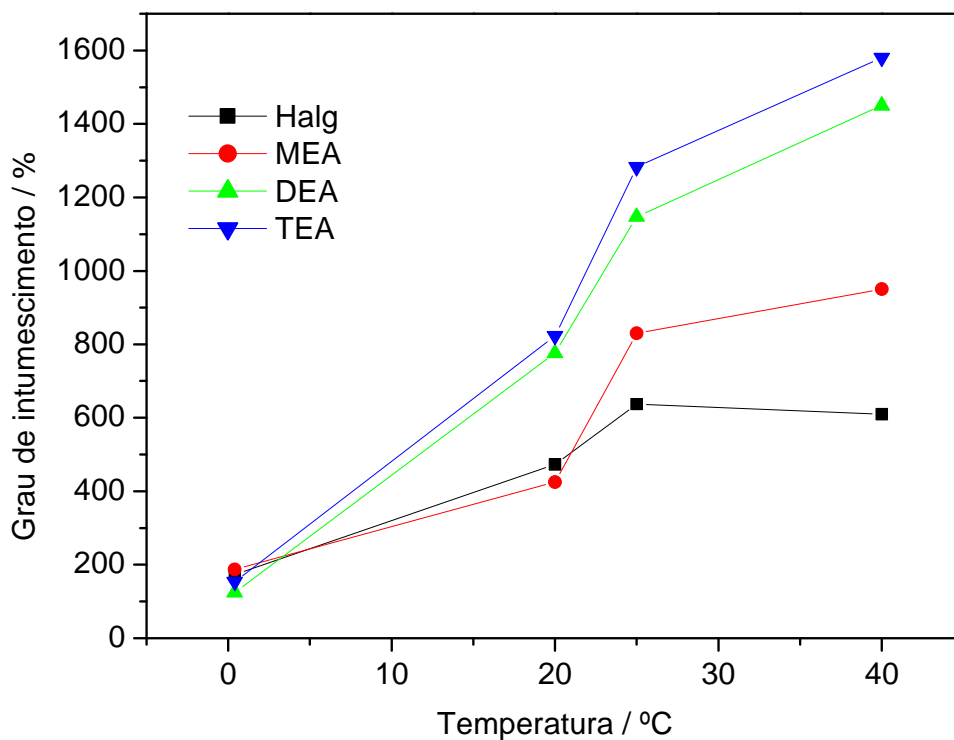


Figura 16. Relação entre o grau de intumescimento do Halg e dos produtos de reação com as ETA's em função da temperatura.

Pela Figura 16 pode-se observar que, a partir de 20 °C, os produtos de reação com as ETA's apresentam maior absorção em relação ao Halg devido ao entrelaçamento de suas redes poliméricas com regiões mais flexíveis que as presentes no Halg.

A presença dos grupos -OH nas ETA's também pode fornecer a absorção de H₂O, aumentando esta capacidade quando se introduz MEA, DEA e TEA, nesta ordem, na matriz polimérica.

4. 7. Microscopia eletrônica de varredura

A morfologia dos materiais foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura. A Figura 17 mostra a estrutura polimérica do Halg com aumento de 3000 vezes enquanto a Figura 18 mostra a morfologia dos produtos de reação com MEA, DEA e com TEA com 500 vezes de aumento.

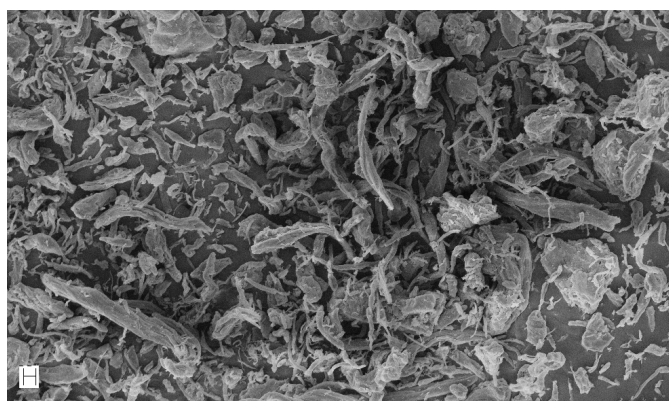


Figura 17. Micrografia eletrônica de varredura do Halg com aumento de 300 vezes, 20 µm de largura.

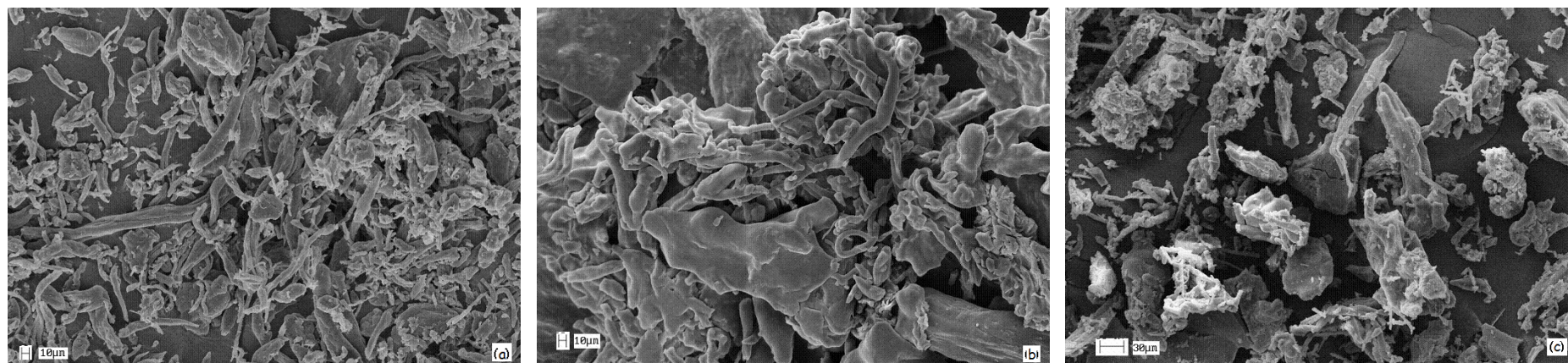


Figura 18. Micrografia eletrônica de varredura do (a) MEA, 10 μm de largura; (b) DEA, 10 μm de largura e (c) TEA-produto, 30 μm de largura, com aumento de 500 vezes.

Pelas micrografias pode-se notar que o Halg apresenta fibras e placas. O MEA-produto também apresenta fibras, porém, menores com aparência maciça. O DEA-produto apresenta placas maiores. O TEA-produto, por sua vez, se apresenta na forma de grumos e estruturas alongadas com mais uniformidade em sua estrutura.

Comparando as micrografias pode-se perceber que há resquícios de Halg nos ETA-produtos e também que cada um apresenta características próprias.

4. 8. Difração de raios-X

Os difratogramas obtidos para o Halg e para o MEA-produto são mostrados na Figura 19.

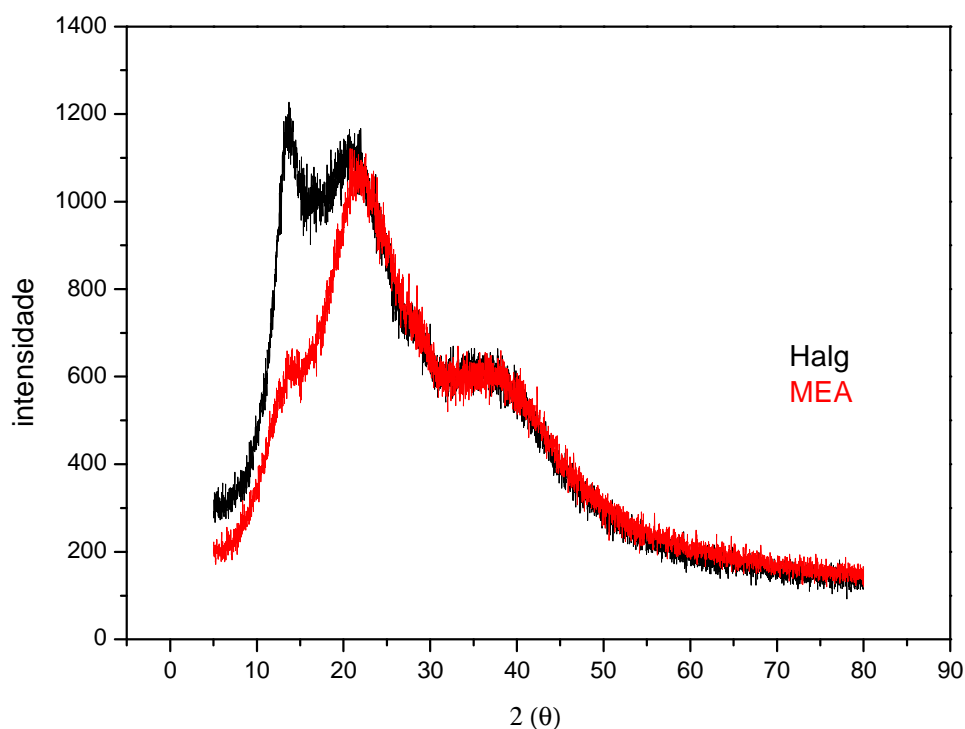


Figura 19. Difratogramas de raios X para o MEA e para o Halg obtidos pelo método do pó.

Os difratogramas do Halg e MEA-produto, apresentados na Figura 19. De forma semi-quantitativa, pode-se afirmar a partir dos difratogramas sobrepostos, que houve em torno de 60% de modificação do Halg para o MEA-produto o que converge para os

77% medidos por ^{13}C RMN, a que é mais confiável para tal avaliação.

No entanto, a modificação com MEA não afeta o estado cristalino da matriz polimérica, isto é, ambas as amostras são essencialmente amorfas.

Assim, a formação do MEA-produto, constituído de sal, éster e resquícios de Halg, como definido pelos resultados de IV não afeta a interação intermolecular das amostras.



Cinética de decomposição



*Este capítulo dedica-se ao estudo da
cinética de decomposição do Halg e
dos seus produtos de reação com as*

ETA's.

5. Estudo Cinético através de Dados Termogravimétricos

5.1. Fundamentos teóricos

A determinação de parâmetros cinéticos, a partir de dados de Termogravimetria, teve origem no estudo cinético de decomposição de polímeros [50]. O princípio da avaliação cinética de um processo por Termogravimetria é que a variação de massa seja uma função da velocidade de decomposição térmica. Em cinética do estado sólido, a concentração molar (ou a massa) dos reagentes é frequentemente substituída pela fração conversional (α) [51]:

$$\alpha = \frac{C_t - C_0}{C_\infty - C_0} \quad (2)$$

Sendo:

C_0 é a concentração dos reagentes no tempo inicial;

C_t é a concentração dos reagentes em determinado tempo;

C_∞ é a concentração dos reagentes em tempo final.

As mudanças na concentração (ou massa) da amostra podem ser avaliadas em função da temperatura (método dinâmico) ou em função do tempo, sob temperatura constante

(método isotérmico). No método dinâmico, a temperatura aumenta, geralmente, de forma linear, de acordo com um programa de aquecimento.

Uma vez definida a conversão, em função da perda de massa, conclui-se que na termogravimetria, tanto no método dinâmico quanto no isotérmico, relaciona-se a conversão com a temperatura e o tempo. Portanto, é possível estabelecer um modelo cinético para descrever a degradação térmica do sistema. Partindo da equação cinética básica, que descreve uma reação em única etapa [52]:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (3)$$

Em que:

α a fração conversional;

$k(T)$ é a constante de velocidade dependente da temperatura;

$f(\alpha)$ é uma função que depende do modelo cinético, que descreve o modelo cinético [53].

Combinando as duas equações acima, a velocidade da reação pode ser descrita pela seguinte expressão:

$$k(T) = A.e^{(-E_a/RT)} \quad (4)$$

em que A é o fator pré-exponencial, E_a a energia de ativação e R a constante dos gases, $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$.

A velocidade também depende da pressão parcial dos produtos gasosos da reação, por isto a expressão anterior deveria incorporar uma função da pressão. No entanto, na maioria dos casos trabalha-se com um fluxo de gás inerte à pressão constante, e esta dependência pode ser, então, desprezada.

Em estudos não isotérmicos a temperatura varia com a razão de aquecimento (β) e a variação do grau de conversão pode ser analisada como função da temperatura. Aplicando uma vazão de aquecimento constante, a expressão da velocidade pode ser escrita da seguinte forma [54]:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{d\alpha}{dT} \frac{dT}{dt} = \beta \frac{d\alpha}{dT} \quad (5)$$

$$\frac{d\alpha}{dT} = \frac{A}{\beta} e^{(-E/RT)} f(\alpha) \quad (6)$$

Separando-se as variáveis e integrando entre uma temperatura inicial (T_0) e uma temperatura (T), correspondendo à conversões α_0 e α , respectivamente, obtém-se:

$$\int_{\alpha_0}^{\alpha} \frac{1}{f(\alpha)} d\alpha = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^T \exp(-E/RT) dT \quad (7)$$

Supondo que a temperatura inicial seja suficientemente baixa, de forma que a conversão inicial possa ser considerada nula, e considerando que não existe reação entre 0 e T_0 , define-se uma função integral de conversão $g(\alpha)$:

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{1}{f(\alpha)} d\alpha = \frac{A}{\beta} \int_0^T \exp(-E/RT) dT \quad (8)$$

$$g(\alpha) = \frac{AE}{\beta R} p(x) \quad x = E/RT$$

Aplicando-se o logaritmo na expressão 8, tem-se:

$$\log \beta = \log \left(\frac{AE}{g(\alpha) R} \right) + \log p(x) \quad (9)$$

Doyle [55] descreveu que, para $E/RT \geq 20$, a equação 9 pode ser aproximado para:

$$\log p(E/RT) \cong -2,315 - 0,457E/RT \quad (10)$$

substituindo 9 em 10, vem:

$$\log F(\alpha) \cong \log AE/R - \log \beta - 2,315 - 0,457E/RT \quad (11)$$

diferenciando a equação (11) para um grau de conversão constante resulta em:

$$\frac{\Delta \log \beta}{\Delta(1/T)} \cong \left(\frac{0,457}{R} \right) E \quad (12)$$

A energia de ativação estimada pode ser calculada utilizando-se a equação (12). Calcula-se a inclinação da reta $d(\log \beta) / d(1/T)$ e fixa-se o valor de $0,457/K$ para β no primeiro ponto.

Neste processo iterativo, utilizam-se valores tabelados para as iterações de β . Esses valores foram determinados e tabelados por Doyle [55] e estão compreendidos em uma faixa de $7 \leq E/RT \leq 60$. Este procedimento deve ser repetido para outros valores de conversão $(1-\alpha)$, testando, assim, a estabilidade de E em relação à α e T .

Flynn [56] salienta que os métodos isoconversionais têm sido amplamente adotados para o cálculo de energia de ativação E_a à partir de experimentos termoanalíticos sob razão de

aquecimento constante. Sua popularidade é devida, principalmente, à capacidade de fornecer energias de ativação de forma independente do mecanismo de reação.

A escolha de um mecanismo incorreto na relação entre a razão de aquecimento e a conversão deve proporcionar valores grosseiros para E_a , uma vez que a temperatura e a fração de conversão variam simultaneamente em experimentos não-isotérmicos.

5. 2. Resultados e discussão

Halg

Os perfis de degradação térmica do Halg nas razões de aquecimento de 2,5°C; 5,0°C; 10°C e 15°C são apresentados na Figura 20, em destaque, pode-se observar o intervalo usado para o estudo da cinética de decomposição.

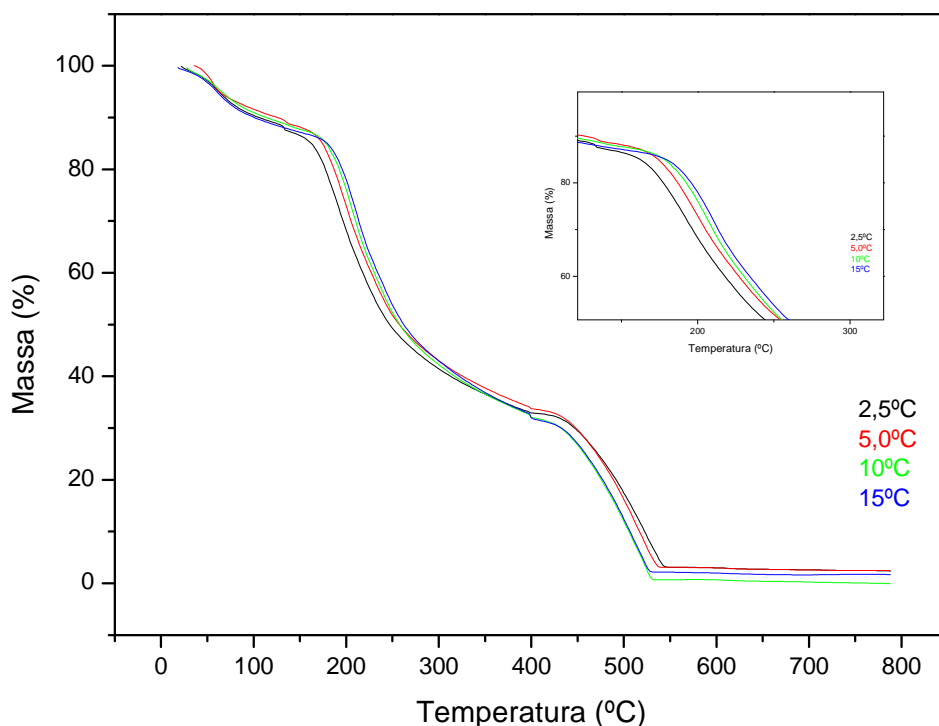


Figura 20. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento, para o estudo cinético de decomposição térmica do HALg. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7 mg, em suporte de amostra de alumina.

O método isoconversional foi aplicado na determinação da energia de ativação e fator pré-exponencial da reação de decomposição do HALg.

Foram selecionados intervalos de temperatura nas razões de aquecimento utilizadas e, a partir deles, obtiveram-se os valores de E_a e $\log A$, associados aos eventos térmicos sob análise.

Estes intervalos estão representados na Tabela 6 juntamente com as perdas de massa correspondentes.

Tabela 6. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$

Limites de reação			
$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_0 / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,5	120	285	11,30
5,0	120	295	11,22
10	120	300	11,25
15	125	310	11,34

A seleção adequada das frações conversionais sobre as curvas TG, para cada uma das reações envolvidas permite obter o gráfico de $\log \beta$ em função de $1000/T$, que resultam em retas cujos pontos correspondem à razão de aquecimento e à respectiva temperatura de decomposição térmica em determinado valor de α . A partir disto são calculados a energia de ativação, E_a e o fator pré exponencial, $\log A$.

A Figura 21 apresenta o gráfico de $\log \beta$ em função de $1000/T$ em que T é a temperatura de decomposição nas frações

conversionais selecionadas para a reação de decomposição do Halg.

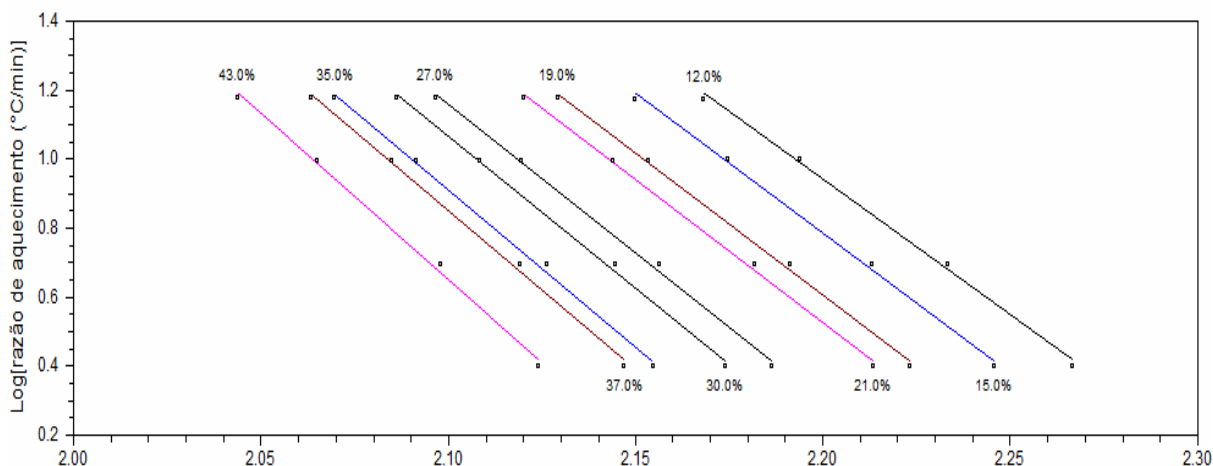


Figura 21. Curvas cinéticas obtidas à partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E e $\log A$ da reação de decomposição do Halg.

Outras curvas cinéticas foram obtidas na forma retas que se deslocam paralelamente para as reações de perda de massa nas frações conversionais α , adequadamente selecionadas.

A seleção de α é adequada quando o valor de E_a/RT obtido está compreendido entre 19 e 37 em cujo intervalo pode-se aplicar as equações básicas do método isoconversional para cálculo de E_a e $\log A$ [56].

A Tabela 7 apresenta os parâmetros cinéticos obtidos para os eventos térmicos de decomposição do Halg.

Tabela 7. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a/RT) obtidos à partir da análise cinética

$\alpha / \%$	E_a / kJmol^{-1}	$\text{Log } A \text{ min}^{-1}$	E_a/RT
12.0	134.9	14.47	15.02
15.0	138.7	14.88	15.04
19.0	142.5	15.26	15.06
21.0	144.0	15.41	15.06
27.0	149.9	16.02	15.07
30.0	153.0	16.32	15.07
35.0	158.6	16.89	15.08
37.0	160.8	17.11	15.08
43.0	166.7	17.67	15.10
Média	149.9 ± 8	14.19 ± 9	15.06 ± 10

Com os valores obtidos para a relação E_a / RT apresentados na Tabela 7, pode-se afirmar que, usando-se a Equação 12, obtém-se valores de E_a dentro do intervalo especificado com variação máxima de 11% para energia de ativação.

O valor médio da energia de ativação para o intervalo de conversão examinado (12 a 43 %) foi de $149,9 \pm 8 \text{ kJ mol}^{-1}$ e o valor médio para o fator pré-exponencial de Arrhenius obtido foi

de $14,19 \text{ min}^{-1}$. Foram obtidos variações de 31,8 e 3,48% para a E_a e $\log A$, respectivamente.

Produto de reação com a MEA

As curvas TG para o produto de reação com a MEA são apresentadas na Figura 22. Em destaque a região usada para o estudo da cinética de decomposição.

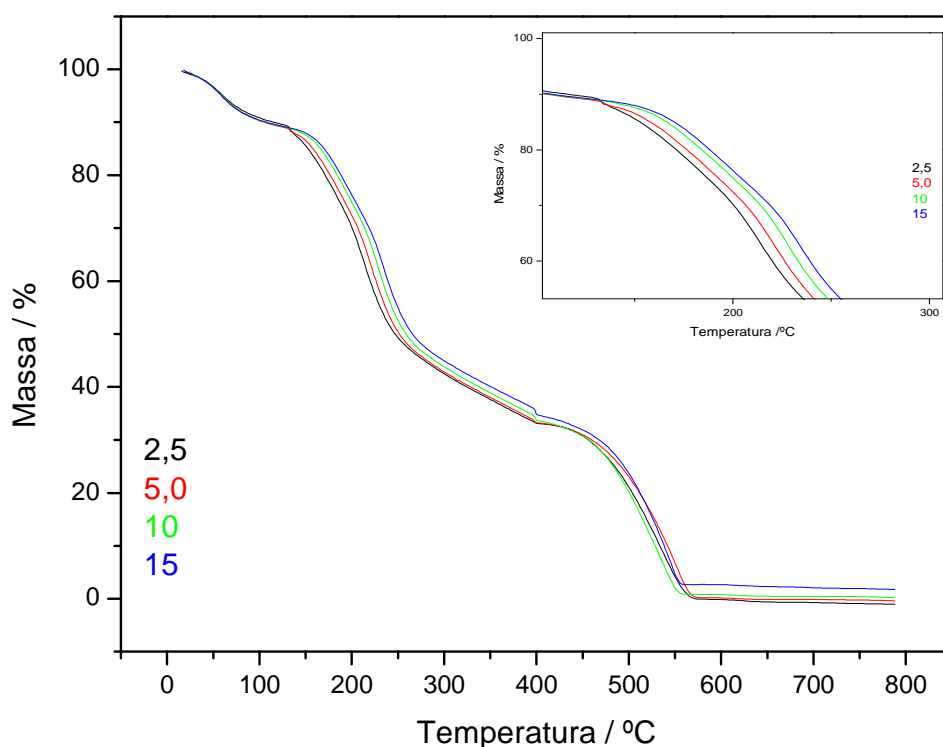


Figura 22. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação com MEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.

Na Tabela 9 são apresentados os intervalos de temperatura nas razões de aquecimento que foram utilizados e estão representados na Tabela 8 juntamente com as perdas de massa correspondentes. A partir deles obtiveram-se os valores de E_a e $\log A$, associados aos eventos térmicos sob análise.

Tabela 8. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$

Limites de reação			
β °C min ⁻¹	T_0 °C	T_f °C	Δm %
2,5	120	285	10,07
5,0	120	295	10,76
10	120	300	10,33
15	125	310	10,78

O comportamento das curvas isoconversionais, obtidas pelo método de Flynn-Wall-Ozawa [57] estão apresentados na Figura 22, para fração conversional entre 12 e 43%.

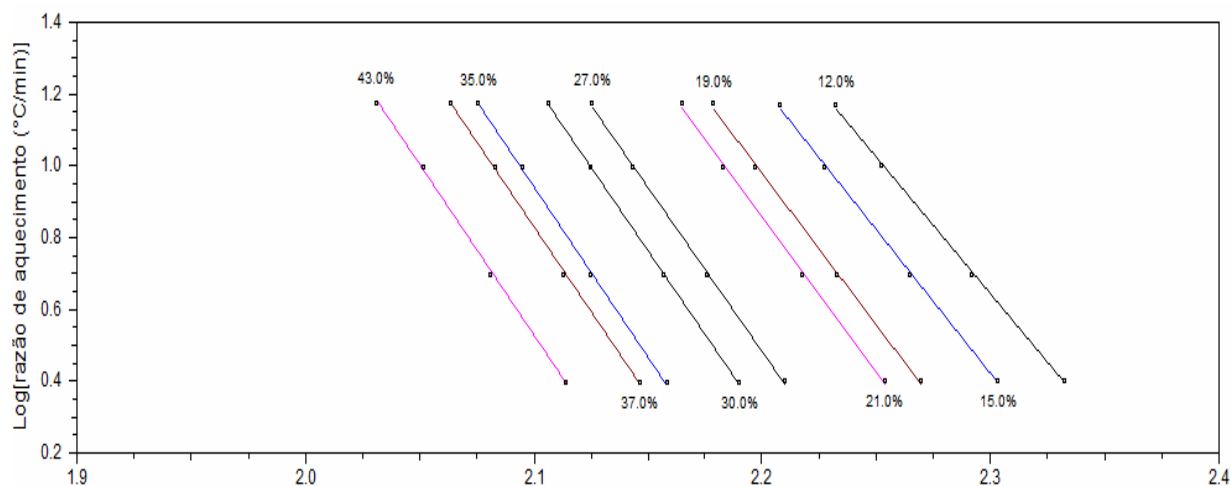


Figura 23. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E_a e $\log A$ da reação de decomposição do produto de reação com a MEA.

Na Figura 23 é possível destacar a irregularidade entre o espaçamento das frações conversionais. Isto indica que na formação dos primeiros fragmentos durante o primeiro processo de degradação térmica são necessários diferentes níveis de energia daqueles necessários anteriormente.

Na Tabela 9 são apresentados os valores obtidos para a energia de ativação, para o fator pré-exponencial e para o quociente E_a/RT , referentes à para a cinética de decomposição do produto de reação com a MEA.

Tabela 9. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a / RT) obtidos a partir da análise cinética

$\alpha / \%$	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$	$\text{Log } A / \text{min}^{-1}$	E_a / RT
12.0	144.1	16.03	14.80
15.0	151.7	16.85	14.85
19.0	160.5	17.74	14.90
21.0	163.9	18.06	14.92
27.0	171.4	18.68	14.96
30.0	173.6	18.80	14.98
35.0	175.4	18.80	15.00
37.0	175.0	18.68	15.01
43.0	172.2	18.15	15.04
Média	165.3 ± 11	17.98 ± 9	14.93 ± 9

Observando os valores obtidos para a relação E/RT apresentados na Tabela 9, pode-se afirmar que, usando a Equação 11 obtiveram-se valores de E_a dentro do intervalo especificado com variação máxima de 31,3 kJ para energia de ativação.

O valor médio da energia de ativação para o intervalo de conversão examinado (12 a 43 %) foi de 165,3 kJ mol⁻¹ e o valor

médio para o fator pré-exponencial de Arrhenius obtido foi de $17,98 \text{ min}^{-1}$. Foram obtidas variações de $31,8$ e $2,77 \text{ min}^{-1}$ para a E_a e $\log A$, respectivamente.

Produto de reação com a DEA

A Figura 24 mostra as curvas TG obtidas nas razões de aquecimento utilizadas para o estudo da cinética de decomposição do produto de reação com a DEA. Em destaque, a região usada para o estudo.

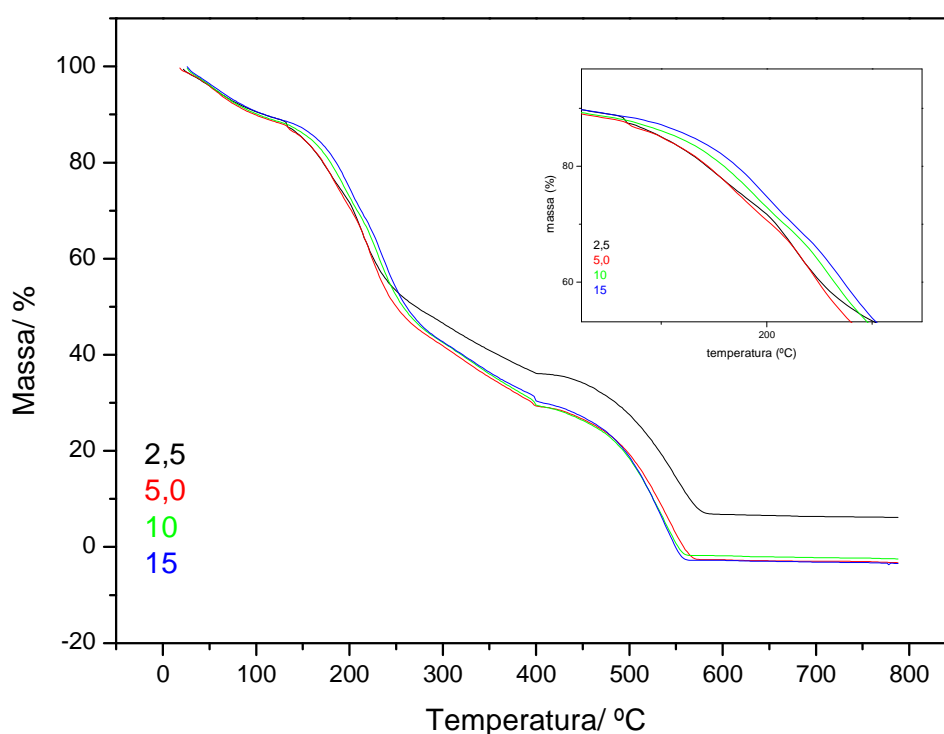


Figura 24. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação com o DEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.

Os limites de reação para o primeiro evento de decomposição do produto de reação com a DEA, associados às perdas de massa correspondentes são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$

Limites de reação			
$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_0 / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,5	120	285	10,90
5,0	120	295	11,19
10	120	300	11,22
15	125	310	11,26

O comportamento das curvas isoconversionais, obtidas pelo método de Flynn-Wall-Ozawa [57,58] pode ser visto na Figura 24, com o mesmo intervalo de fração conversional usado anteriormente.

Na Figura 25 é apresentado o gráfico de $\log \beta$ versus $1000/T$ em que T é a temperatura de decomposição nas frações conversionais selecionadas para a reação de decomposição do produto de reação com a DEA.

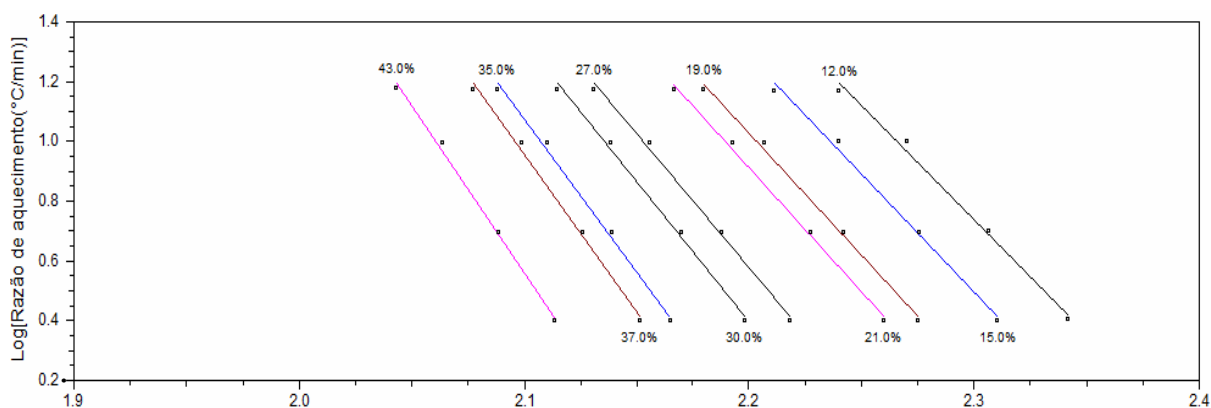


Figura 25. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E_a e $\log A$ da reação de decomposição do produto de reação com a DEA.

A partir deste gráfico é possível observar semelhanças entre os perfis de cinética de decomposição do Halg e do produto de reação com a DEA.

Na Tabela 11 são apresentados os valores obtidos para a energia de ativação, para o fator pré-exponencial e para o quociente E_a/RT para a cinética de decomposição do produto de reação do Halg com a DEA.

Tabela 11. Valores da fração conversional (α), energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial ($\log A$) e do quociente (E_a/RT) obtidos a partir da análise cinética

$\alpha / \%$	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$	$\text{Log } A \text{ min}^{-1}$	E_a / RT
12.0	126.2	13.95	14.82
15.0	131.1	14.45	14.87
19.0	137.8	15.11	14.93
21.0	141.0	15.43	14.95
27.0	151.6	16.49	14.99
30.0	158.1	17.14	15.01
35.0	171.1	18.45	15.03
37.0	177.8	19.12	15.04
43.0	191.8	20.40	15.07
Média	154 ± 22	16.73 ± 9	14.97 ± 9

Observando os valores obtidos para a relação E_a/RT apresentados na Tabela 11, pode-se afirmar que, usando a Equação 12 obtiveram-se valores de E_a dentro do intervalo especificado com variação máxima aceitável para energia de ativação.

O valor médio da energia de ativação para o intervalo de conversão examinado (12 a 43 %) foi de 154 ± 22 kJ mol⁻¹ e o valor médio para o fator pré-exponencial de Arrhenius obtido foi de 16,73 min⁻¹, com variação máxima de 6,45 min⁻¹.

Entretanto é importante ressaltar que, especificamente neste caso, a energia de ativação varia de forma crescente em todo o intervalo investigado e não permite uma avaliação exata do valor, causando um desvio padrão significativo.

Devido a esta variação, assume-se os valores acima como sendo representativos de E_a e $\log A$ para o DEA-produto.

Isso pode estar relacionado com a mudança no perfil das curvas DTG, segundo as quais o segundo processo se aproxima do primeiro, interferindo na cinética.

Produto de reação com a TEA

Na Figura 26 podem ser observados os perfis de decomposição térmica do produto de reação do Halg com a TEA sob diferentes razões de aquecimento. Em destaque, a região utilizada para o estudo cinético.

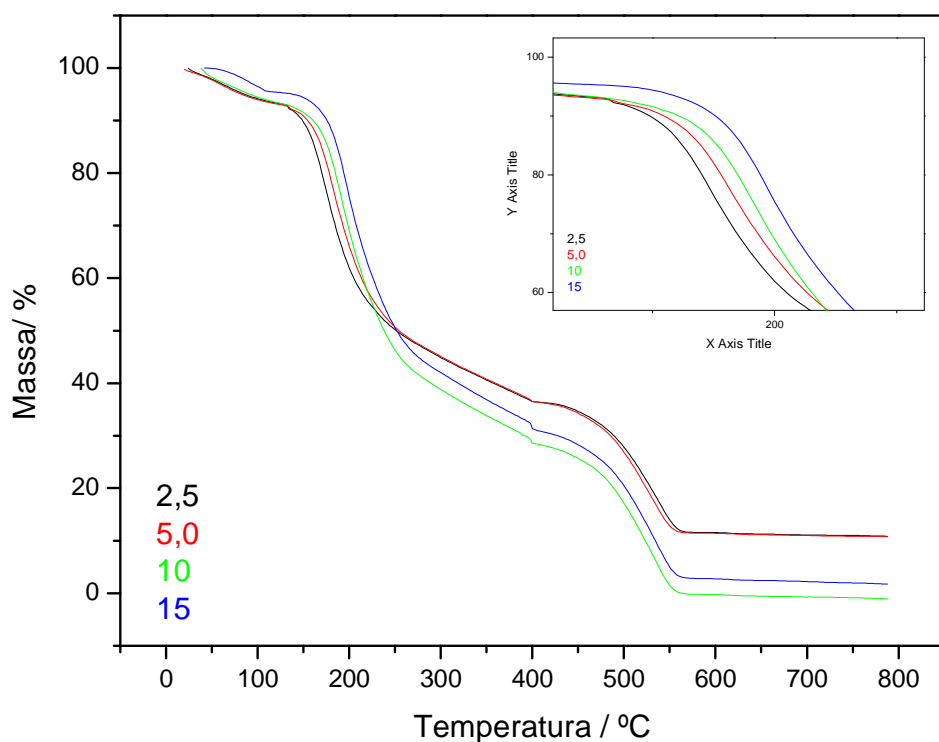


Figura 26. Curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento para o estudo cinético de decomposição térmica do produto de reação do Halg com a TEA. Atmosfera ar, vazão de 100 mL min^{-1} , massa de amostra de 7 mg em suporte de amostra de alumina.

Na Tabela 12 são apresentadas as razões de aquecimento com os intervalos de temperatura e suas respectivas perdas de massa.

Tabela 12. Valores obtidos a partir das curvas TG em diferentes razões de aquecimento (β), com intervalos de temperatura (T) e perda de massa (%) para o cálculo de E_a e $\log A$

Limites de reação			
$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$	$T_0 / ^\circ\text{C}$	$T_f / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$
2,5	120	285	6,78
5,0	120	295	6,96
10	120	300	6,89
15	125	310	4,72

A partir da Tabela 12 é possível observar que a variação na razão de aquecimento influenciou de forma mais marcante a perda de massa quando a razão de aquecimento foi mantida a 15 $^\circ\text{C min}^{-1}$.

Escolhido o intervalo de conversão para o estudo cinético, foi possível obter o gráfico da fração conversional para o cálculo de E_a e de $\log A$, apresentado na Figura 27.

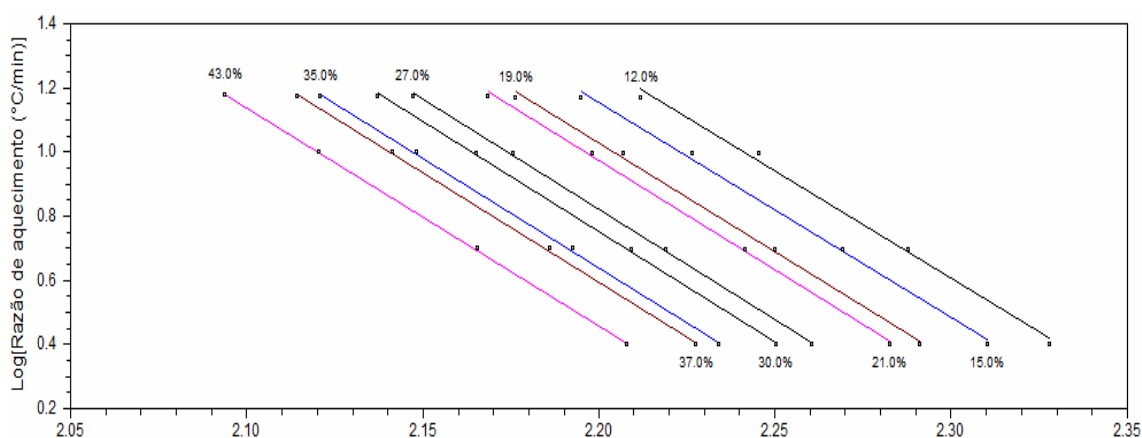


Figura 27. Curvas cinéticas obtidas a partir das frações conversionais selecionadas sobre as curvas TG para o cálculo de E e $\log A$ da reação de decomposição do produto de reação com a TEA.

Observando o gráfico da fração conversional, na Figura 27, pode-se destacar o paralelismo entre as retas. Isto caracteriza uma estabilização dos valores de E_a e de $\log A$ e indica que um mecanismo de reação único no intervalo escolhido. A uniformidade do evento concorda com o que foi observado nas curvas DTG, segundo as quais a decomposição ocorre em um único evento, enquanto no Halg e no MEA e DEA-produto ela ocorre em dois processos consecutivos.

A Tabela 13 apresenta a energia de ativação, o fator pré-exponencial e valores da razão E_a/RT .

Tabela 13. Valores da fração conversional (α), energia de ativação, fator pré-exponencial e do quociente obtidos a partir da análise cinética

$\alpha / \%$	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$	Log A min^{-1}	E_a / RT
12.0	109.8	11.81	14.81
15.0	112.6	12.14	14.84
19.0	115.4	12.46	14.88
21.0	116.5	12.59	14.90
27.0	119.1	12.87	14.95
30.0	120.0	12.98	14.97
35.0	121.0	13.06	15.01
37.0	121.1	13.06	15.02
43.0	121.4	13.04	15.06
Média	117.4 ± 4	12.73 ± 9	14.94 ± 9

Esta Tabela mostra que, no intervalo escolhido, ocorre estabilização da energia de ativação e do fator pré-exponencial, entre 35 e 43% de conversão, sugerindo um mecanismo único de reação, ou seja um processo único envolvido no intervalo de temperatura.

5. 3. Conclusão do capítulo

Sabe-se que valores elevados de E_a sugerem que a degradação esteja associada à quebra de ligações fortes.

As variações de energia de ativação em função da fração de conversão de massa apresentam perfis semelhantes entre o Halg e o produto de reação com a DEA. Os produtos de reação com TEA e com a MEA apresentam comportamentos próprios.

Na Figura 28 é possível acompanhar a variação da energia de ativação com a fração conversional do início até o final do intervalo estudado para o Halg e os seus produtos de reação com as ETA's. Neste tipo de gráfico a variação na forma da curva sugere mudança de mecanismo de reação.

Uma certa estabilização nas curvas de MEA- e TEA-produto ou presença de mais de uma reação ocorreu no mesmo intervalo de temperatura. EA-produto pode ser observada entre 25 e 40% de fração de conversão (Figura 28). Sendo que, para o DEA-produto, há mudança sempre crescente neste valor; sugerindo uma mistura de processos térmicos, assim como ocorre no Halg [58].

Tomando o intervalo de 25 – 40% para todas as amostras obtém-se os seguintes valores médios de E_a :

Halg; $155,6 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 11$;

MEA-produto: $173,8 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 22$;

DEA-produto: $164,6 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 11$;

TEA-produto: $120,3 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 4$.

Os perfis mostram que, de fato; há alterações estruturais causadas pela reação do Halg com as ETA's.

A ordem destas energias de ativação sugere ligações mais fortes na ordem:

MEA-produto > DEA-produto > Halg > TEA-produto

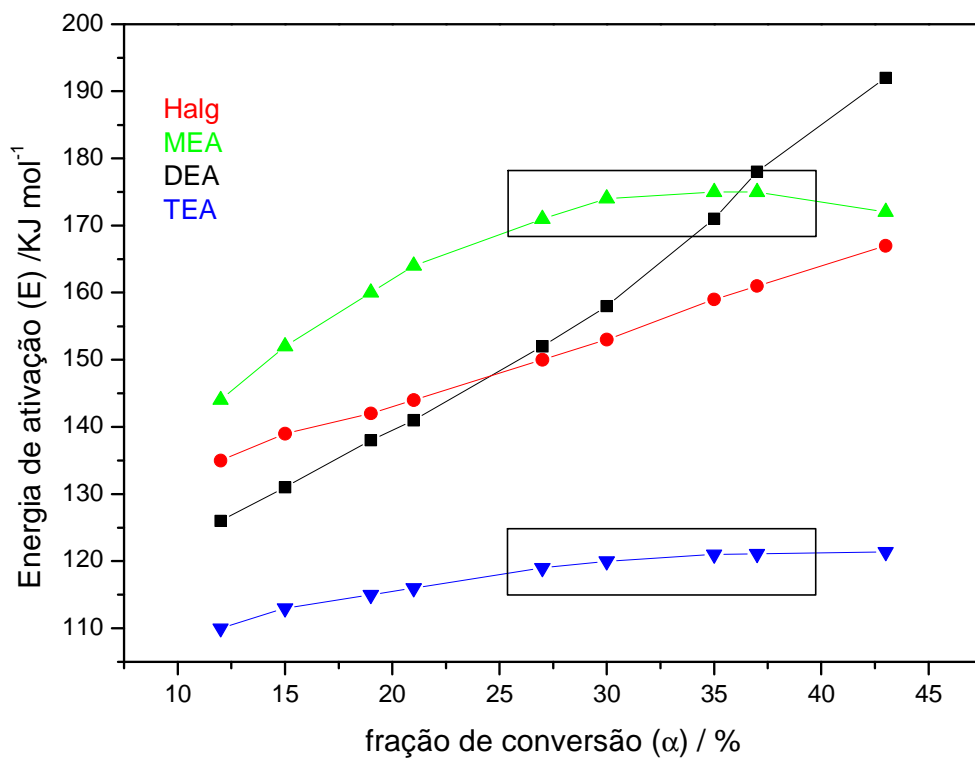


Figura 28. Relação entre energia de ativação e fração conversional de Halg durante o primeiro processo de decomposição térmica.

O aumento na E_a do MEA-produto pode estar relacionado com a formação do sal na estrutura do biopolímero, enquanto no TEA-produto, a presença de grande número de hidroxilas pode levar a uma repulsão entre elas favorecendo a decomposição.



Fármacos e MEA-produto



*Este capítulo dedica-se ao estudo de
caracterização das misturas do produto de
reação do HAlg e MEA com alguns fármacos,
para estudos posteriores da liberação
controlada dos mesmos.*

6. Misturas de fármacos com biopolímeros

6. 1. Considerações

A biodisponibilidade representa uma limitação severa ao uso de alguns fármacos e é crucial no desenvolvimento de formulações de genéricos. A resolução destes problemas continua sendo um alvo tema de pesquisa relevante e desafia a comunidade científica [60].

O desenvolvimento de pró-fármacos que conduzam a uma liberação controlada in vivo é um caminho atrativo para resolver estes problemas. Um pró-fármaco clássico é uma molécula inativa, em que o princípio ativo é ligado covalentemente a uma unidade transportadora, de modo que o fármaco pode ser liberado via uma reação química ou enzimática [60].

A liberação de fármacos através de novos sistemas de liberação representa um grande avanço na tecnologia farmacêutica, devido à redução dos efeitos colaterais, a efetividade e a terapêutica preditiva para otimizar o tratamento de algumas patologias, como as doenças inflamatórias (DI), incluindo a adesão do paciente à terapia. Os sistemas multiparticulados (SM) têm sido investigados como sistemas com

potencial para a liberação de fármacos. O emprego de polímeros biodegradáveis como quitosana e alginato, revestidos com polímeros tem sido foco de atenção na área farmacêutica, devido à sua segurança [61].

Assim, eles podem formar uma membrana que envolve o fármaco; ou seja, encapsulamento por coacervação [62]. Esta membrana pode estabilizar o medicamento, diminuindo sua perda e aumentando o seu tempo de liberação.

Assim, o foco desta parte do trabalho foi avaliar as possíveis interações dos fármacos com o MEA-produto e verificar o efeito da modificação da estrutura do biopolímero nestas interações.

6.1.1. Paracetamol

O Paracetamol ou acetaminofeno (Figura 29) é um fármaco com propriedades analgésicas, mas sem propriedades antiinflamatórias clinicamente significativas. Atua por inibição da síntese das prostaglandinas, mediadores celulares responsáveis pelo aparecimento da dor. Esta substância tem também efeitos antipiréticos. É utilizado nas seguintes formas de apresentação: cápsulas, comprimidos, gotas, xaropes e injetáveis.

Atualmente é um dos analgésicos mais utilizados, porém é altamente perigoso para o fígado devido ao seu alto potencial hepatotóxico, não devendo ser utilizadas mais que 4000 mg diárias [63].

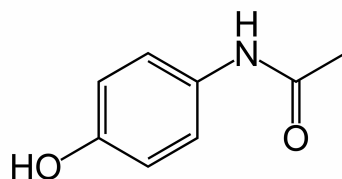


Figura 29. Estrutura do Paracetamol.

6.1.2. Tioconazol

O Tioconazol, na Figura 30, é um fármaco da classe dos antifúngicos derivado do imidazol.

Apresenta ação fungicida contra leveduras e dermatófitos e também apresenta atividade contra *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides sp* e algumas bactérias Gram-positivas incluindo *Staphylococcus* e *Streptococcus sp*. Ele age atacando a integridade da membrana celular do fungo o que causa a sua morte. Este medicamento pode ser encontrado na forma farmacêutica de creme, loção ou pó, podendo ser utilizado de forma tópica ou intra-vaginal [64].

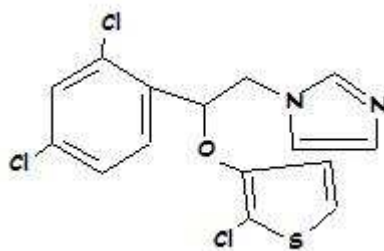


Figura 30. Estrutura do Tioconazol.

6. 1. 3. Ramipril

Pertencente à família dos antiipertensivos, o Ramipril, 2-[N-[(S)-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3-3-0] ácido de carboxílico de octano (Figura 31), é um inibidor da enzima conversora da angiotensina. Apresenta fórmula molecular $C_{23}H_{32}N_2O_5$ e massa molar de $416,50 \text{ g mol}^{-1}$.

Inibe a conversão da angiotensina inativa para o vasoconstrictor, altamente potente, angiotensina II, e também reduz a degradação de bradicinina [65].

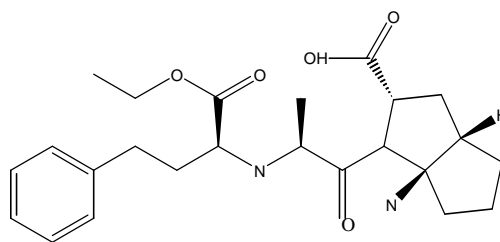


Figura 31. Estrutura do Ramipril.

Estes três fármacos foram escolhidos por representarem três classes terapêuticas, massas molares próximas da unidade de repetição do MEA-produto, sua ampla utilização no Brasil e apresentação em diferentes formas para ingestão oral Apap e Ramipril e cremes como no caso do Tioconazol.

6. 2. Resultados e discussão

6.2. 1. Paracetamol

6. 2. 1.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A Figura 32 apresenta os espectros de absorção na região do infravermelho para o MEA-produto, Apap e para a mistura MEAproduto-apap.

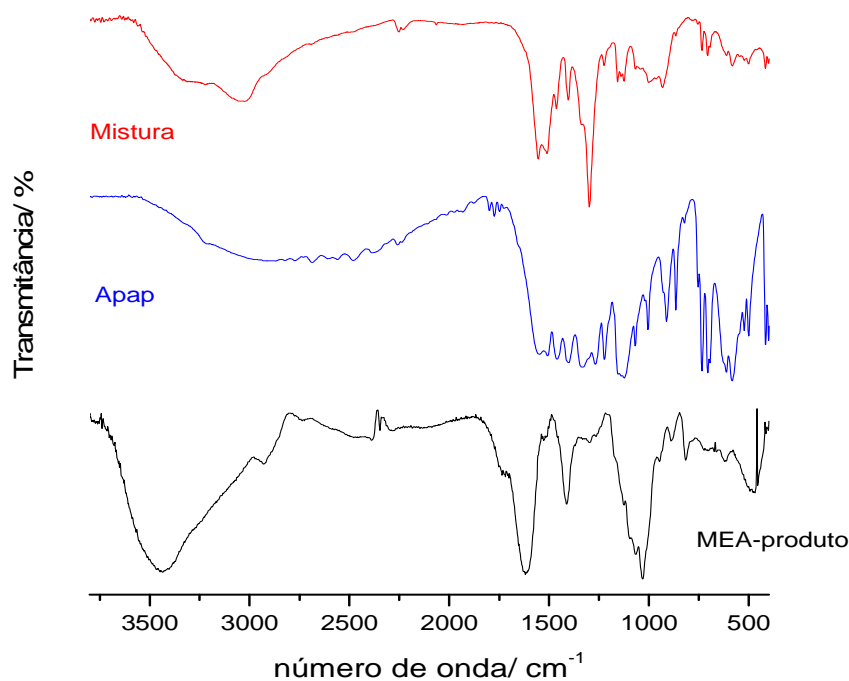


Figura 32. Espectro na região do infravermelho MEA-produto, Apap e para a mistura MEA-produto/Apap.

A Tabela 14 reúne as bandas características do MEA-produto, do Apap e da mistura MEA-produto/Apap.

Tabela 14. Posição das principais bandas de cada amostra na região do infravermelho

Banda/ cm^{-1}	MEAproduto	Apap	Mistura
$\leftrightarrow \text{OH}$	3300	3300	3140
$\leftrightarrow \text{N-H}$	3500 (amina)	3500 (amida)	3332
$\leftrightarrow \text{C=O}$	1614 (produto)	1650 (amida)	1660
$\leftrightarrow \text{C-O}$	1101 (produto)	---	1259

As bandas observadas para MEA-produto, Apap e para a mistura entre eles sugere que houve pequenas modificações estruturais, podendo-se observar deslocamentos dos comprimentos de onda para a mistura MEA-produto/Apap. Entretanto, o IV não é claro o suficiente para provar a existência de interação.

6. 2. 1.2. Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial

A Figura 33 mostra as curvas TG, DTG e DTA do MEA-produto, Apap e da mistura MEA-produto/Apap.

As curvas TG e DTG do MEA-produto, nas Figuras 33 (a) e (b), mostram que o material perde 8,0% de água entre 25 e 120°C, em seguida, até 560°C o produto de reação decompõe-se em duas etapas consecutivas, perdendo 64,4% de sua massa, restando em 740°C, 25% de resíduo carbonizado, como já discutido anteriormente.

A curva DTG sugere que a decomposição do material é dividida em duas etapas. O primeiro processo é uma etapa lenta de desidratação e aparece entre que é 25 a 150°C. Seguem-se picos referentes à decomposição e formação do resíduo carbonizado.

Analisando-se as curvas TG e as DTG do Apap pode-se observar que ele se decompõe em um único evento entre 25 – 165 °C, praticamente sem resíduo no suporte de amostra.

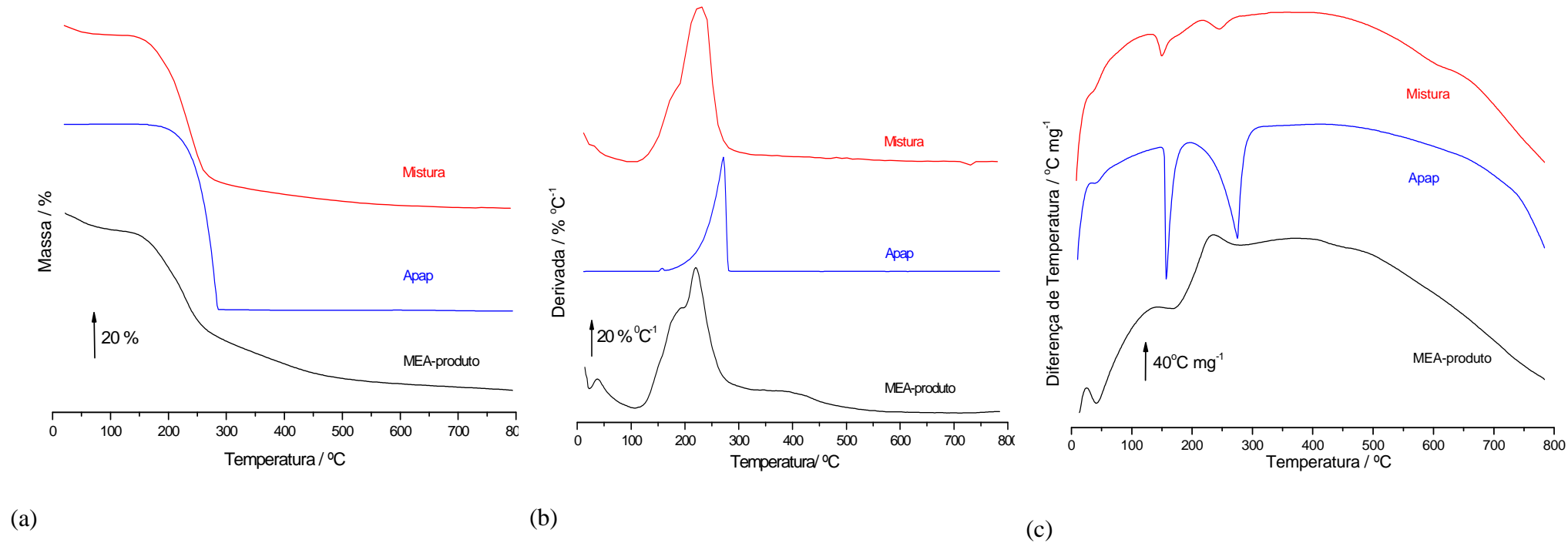


Figura 33. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Apap e da mistura MEAproduto/Apap.

As curvas TG e as DTG da mistura MEAproduto/Apap, na Figura 33, revelam que o material perde 5,6 % de água, entre 25 a 120°C. Entre 120 e 320°C a mistura decompõe-se, perdendo 67% de sua massa, restando 20,2% de resíduo carbonizado em 700°C

A Figura 34 mostra as curvas DSC do MEA-produto, Apap e da mistura MEA-produto/Apap.

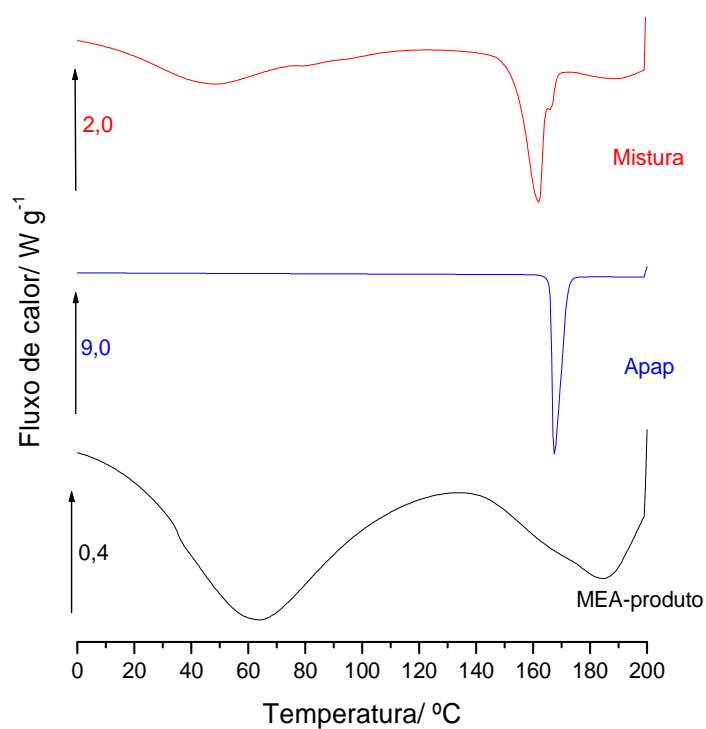


Figura 34. Curva DSC do MEA-produto, Apap e da mistura MEA-produto/Apap.

As curvas DSC do MEA-produto, do Apap e da mistura MEA-produto/Apap sugerem que não há interação significativa

entre o fármaco e o biopolímero. Essa interação é representada pela alteração no processo de fusão do Apap na mistura com MEA-produto, tendo antecipação do pico de fusão de 167 para 161 °C e surgimento de um ombro em 167 °C na curva da mistura. Isto pode evidenciar a presença de Apap “livre” (fusão em 167 °C) e Apap mais intensamente ligado à matriz polimérica, porém sem mudar suas características.

A partir das curvas TG foram fixadas duas temperaturas com a finalidade de comparar o perfil de decomposição dos materiais. Em 150°C, temperatura na qual ocorre desidratação do MEA-produto, pode-se observar que o composto perde 10,00% em massa, enquanto que a mistura perde 6,70% e o paracetamol não apresenta perda alguma.

A segunda temperatura utilizada na comparação foi a de 700°C, na qual se observa 25,38% de resíduo carbonizado para MEA-produto e 17,50% para a mistura de MEA-produto-apap. O paracetamol não apresenta resíduo.

Ainda em relação ao processo de decomposição, observa-se que o MEA-produto começa a se decompor em 140°C, em processo lento. O paracetamol começa a decomposição em 187°C rapidamente. A mistura MEA-produto/Apap, no entanto

apresenta decomposição intermediária, iniciando o processo em 149°C sugerindo alterações nos comportamentos térmicos do fármaco e MEA-produto após mistura.

6. 2. 2. Tioconazol

6. 2. 2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

As amostras foram caracterizadas, inicialmente, por espectrometria na região do infravermelho, com pastilhas de KBr, resultando nos espectros apresentados na Figura 35.

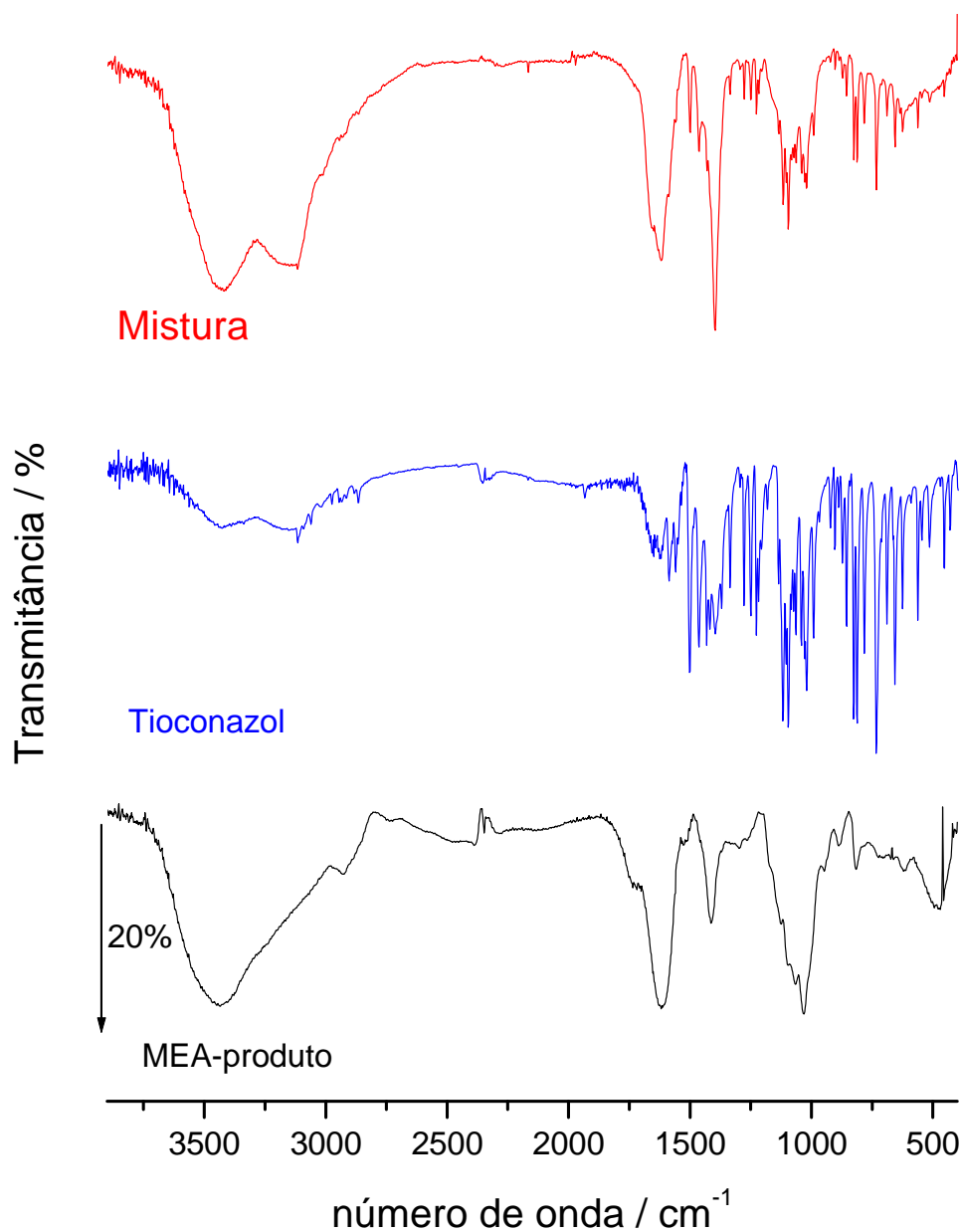


Figura 35. Espectros na região do infravermelho para o MEAproduto, Tioconazol e para o complexo MEA-produto/Tioconazol.

Pode-se observar que há pequenas alterações nas principais bandas, conforme é descrito na Tabela 15.

Tabela 15. Posição das principais bandas (cm^{-1}) de cada amostra na região do infravermelho

Banda/ cm^{-1}	MEAproduto	Tioconazol	Mistura
\leftrightarrow OH	3300	3300	3434
\leftrightarrow N-H	3500	3500 e 1571	3120
\leftrightarrow C=O	1614	---	1626
\leftrightarrow C-O	1101	1127	1387
\leftrightarrow C-Cl	---	727	726

Entretanto, maiores informações sobre possível interação entre fármaco e biopolímero podem ser obtidas à partir de dados termoanalíticos, pois o IV do Tioconazol apresenta grande número de bandas na região conhecida como “impressão digital”, abaixo de 2000 cm^{-1} .

6. 2. 2.2. Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial

Na Figura 36 são mostradas as curvas TG, DTG e DTA para o Tioconazol puro e misturado com produto de reação com a MEA.

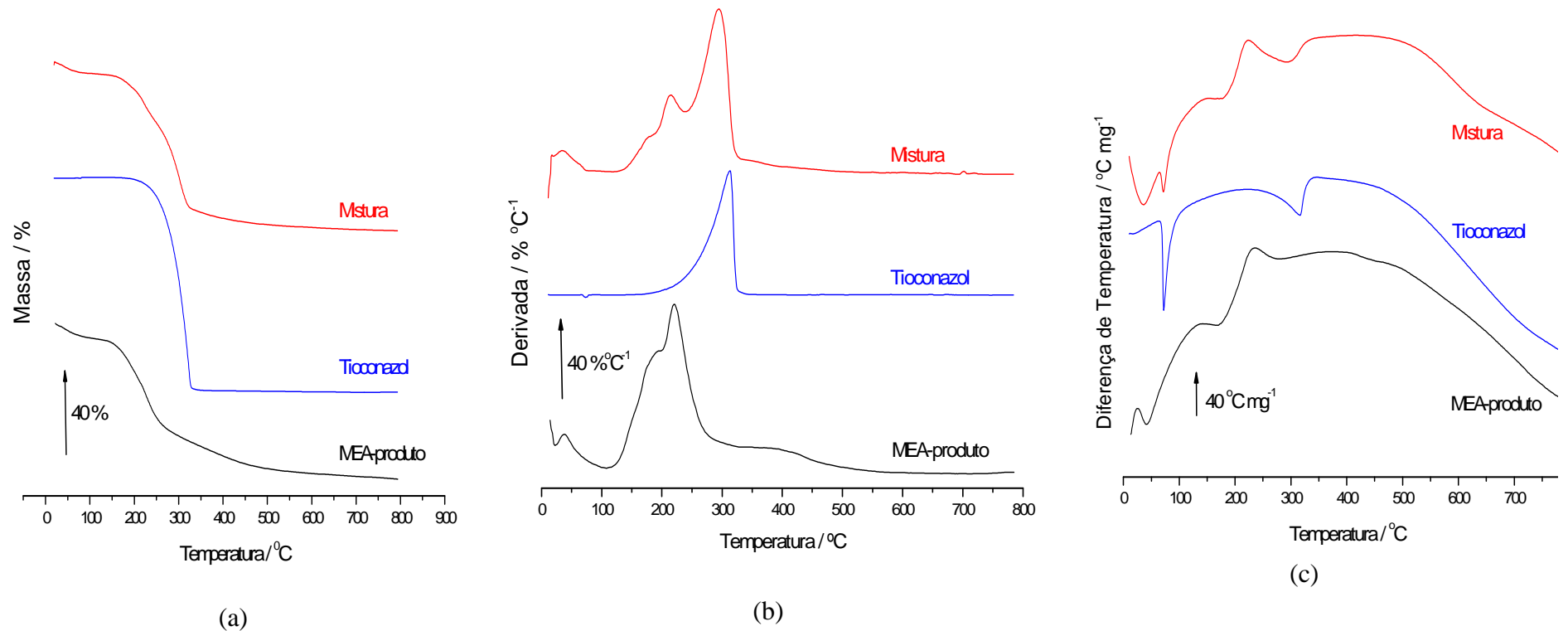


Figura 36. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Tioconazol e da mistura MEA-produto/Tioconazol.

Pela a curva TG pode-se observar que o Tioconazol decompõe-se em uma única etapa, sem perda de água, em 185°C.

O perfil termogravimétrico da mistura apresenta desidratação, com perda de 4,8% de água, entre 25 e 140°C. Em seguida, a decomposição se inicia com dois eventos térmicos simultâneos, característicos do MEA-produto. A decomposição segue até 357°C, com perda de 67,1% de massa, gerando 20,2 % de resíduo carbonizado.

A Figura 37 apresenta as curvas DSC para MEA-produto, Tioconazol e MEA-produto/Tioconazol.

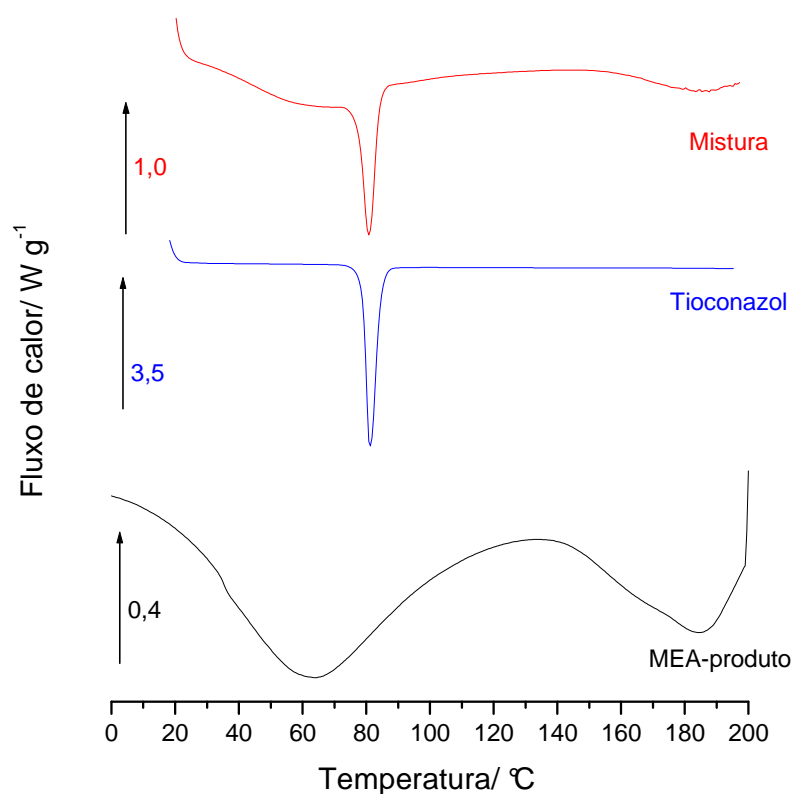


Figura 37. Curvas DSC do MEA-produto, Tioconazol e da mistura MEA-produto/Tioconazol.

Os resultados observados na curva DSC do Tioconazol (Figura 37) concordam com os observados no TG, mostrando a fusão do composto em um pico agudo endotérmico, em 83°C, com entalpia de fusão de 85,3 J g⁻¹.

A curva DSC da mistura MEA-produto/Tioconazol revela dois picos endotérmicos próximos referentes à desidratação da mistura, com um processo alargado com máximo em torno de 66 °C. Em seguida surge um pico endotérmico, atribuído à fusão do Tioconazol em 80,5°C.

Diferentemente do que foi discutido anteriormente, não se pode afirmar que houve interações significativas entre o fármaco e a matriz biopolimérica, pois os perfis de todas as curvas termoanalíticas das misturas retratam os eventos individuais para o Tioconazol.

6. 2. 3. Ramipril

6. 2. 3.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho com pastilhas de KBr e amostra na razão 1:100 *m/m* são apresentadas na Figura 38.

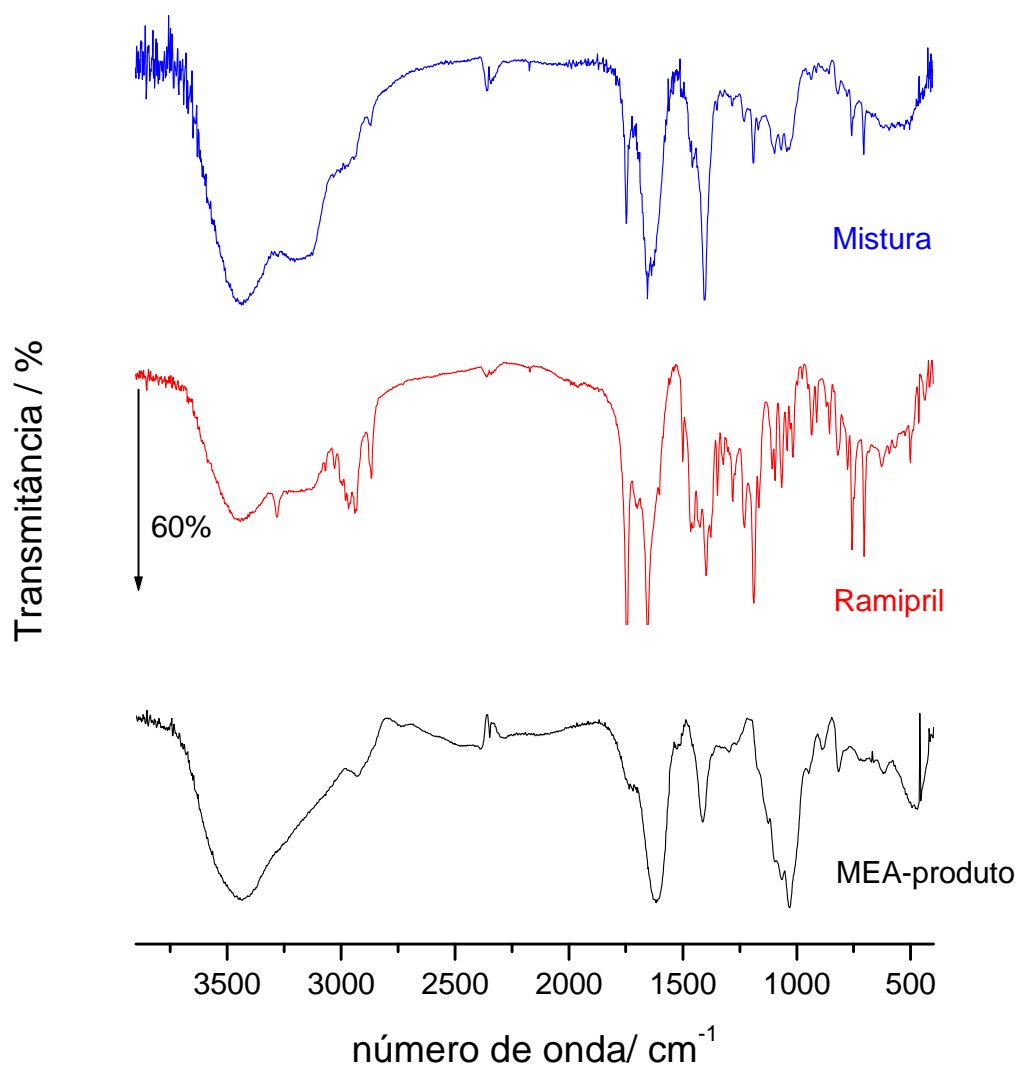


Figura 38. Espectros de absorção na região do infravermelho para o MEA-produto, Ramipril e para a MEA-produto/Ramipril.

A partir dos espectros pode-se observar as bandas características de cada composto e também da mistura MEAproduto-Ramipril. As bandas são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16. Posição das principais bandas (cm^{-1}) de cada amostra na região do infravermelho

Banda	MEAproduto	Ramipril	Mistura
OH	3300	3428	3428
N-H	3500 (amina)	3272 (amina)	3168
C=O	1614 (éster)	1658 (amida)	1660
C-O	1101 (éster)	1184	1259
C-H	----	757 (anel, fora do plano)	757

Pelas bandas para o MEA-produto, Ramipril e para a mistura pode-se concluir que houve pequenas alterações nos espectros da mistura em comparação com os compostos individuais.

6. 2. 3.2. Termogravimetria e Calorimetria exploratória diferencial

As curvas TG, DTG e DTA do MEA- produto, Ramipril e mistura MEA-produto/Ramipril são apresentadas na Figura 39.

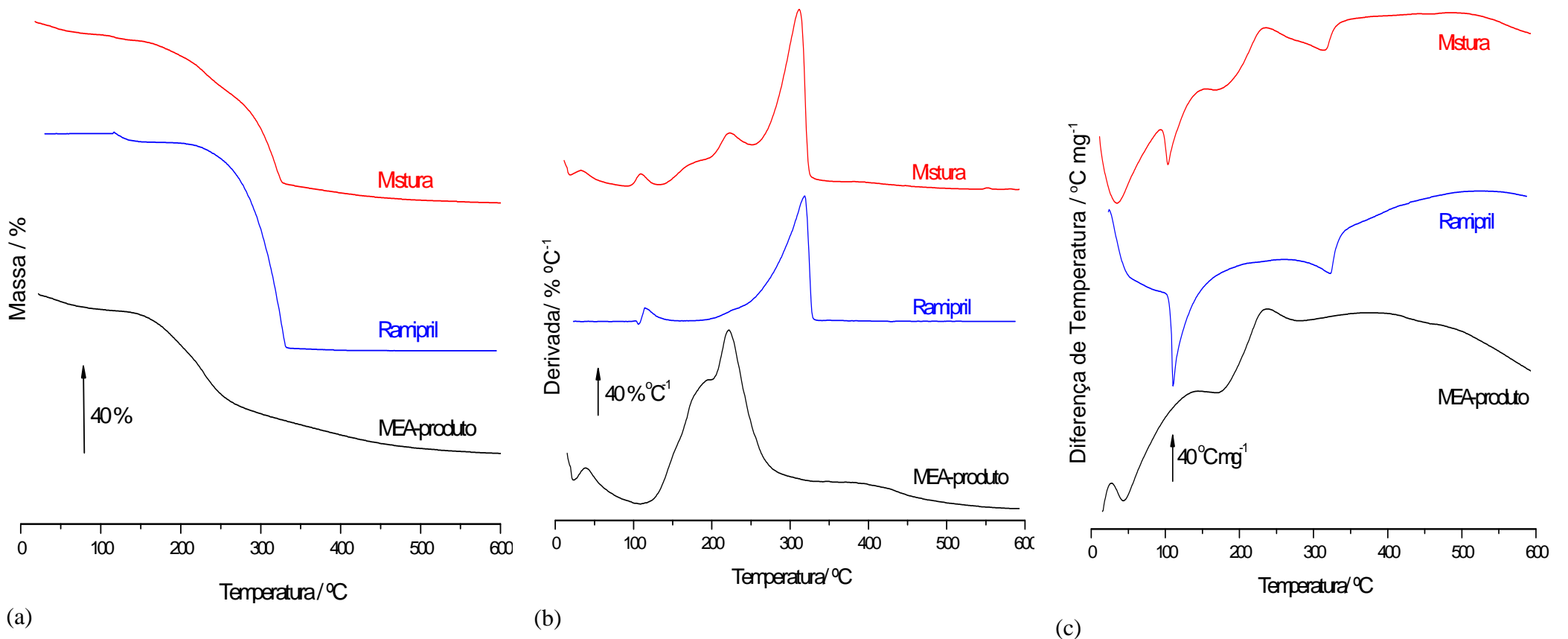


Figura 39. Curvas (a) TG, (b) DTG e (c) DTA do MEA-produto, Ramipril e da mistura MEA-produto/Ramipril.

Pelas curvas TG e DTG é possível observar a fusão do fármaco em 112°C, com uma pequena perda de massa de 3,0%, atribuída à desidratação, seguida da decomposição, em 250°C. A curva DTA do fármaco mostra os eventos endotérmicos concordantes com as curvas TG e DTG.

O perfil termogravimétrico da mistura de MEA-produto/Ramipril apresenta desidratação, com perda de 6,3% de água, entre 25 e 100°C. Então, a mostra começa a se decompor até 363,3°C, com perda de 70% de sua massa inicial, gerando 16,2 % de resíduo carbonizado.

A Figura 40 mostra as curvas DSC do MEA-produto, Ramipril e da mistura MEA-produto/Ramipril.

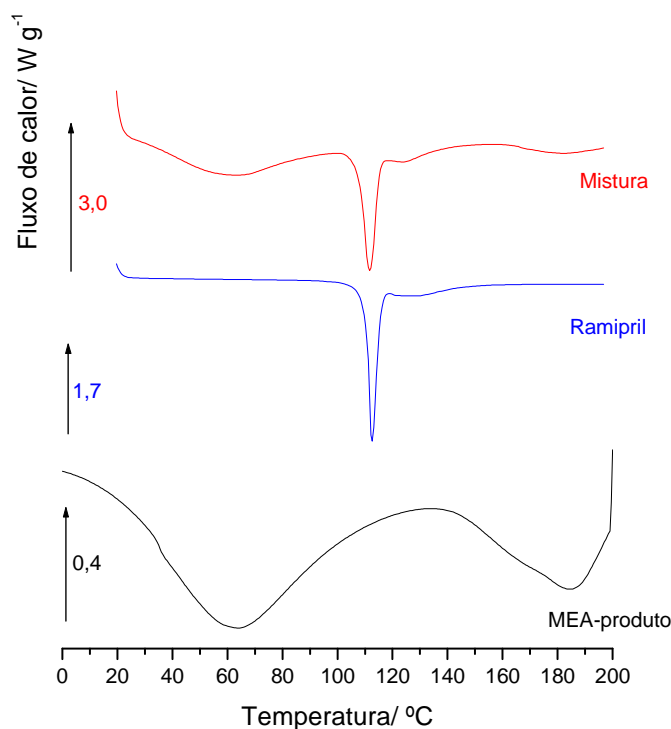


Figura 40. Curvas DSC do MEA-produto, ramipril e mistura MEA-produto-Ramipril.

Os dados do DSC (Figura 40) do Ramipril são concordantes com os observados no TG e DTA (Figura 39.a), mostrando a fusão do composto um pico agudo endotérmico com $86,92 \text{ J g}^{-1}$, seguido de um evento endotérmico de desidratação com máximo em $128 \text{ }^\circ\text{C}$.

A curva DSC da mistura MEA-produto/Ramipril mostra dois picos endotérmicos referentes a desidratação da mistura, em torno de 60°C e a fusão em 112°C .

A partir dos dados obtidos pode-se afirmar que não houve interação significativa entre o fármaco e o MEA-produto, pois o perfil do Ramipril e do MEA-produto são preservados na mistura.

6. 3. Conclusão do capítulo

A partir dos resultados observados para as misturas dos três fármacos com o MEA-produto pode-se observar que não houve interações significativas, exceto no caso do Apap.

Atribui-se isto ao fato de que a interação entre MEA-produto e os fármacos pode ser considerada específica. Isto é, devido aos grupos funcionais presentes nos fármacos. Eles vão interagir ou não com os grupos funcionais do MEA-produto.

O Apap, por ser menor e apresentar grupos funcionais, hidroxila e amina, mais expostos, pode ter maior facilidade de interação com o biopolímero modificado.



Conclusões e sugestões de trabalhos

futuros



7. Conclusões e sugestões de trabalhos futuros

A proposta de obter novos biopolímeros a partir do Halg e das ETA's foi realizada e os materiais foram caracterizados por técnicas termoanalíticas e espectroscópicas.

Os novos biopolímeros MEA-produto, DEA-produto e TEA-produto foram caracterizados como misturas dos sais correspondentes e ésteres, em menor proporção, com maiores evidências no caso do MEA-produto.

O estudo da cinética de decomposição dos materiais revelou que cada um deles segue um mecanismo de decomposição próprio, mostrando de fato há alterações estruturais causadas pela reação do Halg com as ETA's. Foram obtidos valores médios da energia de ativação, E_a , e a partir deles pode-se sugerir uma ordem destas energias de ativação para a força entre as ligações:

MEA-produto > DEA-produto > Halg > TEA-produto

O estudo das misturas do MEA-produto com alguns fármacos apresentou resultados interessantes, pois, pode-se concluir que, assim como outros polímeros naturais utilizados como veículos para drogas, o MEA-produto também parece ser

específico para determinado tipo de fármaco, devido à disponibilidade dos grupos funcionais.

Como sugestões de trabalhos futuros, propõe-se:

- Otimizar a síntese, com intuito de obter os ésteres derivados do Halg e das ETA's.
- Avaliar a interação do Halg com os mesmos com fármacos para comparação com os já obtidos.
- Submeter os produtos a ensaios biológicos para avaliar a sua potencialidade para fins farmacêuticos/cosmetológicos.
- Avaliar interações do ETA-produtos com outros fármacos.
- Estudar perfis de liberação dos fármacos a partir de liberação do biopolímero, usando UV ou cromatografia.



Referências bibliográficas



8. Referências

1. SCHILD, H. G. Poly (n-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. **Program Polymer Science**. v. 17, p. 163, 1992.
2. CAMPESE, G. M.; MUNIZ, C. E.; YOUSSEF, E. Y. *et. al.* Resistência mecânica de hidrogéis termo-sensíveis constituídos de Alginato-Ca²⁺ / PNIPAAm, Tipo semi-IPN **Química Nova**. v. 30, p. 1649, 2007.
3. GACESA, P. Alginates. **Carbohydrate Polymers**, v. 8, p. 161, 1988.
4. NAKAMURA, K.; NISHIMURA, Y.; HATAKEYAMA, H. Thermal properties of water insoluble alginate films containing di- and trivalent cations. **Thermochimica Acta**. v. 267, p. 343, 1995.
5. HAUG, A.; LARSEN, B.; SMIDSRØD, O. Alginates, systems containing alginases and methods of cloning, purifying and/or utilizing alginases - Patent 7439034. **Acta Chemica Scandinavica**. v. 21, p. 691, 1967.
6. ATKINS, E. D. T.; NIEDUSZYNSKI, I. A.; MACKIE, W.; PARKER, K. D.; SMOLKO, E. E. Structural components of alginic acid. I. The crystalline structure of poly- α -D-mannuronic acid. results of X-ray diffraction and polarized infrared studies. **Biopolymers**. v.12, p. 1865. 1973.
7. ATKINS, E. D. T.; NIEDUSZYNSKI, I. A.; MACKIE, W.; PARKER, K. D.; SMOLKO, E. E. Conformations of crystalline alginic acids and their salts. **Biopolymers**. v. 12, p. 1879, 1973.
8. SRIAMORNSAK, P.; THIRAWONG, N.; KORKED, K. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 66, p. 435, 2007.
9. DRAGET, K. I.; SMIDSRØD, O.; SKJAK-BRAEK, G. Alginate from algae. In polysaccharide and polyamides in the food Industry. **Polysaccharides and Polyamides in food industry**. v. 1, p. 143, 2005.
10. KAWAGUTI, H. Y.; SATO, H. H. Produção de isomaltulose, um substituto da sacarose, utilizando glicosiltransferase microbiana. **Química Nova**, v. 31, p. 134, 2008.
11. SOARES, J. P.; SANTOS, J. E.; CHIERICE, G. O.; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt. **Eclética**, v. 24, p. 2, 2004.

-
12. ROWLEY, J.; MADLAMBAYAN, G.; MOONEY, D. J. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. **Biomaterials**, v. 20, p. 45, 1999.
13. LEE, J. W.; ASHBY, R. D.; DAY, D. F. The separation of alginate biosynthesis and acetylation in pseudomonas syringae. **Carbohydrate Polymers**. v. 29, p. 337, 1996.
14. SCHVARSMAN, S. **Pediatrics**. v. 4, p. 202, 1982.
15. GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - a review **Journal of Controlled Release**. v. 114, p. 1, 2006.
16. ALISTE, A. J.; VIEIRA, F. F. & DEL MASTRO, N. L. Radiation effects on agar, alginates and carrageenan to be used as food additives. **Radiation physics and chemistry**. v. 57, p. 305, 2000.
17. ASPINALL, G. O. **The polysaccharides**. 4. ed. London: Academic press, 1983, p. 503.
18. DENEV, P.; KUNCHEVA, M.; POPOVA-IVANOVA, M. Synthesis and characteristics of alginate amides. **Electronical Journal of Environmental Agricultural and Food Chemistry**. v. 4, p. 1143, 2005.
19. POURJAVADI, A.; GHASEMZADEH, H.; SOLEYMAN, R. Synthesis, characterization, and swelling behavior of alginate-g-poly (sodium acrylate)/ kaolin superabsorbent hydrogel composites. **Journal of Applied Polymer Science**. v.64, p. 105, 2007.
20. CARENZA, M., CALICETI P., VERONESE, F.M., MARTELLINI, F., HIGA, O. Z., YOSHIDA, M., KATAKAI, R. Poly (acryloyl-L -proline methyl ester) hydrogels obtained by radiation polymerization for the controlled release of drugs. **Radiation Physics and Chemistry**. v. 57, p.134, 2000.
21. BAEZA, R.; SANCHEZ, C. C.; PILOSOFF, A. M. R.; PATINO, J. M. R. Adsorption and Rheological properties of Biopolymers at the Air-Water Interface. **Colloids and Surfaces: Biointerfaces**. v. 36, p. 53, 2004.
22. BOLETIM TÉCNICO OXITENO. Etanolaminas.

23. PREBE, B. **Alginate salts and process of making same**. US Pat. Off. v.158, p. 485, 1939.
24. SOLOMONS, T. W. G. **Organic chemistry**. 7. ed. New York: John Wiley, 2002. p. 157.
25. SEGATO, M. P. **Estudos termoanalíticos do ácido algínico e dos alginatos de metais alcalinos, alcalino-terrosos, amônio, mono-, di- e trietanolamônio**. 2007. 112 f. Dissertação (Mestrado em Química-Analítica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. São Carlos. 2007.
26. RATNER, B.; HOFFMAN, A.; SCHOEN, F.; LEMONS, J. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. Academic Press. 1996, p. 60.
27. MACKENZIE, R. C. Nomenclature in Thermal Analysis, part IV. **Thermochimica Acta**. v. 28. p. 11, 1979.
28. WENDLAND, W. W. **Thermal methods of analysis**. 2. ed. John Wiley & Sons, 1974, p. 243.
29. MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais**. São Paulo: editora. 2002, p. 300.
30. CAVALHEIRO, E. T. G. IONASHIRO, M.; BREVIGLIERI, S.; G. MARINO; CHIERICE, G. O. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. **Química Nova**. v. 18, p. 305, 1995.
31. OLIVEIRA, I. S. **Ressonância Magnética Nuclear: Uma Tecnologia para a Computação Quântica**. Mini-curso 6, WECIQ, 2006.
32. HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**. Tradução de José Portela Bonapace e Oswaldo Esteves Garcia. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC. 2005, p. 976.
33. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de análise instrumental**. Tradução de Igenes Caraceli, Paulo Celso Isolani, Regina Helena de Almeida Santos. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2002, p. 836.

34. NAKAMURA, K.; NISHIMURA, Y.; HATAKEYAMA, T.; HATAKEIMA, H. Thermal-properties of water-insoluble alginate films containing divalent and trivalent cations **Thermochemica Acta**. v. 267, p. 343, 1995.
35. HATAKEYAMA H. E HATAKEYAMA, T. Interaction between water and hydrophilic polymers. **Thermochemica Acta**. v. 308, p. 11, 1998.
36. KHAIROU, K. S. Kinetics and mechanism of the non-isothermal decomposition-some divalent cross-linked metal-alginate ionotropic gels. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 69, p. 583, 2002.
37. SOARES, J. P.; SANTOS, J. E.; CHIERICE, G. O. E CAVALHEIRO, E. T. G. Comportamento térmico do ácido algínico e do seu sal de sódio. **Eclética Química**. v. 29, p. 57, 2004.
38. SAKUGAWA, K.; IKEDA, A.; TAKEMURA, A.; ONO, H. Simplified method for estimation of composition of alginates by FTIR. **Journal of Applied Polymer Science**. v. 93, p. 1372, 2004.
39. THANOS, C. G.; BINTZ, B. E.; BELL, W. J.; QIAN, H.; SCHNEIDER, P. A.; MACARTHUR, D. H.; EMERICH, D. F. Intraperitoneal stability of alginate-polyornithine microcapsules in rats: an FTIR and SEM analysis. **Biomaterials**. v. 27, p. 3570, 2006.
40. AUGST, A. D.; KONG, H. J.; MOONEY, D. J. Alginate Hydrogels as Biomaterials. **Macromolecular Bioscience**. v. 6, p. 623, 2006.
41. LISBOA, A. C. V. C.; VALENZUELA, M. G. S.; GRAZIOLI, G.; DIAZ, F. R. V.; SOGAYAR, M. C. Polymeric microcapsules production from sodium alginic acid for cell therapy. **Materials Research**. v. 10, p. 353, 2007.
42. ABREU, F. O. M. S.; BIANCHINI, C.; FORTE, M. M. C.; KIST, T. B. L. Effect of the preparation method on the drug loading of alginate-chitosan microspheres. **Carbohydrate Polymers**. v. 74, p. 283, 2008.
43. CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G.; CERQUEIRA, M. A.; SOUZA, B. W. S.; CARVALHO, S.; QUINTAS, M. A. C.; TEIXEIRA, J. A.; VICENTE, A. A. Physical and thermal properties of chitosan/alginate nanolayered PET film. **Carbohydrate Polymers**. v. 82, p. 153, 2010.

-
44. ANDRIAMANANTOANINA, H. E RINAUDO, M. Characterization of the alginates from five madagascan brown algae. **Carbohydrate Polymers**. v. 82, p. 555, 2010.
45. ALLINGER, N. **Química Orgânica**. 2ª ed. Ed. Guanabara Dois. 1978. p. 198.
46. REUSCH, W. H. **Química Orgânica**. v. 2. ed. 3. Ed. MacGrawHill do Brasil. 1980. p. 201.
47. O'NEIL, M. J. SMITH, A., HECKELMAN, P. E.; BUDAVARI, S. **The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals**. ed. 13. Whitehouse: Merck, 2001. p. 123.
48. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificações espectrométricas de compostos orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 387.
49. JORDAN, P. C., "Chemical Kinetics and Transport". **Plenum Press**, Nova Iorque, 1979. p. 231.
50. MALEK, J.; CRIADO, J. M.; SESTAK, J.; MILITKI, J. "The boundary conditions for kinetic models". **Thermochimica Acta**, v. 153, p. 429, 1989.
51. CHEN, D.; GAO, X.; DOLLIMORE, D. A generalized form of the kissinger equation. **Thermochimica Acta**, v. 215, p. 109, 1993.
52. BROWN, M. E., DOLLIMORE, D., GALWEY, A. K., "Reactions in the Solid State – Comprehensive Chemical Kinetics. v. 22, **Elsevier**, Amsterdam, 1980.
53. DOLLIMORE, D.; EVANS, T. A.; LEE, Y. F. WILBUM, F. W. Calculation of activation energy and pre-exponential factors from rising temperature data and the generation of TG and DTG curves from A and E values. **Thermochimica Acta**. v. 188, p. 77, 1991.
54. DOYLE, C. D. Kinetics Analysis of Thermogravimetric Data, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 5, p. 285, 1961.
56. FLYNN, J. H., The Isoconversional Method for Determination of Energy of Activation at Constant Heating Rates, **Journal of Thermal Analysis**, v. 27, p. 95, 1983.

57. FLYNN, J. H., WALL, L. A., A Quick, Direct Method for the Determination of Activation Energy from Thermogravimetric Data, **Pollymer Letters**, v. 4, p. 323, 1966.
58. OZAWA, T., A New Methods of Thermogravimetric Data. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 38, p. 1881, 1965.
59. SOUZA, D.; CASTILLO, T. E.; RODRÍGUEZ, R. J. S., Impacto do co-monômero hidroxivalerato na cinética de degradação térmica dos poli(3-hidroxialcanoatos), **Revista Matéria**, v. 14, n. 3, p. 946, 2009.
60. VIER, N. V. Otimização de sistemas multiparticulados de quitosana-alginato para liberação colônica de fármacos. 2008. 111 f. **Dissertação de Mestrado**. Universidade do Vale do Itajai. 2008.
61. SANTOS, C. Ciclização intramolecular: uma estratégia promissora no desenvolvimento de pró-fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 44, p. 33, 2008
62. RONCHI, C. L.; CRUZ, M. C. P.; MEI, H. I. Liberação controlada da oxitetraciclina no sistema quitosana/alginato/Peg. **VI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica**. 2005
63. THOMAS, S. H. L. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 60, p. 91, 1993
64. BERRIDGE, J. C.; LAST, P. E.; PLATT, R. V. High-performance liquid chromatographic determination of tioconazole in pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**. v.3, p. 391. 1985
65. BELAL, F.; AL-ZAAGI, I.A.; GADKARIEM, E. A.; ABOUNASSIF M.A.: A stability-indicating LC method for the simultaneous determination of ramipril and hydrochlorothiazide in dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 24. p. 335, 2001.
66. http://crac.ucc.ie/downloads/presentations/poster_arnaud_crete.pdf, acessado 20/11/2010.
- 67 http://science.widener.edu/svb/ftir/ir_co2.html, acessado em 20/11/2010.