BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Estudo físico-químico da sorção de diclofenaco
em resina colestiramina

Ingrid Graça

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof.^a. Dr.^a. Érika Rosa Maria Kedor-Hackmann

São Paulo
2007
19058

DEDALUS - Acervo - CQ

30100013329

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Graça, Ingrid
G729e Estudo físico-químico da sorção de diclofenaco em resina
colestiramina / Ingrid Graça. -- São Paulo, 2007.
129p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Kedor-Hackmann, Érika Rosa Maria

1. Fármaco : Controle de qualidade 2. Adsorção : Tecnologia
química 3. Fenomeno de superfície : Físico química I. T. II.
Kedor-Hackmann, Érika Rosa Maria, orientador.

615.19015 CDD

Ingrid Graça

Estudo físico-químico da sorção de diclofenaco
em resina colestiramina

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a. Dr^a. Érika Rosa Maria Kedor-Hackmann
orientador/presidente

Francisco Rolando Valenzuela Diaz

Cristina Northfleet de Albuquerque

São Paulo, 19 de dezembro de 2007.

Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos apresentam projetos de sonho, outras porque nos vão ajudando na construção.

À professora Lúcia Helena Silveira Ávila Terra, que me mostrou o caminho da ciência e me permitiu vislumbrar um ideal nesta carreira.

Aos meus pais, que me ensinaram que escola não é sinônimo de educação.

Ao meu amor, Maurício Munhóz Ramos, que incansavelmente dedicou apoio, carinho e compreensão ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à DEUS, pelo olhar atento e cuidadoso em todos os momentos.

Aos meus amados pais, Lindenalva de Sá da Graça e Benedito da Graça pelo exemplo de vida, de luta e humildade, virtudes que espero ter herdado. Aos meus queridos irmãos Fábio e Karin, para quem espero servir de referência. Aos meus segundos pais Jeanete e Ivo pelo carinho e admiração. Agradeço em especial ao meu esposo, Maurício pela sua compreensão, paciência e tolerância.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Érika Rosa Maria Kedor-Hackmann, sobretudo pelo desafio e confiança.

Ao Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos, pela acolhida, motivação e exemplo de humanidade e competência.

À prof^a. Dr^a. Heloysa Martins Carvalho Andrade, que pelo seu apoio irrestrito, viabilizou a execução desse projeto, colocando-o no trilho certo. Por sua sábia forma de orientar, observar e acompanhar o desenvolvimento desta dissertação.

Ao prof. Dr. Artur José Santos Mascarenhas, pela amizade e disponibilidade de seu precioso tempo valorizando este trabalho.

Ao Dr. Francisco Gualter, gerente do Controle de Qualidade da Empresa Nortec Química, pela inspiração ao tema, pelos conhecimentos transmitidos, pelas amostras cedidas, pela atenção e disponibilidade.

Ao Sr. Paulo de Tarso Farias, chefe extraordinário, que soube reconhecer o meu trabalho e minhas necessidades. Aos amigos do Instituto Nacional de Quimioterapia: Cibele, Davi, Dirce, Fábio, Fernanda, Henrique e Lucilene pela cumplicidade nos momentos de diversão e dificuldade.

Ao meu grande amigo José Luiz da Costa, que me acompanhou no início dessa trajetória e agora é um exemplo de sucesso.

Aos amigos do Controle de Qualidade da USP: Angel, Carla, Joyce, Mariana, Renata, Ricardo e Ricardo Alves, pelo companheirismo nos momentos de alegria e frustrações.

Aos amigos do Laboratório de Catálise e Materiais da UFBA: Allan, Anna Carlla, Carlos, Dora, Edeilza, Ednaldo, Fábio, Filipe, Gabriel, Idalba, Ivana, José Vieira, Marcelino, Marco Morales, Marcos, Milena, Olivalter, Paulo Henrique, Pimentel, Suzana, Vinicius, Walter, que me receberam, ajudaram e tornaram meu trabalho o mais leve possível. Em especial à Adriana pela amizade e ajuda, principalmente quando cheguei à Salvador.

O segredo é não correr atrás das borboletas... É cuidar do jardim para que elas venham até você.

Mário Quintana

RESUMO

Os seguintes parâmetros foram investigados para a síntese do resinato de diclofenaco colestiramina: sal precursor, concentração inicial, tempo de contato, velocidade de agitação e temperatura. Dos estudos de equilíbrio, foi verificado que os íons diclofenaco foram sorvidos em dois tipos de sítios diferentes da resina e puderam ser adequadamente representados pela soma de dois termos, derivado do modelo de Boyd, para quimissorção, e Langmuir, para fisissorção. Os dados cinéticos foram ajustados pelos modelos de: pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula. O modelo de pseudo-segunda ordem ajustou-se aos dados experimentais para todo o período de sorção com alto coeficiente de correlação linear. Equações foram desenvolvidas a partir do modelo de pseudo-segunda ordem e puderam prever a quantidade de íons diclofenaco sorvida em qualquer tempo para a concentração inicial de $7,5 \text{ g.L}^{-1}$. Os resultados dos parâmetros termodinâmicos sugeriram que o processo de sorção é resultante de difusão e reação química em relação à temperatura.

Palavras-chave: Colestiramina. Resinato. Diclofenaco. Troca iônica. Sorção.

Physical-chemical study of the sorption of diclofenac onto cholestyramine resin

ABSTRACT

The following parameters were investigated for the synthesis of diclofenac-cholestyramine resinate: diclofenac salt precursor, initial diclofenac concentration, contact time, stirring speed and temperature. From equilibrium studies was verified that the diclofenac ions were adsorbed on two different sites of the resin and may be adequately represented by the sum of two terms, derived from the Boyd model, for chemisorption, and Langmuir, for physisorption. The kinetic data were fitted to the pseudo-first, pseudo-second and intraparticle diffusion models. The pseudo-second order model was found to fit the experimental data for the entire sorption period with high coefficient of determination. Equations were developed using pseudo-second order model and could predict the amounts of diclofenac ions adsorbed at any contact time for the initial concentration of $7,5 \text{ g.L}^{-1}$. The results of thermodynamic parameters suggest that the sorption process results for both diffusion and chemical bonding processes in relation to the temperature.

Keywords: Cholestyramine. Resinate. Diclofenac. Ion-exchange. Sorption.

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 - Síntese da resina catiônica proposta por Adams e Leighton.</i>	25
<i>Figura 2 – Equipamento dessecante típico.</i>	30
<i>Figura 3 - Copolimerização do estireno e divinilbenzeno.</i>	33
<i>Figura 4 - Síntese da resina de troca catiônica fracamente ácida.</i>	33
<i>Figura 5 - Síntese da resina de troca catiônica fortemente ácida.</i>	33
<i>Figura 6 - Síntese da resina aniônica tipo 1.</i>	34
<i>Figura 7 - Sistema Coulter para determinação de tamanho de partículas.</i>	39
<i>Figura 8 – Princípio do método de difração à laser para determinação de tamanho de partículas.</i>	40
<i>Figura 9 - Estrutura química da resina colestiramina.</i>	43
<i>Figura 10 - Processo de troca iônica na liberação do fármaco no organismo: fatores que afetam a eficácia terapêutica.</i>	52
<i>Figura 11 - Fórmula estrutural do diclofenaco ácido.</i>	56
<i>Figura 12 - Fórmula estrutural 3D do diclofenaco.</i>	56
<i>Figura 13 - Diferença entre o processo de sorção química e troca iônica.</i>	62
<i>Figura 14 - Isotermas de adsorção⁸².</i>	64
<i>Figura 15 – Sistema de classificação de isotermas de adsorção proposto por Charles H. Giles, David Smith e Alan Huitson.</i>	65
<i>Figura 16 – Seqüência das etapas individuais do mecanismo de sorção.</i>	72
<i>Figura 17 – Efeito da concentração inicial de diclofenaco na eficiência da sorção em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, T = 29 °C, 50 rpm, t = 300 min).</i>	85
<i>Figura 18 – Efeito do tempo de contato na sorção de diclofenaco em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm).</i>	86
<i>Figura 19 - Influência da temperatura na sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1.0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).</i>	89
<i>Figura 20 – Influência da velocidade de agitação na sorção do diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, t = 60 min).</i>	90

Figura 21 - Concentração de diclofenaco ou cloreto retida durante a sorção de diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm).	92
Figura 22 - Isoterma de adsorção do diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm, t = 150 min).	93
Figura 23 - Isoterma de Freundlich linearizada para a sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.	94
Figura 24 - Isoterma linearizada de Langmuir para a sorção total de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.	95
Figura 25 - Fator de separação para a sorção de diclofenaco sobre a resina colestiramina a partir do sal de sódio	95
Figura 26 - Isoterma de adsorção do diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina comparando o ajuste de Langmuir e Boyd	97
Figura 27 - Isoterma linearizada de Langmuir para a fração quimissorvida (a) e fisissorvida (b) de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.	99
Figura 28 - Isotermas de adsorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio: (a) fração quimissorvida e (b) fração fisissorvida. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm, t = 150 min).	100
Figura 29 - Isoterma experimental comparada à isoterma calculada a partir da equação (a) Bi-Langmuir e (b) Boyd-Langmuir (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm, t = 150 min).	101
Figura 30 - Esquema para seleção dos modelos de sorção.	102
Figura 31 - Ajuste dos dados experimentais ao modelo de difusão intrapartícula proposto por Weber e Morris para diferentes temperaturas. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).	103
Figura 32 - Ajuste dos dados cinéticos ao modelo de difusão intrapartícula proposto por Weber e Morris para os 15 minutos iniciais do processo de sorção. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L ⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).	104

<i>Figura 33 – Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-primeira ordem. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm).</i>	105
<i>Figura 34 – Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-primeira ordem para os 30 minutos iniciais do processo de sorção. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm).</i>	106
<i>Figura 35 - Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-segunda ordem para a sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm).</i>	108
<i>Figura 36 – Cinética de sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina ajustada para o modelo de pseudo-segunda ordem. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).</i>	110
<i>Figura 37 – Curva de Arrhenius para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina.</i>	112
<i>Figura 38 - Curva de van't Hoff para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina.</i>	114

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 – Resinas colestiraminas disponíveis no mercado.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabela 2 - Distribuição dos medicamentos com ação analgésica/antitérmica utilizados por crianças atendidas em creches, de acordo com o tipo de fármaco utilizado</i>	<i>55</i>
<i>Tabela 3 – Características físicas do diclofenaco</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 4 – Diferenças entre adsorção física e química.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabela 5 – Características das classes propostas por Giles et al.</i>	<i>65</i>
<i>Tabela 6 – Relação entre R_L e o tipo de isoterma.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 7 – Diferentes formas linearizadas da expressão de pseudo-segunda ordem.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 8 - Efeito da concentração inicial de diclofenaco na eficiência da sorção em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, $T = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50 rpm, $t = 300\text{ min}$).....</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 9 - Efeito do tempo de contato na sorção de diclofenaco em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, $T = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50 rpm)</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 10 – Influência da temperatura na sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm)</i>	<i>88</i>
<i>Tabela 11 – Concentração das espécies na solução e na resina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, $T = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50 rpm).....</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 12 – Quantidade de diclofenaco adsorvida no equilíbrio para diferentes concentrações da solução do fármaco no equilíbrio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 1,5 g diclofenaco de sódio, $T = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50 rpm, $t = 150\text{ min}$).....</i>	<i>93</i>
<i>Tabela 13 – Constantes de equilíbrio e expressões obtidas das isotermas de Langmuir e Boyd para a sorção de diclofenaco na resina colestiramina à $29\text{ }^{\circ}\text{C}$.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabela 14 – Frações quimissorvida e fisissorvida durante o processo de sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio pela resina colestiramina (qe corresponde à quantidade total de diclofenaco adsorvida, q1A corresponde à fração de diclofenaco quimissorvida e q2A à fração de diclofenaco fisissorvida)</i>	<i>98</i>
<i>Tabela 15 – Constantes de equilíbrio e expressões obtidas das isotermas de Langmuir e Boyd para a quimissorção e fisissorção</i>	<i>99</i>

<i>Tabela 16 – Constantes de velocidade da difusão intrapartícula calculadas para diferentes temperaturas para os 15 minutos iniciais do processo de sorção.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabela 17 – Parâmetros obtidos da linearização da cinética de sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina, de acordo com o modelo de pseudo-segunda ordem.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabela 18 – Equações previstas pelo modelo cinético de pseudo-segunda ordem para diferentes temperaturas</i>	<i>109</i>
<i>Tabela 19 – Comparação entre a quantidade de íons sorvidos obtidos experimentalmente e através da equação prevista pelo modelo cinético de pseudo-segunda ordem.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabela 20 – Parâmetros termodinâmicos para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina</i>	<i>113</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Fator de Arrhenius
c	Coeficiente de difusão intrapartícula
C _A	Concentração de equilíbrio dos íons A na solução
C _B	Concentração de equilíbrio dos íons B na solução
C _e	Concentração de equilíbrio do adsorbato em solução
E _a	Energia de ativação
f	Coeficiente de difusão no filme
F	Constante de Freundlich
k	Constante de velocidade de sorção
K	Coeficiente de seletividade
K ₁	Constante de velocidade de pseudo-primeira ordem
K ₂	Constante de velocidade de pseudo-segunda ordem
K _A	Constante de equilíbrio de sorção de A
K _B	Constante de equilíbrio de sorção de B
K _i	Constante de difusão intrapartícula
L	Constante de Langmuir
n	Constante de Freundlich
Q	Capacidade máxima de sorção do sólido
q _A	Quantidade de A sorvido pelo sólido no equilíbrio
q _B	Quantidade de B sorvido pelo sólido no equilíbrio
q _e	Massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no equilíbrio
q _m	Massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente na saturação
q _t	Massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no tempo t
R	Constante dos gases
R _L	Fator de separação de Langmuir
t	Tempo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. OBJETIVOS	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1. TROCA IÔNICA	21
2.1.1. O FENÔMENO DE TROCA IÔNICA	21
2.1.2. HISTÓRICO	21
2.1.3. EXEMPLOS DE APLICAÇÕES DAS RESINAS DE TROCA IÔNICA	26
2.1.4. RESINAS DE TROCA IÔNICA	30
2.1.4.1. SÍNTESE DAS RESINAS DE TROCA IÔNICA	32
2.1.4.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS RESINAS DE TROCA IÔNICA	34
2.1.4.3. ESTABILIDADE DAS RESINAS DE TROCA IÔNICA	36
2.1.4.4. CARACTERIZAÇÃO DE RESINAS DE TROCA IÔNICA	37
2.1.4.5. RESINA COLESTIRAMINA	43
2.2. RESINATO	45
2.2.1. APLICAÇÃO DOS RESINATOS	45
2.2.2. PREPARAÇÃO DOS RESINATOS	49
2.2.3. CARACTERIZAÇÃO DOS RESINATOS	50
2.2.4. LIBERAÇÃO DO FÁRMACO A PARTIR DO RESINATO NO ORGANISMO	51
2.3. DICLOFENACO	52
2.3.1. FARMACOEPIDEMIOLOGIA	53
2.3.2. ASPECTOS FÍSICOS-QUÍMICOS DO DICLOFENACO	55
2.3.3. RESINATO DE DICLOFENACO	57
2.3.4. MÉTODOS PARA QUANTIFICAÇÃO DE DICLOFENACO EM MEDICAMENTOS	58

2.4. INTERAÇÃO ENTRE O FÁRMACO E A RESINA	60
2.4.1. CINÉTICA E EQUILÍBRIO NA SÍNTESE DOS RESINATOS	63
2.4.1.1. EQUILÍBRIO DE SORÇÃO	63
2.4.1.2. MECANISMO DE SORÇÃO	71
2.4.1.3. MODELOS DIFUSIONAIS DE SORÇÃO	72
2.4.1.4. MODELOS CINÉTICOS DE SORÇÃO	74
3. MATERIAIS E MÉTODOS	80
3.1. MATERIAIS	80
3.2. MÉTODOS	80
3.2.1. ESTUDOS DE SORÇÃO	80
3.2.1.1. DETERMINAÇÃO DO DICLOFENACO NOS EXPERIMENTOS	80
3.2.1.2. DETERMINAÇÃO DE CLORETO NOS EXPERIMENTOS DE SORÇÃO	81
3.2.1.3. DETERMINAÇÃO DE CLORETO NA RESINA	81
3.2.1.4. EXPERIMENTOS DE EQUILÍBRIO	81
3.2.1.5. EXPERIMENTOS DE CINÉTICA	82
3.2.1.6. MEDIDAS DE PH	82
3.2.1.7. INFLUÊNCIA DA AGITAÇÃO	82
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	84
4.1. OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SÍNTESE	84
4.2. TROCA IÔNICA	90
4.3. EQUILÍBRIO DE SORÇÃO	92
4.3.1. ISOTERMA DE FREUNDLICH	94
4.3.2. ISOTERMA DE LANGMUIR	94
4.3.3. ISOTERMA DE BOYD	96

4.3.4. EQUILÍBRIO E CONSTANTES DURANTE A SÍNTESE DO RESINATO	97
4.4. CINÉTICA DE SORÇÃO	101
4.4.1. ENERGIA DE ATIVAÇÃO	111
4.4.2. PARÂMETROS TERMODINÂMICOS	112
5. CONCLUSÕES	115
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

1. INTRODUÇÃO

Quando resinas de troca iônica adequadas são colocadas em contato com uma solução aquosa de um fármaco, os contra-íons da resina são trocados pelos íons do fármaco provenientes de sua dissociação até que o equilíbrio seja alcançado. O sal resultante desse processo é denominado **resinato**^{1,2}. Como a troca iônica é dependente do equilíbrio, a capacidade de sorção dependerá de muitos fatores, tais como: i) pH, natureza do solvente, temperatura, velocidade de agitação, tempo de contato e concentração inicial do fármaco, todos parâmetros relacionados ao processo; ii) peso molecular, geometria e intensidade de carga, características intrínseca ao fármaco, e iii) densidade de carga da estrutura polimérica, grau de ligações cruzadas e tamanho de partículas, características da resina de troca iônica².

Os resinatos podem ser utilizados para diversas finalidades: modificar a liberação do fármaco^{1,3,4,5,6,7,8}; eliminar polimorfismos^{1,3} e deliquescência^{1,3,9}; mascarar sabor desagradável^{1,3,6,10,11}; e melhorar a dissolução de fármacos pouco solúveis^{1,3} e a estabilidade^{1,3}.

O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido fenilacético que apresenta potente ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética.^{12,13} No mercado nacional, o diclofenaco é encontrado nas seguintes formas farmacêuticas: drágeas (diclofenaco de sódio e potássio), comprimidos dispersíveis (diclofenaco ácido), gotas (resinato de diclofenaco), suspensão oral (diclofenaco ácido), supositórios (diclofenaco de sódio e potássio), gel (diclofenaco dietilamônio e diclofenaco de sódio), aerosol (diclofenaco dietilamônio), colírio (diclofenaco de sódio) e injetável (diclofenaco de sódio e potássio)¹⁴. A forma

resinada do diclofenaco foi desenvolvida para mascarar seu sabor desagradável e permitir a administração na forma de suspensão gotas, devido à insolubilidade no veículo no qual se encontra. Além disso, o resinato de diclofenaco tem sido aplicado em desenvolvimento de formulações para liberação modificada^{15,16}.

A colestiramina é uma resina de troca iônica derivada de um copolímero de estireno e divinilbenzeno, com grupo funcional amônio quaternário e contra-íon cloreto. É um sal insolúvel de base forte e ácido forte que permite à resina trocar ânions independente do pH¹⁷. É adequada para aplicações farmacêuticas não só como princípio ativo, reduzindo o colesterol da corrente sanguínea¹⁸, mas também como carreadora de fármacos ácidos^{3,15,19}.

O uso da resina colestiramina é previsto pelas Farmacopéias Americana²⁰ e Britânica²¹, as quais estabelecem os seguintes ensaios para avaliação da sua qualidade: identificação (espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier), pH na suspensão aquosa, resíduo de incineração, perda por secagem, limites de metais pesados, aminas quaternárias dializáveis, impurezas orgânicas voláteis, teor de cloreto, capacidade de troca, estireno residual e impurezas. Observa-se, no entanto, que ambas farmacopéias não estabelecem parâmetros físicos, como: tamanho de partícula, tamanho de poros, grau de ligações cruzadas, etc., podendo essas características variarem de fabricante para fabricante e implicar em equilíbrio e cinética de sorção significativamente diferentes, impossibilitando a intercambialidade entre as marcas disponíveis no mercado.

1.1. OBJETIVOS

Considerando a interação fármaco-resina como um processo de sorção, o principal objetivo do presente trabalho é estudar o processo de sorção do

diclofenaco de sódio ou potássio na resina colestiramina Purolite A430-MR em meio aquoso.

Dentre os objetivos específicos a serem atingidos com a realização do trabalho, podem ser citados:

- Verificar como as variáveis inerentes ao processo (tipo de sal de diclofenaco utilizado, tempo de contato, temperatura, concentração inicial e velocidade de agitação) influenciam o equilíbrio e a cinética de retenção do diclofenaco resina colestiramina;
- Otimizar os parâmetros de síntese do resinato de diclofenaco;
- Determinar os parâmetros termodinâmicos: variação de entalpia, variação de entropia e energia livre do sistema;
- Determinar os possíveis fenômenos e mecanismos de interação envolvidos no processo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. TROCA IÔNICA

2.1.1. O fenômeno de troca iônica

A reação de troca iônica pode ser definida como o intercâmbio reversível de íons entre a fase sólida insolúvel (trocador iônico) e a solução²². Para um trocador R^- A^+ , em meio aquoso contendo íons B^+ , uma reação de troca catiônica ocorre segundo a equação:

O equilíbrio representado na equação 1 é um exemplo de troca catiônica, na qual R^- é um ânion insolúvel, frequentemente chamado de ânion fixo. Os cátions A^+ e B^+ , de carga oposta ao íon fixo são denominados contra-íons, enquanto que íons na solução de mesma carga do ânion fixo do trocador são chamados de co-íons²².

De forma similar, a reação de troca aniônica pode ser representada pela equação 2.

2.1.2. Histórico

Há sugestões encontradas na Bíblia e escrituras de antigos gregos que viveram na antiguidade, que indicam o conhecimento da técnica de troca iônica para a dessalinização de águas salgadas.^{23,24} Na Bíblia, o livro do Êxodo, capítulo 15, versículos 22-25, que relata a passagem de Moisés através do Mar Vermelho libertando os israelitas da escravidão no Egito, descreve tal conhecimento:

Moisés fez partir os israelitas do Mar Vermelho e os dirigiu para o deserto de Sur. Caminharam três dias no deserto, sem encontrar água. Chegaram a Mara, onde não puderam beber de sua água, porque era amarga, de onde o nome de Mara que deram a esse lugar. Então o povo murmurou contra Moisés: "Que havemos de beber?" Moisés clamou ao Senhor, e o Senhor indicou-lhe um madeiro que ele jogou na água. E esta se tomou doce. Foi nesse lugar que o Senhor deu ao povo preceitos e leis, e ali o provou.

A referência acima foi primeiramente mencionada por Kunin e Myers (1950), na introdução de seu livro e mais tarde repetida por Helfferich (1959)²⁵. Tais autores especulam que a potabilidade da água foi alcançada pela remoção de alguns sais minerais como Ca^{2+} , Na^+ e Mg^{2+} . Duas possibilidades podem explicar o fenômeno ocorrido na água de Mara, citada no velho testamento²⁵:

- Um pedaço de madeira em estado de putrefação pode ter permitido a troca de cátions. Hoje é conhecido que a maioria das matrizes vegetais contém celulose, e esta constitui um material de troca catiônica bastante efetivo;
- O pedaço de madeira poderia conter grande quantidade de fungos e estes são capazes de biossorver espécies catiônicas da água.

Em 1627, Francis Bacon, em *Sylva Sylvarum*: or "A Natural History In Ten Centuries" escreveu um método para obtenção de água doce na costa da Barbaria*. Ele lembrou ter lido experimentos, nos quais a água salgada foi passada através de dez vasos de terra seguidos e ainda assim a potabilidade não foi alcançada. Mas quando drenada através de vinte vasos, a água tornou-se doce²³.

Apesar do conhecimento do fenômeno de troca iônica ser antigo, somente em 1850, os químicos agricultores, Harry Thompson e John Way, publicaram na Royal Agricultural Society o primeiro estudo oficial sobre o fenômeno de troca iônica. Eles

* Costa que vai do Marrocos à Líbia, através da Argélia e Tunísia.

observaram que os fertilizantes funcionavam melhor em determinados solos. Em seus experimentos, uma solução de sulfato de amônio foi percolada através do solo. O filtrado coletado foi composto por sulfato de cálcio ao invés do sulfato de amônio²⁴. Nessa publicação, importantes observações foram documentadas e formam os fundamentos para o entendimento do processo de troca iônica²⁶:

- A troca de íons em solos envolve a troca de íons equivalentes de carga oposta;
- Alguns íons foram mais prontamente trocados que outros;
- A propriedade de troca ocorreu devido aos aluminossilicatos presentes no solo;
- A troca de íons foi diferente da adsorção física.

Eichhorn, em 1858, provou que a reação de troca iônica em solo é reversível. Lemberg, em 1876, também confirmou esse fato e calculou a estequiometria do processo²⁶.

A primeira aplicação industrial do processo de troca iônica foi para retirar íons cálcio e magnésio da água ("amolecimento"). Tal processo foi proposto por Gans, em 1905. Ele usou um trocador catiônico sintético, uma zeólita^{*26}. O processo envolvia a passagem de água contendo íons Ca^{2+} e Mg^{2+} através de uma coluna contendo uma zeólita na forma sódica. Os íons Ca^{2+} e Mg^{2+} são trocados por um número equivalente de íons Na^+ .

A desvantagem dos aluminossilicatos como material para troca iônica é que estes são sensíveis em valores extremos de pH^{27} , além de sua baixa capacidade de

* Os zeólitos, zeólitas ou aluminossilicatos [dos termos gregos *zein* (ferver) + *lithos* (pedra)] constituem um grupo numeroso de minerais que possuem uma estrutura porosa. O termo foi aplicado pela primeira vez pelo mineralogista sueco Axel Fredrik Cronstedt depois de observar que, após o aquecimento rápido de um mineral natural, as pedras começavam a saltitar à medida que a água se evaporava. Usando as palavras gregas significando "pedra que ferve", chamou este material zeólito.

troca²⁴. Huang e Hao estudaram como a variação do valor de pH na solução de mordenita* sódica afeta a solubilidade do alumínio e do silício. Os autores observaram que em meio ácido ocorreu a dissolução do alumínio e do silício e em meio fortemente básico, ocorreu a dissolução do silício²⁷

A primeira aplicação analítica da troca iônica foi em 1917, por Follin e Bel²³. Uma amostra de urina foi agitada com uma zeólita sintética que sorveu** íons amônia, separando dos aminoácidos interferentes. A amônia foi eluída com hidróxido de sódio e determinada colorimetricamente usando reagente de Nessler.

Em 1935, no ciclo de hidrogênio para completa remoção do cátion foram utilizados como materiais de troca iônica carvões sulfonados, também chamados de zeólitos carbonáceos²⁶. Uma descoberta importante foi a possibilidade de operar com esses materiais em uma faixa de pH entre 1 e 10. Essa versatilidade dos carvões sulfonados permitiu sua utilização em diversas aplicações industriais. No entanto, sua capacidade de troca é menor que os alumino-silicatos²⁴.

Em 1935, dois ingleses, Basil Albert Adams e Eric Leighton produziram as primeiras resinas de troca iônica sintética. A resina de troca catiônica fortemente ácida foi sintetizada a partir do aquecimento de vários fenóis com formaldeído, através de uma reação de policondensação com eliminação de água, seguida de sulfonação. A Figura 1 representa a síntese da resina trocadora de cátions proposta por Adams e Leighton.

Usando a mesma base polimérica, somente funcionalizada com grupos amina, eles produziram a primeira resina de troca de ânions fracamente básica²⁴.

* Modernita é um tipo de zeólita sódico-cálcica.

** A sorção é um fenômeno físico-químico que se refere aos processos de retenção de forma geral, sem distinção aos processos específicos de adsorção ou absorção.

Figura 1 - Síntese da resina catiônica proposta por Adams e Leighton.

Gaetano D'Alelio, em 1944, preparou a resina, que ainda hoje é a mais usada, por copolimerização de estireno com divinil-benzeno (DVB) e posterior sulfonação com ácido sulfúrico. Resinas de troca aniônica baseadas no polímero de estireno-divinilbenzeno foram desenvolvidas em 1948²⁶.

Foi com o projeto Manhattan* que os trocadores sintéticos tiveram seu grande impacto²³. Para o sucesso do projeto, grande quantidade de urânio e plutônio seria requerida. Esforços adicionais foram necessários para avaliar as implicações biológicas de seus manipuladores e estabelecer precauções de saúde para a utilização em nível grama de vários metais de terras raras que incluíam os produtos da fissão do urânio e plutônio. Naquele tempo, os lantanídeos eram predominantemente separados por precipitação e cristalização fracionada. No entanto, estas técnicas resultam em produção de baixa pureza sendo necessário o desenvolvimento de uma nova tecnologia²⁸. George Boyd *et al.* demonstraram a aplicabilidade da resina de troca iônica na adsorção de traços de produtos de fissão, tais como cério, bário e ítrio^{23,28}. Tal aplicação conduziu ao desenvolvimento de métodos de troca iônica para a separação individual de lantanídeos usando resinas de troca catiônica e eluição com agentes complexantes²³. A descoberta do promécio e do neodímio, elementos não encontrados na natureza, também é atribuída à troca iônica^{23,28}.

* O Projeto Manhattan, ou formalmente Distrito de Engenharia de Manhattan, foi um esforço durante a Segunda Guerra Mundial para desenvolver as primeiras armas nucleares pelos Estados Unidos da América com o apoio do Reino Unido e do Canadá.

Devido à natureza confidencial, nenhum dos trabalhos desenvolvidos durante o projeto Manhattan foi publicado até o final da Segunda Guerra Mundial. Mas em 1947, a partir do simpósio organizado pela American Chemical Society, em Nova York, 13 artigos envolvendo estudos sobre troca iônica foram publicados no Journal of the American Chemical Society, em uma única edição²³.

Atualmente, as resinas de troca iônica poliestireno-divinilbenzeno padrão são as mais utilizadas. No entanto, muitas adaptações estão sendo desenvolvidas para diferentes aplicações industriais²⁶ como, por exemplo, o desenvolvimento de resinas para atender às necessidades específicas da cromatografia líquida de alta eficiência; e trocadoras de íons macroporosas, que possuem diâmetro de poro de até 130 nm, permitindo a remoção mais completa de íons de peso molecular elevado, além de serem apropriadas para troca de íons em meio não aquoso²⁹.

2.1.3. Exemplos de aplicações das resinas de troca iônica

As resinas de troca iônica podem ser aplicadas para diversos fins, envolvendo não só mecanismo de troca iônica, como também de adsorção.

O tratamento da água utilizando resinas de troca iônica pode ter várias finalidades. Em muitas áreas, o recurso hídrico contém concentrações elevadas de íons Ca^{2+} e Mg^{2+} . Embora a presença desses constituintes não ameace a saúde humana, pode causar grandes problemas tanto no emprego industrial, quanto doméstico. O maior problema é o depósito nos encanamentos e nas tubulações das torres de resfriamento, caldeiras, trocadores de calor e tantos outros equipamentos. Esses depósitos são conhecidos como "incrustações", que chegam a obstruir totalmente as tubulações danificando os equipamentos e comprometendo sua

eficiência. Resinas de troca catiônica fortemente ácidas na forma sódica são utilizadas para remover esses íons da água.

Entre os constituintes inorgânicos nocivos à saúde que podem ser encontrados na água, o nitrato (NO_3^-) é aquele que apresenta ocorrência mais generalizada e problemática. O nitrato é o produto final da estabilização aeróbia do nitrogênio orgânico, indicando contaminação antiga. Concentrações elevadas de nitratos indicam ainda contaminação por disposição inadequada de esgotos domésticos, industriais ou de indústrias alimentícias, além do uso de fertilizantes nitrogenados na agricultura. No organismo humano, o NO_3^- se converte a nitrito (NO_2^-) que, por sua vez, oxida o ferro da hemoglobina, convertendo-a em meta-hemoglobina, impedindo o transporte de oxigênio no sangue³⁰. A troca iônica também é muito efetiva na remoção de nitratos e nitritos. Quando estes estão presentes na forma de ácidos, são mais eficientemente removidos da solução com resina trocadora de ânions fracamente básica, um adsorvente de ácidos. Quando nitratos e nitritos estão presentes na forma de sais podem ser removidos com uma resina trocadora de ânions fortemente básica.

A contaminação do solo e da água com o ânion perclorato (ClO_4^-) tem aumentado significativamente nos últimos anos. Quando em altas concentrações, o perclorato inibe a fixação do iodo na tireóide. Estes compostos são fabricados pelo homem e usados em sinalizadores de estrada, fogos de artifício, explosivos, munições, combustível para foguete, entre outras aplicações. Pode ocorrer naturalmente, principalmente em regiões de mineração de fertilizantes. A troca iônica tem se tornado a principal ferramenta para retenção e remoção de percloratos em níveis de $\mu\text{g.L}^{-1}$. A seleção da resina depende primariamente da concentração de perclorato presente e da presença de outros íons competidores, como NO_3^- e SO_4^{2-} .

Para áreas com concentrações relativamente altas de perclorato, ou baixas concentrações de nitrato e sulfato, a resina de troca aniônica tipo I (a ser explicado na página 31) é a melhor escolha. Para baixas concentrações de perclorato e níveis moderados de nitrato e sulfato, resinas de troca aniônica seletivas são necessárias³¹.

Boratos são substâncias que ocorrem naturalmente na natureza. São encontradas principalmente como compostos inorgânicos no solo e em rochas sedimentares, sendo liberados em baixas concentrações e lentamente para o ambiente. Tal liberação é a maior fornecedora de compostos de boro para água. No entanto, a liberação de perboratos provenientes dos detergentes e efluentes industriais na rede de esgoto está sendo considerada uma rota de entrada significativa de boro na água³². O boro é potencialmente prejudicial à saúde quando presente na água potável. A ingestão de quantidades superiores à 1 mg.L⁻¹ por dia pode afetar o sistema nervoso central. Em casos extremos, de ingestões muito superiores por longo período de tempo pode causar a síndrome denominada "Borismo"³³, que se manifesta por gastroenterite, afecção renal, com albuminúria com afecções cutâneas diversas, vertigens, e por vezes, estado comatoso. A remoção de boro também pode ser realizada pela aplicação das resinas de troca iônica. Algumas resinas seletivas para boro foram desenvolvidas, como por exemplo a IRA 743, da Rohm Haas e a Dowex BSR, da Dow Chemical. Essas resinas são poliestirênicas com grupo funcional metilglucamina, que é uma amina terciária com uma cadeia de glicose. O mecanismo de remoção do boro na forma de borato envolve a formação de um complexo com alta estabilidade que garante a eficiência do processo, mesmo em baixas concentrações e na presença de outros íons.^{33,34}

Na indústria alimentícia, a produção de xarope de milho com alta concentração de frutose (HFCS – “High-fructose corn syrup”) tem se tornado nas últimas décadas o maior fornecedor de adoçante para a indústria de bebidas leves. Nesse caso, a resina de troca iônica escolhida é a poliestirenosulfonato na forma de Ca^{2+} , com quantidade moderadamente baixa de divinilbenzeno, a qual fornece grau de ligações cruzadas suficiente para excluir di e poli-sacarídeos, dentro da qual a troca de ligantes pode acontecer para a água de hidratação dos contra-íons Ca^{2+} com o grupo hidroxila do monossacarídeo. A diferença na estrutura da frutose e glicose resulta na troca preferencial, e conseqüente retardo na coluna em relação à glicose³⁵.

A maioria dos sucos de frutas cítricas pode amargar devido à presença de derivados de triterpenos, como a limonina; e glicosídeos flavonóides, como a naringina. Resinas de troca aniônica fracamente básicas podem ser utilizadas para adsorver esses compostos e reduzir a acidez³⁶.

A resina de troca iônica também tem aplicação como dessecante de solventes orgânicos, de maneira similar ao uso da sílica gel e das peneiras moleculares. A vantagem da resina de troca iônica é de ser mais facilmente regenerada em baixas temperaturas (135 – 148 °C) em relação aos outros dessecantes (204 – 315 °C). As resinas trocadoras de cátions fortemente ácidas na forma de sódio, baseadas no copolímero de estireno-divinilbenzeno e funcionalizadas por sulfonação são utilizadas para tal aplicação. Dessa forma, os íons sódio são trocados pelos íons H^+ da água. Na Figura 2 um equipamento típico de dessecação é ilustrado³⁷.

Para aplicação farmacêutica, as resinas de troca iônica vêm sendo utilizadas desde a década de 50, após confirmações de segurança e efetividade como excipiente³. Hoje em dia, as resinas de troca iônica são usadas em muitas

formulações farmacêuticas para: liberação controlada^{1,3,4,5,6,7,8}; mascarar sabor^{1,3,6,10,11}; eliminar polimorfismos^{1,3} e deliquescência^{1,3,9}; melhorar dissolução de fármacos pouco solúveis^{1,3} e conferir estabilidade^{1,3}. A resina de troca aniônica colestiramina também é utilizada como princípio ativo de medicamentos utilizados na terapêutica de redução do colesterol¹⁸.

Figura 2 – Equipamento dessecante típico³⁷.

2.1.4. Resinas de troca iônica

Resinas de troca iônica são materiais poliméricos de alto peso molecular que contêm grupos ionizáveis distribuídos regularmente ao longo da estrutura do polímero¹. Trata-se de um esqueleto polimérico, que se mantém rígido graças às ligações cruzadas entre a cadeia de polímero e suas vizinhanças²⁹.

Geralmente, são insolúveis em ácidos, bases, sais concentrados, solventes orgânicos e água; resistentes à oxirredução e à radiação. Contêm íons ativos, ou contra-íons, que permutarão reversivelmente de posição com outros íons de uma solução, sem apresentar modificação física apreciável no material^{29,38}.

O comportamento químico da resina de troca iônica é determinado pela natureza dos grupos funcionais que estão ligados ao esqueleto polimérico. Assim, o processo de troca iônica pode ser catiônico ou aniônico e as resinas trocadoras de íons usadas nesse processo são chamadas de resina de troca catiônica e resinas de troca aniônica, respectivamente. A resina de troca catiônica é constituída por uma rede polimérica aniônica, compensada por cátions ativos que podem ser trocados com outros cátions presentes em uma solução (o contra-íon catiônico pode ser trocado com os cátions da solução), enquanto uma resina de troca aniônica é constituída por uma rede polimérica catiônica, compensada por ânions ativos que podem ser trocados com outros ânions presentes em uma solução (o contra-íon aniônico pode ser trocado com os ânions da solução)³⁸. Além disso, as resinas de troca iônica ainda são subdivididas quanto à sua dissociação em forte e fraca. Os termos se referem à teoria de Arrhenius em relação à constante de dissociação dos grupos funcionais^{1,22}. Resinas de troca iônica forte dissociam-se completamente em qualquer valor de pH. Entretanto, diferentemente dos eletrólitos fortes convencionais, a dissociação do grupo funcional não pode ser detectada na solução a menos que ocorra troca iônica provocada pela presença de outros contra-íons²². Os sítios ativos mais comuns para as resinas trocadoras de cátions são o grupo ácido sulfônico ($-\text{SO}_3^-\text{H}^+$), um ácido forte, e o grupo carboxílico ($-\text{COO}^-\text{H}^+$), um ácido fraco. Trocadores aniônicos contêm grupos amina terciárias ($-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{OH}^-$) ou grupos de aminas primárias ($-\text{NH}_3^+\text{OH}^-$). O primeiro é uma base forte e o segundo, uma base fraca.

As resinas de troca aniônica fortemente básicas podem ser classificadas em dois tipos: i) a resina tipo 1 é um produto amônio quaternário resultado da reação da trimetilamina com o copolímero de estireno-divinilbenzeno depois de uma reação de

clorometilação. ii) a resina tipo 2 é obtida pela reação do copolímero estireno-divinilbenzeno com dimetiletanolamina³⁹. Na resina tipo 1 o grupo funcional é mais fortemente básico, em relação à resina tipo 2. Entretanto, a eficiência da regeneração é consideravelmente maior na resina tipo 2. A estabilidade química da resina tipo 1 é maior, sendo preferível para se trabalhar em altas temperaturas³⁹.

2.1.4.1. Síntese das resinas de troca iônica

Reações de policondensação e polimerização são utilizadas para a síntese da matriz da resina de troca iônica. Resinas sintetizadas através de reações de polimerização são quimicamente e termicamente mais estáveis que as resinas sintetizadas através de reações de policondensação²².

Um trocador iônico estireno-divinilbenzeno convencional é referido como tipo gel e é preparado pela co-polimerização de estireno e divinilbenzeno. Nesses sistemas a porosidade é inversamente proporcional ao grau de ligações cruzadas de divinilbenzeno e exibem microporosidade, com diâmetro de poro entre 10-15 Å³⁹.

Resinas típicas são normalmente preparadas em duas etapas: i) a primeira etapa consiste na síntese do copolímero de estireno-divinilbenzeno por meio de polimerização em suspensão. ii) a segunda etapa consiste na funcionalização da resina.⁴⁰ Na Figura 3 é apresentada a reação de copolimerização de estireno e divinilbenzeno para a síntese de uma resina de troca iônica típica. Os asteriscos (*) na matriz de estireno e divinilbenzeno indicam os locais para posterior introdução dos grupos funcionais.

A estrutura e a porosidade das resinas de troca iônica são determinadas principalmente pelas condições de polimerização³⁹. A porosidade determina o tamanho das moléculas ou íons que podem entrar em uma estrutura específica bem como a taxa de difusão e troca³⁹. É produzida com adição de diluentes inertes à

mistura monomérica, que ao serem removidos após o término da polimerização, liberam os poros. As características texturais, como volume de poros, distribuição de tamanhos de poros e área específica dependem do tipo e concentração dos diluentes, bem como do grau de ligações cruzadas⁴⁰.

Figura 3 - Copolimerização do estireno e divinilbenzeno.

Resinas de troca catiônica fracamente ácida são preparadas pela copolimerização do ácido acrílico ou meta-acrílico e divinilbenzeno em suspensão seguida de hidrólise para produzir o grupo funcional³⁹, conforme ilustra a Figura 4.

Figura 4 - Síntese da resina de troca catiônica fracamente ácida.

O polímero de estireno-divinilbenzeno pode ser sulfonado para formar a resina de troca catiônica fortemente ácida (Figura 5).

Figura 5 - Síntese da resina de troca catiônica fortemente ácida.

A resina de troca aniônica tipo 1 é preparada pela clorometilação dos anéis benzênicos do copolímero de estireno-divinilbenzeno (reação com clorometoximetano), seguida de reação com amina terciária (Figura 6).

Figura 6 - Síntese da resina aniônica tipo 1.

2.1.4.2. Propriedades físico-químicas das resinas de troca iônica

Em geral, os tipos mais comuns de resinas de troca iônica possuem coloração amarelada, entretanto outras cores também são relatadas²⁹. Consistem de gotas esféricas com tamanho de partículas que podem variar entre 0,5 mm e 1,2 mm². Partículas grossas (50 a 100 mesh) são usualmente operadas em modo de lote³⁸, na qual certa quantidade da resina é agitada com a solução². Partículas finas (200 a 400 mesh) são geralmente utilizadas em separações cromatográficas, na qual as partículas estão contidas em uma coluna e a fase móvel passa através da fase estacionária³⁸.

As propriedades físicas como grau de intumescimento e solubilidade são, em grande parte, determinadas pela densidade das ligações cruzadas, além da natureza dos contra-íons^{2,29}.

A resina de troca iônica não apresenta porosidade apreciável quando seca³⁸. No entanto, quando em contato com solvente adequado, o grupo funcional sofre solvatação, causa intumescimento e formação de uma estrutura gelificada³⁸. A característica de intumescimento é um processo reversível e no equilíbrio há uma equivalência entre a pressão osmótica atribuída à solvatação dos grupos funcionais e a força elástica da matriz de hidrocarboneto³⁸. Pisal *et al.*⁴¹ constataram tal influência do grau de intumescimento na capacidade de troca de íons ciprofloxacina com a resina Indion-234 (resina de troca iônica constituída por uma matriz poliacrílica, com grupo funcional carboxilato, na forma potássica). Para isso, testes de capacidade de troca foram realizados na resina seca e na resina úmida, após períodos de tempo crescentes da resina em contato com a água. Foi verificado que o aumento do grau de hidratação da resina ocasiona aumento da capacidade de troca até o alcance do equilíbrio⁴¹.

O grau de intumescimento é limitado pela quantidade de grupos funcionais hidrofílicos anexados à matriz de polímero e ao grau de ligações cruzadas de divinilbenzeno presente na resina^{29,38}. Em geral, o grau de ligações cruzadas determina a extensão do inchamento. Em resinas em que o grau de ligações cruzadas é pequeno, as cadeias de hidrocarbonetos são mais facilmente esticadas e o inchamento é maior, logo a resina troca íons menores mais rapidamente e permite a troca de íons relativamente grandes³⁸. Não se pode medir diretamente o grau dessas ligações, mas normalmente é expressa como a percentagem molar do agente de reticulação (divinilbenzeno, por exemplo) na mistura polimerizada²⁹. A quantidade de divinilbenzeno pode variar entre 1 % e 16 % em resinas comerciais³⁸.

As resinas de troca iônica são em sua maioria microporosas, entretanto, é possível controlar a porosidade durante a polimerização de modo a obter resinas

macroporosas. Essas resinas são também referidas como macroreticulares ou resinas de poro fixo e têm tamanho de poros consideravelmente maiores que as resinas tipo gel, com diâmetros de cerca de 100 Å e área superficial maior que 500 m².g⁻¹. Possuem alta densidade de ligações cruzadas e sofrem pequenas mudanças de volume devido à hidratação³⁹. São mais resistentes à oxidação e ao choque osmótico em relação às microporosas. Entretanto têm limitação econômica devido à baixa capacidade e alto custo de regeneração^{22,42}.

No mecanismo de troca iônica, para cada íon removido da solução pelo trocador, um íon equivalente de mesma carga deve ser liberado. Nesse caso, a capacidade de troca da resina é uma constante que não está relacionada à natureza dos íons que entram e saem, mas é diretamente proporcional à mudança da carga elétrica fixa da matriz de resina³⁸.

As capacidades das resinas trocadoras de íons fracamente ácidas e fracamente básicas são funções do pH. As primeiras atingem valores moderadamente constantes em pH acima de 9, e as segundas, em pH abaixo de 5²⁹.

2.1.4.3. Estabilidade das resinas de troca iônica

Existem evidências, em níveis inferiores aos sub-microanalíticos, da solubilidade de resinas de troca iônica, através da liberação de produtos de degradação na forma de monômeros e copolímeros²².

Agentes oxidantes fortes, tais como ácido nítrico e ácido crômico, e raios gama degradam resinas de troca iônica^{38,39}. Degradações mais lentas ocorrem com oxigênio e cloreto quando induzidas cataliticamente. Por isso, a presença de metais como: ferro, manganês e cobre deve ser minimizada na solução oxidante³⁹.

Em pirólise extrema, a cerca de 600°C, resinas estireno-divinilbenzeno sulfônicas na forma ácida (ou protônica) produzem dióxido de enxofre, vários hidrocarbonetos aromáticos e resíduos carbonáceos, enquanto que trocadores aniônicos fortemente básicos na forma de hidróxido decompõem-se em óxidos de nitrogênio, ácido clorídrico, ácido cianídrico, além de vários compostos aromáticos²².

O limite térmico é imposto pela força das ligações carbono-nitrogênio, no caso das resinas aniônicas. Esta força é mais estável em baixos valores de pH³⁹. Resinas do tipo amônio quaternário na forma de hidróxido sofrem decomposição à cerca de 50 °C³⁸.

A estabilidade das resinas catiônicas também é dependente do pH e a estabilidade para hidrólise da ligação carbono-enxofre diminui em baixos valores de pH³⁹. Resinas sulfônicas na forma ácida reagem com água à cerca de 150 °C formando ácido sulfúrico³⁸.

2.1.4.4. Caracterização de resinas de troca iônica

Para uma completa avaliação do desempenho de uma resina de troca iônica é necessário caracterizar as propriedades químicas e físicas do material⁴², tais como: recuperação de água, capacidade de troca, distribuição de tamanho de partículas, porosidade e estabilidade térmica^{22,28,42}.

Uma amostra de resina úmida contém água dentro das partículas e também entre elas. A medida do volume do vazio é a quantidade de água intersticial. A recuperação da água, expressa através da massa de água adquirida por 1 grama da resina seca, mede a água dentro das partículas e é uma das características fundamentais das resinas de troca iônica, variando inversamente com a densidade das ligações cruzadas²².

A capacidade de troca iônica refere-se ao número de sítios disponíveis para troca por unidade de peso do material³⁸. É normalmente determinada depois da conversão da resina em uma dada forma iônica³⁹, geralmente H^+ para trocadores de cátions e Cl^- para trocadores de ânions^{29,38}. Os íons são quimicamente removidos de uma quantidade medida da resina e quantitativamente determinados na solução por métodos analíticos convencionais³⁹. A capacidade de troca pode ser expressa em relação à massa seca, massa úmida ou volume úmido e a unidade, usualmente, expressa em miliequivalentes por grama da resina seca, miliequivalentes por grama da resina úmida ou miliequivalentes por unidade de volume da resina inchada em água.

Dentre os principais parâmetros utilizados na caracterização da estrutura porosa citam-se: tamanho de partícula, área específica, tamanho e volume de poros e densidade⁴³. O tamanho de partícula e a distribuição de tamanho de partículas podem ser determinados por uma variedade de técnicas, tais como: peneiramento, microscopia, difração a laser, contador Coulter, entre outros. Entretanto, o método mais rápido e convencional para a análise de partículas maiores que $50\ \mu m$ é o peneiramento. A análise por peneiramento pode ser realizada tanto a seco como a úmido e envolve a passagem do material através de uma malha de aberturas de tamanho padrão. A distribuição de tamanho de partículas é então, expressa como a percentagem de massa retida em uma série de peneiras padrão de tamanhos decrescentes e a percentagem de partículas que passam através da malha²². O efeito Coulter foi desenvolvido inicialmente para a contagem de células sanguíneas. Atualmente, também tem sido aplicado na determinação de tamanho de partículas de especialidades farmacêuticas e resinas de troca iônica⁴⁴. O sistema consta de dois eletrodos situados em dois compartimentos contendo solução condutora que

estão comunicados por um pequeno orifício (Figura 7). Entre os dois eletrodos há uma diferença constante de potencial. Mediante uma bomba de vácuo ou outro mecanismo, ocorre a passagem das partículas em suspensão pelo orifício. Quando uma partícula passa através do orifício, desloca um volume da solução condutora igual ao volume da partícula, provocando um pulso de resistência entre os dois eletrodos. Assim, o número de pulsos elétricos indica a quantidade de partículas que passam através do orifício e a intensidade do pulso é proporcional ao volume das partículas.

Figura 7 - Sistema Coulter para determinação de tamanho de partículas⁴⁵.

A utilização da difratometria laser também é uma interessante ferramenta para a determinação do tamanho e distribuição de partículas de resinas de troca iônica.⁴⁶ A técnica baseia-se no princípio de que as partículas, ao passarem por um feixe de laser provocam um espalhamento da luz em um ângulo que é diretamente proporcional ao seu tamanho. A intensidade do espalhamento também é dependente do tamanho da partícula, diminuindo com seu volume. Assim, partículas grandes espalham a luz em ângulos estreitos e com maior intensidade (Figura 8a),

enquanto que partículas pequenas espalham a luz em ângulos amplos, mas com menor intensidade (Figura 8b).^{47,48}

Figura 8 – Princípio do método de difração à laser para determinação de tamanho de partículas⁴⁷.

Um dos métodos mais comuns para a determinação da área específica de um sólido se baseia na determinação da quantidade de um adsorbato necessária para recobrir com uma monocamada a superfície de um adsorvente. Normalmente, gases são utilizados para esse fim. Nesse caso, a quantidade de gás adsorvida é função da interação entre o gás e o sólido sendo, portanto, dependente da natureza dessas espécies. A construção de uma isoterma é de fundamental importância para a obtenção de informações relacionadas à adsorção, pois mostra a relação entre a quantidade de matéria do gás em mol adsorvida ou dessorvida por um sólido, indicando seu tipo de porosidade. Sendo assim, verifica-se que o tipo de isoterma é função do efeito do tamanho do poro sobre o fenômeno de adsorção. Vários métodos foram desenvolvidos com base em modelos empíricos e teóricos. A equação de BET (Brunauer-Emmet-Teller), por exemplo, foi desenvolvida para relacionar valores obtidos da isoterma de adsorção com a área específica de um sólido. Brunauer, um de seus autores, além de outros pesquisadores como: McMillan-Teller, Frenkel-Halsey-Hill e Everett desenvolveram equações baseadas na equação de BET, na tentativa de ampliar a faixa de valores de pressões relativas;

uma vez que a equação de BET⁴³ só é obedecida para a maioria dos sistemas adsorvente/adsorvato, na faixa de valores de pressão relativa entre 0,05 e 0,35.

A distribuição de tamanho de poros pode ser determinada por diversos métodos, dentre eles: microscopia eletrônica, absorção de raios gama, picnometria com hélio, adsorção de gases e intrusão de mercúrio⁴³. No entanto, para resinas de troca iônica estireno-divinilbenzeno, tem-se utilizado a adsorção de nitrogênio à -195 °C e a porosimetria de mercúrio⁴⁹.

A distribuição de tamanhos ou de volumes de poros em função do diâmetro de poro pode ser calculada em baixas pressões relativas (menores que a unidade), nas quais os poros são preenchidos com um líquido proveniente da condensação de um gás (condensação capilar). O processo de evaporação do líquido também pode ser utilizado para essa finalidade. A equação de Kelvin relaciona matematicamente essa função. Nesta técnica, a curva de dessorção é preferível para o cálculo do tamanho dos poros, pois é independente do filme adsorvente que se forma nas paredes do material sólido, necessário para a condensação do vapor em uma pressão abaixo de sua pressão de saturação. Normalmente, o valor mínimo de diâmetro onde ocorre a condensação capilar está em torno de 10 Å e o limite máximo é da ordem de 250 Å (região de mesoporosidade)⁴³.

A porosimetria de mercúrio é normalmente utilizada para a medida de poros de adsorventes inorgânicos rígidos, mas também têm sido aplicadas para materiais poliméricos porosos relativamente frágeis. O método baseia-se no comportamento do mercúrio na superfície de um sólido. Devido à sua alta tensão superficial, o mercúrio só penetra nos poros dos materiais com aplicação de pressão, que será tão mais alta quanto menor for o tamanho do poro⁴³.

A distribuição de tamanho de poros pode ser obtida pela medida do volume de mercúrio penetrado a uma dada pressão, através da diferença no nível de mercúrio em contato com o fluido que exerce a pressão⁴³; e representada pelas funções de distribuição dV/dr , $dV/d\log r$ ou $dV/d\ln r$ em função do raio do poro, na qual dV é a variação de volume de poros quando o raio de um poro varia de r a $r - dr$.

A porosidade de resinas em estado seco é bastante diferente de quando o material apresenta-se intumescido pelo solvente⁴³; e ao contrário das técnicas de adsorção de nitrogênio e intrusão de mercúrio, a técnica de cromatografia de exclusão de tamanho invertida avalia os poros na forma máxima de intumescimento.⁵⁰ Para a caracterização da estrutura porosa, a resina sob análise é inchada em clorofórmio e empacotada em uma coluna. Soluções diluídas de padrões de poliestireno de peso molecular conhecido são injetadas e os volumes de retenção de cada padrão determinados. Da curva de calibração do volume de retenção em função do peso molecular do poliestireno, podem ser determinados os novelos de poliestireno excluídos dos poros da fase da resina. Nesse caso, a distribuição de tamanho de poros pode ser obtida pelo gráfico da diferenciação da distribuição do poliestireno na fase da resina (K_d) em função dos diâmetros dos novelos de poliestireno, considerando a distribuição do poliestireno na fase da resina igual a 1 para moléculas de tolueno e acetona e igual a 0 para novelos de poliestireno excluídos. Esse gráfico apresenta a distribuição de K_d , ao invés do tamanho do poro. Dessa forma, há necessidade de relacionar o tamanho do poro com o diâmetro do novelo de polímero que pode entrar no poro. Alguns autores sugerem que essa relação é da ordem de 2 - 2,5. No entanto, funções matemáticas derivadas do esquema de Gorbunov, baseado na apresentação de K_d como uma

função da razão do raio do giro do novelo e o raio do poro, permitem o cálculo do tamanho do poro na máxima distribuição de volume do poro e distribuição da superfície do poro, bem como o parâmetro de polidispersidade, que caracteriza a largura da dispersão⁵¹.

Anterior à etapa de desenvolvimento é necessário o conhecimento do comportamento térmico e das propriedades físico-químicas dos materiais. Estudos de estabilidade e de decomposição de uma amostra são freqüentemente realizados utilizando a termogravimetria. A técnica é baseada na determinação das variações de massa resultantes de transformações provocadas pelo aquecimento de um material, em função do tempo ou temperatura.⁵²

2.1.4.5. Resina colestiramina

A colestiramina é uma resina de troca aniônica fortemente básica, na forma de cloreto, consistindo de copolímero de estireno-divinilbenzeno com grupo funcional amônio quaternário. Na Figura 9 é apresentada a estrutura da resina colestiramina.

Figura 9 - Estrutura química da resina colestiramina.

A resina colestiramina vem sendo utilizada como princípio ativo desde 1960 e até meados de 1980, juntamente com o colestipol, foi um dos principais fármacos

para a terapêutica da redução do colesterol. Hoje a colestiramina é utilizada em situações especiais e como terapia adjuvante quando a redução de LDL-c ("low density lipoprotein cholesterol") não é satisfatória com os tratamentos atuais. Está farmacologicamente classificada como seqüestrante de ácidos biliares. Resistente às enzimas digestivas, a resina é capaz de unir-se aos ácidos biliares. Essa ligação com os ácidos biliares e sua posterior eliminação nas fezes, interrompendo sua circulação entero-hepática, reduz a absorção de ácido biliar no íleo. O fígado, depletado de bile, já que a excreção fecal pode aumentar de três a 15 vezes, sintetiza uma maior quantidade de reservas hepáticas de colesterol. Como o colesterol é convertido em ácidos biliares em taxas elevadas, sua concentração diminui dentro dos hepatócitos.⁵³

A colestiramina também tem sido utilizada como excipiente para liberação modificada de fármacos, sendo utilizada tanto misturada fisicamente na matriz quanto na forma de resinato.

Sriwongjanya e Bodmeier⁵⁴ incorporaram colestiramina em matriz de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e verificaram que o fármaco liberado dos comprimidos de HPMC contendo resinato foi significativamente menor em relação ao fármaco liberado da matriz sem resina. E ainda, uma mistura física com a resina de troca iônica resultou em quase a mesma liberação quanto a matriz contendo o resinato do fármaco.

A Farmacopéia Americana²⁰ especifica os seguintes ensaios para avaliação da qualidade em resina colestiramina: identificação (absorção no infravermelho), pH em suspensão aquosa, resíduo de incineração, perda por secagem, limites de metais pesados, aminas quaternárias dializáveis, impurezas orgânicas voláteis, quantidade de cloreto e capacidade de troca

A farmacopéia britânica²¹ também apresenta especificações para a resina colestiramina e os seguintes ensaios são indicados: capacidade de troca, conteúdo de água, conteúdo de cloreto, limite de metais pesados, cinzas sulfatadas, estireno residual, aminas quaternárias dializáveis, pH, identificação (absorção no infravermelho) e impurezas.

Algumas resinas colestiraminas oferecidas no comércio estão reunidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Resinas colestiraminas disponíveis no mercado

Fabricante	Especificação
Rohm & Haas	AP 143
Purolite	A-430 MR
Indion	454
Dow	Dowex 1X2

2.2. RESINATO

O termo “resinato” é usado para descrever a interação formada entre um fármaco e uma resina de troca iônica. O termo é apropriado, pois o mecanismo resulta em formação de sal; e o resinato pode ser considerado como um sal formado do fármaco em que o contra-íon é um íon polimérico.

2.2.1. Aplicação dos resinatos

Os resinatos podem ser utilizados para diversas finalidades: modificar a liberação do fármaco^{1,3,4,5,6,7,8}, eliminar polimorfismos^{1,3} e deliquescência^{1,3,9}; mascarar sabor desagradável^{1,3,6,10,11}; melhorar a dissolução de fármacos pouco solúveis^{1,3} e a estabilidade^{1,3}.

O maior campo de aplicação para os resinatos é a liberação lenta ou controlada de fármacos¹⁹. Isso porque devido às suas propriedades, previne o risco de liberação inesperada de alta quantidade de fármaco (“dose dumping”) e permite uma liberação mais uniforme².

O polimorfismo é a propriedade que certas substâncias apresentam de cristalizar sob distintas formas cristalinas, quimicamente idênticas, mas com diferentes propriedades físicas, como ponto de fusão e ebulição. Tal fato pode ser resultado do uso de diferentes solventes e temperaturas nos processos de síntese e purificação do fármaco. A existência de polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade, na estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica.⁵⁵ A associação da resina de troca iônica ao fármaco é um meio de solucionar esse problema, pois o fármaco resinado é um sólido amorfo que não pode cristalizar nem formar hidratos e sua liberação independe da forma do cristal que foi usado³.

A deliquescência é a propriedade que um sal higroscópico pode exibir de absorver água da atmosfera em quantidade suficiente para se formar uma solução concentrada do sal. A deliquescência não é um problema comum, mas de difícil solução. Entretanto, o resinato de um fármaco deliquescente não é deliquescente, dispensando equipamentos especializados e permitindo a utilização de formas farmacêuticas típicas³.

O sabor é um importante parâmetro na administração de fármacos oralmente. Mascaram o sabor indesejável característico de muitos fármacos é um dos importantes problemas de formuladores farmacêuticos, pois a administração oral de fármacos amargos com suficiente grau de palatabilidade é a chave da questão para a manutenção do cuidado com a saúde¹⁰. Muitas substâncias ativas farmacêuticas

são apresentadas para administração oral na forma de comprimidos, pílula, cápsula ou pó. No entanto, para pacientes pediátricos e geriátricos e para pacientes que têm desordem no sistema nervoso central, engolir tais formas de dosagem pode ser muito difícil ou impossível. Estima-se que 35 % a 50 % da população encontram dificuldade para engolir essas formas de dosagem.⁵⁶

Muitos fármacos são hidrofóbicos e conseqüentemente pouco solúveis em água. A hidrofobicidade pode ser resultado não somente de uma baixa solubilidade, mas também de uma lenta taxa de dissolução e pode incorrer em muito pouco e/ou variável biodisponibilidade.⁵⁷ A taxa de liberação de um fármaco pouco solúvel, na forma resinada, pode ser bem mais rápida em relação ao fármaco puro³.

A estabilidade de certas preparações farmacêuticas pode ser afetada pelas condições ambientais, tais como: umidade, luz, pH, temperatura, entre outras. A forma resinada do fármaco é normalmente mais estável que o fármaco original e propicia uma forma de prolongar sua estabilidade³.

Alguns fármacos em combinação com resinas de troca iônica são mencionados na literatura. O dextrometorfano, por exemplo, é um composto amínico, que possui sabor desagradável e curto tempo de meia-vida.⁵⁸ Combinado com resina de troca catiônica reduz o sabor desagradável em forma farmacêutica líquida e prolonga sua liberação^{6,58}. Com os mesmos objetivos, foram realizados estudos de produção simultânea de resinato de dextrometorfano e difenidramina⁷.

A determinação do tempo de equilíbrio para reações de formação do resinato foi realizada para os fármacos dexanfetamina, salbutamol e metil homatropina para desenvolvimento de formulações de liberação prolongada⁴.

Estudos relacionados às propriedades dos resinatos de morfina também já foram publicados⁵. Sua aplicação para liberação controlada resulta em melhor

qualidade de vida para pacientes com câncer, devido à menor frequência entre doses para causar analgesia⁵.

O valproato de sódio, um psicoativo para estabilização do humor, apresenta a propriedade de deliquescência. Em experimentos com o fármaco, Hughes³ verificou que mesmo sob severas condições, o resinato permaneceu no estado sólido. Além disso, observou que a quantidade de água absorvida diminui com o aumento de valproato na resina.

Até mesmo moléculas não-ionizáveis, como o anti-helmíntico praziquantel, já foram associadas a resinas trocadoras de íons. Resinas de troca aniônica ou catiônica foram utilizadas para produzir o resinato. A forma oral do praziquantel tem sabor amargo e no mínimo um a cada vinte animais apresenta náusea com sua administração.⁵⁹

Os antibióticos quinolônicos são amplamente utilizados no tratamento de infecções comuns. Atualmente essa classe de fármaco é administrada como comprimidos ou cápsulas. Devido ao sabor extremamente amargo, resinatos de compostos quinolônicos também foram desenvolvidos.⁶⁰

A aplicação dos resinatos para o gerenciamento de animais selvagens também tem sido relatada na literatura. Resinatos de levamisol, para utilização como agente de aversão condicionada de sabor, foram preparados utilizando as resinas trocadoras Amberlite IRP-64 (resina trocadora de cátions fracamente ácida) e IRP-69 (resina trocadora de cátions fortemente ácida). O estudo mostrou que o sabor do levamisol pôde ser mascarado através da formação de um resinato usando Amberlite IRP-64 em iscas de biscoito. No entanto, em iscas de carne contendo água o resinato não se mostrou tão eficiente. O resinato formado pela resina

Amberlite IRP-69 apesar de quase não liberar levamisol em água, apresentou uma liberação muito lenta em meio ácido, reduzindo a sua eficácia⁸.

A indometacina, um fármaco pouco solúvel farmacologicamente classificado como antiinflamatório não-esteróide, foi associada à resina de troca iônica com a finalidade de aumentar sua dissolução nos fluidos biológicos. Foi verificado que a agitação de um excesso de indometacina em fluido simulado gástrico por três dias alcançou a concentração de apenas 1 mg.L⁻¹, enquanto que o resinato de indometacina no mesmo fluido resultou em uma solução saturada em 30 minutos³.

Os resinatos também podem ser usados para aumentar a estabilidade de um fármaco, como nos caso da vitamina B₁₂ e da nicotina. A vitamina B₁₂ apresenta um tempo de meia vida de poucos meses, mas sua forma resinada é estável por mais de 2 anos. A nicotina descolore rapidamente quando exposta ao ar e à luz, o que não acontece com a forma resinada³.

2.2.2. Preparação dos resinatos

A obtenção do resinato a partir da resina de troca iônica normalmente envolve os seguintes passos: purificação da resina, troca da forma iônica e preparação do resinato.

O processo de purificação da resina consiste na remoção de todas as impurezas através de lavagens com solventes orgânicos como etanol absoluto, mistura hidroalcoólica e isopropanol, seguida de lavagem com água purificada².

A mudança da forma iônica da resina pode ser necessária para converter uma resina de uma forma em outra, se esta não apresenta o contra-íon desejado².

A preparação do resinato é, geralmente, feita por duas técnicas: batelada e coluna. Na preparação em batelada, quantidade especificada de resina de troca

iônica é agitada com solução do fármaco até que o equilíbrio seja estabelecido, após pré-tratamento adequado. Na preparação em coluna, o resinato é formado pela percolação de solução concentrada do fármaco através de uma coluna recheada com a resina até que a concentração do efluente seja a mesma do eluente².

Poucas publicações tratam da comparação entres os métodos em coluna e em batelada¹⁹. Pisal *et al.*⁴¹ prepararam resinato de ciprofloxacina por essas duas técnicas. A eficiência obtida para ambas foi comparável, mas o processo em batelada demonstrou-se mais simples e rápido.

2.2.3. Caracterização dos resinatos

Os resinatos, diferentemente dos polímeros, não podem ser caracterizados pelo peso molecular. Isso porque o agente das ligações cruzadas no processo de polimerização os torna insolúveis, resultando em um polímero de estrutura tri-dimensional em que uma única partícula é efetivamente uma molécula única e então o peso molecular é definido pelo tamanho da partícula. Dessa forma, as técnicas típicas como: cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência, espectrometria de massa e ponto de fusão não devem ser usadas para caracterizar os resinatos¹.

Duas técnicas não destrutivas podem ser usadas, mas com limitações: a absorção no infravermelho e a ressonância magnética nuclear. A técnica de absorção no infravermelho pode ser usada, com reservas, para fins quantitativos e a ressonância magnética nuclear pode ter baixa sensibilidade para determinações quantitativas¹.

O método quantitativo consiste em deslocar o fármaco do resinato para a solução e a quantidade deslocada é quantificada por técnicas usuais. No entanto,

essa técnica requer a utilização de um padrão e um procedimento para deslocar o fármaco. Para uma quantificação adequada, é necessário deslocar quantidades maiores que 95 %. Sendo assim, a otimização das condições para deslocamento do fármaco da resina é necessária¹.

2.2.4. Liberação do fármaco a partir do resinato no organismo

A concentração e o pH do local de liberação são de fundamental importância na liberação do fármaco imobilizado no resinato, pois o mecanismo que define afinidade do contra-íon é competitivo. Assim, quando o resinato alcança o estômago, a abundante presença de íons Cl^- e H^+ resulta na liberação do fármaco². A resina de troca iônica desprovida de fármaco é então eliminada do local de liberação ou biodegradada².

Na Figura 10 é ilustrado o processo de formação e liberação do resinato e os respectivos fatores que afetam a eficácia terapêutica em cada etapa. O círculo e a letra R representam a resina de troca aniônica e A^- o contra-íon associado. D^- representa o fármaco ionizado e B^+ o cátion associado a ele. Os íons H^+ e Cl^- representam o ácido clorídrico liberado pelo estômago. Os íons dentro e fora da resina representam os íons no interior da estrutura e adsorvidos na superfície da resina, respectivamente.

Figura 10 - Processo de troca iônica na liberação do fármaco no organismo: fatores que afetam a eficácia terapêutica.

2.3. DICLOFENACO

O diclofenaco é um anti-inflamatório não-esteróide, derivado do ácido fenilacético que apresenta potente ação analgésica, antiinflamatória e antipirética^{12,13}. É substancialmente mais potente que a indometacina, naproxeno ou outros agentes.⁶¹

Foi desenvolvido baseado em precursores como fenilbutazona, ácido mefenâmico e indometacina, por apresentar três características semelhantes: todos são ácidos fracos, com constante de dissociação entre 4 e 5; possuem dois anéis aromáticos torcidos entre si e expressam graus de lipossolubilidade relativamente similares, através dos coeficientes de partição n-octanol/água em pH 7,4¹².

A principal atividade dos fármacos anti-inflamatórios, tanto esteróides como não esteróides, está associada aos seus efeitos inibitórios em diversos pontos do metabolismo do ácido araquidônico, que desempenha um papel fundamental na mediação do processo inflamatório e origem da febre e da dor. O diclofenaco, nas suas diferentes apresentações, é um potente inibidor competitivo da ciclooxygenase e causa uma acentuada redução na formação das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanas. Recentemente constatou-se que o diclofenaco apresenta um duplo mecanismo de ação, inibindo, não apenas a síntese das prostaglandinas, como também a formação dos leucotrienos.⁶²

A utilização desse fármaco no tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante foi aprovada a partir de 1988, pela Food and Drug Administration (FDA), muito embora já estivesse sendo comercializado no Japão desde 1974¹².

O diclofenaco é contra-indicado para pacientes que possuam úlcera gástrica ou intestinal; hipersensibilidade conhecida; em pacientes nos quais crises de asma, urticária, rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros fármacos com atividade inibidora de prostaglandina sintetase⁶².

2.3.1. Farmacoepidemiologia

Os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais (AA) estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados por adultos e crianças.⁶³

Os AA mais utilizados em crianças no Brasil são a aspirina e a dipirona, entretanto, nos últimos anos, diversos antiinflamatórios ainda não liberados pelo FDA para uso em crianças, vêm sendo cada vez mais utilizados com e sem prescrição médica.⁶⁴

No Brasil, o diclofenaco é indicado para adultos e crianças com idade superior a 14 anos para o tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas: estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos; dor e inflamação no pós-operatório; condições dolorosas e/ou inflamatórias em ginecologia; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não-articular; tratamento da dor, da inflamação e da febre que acompanham os processos infecciosos de ouvido, nariz ou garganta. Para crianças com idade inferior, o diclofenaco é indicado somente para os casos de artrite juvenil crônica, e para tal, estão disponíveis no mercado as apresentações gotas e suspensão⁶².

Apesar de existirem poucos estudos sobre farmacoepidemiologia no Brasil, pode-se confirmar que os AA, além de serem muito utilizados em crianças menores de 7 anos, também constituem uma causa importante de intoxicação medicamentosa em pré-escolares⁶⁴. Em São Paulo, em estudo envolvendo 1.482 crianças menores de 7 anos atendidas em 15 creches da região de Pinheiros, observou-se que o grupo de substâncias com ação analgésica/antipirética ou antiinflamatória foi utilizada por 194 crianças (14,0%), constituindo 17,3% (244) do total de 1.409 medicamentos utilizados durante um período de 2 meses. Como pode ser visto na Tabela 2, o diclofenaco assume a segunda posição em utilização, correspondendo a 25% do total dos AA utilizados⁶³.

Em estudo sobre automedicação no Brasil, Arrais et al. (1997) constataram que os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais foram os medicamentos mais solicitados em farmácias de três estados (SP, CE e MG). Do total de 5.332 especialidades farmacêuticas solicitadas, os AA constituíram 22,9%. O diclofenaco foi solicitado 166 vezes, correspondendo a 1,5%, assumindo a terceira posição no ranking dos medicamentos mais solicitados⁶³.

Tabela 2 - Distribuição dos medicamentos com ação analgésica/antitérmica utilizados por crianças atendidas em creches, de acordo com o tipo de fármaco utilizado

Fármaco	Analgésicos/Antitérmicos/Antiinflamatórios	
	N	%
Dipirona	88	36,1
Diclofenaco	61	25,0
Ác. acetilsalicílico	51	20,9
Benzidamina	28	11,5
Paracetamol	8	3,3
Nimesulide	5	2,1
Piroxicam	2	0,8
Naproxeno	1	0,4
Total	244	100,0

N é o número de vezes que o fármaco foi utilizado

Em um estudo realizado na região de Campânia, Itália, Pisacane et al. (1998) verificaram que os pediatras utilizam com grande frequência os antiinflamatórios não-hormonais para o tratamento de infecções respiratórias agudas da criança. Nesse estudo, o número de prescrições de antiinflamatórios não-hormonais foi superior ao de prescrições contendo ácido acetil salicílico, dipirona ou paracetamol⁶³.

2.3.2. Aspectos físicos-químicos do diclofenaco

O nome químico do diclofenaco é [2-[(2,6-diclofenil)benzenoacetato de sódio ou potássio]. O diclofenaco de potássio apresenta peso molecular de 334,2 u e fórmula molecular $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$. O diclofenaco de sódio apresenta peso molecular de 318 u e fórmula molecular $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

A fórmula estrutural do diclofenaco em sua forma ácida está representada na Figura 11.

Figura 11 - Fórmula estrutural do diclofenaco ácido.

Na Figura 12 é ilustrada a fórmula estrutural 3D do diclofenaco ácido e suas respectivas dimensões.

Figura 12 - Fórmula estrutural 3D do diclofenaco.

A natureza do cátion ligado ao diclofenaco tem um importante papel no aspecto físico-químico do fármaco, pois resulta na variação de sua solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade e higroscopicidade⁶⁵. Na Tabela 3 são apresentadas as características físicas do diclofenaco de sódio e potássio determinadas por Fini *et al.*

Tabela 3 – Características físicas do diclofenaco

Sal de diclofenaco	Faixa de fusão (°C)	Solubilidade em água (mg.mL ⁻¹)	X (µm)	Y (µm)	Ed (%)
Sódio	283-285	9,6	133	119	87
potássio	296-298	4,7	195	168	82

x e y são as dimensões lineares da partícula do fármaco
Ed é a eficiência da dissolução

Tanto o diclofenaco de sódio quanto o diclofenaco de potássio apresentam-se sob a forma de pó cristalino, branco ou levemente amarelado, ligeiramente higroscópico, parcialmente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol e muito pouco solúvel em acetona^{66,67}.

2.3.3. Resinato de diclofenaco

Comercialmente, o resinato de diclofenaco é apresentado sob a forma de suspensão em gotas. No Cataflam®, medicamento considerado referência pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ativo se apresenta suspenso em veículo oleoso (óleo de parafina e óleo de rícino), em dosagem de 15 mg de diclofenaco de potássio por mL (aproximadamente 0,5 mg/gota)⁶².

A forma resinada do diclofenaco foi desenvolvida para mascarar o sabor desagradável do diclofenaco e permitir sua administração na forma de suspensão gotas, devido à insolubilidade do resinato no veículo no qual se encontra.

O resinato de diclofenaco também tem sido aplicado em formulações para liberação modificada. Mohamed¹⁵ comparou uma formulação desenvolvida a partir de resinato de diclofenaco com dois medicamentos disponíveis no mercado. O resinato mostrou-se constituir uma forma de liberação prolongada para o diclofenaco sódico. Hughes *et al.*¹⁶ realizaram testes de dissolução para o resinato de

diclofenaco e resinato de diclofenaco combinado com colestiramina não carregada. Utilizando o resinato de diclofenaco a curva apresentou um máximo de concentração de fármaco no meio de dissolução em 10 minutos. Para a combinação resinato de diclofenaco e colestiramina não carregada obteve uma concentração máxima de fármaco no meio de dissolução em 200 minutos.

2.3.4. Métodos para quantificação de diclofenaco em medicamentos

Muitas técnicas analíticas têm sido desenvolvidas para análise de diclofenaco sódico em medicamentos e fluidos corporais, dentre elas: espectrofotometria ultravioleta⁶⁸ e visível⁶⁹; fluorimetria⁷⁰; cromatografia gasosa^{71,72} e líquida^{73,74,75,76,77}; espectrofotometria de injeção de fluxo⁷⁸; cromatografia em fluido supercrítico⁷⁹ e eletroforese capilar^{73,80}.

Dentre os métodos citados acima, os mais simples, rápidos e sensíveis são aquele baseado na absorção de UV, por não envolver procedimentos de pré-tratamento complicados e não necessitar reagentes especiais. No entanto, esses métodos podem produzir resultados errôneos, especialmente se interferentes inesperados (produtos de degradação que absorvam no mesmo comprimento de onda) estiverem presentes⁶⁸.

O diclofenaco sódico também pode ser determinado indiretamente, por meio de formação de compostos coloridos, através da reação com substâncias tais como: azul de metileno, violeta de metileno, acetato de cobre (II), iodeto, 2,3-dicloro-5,6-dicianol, 2,4-dicloro-6-nitrofenol e cloreto férrico/2,2-bipiridina; seguida por extração ou oxidação (com KBrO₃, sulfato cérico amoniacal ou ferricianeto de potássio). A sensibilidade, precisão e exatidão desses métodos espectrofotométricos são

similares aos obtidos com métodos cromatográficos, no entanto eles são morosos e normalmente, envolvem um passo de extração com solvente⁷⁸.

Ortega-Barrales *et al.*⁷⁸ propuseram um sensor para a determinação de diclofenaco sódico em preparações farmacêuticas combinando injeção de fluxo contínuo com detecção espectrofotométrica UV em fase líquida. Tal método é baseado na retenção do analito na coluna de troca de ânions QAE A-25 e medida direta da absorbância em 281 nm. Uma série de vantagens para o método é descrita, dentre elas: redução do tempo, maior seletividade, menor consumo de reagentes, além da possibilidade de aplicação para a determinação de diclofenaco sódico em comprimidos contendo paracetamol.

Ciapina *et al.*⁶⁹ propuseram um método para a determinação de diclofenaco de sódio ou potássio em formulações farmacêuticas baseado na reação entre o diclofenaco e tetracloro p-benzoquinona (p-cloranil) em meio alcoólico. A reação foi acelerada pela irradiação da mistura reativa com energia de microondas (1100 W) durante 27 segundos, produzindo um complexo que apresenta absorção máxima em 535 nm.⁶⁹

Recentemente a eletroforese capilar tem surgido como uma poderosa ferramenta para separação de analitos. Aurora-Prado *et al.*^{73,80} utilizaram um método de eletroforese capilar para determinar diclofenaco sódico em formulações farmacêuticas. A determinação foi realizada em um capilar de sílica fundida de 28 cm X 75 mm de diâmetro interno (50 cm de comprimento total) com uma solução tampão contendo 20 mmol.L⁻¹ tetraborato de sódio em pH 9,23. A voltagem aplicada foi de 20 kV. A detecção foi realizada por absorção no UV a 276 nm. Paracetamol foi utilizado com padrão interno (60,0 mg.mL⁻¹).

Finalmente, um método não muito aplicado, mas que apresenta vantagem prática e econômica é a calorimetria exploratória diferencial (DSC). Bucci *et al.*⁸¹ desenvolveram um método para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos baseado na medida da mudança da entalpia aparente devido ao processo de sublimação do fármaco quando transformado na forma protonada. Os mesmos autores, em 2002, desenvolveram um método aplicando a calorimetria exploratória diferencial para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos dispersíveis, supositórios e injetáveis. Em comprimidos dispersíveis, o diclofenaco foi quantificado sem pré-tratamento. Para a forma farmacêutica supositório e injetável foi adicionado ácido nitriloacético para o diclofenaco sódico passar à forma protonada, termicamente ativa. Em ambos os casos, foi necessário eliminar os interferentes pela extração com cicloexano (supositório) ou pelo programa multiestágio na corrida DSC.

2.4. INTERAÇÃO ENTRE O FÁRMACO E A RESINA

A adsorção é o processo de transferência de um ou mais constituintes (adsorbatos) de uma fase fluida (adsortivo) para a superfície de uma fase sólida (adsorvente). No processo de adsorção as moléculas presentes na fase fluida são atraídas para a zona interfacial devido à existência de forças atrativas não compensadas na superfície do adsorvente⁸². A adsorção se distingue da absorção em que; a absorção implica no acúmulo da substância absorvida em todo o volume do adsorvente enquanto que na adsorção o fenômeno ocorre na superfície do adsorvente⁸³.

No processo de troca iônica, algumas interações ocorrem na superfície da partícula da resina, mas a maioria acontece no interior dos poros. Assim, para evitar

qualquer confusão, reações de troca iônica envolvendo trocadores iônicos sintéticos são referidas como processo de sorção³⁸.

Classificam-se os fenômenos adsorptivos quanto às forças responsáveis, em dois tipos: adsorção física e adsorção química. No entanto, não é fácil diferenciar entre os dois tipos de adsorção. Em certos casos, os dois tipos podem ocorrer simultaneamente⁸³.

A adsorção física (fisissorção) inclui as forças de Van der Waals (repulsão e dispersão) e interações eletrostáticas compreendendo as interações de polarização, dipolo e quadrupolo⁸². Não há alteração química das moléculas adsorvidas, e o calor de adsorção é pequeno (da mesma ordem de grandeza do calor de condensação). Nesse caso, podem se formar camadas moleculares sobrepostas, e a força de adsorção diminui à medida que o número de camadas aumenta⁸⁴.

A adsorção química (quimissorção) envolve a interação química entre o fluido adsorvido e o sólido adsorvente, conduzindo à formação de um composto químico de superfície (ou complexo de adsorção) e o calor de adsorção é da mesma ordem de grandeza dos calores de reação⁸². Neste caso uma única camada molecular adsorvida é formada e a força de adsorção diminui à medida que a extensão da superfície ocupada aumenta⁸⁴.

Na Tabela 4 são apresentadas⁸⁴ as diferenças entre adsorção física e química.

O fenômeno de troca iônica é bastante parecido com o processo de sorção química. Na sorção química, o adsorbato fica retido por uma reação química com o sólido trocador de íons⁸² (Figura 13). No entanto, na troca iônica quantidade equivalente de íons é liberada para o adsorptivo (Figura 13). Então, a relação entre o número de mols de contra-íons liberados da resina para o adsorptivo e o número de

moles do fármaco retido na resina permite distinguir e quantificar os mecanismos de sorção e troca iônica⁸⁵.

Tabela 4 – Diferenças entre adsorção física e química

Critério	Adsorção física	Adsorção química
Adsorvente	Todos os sólidos	Alguns sólidos
Adsorbato	Todos os vapores	Alguns gases
Zona de temperatura	Baixa (próx. p.e.)	Geralmente alta
Quantidade adsorvida/ unidade de massa	Alta	Baixa
Adsorção a baixa P	Baixa (próx. p.e)	Alta
Adsorção a alta P	Alta ($\rightarrow \infty$)	Ligeiro aumento
Especificidade	Baixa (toda a superfície disponível)	Alta (adsorção só em centros ativos)
Cobertura superficial	Camadas múltiplas	Monocamada
Reversibilidade	Reversível	Frequentemente irreversível
Calor de adsorção	Baixo (0,5 – 5 kcal.mol ⁻¹)	Alto (5 – 100 kcal.mol ⁻¹)
Energia de ativação	Baixa (< 1 kcal.mol ⁻¹)	Alta

Figura 13 - Diferença entre o processo de sorção química e troca iônica.

2.4.1. Cinética e equilíbrio na síntese dos resinatos

Dois aspectos físico-químicos para a avaliação do processo de sorção como unidade de operação unitária são o equilíbrio e a cinética⁸⁶. No entanto, muito pouco se menciona sobre estudos de cinética e equilíbrio de reações entre resinas de troca iônica e fármacos⁴.

As características do comportamento de sorção são geralmente inferidas em termos de cinética de sorção e isothermas de equilíbrio⁸⁷. A análise do equilíbrio é a informação fundamental e mais importante para avaliar a afinidade ou capacidade de um adsorbato por um adsorvente. Entretanto, os dados termodinâmicos podem prever somente sobre o estado final de um sistema partindo de uma situação inicial fora do equilíbrio. Sendo assim, torna-se importante determinar como a velocidade de sorção depende da concentração do adsorbato na solução e como essa velocidade é afetada pela capacidade de sorção. Além disso, por meio do estudo cinético podem ser obtidas indicações importantes a respeito do mecanismo de adsorção limitante do processo. Da análise cinética, a velocidade de sorção, a qual determina o tempo de residência necessário para a reação acontecer, pode ser estabelecida possibilitando o dimensionamento de sistemas apropriados para a síntese do resinato⁸⁶.

2.4.1.1. Equilíbrio de sorção

A reação de troca iônica pode ser representada em termos de isoterma de adsorção⁸⁸. A isoterma de adsorção descreve a relação entre a quantidade adsorvida por unidade de massa do adsorvente e a concentração do adsorbato em um volume fixo da solução em equilíbrio em uma determinada temperatura^{87,88}.

As isothermas podem apresentar-se de várias formas em função da afinidade do adsorbato pelo adsorvente, fornecendo informações importantes sobre o mecanismo de adsorção⁸³. Os diferentes perfis das isothermas podem ser observados na Figura 14.

Figura 14 - Isothermas de adsorção⁸².

Isothermas lineares passam pela origem e a quantidade adsorvida é proporcional à concentração do fluido. Isothermas convexas são favoráveis, pois grandes quantidades adsorvidas podem ser obtidas com baixas concentrações do soluto, enquanto que as isothermas côncavas são desfavoráveis⁸².

Dois tipos de classificação baseada no perfil das isothermas são comumente utilizados. A classificação de Giles *et al.*⁸⁹ e a classificação proposta por Brunauer *et al.*⁹⁰, e completada por Sing *et al.*⁹¹, aceita pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). No entanto a classificação aceita pela IUPAC é específica para o fenômeno de adsorção gás/sólido. Assim, a classificação de Giles *et al.*⁸⁹ é mais apropriada para uma descrição geral das isothermas de adsorção, especialmente quando o processo de retenção não é conhecido⁸³.

A classificação de Giles *et al.*⁸⁹ considera a inclinação inicial e a curvatura da isoterma (Figura 15). Existem quatro grupos principais: curvas de alta afinidade (H),

Langmuir (L), partição constante (C), e sigmoidal (S), cujas características principais estão sumarizadas na Tabela 5.

Figura 15 – Sistema de classificação de isotermas de adsorção proposto por Charles H. Giles, David Smith e Alan Huitson⁹².

Tabela 5 – Características das classes propostas por Giles *et al.*

Classe	Característica principal
S	Indica orientação vertical das moléculas do adsorbato sobre a superfície
L	Usualmente indica que as moléculas são adsorvidas completamente ou algumas vezes os íons são adsorvidos verticalmente, com forte atração intermolecular
H	Ocorre quando solutos são adsorvidos como micelas iônicas ou ocorre troca iônica, sendo que os íons de baixa afinidade são trocados pelos de alta afinidade
C	A curva é linear e ocorre quando o soluto penetra no poro mais facilmente

As isotermas do tipo S aparecem quando o adsorbato é razoavelmente hidrofóbico, existe competição das moléculas do solvente ou outras moléculas pelo sítio do sólido adsorvente e ocorrem fracas interações entre soluto e solvente. As

isotermas do tipo L mostram a dificuldade de preencher sítios vagos e a fraca interação entre as moléculas do solvente e os sítios do adsorvente. As isotermas do grupo H aparecem quando o adsorbato apresenta alta afinidade pelo adsorvente. As isotermas representadas por curvas do tipo C caracterizam uma partição entre o adsorbato e o adsorvente, os poros do suporte apresentam moléculas “flexíveis”, com regiões de diferentes graus de cristalinidade; o adsorbato apresenta maior afinidade pelo adsorvente que o solvente e por isso ocorre uma penetração mais forte; isto também é verificado devido à geometria molecular do adsorvente dentro da região cristalina⁸⁹.

Ainda de acordo com Giles *et al.*⁸⁹ dependendo do número de alicives e platôs, a isoterma pode ser classificada em subgrupos. Na classe 1, tem-se a formação de alicive e não de platô; na classe seguinte, um alicive, seguida de um platô com a formação teórica de uma monocamada completa; na classe 3 a monocamada não é completamente formada, pois surge um segundo alicive, e assim por diante até o surgimento do subgrupo máximo das classes S, L e H, excluindo esse comportamento para a classe C. Nesta classe o subgrupo 2 é o último.

Os dados obtidos nos experimentos de sorção são aplicados a modelos teóricos na intenção de se avaliar e compreender as variáveis que controlam o processo de sorção⁸⁴. Dentre os modelos mais utilizados destacam-se normalmente as equações de Freundlich e Langmuir.

Na isoterma de Langmuir é assumido que⁹³:

- O sistema é ideal;
- As moléculas são adsorvidas e aderem à superfície do adsorvente em sítios definidos e localizados, com adsorção em monocamada em superfície homogênea;

- Cada sítio pode acomodar uma, e somente uma, entidade adsorvida;
- A energia da entidade adsorvida é a mesma em todos os sítios e não depende da presença ou ausência de outras entidades adsorvidas nos sítios vizinhos, ou seja, apresenta interação desprezível entre as moléculas adsorvidas.

A isoterma de Langmuir falha em muitos aspectos, e essa falha deve-se à heterogeneidade da superfície. Na adsorção química, em muitos casos, tipos diferentes de centros ativos têm diferentes capacidades de adsorção para um determinado composto. Em outros casos, a adsorção ocorre apenas em centros puramente específicos. Em outros, devido à própria estrutura cristalina do material adsorvente, formado por microcristais, a energia da superfície das faces é diferente da energia dos vértices, acarretando, portanto, diferentes calores de adsorção e diferentes capacidades de adsorção⁸².

Apesar de todas estas limitações, a equação de Langmuir para a sorção de um único componente de uma solução em uma superfície sólida de um único sítio (superfície homogênea apresentando um único tipo de grupo funcional) tem sido freqüentemente aplicada para ajustar os dados de muitos experimentos^{88,94}.

A equação (3) é conhecida como isoterma de Langmuir. O termo "isoterma" é utilizado, pois a fórmula fornece a fração da superfície coberta em função da concentração do adsorbato a uma determinada temperatura⁸⁴.

$$q_e = \frac{q_m LC_e}{1 + LC_e} \quad (3)$$

A forma linearizada da isoterma de Langmuir está representada pela equação (4).

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{Lq_m} + \frac{1}{q_m} C_e \quad (4)$$

Na qual:

- q_e = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});
- q_m = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente na saturação (mg.g^{-1});
- L = constante de Langmuir, relacionada com a entalpia líquida de adsorção (L.g^{-1});
- C_e = concentração de equilíbrio do adsorbato em solução (mg.L^{-1}).

Deve ser notado que na isoterma de Langmuir somente o adsorbato está explícito, o contra-íon liberado da resina está negligenciado⁸⁸.

A característica essencial da isoterma de Langmuir pode ser expressa em termos de fator de separação⁹⁵, " R_L ", dado por:

$$R_L = \frac{1}{1 + LC_0} \quad (5)$$

Na qual:

- C_0 = concentração inicial do adsorbato em solução (mg.L^{-1}).

O parâmetro R_L indica a forma da isoterma, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – Relação entre R_L e o tipo de isoterma

Valor de R_L	Tipo da isoterma
$R_L > 1$	Desfavorável
$R_L = 1$	Linear
$0 < R_L < 1$	Favorável
$R_L = 0$	Irreversível

Uma modificação no conceito de Langmuir foi realizada por Boyd *et al.*⁹⁶. Ele considerou que para cada sítio em que a troca pode ocorrer há um íon associado, ou o íon originalmente presente na resina, ou o íon obtido pela troca (adsorção competitiva entre dois íons).

As equações (6) e (7) representam a isoterma de Boyd e sua forma linearizada⁹⁴, respectivamente.

$$q_A = \frac{QK_A C_A}{K_A C_A + K_B C_B} \quad (6)$$

$$\frac{C_A}{q_A} = \frac{C_A}{Q} + \frac{C_B}{KQ} \quad (7)$$

Na qual:

- q_A = quantidade de A sorvido pelo sólido no equilíbrio (meq.g⁻¹);
- C_A e C_B = concentrações no equilíbrio dos íons A e B na solução, respectivamente (mg.L⁻¹);
- Q = capacidade máxima ($q_A + q_B$) (meq.g⁻¹), na qual q_B é a quantidade de B sorvido pelo sólido no equilíbrio (meq.g⁻¹);
- K_A e K_B = constante de equilíbrio de adsorção de A e B, respectivamente;
- $K = \frac{K_A}{K_B}$ = coeficiente de seletividade.

A isoterma desenvolvida por Boyd *et al.* (equações (6) e (7)) derivada de Langmuir foi equivalente à lei de ação das massas e pôde ser colocada na forma linear da isoterma de Langmuir no caso de adsorção de cada íon em um único sítio⁹⁷. As constantes, entretanto, são diferentes do sistema adsorbato único/adsorvente utilizado na abordagem de Langmuir⁹⁷.

Boyd *et al.* apontaram que de acordo com a equação (6), a quantidade de A adsorvido depende da concentração de A e B na solução em equilíbrio, então, deverá ser independente da diluição. Eles apontaram também que para o caso onde C_B muito maior que C_A a adsorção de A é quase diretamente proporcional a C_A , enquanto que para C_A muito maior que C_B a adsorção de A é aproximadamente constante e independente da concentração⁸⁸.

A equação de Freundlich foi originalmente introduzida como uma correlação empírica de dados experimentais, sendo só muito mais tarde derivada matematicamente por Appel em 1973, admitindo-se uma distribuição logarítmica de sítios ativos⁸². O modelo de Freundlich é normalmente aplicado a sistemas não ideais de sorção, tanto em superfícies heterogêneas como para sorção em multicamadas⁹⁵. Apesar de sua aplicação muito freqüente, por falta de fundamentação termodinâmica no seu desenvolvimento, a equação de Freundlich é muitas vezes criticada⁹⁸. Além disso, é muito comum se verificar o ajuste dos dados de equilíbrio segundo esta equação para faixas estreitas de concentração do adsorbato⁹⁸.

A equação de Freundlich e sua forma linearizada podem ser representadas por:

$$q_e = FC_e^{1/n} \quad (8)$$

Reescrevendo a equação na forma logarítmica tem-se:

$$\log q_e = \log F + 1/n(\log C_e) \quad (9)$$

Na qual:

- q_e = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});
- F e n = constantes de Freundlich;
- C_e = concentração de equilíbrio do adsorbato em solução (mg.L^{-1}).

O expoente n representa sorção favorável quando apresenta valor inferior a 1, indicando a tendência do soluto em migrar para o sólido⁹⁹. A constante F se relaciona com a distribuição dos sítios ativos.

Este modelo não prediz a saturação do adsorvente. Seu emprego é limitado à comparação do desempenho de adsorventes, uma vez que seus parâmetros não têm significação física direta¹⁰⁰.

2.4.1.2. Mecanismo de sorção

Para investigar os mecanismos de sorção, vários modelos cinéticos têm sido sugeridos e adequam-se aos resultados experimentais. A identificação do modelo de sorção não é uma escolha fácil. Além da grande disponibilidade de modelos, o ajuste a um mecanismo em potencial, normalmente, não é suficiente para definir se a velocidade é controlada por reação ou por difusão⁸⁶.

Para identificar o mecanismo envolvido é necessário realizar diversos experimentos para estudar a influência das seguintes variáveis do sistema: concentração de adsorbato inicial, tamanho de partícula do adsorvente, temperatura, pH e agitação da solução; seguida da análise dos dados para diferentes ordens de reação ou mecanismos de difusão em fase sólida. O melhor ajuste entre os dados experimentais e teóricos, verificado através do coeficiente de correlação permite identificar os processos envolvidos⁸⁶.

2.4.1.3. Modelos difusionais de sorção

A sequência das etapas individuais do mecanismo de sorção é a seguinte

Figura 16:

Figura 16 – Sequência das etapas individuais do mecanismo de sorção.

- 1) Transporte das moléculas do fluido para a superfície externa do sólido;
- 2) Movimento das moléculas do fluido através da interface (difusão no filme), e adsorção nos sítios superficiais externos;
- 3) Migração das moléculas do fluido contido dentro dos poros (difusão intrapartícula), e;
- 4) Interação das moléculas do fluido com os sítios disponíveis na superfície interna (reação).

O processo geral pode ser controlado por uma ou mais etapas¹⁰¹. A primeira etapa pode ser afetada pela concentração do fluido e pela agitação⁹³. Assim, a difusão das moléculas do fármaco até a superfície externa da resina pode ser excluída como uma possível taxa controladora quando o sistema é devidamente agitado¹⁰².

De maneira geral, é verificado que a etapa de difusão no filme controla o processo em sistemas de pobre agitação, concentração de adsorbato diluída, pequeno tamanho de partículas e alta afinidade do adsorbato pelo adsorvente. Enquanto que a difusão intrapartícula controla o processo em sistemas com boa

agitação, tamanho de partícula grande, alta concentração de adsorbato e baixa afinidade do adsorbato pelo adsorvente¹⁰³.

Boyd *et al.*⁹⁶ estudaram a troca de cátions metálicos alcalinos em resina Amberlite IR-1 e desenvolveram um modelo para difusão no filme (equação (10)).

$$\log(q_e - q_t) = \log(q_e) - \left(\frac{f}{2,303}\right)t \quad (10)$$

Na qual:

- q_e = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});
- q_t = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no tempo t (mg.g^{-1});
- f = coeficiente de difusão no filme (min^{-1}).

Muitas vezes a equação de Weber e Morris (equação (11)) é utilizada quando há possibilidade da difusão intrapartícula ser a etapa limitante do processo^{93,104}.

$$qt = k_i t^{0,5} + c \quad (11)$$

Na qual:

- q_t = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no tempo t (mg.g^{-1});
- k_i e c = constantes de difusão intrapartícula ($\text{mg.g}^{-1}.\text{min}^{-0,5}$).

Os gráficos gerados pela equação (11) geralmente apresentam dupla natureza, uma região inicial curva, devido aos efeitos de difusão no filme e uma região final linear, devido à difusão no poro¹⁰⁴. O coeficiente linear da curva na região de difusão intrapartícula é proporcional à espessura da camada de filme¹⁰⁴.

2.4.1.4. Modelos cinéticos de sorção

A formulação de uma equação geral que descreva a cinética de sorção em superfícies sólidas por sistemas de sorção sólido-líquido tem sido a tentativa de muitos pesquisadores¹⁰⁵ e vários modelos têm descrito a ordem de reação da sorção. Esses modelos cinéticos podem ser baseados na concentração do adsorbato, tais como: reação de primeira ordem, reação de segunda ordem, cinética de primeira ordem reversível; ou baseados na concentração do sorvente, tais como: pseudo primeira ordem de Lagergren, segunda ordem de Ritchie, segunda ordem de Sobkowsk e Czerwinski, segunda ordem de Blanchard e pseudo segunda ordem de Ho e McKay¹⁰⁶.

Em 1898, Lagergren descreveu um sistema de adsorção sólido-líquido, que consistiu da adsorção de ácido oxálico e ácido malônico em carvão vegetal¹⁰⁷ e desenvolveu a equação de pseudo-primeira ordem, expressa como:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1(q_e - q_t) \quad (12)$$

Na qual:

- q_e = capacidade de sorção no equilíbrio (mg.g^{-1});
- q_t = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no tempo t (mg.g^{-1});
- k_1 = constante de velocidade de pseudo-primeira ordem (min^{-1}).

Integrando para os limites $t = 0$ a $t = t$ e $q_t = 0$ a $q_t = q_t$, a equação torna-se:

$$\log(q_e - q_t) = \log(q_e) - \frac{K_1}{2,303} t \quad (13)$$

A equação de pseudo-primeira ordem difere da equação de primeira ordem em dois aspectos¹⁰⁵:

- O parâmetro $k_1 (q_e - q_t)$ não representa o número de sítios disponíveis na superfície do adsorvente;
- O parâmetro $\log (q_e)$ é ajustável e freqüentemente não coincide com o coeficiente linear de um gráfico $\log (q_e - q_t)$ em função de t .

Na equação (13), a constante de velocidade k_1 pode ser calculada por meio do coeficiente angular obtido da representação gráfica de $\log (q_e - q_t)$ em função de t . No entanto, para o ajuste desta equação aos dados experimentais o conhecimento da capacidade de sorção no equilíbrio (q_e) é necessário. Uma das técnicas utilizadas neste caso é a da extrapolação dos dados experimentais a $t = \infty$, ou tratar o parâmetro q_e como um parâmetro ajustável a ser determinado por métodos de tentativa e erro¹⁰⁵.

Em relação ao mecanismo envolvido, observa-se que as equações (10) e (13) são iguais, indicando que a diferença entre controle por difusão no filme e cinética de pseudo-primeira ordem é difícil. No entanto, estudos de sorção em diferentes velocidades de agitação normalmente demonstram que a difusão no filme é muito mais dependente da agitação⁸⁶. Além disso, se a difusão no filme for a etapa controladora da velocidade, a constante da equação deverá variar inversamente com o tamanho da partícula e espessura do filme; conseqüentemente, se a troca é quimicamente controlada, a constante da equação deverá ser independente do diâmetro da partícula e a velocidade dependerá somente das concentrações dos íons na solução e da temperatura^{86,96}.

Algumas equações cinéticas têm sido aplicadas em processos de troca iônica. A equação de segunda-ordem de Blanchard foi utilizada em 1984 para descrever a

cinética de reação entre íons NH_4^+ fixados em zeólita e íons metálicos na solução. A equação de Blanchard (14) e sua forma linearizada (15) estão apresentadas abaixo. A mesma equação foi utilizada para descrever a cinética do processo de troca entre íons sódio de zeólita A e íons cádmio, cobre e níquel da solução¹⁰⁸. Nesse artigo, os autores consideraram a troca iônica como mecanismo limitante do processo ao invés de considerar a difusão dos íons intercambiáveis através dos canais/poros, como a maioria dos pesquisadores.

$$q_t = \frac{q_e^2 k_2 t}{1 + k_2 q_e t} \quad (14)$$

$$\frac{1}{q_e - q_t} - \alpha = k_2 t \quad (15)$$

Na qual:

- q_t = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no tempo t (mg.g^{-1})
- q_e = massa de adsorbato adsorvido por unidade de massa de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});
- k_2 = constante de velocidade de pseudo-segunda ordem ($\text{g.mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

A equação (14) pode ser linearizada de diferentes formas¹⁰⁹, conforme apresentada na Tabela 7.

A primeira equação linearizada mostrada na Tabela 7 foi proposta por Ho e McKay¹¹⁰. Com o intuito de apresentar uma equação representativa da adsorção de metais bivalentes em turfas, cujas reações podem ser representadas nas equações (16) e (17), os autores assumiram que o processo pode ser representado por uma cinética de pseudo-segunda ordem em que a quimissorção, envolvendo forças de valência através do compartilhamento de elétrons devido a forças covalentes

existentes entre o adsorvente e o adsorbato é a etapa limitante. Foi assumido também que o processo de sorção segue a equação de Langmuir.

Tabela 7 – Diferentes formas linearizadas da expressão de pseudo-segunda ordem

Forma linear	Gráfico	Parâmetros
$\frac{t}{q} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t$	$\frac{t}{q_t}$ vs t	$q_e = \frac{1}{a}; k_2 = \frac{a^2}{b}; h = \frac{1}{b}$
$\frac{1}{q_e} = \left(\frac{1}{k_2 q_e^2} \right) \frac{1}{t} + \frac{1}{q_e}$	$\frac{1}{q_t}$ vs $\frac{1}{t}$	$q_e = \frac{1}{b}; k_2 = \frac{b^2}{a}; R = \frac{1}{a}$
$\frac{1}{t} = \frac{k_2 q_e^2}{q} - \frac{k_2 q_e^2}{q_e}$	$\frac{1}{t}$ vs $\frac{1}{q}$	$q_e = \frac{-a}{b}; k_2 = \frac{b^2}{a}; R = a$
$\frac{q}{t} = k_2 q_e^2 - \frac{k_2 q_e^2 q}{q_e}$	$\frac{q}{t}$ vs q	$q_e = \frac{-b}{a}; k_2 = \frac{a^2}{b}; R = b$

a é o coeficiente angular da reta

b é o coeficiente linear da reta

Na qual:

- P^- e HP são sítios polares na superfície da turfa.

A velocidade da reação de pseudo-segunda ordem pode ser dependente da quantidade de íons divalentes metálicos na superfície da turfa e da quantidade dos íons divalentes sorvidos no equilíbrio^{107,110}. A quantidade de íons adsorvidos no equilíbrio (q_e) é função, por exemplo, da temperatura, da concentração inicial de metais, da concentração de turfa e da natureza da interação entre o adsorbato e o adsorvente.

A expressão de velocidade de pseudo-segunda ordem utilizada para as reações de adsorção apresentadas em (16) e (17) pode ser descrita por:

$$\frac{d(P)_t}{dt} = k[(P)_0 - (P)_t]^2 \quad (18)$$

ou

$$\frac{d(HP)_t}{dt} = k[(HP)_0 - (HP)_t]^2 \quad (19)$$

Na qual:

- $(P)_t$ e $(HP)_t$ = número de sítios ativos ocupados na turfa no tempo t ;
- $(P)_0$ e $(HP)_0$ = número de sítios disponíveis na turfa no equilíbrio.

As equações cinéticas da velocidade podem ser reescritas da seguinte forma:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2(q_e - q_t)^2 \quad (20)$$

Na qual:

- K_2 = constante de velocidade;
- q_e = concentração de metal adsorvido à turfa no equilíbrio;
- q_t a concentração de metal adsorvido à turfa no tempo t .

Separando as variáveis da equação (20):

$$\frac{dq_t}{(q_e - q_t)^2} = k_2 dt \quad (21)$$

Integrando para os limites $t = 0$ a $t = t$ e $q_t = 0$ a $q_t = q_t$, a equação (21) torna-se:

$$\frac{1}{q_e - q_t} = \frac{1}{q_e} + k_2 t \quad (22)$$

A qual representa a lei de velocidade integrada para uma reação de pseudo-segunda ordem. A equação (22) pode ser expressa em função de q_t na forma:

$$q_t = \frac{1}{\frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e}} \quad (23)$$

Da linearização da equação (22), tem-se:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (24)$$

Da equação (24) é definida a velocidade inicial de adsorção h , expressa por:

$$h = k_2 q_e^2 \quad (25)$$

Substituindo a equação (25) na equação (24), obtém-se:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{h} + \frac{1}{q_e} t \quad (26)$$

As constantes q_e , h e k_2 podem ser obtidas por meio do gráfico de t / q_t em função de t .

A vantagem do modelo de pseudo-segunda ordem é que não há necessidade de conhecer a capacidade de equilíbrio e ainda pode ser calculado do modelo. Além disso, a velocidade de adsorção inicial também pode ser obtida do modelo¹⁰⁷.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. MATERIAIS

As substâncias ativas, diclofenaco de sódio e diclofenaco de potássio grau farmacêutico, foram cedidas pelo Instituto Nacional de Quimioterapia. O teor dos ativos foi verificado por titulação potenciométrica com ácido perclórico, conforme recomenda a farmacopéia britânica²¹. Os valores encontrados para o diclofenaco de sódio foi de 99,97% e 100,21% para diclofenaco de potássio.

A resina Purolite A 430 MR foi utilizada para os experimentos devido às especificações químicas similares à resina colestiramina utilizada na produção do medicamento Cataflam®. Foi adquirida da empresa Purolite S. A. e utilizada sem prévia purificação.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. ESTUDOS DE SORÇÃO

3.2.1.1. Determinação do diclofenaco nos experimentos

Para a determinação do diclofenaco livre na solução nos experimentos de sorção foi utilizado o espectrofotômetro ultra-violeta/visível Shimadzu, modelo UV-1650PC com detector ajustado em 276 nm. Cubetas de quartzo com caminho ótico de 1 cm foram utilizadas para a leitura das amostras.

Uma solução de padrão secundário de 0,5 mg.mL⁻¹ foi preparada pela dissolução do diclofenaco em água deionizada. A seguir, diluições a partir da solução estoque foram realizadas para a obtenção de padrões de 5, 10, 20, 40 e 50 µg.mL⁻¹ para a determinação da curva de calibração.

As curvas de calibração para os diclofenacos de sódio e potássio (anexo I e II, respectivamente) e os cálculos das concentrações de diclofenaco na solução foram obtidos com o auxílio do software UV Probe, também da Shimadzu.

3.2.1.2. Determinação de cloreto nos experimentos de sorção

A determinação do cloreto na solução em equilíbrio foi realizada por titulometria de precipitação com nitrato de prata e indicador cromato de potássio (método de Mohr)¹¹¹. O agente titulante foi padronizado com cloreto de sódio P.A.

3.2.1.3. Determinação de cloreto na resina

A determinação do cloreto na resina colestiramina foi realizada pelo método descrito na Farmacopéia britânica²¹, por titulometria potenciométrica com nitrato de prata. O agente titulante foi padronizado com cloreto de sódio P.A.

3.2.1.4. Experimentos de equilíbrio

Objetivando determinar a concentração ótima de saturação da resina e à obtenção das isotermas de adsorção, 200 mL de diferentes concentrações de solução de diclofenaco (2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 e 15 mg.mL⁻¹) em água deionizada foram adicionadas à 1,0 g de resina colestiramina e mantidas sob agitação em um evaporador rotativo à 50 rpm, durante 300 min. (tempo estimado suficiente para que o sistema atinja o equilíbrio), à 29 ± 1 °C (mínima temperatura controlável pelo equipamento). A seguir, a suspensão foi filtrada e diluições necessárias em água deionizada foram realizadas para a determinação da concentração do diclofenaco na solução em equilíbrio. A quantidade de diclofenaco sorvido pela resina colestiramina foi calculada pela diferença entre a concentração de diclofenaco inicial e a concentração de diclofenaco na solução em equilíbrio, através da equação:

$$q = \frac{(C_0 - C)V}{W} \quad (27)$$

Na qual:

- q = quantidade de diclofenaco removido da solução (mg.g^{-1});
- C = concentração de diclofenaco determinada espectrofotometricamente após a adsorção (mg.L^{-1});
- C_0 = concentração inicial de diclofenaco em solução (mg.L^{-1});
- V = volume inicial da solução de diclofenaco (L);
- W = massa de adsorvente (g).

3.2.1.5. Experimentos de cinética

Os estudos cinéticos foram conduzidos em batelada, sob diferentes temperaturas ($29, 39$ e 49 ± 1 °C) em que 200 mL de solução de diclofenaco de $7,5 \text{ mg.mL}^{-1}$ (concentração ótima de saturação) foi adicionada à 1,0 g de resina colestiramina durante tempo determinado (5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 e 300 min), sob agitação de 50 rpm, em um evaporador rotativo. A seguir, a suspensão foi filtrada e diluições necessárias em água deionizada foram realizadas para a determinação da concentração do diclofenaco na solução.

3.2.1.6. Medidas de pH

As medidas de pH em função do tempo durante o processo de troca iônica foram realizadas utilizando-se um pHmetro Quimis, modelo Q-400MT, previamente calibrado.

3.2.1.7. Influência da agitação

A influência da agitação no processo de sorção de diclofenaco em resina colestiramina foi verificada pela quantificação do diclofenaco livre na solução quando

1,0 g da resina colestiramina foi colocada em contato com uma solução de diclofenaco de $7,5 \text{ mg.mL}^{-1}$ (concentração ótima de saturação), à temperatura de $29 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 60 minutos (período de tempo em que o sistema ainda está fora do equilíbrio), variando a velocidade de agitação (35, 50, 65, 80 e 95 rpm).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SÍNTESE

Com a finalidade de verificar como a concentração inicial do fármaco influencia a capacidade de sorção, construiu-se a curva da variação da concentração de diclofenaco sorvida em função da variação da concentração inicial de diclofenaco.

Os resultados para os sais de sódio (DCNa) e potássio (DCK) estão apresentados na Tabela 8 e ilustrados na Figura 17. Foi observado que o aumento da concentração inicial de diclofenaco implicou em um incremento diretamente proporcional de 2,5 a 7,5 mg.mL⁻¹ de diclofenaco, enquanto $[Cl^-]_{resina} \gg [Diclofenaco]_{resina}$. A partir de 7,5 mg.mL⁻¹ a capacidade sorção da colestiramina é aproximadamente constante e independente da $[Diclofenaco]_{inicial}$, quando $[Diclofenaco]_{resina} \gg [Cl^-]_{resina}$, concordando com os resultados apontados por Boyd *et al.* para a troca de cátions alcalinos em resina Amberlite IR-1^{88,96}. Quantitativamente, pode ser verificado que a partir deste ponto, um incremento de aproximadamente 25% na concentração inicial de diclofenaco implicou em um incremento de 0,8% na concentração de diclofenaco retida na resina. Por outro lado, um decréscimo de igual valor resulta na redução de 17% na concentração de diclofenaco retida na resina. Além disso, verificou-se que não houve diferença significativa na sorção quando se utiliza diclofenaco de sódio ou potássio.

Tabela 8 - Efeito da concentração inicial de diclofenaco na eficiência da sorção em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, T = 29 °C, 50 rpm, t = 300 min)

$[DCNa]_{\text{inicial}}$ (mg.mL ⁻¹)	$[DCNa]_{\text{resina}}$ (mg.g ⁻¹)	$[DCK]_{\text{inicial}}$ (mg.mL ⁻¹)	$[DCK]_{\text{resina}}$ (mg.g ⁻¹)
2,50	498,13	2,50	498,90
5,00	987,19	5,01	990,15
7,50	1241,35	7,51	1222,89
10,02	1254,76	10,03	1244,72
12,51	1292,02	12,50	1279,67
15,00	1315,44	15,00	1286,55

DCNa = diclofenaco de sódio
DCK = diclofenaco de potássio

Figura 17 – Efeito da concentração inicial de diclofenaco na eficiência da sorção em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, T = 29 °C, 50 rpm, t = 300 min).

Considerando 7,5 mg.mL⁻¹ como a concentração diclofenaco inicial ótima, através dos estudos cinéticos, a concentração de diclofenaco sorvida foi determinada para diferentes tempos de contatos para os sais de sódio e potássio. Na Tabela 9 são apresentados os resultados obtidos no experimento.

Tabela 9 - Efeito do tempo de contato na sorção de diclofenaco em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm)

Tempo (min)	[DCNa] _{resina} (mg.g ⁻¹)	[DCK] _{resina} (mg.g ⁻¹)
5	1024,56	1021,14
10	1064,64	1083,12
15	1121,29	1135,70
20	1142,37	1146,43
30	1166,20	1186,64
60	1201,53	1224,48
90	1220,17	1243,10
120	1223,75	1243,27
180	1234,03	1253,29
240	1236,28	1258,09
300	1239,39	1260,00

DCNa = diclofenaco de sódio

DCK = diclofenaco de potássio

Tomando-se como base os resultados obtidos na Tabela 9, foi construído o gráfico da concentração de diclofenaco retida na resina em função do tempo (Figura 18).

Figura 18 – Efeito do tempo de contato na sorção de diclofenaco em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm).

A diferença entre a quantidade de diclofenaco sorvida a partir dos sais de sódio e potássio pode ser atribuída à baixa solubilidade do diclofenaco de potássio nas mesmas condições. Fini *et al.*⁶⁵ determinou a solubilidade de uma variedade de sais de diclofenaco em diferentes solventes e encontrou $9,6 \text{ mg.mL}^{-1}$ para o diclofenaco de sódio e $4,7 \text{ mg.mL}^{-1}$ para o diclofenaco de potássio em água à 25°C . Considerando o sistema estudado, menos íons diclofenaco dissociados estão disponíveis para a sorção a partir do sal de potássio. Isto pode ser observado através da Figura 18, para ambos os sais, depois de 150 minutos a inclinação da curva é praticamente zero. A quantidade de diclofenaco sorvida em 150 minutos foi de $1,248 \text{ mg.mL}^{-1}$ quando o diclofenaco de sódio é utilizado como adsorbato. Após 300 minutos, a quantidade sorvida foi de $1,260 \text{ mg.mL}^{-1}$. Então um possível erro causado na determinação do tempo de equilíbrio é menor que 1%. O comportamento é similar para a sorção de diclofenaco a partir do sal de potássio.

Considerando que o diclofenaco de sódio apresentou maior capacidade de sorção em relação ao potássico, a influência da temperatura de sorção a partir do diclofenaco de sódio foi estudada. Na Tabela 10 estão apresentados os resultados obtidos para o estudo cinético da sorção do diclofenaco em resina colestiramina para diferentes temperaturas. Na tabela, além das concentrações do diclofenaco na solução (C), são apresentadas as concentrações, calculadas por diferença, do fármaco retido na resina (q_t) em função do tempo (t).

Tabela 10 – Influência da temperatura na sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm)

T (°C)	29		39		49	
t (min)	C (g.L ⁻¹)	q _t (g.g ⁻¹)	C (g.L ⁻¹)	q _t (g.g ⁻¹)	C (g.L ⁻¹)	q _t (g.g ⁻¹)
0	7,50	0,000	7,50	0,000	7,50	0,000
5	2,39	1,021	2,14	1,071	1,89	1,122
10	2,06	1,083	1,82	1,135	1,56	1,188
15	1,83	1,136	1,64	1,173	1,48	1,206
20	1,78	1,146	1,53	1,192	1,41	1,214
30	1,54	1,187	1,36	1,225	1,38	1,226
60	1,34	1,224	1,30	1,239	1,35	1,230
90	1,28	1,243	1,30	1,236	1,32	1,233
120	1,24	1,243	1,28	1,241	1,33	1,233
180	1,22	1,253	1,28	1,244	1,33	1,232
240	1,20	1,258	1,29	1,241	1,35	1,231
300	1,19	1,260	1,26	1,248	1,31	1,238

A Figura 19 mostra que o aumento da temperatura deslocou o equilíbrio na direção dos reagentes. Isto é efetivamente observado em torno do equilíbrio, indicando que a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina é controlada por um processo exotérmico¹¹². No sistema colestiramina/ diclofenaco o deslocamento do equilíbrio causado pelo aumento da temperatura favoreceu a dessorção do diclofenaco, conseqüentemente diminuindo a capacidade da resina de reter o fármaco. Isso pode ser explicado considerando que em temperaturas mais elevadas a energia total do sorbato é aumentada e conseqüentemente sua tendência à dessorção também é aumentada¹¹³. Isto sugere que a sorção de íons diclofenaco envolve não só troca iônica, mas também fisissorção^{113,114}. Entretanto, o efeito é

exatamente o inverso na parte inicial do processo, indicando que o processo é controlado cineticamente¹¹². Provavelmente o aumento da temperatura diminui o efeito da difusão dos íons diclofenaco em direção à superfície da resina, devido à redução da viscosidade e aumento da energia cinética do meio¹⁰².

Figura 19 - Influência da temperatura na sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1.0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).

A influência da velocidade de agitação também foi estudada para o sistema colestiramina/diclofenaco. A Figura 20 mostra que não houve variação significativa na capacidade de sorção em função da agitação. Além disso, o coeficiente de variação para o conjunto de valores de concentração é 0,20%, compreendido dentro da faixa de erro do método de determinação.

Figura 20 – Influência da velocidade de agitação na sorção do diclofenaco a partir do sal de sódio em resina colestiramina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, t = 60 min).

4.2. TROCA IÔNICA

Com a finalidade de distinguir os fenômenos envolvidos na interação entre a resina colestiramina e o diclofenaco, a variação do n^o de mols dos ânions diclofenaco e cloreto na resina em função do tempo foi estudada, bem como a variação do pH durante o processo. Na Tabela 11 estão apresentadas as concentrações das espécies na resina e na solução em função do tempo de contato durante o processo de sorção. A partir da Tabela 11, construiu-se a curva da variação da concentração das espécies na resina em função do tempo, para melhor ilustrar tais fenômenos (Figura 21).

Como pode ser observada na Figura 21, no equilíbrio, a quantidade de diclofenaco retida na resina é maior que a quantidade liberada. A adição de 5,08 mmol de diclofenaco deslocou 3,67 mmol de cloreto da resina, enquanto que a quantidade de diclofenaco sorvida foi de 4,27 mmol. Se somente a troca iônica ocorresse neste processo, a quantidade de cloreto liberada e a quantidade de

diclofenaco sorvida deveria ser a mesma. Esses resultados sugerem que uma parte dos íons diclofenaco são co-adsorvidos na resina colestiramina adicionalmente ao processo de troca iônica. Outro fator importante, que deve ser notado é que, exceto para curtos períodos de contato, a reação de troca iônica conduziu a um leve decréscimo no pH, que pode ser atribuído ao deslocamento do equilíbrio de hidrólise do diclofenaco, de acordo com a equação (28).

Tabela 11 – Concentração das espécies na solução e na resina (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm)

tempo (min)	[Cl] _{resina} (mmol)	[DC] _{resina} (mmol)	[Cl] _{solução} (mmol)	[DC] _{solução} (mmol)
0	4,20	0	0	5,08
5	1,24	3,46	2,95	1,62
10	1,07	3,67	3,12	1,41
15	0,96	3,85	3,24	1,23
20	0,86	3,89	3,34	1,20
30	0,81	4,02	3,39	1,06
60	0,70	4,15	3,50	0,93
90	0,62	4,21	3,58	0,87
120	0,59	4,21	3,61	0,87
180	0,63	4,25	3,56	0,84
240	0,58	4,26	3,61	0,82
300	0,53	4,27	3,67	0,81

Cl⁻ = íons cloreto

DC⁻ = íons diclofenaco

Figura 21 - Concentração de diclofenaco ou cloreto retida durante a sorção de diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm).

4.3. EQUILÍBRIO DE SORÇÃO

A determinação da isoterma de adsorção permite a caracterização da capacidade de um soluto em um determinado sistema adsorvente. Assim, visando maior detalhamento na descrição quantitativa do processo de sorção do sistema resina colestiramina/diclofenaco de sódio, na Tabela 12 são apresentadas os dados de equilíbrio (C_e e q_e) obtidos experimentalmente.

Na Figura 22 é apresentada a isoterma de adsorção do diclofenaco a partir dos dados de equilíbrio.

As relações entre os teores de íons diclofenaco na solução de equilíbrio e os adsorvidos na resina (Figura 22) demonstram que a resina apresenta o tipo "H2" de isoterma, conforme a classificação de Giles *et al.*, indicando alta afinidade entre o adsorbato e o adsorvente, negligenciável competição entre o solvente (água) e o adsorbato, e formação de uma monocamada completa na superfície do

adsorvente⁸⁹. A isoterma tipo “H” é considerada uma forma típica para quimissorção¹¹⁵.

Tabela 12 – Quantidade de diclofenaco adsorvida no equilíbrio para diferentes concentrações da solução do fármaco no equilíbrio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 1,5 g diclofenaco de sódio, T = 29 °C, 50 rpm, t = 150 min)

C_e (g.L ⁻¹)	q_e (g.g ⁻¹)
0	0
0,00836	0,49813
0,05321	0,98719
1,28457	1,24135
3,75173	1,25476
6,03946	1,29203

Figura 22 - Isoterma de adsorção do diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29 °C, 50 rpm, t = 150 min).

Como a classificação de Giles *et al.* é baseada apenas na observação da forma da isoterma e não revela o processo que conduziu à sua forma, as isotermas de Freundlich e Langmuir foram verificadas com o propósito de obter uma equação que represente os dados experimentais. Ainda, para obter uma melhor descrição da

sorção dos íons diclofenaco sobre a colestiramina, os dados experimentais também foram expressos em termos do tratamento proposto por Boyd⁹⁶.

4.3.1. Isoterma de Freundlich

A equação (9) foi usada para ajustar os dados experimentais ao modelo de Freundlich. O gráfico obtido e sua respectiva expressão matemática estão apresentados na Figura 23.

Conforme pode ser observado na Figura 23, o baixo valor do coeficiente de correlação linear (0,8253) obtido para o ajuste de Freundlich evidenciou que a sorção de diclofenaco pela resina colestiramina não obedece a este modelo.

Figura 23 - Isoterma de Freundlich linearizada para a sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.

4.3.2. Isoterma de Langmuir

A equação (4) foi usada para ajustar os dados experimentais ao modelo de Langmuir. O gráfico obtido e sua respectiva expressão matemática estão apresentados na Figura 24.

Figura 24 - Isoterma linearizada de Langmuir para a sorção total de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.

A isoterma de Langmuir forneceu o melhor ajuste dos dados experimentais ($r^2 = 0,9996$), confirmando adsorção do diclofenaco em monocamada na superfície das partículas da resina colestiramina. A constante de equilíbrio de Langmuir (K_L), a capacidade máxima de sorção (q_m) e a equação prevista para o modelo estão apresentadas na Tabela 13.

O valor de R_L calculado em função da concentração inicial de diclofenaco está apresentado na Figura 25.

Figura 25 - Fator de separação para a sorção de diclofenaco sobre a resina colestiramina a partir do sal de sódio

O valor de R_L na faixa de 0 – 1 em todas as concentrações iniciais de diclofenaco confirma um processo de sorção favorável⁹⁵. Além disso, observa-se que em altas concentrações a sorção é “mais favorável”, quase irreversível.

4.3.3. Isoterma de Boyd

A adequação do modelo de Boyd^{94,96}, que considera adsorção competitiva de dois íons monovalentes (DC^- e Cl^- , no caso) em uma superfície homogênea comportando somente um tipo de sítio, aos dados experimentais também foi verificada. Da isoterma de Langmuir, aplicando a abordagem de Boyd, os valores de K e Q foram obtidos e estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Constantes de equilíbrio e expressões obtidas das isotermas de Langmuir e Boyd para a sorção de diclofenaco na resina colestiramina à 29 °C

Modelo	q_m or Q (g.g ⁻¹)	K or K_L (L.g ⁻¹)	Equação prevista
Langmuir	1.312	17.06	$q_e = 22.383C_e / (1+17.06C_e)$
Boyd	1.312	10.06	$q_A = 13.20C_A / (10.06C_A + C_B)$

As isotermas calculadas a partir das equações previstas por Langmuir e Boyd estão apresentadas na Figura 26. Apesar da diferença nos valores das constantes, essas isotermas são quase coincidentes, sugerindo que os íons cloreto não competem com os íons diclofenaco pelos sítios de adsorção. Essa hipótese é consistente com o valor do coeficiente de seletividade de Boyd (K), e $K_A = 10,06K_B$, indica que a sorção dos íons diclofenaco é mais significativa que a sorção dos íons cloreto, nas condições experimentais estudadas.

Figura 26 – Isoterma de adsorção do diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina comparando o ajuste de Langmuir e Boyd

4.3.4. Equilíbrio e constantes durante a síntese do resinato

Como pode ser visto na Figura 26, os modelos mencionados acima não se ajustam bem aos dados experimentais na região de baixa concentração. Como previamente discutido (secção 4.2.), no equilíbrio, a quantidade total de diclofenaco adsorvido foi maior que a quantidade de cloreto liberada. Isto pode ser interpretado como uma evidência de adsorção homovalente em multisítios, em pelo menos dois sítios de adsorção, os sítios de troca iônica e sítios de co-adsorção. Assim, o fenômeno de fisissorção pode ter ocorrido simultaneamente ou cooperativamente ao processo de quimissorção, possivelmente devido às fracas interações de van der Waals entre os anéis aromáticos da estrutura da resina e os anéis aromáticos da estrutura da molécula de diclofenaco.

Para distinguir e quantificar os processos de troca iônica e fisissorção assumiu-se que a quantidade (mols) de íons diclofenaco quimissorvida (q_{1A})

corresponde à quantidade (mols) de íons cloreto liberada, no equilíbrio. Assim, a fração fisissorvida (q_{2A}) corresponde à diferença entre a quantidade total (mols) de íons diclofenaco adsorvida e a quantidade (mols) de íons adsorvida quimicamente^{85,116}.

Na Tabela 14 estão apresentados os dados experimentais obtidos e as frações quimissorvida e fisissorvida.

Tabela 14 – Frações quimissorvida e fisissorvida durante o processo de sorção de diclofenaco a partir do sal de sódio pela resina colestiramina (qe corresponde à quantidade total de diclofenaco adsorvida, q_{1A} corresponde à fração de diclofenaco quimissorvida e q_{2A} à fração de diclofenaco fisissorvida)

q_e (mg.g ⁻¹)	q_{1A} (mg.g ⁻¹)	q_{2A} (mg.g ⁻¹)
498,13	439,12	59,01
987,19	840,44	146,74
1241,35	974,05	267,30
1254,76	984,45	270,30
1292,02	974,25	317,78
1315,44	985,44	330,00

Os dados de quimissorção foram ajustados ao modelos de Langmuir e Boyd e os dados de fisissorção, apenas ao modelo de Langmuir. A equação (4) foi novamente utilizada para verificar o ajuste aos modelos. Os gráficos obtidos e suas respectivas expressões matemáticas estão apresentados na Figura 27. As constantes de equilíbrio e as equações previstas para as isotermas estão apresentadas na Tabela 15.

Figura 27 - Isotherma linearizada de Langmuir para a fração quimissorvida (a) e fisissorvida (b) de diclofenaco a partir do sal de sódio sobre a resina colestiramina.

Tabela 15 – Constantes de equilíbrio e expressões obtidas das isothermas de Langmuir e Boyd para a quimissorção e fisissorção

Fenômeno	Modelo	q_m ou Q (g.g ⁻¹)	K_L (L.g ⁻¹) ou K	Equação prevista
Troca iônica (quimissorção)	Langmuir	0,984	81,00	$q_e = \frac{79,70C_e}{1 + 81C_e}$
	Boyd	0,984	47,79	$q_A = \frac{47,02C_A}{C_B + 47,79C_A}$
Fisissorção	Langmuir	0,329	4,21	$q_e = \frac{1,38C_e}{1 + 4,21C_e}$

As isothermas previstas pelo modelo de Langmuir e Boyd foram comparadas aos dados experimentais e estão ilustrados na Figura 28.

Figura 28 – Isotermas de adsorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina a partir do sal de sódio: (a) fração quimissorvida e (b) fração fisissorvida. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm, t = 150 min).

Pode ser observado na Figura 28a que o ajuste ao modelo de Boyd ofereceu pequena vantagem em relação ao ajuste de Langmuir para os dados de quimissorção. Além disso, o coeficiente de correlação linear para os dados de quimissorção ajustados ao modelo de Langmuir (0,9999) aumentou em relação ao coeficiente linear ajustados ao mesmo modelo para os dados de adsorção total (0,9996). Tal fato não foi verificado para os dados de fisissorção. No entanto, com base nos resultados apresentados, a expressão matemática para o equilíbrio da síntese do resinato de diclofenaco pode ser adequadamente representado pela soma de dois termos, derivado do modelo de Boyd, para quimissorção, e Langmuir, para fisissorção, de acordo com a equação (29), conforme ilustra a Figura 29b.

$$q_A = \frac{47.02C_A}{47.79C_A + C_B} + \frac{1.38C_A}{1 + 4.21C_A} \quad (29)$$

Equações para adsorção em dois tipos de sítios têm sido usadas com sucesso para representar os dados de equilíbrio de diferentes sistemas: i) adsorção

de chumbo e zinco em goethita^{*117}; ii) cádmio em carvão de osos¹¹⁶; e iii) chumbo em carvão ativado¹¹⁸. Em todos esses casos, a equação de bi-Langmuir tem sido empregada. No caso da sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina, uma equação Boyd-Langmuir foi derivada para representar os dados de equilíbrio por oferecer melhor ajuste, em relação à equação bi-Langmuir (Figura 29a). Assim, usando a equação (30) os dados experimentais podem ser previstos para a toda faixa de concentração estudada, conforme mostra a Figura 29b.

Figura 29 - Isoterma experimental comparada à isoterma calculada a partir da equação (a) Bi-Langmuir e (b) Boyd-Langmuir (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm, t = 150 min).

4.4. CINÉTICA DE SORÇÃO

O estudo cinético da reação de troca iônica da colestiramina com o diclofenaco é de fundamental importância para o dimensionamento e a operação de reatores para a síntese do resinato. A partir deste tipo de estudo são obtidas informações importantes, como a ordem da reação e o mecanismo limitante do processo de retenção do fármaco.

* A goethite ou goethita é um mineral de óxido de ferro, com fórmula química FeO(OH).

A Figura 19 (página 89) ilustra a cinética de sorção do sistema diclofenaco de sódio/colestiramina sob a influência da temperatura. Em todas as temperaturas, a curva é caracterizada por um rápido aumento da quantidade de diclofenaco na fase sólida no início do processo, devido ao maior gradiente de concentração entre o diclofenaco na solução e no adsorvente, conseqüência da disponibilidade de sítios livres. Com o decorrer do tempo essa concentração tende a ser reduzida, conduzindo a um decréscimo na velocidade de sorção¹¹⁹.

Neste trabalho, os resultados obtidos nos experimentos cinéticos de sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina foram interpretados considerando o fluxograma apresentado por Ho *et. al.*¹²⁰.

Conforme o fluxograma apresentado na Figura 30, para identificar o correto modelo de sorção envolvido, deve-se inicialmente realizar o teste para distinguir entre sorção controlada pela cinética e sorção controlada por difusão¹²⁰. Assim para essa identificação utilizou-se a equação (14).

Figura 30 – Esquema para seleção dos modelos de sorção.

Observou-se através da Figura 31 que o modelo de difusão intrapartícula é linear somente para o período inicial do processo de sorção, não passando pela origem.

Figura 31 – Ajuste dos dados experimentais ao modelo de difusão intrapartícula proposto por Weber e Morris para diferentes temperaturas. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).

O conjunto de dados experimentais utilizados para a regressão é pequena, o que dificulta a interpretação do ajuste linear (Figura 32). No entanto, o desvio da linha reta é indicativo da participação de mais de um mecanismo agindo simultaneamente como limitante do processo¹⁰¹. As constantes de velocidade da difusão intrapartícula calculadas para cada temperatura para os 15 minutos iniciais do processo, a equação linearizada e seus respectivos coeficientes de correlação linear estão apresentadas na Tabela 16.

Considerando que a difusão é um processo endotérmico, a velocidade de sorção deverá aumentar com o aumento da temperatura da solução quando a transferência de massa é a etapa limitante¹²¹. Esse efeito é observado para o sistema diclofenaco/colestiramina para o início do processo. Através da Tabela 16,

verifica-se que a constante de velocidade da difusão intrapartícula diminui em função do aumento da temperatura, indicando que o sistema é menos dependente da difusão em altas temperaturas.

Figura 32 - Ajuste dos dados cinéticos ao modelo de difusão intrapartícula proposto por Weber e Morris para os 15 minutos iniciais do processo de sorção. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).

Tabela 16 – Constantes de velocidade da difusão intrapartícula calculadas para diferentes temperaturas para os 15 minutos iniciais do processo de sorção

Temperatura (°C)	Equação da reta	r^2	$K_i \text{ (mg.g}^{-1}\text{min}^{0,5}\text{)}$
29	$y = 0,07017x + 0,86315$	0,9992	70,17
39	$y = 0,06266x + 0,93265$	0,9951	62,66
49	$y = 0,05286x + 1,00859$	0,9436	52,86

A seguir, para distinguir entre o modelo de cinética controlado por reação e modelo controlado por difusão e reação foi realizado o ajuste dos dados experimentais aos modelos de Lagergren (pseudo primeira ordem) e Ho (pseudo segunda ordem).

A validade do modelo cinético de pseudo-primeira ordem pode ser checada pelo coeficiente de correlação linear do gráfico $\log (q_e - q_t)$ vs t (equação (16)), considerando $q_e = q_m$, e q_m determinado pelo modelo de equilíbrio de Langmuir. A

fraca correlação dos dados experimentais de acordo com o modelo pode ser verificada por meio do baixo valor do coeficiente de correlação linear (0,7290), conforme pode ser observado na Figura 33. Isto sugere que o modelo cinético de Lagergren não é apropriado para prever a cinética de sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina¹²².

É descrito em literatura que a equação de pseudo-primeira ordem não se ajusta bem aos dados experimentais para todo o período de sorção. Geralmente é aplicável na região onde a sorção é rápida^{86,122}.

Figura 33 – Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-primeira ordem. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ do sal de diclofenaco, $T = 29^\circ\text{C}$, 50 rpm).

Este fato também foi observado no sistema diclofenaco/colestiramina. Os dados experimentais de sorção foram relativamente bem representados ($r^2 = 0,9994$) pelo modelo de Lagergren para os 15 minutos iniciais do processo (Figura 34).

Figura 34 – Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-primeira ordem para os 30 minutos iniciais do processo de sorção. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm).

Como a equação desenvolvida por Boyd *et al.*⁹⁶ para difusão no filme (equação (10)) e a equação cinética de pseudo-primeira ordem (equação (16)) são iguais, o ajuste dos dados experimentais ao modelo cinético de pseudo-primeira ordem para os 15 minutos iniciais do processo pode ser devido à difusão no filme.

Azizian desenvolveu uma equação geral (equação (30)) que pode ser derivada para as equações cinéticas de pseudo-primeira-ordem e pseudo-segunda ordem dependendo da concentração inicial do adsorbato¹²³.

$$\frac{d\theta}{dt} = K_a(C_0 - \beta\theta)(1 - \theta) - K_d\theta \quad (30)$$

Na qual:

- θ = fração de sítios ocupados ($0 \leq \theta \leq 1$);
- t = tempo;
- K_a = constante de velocidade de adsorção;
- K_d = constante de velocidade de dessorção;

- C_0 = concentração molar inicial do adsorbato;

e,

$$\beta = \frac{m_c q_m}{M_w V} \quad (31)$$

na qual:

- m_c = massa (g) do sorvente;
- q_m = capacidade máxima do sorvente;
- M_w = massa molar do adsorbato ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$);
- V = volume da solução (L).

ou:

$$\beta = \frac{C_0 - C_e}{\theta_e} \quad (32)$$

na qual:

- C_e = concentração molar do adsorbato no equilíbrio;
- θ_e = fração de sítios ocupados no equilíbrio.

De acordo com a teoria de Azizian¹²³, se C_0 é muito maior que $\beta\theta$, então este pode ser ignorado e a equação (30) pode ser derivada à equação de pseudo-primeira ordem, em que a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem (K_1) é uma combinação da constante de adsorção (K_a) e dessorção (K_d). Por outro lado, quando a concentração inicial do adsorbato não é muito alta, o processo de sorção obedece à cinética de pseudo-segunda ordem e a constante de velocidade é uma função complexa da concentração inicial do adsorbato.

Considerando a teoria de Azizian¹²³, como a concentração inicial de diclofenaco ($C_0 = 25,41 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) não foi muito maior que o termo $\beta\theta$ calculado para

o processo de sorção ($17,30 \leq \beta\theta \leq 21,35$), é de se esperar que a equação de pseudo-segunda ordem represente melhor os dados experimentais.

A Figura 35 mostra a aplicabilidade do modelo cinético de pseudo-segunda ordem para a sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina, à 29°C. A velocidade de sorção inicial (h), a constante de velocidade de pseudo-segunda ordem (K_2), a quantidade sorvida no equilíbrio (q_e) e o correspondente coeficiente de correlação linear (r^2), para diferentes temperaturas estão apresentados na Tabela 17.

Figura 35 - Ajuste dos dados experimentais ao modelo de cinética de pseudo-segunda ordem para a sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, T = 29°C, 50 rpm).

Tabela 17 – Parâmetros obtidos da linearização da cinética de sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina, de acordo com o modelo de pseudo-segunda ordem

Temperatura (°C)	h (mg _{dic} .min ⁻¹ .g _{res} ⁻¹)	K_2 (g _{res} .min ⁻¹ .mg _{dic} ⁻¹)	q_e (mg _{dic} .g _{res} ⁻¹)	r^2
29	689,66	$4,30.10^{-4}$	1266,47	1,0000
39	1460,77	$9,36.10^{-4}$	1249,42	1,0000
49	3064,20	$2,00.10^{-3}$	1236,78	1,0000

Das Tabelas 17 e 13, verificou-se que a diferença entre a quantidade de íons diclofenaco sorvidos no equilíbrio, à 29°C, determinada pela equação de pseudo-segunda ordem ($q_e = 1,266 \text{ g.g}^{-1}$) e determinada pela isoterma de Langmuir ($q_m = 1,312 \text{ g.g}^{-1}$) foi de apenas 3,5%.

Os altos valores dos coeficientes de correlação linear, observados na Tabela 17 indicam que os dados de sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina podem ser bem representados pelo modelo cinético de pseudo-segunda ordem. No entanto, objetivando testar a consistência do modelo, os valores de q_t foram calculados da equação prevista (Tabela 18), desenvolvidas a partir dos parâmetros apresentados na Tabela 17.

Tabela 18 – Equações previstas pelo modelo cinético de pseudo-segunda ordem para diferentes temperaturas

Temperatura (°C)	Equação prevista
29	$q_t = \frac{689,66t}{1 + 0,544t}$
39	$q_t = \frac{1460,77t}{1 + 1,169t}$
49	$q_t = \frac{3064,20t}{1 + 2,474t}$

Os valores de q_t obtidos experimentalmente e os valores de q_t obtidos através da equação prevista estão apresentados na Tabela 19 e ilustrados na Figura 36.

Da Figura 36 verifica-se que as equações previstas pela equação de pseudo-segunda ordem (Tabela 18) são adequadas para representar a cinética de sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina, sugerindo que o processo é controlado cineticamente^{104,107}.

Tabela 19 – Comparação entre a quantidade de íons sorvidos obtidos experimentalmente e através da equação prevista pelo modelo cinético de pseudo-segunda ordem

Temperatura(°C)	29		39		49	
Tempo (min)	q_t (g.g ⁻¹) prev.	q_t (g.g ⁻¹) exp.	q_t (g.g ⁻¹) prev.	q_t (g.g ⁻¹) exp.	q_t (g.g ⁻¹) prev.	q_t (g.g ⁻¹) exp.
5	0,927	1,021	1,067	1,071	1,146	1,122
10	1,071	1,083	1,151	1,134	1,190	1,188
15	1,129	1,136	1,182	1,173	1,206	1,206
20	1,161	1,146	1,198	1,191	1,214	1,214
30	1,195	1,187	1,215	1,225	1,222	1,223
60	1,230	1,224	1,232	1,239	1,230	1,230
90	1,242	1,243	1,238	1,236	1,233	1,233
120	1,249	1,243	1,241	1,241	1,234	1,233
180	1,255	1,253	1,244	1,244	1,236	1,232
240	1,258	1,258	1,245	1,241	1,236	1,231
300	1,260	1,260	1,246	1,248	1,237	1,238

Figura 36 – Cinética de sorção dos íons diclofenaco na resina colestiramina ajustada para o modelo de pseudo-segunda ordem. (Condições experimentais: 1,0 g de colestiramina, 7,5 g.L⁻¹ do sal de diclofenaco, 50 rpm).

Os resultados encontrados podem ser explicados quando se considera a resina uma estrutura aberta^{88,108}, onde todos os ânions estão instantaneamente e simultaneamente disponíveis e a interação com o adsorvente é menor comparada com qualquer processo de difusão¹⁰⁸.

4.4.1. Energia de ativação

Mediante a constante de pseudo-segunda ordem encontrada, é possível calcular a energia de ativação. A equação (33), conhecida como equação de Arrhenius é útil para esse fim porque expressa a relação quantitativa entre a temperatura, a energia de ativação da reação e a constante de velocidade¹²⁴.

$$K = Ae^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (33)$$

Na qual:

- K = constante de velocidade de sorção (no caso, de pseudo-segunda ordem, em g.mg⁻¹.min⁻¹);
- A = fator independente da temperatura (g.mg⁻¹.min⁻¹);
- E_a = Energia de ativação (kJ.mol⁻¹);
- R = Constante dos gases (8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹);
- T = Temperatura da solução (K).

Aplicando os logaritmos naturais em ambos os membros da equação de Arrhenius, tem-se:

$$\ln K = -\frac{E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln A \quad (34)$$

Esta equação tem a forma correspondente à de uma equação de reta:

$$y = mx + b \quad (35)$$

Na qual:

$$\blacksquare \quad y = \ln K; \quad m = -\frac{E_a}{R}; \quad x = \frac{1}{T} \text{ e } b = \ln A.$$

Portanto, um gráfico de $\ln K$ em função de $\frac{1}{T}$ resultará em uma reta com inclinação de $-\frac{E_a}{R}$.

A curva de Arrhenius construída para o cálculo da energia de ativação da sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina está apresentada na Figura 37.

Figura 37 – Curva de Arrhenius para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina.

A partir da curva de Arrhenius, encontrou-se o valor da energia de ativação de 62,19 kJ.mol⁻¹ para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina.

4.4.2. Parâmetros termodinâmicos

A variação da energia livre de Gibbs indica o grau de espontaneidade do processo de sorção¹⁰¹ e é definida como:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_d \quad (36)$$

Na qual:

- R = constante universal dos gases ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$);
- T = temperatura da solução (K);
- K_d = constante de distribuição, que pode ser calculado usando a equação (37)¹¹⁵.

$$K_d = \frac{C_s}{C_e} \quad (37)$$

Na qual:

- C_s = concentração de equilíbrio do adsorbato no adsorvente (mg.L^{-1});
- C_e = concentração de equilíbrio do adsorbato na solução (mg.L^{-1}).

Os valores de ΔG° obtidos para diferentes temperaturas estão apresentados na Tabela 20. Os valores negativos de ΔG° indicam a natureza espontânea do processo de sorção. Entretanto, a tendência à diminuição na magnitude de ΔG° com o aumento da temperatura revelou uma redução do grau de espontaneidade do sistema, como consequência da natureza exotérmica do processo¹²⁵, $\Delta H^\circ < 0$.

Tabela 20 – Parâmetros termodinâmicos para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina

Temperatura (K)	K_d	$\Delta G^\circ (\text{kJ.mol}^{-1})$	$\Delta S^\circ (\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1})$	$\Delta H^\circ (\text{kJ.mol}^{-1})$
302	5,312	-4,193		
312	4,948	-4,148	-2,05	-4,80
322	4,718	-4,153		

A equação de van't Hoff (equação (38)) foi aplicada para obter as variações de entalpia (ΔH°) e entropia (ΔS°)¹²⁶.

$$\ln K_d = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (38)$$

Os valores de ΔH^0 e ΔS^0 podem ser calculados do coeficiente angular e linear da reta produzida pelo gráfico de $\ln K_d$ versus $1/T$, respectivamente, como mostra a Figura 38.

Figura 38 - Curva de van't Hoff para a sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina.

O valor negativo de ΔS^0 (Tabela 20) indica que houve um decréscimo na aleatoriedade do sistema durante o processo de sorção, o que é compatível com a natureza do fenômeno^{125,126}.

A natureza exotérmica da sorção dos íons diclofenaco pela colestiramina foi confirmada pelo valor negativo de ΔH^0 (Tabela 20)⁹⁵. Entretanto, uma pequena magnitude na variação da entalpia de sorção é indicativo de que esta é resultante da contribuição processo difusional (endotérmico) e da contribuição da reação química propriamente dita (exotérmico) para o processo global.¹²⁷

5. CONCLUSÕES

Através dos estudos de equilíbrio e cinética as condições ótimas de síntese do resinato de diclofenaco puderam ser obtidas, fornecendo informações importantes para o projeto de instalações industriais. Assim, os resultados discutidos na sessão anterior podem ser sumarizados em uma serie de conclusões:

- O resinato de diclofenaco-colestiramina pode ser sintetizado com sucesso utilizando solução aquosa de diclofenaco de sódio, à 29°C, em pH 6,8 – 7,0, com concentração inicial de 7,5 g.L⁻¹ e velocidade de agitação de 50 rpm; O sal de sódio apresentou pequena vantagem como precursor do resinato devido à sua maior solubilidade em água;
- O leve decréscimo do pH durante a reação de troca iônica foi atribuído à hidrólise dos íons diclofenaco ($K_h \approx 10^{-10}$);
- A isoterma de Freundlich não descreveu adequadamente o equilíbrio de sorção;
- Tanto a isoterma de Langmuir quanto a isoterma de Boyd representaram adequadamente a troca iônica e foram consistentes com a sorção de ânions homovalentes em uma superfície de único sítio. Essas isotermas foram aproximadamente coincidentes, indicando que a liberação do cloreto não compete com os sítios de sorção;
- O melhor ajuste dos dados experimentais foi alcançado considerando a sorção dos íons diclofenaco em dois sítios diferentes da resina colestiramina: sítios de quimissorção (troca iônica) e sítios de fisissorção;
- A expressão matemática do equilíbrio de sorção para a síntese do resinato de diclofenaco-colestiramina pôde ser adequadamente representado pela

soma de dois termos, derivado do modelo de Boyd para a quimissorção e Langmuir para a fisissorção dos íons diclofenaco;

- O ajuste dos dados experimentais aos modelos de difusão intrapartícula e pseudo-primeira ordem nos 15 minutos iniciais do processo indicou que mecanismos difusionais podem estar contribuindo no controle da sorção dos íons diclofenaco nesses períodos;
- O ajuste dos dados experimentais ao modelo cinético de pseudo-segunda ordem forneceu equações que relacionaram a quantidade de íons diclofenaco adsorvida em função do tempo em uma determinada temperatura para a concentração inicial de $7,5 \text{ g.L}^{-1}$; e ainda indicou que a reação química é significativa no início do processo e controla a sorção durante todo o período;
- Os resultados termodinâmicos mostraram que o processo de sorção dos íons diclofenaco em resina colestiramina, nas condições estudadas, é exotérmico, espontâneo e resultante de fenômenos de difusão e reação química.

No entanto, para a síntese industrial do resinato de diclofenaco, estudos adicionais ainda são necessários, tais como:

- Caracterização do resinato de diclofenaco sintetizado;
- Desenvolvimento e validação de um método para a quantificação do diclofenaco contido na resina;
- Desenvolvimento de um método químico para inferir possível intercambialidade entre marcas de colestiramina disponíveis no mercado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 HUGHES, L. Ion exchange resins – The technology behind the mystery. **Pharmaceutical Technology Europe**, Chester, v. 17, n. 4, p. 38-42, 2005.
- 2 ANAND, V.; KANDARAPU, R.; GARG, S. Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward. **Drug Discovery Today**, London, v. 6, n. 17. P. 905-914, 2001.
- 3 ROHM AND HAAS COMPANY. **Ion exchange resins: unique solutions to formulation problems**. Disponível em: <http://www.rohmhaas.com/ionexchange/Pharmaceuticals/formulations_doc/unique_solutions.pdf> Acesso em: 15 fev 2007.
- 4 DELGADO, S. A. et al. Formación de complejos fármaco-resina usados em preparados de liberación prolongada. **Revista Cubana de Farmacia**, La Habana, v. 32, n. 3, p. 164-168, 1998.
- 5 FERNÁNDEZ-ARÉVALO, M. et al. In vitro evaluation of a morphine polymeric complex: flowability behaviour and dissolution study. **AAPS PharmSciTech**, Virginia, v. 5, n. 3, art. 39, 2004.
- 6 PONGJANYAKUL, T. et al. Effect of polysulfonate resins and direct compression fillers on multiple-unit sustained-release dextromethorphan resinate tablets. **AAPS PharmSciTech**, Virginia, v. 6, n. 2, art. 28, 2005.
- 7 AKKARAMONGKOLPORN, P.; KULVANICH, P.; PATHIPVANICH, M. Preparation an in vitro release of dual-drug resins containing equivalent content dextromethorphan and diphenhydramine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v. 32, n. 4, p. 483-496, 2006.
- 8 COTTERILL, J. V.; MASSEI, G.; COWAN, D. P. Masking the taste of the conditioned taste aversion agent levamisole using an ion-exchange resin, for practical application in wildlife management. **Pest Management Science**, London, v. 62, n. 2, p. 120-125, 2006.
- 9 ROHM AND HAAS COMPANY. **New uses of ion exchange resins in pharmaceutical formulation**. Disponível em: <http://www.rohmhaas.com/ionexchange/Pharmaceuticals/Formulations_doc/new_uses.pdf> Acesso em: 15 fev 2007.
- 10 GOWTHAMARAJAN, K.; KULKARNI, G. T.; KUMAR, M. N. Pop the pills without bitterness. **Resonance**, Bangalore, v. 9, n. 12, p. 25-32, 2004.
- 11 WILDING, I. R. et al. Gastrointestinal transit of a drug-resinate administered as an oral suspension. **International Journal of Pharmaceutics**, Orlando, v. 101, n. 3, p. 263-268, 1994.

12 MARANHO, D. **Estudo comparativo in vitro de formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada contendo diclofenaco de sódio**. São Paulo: USP, 2000.

13 DONZELLA, H. **Bioequivalência de formulações de liberação prolongada contendo diclofenaco de sódio. Estudo em voluntários sadios**. São Paulo: USP, 1992.

14 KOROKOLVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004-2005.

15 MOHAMED, F. A. Use of Dowex-X2 ion exchange resin for preparation of sustained release diclofenac delivery system. **STP Phama Sciences**, Paris, v. 6, n. 6, p. 410-416, 1996.

16 HUGHES, L.; BELLAMY, S. A.; HANN, C. **Controlled dissolution of active ingredients**. US Pat. 20020146384, 10 oct. 2002.

17 ROHM AND HAAS COMPANY. DTS 0227 A – Feb 06: Duolite AP143/1093. Disponível em: <http://www.rohmhaas.com/ionexchange/Pharmaceuticals/Formulations_doc/english/143_1093.pdf> Acesso em: 15 fev 2007.

18 KUNIN, R. **Blood cholesterol reducing pharmaceutical composition**. US Pat. 5840339, 24 nov. 1998.

19 ZERQUERA, H. M. A. et al. Resinas de intercambio iônico para prolongar La liberación de los fármacos. **Revista Cubana de Farmacia**, La Habana, v. 34, n. 3, p. 196-206, 2000.

20 USP PHARMACOPOEIA, 28 NF 23. p. 464.

21 BRITISH PHARMACOPOEIA 2002. CD-ROM.

22 HARLAND, C. E. **Ion exchange: theory and practice**. 2. ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1994.

23 LUCY, C. A. Evolution of ion-exchange: from Moses to the Manhattan project to modern times. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1000, n. 1-2, p. 711-724, 2003.

24 KELLER, M. Basic ion exchange for residential water treatment. **Water Conditioning and Purification Magazine**, Tucson, v. 47, n. 2, p. 59-63, 2005.

25 STREAT, M. The Waters were made sweet. Advances in ion exchange technology. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, Columbus, v. 34, n. 8, p. 2841-2848.

-
- 26 DE SILVA, F. J. Essentials of ion Exchange. In: **25th ANNUAL WQA CONFERENCE**, 17 mar 1999. Disponível em: <<http://www.wqa.org/technical/essentials-of-ion-exchange>> Acesso em: 16 fev 2007.
- 27 AGUIAR, M. R. M. P., NOVAES, A. C., GUARINO, A. W. S. Remoção de metais pesados de efluentes industriais por aluminossilicatos. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6b, p. 1145-1154, 2002.
- 28 WILLIS, R. C. Getting Down to Basics: IC and IEC. In: **Chromatography**. Disponível em: <<http://www.pubs.acs.org/journals/chromatography/chap3.html>> Acesso em: 22 fev 2007.
- 29 VOGEL, A. I. Troca iônica. In: **Análise química quantitativa**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora, 1992. cap. 7, p. 152-177.
- 30 SILVA, R. C.A., ARAÚJO, T. M. Qualidade da água do manancial subterrâneo em áreas urbanas de Feira de Santana (BA). **Ciências e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 1019-1028, 2003.
- 31 DOW CHEMICAL COMPANY. **Removing perchlorate from water with DowexTM ion exchange resins**. Disponível em: <http://www.dow.com/liquidseps/prod/sp_perchlorate.htm> Acesso em: 24 fev 2007.
- 32 DYER, S. D., CAPRARA, R. J. A method for evaluating consumer product ingredient contributions to surface and drinking water: boron as a test case. **Environmental Toxicology and Chemistry**, Lawrence, v. 16, n. 10, p. 2070-2081, 1997.
- 33 DOW CHEMICAL COMPANY. **Removing boron from drinking water with Dowex boron selective resin**. Disponível em: <http://www.dow.com/liquidseps/prod/pt_b.htm> Acesso em: 24 fev 2007.
- 34 ROHM AND HAAS COMPANY. **Boron removal**. Disponível em: <<http://www.rohmhaas.com/ionexchange/boron.htm>> Acesso em: 24 fev 2007.
- 35 THE PUROLITE COMPANY. **Separlite – Technical data**. Disponível em: <<http://www.puroliteusa.com/ftp/ProductData/Miscellaneous/PCR%20resins%2016Dec2004.pdf>> Acesso em: 19 fev 2007.
- 36 RIBEIRO, M. H.; SILVEIRA, D.; FERREIRA-DIAS, S. Selective adsorption of limonin and naringin from orange juice to natural and synthetic adsorbents. **European Food Research and Technology**. Berlin, v. 215, n. 6, p. 462-471, 2002.
- 37 DOW CHEMICAL COMPANY. **Dowex resins as organic solvent desiccants**. Disponível em: <http://www.dow.com/liquidseps/prod/sp_organic.htm> Acesso em: 20 fev 2007.

-
- 38 KHYM, J. X. Fundamental of ion Exchange. In: **Analytical ion-exchange procedures in chemistry and biology: theory, equipment, techniques**. New Jersey: Prentice-Hall, 1974. cap. 1, p. 12-13.
- 39 DOW CHEMICAL COMPANY. Fundamentals of ion Exchange. Disponível em: <http://www.dow.com/liquidseps/prod/sp_bio.htm> Acesso em: 23 fev 2007.
- 40 SOARES, B. G. et al. Aplicação de resinas sulfônicas como catalisadores em reações de transesterificação de óleos vegetais. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 15, n. 3, p. 186-192, 2005.
- 41 PISAL, S. et al. Molecular properties of ciprofloxacin-Indion 234 complexes. **AAPS PharmSciTech**, Virginia, v. 5, n. 4, art. 62, 2004.
- 42 THE PUROLITE COMPANY. **Bulletin for C 104-S**. Disponível em: <http://www.rothfus.cheme.cmu.edu/tlab/pbeds/projects/t2_s00/IER_overview.pdf> Acesso em: 18 mar 2007.
- 43 TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 808-818, 2001.
- 44 KIM, I. et al. Stabilization of metal-loaded ion-exchange resin with a porous silica supporter through thermal treatment. In: WM'03 CONFERENCE, 2003. Tucson. Disponível em: <<http://www.wmsym.org/abstracts/2003/pdfs/661.pdf>> Acesso em: 28 fev 2007.
- 45 NUYTTENS, J. The electrical sensing zone method for particle size distribution determination. The Coulter counter. Disponível em: <<http://www.openchemist.eu/chemistry/coulter/coulter.html>> Acesso em: 10 jan 2008.
- 46 LIU, H. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive ion exchange resin. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 53, n. 6, p. 631-633, 2005.
- 47 MALVERN INSTRUMENTS LTD. **Measuring particle size. Using modern laser diffraction techniques**. Disponível em: <[http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000930/\\$file/MRK696-01.pdf](http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000930/$file/MRK696-01.pdf)> Acesso em: 28 fev 2007.
- 48 MALVERN INSTRUMENTS LTD. **Sample dispersion and refractive index guide**. Disponível em: <[http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000201/\\$file/man0079.pdf](http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000201/$file/man0079.pdf)> Acesso em: 28 fev 2007.
- 49 INOUE, H. Synthesis and cation exchange properties of a new porous cation exchange resin having an open-celled monolith structure. **Polymer**, Tokyo, v. 45, n. 1, p. 3-7, 2004.

50 JERABEK, K.; REVILLON, A.; PUCCILLI, E. Pore structure characterization of organic-inorganic materials by inverse size exclusion chromatography.

Chromatographia, v. 36, n. 1, p. 259-262.

51 TISYURUPA, M. P.; DAVANKOV, V. A. Porous structure of hypercrosslinked polystyrene: State-of-the-art mini review. **Reactive a Functional Polymers**, v. 66, n. 1 p. 768-779, 2006.

52 VELASQUEZ ARMIJO, C. et al. Métodos termo-analíticos e suas aplicações nas ciências farmacêuticas. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 29-47, 2004.

53 LOURES-VALE, A. A.; MARTINEZ, T. L. R. Hipocolesterolemizantes: bases para o seu uso, evidências recentes. Aterosclerose: **Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, módulo 2, fascículo 2, ano 1, 2002. Disponível em:

<<http://www.educacao.cardiol.br/pec/aterosclerose/fasciculos/2002a1f2m1.pdf>>

Acesso em: 18 mar 2007.

54 SRIWONGJANYA, M.; BODMEIER, R. Effect of ion Exchange resins on the drug release from matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 46, n. 3, p. 321-327, 1998.

55 STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf> Acesso em: 07 mar 2007.

56 GOLE, D. et al. **Taste-masked resinate and preparation thereof**. US Pat. 20050036977, 17 fev. 2005.

57 BELLAMY, S. A.; HUGHES, L.; NICOLA, M. **A method for preparing resinates**. WO/2003/061709, 31 jul 2003.

58 PONGJANYAKUL, T. et al. Characteristics and in vitro release of dextromethorphan resinates. **Powder Technology**, Leiden v. 152, n. 1-3, p. 100-106, 2005.

59 HUGHES, L. et al. **Anthelmintic resinates and a method for their preparation**. US Pat. 20040180034, 16 sep. 2004.

60 GAO, R. et al. **Taste masking of oral quinolone liquid preparations using ion exchange resins**. EP Pat. 20000945340, 02 mai. 2002.

61 GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1995.

-
- 62 CATAFLAM: Responsável técnico Marco A. J. Siqueira. Taboão da Serra: Novartis Biociências S. A., 2004. Bula de remédio.
- 63 BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: Controvérsias sobre sua utilização em crianças – Parte II. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 230-246, 1998.
- 64 BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: Toxicidade – Parte I. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 126-136, 1998.
- 65 FINI, A. et al. Factors governing the dissolution of diclofenac salts. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 231-238, 1996.
- 66 FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed., v. 3, n. 144, 2001.
- 67 FARMACOPÉIA PORTUGUESA. 7. ed., v.1, p. 1402-1405, 2002.
- 68 BUCCI, R.; MAGRI, A. D.; MAGRI, A. L. Determination of diclofenac salts in pharmaceutical formulations. **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry**, v. 362, n. 7-8, p. 577-582, 1998.
- 69 CIAPINA, E. G. et al. Determinação espectrofotométrica de diclofenaco em preparações farmacêuticas assistida por forno de microondas. **Eclética Química**, v. 30, n. 1, p. 29-36, 2005.
- 70 PIMENTA, A. M.; ARAÚJO, A. N.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Simultaneous potentiometric and fluorimetric determination of diclofenac in a sequential injection analysis system. **Analytica Chimica Acta**, v. 470, n. 2, p. 185-194, 2002.
- 71 VERENITCH, S. S.; LOWE, C. J.; MAZUMDER, A. Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1116, n. 1-2, p. 193-203, 2006.
- 72 KADOWAKI, H. et al. Sensitive method for the determination of diclofenac in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v. 308, n. 8, p. 329-333, 1984.
- 73 AURORA-PRADO, M. S. et al. Comparison between capillary electrophoresis and liquid chromatography for determination of diclofenac sodium in pharmaceutical tablet. **The journal of AOAC International**, Maryland, v. 85, n. 2, p. 333-340, 2002.
- 74 LOPES, P. S. et al. Determination of diclofenac sodium in eagle's minium essential medium with earle's balanced salt solution. **The journal of AOAC International**, Maryland, v. 86, n. 4, p. 681-684, 2003.
- 75 LANDSORP, D. et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of diclofenac and its hydroxyl metabolites in human plasma and urine.

Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, v. 528, p. 487-494, 1990.

76 RUSSEVA, V. N.; ZHIVKOVA, Z. D. Protein binding of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs studied by high-performance liquid affinity chromatography. **International Journal of Pharmaceutics**, Arlington, v. 180, n. 1, p. 69-74, 1999.

77 KLIMES, J. et al. HPLC evaluation of diclofenac in transdermal therapeutic preparations. **International Journal of Pharmaceutics**, Arlington, v. 217, n. 1. p. 153-160, 2001.

78 ORTEGA-BARRALES, P. et al. Sensitive and simple determination of diclofenac sodium by use of a continuous flow-injection procedure with solid-phase spectroscopic detection. **Analytical Sciences**, v. 15, n. 10, p. 985-989, 1999.

79 PATIL, S.T. et al. Packed column supercritical fluid chromatographic separation and estimation of acetaminophen, diclofenac sodium and methocarbamol in pharmaceutical dosage forms. **Talanta**, v. 47, n. 1, p. 3-10, 1998.

80 AURORA-PRADO, M. S.; KEDOR-HACHMANN, E. R. M. Eletroforese capilar: Alternativa para análise do diclofenaco de sódio em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 1, 1999.

81 BUCCI, R.; MAGRI, A. D.; MAGRI, A. L. DSC in the chemical analysis of drugs: Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 61, n. 2, p. 369-376, 2000.

82 BARROS, M. A. S. D.; ARROYO, P. A. Métodos de remoção de cromo de águas residuais. In: Problemas ambientales cón soluciones catalíticas. Cyted. Disponível em: <<http://www.icp.csic.es/cyted/Monografias/MonografiasTeneria/capitulos.pdf>> Acesso em: 11 mai 2007.

83 PINO, G. A. H. Biossorção de metais pesados utilizando pó da casca de coco verde (*Cocos nucifera*). Rio de Janeiro: PUC-RJ, 2005.

84 FIGUEIREDO, J. L.; RIBEIRO, F. R. Introdução à catálise heterogênea. In: **Catálise heterogênea**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987, cap. 1, p. 5-34.

85 WIERZCHOWSKI, S. Ion Exchangers. Rensselaer. Disponível em: <<http://www.rpi.edu/dept/chem-eng/Biotech-Environ/IONEX/biomain.htm>> Acesso em: 12 mai 2007.

86 HO, Y. S.; NG, J. C. Y.; McKAY, G. Kinetics of pollutant sorption by biosorbents: review. **Separation and Purification Methods**, v. 29, n. 2, p. 189-232, 2000.

-
- 87 CHABANI, M.; AMRANE, A.; BENSMAILI, A. Kinetic modeling of the adsorption of nitrates by ion exchange resin. **Chemical Engineering Journal**, v. 197, n. 1-3, p. 117-123, 2006.
- 88 CASSIDY, H. G. Ion exchange. In: **Fundamentals of chromatography**. New York: Interscience Publishers, 1957, cap. 9, p. 285-325.
- 89 GILES, C. H.; D'SILVA, A. P.; EASTON, I. A. A general treatment and classification of the solute adsorption isotherm. Part II. Experimental interpretation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 47, n. 3, p. 766-778, 1974.
- 90 BRUNAUER, S. et al. On a theory of de van der Waals Adsorption of gases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 7, p. 1723-1732, 1940.
- 91 SING, K. S. W. et al. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. **Pure and Applied Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 603-619, 1985.
- 92 GILES, C. H.; SMITH, D.; HUITSON, A. A general treatment and classification of the solute. Part I. Adsorption isotherm. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 47, n. 3, p. 755-765, 1974.
- 93 FERNANDES, R. Adsorventes alternativas para remoção de fenol em solução aquosa. Florianópolis: UFSC, 2005.
- 94 MISAK, N. Z. Adsorption isotherms in ion exchange reactions. Further treatments and remarks on the application of the Langmuir isotherm. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 97, n. 2, p. 129-140, 1995.
- 95 KUMAR, K. V.; KUMARAN, A. Removal of methylene blue by mango seed kernel powder. **Biochemical Engineering Journal**, v. 27, n. 1, p. 83-93, 2005.
- 96 BOYD, G. E.; ADAMSON, A. W.; MYERS Jr, L. S. The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites. II Kinetics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 11, p. 2836-2848, 1947.
- 97 MISAK, N. Z. Some aspects of the application of adsorption isotherms to ion exchange reactions. **Reactive & Functional Polymer**, v. 43, n. 1-2, p. 153-164, 2000.
- 98 PETRONI, S. L. G. Avaliação cinética e de equilíbrio do processo de adsorção dos íons dos metais cádmio, cobre e níquel em turfa. São Paulo: IPEN, 2004.
- 99 COSTA, A. E. Adsorção e purificação de corantes naturais com sílica amorfa. Florianópolis: UFSC, 2005.
- 100 VÁSQUEZ, T. G. P. Avaliação da remoção de Cd e Zn de solução aquosa por biossorção e bioflotação com *Rhodococcus opacus*. Rio de Janeiro: PUC-Rio, 2005.

-
- 101 BILGILI, M. S. Adsorption of 4-chlorophenol from aqueous solutions by xad-4 resin: Isotherm, kinetic, and thermodynamic analysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 37, n. 1. p. 157-164, 2006.
- 102 SILVA, A. T.; FELIX, T.; DEBACHER, N. A. Efeito da temperatura na adsorção de azul de metileno em serragem. In: 29^a REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2006, Águas de Lindóia. Disponível em: <<http://www.sec.sbg.org.br/cd29ra/resumos/T1574-1.pdf>> Acesso em: 18 mar 2007.
- 103 VADIVELAN, V.; KUMAR, K. V. Equilibrium, kinetics, mechanism, and process design for the sorption of methylene blue onto rice husk. **Colloid and Interface Science**, v. 286, n. 1, p. 90-100, 2005.
- 104 GÜRSES, A. et al. The adsorption kinetics of the cationic dye, methylene blue, onto clay. **Journal of Hazardous Materials**, v. 131, p. 217-228, 2006.
- 105 HO, Y. S.; McKAY, G. A comparison of chemisorptions kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents. **Transactions of the Institution of Chemical Engineers and the Chemical Engineer**, v. 76 B, p. 332-340, 1998.
- 106 KUMAR, K. V. Pseudo-second order models for the adsorption of safranin onto activated carbon: Comparison of linear and non-linear regression methods. **Journal of Hazardous Materials**, v. 142, n. 1-2, p. 564-567, 2007.
- 107 HO, Y. Review of second-order models for adsorption systems. **Journal of Hazardous Materials B**, v. 136, n. 3, p. 681-689, 2006.
- 108 BISKUP, B.; SUBOTIĆ, B. Kinetic analysis of the exchange processes between sodium ions from zeolite A and cadmium, copper and nickel ions from solutions. **Separation and Purification Technology**, v. 37, n. 1, p. 17-31, 2004.
- 109 KUMAR, K. V. Reply to comments on "Study on biosorption of Cr (VI) by *Mucor hiemalis*" by Y. S. Ho, Biochem. Eng. J. (26) 2005 82-83. **Biochemical Engineering Journal**, v. 30, n. 2, p. 222-223, 2006.
- 110 HO, Y. S.; McKAY, G. The kinetic of sorption of divalent metal ions onto sphangnum moss peat. **Water Research**, v. 34, n. 3, p. 735-742, 2000.
- 111 OHLWEILER, O. A. Titulometria de precipitação. In: **Química Analítica Quantitativa**. 3. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 1985. cap. 19, p. 111-128.
- 112 ÖZCAN, A. S.; ÖZCAN, A. Adsorption of acid dyes from aqueous solutions onto acid-activated bentonite. **Journal of colloid and Interface Science**, v. 276, n. 1, p. 39-46, 2004.

-
- 113 HO, Y. S.; McKAY, G. Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by wood. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 76, n. B2, p. 183-191, 1998.
- 114 HO, Y. S.; McKay, G. Sorption of dye from aqueous solution by peat. **Chemical Engineering Journal**, v. 70, n. 2, p. 115-124, 1998.
- 115 GERELI, G. *et al.* Equilibrium and kinetics for the sorption of promethazine hydrochloride onto K10 montmorillonite. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 299, n. 1, p. 155-162, 2006.
- 116 CHEUNG, C. W. *et al.* Film-pore diffusion control for the batch sorption of cadmium ions from effluent onto bone char. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 234, n. 2, p. 328-336, 2001.
- 117 RODDA, D. P.; JOHNSON, B. B.; WELLS, J. D. Modelling de effect of temperature on adsorption of lead (II) and zinc (II) onto goethite at constant pH. **Journal of colloid and Interface Science**, v. 184, n. 2, p. 365-377, 2001.
- 118 MACHIDA, M. *et al.* Kinetic of adsorption an desorption of Pb (II) in aqueous solution on activated carbon by two-site adsorption model. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 240, n. 1-3, p. 179-186, 2004.
- 119 CHINGOMBE, P.; SAHA, B.; WAKEMAN, R.J. Effect of surface modification of an engineered activated carbon on the sorption of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and benazolin from water. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 297, n. 2, p. 434-442, 2006.
- 120 HO, Y. S.; NG, J. C. Y.; McKAY, G. Kinetic of pollutant sorption by biosorbents: review. **Separation and Purification Methods**, v. 29, n. 2, p. 189-232, 2000.
- 121 HO, Y. S.; OFOMAJA, A. E. Kinetics and thermodynamics of lead ion sorption on palm kernel fibre from aqueous solution. **Process Biochemistry**, v. 40, n. 11, p. 3455-3461, 2005.
- 122 KUMAR, K. V.; RAMAMURTHI, V.; SIVANESAN, S. Modeling the mechanism involved during the sorption of methylene blue onto fly ash. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 284, n. 1, p. 14-21, 2005.
- 123 AZIZIAN, S. Kinetic models of sorption: a theoretical analysis. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 276, n. 1, p. 47-52, 2004.
- 124 RUSSEL, J. B. Cinética Química. In: **Química Geral**. 2 ed. São Paulo: Makron, 1994, v. 2.
- 125 INBARAJ, B. S. *et al.* Equilibrium and kinetic studies on sorption of basic dyes by a natural biopolymer poly(γ -glutamic acid). **Biochemical Engineering Journal**, v. 31, n. 3, p. 204-215, 2006.

126 BEKÇI, Z.; SEKI, Y.; YURDAKOÇ, M. K. Equilibrium studies for trimethoprim adsorption on montmorillonite KSF. **Journal of Hazardous Materials**, v. 1-3, p. 233-242, 2006.

127 CESTARI, A. R.; VIEIRA, E. F. S.; MATTOS, C. R. S. Thermodynamics of the Cu(II) adsorption on thin vanillin-modified chitosan membranes. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 38, n. 9, p. 1092-1099, 2006.

ANEXO A - Curva de calibração utilizada para a determinação espectrofotométrica de diclofenaco de sódio

ANEXO B - Curva de calibração utilizada para a determinação espectrofotométrica de diclofenaco de potássio