

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Carlos Alberto Rey Mafull

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CARVÃO
ATIVADO CUBANO QUALIDADE UNITED STATES
PHARMACOPEIA (USP) PARA USO FARMACÊUTICO**

Florianópolis

2015

Carlos Alberto Rey Mafull

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CARVÃO
ATIVADO CUBANO QUALIDADE UNITED STATES
PHARMACOPEIA (USP) PARA USO FARMACÊUTICO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Dachamir Hotza (UFSC)

Coorientador: Julio César LLópez (IMRE-UH)

Florianópolis

2015

Rey Mafull, Carlos Alberto

Obtenção e caracterização de carvão ativo cubano qualidade United States Pharmacopeia (USP) para uso farmacêutico.

/ Carlos Alberto Rey Mafull;
orientador, Dachamir Hotza;
coorientador, Julio Cesar Llopiz. Florianópolis,
SC, 2015. 177p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais.

Inclui referências

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Carvão ativado. 3. *Isotermas de adsorção*. 4. Normas farmacêuticas 5. Indústria médico farmacêutica. I. Hotza, Dachamir. II. Llopiz, Julio Cesar. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

Carlos Alberto Rey Mafull

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CARVÃO
ATIVADO CUBANO QUALIDADE UNITED STATES
PHARMACOPEIA (USP) PARA USO FARMACÊUTICO**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 17 de Março de 2015.

Prof. Dr. Antonio Pedro Novaes de Oliveira,
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Dachamir Hotza
Orientador-EQA/UFSC

Prof. Dr. Oscar Rubem Klegues
Montedo
UNESC

Prof. Dra. Marcela Guiotoku
Embrapa

Prof. Dr. Cesar Vitorio Franco
UFSC

Prof. Dra. Elenara Maria Teixeira
Lemos Senna
UFSC

Prof. Dr. Marcio Celso Fredel
UFSC

Aos meus amados filhos, Rockney,
Maria Laura, Carlos David e Daniela.
À memória de minha mãe Isabel
Mafull Glez e avós, *Charles Fu Ma
Jim e Eloina Glez Medina*. À minha
esposa Virginia e meu irmão Julio.

AGRADECIMENTOS

A todos los que de una u otra forma contribuyeron a la finalización de este trabajo. En particular a mis tutores Dr Dachamir Hotza, Dr Julio César LLópiz y Dr Alberto Iglesias porque de ellos me nutrí de muchas maneras, a su constancia, porque siguen formando a otros y no renuncian.

A todos los profesores PGMAT, Dr. Aloiso Klein, Dr. Pedro Novaes, a los que están y a los que por otras razones ya no se encuentran. En especial al Dr. Nelson Álvarez.

Al Dr. Renzo Fabricio Figueroa Piña, Dra Tatiana Pineda Vázquez, por no mirar para otro lado cuando les pedí ayuda. Cuenten conmigo.

A los que confiaron.

“De Frailes que le negaron a Colón el paso al nuevo mundo, está lleno el mundo; lo importante no es sentarse con los Frailes sino embarcarse en las caravelas con Colón ”

(José Martí)

RESUMO

Foi estudado um carvão ativado purificado cubano (CA/ML) como matéria-prima e produtos acabados para a indústria médico farmacêutica. Foram realizados estudos comparativos *in vitro* da adsorção de fármacos em fluido gástrico simulado (estudo pré-clínico) em CA e validação de comprimidos de carvão/pepsina (distúrbios gástricos) com tecnologias farmacêutica para zona climática IV em escala de bancada. Foram escolhidos para comparação dos resultados 6 padrões comerciais utilizados internacionalmente pela indústria médica farmacêutica : Norit B Eur (Alemanha), BDH (Inglaterra), Merck (Alemanha), Norit E Supra (Holanda), Panreac (Espanha) e Ch3J (China). Este estudo envolveu desde a obtenção do material CA/ML até a fase final dos lotes de fabricação (5440 unidades) de comprimidos de carvão/pepsina em escala de bancada e com seu correspondente estudo temporal de estabilidade acelerada (6 meses) e estabilidade de vida na prateleira (30 meses). Para a implementação de todo o exposto, foi feita em primeira instância, uma avaliação conforme a United States Pharmacopeia (USP 31-NF27). Neste caso, CA/ML atingiu os requerimentos básicos estabelecidos pelas normas como matérias-primas farmacêuticas. Diferentes ensaios foram realizados em paralelo como: análise da textura da superfície por adsorção de N_2 a 77 K, FTIR, potencial zeta, isotermas de adsorção de fármacos (teofilina, paracetamol e diazepam) e determinações de parâmetros termodinâmicos. Os modelos de Langmuir (LTI e LTII), DR, Temkin, Freundlich, BET, Halsey, Harkins e Jura foram empregados para analisar os dados experimentais em sua forma linearizada. Em todos os processos de adsorção foi encontrado que $\Delta G < 0$, e que há interações não eletrostáticas no plano hidrófobo do CA com o anel aromático dos medicamentos. Para a molécula de paracetamol, o processo é endotérmico, $\Delta H > 0$, e ocorre por adsorção física $\Delta H = 5$ até 28,61 kJ/mol, com valores q_e experimentais = 470-750 mg/g. Os modelos que melhor se adequaram aos dados experimentais são: DR ($R^2 = 0,98$) > T ($R^2 = 0,97$) > LTII ($R^2 = 0,96$). Para a molécula de teofilina, o processo é exotérmico ($\Delta H < 0$) e ocorre por adsorção quase química com $\Delta H = -36,81$ até $-88,70$ kJ/mol, e valores de q_e experimentais = 300-587 mg/g. O modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais foi LTI ($R^2 = 0,98$). No caso da molécula de diazepam, o processo é endotérmico (ΔH

> 0) e ocorre por adsorção quase química com $\Delta H = 9,83$ até 67,44 kJ/mol e com valores de q_e experimentais = 210-405 mg/g. O modelo que melhor se adequou aos dados experimentais foi LTI ($R^2 = 0,99$). O modelo de Langmuir foi o modelo que mais predominou nos processos de adsorção. O estudo de estabilidade temporal dos comprimidos produzidos com CA/ML e CA/NE empregando a formulação cubano revelou que os dois produtos mantêm suas qualidades químico-físicas e tecnológicas de acordo com as disposições das normas farmacêuticas, para ambos os tempos de testes, 6 meses e 30 meses. Não houve diferenças significativas ($\alpha=0,95\%$) entre os dois produtos e com as normas estabelecidas. Todos os resultados obtidos e testes indicam que o carvão ativado cubano (CA/ML) pode ser considerado um possível candidato para uso na indústria médico-farmacêutica, como suspensão antídoto e como comprimido de carvão/pepsina.

Palavras-Chave: Isotermas de adsorção, carvão ativado, adsorção, USP.

ABSTRACT

A Cuban activated carbon (AC/ML) was studied as raw material and finished products for the pharmaceutical industry according to comparative studies in vitro of adsorption the drug in simulated gastric fluid (antidote suspension) and validation of tablets carvão/pepsin (stomach upset) within the pharmaceutical climatic zone IV at bench scale. Six commercial international standards were chosen for the comparison of results: Norit B Eur (Germany), BDH (England), Merck (Germany), Norit Supra E (Netherlands), Panreac (Spain) and test Ch3J (China). This study covers the material from the production of CA/ML until the final stage of manufacturing lots (5440 units) of tablets of carbon/pepsin at bench scale and its corresponding temporal accelerated stability study (6 months) and stability shelf life (30 months). An assessment under the United States Pharmacopeia (USP 31-NF27) was performed, and AC/ML reached the basic requirements established by the standards as pharmaceutical raw materials. Several tests were carried out such as analysis of the surface texture by adsorption of CO₂ and N₂ at 273 K and 77 K, FTIR, zeta potential, adsorption isotherms with drugs (theophylline, acetaminophen and diazepam), determination of thermodynamic parameters. Models of Langmuir (LTI and LTII), DR, Temkin, Freundlich, BET, Halsey, Harkins and Jura were employed to analyze the experimental data in linearized form. In all cases adsorption was found that $\Delta G < 0$, and it occurs predominantly by non-electrostatic interactions in the AC plan hydrophobic aromatic ring with the drugs. For acetaminophen molecule the process is endothermic, $\Delta H > 0$, and occurs by physical adsorption with $\Delta H = 5$ to 28,61 kJ/mol, and experimental values of $q_e = 470-750$ mg/g. The models that best fit the experimental data are: DR ($R^2 = 0,98$) > T ($R^2 = 0,97$) > LTII ($R^2 = 0,96$). For theophylline molecule the process is exothermic, $\Delta H < 0$, and chemical adsorption occurs with $\Delta H = -36,81$ to $-88,70$ kJ/mol, with values of $q_{e \text{ experimental}} = 300-587$ mg/g. The model that best fits the experimental data is LTI ($R^2 = 0,98$). In the case of diazepam molecule the process is endothermic, $\Delta H > 0$, and chemical adsorption occurs with $\Delta H = 9,83$ to 67,44 kJ/mol and $q_{e \text{ experimental}}$ values of 210-405 mg/g. The model that best fits the experimental data is LTI ($R^2 = 0,99$). Langmuir model is the most relevant model for the adsorption in the present study. The study of temporal stability of AC/ML and AC/NE produced with Cuban formulation revealed that the two products retain

their chemical-physical and technological properties in accordance with pharmaceutical standards. There were no significant differences ($\alpha = 0,95\%$) between the two products and according to established standards. All tests and results indicate that the Cuban activated carbon (AC/ML) can be considered a possible candidate for use in the pharmaceutical industry as an antidote suspension and as compressed carbon/pepsin.

Keywords: activated carbon, adsorption isotherms, adsorption, USP

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais etapas do trabalho realizado.....	2
Figura 2. Representação esquemática da estrutura de um carvão ativado.	6
Figura 3. Representação dos principais grupos funcionais em um carvão ativado.	12
Figura 4. Representação esquemática de alguns grupos ácidos oxigenados (carboxila, hidroxila e lactonas) e o caráter básico do plano basal dos elétrons deslocalizados, e grupos de oxigênio.....	13
Figura 5. Classificação das isotermas de acordo com a IUPAC.	17
Figura 6. Isotermas mais comuns na adsorção de sólidos em soluções diluídas.....	18
Figura 7 Atêndimento clínico de um paciente de diálise gastrointestinal por via nasogástrica.....	26
Figura 9 Estrutura da molécula de paracetamol	33
Figura 10 Estrutura da molécula de teofilina	33
Figura 11 Estrutura da molécula de diazepam	35
Figura 12 Fluxograma do processo de ativação do carvão ativado CA/M.	41
Figura 13 Fluxograma do processo de purificação do CA/ML.	42
Figura 14 Banho termostático para testes de adsorção.....	45
Figura 15 Espectrofotômetro UV/VIS (Amersham Biosciences Ultrospec pró).	51
Figura 16 Equipamento de adsorção de N ₂	52
Figura 17 Espectrofotômetro FTIR (Nicolet 50X).	53
Figura 18 Equipamento para medições do potencial Zeta.....	53
Figura 19 Secagem isotérmica do bolo de filtração de carvão ativado.	60
Figura 20 Isotermas de adsorção de N ₂ 77 K em ML (■) vs a) NB, b) NE.	68
Figura 21 Isotermas de adsorção de N ₂ 77 K em ML (■) vs a) M b) BDH.	68
Figura 22 Isotermas de adsorção de N ₂ 77 K em ML (■) vs a) Ch3J b) Merck	69
Figura 23 Distribuição de poros por adsorção de N ₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs a) NB b) NE.	70
Figura 24 Distribuição de poros por adsorção de N ₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs c) M d) BDH.	71

Figura 25 Distribuição de poros por adsorção de N ₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs e) Ch3J f) Merck g) P.	71
Figura 26 Grupos funcionais por FTIR.....	73
Figura 27 Grupos funcionais por FTIR (continuação).....	74
Figura 28 Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs a) NB b) NE.....	77
Figura 29 Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs c) M d) BDH.....	78
Figura 30. Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs e) Ch3J f) Merck g) P.....	78
Figura 31 Espectro visível UV e curva de calibração para paracetamol em FGS.	79
Figura 32 Espectro visível UV e curva de calibração para teofilina em FGS.....	80
Figura 33 Espectro visível UV e curva de calibração para diazepam em FGS.....	80
Figura 34 Estrutura paracetamol mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.....	81
Figura 35 Isotermas de adsorção de paracetamol experimentais: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	88
Figura 36 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	88
Figura 37 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	89
Figura 38 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de D-R: a) NB (o) N(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	89
Figura 39 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	90
Figura 40 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Temkin a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	90
Figura 41. Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de BET: a) NB NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	91

Figura 42 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	91
Figura 43. Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	92
Figura 44 Van't Hoff para a adsorção de paracetamol a diferentes temperaturas a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P (*).	92
Figura 45 Estrutura da teofilina mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.	96
Figura 46 Isotermas de adsorção experimentais de teofilina: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	103
Figura 47. Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	103
Figura 48 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	104
Figura 49. Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de D-R: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	104
Figura 50 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	105
Figura 51 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Temkin: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	105
Figura 52 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de BET: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	106
Figura 53. Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	106
Figura 54 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	107

Figura 55 Van't Hoff para a adsorção de teofilina a diferentes temperaturas a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	107
Figura 56 Estrutura de diazepam mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.	111
Figura 57. Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	118
Figura 58 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	118
Figura 59 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	119
Figura 60 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	119
Figura 61 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Temkin: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	120
Figura 62 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de BET: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	120
Figura 63 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	121
Figura 64 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (o) NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	121
Figura 65 Van't Hoff para a adsorção de DZP sob diferentes temperaturas em: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).	122
Figura 66 Frascos de plástico de HDPE para 40 comprimidos com tampa de polietileno de alta densidade.	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Substâncias adsorvidas por carvão ativado	27
Tabela 2. Substâncias com pouca ou nenhuma adsorção em CA.....	28
Tabela 3. Classe das Benzodiazepinas	35
Tabela 4. Adsorção de Fluoroquilononas.....	37
Tabela 5. Especificações estabelecidas pela USP 31 NF27 para CA como matéria- prima da indústria farmacêutica.	43
Tabela 6. Algumas propriedades dos farmacos estudados.	44
Tabela 7. Modelos das isotermas de adsorção.....	49
Tabela 8. Matérias-primas fundamentais na fabricação de comprimidos de carvão ativado e pepsina com formulação cubana.	54
Tabela 9. Especificações estabelecidas para as propriedades físico-químicas e tecnológicas dos comprimidos de carvão ativado para estudo acelerado.	55
Tabela 10. Especificações estabelecidas para as propriedades físico-químicas e tecnológicas dos comprimidos de carvão ativado.	56
Tabela 11. Controle do processo de purificação.	58
Tabela 12. Caracterização dos parâmetros de filtração da polpa de CA neutralizada.	59
Tabela 13. Tempos de operação em cada processo da purificação ...	61
Tabela 14. Resultados da avaliação USP dos CA/ML e CA/NE como matérias-primas para indústria farmacêutica.....	63
Tabela 15. Caracterização da superfície do CA pela adsorção de N ₂ a 77 K usando a equação BET.	67
Tabela 16. Volume total de poros e tamanho médio dos poros obtidos por métodos diferentes: teoria funcional da densidade (TFD); Howart - Kawasoe (HK) ; microporos (MP)	70
Tabela 17. Parâmetros característicos da equação de D-R a partir da isoterma de adsorção de N ₂ 77 K, Volume microporos, V _{micro} (cm ³ /g), raio de poro R _g (nm), W _m tamanho médio de poro (nm).....	72
Tabela 18. Identificação dos grupos funcionais por FTIR.	75
Tabela 19. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção CA/paracetamol em FGS.	84
Tabela 20. Propriedades termodinâmicas de adsorção de paracetamol em FGS.	93
Tabela 21. Cálculo estimado do valor da área ocupada pela molécula de paracetamol na superfície de CA (54,4 Å ²).....	94
Tabela 22. Análise Múltiplo de Range das q _e experimentais dos diferentes CA.	95

Tabela 23. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção com CA/teofilina em FGS.	99
Tabela 24. Propriedades termodinâmicas da adsorção de teofilina em FGS.	108
Tabela 25. Cálculo estimado do valor da área da molécula de teofilina na superfície do CA tendo como referência o valor $55,6 \text{ \AA}^2$	109
Tabela 26. Análise Múltiplo de Range das q_e experimentais dos diferentes CA.....	110
Tabela 27. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção CA/diazepam.....	114
Tabela 28. Propriedades termodinâmicas da adsorção de DZP em FGS.	123
Tabela 29. Cálculo estimado do valor da área que ocupa a molécula de diazepam na superfície do CA tendo como referência o valor $76,1 \text{ \AA}^2$	124
Tabela 30. Análise Múltiplo de Range das q_e experimentais dos diferentes CA.....	125
Tabela 31. Avaliação inicial físico-mecânica e tecnológica realizado as amostras de carvões ativados.	127
Tabela 32. Estudo de pré-estabilidade em condições aceleradas por 6 meses.....	129
Tabela 33. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.....	130
Tabela 34. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.....	131
Tabela 35. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.....	132
Tabela 36. Teste t-test para comparar os valores médios ($\alpha = 95\%$) dos carvões ativados CA/M e CA/NE.	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alfabeto latino

ΔH	Varição da entalpia	kJ/mol
ΔG	Energia livre de <i>Gibbs</i>	kJ/K mol
ΔS	Varição da entropia	kJ/mol
T	Temperatura absoluta	K
C_0	Concentração inicial do adsorbato	mg/mL
C_e	Concentração de equilíbrio	mg/mL
M	Massa de adsorvente	g
V	Volume da solução	L
t	Tempo	h
q_e	Carga de adsorbato em equilíbrio	mg/g
q_m	Quantidade máxima de adsorbato adsorvida por quantidade de adsorvente	mg/g
R_L	Fator de separação	adimensional
K_{LI}	Constante de Langmuir Tipo I	L/mg
K_{LII}	Constante de Langmuir Tipo II	L/mg
K_F	Constante de Freundlich	mg/g(L/mg) ^{1/n}
K_{ads}	Constante de equilíbrio da interação entre o adsorvente e a superfície do CA	L/g
1/n	Constante de Freundlich relacionada com a força de adsorção	adimensional
K_{TK}	Constante de <i>Temkin</i>	L/g
b	Constante de <i>Temkin</i> relacionada com o calor de adsorção	kJ/mol
ϵ	Potencial de Dubinin	kJ/mol
D	Constante de Dubinin	mol ² kJ ⁻²
E	Energia característica	kJ/mol
R	Constante universal dos gases	8,31 J/mol K
ρ	Densidade da solução	g/L

P	Pressão aplicada	mmHg
P_0	Pressão de vapor de N_2	mmHg
V_0	Volume de gás adsorvido	cm^3
V_m	Volume de N_2 adsorvido numa monocamada	cm^3
C	Constante	adimensional
V_{micro}	Volume de microporos	cm^3
W_0	Adsorção máxima de CO_2	mmol/g
W_m	Abertura médio de poro	nm
Rg	Raio de viragem	nm
E_0	Energia característica de adsorção	kJ/mol
A_{sp}	Superfície específica do carvão ativado obtida a partir da equação <i>BET</i>	m^2/g
MM	Peso molecular do fármaco	g/mol
K	Número de moles adsorvido por grama de adsorvente	mol/g
N_0	Número de Avogadro	$6,022 \times 10^{23}$
A_0	Área da seção transversal da molécula	Å^2
pH_{pZC}	pH no ponto de carga zero	adimensional

SÚMARIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS	5
1.1.1 Objetivo geral.....	5
1.1.2 Objetivos específicos.....	5
1.1.3 Novidade do trabalho	5
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 CARVÃO ATIVADO.....	6
2.2 PIRÓLISE E CARBONIZAÇÃO DA MADEIRA	7
2.3 OBTENÇÃO DO CARVÃO ATIVADO.....	8
2.3.1 Ativação física ou gaseificação parcial.....	8
2.3.2 Natureza química da superfície do carvão ativado.....	11
2.3.3 Purificação do carvão ativado.....	13
2.4 ADSORÇÃO	14
2.4.1 Geral	14
2.4.2 Isotermas de adsorção	15
2.4.3 Modelos das isotermas de adsorção empregados no estudo e seus fundamentos teóricos	18
2.5 APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DO CARVÃO ATIVADO.....	26
2.5.1 Diálise gastrointestinal por suspensão antídoto de carvão ativado.....	26
2.5.2 Distúrbios gastrointestinais. Comprimidos de carvão e pepsina	28
2.6 PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO ATIVADO E PEPSINA	29
2.6.1 Termos e conceitos relacionados ao tema⁸⁶⁻⁹⁸	30
2.6.2 Sequência de passos gerais na preparação de comprimidos de carvão ativado e pepsina.....	32
2.7 CONSIDERAÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS FARMACOS EM ESTUDO.....	32
2.7.1 Paracetamol ou acetaminofeno.....	32
2.7.2 Teofilina (Xantinas)	33
2.7.3 Diazepan (Benzodiazepinas)	34
2.8 ATUALIDADE DO TEMA	35
3 MATERIAIS E MÉTODOS	39
3.1 CARVÕES ATIVADOS ESTUDADOS	39
3.2 OBTENÇÃO DE CA/M.....	39

3.3	OBTENÇÃO DE CA/ML	40
3.4	PADRÕES USP	42
3.5	PROPRIEDADES E CARACTERIZAÇÃO DOS FARMACOS EM ESTUDO	44
3.6	FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (FGS).....	44
3.7	CURVAS DE CALIBRAÇÃO DOS FARMACOS EM FGS.....	45
3.8	DETERMINAÇÃO EXPERIMENTAL DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DE ADSORÇÃO EM FGS DOS SISTEMAS CA/FÁRMACO	45
3.9	MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS PARA AJUSTAR AS ISOTERMAS DE ADSORÇÃO EM FGS	47
3.10	ISOTERMAS DE ADSORÇÃO EM FGS	51
3.11	ANÁLISE DA TEXTURA SUPERFICIAL DOS CARVÕES ATIVADOS POR ADSORÇÃO DE N ₂ (77 K).....	51
3.12	IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS POR FTIR....	52
3.13	POTENCIAL ZETA	53
3.14	ESTUDO COMPARATIVO DE PRÉ- ESTABILIDADE DOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO E PEPSINA OBTIDOS COM CA/ML E CA/NE	54
3.15	ESTUDO ACELERADO (6 MESES).....	54
3.16	ESTUDO DE PRATELEIRA (30 MESES).....	55
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
4.1	OBTENÇÃO DO CA/ML	57
4.1.1	<i>Caracterização da polpa de carvão ativado.....</i>	<i>57</i>
4.1.2	<i>Secagem da torta de CA úmida</i>	<i>60</i>
4.2	APLICAÇÃO DAS NORMAS USP PARA OS CARVÕES ATIVADOS EM PÓ CA/ML E CA/NE.....	61
4.3	ANÁLISE DA TEXTURA DA SUPERFÍCIE DO CARVÃO ATIVADO PELA ADSORÇÃO DE N ₂ (77K).....	65
4.4	IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS POR FTIR EM CA	72
4.5	DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CARGA ZERO	77
4.6	CARACTERIZAÇÃO DOS FARMACOS EM FGS	79
4.7	ANÁLISE DO MECANISMO DE ADSORÇÃO CA/FARMACO A PARTIR DAS PROPRIEDADES SUPERFICIAIS DOS CA E DAS PROPRIEDADES EM SOLUÇÃO DOS FARMACOS	80
4.7.1	<i>Adsorção de paracetamol.....</i>	<i>80</i>
4.7.2	<i>Adsorção de Teofilina.....</i>	<i>96</i>
4.7.3	<i>Adsorção de diazepam</i>	<i>111</i>
4.8	ESTUDO COMPARATIVO DE PRÉ ESTABILIDADE DOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO E PEPSINA PRODUZIDOS COM CA/ML E CA/NE OBTIDOS COM FORMULAÇÃO CUBANA. 126	

<i>4.8.1 Estudo comparativo da estabilidade de pré sob condições aceleradas (6 meses)</i>	127
<i>4.8.2 Estudo comparativo de pré-estabilidade em vida de prateleira (30 meses)</i>	128
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS DO TRABALHO	134
6 CONCLUSÃO	135
7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	137
8 ARTIGOS ASSOCIADOS AO PROJETO DE TESE	138
9 AGRADECIMENTOS	139
10 REFERÊNCIAS	140

1 INTRODUÇÃO

Embora os primeiros estudos sobre carvão ativado datam de 1800, somente a partir de 1980 foram estabelecidos estudos rigorosos e sistemáticos da aplicação deste material na área de produtos farmacêuticos e de pesquisa toxicológica.¹⁻¹⁰

O uso de carvão ativado para adsorver altas doses de farmacos ingeridas por seres humanos é conhecida apenas no seu sentido mais prático, ou seja, do ponto de vista clínico ou *in vivo*. Por diálise gastrointestinal, pode ser prevenido a passagem da farmaco ao sistema entero-hepático e posteriormente para a corrente sanguínea. Estudos clínicos da aplicação de carvão ativado para pacientes em hospitais e centros toxicológicos são muito importante e necessários, mas não aprofundam a explicação de como e por que o processo de adsorção ocorre. Isto significa que a interação *in situ* entre este material e estes compostos é desconhecida, por isso deve-se projetar estudos *in vitro* para esclarecer os aspectos que não são bem compreendidos neste processo.²⁻¹⁴

A busca de um antídoto em toxicologia não é focada em termos de seletividade dos mesmos, mas sim na sua versatilidade quanto à capacidade destes Materiais para atuar em diferentes ambientes e condições e poder simultaneamente remover de forma eficiente a ação negativa de determinado medicamento ou grupo deles. Assim, o termo mais utilizado é o de caráter universal, isto é, o mesmo material é capaz de reter um grande número e variedade de farmacos num ambiente complexo. Um dos exemplos mais conhecidos são os comerciais de carvão ativado, como Superchar USP XX, Norit E supra e Norit B.^{2,15-20}

A indústria farmacêutica é muito exigente com os Materiais utilizados em suas formulações para uso humano. Conforme os casos, variam os requisitos. É diferente caratérizar matérias-primas para a indústria farmacêutica que caratérizar formas farmacêuticas (injetáveis, pomadas, xaropes ou comprimidos, entre outras).

Pelas razões expostas anteriormente, este trabalho baseia-se na caratérização farmacêutica do CA/ML pelas normas USP, normas cubanas e padrões tecnológicos farmacêuticos.

Este trabalho teve um desenvolvimento em três etapas fundamentais, conforme a Figura 1.

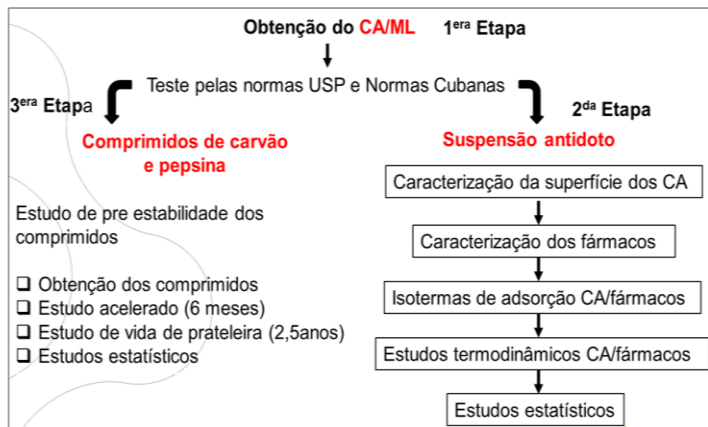


Figura 1. Principais etapas do trabalho realizado

A primeira etapa do trabalho foi a obtenção de CA/ML e sua caracterização como matéria-prima para a indústria farmacêutica pelas normas da Farmacopeia Americana 31^{ed} (United, 2008). Nesta etapa foi produzida uma quantidade de material purificado (4 kg) para a realização de todo o estudo.

A segunda etapa do trabalho foi o estudo *in vitro* para caracterizar o CA/ML como suspensão antidoto. Este estudo permitiu, num ambiente controlado, estabelecer uma base do comportamento das farmacos selecionadas: o paracetamol (família dos analgésicos), teofilina (família das xantinas) e diazepam (família das benzodiazepinas), usando fluido gástrico simulado (FGS, pH=1,2). A partir de sua relação com o carvão ativado, definiu-se experimentalmente como ocorrem as interações termodinâmicas específicas no sistema. Com isto foram definidos quatro fatores que foram decisivos para o uso destes adsorventes antidotos que atuam sobre as farmacos por ação físico-química: alta pureza química, rápida cinética de adsorção, alta capacidade de adsorção e biocompatibilidade.

As condições experimentais foram ajustadas como segue. O fluido gástrico simulado do estômago apresentou pH = 1,2 (sem pancreatina) e T = 310 K (a mesma temperatura do corpo). Estas condições foram selecionadas, pois uma vez ingeridos os medicamentos (por via oral), estes devem permanecer no estômago por um certo tempo (2 h). As propriedades termodinâmicas foram estudadas com 4 níveis de

temperatura (297, 306, 310, 327 K), com 4 h de tempo de contato e pH = 1,2.

A terceira etapa deste trabalho consistiu na validação das formas farmacêuticas acabadas (comprimidos carvão/pepsina) para tratamento de distúrbios gástricos (flatulência, azia, diarreia, desenteria). Nesta etapa, foram produzidos 5440 comprimidos utilizando técnicas e equipamentos da indústria farmacêutica e padrões USP para sua caracterização. A estabilidade temporal destes comprimidos foi avaliada por dois métodos: estabilidade acelerada por 6 meses e estabilidade de vida de prateleira, por 30 meses. Os comprimidos foram envazados em frascos plásticos de polietileno de alta densidade, com volume de 50 mL e capacidade para 40 comprimidos, com tampa de polietileno de alta densidade e anel de inviolabilidade.

Os resultados destas etapas poderiam garantir a possível aplicação do CA/ML como suspensão antídoto desintoxicante e como comprimido de carvão/pepsina para consumo humano.

Este trabalho teve, em geral, sua base em quatro problemas cruciais que Cuba tem enfrentado há muitos anos e que sustentam as bases necessárias e suficientes para atingir o mesmo:

- **Necessidade Tecnológica:** Cuba não produz carvão ativado qualidade USP para a indústria farmacêutica e biotecnológica. Atualmente não há uma tecnologia validada que permita inserir os carvões ativados produzidos na usina de Baracoa na Rede de Saúde Pública. Esta incapacidade impõe uma dependência do mercado.
- **Necessidade Financeira:** A aquisição destes materiais com qualidade US no mercado mundial é de 6500-8000 USD/t. O consumo estimado é de 70 t/ano, o que equivale a 420-560 x 10³ USD/ano.
- **Necessidade Social:** O Centro Nacional de Toxicologia em Cuba (CENATOX) aplicou suspensão antídoto de carvão ativado aos 90% dos pacientes internados no período de 2009-2013.
- **Necessidade Política:** Entre os principais objetivos da indústria farmacêutica em Cuba podem ser citados os seguintes:
 - a) Substituição de materiais e produtos importados por produtos nacionais,
 - b) Desenvolvimento de novos produtos,

c) Preparação de matérias-primas naturais e sintéticas produzidas em Cuba.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Preparação, caracterização de carvão ativado cubano (CA/ML) para aplicações na indústria farmacêutica.

1.1.2 Objetivos específicos

- Obtenção e preparação de carvão ativado cubano (CA/ML).
- Caracterização do carvão ativado cubano como matéria-prima para a indústria farmacêutica sob padrões internacionais USP31 NF27 e normas farmacêuticas cubanas.
- Caracterizar a superfície e propriedades texturais dos carvões ativados com diferentes técnicas.
- Estudo em isotermas de adsorção *in vitro* dos sistemas CA/farmaco em fluido gástrico simulado (FGS).
- Estudo das propriedades termodinâmicas da interação CA/farmaco em FGS.
- Produção de lotes de comprimidos de carvão e pepsina com material de referência internacional Norit E Supra (CA/NE) e do item cubano (CA/ML).
- Estudo da estabilidade temporal dos comprimidos de carvão/pepsina obtida com a formulação cubana através de estudos acelerados (6 meses) e vida de prateleira (30 meses).

1.1.3 Novidade do trabalho

Pela primeira vez foi avaliado um carvão ativado cubano obtido industrialmente para sua utilização na indústria farmacêutica e biotecnológica.

Foi proposto um procedimento de purificação para obtenção de CA/USP simples, de apelo ecológico e com um alto nível de segurança.

Adicionalmente, foram fornecidos vários dados termodinâmicos dos sistemas CA/diazepan e CA/teofilina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARVÃO ATIVADO

A denominação “carvão ativado” é aplicada a uma variedade de carvões porosos com um elevado grau de porosidade e uma superfície interna muito alta ($> 500 \text{ m}^2/\text{g}$). É uma substância carbonácea produzida artificialmente pela pirólise controlada e a oxidação da matéria orgânica em condições isotérmicas.^{5,26-29}

Tipicamente, a estrutura de carvão ativado é um conjunto de camadas irregulares de carvão com espaços produzidos pelos ocos criados pela dobragem das camadas, e que constitui a porosidade. Esta estrutura é mostrada na Figura 2.



Figura 2. Representação esquemática da estrutura de um carvão ativado.²⁶

A grande área desenvolvida (tamanho e distribuição dos poros) e a formação de grupos funcionais durante o processo de ativação dão ao carvão ativado propriedades de adsorção muito versáteis. Por isso, seu uso é difundido em muitos processos em ambas fases gasosa e líquida. Os requisitos específicos podem ser satisfeitos pela preparação destes materiais numa variedade de formas físicas, tais como: pó, granular, extrusados, monolito, fibras e até de tecido. Além disso, através da seleção adequada do precursor, o método de ativação e controle de variáveis do processo de fabricação, as propriedades de adsorção do produto podem ser adaptadas para satisfazer diferentes requisitos, tais como: a purificação de água, aplicações médicas, o tratamento de resíduos ambientais ou controle de emissões de vapores de gasolina em automóveis, entre muitos outros.^{5,26-29}

2.2 PIRÓLISE E CARBONIZAÇÃO DA MADEIRA

A carbonização (excluindo o ar e agentes químicos) é a decomposição térmica da madeira, com remoção de quaisquer espécies não carbonosas e produzindo uma massa de carvão fixo com uma estrutura de poro rudimentar. O processo é realizado a temperaturas abaixo de 1073 K, e na presença de um fluxo contínuo de gases gerados *in situ*. Os parâmetros mais importantes que determinam a qualidade e desempenho do produto final carbonizado são: taxa de aquecimento, temperatura final, o tempo de residência à temperatura final, e da natureza e do estado físico da matéria-prima.^{5, 26-30}

Durante a pirólise, ocorrem as maiores mudanças na estrutura da madeira é um tratamento térmico realizado a 973 K, enquanto a carbonização é realizado um tratamento térmico > 973 K, permitindo o desenvolvimento de carvão aromático, iniciando um processo de degradação ou decomposição (da rede da família polimérica). Nestes estágios são gerados radicais livres e uma grande energia de tensão é introduzida na estrutura. A estrutura celulósica, submetida a pirólise, perde pequenas moléculas voláteis, H₂O e CO₂, junto com uma complexidade de ácidos alifáticos, álcoois, etc. Como essas moléculas são removidas da rede macromolecular inicial (base de lignina e celulose), a estrutura resultante quimicamente reativa, fecha imediatamente em torno das aberturas criadas pela perda de substâncias voláteis. Esta estrutura tem uma considerável energia de ativação e não está em equilíbrio termodinâmico (o estado estacionário é semelhante de grafite), constituído por lamelas (camadas de átomos de carbono aproximadamente paralelos), também conhecidas como arranjo irregular de cristais de grafite elementares (Figura 2).

Portanto, com o aumento da temperatura de tratamento térmico, a rede instável torna-se mais carbonácea e mais aromático de acordo com o arranjo dos átomos de carbono. Estes reajustam-se a sua posição com mais aproximação num sistema de anéis de seis membros de carbono, principais constituintes da lamela. São os espaços ou elementos de volume entre essas estruturas lamelares que constituem os microporos do carvão. A área da superfície interna desse material ainda não foi desenvolvida. Daí a sua capacidade de adsorção muito pequena, com uma área total de pouquíssimos m²/g.

2.3 OBTENÇÃO DO CARVÃO ATIVADO

O carvão ativado pode ser obtido de dois modos fundamentais:

- a) Gaseificação parcial (ativação física)
- b) Ativação química (ácidos, bases, sais)

Ambos os processos requerem o uso de energia e temperaturas elevadas, sendo mais baixa no caso da ativação química (673-873 K). O principal objetivo da ativação é a criação e desenvolvimento de uma estrutura de poros (microporos e mesoporos) no material ativado. Este desenvolvimento da superfície é conseguido de forma diferente, pelos processos anteriores.²⁶⁻³²

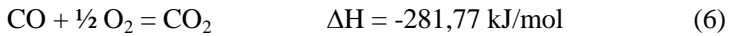
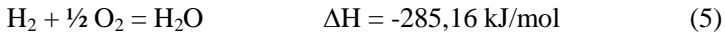
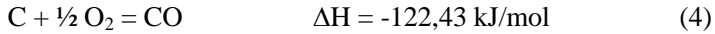
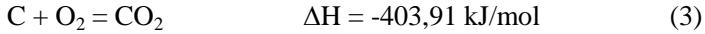
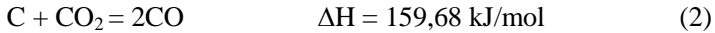
A Ativação química desenvolve a estrutura porosa devido à degradação, ou desidratação da base celulósica da madeira. Este processo tem a desvantagem de ser muito caro e poluente (KOH, ZnCl, H₂SO₄, H₃PO₄, etc).^{5,26-32}

Na Ativação Física o desenvolvimento da estrutura porosa ocorre através da remoção de compostos voláteis e de oxidação dos átomos de carvão. Dado que o carvão ativado estudado neste trabalho foi obtido industrialmente pela ativação física, vamos aprofundar mais este processo.

2.3.1 Ativação física ou gaseificação parcial

Como o produto de carbonização tem uma pequena capacidade de adsorção o desenvolvimento da superfície microporosa é pobre, é necessário submeter o material a ação de agentes de ativação (Ar, CO₂ e H₂O), processo conhecido como ativação.

Durante o processo de ativação o carvão desorganizado é eliminado por gaseificação parcial, a fim de expor a superfície dos cristais elementares para a ação dos agentes de ativação. A estrutura obtida consiste num conjunto irregular ou aleatório de camadas de carvão que se cruzam entre si. Cabe esclarecer que, ainda, são desconhecidos os mecanismos precisos que controlam o processo de ativação, e também os procedimentos exatos utilizados na indústria para a fabricação de carvão ativado são zelosamente guardados pelas empresas multi-nacionais. No entanto, considera-se que as reações principais envolvidas durante a ativação física são as seguintes:^{5,26,29,30,33-35}



As reações (1) e (2) são as mais importantes para a ativação, porque são as que controlam o processo dinâmico que ocorre no filme de gás em torno das partículas de carvão. As reações (3) e (4) são inevitáveis, pois a temperaturas superiores a 1073 K o oxigênio reage 100 vezes mais com o carbono do que o CO_2 e H_2O , mas estas reações podem, sob certas condições, ser controláveis. Este controle é conseguido através da manipulação das reações (5) e (6), que contribuem para o equilíbrio termoenergético do sistema (1123-1223 K) na zona de ativação e fazem parte da força motriz para o desenvolvimento das reações 1 e 2, uma vez que os gases de CO e H_2 são inibidores destas reações, o que levaria a um crescimento deficiente da porosidade do carvão ativado.^{5,26-35}

A forma, o tamanho e a distribuição dos poros formados irá depender da razão CO/CO_2 ou $\text{H}_2/\text{H}_2\text{O}$ no interior dos mesmos, de acordo com suas pressões parciais, os mecanismos de extensão ou a profundidade dos poros. As equações cinéticas de desgaseificação, no caso da reação do carvão com CO_2 , são as seguintes:^{5,26-35}

$$V_{\text{C-CO}_2} = \frac{K_1 * P_{\text{CO}_2}}{1 + K_2 * P_{\text{CO}} + K_3 * P_{\text{CO}_2}} \quad (7)$$

os passos associados a reação de este sistema são:



onde V_{C-CO_2} é a velocidade de reação de desgaseificação de carvão com CO_2 ; K_1 , K_2 , K_3 são as constantes de velocidade de reação a ser determinado experimentalmente; P_{CO_2} , P_{CO} é a pressão parcial dos gases CO_2 e CO , respectivamente.

Para as equações cinéticas para o caso de desgaseificação carvão/ H_2O alguns autores têm proposto o seguinte: ^{5,26,27,34,35}

$$V_{C-H_2O} = \frac{K_1 * p_{H_2O}}{1 + K_2 * p_{H_2O} + K_3 * p_{H_2}} \quad (10)$$

Os passos associados com a reação carvão/vapor água são:



onde V_{CF-H_2O} , é a velocidade de desgaseificação do carvão em sua reação com o vapor H_2O ; K_1 , K_2 , K_3 são as constantes de velocidade de reação sendo determinadas experimentalmente; P_{H_2O} , P_{H_2} são as pressões parciais de vapor H_2O e H_2 , respectivamente.

Intimamente ligado ao exposto anteriormente é o efeito do tipo de agente de ativação, e que, por causa de diferenças na reatividade e dos diâmetros cinéticos (0,265 nm de H_2O e 0,33 nm de CO_2) diminui o diâmetro dos poros no sentido de CO_2 - H_2O .^{33,34} Pode-se esperar o maior desenvolvimento da estrutura microporosa até 2 nm, devido à ação do vapor, e uma estrutura substancialmente de mesoporos ou poros intermediários (2 - 50 nm), devido à ação do CO_2 . Carvões ativados exibem geralmente um desenvolvimento superficial polidisperso que também incluem macroporos > 50 nm.²⁶ A maior parte da adsorção ocorre nos microporos (responsáveis por 90-95 % da área microporosa), quando se trata da adsorção de gases. Para carvões ativados para aplicações em fase líquida, é importante ter microporos grandes e mesoporos pequenos com um elevado volume de macroporos para facilitar a difusão a partir da fase líquida para estas estruturas.²⁶⁻³⁴

2.3.2 Natureza química da superfície do carvão ativado

A superfície do carvão ativo tem, geralmente, uma grande heterogeneidade devido as associações dos átomos de carbono com heteroátomos, principalmente, com O_2 .^{5,17,18} Estas associações dependem muito da história sobre a preparação do carvão ativo e são responsáveis por propriedades ácido/base deste material e suas propriedades funcionais superficiais.²⁶⁻²⁸

As imperfeições na estrutura dos microcristalitos elementares devido á presença de camadas de grafite parcialmente queimadas, ou devido á inclusão de heteroátomos na estrutura carbonosa causa distorção na distribuição eletrônica da estrutura do carvão ativado. Isso resulta no aparecimento de valências insaturadas ou elétrons desemparelhados, que estão localizados sobretudo nos átomos de carbono que se encontram no eixo e nos cantos de cristalitos elementares. Como as valências desses átomos não estão saturadas por interação com os átomos vizinhos, esses sítios ativos são a principal zona de adsorção durante as reações superficiais no carvão ativado.²⁶⁻³⁰ Além disso, estes influenciam ativamente na adsorção de compostos polares.

Os carvões ativados são divididos em dois grupos, principalmente em relação a os óxidos presentes na sua superfície, como se segue : a) carvões tipo H, b) carvões tipo (L). Os carvões ativados tipo H contêm em suas superfícies óxidos básicos, e apenas podem adsorver ácidos fortes. Os carvões ativados do tipo L contêm em suas superfícies óxidos ácidos e apenas podem adsorver bases fortes.²⁶ Estes óxidos podem variar em forma e grau de revestimento, sendo este último uma função do método de ativação. Estudos eletrocinéticos em soluções mostram que os carvões do tipo H apresentam um potencial de superfície positiva, e aqueles de tipo L apresentam um potencial negativo, uma vez que este, aumento ou diminuição do pH. No entanto, esta característica dos carvões pode ser modificada rapidamente com a introdução de oxidantes (por exemplo, O_3), misturas de ácidos e agentes redutores (tratamento de hidrogênio) no sistema após da obtenção do carvão ativo.^{26,38-40}

Pode-se dizer que os grupos funcionais são formados pela interação de radicais livres sobre a superfície de carvão com átomos, tais como: oxigênio e nitrogênio, que podem ter sua origem a partir do precursor (material sólido) ou da atmosfera de ativação. Estes grupos funcionais tornam a superfície do CA quimicamente reativa e que é a

razão que afeta as propriedades de adsorção, especialmente, para as moléculas de um certo caráter polar. Assim, o CA pode ser, em princípio, hidrofóbico, pela sua baixa afinidade para a água, que é muito importante em aplicações de adsorção de gás em sistemas úmidos, ou de espécies em solução aquosa. No entanto, ele pode ser modificado quimicamente e torna-se muito hidrofílico também.^{5,26-38}

Estudos determinaram a existência de um grande número de grupos funcionais presentes na superfície do carvão ativo, com base em: mobilidade eletroforética, espectroscopia fotoeletrônica de raios-X, FTIR, potenciometria, métodos termoanalíticos, potencial zeta e calorimetria por imersão. Destes grupos de superfície podem ser mencionados em particular: carboxilas, carbonilas, aldeídos, cetonas, quinonas, hidroxilas, hidroquinonas, lactonas, entre outros.^{38,39,41-50} As Figuras 3 e 4 apresentam as características ácido-básicas de carvões ativados que determinam o comportamento deste material numa solução líquida juntamente com as características do meio, especialmente o seu pH.⁴¹⁻⁵⁰

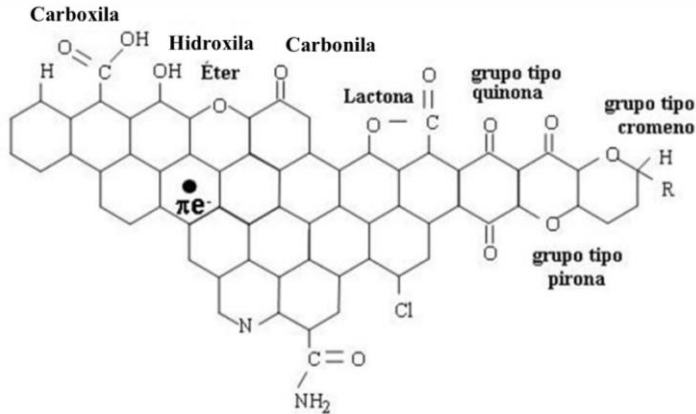


Figura 3. Representação dos principais grupos funcionais em um carvão ativado.^{27,28}



Figura 4. Representação esquemática de alguns grupos ácidos oxigenados (carboxila, hidroxila e lactonas) e o caráter básico do plano basal dos elétrons deslocalizados, e grupos de oxigênio.^{27,28}

2.3.3 Purificação do carvão ativado

Basicamente os sistemas de purificação podem ser enquadrados em dois grandes grupos: carvão granular produzidos em colunas de leito fixo ou fluidizado e carvão em pó obtidos em reatores (batelada ou contínua). Para lixiviação são usados vários ácidos, orgânicos (ácido acético, ácido benzóico, etc), e inorgânicos (HCl, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HF, etc). Os solventes orgânicos não são excluídos deste processo (álcoois, acetona e outros). As tecnologias de produção de carvões ativados não são públicas. Estas são cautelosamente protegidas pelos fabricantes destes materiais.^{26-28,51}

São muito comuns as misturas de ácidos em uma única etapa ou o uso de ácidos diferentes em fases sucessivas de lixiviação, com a característica de que a força do ácido será crescente. As concentrações destas soluções de ácido não seguem uma regra fixa, a mesma pode variar de 5 a 30% de concentração, ou ácidos puros podem ser empregados. Também pode se usar solventes específicos, por exemplo para a extração seletiva de ferro, pode ser usado ácido orto-ftálico com capacidade de remoção de até 95,7%, ou ácido tereftálico e iso-ftálico com 84 e 54% de remoção, respectivamente.^{26,51}

O uso de calor ou não durante o processo de lixiviação é uma função de interesse muito particular da indústria, mas se for utilizado, as temperaturas podem variar de 313-373 K.^{26,34,35} A neutralização do material lixiviado pode ser realizada utilizando grandes volumes de água em um ciclo e recirculação constante de mudança do solvente. Este

método tem a desvantagem de consumir água de alta qualidade (amolecida e deionizada). Na maioria dos casos são utilizadas bases diluídas como NaOH, KOH, NH_4OH , etc, em quantidades relativamente pequenas. A maior parte dos componentes inorgânicos de carvão ativado que compõem as cinzas é extraída de forma relativamente fácil. Com isso, são introduzidas inevitavelmente modificações superficiais na porosidade e grupos funcionais. Por exemplo, o carvão ativado pode, antes de ser tratado, adsorver ácido acético; após ser tratado, pode não manifestar esta capacidade de interação porque foram modificadas suas propriedades catalíticas. Então, algo que poderia ser considerado trivial pode se tornar um problema vital na aplicação deste material.

2.4 ADSORÇÃO

2.4.1 Geral

O fenômeno de adsorção foi descoberto no final do século XVIII. Scheele em 1773, na Suécia, e Fontana em 1777 na Itália, observaram a adsorção de gases por carvão, que foi aplicada por Zelinski na criação da máscara de gás para proteção contra gases tóxicos usados na Primeira Guerra Mundial. Lovitz, em 1785, na Rússia, observou a adsorção de compostos orgânicos a partir de soluções aquosas pelo mesmo adsorvente.^{26,52-58}

Em todas as operações de adsorção é utilizada a capacidade de determinados sólidos para remover determinadas substâncias de uma meio, concentrando-as na sua superfície ou em suas cavidades. Isto é devido às interações entre os átomos da superfície dos sólidos não equilibradas e que, por conseguinte, atraem as moléculas da superfície da fase gasosa ou líquida conforme o caso.

Esta interação sólido/fluido, que é espontânea, pode ser física, química ou ambas simultaneamente. Na primeira, também conhecida como adsorção de van der Waals, nenhuma reação é produzida com a interação eletrônica entre o fluido e a superfície, neste caso somente participam as forças de dispersão, polarização e interações bipolares tendo atrações na superfície do sólido que terão que ser equilibradas pelas forças de repulsão. Esta interação não afeta de maneira apreciável a estrutura da superfície e é geralmente considerada ao sólido inerte, proporcionando apenas o campo de força. A camada de moléculas adsorvida (uma ou mais), pode ser considerada como a condensação

incipiente de um gás (adsorbato) e, portanto, uma fase separada que está em equilíbrio com ele.^{5,26,52-58}

Por contraste, durante o curso da adsorção química, entre as moléculas do adsorbato e as moléculas, átomos e íons da superfície do adsorvente promovem uma reação química com a formação na superfície de um possível novo composto químico. Este caso é altamente específico para ocorrer somente entre determinados pares de adsorbato/adsorvente. A adsorção pode estender-se a partir da superfície para o volume do adsorvente, passando uma energia de reação heterogênea comum ($\Delta H = 84$ até 418 kJ/ mol). A baixas temperaturas é lento e irreversível, e representa uma alteração significativa no estado de energia da molécula adsorvida .

A adsorção física é caracterizada por um calor de adsorção pequeno, da mesma ordem de calor de condensação. Pode ser exotérmica ou endotérmica e é reversível, permitindo a recuperação do adsorvente. Geralmente não ocorre quando há adsorção química, que ocorre a temperaturas baixas e rapidamente leva o sistema para um equilíbrio não reversível. Na adsorção física, a interação resulta da irregularidade da superfície sólida que pode ser considerada como uma descontinuidade na estrutura dos mesmos, e caracteriza-se por uma baixa especificidade (forças de Van der Waals)^{58,59}

2.4.2 Isotermas de adsorção

2.4.2.1 Classificação

Isotermas de adsorção são normalmente desenvolvidas para avaliar a capacidade de adsorção a partir da interação de um sólido e uma molécula particular. A forma das isotermas é a primeira ferramenta experimental para diagnosticar a natureza de um fenômeno de adsorção específica, e é conveniente para classificar os tipos mais comuns do ponto de vista fenomenológico. Também fornecem informação da textura da superfície do sólido, porque a forma da isoterma é característica da distribuição de tamanho dos poros do adsorvente. Existem vários tipos de isotermas de adsorção: sólido/líquido e sólido/gás:

a) *Caso sólido/gás*

Pela adsorção de gases se pode ter informação sobre o tipo de histerese do adsorvente e, assim, dar uma aproximação da forma dos poros. As isotermas de adsorção são agrupadas por sua forma, basicamente, em seis tipos de acordo com Brunauer; Emmett, Deming e Teller, (Figura 5).^{5,26-31,60,61} A isoterma reversível de Tipo I é côncava para o eixo P/P_0 (pressão relativa), P (pressão medida no estado de equilíbrio), P_0 (pressão inicial do sistema) N_a (quantidade adsorvida/g sólido) e se aproxima de um valor limite, como P/P_0 se aproxima de 1. Essa isoterma é representativa de sólidos microporosos, com a superfície exterior relativamente pequena, tais como os carvões ativados, peneiras moleculares e determinados óxidos porosos. Isoterma do Tipo II é reversível e é obtida com adsorventes não-porosos ou macroporosos. O ponto B indica o momento em que o revestimento da monocamada é completa e inicia a adsorção em multicamadas. A isoterma de tipo III é convexa ao eixo P/P_0 em sua totalidade, sem ponto B. Elas são incomuns. Um exemplo de um comportamento semelhante ocorre na adsorção de nitrogênio em propileno. Uma isoterma IV tem o seu ciclo de histerese associado com a condensação em capilares mesoporosos, e o limite da quantidade adsorvida numa gama de pressões relativamente altas. Isotermas são deste tipo em materiais microporosos industriais. O tipo V é raro, é semelhante à de tipo III, em que a interação do adsorvente e adsorbato é fraca, e é obtido com determinados adsorventes porosos. A isoterma do tipo VI representa o passo de adsorção em multicamadas sobre uma superfície não porosa uniforme, em que a definição das gradações é uma função da temperatura do sistema.

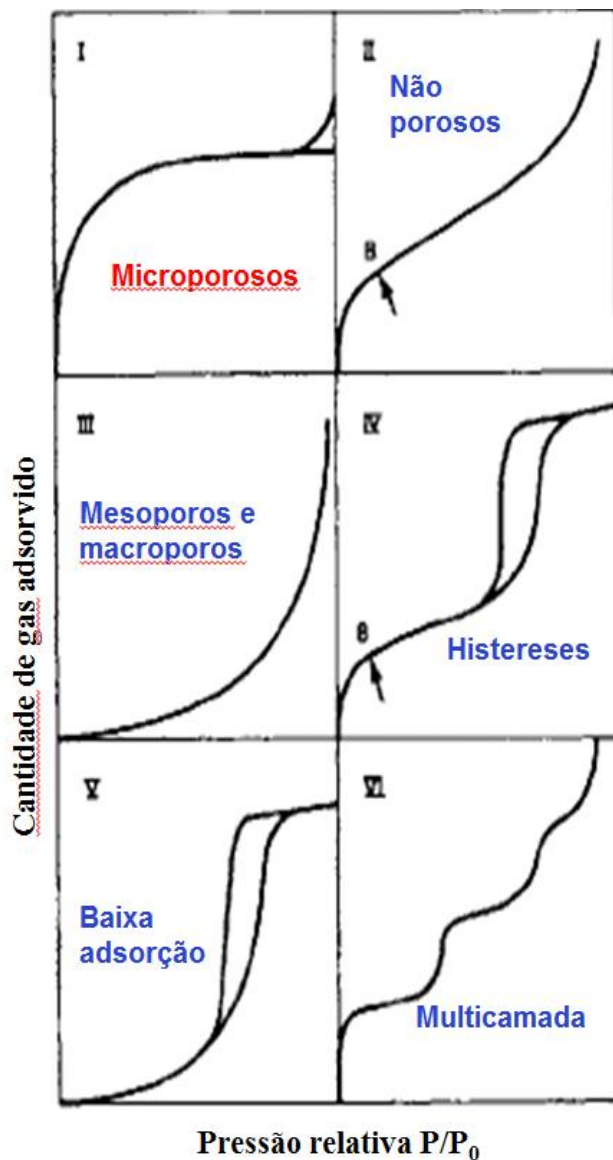


Figura 5. Classificação das isotermas de acordo com a IUPAC.

b) Caso sólido/líquido

Também há isotermas características da interação dos sólidos com os líquidos, e líquidos com líquidos (Figura 6). Isotermas lineares não são comuns na adsorção em carvão e esta linearidade pode ser encontrada na parte inicial da isoterma, especialmente em superfícies homogêneas. A isoterma tipo Langmuir (L) muitas vezes ocorre mesmo quando os pressupostos da teoria de Langmuir não estão satisfeitos. A isoterma tipo F é típica de superfícies heterogêneas, e é, talvez, a mais comum. As isotermas de elevada afinidade são caracterizadas por um aumento acentuado inicial, seguido por um subseqüente pseudo-patamar. O caso das isotermas sigmóides foram obtidas com materiais que têm superfícies homogêneas, tais como o negro de carvão grafitado (Graphon) e V3G.^{5,54,58}

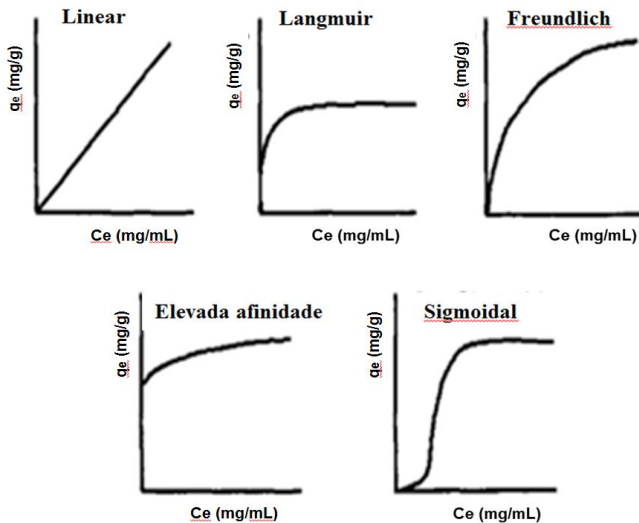


Figura 6. Isotermas mais comuns na adsorção de sólidos em soluções diluídas.

2.4.3 Modelos das isotermas de adsorção empregados no estudo e seus fundamentos teóricos

Estatisticamente, a adsorção de soluções diluídas é simples, pois o solvente pode ser interpretado como "primitivo", isto é, como um

continuum sem estrutura. Assim, todas as equações derivadas da adsorção do gás em monocamada permanecem válidas após a substituição da concentração e da pressão, alterando as dimensões de alguns parâmetros.⁵⁸

2.4.3.1 Modelo de Langmuir. Adsorção localizado numa superfície homogênea.

O modelo de adsorção de *Langmuir* descreve a adsorção em monocamada do adsorbato sobre uma superfície adsorvente homogênea. A equação de Langmuir é baseada nas seguintes hipóteses:

- Todos os sítios de adsorção na superfície possuem a mesma energia de adsorção para o adsorbato. O sítio de adsorção é definido como a área na superfície em que uma única molécula pode se adsorver.
- A adsorção de uma molécula de adsorbato ocorre independentemente da adsorção em sítios vizinhos.
- A atividade do adsorbato é diretamente proporcional a sua concentração.
- Adsorbatos formam uma monocamada.
- Cada sítio de adsorção pode ser ocupado por apenas uma molécula.

O número de locais na superfície que pode ser colocada um adsorbato é limitada. Em outras palavras, a concentração C_e em uma monocamada pode ser aumentada apenas até o limite C_m onde todos os locais adequados para a adsorção já estão ocupados. A ligação com o adsorvente pode ser, neste caso, tanto física como química, mas suficientemente forte para que a molécula não se mova pela superfície. Neste caso, observa-se também a adsorção localizada. A partir destas considerações e outras, Langmuir pôde deduzir a equação da isoterma de adsorção para este sistema, como pode ser visto abaixo:^{5,26,13-15, 54,58}

$$q_e = q_m \left[\frac{K_L C_e}{1 + K_L C_e} \right] \quad (\text{forma não-linear}) \quad (14)$$

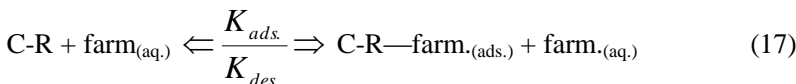
$$C_e/q_e = \left[\frac{1}{K_L q_m} \right] + \left[\frac{C_e}{q_m} \right] \quad (\text{forma linear}) \quad (15)$$

onde: q_e : quantidade de adsorbato por unidade de adsorvente (mg/g)
 K_L : coeficiente de afinidade (L/g)
 q_m : capacidade máxima de adsorção (mg/g), C_e : concentração residual de equilíbrio (mg/mL)

Quando são plotados as variáveis C_e/q_e vs C_e , o gráfico deve ser uma linha reta, no caso de ser aplicável a equação de Langmuir. Os segmentos que intersectam o eixo e a inclinação dessas linhas pode determinar as constantes K_L e q_m . Sabendo q_m , pode-se estimar a área da superfície do adsorvente, se é conhecida a superfície que uma molécula ocupa em uma monocamada compacta. A isoterma de Langmuir se aproxima de um limite de adsorção, que pode ser interpretada em termos de cobertura de adsorbato como monocamada (q_m)

Para adsorção em monocamada, deve-se assumir que a superfície do adsorvente é homogênea e que os ΔH_{ads} são constantes e não variam com o grau da cobertura. Sob estas condições, um equilíbrio de adsorção química, pode-se tratar de forma semelhante a um equilíbrio químico em um sistema homogêneo. A variação da energia livre de Gibbs envolvida no processo é expressa a partir da Equação 16.

$$\Delta G = \Delta H_{ads} - T\Delta S \quad (16)$$



K_{ads} , K_{des} : são as constantes cinéticas de adsorção e dessorção, C-R: representa um centro ativo na superfície do carvão ativado. Em condições de equilíbrio a taxa de adsorção é igual à taxa de dessorção que leva a que o grau de revestimento:

$$\varphi = \frac{N_{ads}}{q_m} \quad (18) \quad K_L = \frac{K_{ads}}{K_{des}} = \frac{K_d}{K_a}$$

onde N_{ads} . mg/g em cada ponto da isoterma. Isto pode ser interpretado como a constante de equilíbrio do processo de adsorção a

uma dada temperatura e está relacionado com a alteração na variação da energia livre de Gibbs (ΔG) através da seguinte expressão:

$$\Delta G = -RT * \ln(K_L) \quad (20)$$

onde: R é a constante universal dos gases perfeitos (8,31 J/mol K) e T é a temperatura absoluta (K) durante o processo de adsorção.

As características essenciais da equação de Langmuir também podem ser expressas em termos do fator de separação adimensional R_L , Equação 21.

$$R_L = \frac{1}{(1 + K_L C_0)} \quad (21)$$

O termo R_L indica a forma da isoterma de adsorção como se segue. Quando o valor de $R_L > 1$ (isoterma desfavorável), $R_L = 1$ (isoterma linear), $0 < R_L < 1$ (isoterma favorável).

2.4.3.2 Modelo de Dubinin-Radushkevich. Teoria do enchimento volumétrico dos microporos (TEVM). Adsorção em microporos.

O desenvolvimento desta teoria baseia-se no conceito da curva característica e a adsorção potencial Polanyi ($\partial E / \partial t = 0$) para descrever a adsorção em materiais microporosos. A TEVM fornece uma diferença essencial na concepção da adsorção. Outras teorias sugerem adsorção e a formação de uma ou mais camadas de moléculas numa superfície de separação das fases. Em vez disso, a concepção dos microporos como uma área do sólido de dimensões de tamanho comparável ao que as moléculas que vai se adsorver garante que, independentemente da natureza das forças de adsorção (dispersão, eletrostática ou outros), a adsorção física criado pela sólido é assegurada na totalidade pelo espaço de adsorção determinada pelos microporos. O espaço físico limitado, predetermina que as moléculas adsorvidas só ocupem o espaço volumétrico no interior dos microporos; finalmente preenchê-lo. Assim, o parâmetro essencial para caracterizar adsorventes microporosos é o volume dos microporos e não a sua área de superfície.^{5, 26, 54, 58}

O conceito de enchimento dos microporos leva à definição de uma quantidade máxima de adsorção ou limite (N_M), que corresponde à adsorção de um vapor a uma pressão igual à pressão de vapor saturado

(P_s). O modelo de Dubinin - Radushkevich (DR), descreve satisfatoriamente a adsorção de vapores em sólidos microporosas, para temperaturas abaixo da temperatura crítica do adsorbato. E isso se expressa na Equação 22: ^{5,26,54,58,64-68}

$$W = W_o \exp \left[- \left(\frac{A}{\beta \times E_o} \right)^n \right] \quad (22)$$

W: é o volume do líquido adsorbato em microporos (T) e a pressão relativa (P/P₀). W_o: volume de microporos ou volume limite de adsorção em unidade de volume (cm³/g) ou a quantidade de substância (mmol/g), β: coeficiente de afinidade, E₀: energia de adsorção característica (J/mol), A: trabalho molar diferencial máximo de adsorção, n: é um parâmetro empírico que depende da estrutura do adsorvente e adsorbato, (n = 2 para o carvão ativado)

A equação de Dubinin-Radushkevich também aplica-se para descrever a adsorção de sólidos microporosos em soluções líquidas, Equações 23-25. O gráfico de ln q_e contra ε² (kJ/mol)² corresponde a uma linha reta onde os valores de q_m (mg/g) e D (mol²kJ⁻²) são calculados pela interseção e pelo coeficiente angular.

$$q_e = q_m \exp \left(- D \varepsilon^n \right) \quad (23)$$

$$\varepsilon = RT \ln \left[1 + \left(\frac{1}{C_e} \right) \right] \quad (24)$$

$$E = [2D]^{-0.5} \quad (25)$$

onde q_e: é a quantidade de adsorbato adsorvido (mg/g) nos microporos; T, temperatura absoluta (K); C_e, a concentração em equilíbrio (mg/mL); q_m, adsorção limite ou máxima nos microporos (mg/g); D, coeficiente de afinidade; E, energia característica de adsorção (kJ/mol); ε, potencial de Polanyi; n, um parâmetro empírico que depende da estrutura do adsorvente e adsorbato, (n = 2 para o carvão ativado).

2.4.3.3 Isoterma de Freundlich. Adsorção em superfícies heterogêneas

A equação empírica Freundlich baseia-se na hipótese de formação de camadas múltiplas de adsorbato na superfície do adsorvente heterogêneo e os sítios de ligação mais forte são ocupados em primeiro lugar, e que a força de ligação diminui com o aumento do grau de cobertura do sítio. Os parâmetros K_F e $1/n$ são constantes da equação que estão relacionados com a capacidade de adsorção e a intensidade de adsorção, respectivamente. Os valores fracionários inferiores a $1/n$ [$0 < (1/n) < 1$] indicam que as forças fracas são eficazes na adsorção de superfície do carvão ativado. O valor n reflete o grau de heterogeneidade da superfície, quando a isoterma é favorável ($n > 1$), no caso da isoterma desfavorável ($n < 1$). Equação 26.⁶⁹⁻⁷⁶

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (26)$$

Onde K_F e n são constantes da equação.

A Equação 26, implica que a quantidade adsorvida se aproxima do infinito, o que corresponde à formação de moléculas adsorvidas em camadas múltiplas. O modelo de Freundlich prevê, infelizmente, uma adsorção infinita (concentração e calor de adsorção infinito). Tem a desvantagem de só se adaptar aos dados experimentais em uma gama de concentrações moderadas das soluções.

2.4.3.4 Temkin

Similar a isoterma de Freundlich, a isoterma de Temkin considera as interações entre adsorbatos e supõe que o processo de adsorção seja caracterizada por uma distribuição uniforme de energia de ligação até atingir um máximo, ou seja que o calor de adsorção de todas as moléculas diminui linearmente com o grau de cobertura. A isoterma Temkin tem sido geralmente aplicada à seguinte expressão, Equação 27.^{77,78}

$$q_e = \frac{RT}{b} \ln[K_{TK} C_e] \quad (27)$$

onde T (K) é a temperatura absoluta, R é a constante universal dos gases perfeitos (8,314 kJ/kmol K); K_{TK} é a constante de equilíbrio para a ligação (L/mg) e b é a variação da energia de adsorção (kJ/mol)

2.4.3.5 BET Adsorção em multicamada

O método de BET, desenvolvido por Brunauer, Emmett e Teller é uma teoria matemática com o objetivo de descrever a adsorção física de moléculas de gás sobre uma superfície sólida. Serve como base para uma técnica de análise importante para medição de área superficial específica de um material, estabelecendo que a superfície é recoberta por infinitas camadas moleculares superpostas. O método de BET é uma extensão da teoria de Langmuir e introduz o conceito de adsorção de multicamadas segundo três hipóteses adicionais:

- As moléculas de gás são adsorvidas fisicamente na superfície sólida em camadas infinitas.
- As diferentes camadas de adsorção não interagem entre si.
- A teoria se aplica a todas as camadas de adsorção.

A equação resultante do método de BET, para infinitas camadas, pode ser expressa pelas Equações 28-29:

$$\frac{\left(\frac{P}{P_0}\right)}{V_0\left(1 - \frac{P}{P_0}\right)} = \frac{1}{(V_m C)} + \frac{C-1}{V_m C} \left(\frac{P}{P_0}\right) \quad \text{Fase gasosa} \quad (28)$$

$$C = \exp\left(\frac{E_1 - E_L}{RT}\right) \quad \text{Fase gasosa} \quad (29)$$

onde: P (mm Hg) é a pressão aplicada, P_0 (mm Hg) pressão de vapor de N_2 a $T= 77$ K, P/P_0 pressão relativa, V_0 (cm^3/g) volume do adsorbato, V_m (cm^3) volume de gás adsorvido em monocamada e C, constante, E_1 calor de adsorção à superfície sólida, E_L calor de liquefação.

Esta mesma equação pode ser aplicada a adsorção em fase líquida, após algumas alterações, Equação 30.

$$q_e = \frac{\left(\frac{C_e}{C_0 - C_e} \right)}{\frac{1}{K_{qm}} + \left(\frac{K - 1}{K_{qm}} \right) * \frac{C_e}{C_0}} \quad \text{Fase líquida} \quad (30)$$

onde: C_e (mg/mL) concentração de equilíbrio, C_0 (mg/mL) concentração inicial, K constante de adsorção q_e (mg/g) quantidade de adsorbato adsorbido no CA, q_m quantidade de adsorbato na formação de monocamada no CA, K uma constante relacionada com a intensidade de ligação para todas as camadas. Quando $C_e \ll C_0$ e $K \gg 1$ e $K_{ads} = K/C_0$ a isoterma BET aproxima-se a isoterma de Langmuir.

2.4.3.6 Halsey

Halsey (1948) desenvolveu um modelo para a condensação das camadas a uma distância relativamente grande da superfície, Equação 31.

$$q_e = \exp\left(\frac{\ln K_H - \ln C_e}{n}\right) \quad (31)$$

onde: C_e (mg/mL) concentração de equilíbrio, K_H e n constantes da isoterma de adsorção de Halsey

2.4.3.7 Harkins-Jura

A isoterma de Harkins-Jura considera a adsorção de multicamadas, que pode ser explicada pela existência de uma distribuição de poros heterogêneos, Equação 32.

$$q_e = \left[\frac{A}{B - \log C_e} \right]^{1/2} \quad (32)$$

onde: C_e (mg/mL) concentração de equilíbrio, A constante de adsorção de Halsey, B : constante relacionada com a energia de interação

2.5 APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DO CARVÃO ATIVADO

2.5.1 Diálise gastrointestinal por suspensão antídoto de carvão ativado

A técnica de diálise gastrointestinal é um procedimento médico que envolve a administração por via oral de doses repetidas de uma suspensão de CA através de uma sonda nasogástrica, Figura 7. O CA é classificado como um antídoto que exerce ação físico-química sobre as substâncias tóxicas para neutralizar sua ação. O termo "*diálise gastrointestinal*" foi cunhado para comparar o efeito do carvão ativado, com a administração de albumina na diálise peritoneal, assim, relativo a um aumento significativo da excreção de substâncias tóxicas. O método provou ser eficaz na depuração renal de numerosas substâncias tóxicas e seus metabólitos, especialmente quando atinge a circulação entero-hepática, a qual, quando fechada, impede a reabsorção das toxinas e consequentemente interrompe os efeitos adversos.¹⁻¹³



Figura 7 Atendimento clínico de um paciente de diálise gastrointestinal por via nasogástrica

Este método é muito pouco invasivo, fácil de executar e barato. É muito efetivo na aplicação de farmacos ingeridas, incluindo produtos químicos, fungos e plantas, que têm a característica comum de serem biotransformados no fígado e tanto a fração livre e os seus metabólitos ativos passarem pela circulação entero-hepática. Doses repetidas de CA podem reduzir a vida média das farmacos e também diminuir a meia-vida dos mesmos em overdose.^{81,82-85} A terapia com CA pode ser usada

em pacientes até mesmo em estado de coma com emprego de uma sonda nasogástrica, Figura 7.

Na Tabela 1, apresentam-se exemplos de tais agentes tóxicos em que a diálise gastrointestinal provou ter sido útil. Também consta de uma lista de farmacos cuja remoção eficaz por carvão ativado foi clinicamente comprovada.^{1-10,79-85}

Como todo tratamento, há limitações e contra-indicações. Na Tabela 2, apresentam-se as substâncias com pouca ou nenhuma adsorção em CA.⁷⁹⁻⁸⁵

Tabela 1 Substâncias adsorvidas por carvão ativado

Indometacina	Dextropropoxifeno*	Difenilhidantoina*
Digoxina*	Cantáridas	Hexaclorofeno
Narcóticos	Primaquina	Piroxicam*
Acetil salicílico	Propoxifeno	Benzeno
Ergotamina	Fenol	Barbitúricos
Nicotina	Amitriptilina*	Prata
Aconitina	Paraquat	Glutetimida
Adrenalina	Fenobarbital**	Azul de metileno
Estramonio	Antidepressivos	Penicilina
Estricnina	Parafina líquida	Fósforo
Nortriptilina	Fenilbutazona	Atropina
Alcanfor	Anfetaminas	Paration
Etoclorovíniol	Paracetamol	Fenoltaleína
Oxalatos	Fluoxetina	Aténolol
Álcool	Amiodarona	Arsénico
Querosene	Probenecid	Carbamazepina**
Ipecacuana	Procaína	Clordiazepóxido
Isoniazina	Mórficos	Sulfonamidas
Clorfeniramina	Quinacrina	Malation
Quinidina	Cloroquina	Meprobamato
Quinina**	Clorpromazina	Sotalol*
Salicilatos*	Metilsalicilato	Cloreto de mercúrio
Metotrexato	Selenio	Cocaína

Colchicina	Muscarina	Teofilina**
Dapsona**	N-Acetilcisteína	Tolbutamida
Diazepam	Valproato	

*suscetível de ser tratado com doses múltiplas de CA. **São recomendadas doses múltiplas de CA.

Tabela 2. Substâncias com pouca ou nenhuma adsorção em CA

Ácido Bórico	Chumbo
Metanol	Bário
Ácidos minerais	Hidróxido sódico
Etanol	Hidróxido potássico
N-Metil Carbamato	Isopropanol
Álcalis	Petróleo e derivados
Sulfato ferroso	Tolbutamida
Lítio	Cianeto
Clorpropamida	Diclorodifenil-tricloroetano

Outros procedimentos de diálise, como a diálise peritoneal, hemodiálise e hemoperfusão através de colunas de carvão ativado são complexas na sua execução; alguns deles invasivos e caros e não estão sempre disponível para o médico. Por esta razão, recomenda-se recorrer melhor diálise gastrointestinal com doses repetidas de carvão ativado, cujas vantagens são óbvias. Deve ser administrado de 50 a 100 g de carvão ativado em adultos; nas crianças em relação a 1g/kg de peso. No envenenamento grave, devem ser administradas doses repetidas, de 20 até 50g, por intervalos de 4-6 h até a recuperação ou até que a concentração no sangue caia para níveis não-tóxicos.^{2,7,81,8-82-85}

2.5.2 Distúrbios gastrintestinais. Comprimidos de carvão e pepsina

Doenças gastrintestinais são múltiplas e podem ser geradas por diferentes causas. Entre os quais podem ser citados: dispepsia, flatulência, azia, diarréia, disenteria, febre tifóide e outras.

Comprimidos de carvão, (Figura 8), podem aliviar a flatulência, distensão abdominal com gases, azia e dores de estômago, ao adsorver gases excedentes produzidos no estômago e intestinos. Estes gases são liberados quando o alimento não é bem digerido e começa a se decompor, especialmente sob a forma de hidrogênio, metano e dióxido

de carbono. Ressalta-se que os comprimidos de carvão e pepsina pode não ser adequados, quando o paciente estiver em tratamento com medicamentos relacionados com outras terapias (por ingestão). Além disso, não deve ser ingerido com as refeições, necessitando de um espaço maior, pois este pode absorver nutrientes benéficos dos alimentos. É importante saber que o carvão ativado não é metabolizado ou digerido pelo corpo. O carvão ativado transita pelo trato gastrointestinal e termina no cólon, sendo expelido nas fezes.



Figura8 Comprimidos de carvão e pepsina

Pepsina é uma enzima digestiva, que é produzida pela parede do estômago e é secretada pelo suco gástrico e tem uma função de quebrar as proteínas em peptídeos mais simples. A pepsina só reage em meio ácido. Por conseguinte, também o estômago produz ácido clorídrico (HCl). Quando em contato com o ácido clorídrico, o pepsinogênio (enzima " inativa " presente no suco gástrico) é convertido em pepsina, o que a torna "ativa ". Esta é a razão pela qual, na formulação no comprimido de carvão, é adicionado pepsina grau farmacêutico o que contribui diretamente para melhorar a digestão dos alimentos.

2.6 PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO ATIVADO E PEPSINA

Os requisitos de qualidade em Cuba para a validação de carvão ativado como matéria-prima para a indústria médico farmacêutico e fabricação de comprimidos de carvão e pepsina como formas acabadas são estabelecidas pela Farmacopeia Americana 31^{ed} (United, 2008), resoluções cubanas e padrões tecnológicos farmacêuticos.⁸⁶⁻⁸⁹ O método abordado para a fabricação de comprimidos de carvão ativado e pepsina foi o método de granulação por via úmida.

2.6.1 Termos e conceitos relacionados ao tema⁸⁶⁻⁹⁸

a) Estabilidade: é a capacidade de manter, dentro dos limites especificados, e ao longo do tempo, durante o armazenamento e uso, as propriedades do produto no momento da fabricação.

b) Tipos de estabilidades: USP define cinco tipos gerais de estabilidades:

- Química: Cada ingrediente ativo mantém a sua integridade química e potência rotulada, dentro dos limites especificados. A estabilidade química dos excipientes deve ser igualmente assegurada.
- Física: As propriedades físicas originais, incluindo aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão devem ser mantidas.
- Terapêutica: O efeito terapêutico permanece inalterado.
- Toxicológica: nenhum aumento significativo da toxicidade ocorre.
- Microbiológica: esterilidade ou resistência ao crescimento bacteriano é mantido de acordo com os requisitos especificados. Os agentes antimicrobianos presentes mantem sua eficácia dentro dos limites especificados.

c) Fatores que afetam a estabilidade de um fármaco

Sabe-se que os fatores intrínsecos dos fármacos, tais como a sua estrutura molecular, são as que determinam a maior ou menor reatividade destes. Ainda assim, há outros fatores igualmente importantes que afetam a estabilidade dos fármacos e sua dosagem. Podem ser citados alguns.⁸⁶⁻⁹⁷

- pH: é um dos mais importantes em termos de estabilidade de fármacos. Muitos perfis de pH são obtidos para determinar o pH de estabilidade máxima do fármaco. Quando estabelecida a faixa de pH mais adequada as amostras estão prontas para manter a vida útil esperada do fármaco.

- Temperatura: a temperatura é também um dos fatores mais importantes na estabilidade. A temperatura afeta a estabilidade da farmaco através do aumento da taxa de reação por um fator de 2 a 3 vezes por cada 283 K de aumento.
- Luz: pode fornecer a energia de ativação necessária para ocorrer reações de degradação. Os fótons incidentes de acordo com o potencial, a quantidade e frequência pode afetar a taxa de fotodegradação das farmacos, em maior ou menor grau.
- Presença de O_2 pode causar a degradação por oxidação da farmaco, o que depende não só do contato com o O_2 , mas também da sua concentração e das espécies de radicais, nas que se encontra localizado.
- CO_2 pode causar a formação de carbonatos insolúveis na fase sólida e contribuir para a diminuição das propriedades de dissolução de farmacos.
- Umidade: umidade pode causar reações de hidrólise e, consequentemente, a degradação do fármaco no estado sólido. A influência de água sobre a estabilidade de uma farmaco depende do tipo de ligação da molécula de água. As moléculas de água que fazem parte da estrutura do medicamento não afetam a estabilidade do mesmo, com exceção para os processos de manipulação. Apenas as moléculas de água adsorvida estão envolvidas na superfície sólida. No caso de formulações sólidas também devem-se considerar os excipientes que constituem a formulação. O efeito da umidade depende do grau de interação destes com o excipiente. Para isto, é preciso acrescentar a interação química causada por este grau de umidificação entre os componentes da formulação em si, o que leva a uma degradação acelerada de farmacos, por exemplo, trissilicato de magnésio na degradação hidrolítica de comprimidos de aspirina
- tamanho das partículas: quanto menor for o tamanho das partículas, a maior área de superfície específica e, portanto, a maior reatividade do fármaco.

2.6.2 Sequência de passos gerais na preparação de comprimidos de carvão ativado e pepsina

- 1) Diminuição do tamanho de partícula dos componentes por moagem.
- 2) Mistura dos componentes da formulação em um misturador horizontal ou vertical.
- 3) Molhar a mistura de pó com uma solução de ligante, como: sacarose, gelatina, amido de milho, e outros, com um solvente adequado.
- 4) Secagem da massa úmida num leito fluidizado,
- 5) Após a secagem da mistura em pó, esta deve ser passada novamente por outra etapa de moagem com a finalidade de reduzir o tamanho de partícula.
- 6) Granulação, de modo que as partículas pequenas se conformem em agregados maiores, permanentes na gama de tamanhos entre 100-2000 μm . Têm forma geométrica variável, na maioria dos casos são geralmente esféricos ou cilíndrico. Estes grânulos mostram porosidade variável. Após o processo de granulação, normalmente, o material mostra maior fluidez, o que conduz a uma dosagem mais precisa, quando a formulação é introduzida numa cápsula, matriz, ou máquina de compressor rotativo.
- 7) Finalmente o núcleo do comprimido pode ser revestido (ou não), ou embalado diretamente.

2.7 CONSIDERAÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS FARMACOS EM ESTUDO

2.7.1 Paracetamol ou acetaminofeno

Nome sistemático IUPAC: N-(4-hidroxifenil) etanamida, Figura 9. É um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas. Tem um índice terapêutico estreito. A dose letal mínima é cerca de 10 g ou 150 mg/kg.^{11,13,18, 21, 61}

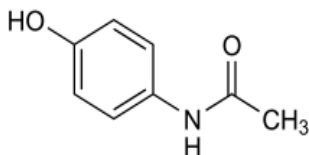


Figura 8 Estrutura da molécula de paracetamol

Acetaminofeno não deve ser tomado se for consumido álcool, porque o fígado não pode metabolizar simultaneamente o álcool e paracetamol, aumentando o risco de hepatotoxicidade. Sem tratamento adequado, uma overdose de paracetamol pode causar insuficiência hepática seguida de morte em 17 dias. Necrose hepática é muito provável que aconteça com 120-300 mg/L, e é pouco provável, em concentrações inferiores a 120 mg/L. A meia-vida após administração de doses terapêuticas de adultos de aproximadamente 1-3 h, para recém-nascidos, cerca de 5 h; tempo de meia-vida superior a cerca de 4 h em adultos são indicativos de danos possível hepático. A toxicidade em adultos pode ocorrer em doses únicas de 10 a 15 g (20 a 30 comprimidos de 500 mg) (150 a 250 mg/kg) e uma dose de 20 a 25 g (40 a 50 comprimidos contendo 500 mg) pode causar a morte.

2.7.2 Teofilina (Xantinas)

IUPAC nome sistemático: (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), Figura 10. É um dimetilxantina, tendo estrutura molecular muito semelhante a da nicotina, cafeína e teobromina, são metilxantina encontradas no chocolate. Também está presente no chá.⁶¹

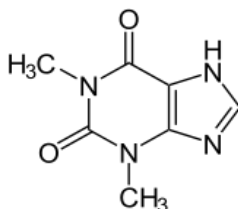


Figura 9 Estrutura da molécula de teofilina

Este grupo de medicamentos anti-asmáticos é utilizada como um relaxante muscular e basodilatador. Estes efeitos podem ser benéficos ou negativos de acordo com o objetivo terapêutico, ou um consumidor particular, incluindo:

- a) **Gastrintestinais:** estimula a secreção de ácido gástrico e das enzimas. Causa diarreia, vômitos e náuseas.
- b) **Coração:** estimula a contração, aumentando a taxa de batimentos cardíacos. Em doses elevadas, pode causar arritmia.
- c) **Cérebro:** a estimulação do córtex, aumenta a atenção, menos fadiga. Induz ansiedade e tremores. Em doses elevadas, causa apreensões.
- d) **Músculos:** relaxa a musculatura lisa dos brônquios, as contrações do músculo esquelético e cardíaco são estimuladas
- e) **Pulmões:** são broncodilatadores, facilitam a respiração, estimulando o diafragma e inibe a liberação de histamina.

A margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito estreita (10 a 20 µg/mL), de modo que monitoramento terapêutica do sangue é necessário. A média de mortalidade é estimada em 10% ou mais, nos casos em que ocorrem convulsões, arritmia, insuficiência cardíaca e rabdomiólise. Tem uma meia-vida no plasma de 3 até 13 h, com média de 7 h. Tipicamente, os efeitos tóxicos estão associados a concentrações superiores a 30 mg/L e de morte em concentrações superiores a 50 mg /L de plasma. A dose diária é de 0,181 até 1g.⁹⁹

2.7.3 Diazepan (Benzodiazepinas)

Nome sistemático é IUPAC 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one.⁶¹

Benzodiazepínicos são uma classe terapêutica contendo benzeno unido ao anel de site carbonos, Figura 11. Embora o efeito ocorra através de mecanismos semelhantes, cada um dos benzodiazepínicos têm diferentes perfis farmacológicos. Eles têm sido usados desde a década de 1960 para tratar a ansiedade, espasmos musculares, insônia e convulsões por seu efeito ansiolítico, hipnótico e propriedades anticonvulsivantes. Eles são úteis no tratamento de pânico induzido por alucinógenos. Essas farmacos tem sido substituídas, em grande parte, porque têm demonstrado que tem maior alcance de segurança que os barbitúricos. Tradicionalmente consideram-se de baixo potencial de vício e dependência, embora nos últimos anos tenha sido demonstrado o contrário.^{61,100-103}

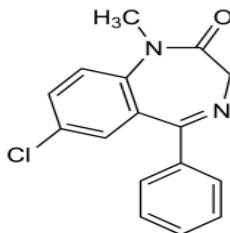


Figura 10 Estrutura da molécula de diazepam

Os sintomas de sobredosagem de diazepam são semelhantes aos causados por outros depressores do SNC (sistema nervoso central), tais como, sonolência, confusão, coma, diminuição dos reflexos, parada respiratória e, em casos extremos, à morte. Os efeitos tóxicos podem ser produzidos por concentrações superiores a 1,5 mg/L de sangue; morte por diazepam tendem a ser raras, mas podem ocorrer em concentrações no sangue acima de 5 mg/L. Tem uma meia-vida no plasma de 20 a 40 h. A dose diária habitual é de 5-30 mg.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Tabela 3. Classe das Benzodiazepinas

Benzodiazepinas	pKa
Prazepam	3,0
Oxazepam	1,8
Nitrazepam	10,8
Medazepam	6,2
Lorazepam	11,5
Flurazepam	8,2
Flunitrazepam	1,8
Diazepam	3,3
Clonazepam	10,5 (1- posição 1)
Bromazepam	11,0 (4- posição 1)1,5

2.8 ATUALIDADE DO TEMA

O carvão ativado como material adsorvente tem múltiplas aplicações, confirmadas pela modesta literatura revisada, (cerca de 150 trabalhos), bem como alguns livros escritos por eminentes cientistas e autoridades sobre o assunto.^{5,26,54,58,83}

No caso específico para antídoto, atualmente, nenhum outro material foi encontrado para substituir o CA. Como todo o material tem

limitações, tem sido e está sendo questionado, sua aplicação continua na área médico-farmacêutica e processos biotecnológicos.

Também vale a pena destacar que este material tem outros usos na indústria médico-farmacêutica, tais como, filtros de hemoperfusão, em curativos para úlceras do pé-de-atleta e liberação controlada. O CA tem uma ampla aplicação na purificação de farmacos e produtos químicos, em que é aplicado em fases intermediárias para obtê-los.

Há muitas alternativas e tentativas de pesquisadores em todo o mundo, procurando melhorar as qualidades dos materiais de adsorção e suas aplicações em processos que podem melhorar a saúde dos seres humanos.

Além do carvão ativado, outros materiais são empregados como adsorventes em processos de adsorção. Na maioria das vezes, os usos destes adsorventes alternativos visam à diminuição de custo do processo e a utilização de materiais abundantes provenientes de resíduos industriais e agrícolas ou naturais como, as argilas. Além destes, outros materiais são preparados exclusivamente para determinados processos de adsorção, que poderiam estar ligados direta ou indiretamente para a proteção da saúde humana. A diferença de aplicação quando direta ou indireta, reside em que esta última não precisa cumprir as normas da USP (regulações e qualidades farmacêuticas); o que proporciona uma vantagem para o estudo do material em aplicações de recuperação ambiental e outras.

Por exemplo, Ye, C. Gong, Q. Lu, F. Liang, J. (2007) ¹⁰⁶ estudaram comparativamente nanotubos de carbono comparando com CA utilizados em hemoperfusão e resinas macroporosas, para adsorção de creatinina e vitamina B₁₂, atingindo os resultados animadores em relação à eliminação desses compostos em nanotubos de carbono. Estes testes não foram realizados em fluidos simulados ou sob padrões da USP.

Otero, M. Alirio, Grande, C. Rodriguez, A (2004) ¹⁰⁷ estudaram materiais adsorventes poliméricos (SP207 e SP206 Sephabeads) versus CA (Filtratorb F400) para adsorção de ácido salicílico. Compararam os resultados com isotermas de adsorção e cinética e concluíram que a capacidade de adsorção e a cinética de CA é mais elevada do que as resinas. Deve notar-se aqui que o CA (Filtratorb F 400) não é um material de referência USP.

Giuseppina, A. Havenaar, R. Visconti, A. (2004) ¹⁰⁸ desenvolveram um estudo *in vitro* para a adsorção de oxinivalenol e nivalenol, nos quais testaram quatorze materiais comerciais: zeólitas,

bentonitas, CA, Florisil, Myco AD, Mycosorb, Glucomann, Ryflox-Toxal, microtron, Tirolex 28, Flo bond, Celite, colestiramina, Micofix Plus. Os resultados indicaram que apenas o CA possui capacidade de adsorção significativa em relação às substâncias testadas.

Alkhamis, K. Obeidat, W. Najib, N. (2001)¹⁰⁹ estudaram a quitosana como material adsorvente para a remoção de cetotifeno e alopurinol, desmostrando que a quitosana tem capacidade para absorver essas farmacos com sucesso sob as condições do estudo. A quitosana tem a propriedade de se decompor quando se opera com pH ácido para formar sais inorgânicos ou orgânicos, dependendo do ácido presente. Este é um material que tem mostrado seu lugar na indústria farmacêutica.

Alkhamis, K. Salem, M. Khanfar, M. (2008)¹¹⁰ encontraram resultados semelhantes quanto à adsorção de cetotifeno em quitosana.

Eboka, C. Afolabi, A. (2006)¹¹¹ investigaram a remoção *in vitro* de fluoroquinolonas em CA, bentonita e caulim. Os resultados extraídos do documento são mostrados na Tabela 4. A ordem é observada em termos da capacidade de adsorção do medicamento CA > Bentonita > Caolim.

Tabela 4. Adsorção de Fluoroquilononas.¹¹¹

Fluoroquinolones	Adsorvente	K₂^a
Ciprofloxacina	CA	206
Narfloxacina	CA	175
Ofloxacina	CA	302
Ciprofloxacina	Bentonita	171
Narfloxacina	Bentonita	153
Ofloxacina	Bentonita	95
Ciprofloxacina	Caolim	9
Narfloxacina	Caolim	6
Ofloxacina	Caolim	2

Valenzuela, C. Navarrete, A. Stitou, M. Cuerda, E. (2007)¹¹² estudaram a adsorção de progesterona (esteróide) em carvão preto (PA-1000) em comparação com CA-Merck. Os resultados mostraram uma baixa afinidade para ambos os materiais com isotermas características de tipo S. Contudo, o CA atingiu o nível mais elevado de remoção.

Yang, W. Wu, D. Fu, R. (2009) ¹¹³ verificaram que a capacidade de adsorção de aerogéis orgânicos e aerogéis de carvão alcançaram capacidades de adsorção de teofilina moderada ou baixa, considerando que a adsorção de teofilina é uma combinação do desenvolvimento de microporos e química de superfície.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo descreve, em detalhes, os materiais utilizados, métodos e procedimentos de preparação, bem como, os equipamentos de análises e técnicas que foram conduzidas nos estudos. Também descreve os métodos de tratamento dos resultados experimentais e alguns dados na literatura para fornecer uma melhor compreensão de algumas das conclusões finais.

3.1 CARVÕES ATIVADOS ESTUDADOS

Todos os carvões ativados importados foram obtidos no mercado internacional. As referências foram adquiridas no mercado internacional: Eur Norit B test (NB), Norit Supra E (NE), BDH, Merck, Panreac (P), Ch3J. O carvão ativado (CA/M) foi fornecido pela Fábrica de Carvão Ativado de Baracoa (Cuba) e, posteriormente, tratado por um processo de purificação por lixiviação ácido/base no laboratório para obter CA/ML.¹¹⁴⁻¹¹⁶ O tamanho de partícula de todas as amostras foi de $100\% < 250 \mu\text{m}$. Todos os materiais obedeceram os requisitos da USP 31 NF 27, exceto CA/M.^{87,90}

3.2 OBTENÇÃO DE CA/M

A amostra de carvão ativado (CA/M) foi obtida na planta industrial de carvão ativado em um forno do tipo rotativo com capacidade de produção de 500-600 t/ano, a partir de madeira das espécies *Equisetifolia forte*, mais conhecida como pinheiro de praia. O material foi processado por meio de ativação física (gaseificação parcial). A ativação foi realizada com vapor como agente de ativação principal, com uma proporção de vapor/carvão (3/1) e a temperatura de ativação situada entre 1123, 1173 e 1223 K. Especificamente o carvão M obteve um rendimento de 40 %, a $T = 1173 \text{ K}$ e um tempo de permanência no forno de 2 h. O diagrama de fluxo do processo tecnológico pode ser visto na Figura 12.

3.3 OBTENÇÃO DE CA/ML

O aparato de laboratório consistiu num bequer de 5000 mL com capacidade suficiente para conter 1 kg de CA/M (não purificado) e 3L de HCl (5%) de qualidade técnica, produzido em Cuba. A mistura da suspensão CA/HCl (5%) foi feita com um agitador vertical (ER 10), com velocidade variável e haste de aço inoxidável revestido com resina epóxi e pás do tipo impulsor turbina em formato de 4 lâminas planas. A velocidade de agitação foi de 150 rpm para todos os casos. Após a lixiviação a suspensão foi filtrada a vácuo, utilizando um filtro Buchner com papel de filtro de filtração lenta, colocado em seu interior. Subsequentemente, a torta do filtro foi conduzida para o processo de neutralização. Para neutralizar, foi utilizada uma solução de NaOH (20 g/L). Neste processo de neutralização, foi inserido um eletrodo para medir em intervalos o progresso da neutralização na polpa. O ponto final de neutralização foi definido no instante em que o medidor de pH indica sua estabilidade na gama de pH neutro. A polpa foi então filtrada e lavada com H₂O deionizada. O produto final foi colocado em recipientes de esmalte e inserida num secador de ar circulante a 120 °C, durante 10 h. Neste processo, os licores intermediários foram aproveitados para sua reutilização. Esta operação foi realizada 5 vezes durante todo o processo (Figura 13). A solução ácida foi descartada no quinto ciclo.

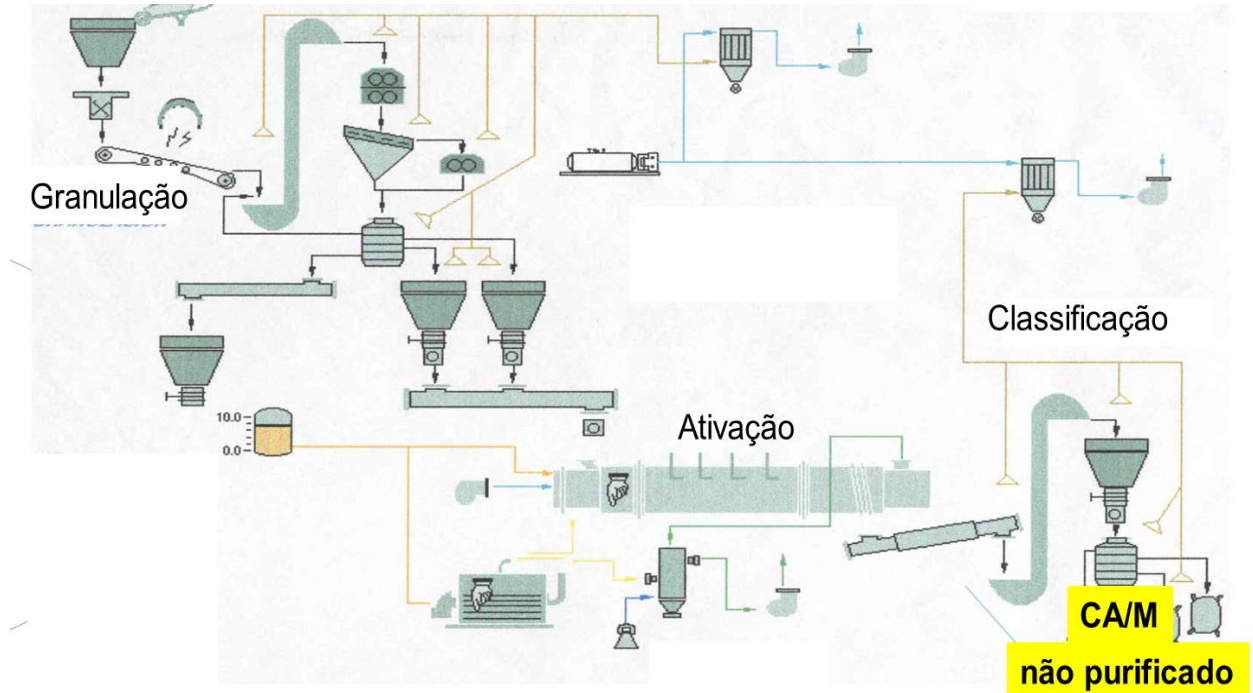


Figura 11 Fluxograma do processo de ativação do carvão ativado CA/M.

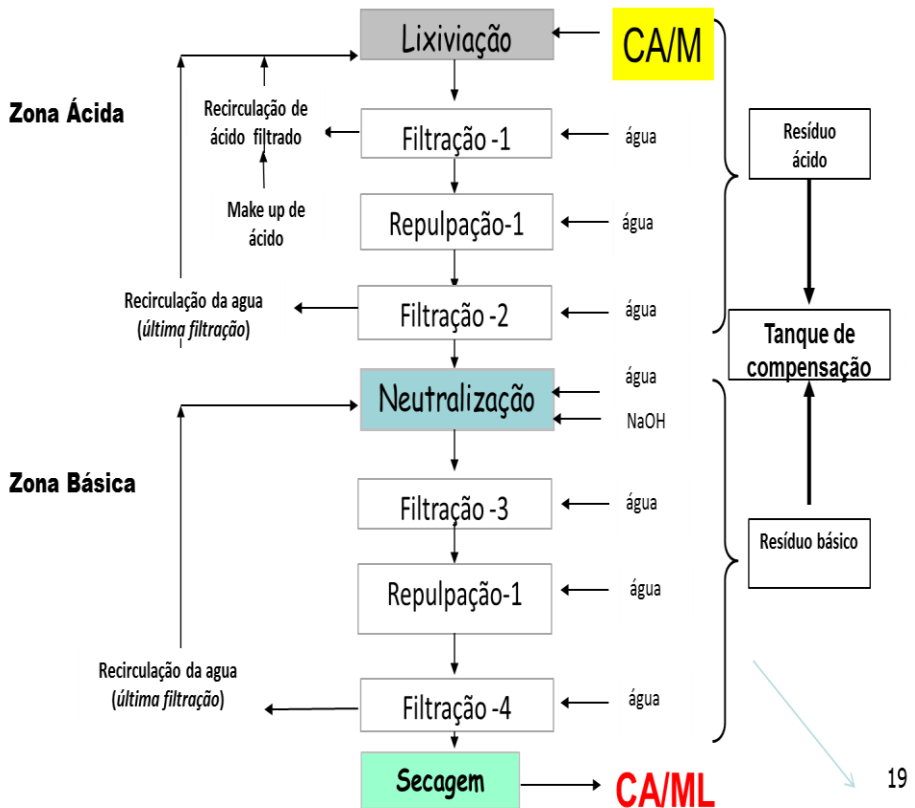


Figura 12 Fluxograma do processo de purificação do CA/ML.

3.4 PADRÕES USP

Com base principalmente nas normas da USP 31 NF27, foram realizados as caracterizações dos CA/ML e CA/NE como apresentado na Tabela 5.

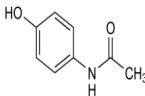
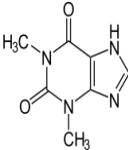
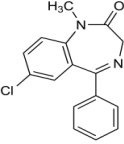
Tabela 5. Especificações estabelecidas pela USP 31 NF27 para CA como matéria-prima da indústria farmacêutica.

Índices	Especificações
Descrição	Pó preto, insípido, fino e livre de material arenoso
Reação	Filtragem incolor e neutra ao litmus
Resíduo na ignição	< 4 %
Perda por secagem	<15 %
Substâncias ácido-solúveis	< 3,5 %
Cloretos	< 0,2 %
Sulfatos	< 0,2 %
Sulfetos	Os vapores não obscurecem o papel impregnado com acetato de chumbo
Compostos cianogênicos	Não é produzida cor azul
Arsênico	Não
Metais pesados	< 0,005 %
Constituintes não carbonizáveis	O filtrado é incolor
Adsorção de alcalóides indólicos(sulfato de estricnina)	Não ocorre turbidez
Adsorção de corantes (azul de metileno)	A diferença entre os dois volumes > 0,7 mL
Adsorção iodo (mg/g)	≥ 950
Microbiológica	Livre de: bactérias, fungos, Staphylococcus, Enterobactérias, Pseudomonas aeruginosa, Saureus, Candida SP
Densidade de vazamento (cm ³ /g)	0,23-0,37 g/cm ³
Densidade de assentamento (cm ³ /g)	0,33-0,45 g/cm ³
Distribuição granulométrica (µm)	100 % < 250 µm 20 % > 63 µm 50 % < 32 µm

3.5 PROPRIEDADES E CARACTERIZAÇÃO DOS FARMACOS EM ESTUDO

As farmacos foram caracterizadas por UV/VIS (Ultrspec Amersham Biosciences) a partir de padrões normalizados de cada fármaco dissolvidos em FGS. As propriedades de interesse encontram-se resumidas na Tabela 6.^{101-105, 117,118}

Tabela 6. Algumas propriedades dos farmacos estudados.

Fármaco	Estrutura	UV/VIS (nm)	pKa	Area Max Å ²	Vol. Å ³	M.M
Paracetamol C ₈ H ₉ NO ₂ (ácido fraco)		245	9,5	54,8	138	151,2
Teofilina C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ (base fraca)		270	8,6	55,6	147	180,2
Diazepam C ₁₆ H ₁₃ ClNO (base fraco)		242, 284, 366	3,3	76,2	243	284,7

MM: massa molecular, Area max.: área máxima de projeção da molécula paralela a superfície do solido, Vol.: volumen da molécula

3.6 FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (FGS)

O fluido gástrico simulado (FGS) foi preparado de acordo com a USP 31-NF 27, como descrito: 2 g de cloreto de sódio foram dissolvidos em 7 mL de HCl concentrado, subsequentemente adicionando 1 L de água destilada isenta de CO₂. O pH da solução foi ajustado até atingir pH 1,2 de forma estável.^{87,90}

3.7 CURVAS DE CALIBRAÇÃO DOS FARMACOS EM FGS

As concentrações (C_0) usadas nos farmacos foram: paracetamol (2500 mg/L), teofilina (73,5 mg/L), e DZP (21 mg/L). Estas concentrações correspondem aproximadamente a dose tóxica de cada farmaco, garantindo sempre maiores doses do que as respectivas doses terapêuticas. Posteriormente, as curvas de calibração FGS + farmaco com 12 pontos experimentais e três repetições foram preparadas por ponto. As leituras de absorbância foram realizadas num UV/VIS (Ultrospec 2100 Amersham Biosciences). Com os dados em porcentagem de absorbância e concentração, em mg/L, foram construídas as diferentes curvas de calibração. A análise de ajuste da mesma foi realizada usando a regressão linear de mínimos quadrados com $R^2 \geq 99\%$.

3.8 DETERMINAÇÃO EXPERIMENTAL DAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS DE ADSORÇÃO EM FGS DOS SISTEMAS CA/FÁRMACO

Este experimento foi realizado com as soluções preparadas na seção 3.5. Foram usados 6 mL de FGS + farmacos, para todos os casos. A quantidade de amostra de CA adicionada foi 0,06 g. Uma vez adicionado o CA em frascos de 6 mL, estes foram colocados em um banho termostático, previamente calibrado, com uma agitação constante de 150 rpm durante um período de 4 h, Figura 14.



Figura 13 Banho termostático para testes de adsorção

As amostras experimentais foram tratadas em diferentes temperaturas: 300, 306, 310 e 317 K. Após este período, as amostras foram filtradas para separar a fase sólida da líquida. Foram coletados 5 mL de líquido para a leitura espectrofotométrica em UV/VIS (Ultrospec pro Amersham Biosciences). Os valores de absorvância obtidos foram levados para as curvas de calibração correspondentes de cada farmaco e foram determinadas as concentrações de equilíbrio dos mesmos. A quantidade de fármaco absorvido em equilíbrio, q_e (mg/g), foi calculada com o uso da Equação 33.

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \times V}{M} \quad (33)$$

onde: C_0 é a concentração inicial do adsorbato (mg/mL) a ($t = 0$) e C_e é a concentração de equilíbrio (mg/mL) a $t = 4$ h, V é o volume da solução de (L) e M é a massa de carvão ativado (g). A mudança na energia livre de Gibbs do processo de adsorção está relacionada com a constante equilíbrio K_{ads} , Equação 34.¹¹⁹⁻¹²¹ Usando a equação clássica de Van't Hoff, Equação 35, e Equação 36 relacionamos K_{ads} com as propriedades termodinâmicas do sistema

$$\Delta G_{ads}^0 = -RT \ln K_{ads} \quad (34)$$

$$\Delta G_{ads}^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 \quad (35)$$

Substituindo a equação (34) na Equação (35) obtém-se a Equação (36).

$$\ln K_{ads} = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (36)$$

Substituindo a equação (37) na Equação (34) e considerando $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ obtém-se a Equação (38)

$$K_{ads} = \left[\left(\frac{C_0 - C_e}{C_e} \right) \right] \left[\frac{V\rho}{M} \right] = \frac{q_e \rho}{C_e} \quad (37)$$

A partir desta Equação (38) os parâmetros termodinâmicos característicos do sistema são determinados, através da representação gráfica $\ln(q_e/C_e)$ vs $1/T$.

$$\ln \left[\frac{q_e}{C_e} \right] = - \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (37)$$

onde: ρ é a densidade da solução (g/L); ΔG^0 é a mudança na energia livre (kJ/mol), ΔH^0 variação da entalpia de adsorção (kJ/mol); T é a temperatura absoluta (K); K_{ads} é a constante de equilíbrio de interação entre o adsorvente e a superfície do CA; R representa a constante universal dos gases (8,31 J/mol K); ΔS^0 é a variação de entropia do sistema (J/mol K). O ΔH^0 pode ser determinado a partir da inclinação da curva de Van't Hoff, quando os termos $\ln(q_e/C_e)$ vs $1/T$ são traçados, e a intercepção determina a entropia ΔS^0 .

3.9 MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS PARA AJUSTAR AS ISOTERMAS DE ADSORÇÃO EM FGS

As isotermas de adsorção expressam a relação de equilíbrio entre os valores do adsorbato adsorvida em solução por unidade de massa de adsorvente a uma temperatura constante. Neste estudo, os dados de equilíbrio de adsorção foram processados por 8 modelos matemáticos: Langmuir Tipo I e II, Freundlich, Dubinin - Radushkevich (DR), Temkin, BET, Halsey & Harkins e Jura. Expressões lineares destas isotermas e como obter os parâmetros delas são mostrados na Tabela 7. Os valores dos dados foram calculados de acordo com os requisitos específicos de cada modelo e parâmetros característicos foram determinados a partir da forma linear de cada isoterma.^{71-73,122,123}

A seleção dos melhores modelos considera os seguintes aspectos: R^2 do ajuste linear do modelo de coordenadas, R^2 da comparação entre o q_e calculado e o q_e experimental e a raiz do erro quadrado médio do resíduo (RMSE) para ajuste não-linear das isotermas entre q_e calculados e q_e experimentais calculados pela Equação (39).

$$RMSE = \sqrt{\left(\frac{1}{n-p} \right) \sum_1^n (q_{e,exp} - q_{e,calc})^2} \quad (39)$$

onde n é o número de experiências; p , o número de parâmetros do modelo, $q_{e, \text{exp}}$, valores experimentais de adsorção (mg/g); $q_{e, \text{calc}}$, valores de adsorção (mg/g) calculados pelo modelo.

Tabela 7. Modelos das isotermas de adsorção.

Isotermas	Modelo não linear	Modelo linearizado	Gráfico
Langmuir	$q_e = q_m \left[\frac{K_L C_e}{1 + K_L C_e} \right]$ $\Delta G = -RT \ln [K_L]$	TI $C_e/q_e = \left[\frac{1}{K_{LII} q_m} \right] + \left[\frac{C_e}{q_m} \right]$ TII $\frac{1}{q_e} = \left[\frac{1}{K_{LII} q_m} \right] \left[\frac{1}{C_e} \right] + \frac{1}{q_m}$	$\frac{C_e}{q_e} \text{ vs } C_e$ $\frac{1}{q_e} \text{ vs } \frac{1}{C_e}$
Freundlich	$q_e = K_F C_e^{1/n}$	$\ln q_e = \ln K_F + n^{-1} \ln C_e$	$\ln q_e \text{ vs } \ln C_e$
DR	$q_e = q_{\max} \exp^{-D\varepsilon^2}$ $\varepsilon = RT \ln \left[1 + \left(\frac{1}{C_e} \right) \right]$	$\ln q_e = \ln q_{\max} - D\varepsilon^2$ $E = [2D]^{-0.5}$	$\ln q_e \text{ vs } \varepsilon^2$
Temkin	$q_e = \frac{RT}{b} \ln [K_{TK} C_e]$	$q_e = B \ln K_{TK} + B \ln C_e$ $B = \frac{RT}{b}$	$q_e \text{ vs } \ln C_e$

BET	$q_e = \frac{\left(\frac{C_e}{C_0 - C_e}\right)}{\frac{1}{Kq_m} + \left(\frac{K-1}{Kq_m}\right) \frac{C_e}{C_0}}$	$\frac{C_e}{q_e(C_0 - C_e)} = \frac{1}{q_m K} + \frac{K}{q_m C_e}$	$\left(\frac{C_e}{C_0 - C_e}\right) \text{ vs } \frac{C_e}{C_0}$
Harkins-Jura	$q_e = \left[\frac{A}{B - \log C_e} \right]^{1/2}$	$\frac{1}{q_e^2} = \frac{B}{A} - \frac{\log C_e}{A}$	$\frac{1}{q_e^2} \text{ vs } \log C_e$
Halsey	$q_e = \exp\left(\frac{\ln K_H - \ln C_e}{n}\right)$	$\ln q_e = \frac{1}{n} \ln K_H - \frac{1}{n} \ln C_e$	$\ln q_e \text{ vs } \ln C_e$

3.10 ISOTERMAS DE ADSORÇÃO EM FGS

Foram realizadas diferentes corridas experimentais para cada tipo de CA em FGS. As diferentes massas de CA foram adicionadas em diferentes frascos preparados com um volume de FGS + farmaco em questão. O CA foi deixado em contato com FGS + farmaco durante 4 h a $T = 310\text{ K}$, o que permitiu atingir o estado de saturação do CA. Depois de terem sido tratadas as soluções, as suspensões foram filtradas. Uma amostra de 5 mL do licor filtrado, foi tomada para a leitura no espectrofotômetro UV/VIS da Amersham Biosciences Ultrospec pro (Figura 15). Os valores obtidos foram tratados pelos modelos descritos na Tabela 7. Os parâmetros característicos de cada modelo foram determinados a partir da sua forma linear com o gráfico nas coordenadas correspondente de cada modelo em específico, Tabela 7.



Figura 14 Espectrofotômetro UV/VIS (Amersham Biosciences Ultrospec pro).

3.11 ANÁLISE DA TEXTURA SUPERFICIAL DOS CARVÕES ATIVADOS POR ADSORÇÃO DE N_2 (77 K)

Isotermas de N_2 a 77 K foram utilizadas para as determinações das áreas de superfície de materiais adsorventes por meio da equação BET (Equação 36), e a distribuição do tamanho de poro usando os métodos: Teoria Funcional Densidade (DFT), Howart-Kawasoe (HK) e método de microporos (MP). Os dados foram calculados pelo software do equipamento, Figura 16.



Figura 15 Equipamento de adsorção de N_2 .

Além disso, foram usadas a equação de Dubinin - Radushkevich (DR) de um único termo em sua forma linearizada, Equação 40. A largura média dos microporos W_m (nm) quando o tamanho de poro está entre 0,45-2,5 nm foi obtida pela Equação 41. O raio médio de rotação R_g (nm) foi determinado utilizando a expressão de Dubinin - Steockli, Equação 42.

$$\ln W = \ln W_0 - \left(\frac{R \times T}{E_0} \right)^2 \times \left(\ln \frac{P_v}{P_e} \right)^2 \quad (40)$$

$$W_m = 4,691 \exp^{-0,0666E_0} \quad (41)$$

$$R_g = 0,055 + 0,55W_m \quad (42)$$

3.12 IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS POR FTIR

Os espectros de FTIR das amostras de carvão ativado foram registrados num espectrofotômetro FTIR (Nicolet 50X) operando numa faixa de número de onda de 400 a 4000 cm^{-1} , Figura 17. Espectros de transmissão das amostras foram gravados usando pastilhas de KBr

contendo em peso 0,1% de carvão ativado. As amostras de CA foram secas a 373 K, durante 24 h antes de realizar as análises.



Figura 16 Espectrofotômetro FTIR (Nicolet 50X).

3.13 POTENCIAL ZETA

Medições de potencial Zeta foram realizadas em um instrumento Malvern, Figura 18. O método envolve a dispersão em água de um pó sólido, em diferentes valores de pH e a submissão da suspensão a um campo elétrico. O ponto de carga zero correspondente ao valor de pH em que a partícula não migra na presença de um campo elétrico, de modo que, o potencial neste ponto, é zero. Antes de fazer medições, as amostras foram dispersas por ultrassom por intervalos de 15 s para garantir a dispersão destes na solução antes da análise. Todos os materiais apresentaram um tamanho de partícula $< 250 \mu\text{m}$.



Figura 17 Equipamento para medições do potencial Zeta

3.14 ESTUDO COMPARATIVO DE PRÉ- ESTABILIDADE DOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO E PEPSINA OBTIDOS COM CA/ML E CA/NE

O estudo de pré-estabilidade consiste fundamentalmente em duas experiências: uma de estudo acelerado (6 meses) e a outra vida de prateleira (30 meses).

Todo o processo foi realizado como descrito no registro do medicamento e o registro mestre para carvão e pepsina, nos termos da regulamentação do Centro de Controle de Farmacos do Estado (CECMED) no Regulamento No.23-2000 e Farmacopeia Americana 31^{ed} (United, 2008) . O estudo da obtenção de comprimidos ocorreu em escala de bancada para zona climática IV. Dois lotes de produção de 5454 comprimidos foram produzidos. Na formulação dos comprimidos empregaram-se os ingredientes da Tabela 8. Maiores detalhes sobre a preparação da formulação não são relatados, porque eles fazem parte do *know how* da empresa farmacêutica.

Tabela 8. Matérias-primas fundamentais na fabricação de comprimidos de carvão ativado e pepsina com formulação cubana.

Matérias-primas	Código (em Cuba)	Procedência
CA/NE	GI-521006039	Holanda
CA/ML	Lote de 4 kg	Cuba
Pepsina 1:3000	GI-521104095	Índia
Amido de milho	GI-011107137	França
Lactosa monohidratada	GI-011107062	Alemanha
Sacarosa	MP-791112001	Cuba
Gelatina	GI-0111100007	Alemanha
Glicerina	GI- 541103051	Alemanha
Talco	GI-011104124	Itália
Estearato de magnésio	GI-601105004	Espanha
Amido de sódio glicolado	GI-03102245	Brasil

3.15 ESTUDO ACELERADO (6 MESES)

Consiste em submeter os frascos com comprimidos de carvão ativado e pepsina á temperatura drástica de 40 ± 2 °C e umidade de $75 \pm 5\%$ durante um período de 6 meses em um forno (Vaciotem, modelo: T-4001489) de origem espanhola. Durante este ensaio, os comprimidos foram avaliados em diferentes períodos de tempo: 0 (inicial), 3 e 6

meses, considerando os parâmetros de controle de qualidade que são relatados na Tabela 9. Este estudo não tem em conta a estabilidade microbiológica do produto.

Tabela 9. Especificações estabelecidas para as propriedades físico-químicas e tecnológicas dos comprimidos de carvão ativado para estudo acelerado.

Índices de qualidade químico-físico	Método de teste	Limites de aceitação
Características organolépticas	L1-172E	comprimidos pretos, biconvexos, superfície lisa, insípida
Compressão do granulado	-----	dureza Mozanto 5 ± 1 kgf
Altura/Tableta	-----	$5,6 \text{ mm} \pm 5 \%$
Peso/Tableta	L1-172E	$550 \text{ mg} \pm 5 \%$
Friabilidade	-----	$< 1\%$
Índice dureza/friabilidade (HFR)	-----	HFR $> 1,5$
Desintegração	L1-288P	Não > 30 min (em água)
Poder de adsorção de carvão ativado	L1-172E	adsorver, pelo menos, $0,08$ g de sulfanilamida

3.16 ESTUDO DE PRATELEIRA (30 MESES)

Este é um estudo mais longo que o estudo acelerado. Neste estudo, o valor da temperatura foi de 30 ± 2 °C e umidade de $70 \pm 5\%$, que foram mantidos constantes durante o período de teste. A bancada de teste permite definir se a formulação do comprimido é estável, em função tempo e se mantém estabilidade de todos os parâmetros de qualidade por 30 meses. Parâmetros tecnológicos e de controle, nesta fase do estudo, são relatados na Tabela 10. As análises foram distribuídas temporariamente a cada 6 meses. As características microbiológicas do produto, neste caso, desempenham um papel importante, porque o produto deve se manter sempre esterilizado ao longo do tempo.

Tabela 10. Especificações estabelecidas para as propriedades físico-químicas e tecnológicas dos comprimidos de carvão ativado.

Índices de qualidade químico-físico	Método de teste	Limites de aceitação
Características organolépticas	L1-172E	comprimidos pretos, biconvexos, superfície lisa, insípida
Compressão do granulado	-----	dureza Mozanto 5 ± 1 kgf
Altura/Tableta	-----	5,6 mm \pm 5 %
Peso/Tableta	L1-172E	550 mg \pm 5 %
Friabilidade	-----	< 1%
Índice dureza/friabilidade(HFR)	-----	HFR > 1,5
Desintegração	L1-288P	Não > 30 min (em água)
Poder de adsorção de carvão ativado	L1-172E	adsorver, pelo menos 0,08g de sulfanilamida
Características microbiológicas	L1-377P	bactérias: não mais do que 10^3 UFC/g, fungos: não superior a 10^2 UFC/g ou mL. Não devem estar presentes: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida sp</i>

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO DO CA/ML

O HCl é conhecido por ser um excelente agente de lixiviação. Neste caso, foi eficaz para eliminar a cinza inorgânica do CA/M que são constituídas principalmente por compostos alcalino-terrosos. Adicionalmente, é relativamente um produto de baixo custo, motivo pelo qual foi escolhido; além disso este constitui 99 % do conteúdo do suco gástrico no estômago. Esta sequência mostra que para a purificação não é necessário trabalhar com $T > 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, concentrações elevadas de ácido ($> 20\%$) e períodos de lixiviação acima de 1 h. Este procedimento confirma que a recirculação dos extratos utilizados no processo não afetou a qualidade físico-química do material final, diminuindo as entradas do processo. Os passos do processo podem ser vistos na Figura 6. Nas Tabelas 11-13 se reportam os dados das etapas mais importantes do processo de purificação. Um total de 4,224 kg de CA foram obtidos. Desse total, 4 kg foram fornecidos para a indústria farmacêutica para estudar o CA como matéria-prima e produção de comprimidos de carvão e pepsina e 0,224 kg restantes foram destinados para estudos *in vitro* de adsorção de farmacos e caracterizações. Na Tabela 14 são mostrados os resultados obtidos na caracterização dos carvões ativados conforme descrito na Farmacopeia Americana 31^{ed} (United, 2008) confirmando a eficácia do processo projetado para a purificação do CA/M.

4.1.1 Caracterização da polpa de carvão ativado

Como um dos passos básicos do processo de purificação é a filtração e esta é constantemente repetida durante o mesmo, foi essencial caracterizar o comportamento da pasta de carvão ativado, já neutralizada. Isso requer uma instalação que consiste basicamente de um filtro, tipo Buchner, com interior revestido (chapa perfurada), com pano filtrante antiácido, bomba de vácuo, medidor de vácuo. Com este sistema, os dados relatados na Tabela 12 foram obtidos.

Tabela 11. Controle do processo de purificação.

	Peso CA (kg)	H_i (%)	HCL (L)	vol.HCl filtrado (L)	Pza inicial HCl (%)	NaOH (mL)	pza final HCl (%)	make up (L)	make up HCl 32% (mL)	Rend CA (%)	pH
1	1	20,6	3	2,19	5,49	425	2,57	----	----	85,0	6,9
2	1	19,7	3	2,20	5,40	400	2,59	2,59	344	84,0	7,0
3	1	20,1	3	2,25	5,26	425	2,62	2,42	381	84,6	7,0
4	1	20,0	3	2,21	5,14	410	2,60	2,65	358	83,6	7,2
5	1	19,6	3	2,21	5,19	435	2,63	2,64	384	85,2	7,1
Média	5	20,0	3	2,21	5,24	419	2,60	2,57	366	84,4	7,04

Hi: úmidade inicial

Tabela 12. Caracterização dos parâmetros de filtração da polpa de CA neutralizada.

Peso seco (g)	365,30
Volume filtrado (mL)	1550
Tempo de filtração (min)	5,00
Espessura da torta (cm)	5,56
Área de filtração (cm ²)	70,85
Pressão de vácuo (mm Hg)	650
Velocidade de filtração (L/m ² h)	2625,30
Capacidade de filtração (t/m ² h)	0,62
Rapidez de crescimento da torta (cm/min)	1,11
% de sólido	25
Filtração média (8,6 a 215 L/m ² min)	43,75
Tela filtrante utilizada	antiácida

4.1.2 Secagem da torta de CA úmida

O estudo da secagem do bolo do filtro foi feito num secador de bandejas estáticas de recirculação de ar, com capacidade para 3 bandejas, com as seguintes dimensões: comprimento = 46 cm, largura = 40 cm e altura = 2,5 cm. As condições de secagem foram : velocidade do ar = 120 m/min, temperatura de secagem = 120 °C, ar de recirculação = 85-87 % e peso do material úmido = 1,250 g (51,3 % base úmida). As bandejas foram pesadas em intervalos de tempo regulares e a perda de água foi determinada por diferença de pesagem. Os dados obtidos foram graficados, Figura 19, onde se pode verificar o tempo necessário para atingir um determinado valor de umidade.

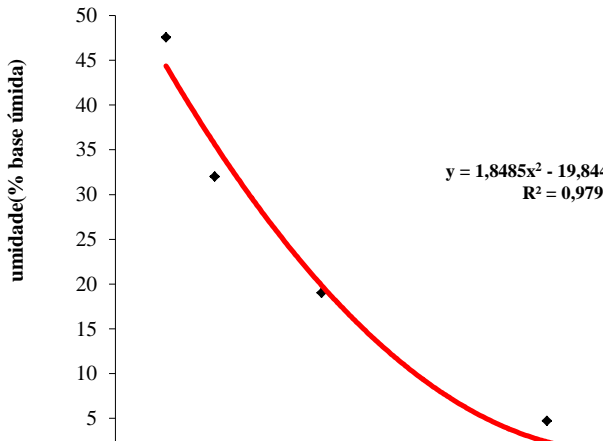


Figura 18 Secagem isotérmica do bolo de filtração de carvão ativado.

Tabela 13. Tempos de operação em cada processo da purificação .

Operação	Tempo	Operação	Tempo
Tempo de Lixiviação	30 min	3 ^{er} Deslocamento	5 min
1 ^{ra} Filtração da polpa	5 min	Repolpamento	10 min
1 ^{er} Deslocamento	5 min	4 ^{ta} Filtração da polpa	5 min
Repolpamento	10 min	4 ^{to} Deslocamento	5 min
2 ^{da} Filtração da polpa	5 min	Tempo total (purificação)	1,67 h
2 ^{do} Deslocamento	5 min	Secagem T=120 °C	≈5-6 h
Neutralização	1 h	Tempo total do processo	≈ 9 h
3 ^a Filtração da polpa	5 min		

4.2 APLICAÇÃO DAS NORMAS USP PARA OS CARVÕES ATIVADOS EM PÓ CA/ML E CA/NE

Uma das primeiras verificações a considerar, no caso de carvões ativados para a indústria farmacêutica, é avaliar as amostras destes materiais sob as especificações da Farmacopeia Americana, conforme Tabela 14.^{87,90} Os resultados obtidos definem se o material analisado pode ou não estar dentro dos padrões de qualidade para ser utilizado como matéria-prima na indústria farmacêutica. Este é apenas o primeiro passo. Por esta razão, o alcance desta norma é limitado e longe de definir se o material é adequado para uso em humanos, como a suspensão antídoto (desintoxicação) e os comprimidos de carvão ativo e pepsina (gastrintestinal).

É bom esclarecer que a USP não se refere à capacidade de adsorção dos fármacos através das isotermas de adsorção.⁵⁶ Estudos cinéticos de adsorção ou propriedades termodinâmicas de adsorção desses diferentes materiais, sob condições ambientais, podem determinar se as propriedades de adsorção dos mesmos são afetadas. Assim devem ser elaborados estudos paralelos mais rigorosos e sistemáticos a fim de formar uma imagem mais completa, mais consistente e precisa das propriedades destes materiais. É válido, neste caso, dizer que a USP é necessária, mas não suficiente.

Na Tabela 14 pode ser visto que a densidade de vazamento da matéria-prima ML é ligeiramente mais elevada do que o material de importação CA/NE, embora este valor esteja na faixa das especificações. Esta diferença poderia ter algum impacto futuro, durante a fabricação de comprimidos de carvão e pepsina. A distribuição do tamanho das partículas é semelhante aos valores obtidos a partir da amostra CA/NE de referência e a norma. As amostras foram analisadas microbiologicamente, em primeira instância, atendendo todas as exigências a este respeito. Este parâmetro é crítico, porque o lote de matéria-prima seria rejeitado antes de fazer qualquer outra análise ou passar ao fluxo tecnológico. Se não for assim, as equipes irão se contaminar. Todos os parâmetros analisados, de acordo com o relatório de laboratório farmacêutico são aceitáveis, embora haja algumas pequenas diferenças.

Tabela 14. Resultados da avaliação USP dos CA/ML e CA/NE como matérias-primas para indústria médico- farmacêutica.

Índices	CA/ML	CA/NE	Especificações
Descrição	responde	responde	Pó preto, insípido, fino e livre de material arenoso
Reação	responde	responde	Filtragem incolor e neutra
Cinza	3,56	2,13	< 4 %
Perda por secagem	9,69	8,75	<15 %
Substâncias ácido solúveis	0,79	1,06	< 3,5 %
Cloretos	< 0,2 %	< 0,2 %	< 0,2 %
Sulfatos	< 0,2 %	< 0,2 %	< 0,2 %
Sulfetos	responde	responde	Os vapores não obscurecem o papel impregnado com acetato de chumbo
Cianeto	responde	responde	Sem cor azul é produzida
Metais pesados	< 0,005 %	< 0,005 %	< 0,005 %
Constituintes não escurecidos	responde	responde	O filtrado é incolor
Adsorção de alcalóides indólicos (sulfato de estricnina)	responde	responde	Não ocorre turbidez
Adsorção de corantes (azul de metileno)	0,8	0,9	Diferença entre os dois volumes > 0,7 mL
Adsorção de iodo (mg/g)	935	980	≥950
Microbiológica	responde	responde	Livre de: bactérias, fungos, Enterobacteriaceae,

			Pseudomonas aeruginosa, Saureus, Candida SP
Densidade de vazamento (g/cm ³)	0,311 ± 0,050	0,235 ± 0,070	0,23-0,37
Densidade de liquidação (g/cm ³)	0,564 ± 0,032	0,430 ± 0,042	0,33-0,45
Distribuição granulométrica (μm)	100 % <250μm 20,5 % > 63μm 54,9 % < 32μm	100 % <250μm 18,7 % > 63μm 59,3 % < 32μm	100 % < 250 μm 20 % > 63μm 50 % < 32 μm

4.3 ANÁLISE DA TEXTURA DA SUPERFÍCIE DO CARVÃO ATIVADO PELA ADSORÇÃO DE N₂ (77K)

As isotermas de adsorção de N₂ a 77 K, por BET, são mostradas, na sua forma linear na Tabela 15-16 e nas Figuras 20-22. O cálculo das dimensões dos microporos foi determinado a partir de DR, Tabela 17. As áreas superficiais (A_{SN2}) estão no intervalo normal para este tipo de material. São distinguidos três grupos de áreas de superfície: uma grande A_{SN2} de 1400 m²/g (CA/NB), um A_{SN2} intermediária 720 m²/g - 869 m²/g correspondente a CA/ML e CA/NE e um terceiro grupo, com valores de A_{SN2} menores, no intervalo de 543-614 m²/g (Ch3J, BDH, M e Panreac). Com respeito às relações das áreas superficiais que se estabelecem entre estes materiais tendo como referência o valor da superfície de CA/NB, tem-se que: 1 (NB), 1,64 (NE), 1,98 (ML), 2,65 (Ch3J) 2,63 (M), 2,65 (Panreac), (2.32), Merck, BDH (2,63), respectivamente. Vale ressaltar que, entre CA/ML e CA/M, há uma diferença de 102 m²/g entre suas A_{SN2}. Esta diferença pode ser, em grande parte, devido a que CA/ML é um material quimicamente purificado.¹¹⁴⁻¹¹⁶ A maior parte do material inorgânico, originalmente presente em M, foi removido durante o processo de lixiviação ácida. Novos poros foram desbloqueados permitindo o acesso da molécula de N₂ (16,2 Å² e 0,3 nm), sem restrição, o que levou à exposição de uma proporção maior da porosidade obstruída por tais impurezas; o que equivale a um aumento de 34 % na A_{SN2} de CA/ML ou 1,34 vezes a A_{SN2} de CA/M. A área de superfície é simplesmente o resultado da contribuição de toda a área ocupada pelos nanoporos, uma vez que a molécula de N₂ é introduzido nestas até atingir o volume correspondente a uma monocamada (V_m).

A distribuição dos poros e volume foi calculada por diferentes métodos: DFT (teoria funcional da densidade), HK (Howart - Kawasoe) e MP (método micropore). Eles podem ser observados nas Figuras 23 - 25 e Tabela 16. Todos os materiais mostraram uma distribuição polimodal dos poros. As tendências são muito específicas na evolução do volume de microporos com variação significativa entre eles, principalmente por causa da história de sua derivação. Estes materiais comerciais são obtidos por diferentes processos de ativação e matérias-primas diferentes. Observa-se desenvolvimento de mesoporos estreitos no intervalo de 2-3 nm, nas Figuras 23-25. Nestas dimensões de poros é onde a maioria desses materiais apresentam desenvolvimento textural

muito semelhantes, com exceção da NB. É ainda observado que, entre os CA/ML e CA/M, ocorre um aumento de volume nos tamanhos dos poros correspondentes aos mesoporos de 2,3-3 nm, que poderia ser devido à purificação de ML. Também se encontrou um aumento apreciável no volume de microporos entre 0,5 e 1 nm de CA/ML causada pelo mesmo motivo anterior. Isso é interessante, porque o objetivo é que eles tenham tamanhos de poros cobrindo uma grande gama de valores entre microporos e mesoporos estreitos. Assim, irão adsorver moléculas de diferentes tamanhos e estruturas, como no caso de medicamentos que não são muito simples, com estruturas complexas. Por isso, é importante encontrar adsorventes capazes de remover uma grande variedade de farmacos com maior efetividade, com alta capacidade de adsorção e rápida cinética de adsorção.

Tabela 15. Caracterização da superfície do CA pela adsorção de N₂ a 77 K usando a equação BET.

Adsorvente	Área da superfície (m ² /g) ± 50	Relações da área	Volume de monocamada (cm ³ /g)
NB	1430	1	328
NE	869	1,64	200
ML	721	1,98	165
M	539	2,63	123
BDH	543	2,63	125
Ch3J	540	2,65	124
Merck	614	2,32	141
P	539	2,65	123

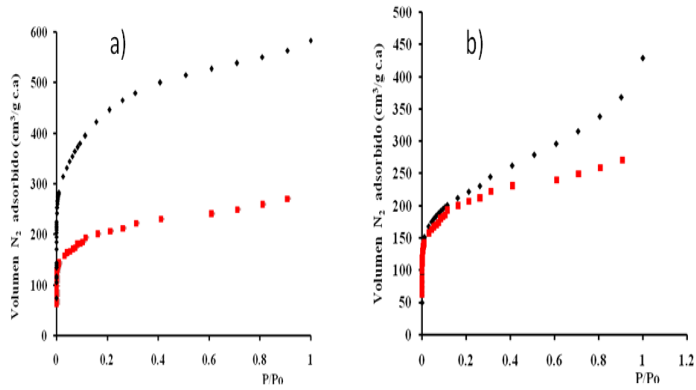


Figura 19 Isothermas de adsorção de N_2 77 K em ML (■) vs a) NB, b) NE.

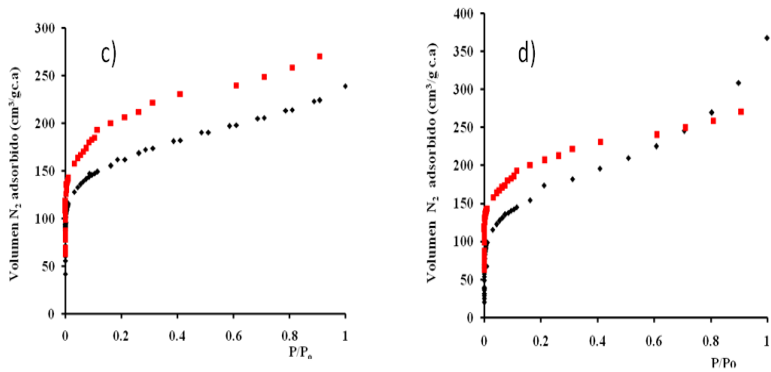


Figura 20 Isothermas de adsorção de N_2 77 K em ML (■) vs a) M b) BDH.

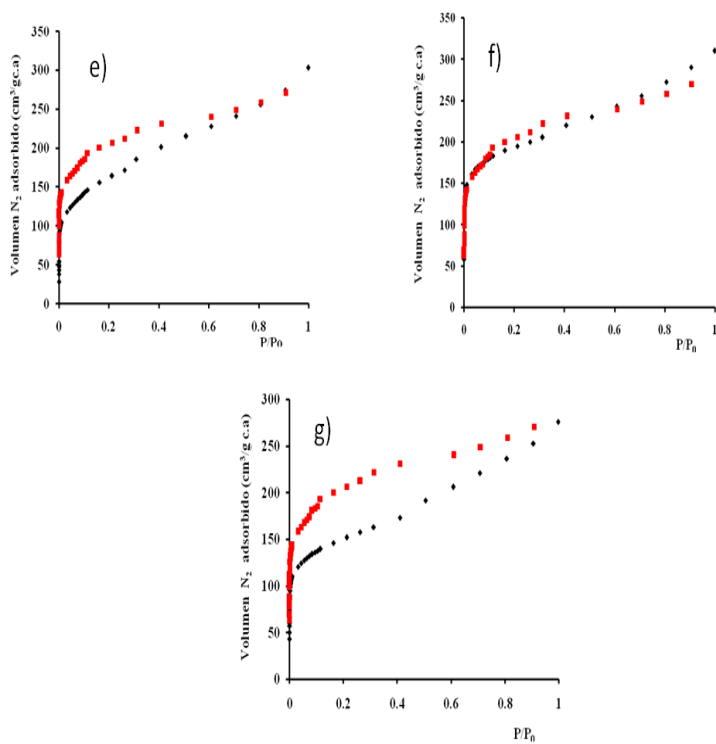


Figura 21 Isothermas de adsorção de N₂ 77 K em ML (■) vs a) Ch3J b) Merck c) P.

Tabela 16. Volume total de poros e tamanho médio dos poros obtidos por métodos diferentes: teoria funcional da densidade (TFD)¹; Howart - Kawasoe (HK)²; microporos (MP)³

Adsorvente	TFD (cm ³ /g)	HK (cm ³ /g)	MP (cm ³ /g)
NB	0,81	0,65	0,77
NE	0,55	0,43	0,37
ML	0,40	0,30	0,31
M	0,33	0,26	0,24
Merck	0,42	0,31	0,24
Ch3J	0,35	0,29	0,30
BDH	0,35	0,23	0,29
Panreac	0,39	0,23	0,26

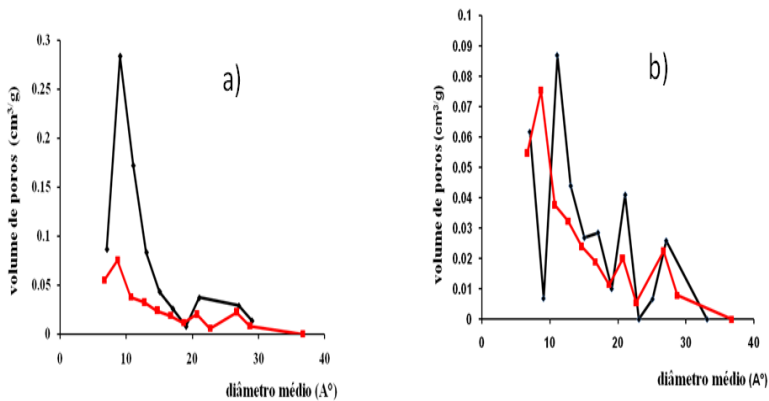


Figura 22 Distribuição de poros por adsorção de N₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs a) NB b) NE.

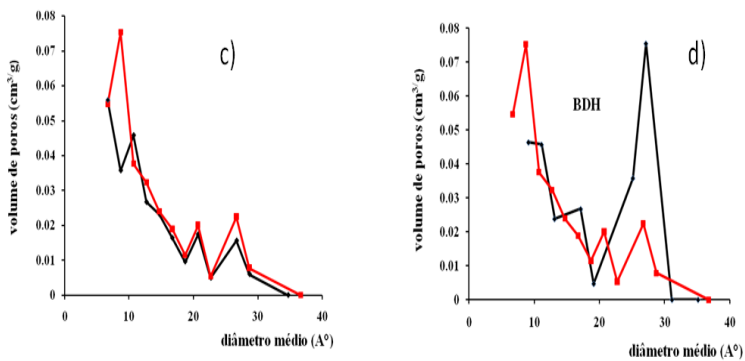


Figura 23 Distribuição de poros por adsorção de N₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs c) M d) BDH.

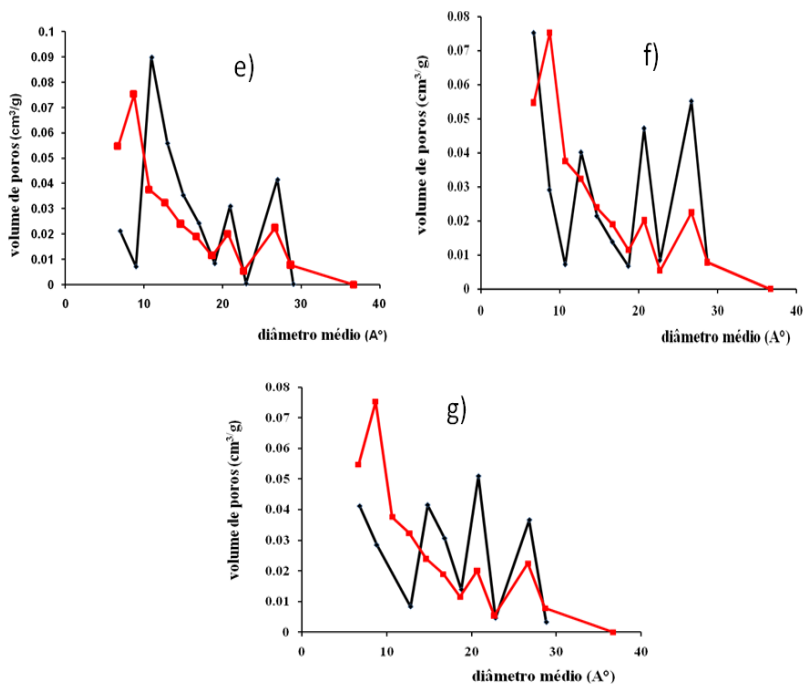


Figura 24 Distribuição de poros por adsorção de N₂ 77 K (método MP) em ML (■) vs e) Ch3J f) Merck g) P.

Tabela 17. Parâmetros característicos da equação de D-R a partir da isoterma de adsorção de N₂ 77 K, Volume microporos, V_{micro} (cm³/g), raio de poro R_g (nm), W_m tamanho médio de poro (nm).

Adsorvente	V _{micro}	R _g	W _m	R ²
NB	0,68	1,37	2,64	0,99
NE	0,28	1,44	2,78	0,99
ML	0,28	1,44	2,78	0,99
M	0,16	1,56	3,02	0,99
Ch3J	0,28	1,43	2,75	0,99
Merck	0,28	1,43	2,75	0,99
BDH	0,26	1,41	2,73	0,99
Panreac	0,25	1,43	2,76	0,99

4.4 IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS POR FTIR EM CA

A fim de verificar os detalhes, semelhanças e diferenças dos grupos funcionais presentes na superfície das amostras, foram determinados os espectros por FTIR para as 8 amostras de CA. Nas Figuras 26-27 e Tabela 18, podem observar-se com mais detalhes as bandas e a variação das espécies químicas relativas a cada tipo de CA, bem como a identificação dos principais grupos funcionais presentes. 5,54,59,119-121,130-134

Fazendo uma distribuição percentual dos grupos funcionais encontrados no conjunto das amostras de CA, tem-se: 100% para as bandas de 3500-3400 cm⁻¹ e 2800-3000 cm⁻¹, 75% para 1460, 1125 e 950 cm⁻¹, um 63% para 1730,1600-1650 cm⁻¹, 50% 1631, 1581-1585 cm⁻¹, 38% 1635, 1435, 1100-1200 cm⁻¹ e 25% de 1730-1720, 1710 cm⁻¹. Esta análise mostra que, no caso particular dos carvões ativados CA/ML e CA/M, que são obtidos a partir do mesmo material original, mesmo processo de ativação e purificação, introduzem alterações estruturais no plano hidrofóbico e o plano hidrofílico. Em CA/ML são

registrados 11 grupos funcionais e apenas 7 grupos funcionais em CA/M. Esta análise também mostra que cada CA é uma entidade privada e que seu comportamento igualmente se manifestará durante o processo de adsorção.

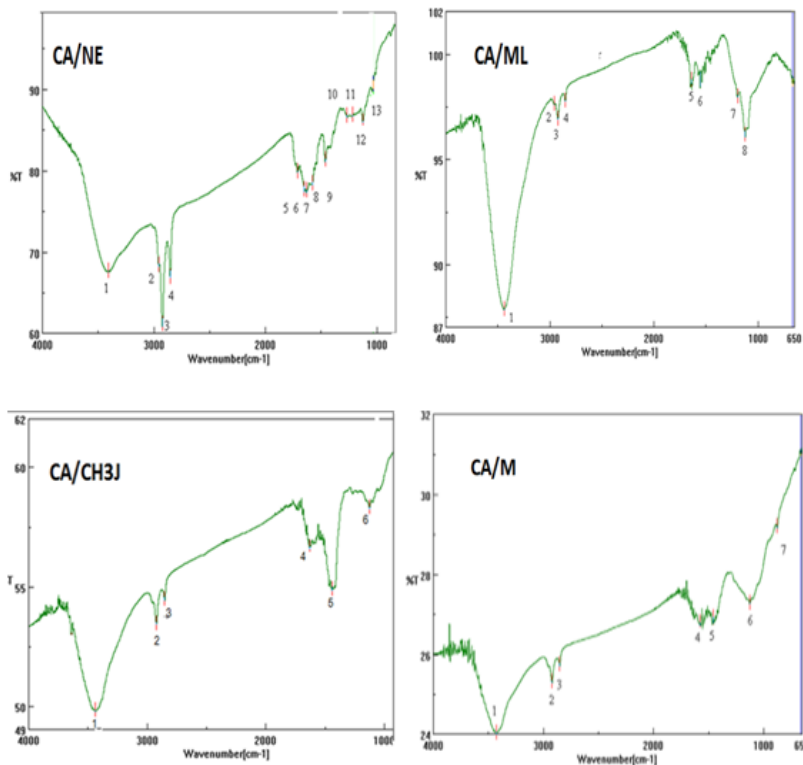


Figura 25 Grupos funcionais por FTIR

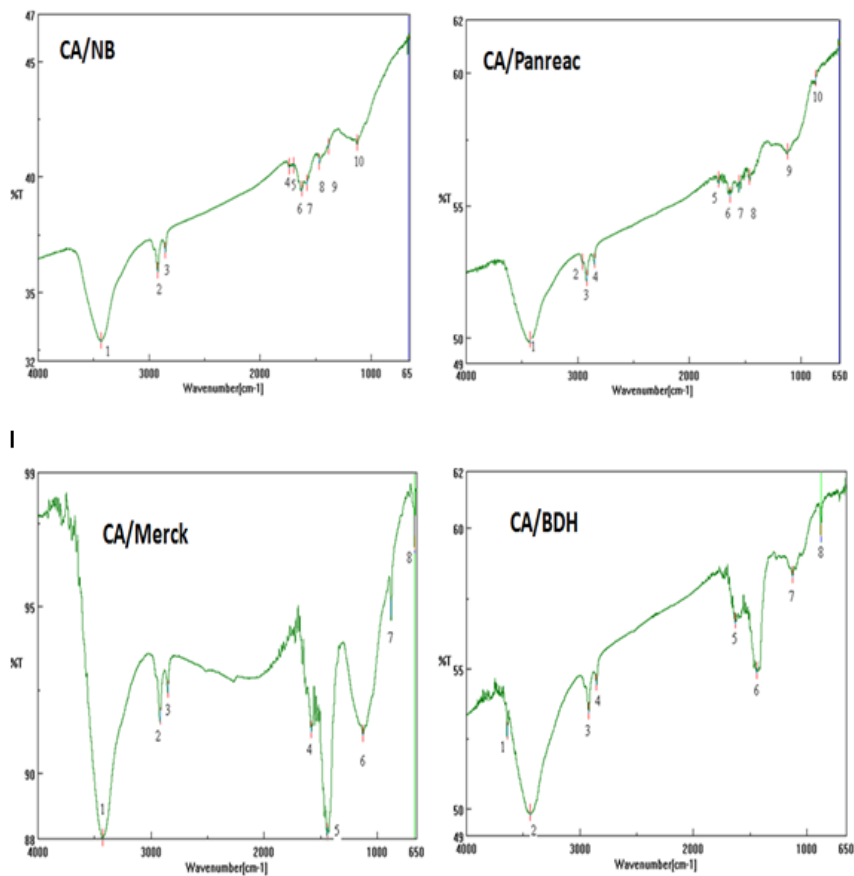


Figura 26 Grupos funcionais por FTIR (continuação).

Tabela 18. Identificação dos grupos funcionais por FTIR.

Bandas (cm ⁻¹)	Grupos funcionais	Tipo de carvão							
		NB	Merck	Panreac	BDH	ML	M	NE	Ch3J
3400-3500	-OH fenólicos	x	x	x	x	x	x	x	x
2800-3000	vibrações e alongamento de C-H, -CH ₂ , -CH ₃ (alifáticos)	x	x	x	x	x	x	x	x
1738	Lactonas (C=O)	x		x		x	x	x	
1720-1730	carbonilos C=O	x						x	
1710	grupos lactona ou grupos carboxilos não aromáticos (carbonio C=O)	x	x					x	
1600-1650	C=O quinônico	x		x	x	x		x	
1635	ligação N-H			x		x		x	
1631	C=O alongamento de amida	x			x	x			x
1580-1585	anéis aromáticos ligados aos grupos carbonilo C = O altamente conjugados	x	x			x	x		

1460	OH em grupos carboxilos e vibrações C-H	x	x	x		x	x	x
1435	éster inorgânico		x		x			x
1100-1200	C-O fenólicos ou éteres	x		x		x		
1125	OH carboxílico	x	x		x	x	x	x
1040	C-O alcoólicos							x x
< 950	vibrações de anéis aromáticos C-H		x	x	x	x	x	x

4.5 DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CARGA ZERO

O pH_{PZC} é uma característica importante de qualquer carvão ativado, que indica a carga da superfície do material em solução, conforme mostram as Figuras 28-30. As concentrações de H^+ e OH^- adsorvido sobre a superfície são iguais em pH_{PZC} e conseqüentemente, a carga de superfície é zero. As propriedades eletrocinéticas dos sólidos são resultados diretos da superfície química do ambiente circundante e da composição química da superfície do material sólido. Sendo este colocado numa solução aquosa para remover certas substâncias dissolvidas, pode ter uma carga superficial na interface sólido/líquido negativa, positiva ou neutra. Se a superfície sólida é carregada positivamente e as substâncias dissolvidas carregadas negativamente migrarem para a superfície, ocorre também o contrário. Os valores do ponto de carga zero obtidos foram: NB (2,67), NE (2,19), ML (6,25), M (4,55), Ch3J (1,9), Merck (5,55), BDH (2,53) e Panreac (2,65). O pH do sistema é utilizado para carvões na faixa de 1,2-7,0. Valores de pH_{PZC} em todos os casos analisados foram maiores do que pH 1,2 que é o pH do FGS, de modo que a superfície da CA terá uma carga positiva. Caso contrário, as superfícies destes carvões ativados mostram um potencial de carga negativa.^{134,135,136}

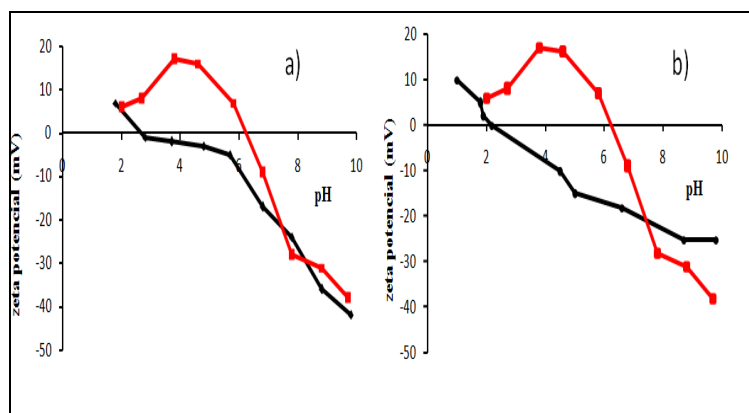


Figura 27 Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs a) NB b) NE.

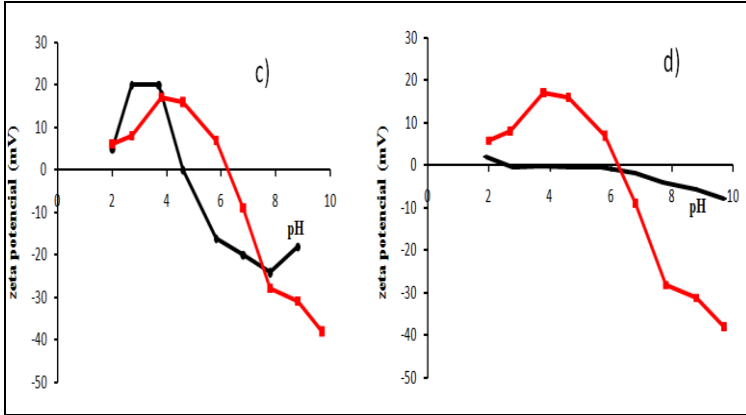


Figura 28 Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs c) M d) BDH.

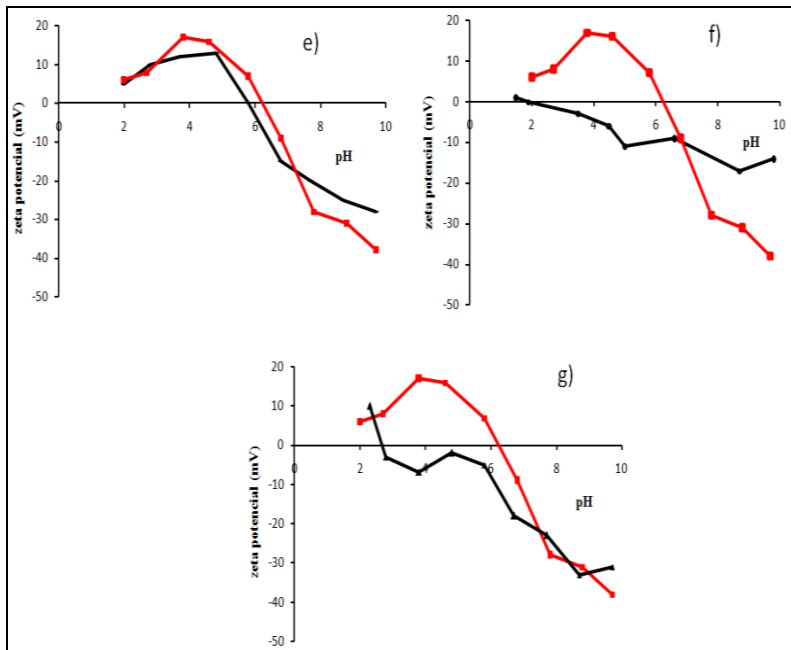


Figura 29. Efeito do pH sobre o potencial de superfície ML (■) vs e) Ch3J f) Merck g) P.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DOS FARMACOS EM FGS

As três farmacos estudadas foram analisadas por espectroscopia UV/VIS (Amersham Biosciences Ultrospec pro), a fim de determinar o grau de estabilidade das estruturas básicas destes ingredientes ativos e que não foram danificados fisicamente ou quimicamente, para assegurar a sua utilização em ensaios futuros.

Todas as farmacos manifestaram pontos mais altos em comprimentos de onda que corresponde a cada um deles. Espectros sem deformação são observados nas Figuras 31-33. Uma vez que a qualidade e a estabilidade destes farmacos foi garantida, procedeu-se a realização de curvas de calibração correspondentes de % absorbância vs C_c (mg/mL) que apresentaram coeficientes de correlação $R^2 > 0,99$.

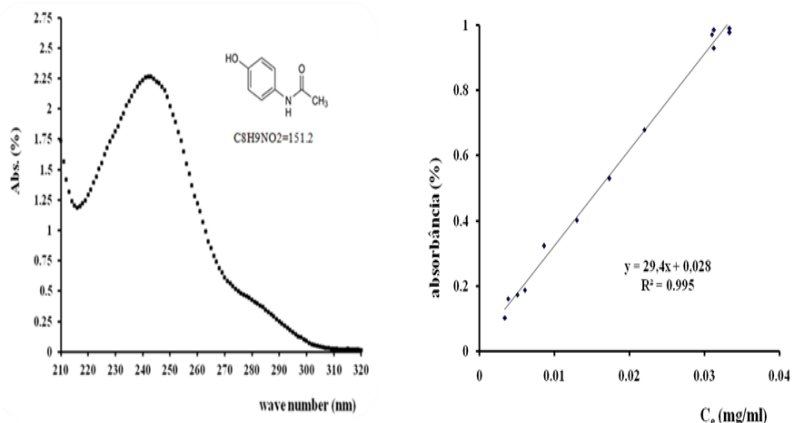


Figura 30 Espectro visível UV e curva de calibração para paracetamol em FGS.

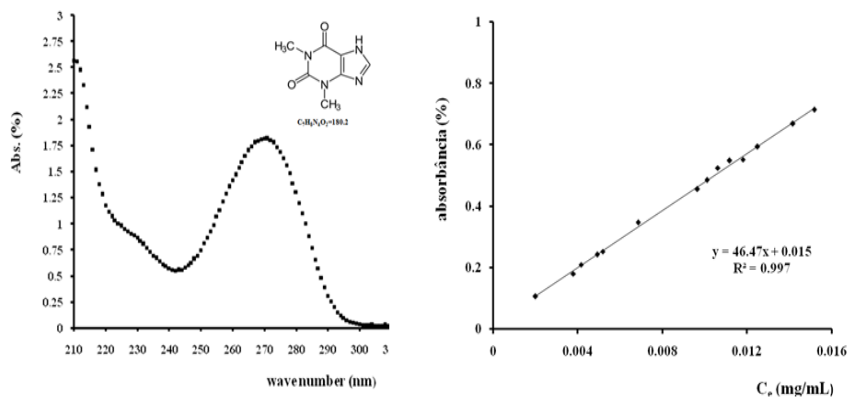


Figura 31 Espectro visível UV e curva de calibração para teofilina em FGS.

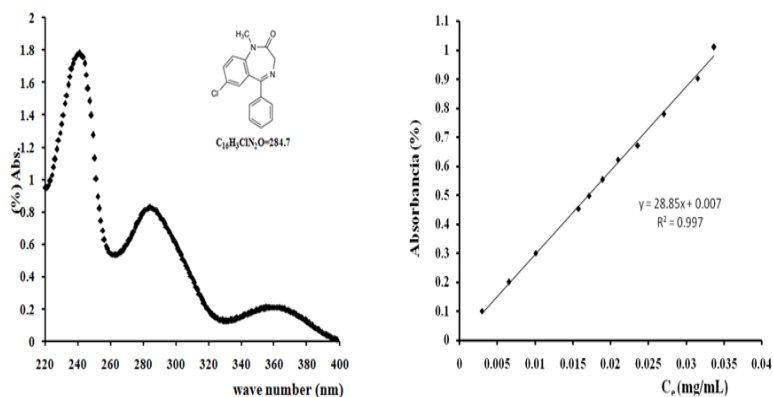


Figura 32 Espectro visível UV e curva de calibração para diazepam em FGS.

4.7 ANÁLISE DO MECANISMO DE ADSORÇÃO CA/FÁRMACO A PARTIR DAS PROPRIEDADES SUPERFICIAIS DOS CA E DAS PROPRIEDADES EM SOLUÇÃO DOS FARMACOS

4.7.1 Adsorção de paracetamol

A análise considera vários aspectos: ambiente da molécula de paracetamol no sistema FGS, propriedades dessa molécula e da

superfície do CA e possíveis interações da farmaco-CA, tanto no plano hidrofílico como no plano hidrofóbico. Os dados experimentais da adsorção de paracetamol a 310 K e $\text{pH} = 1,2$ são apresentados nas Figuras 34-44 e Tabelas 19-22.

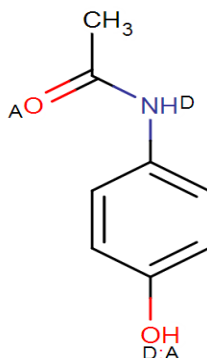


Figura 33 Estrutura paracetamol mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.

A molécula de paracetamol tem um $\text{pK}_a = 9,5 > \text{pH} = 1,2$, o que garante em grande parte seu estado molecular (não ionizada). Também deve-se considerar o fato de que o paracetamol é um ácido fraco e que é muito pouco provável sua protonização em solução. Além disso, a molécula de paracetamol sofre polimorfismo em pH ácido,⁴³ que é mais pronunciado com o aumento da temperatura, o que complica a interpretação termodinâmica das interações sólido/adsorbato e sólido/solução nestes sistemas.^{18,41,42} Reconhece-se que o efeito do pH sobre a capacidade de adsorção de paracetamol em CA não é apreciável, não afetando significativamente o desempenho das isotermas de adsorção e, por conseguinte, a adsorção do paracetamol.^{131,138,139} A superfície do CA é carregada positivamente, já que todos os valores $\text{pH}_{\text{zpc}} < \text{pH} = 1,2$.

Numerosos estudos foram realizados a fim de elucidar o mecanismo de absorção de moléculas com diferentes adsorventes.^{31,34,43,44,71-73,124} Estas pesquisas mostraram que a adsorção de moléculas orgânicas a partir de soluções aquosas diluídas, ocorrem interação complexa entre as forças eletrostática e não-eletrostáticas. Além disso, as interações dependem das características do adsorvido, das propriedades químicas do adsorvente e da solução. Terzyk, A. Rychlicki, G. Biniak, S. Łukaszewicz, P. (2002, 2005)^{41,42} relataram uma

diminuição da capacidade máxima de adsorção de paracetamol com o aumento dos grupos básicos na superfície da CA, mas neste caso particular o pH usado para realizar a adsorção foi pH 1,2, razão pela qual estes grupos apenas podem reagir com paracetamol. Isso também explica que ocorre repulsão entre o grupo CO^- da molécula e grupos semelhantes ligados à superfície do CA.^{41-43,125}

Sugere-se que uma maior presença dos grupos de ácido, em especial os grupos carbonila, contribui para aumentar as interações doador-receptor de elétrons entre o anel de benzeno do paracetamol e a superfície CA (plano basal das microcristalitos elementais), que é o mecanismo característico das interações de adsorção por dispersão, interações específicas do tipo π - π e interações hidrofóbicas.^{13,41-43,71-73,} O mecanismo de doador-receptor postula a criação de complexos de moléculas e grupos carbonilo da superfície de CA. Os resultados obtidos sugerem que, em geral, o mecanismo de adsorção de compostos orgânicos em soluções aquosas diluídas em CA microporosos consiste no preenchimento dos microporos, combinado com adsorção nos sítios "ativos".¹³⁷⁻¹³⁹

A eficácia de cada modelo de isoterma de adsorção foi avaliada como se mostra na Tabela 19. Os modelos que melhor se ajustaram aos dados experimentais são $\text{DR} \approx \text{T} \approx \text{LTII}$. Não foram encontradas diferenças estatísticas na avaliação destes modelos. Acredita-se que os três modelos tenham um papel importante na explicação do fenômeno da adsorção de paracetamol, neste sistema. Este resultado mostra que não existe uma relação simples entre a capacidade de adsorção desses materiais e as suas propriedades de textura. A adsorção de paracetamol não pode ser explicada por um único modelo isotérmico. Por esta razão, e pelos resultados obtidos, se aceita que ocorrem simultaneamente os processos de formação de monocamada e os processos de adsorção no plano hidrofóbico com baixos níveis de energia envolvidos em ambos os casos.

As dimensões da molécula de paracetamol não constituem uma barreira para o transporte por difusão através dos microporos de CA. Considerando que o tamanho da molécula de paracetamol é aproximadamente igual a 1,19 nm (comprimento) 0,75 nm (altura), 0,46 nm (espessura)¹⁴ e que os requisitos de dimensão, para evitar efeitos estéricos durante a difusão através dos poros, deve variar entre 1,2-1,7 nm no diâmetro da molécula adsorvida. Não foi encontrado limitação de acesso dos poros, a este respeito, Figuras 16-18 e Tabela 17.^{113,127} Para

todos os CA, o tamanho dos poros foi suficiente para adsorver a molécula de paracetamol.

Os valores das entalpias envolvidas no processo de adsorção se encontram na Tabela 20. O processo de adsorção se caracteriza por ser endotérmico ($\Delta H > 0$), espontâneo ($\Delta G < 0$), além de ocorrer por adsorção física no plano hidrofóbico com baixos níveis de energia envolvida ($\Delta H = 0-20$ kJ/mol). Os mesmos têm semelhanças e diferenças com outros dados publicados. Terzyck *et al.*^{41,42} relataram valores em sistemas similares, na ordem de: 16, 11, 8 e 6 kJ/mol.

A variação de $\Delta S > 0$, Tabela 20, sugere a ocorrência de alterações estruturais durante o processo de adsorção sobre a superfície do CA e o estado configuracional da molécula de paracetamol adsorvida. A mesma deve apresentar um estado molecular diferente do paracetamol em solução, Tabela 21. Isso é um indicativo de que o composto formado na superfície de CA é um complexo de dimensões diferentes da estrutura molecular do paracetamol.

Valores de q_m experimentais obtidos neste estudo são da ordem dos relatados na literatura para este tipo de fármaco, Tabela 22. Os valores reportados por Hoegberg, L. Angelo, H. Christophersen, A. Christensen, H. (2002)¹³ (pH=1,2) são da ordem de 236,7-693,6 mg/g. Suresch, P. Shyam, P. (2008)¹³⁷ (pH = 3,4) reportou valores distintos para várias formas de CA, como em cápsulas (175,49 mg/g), em suspensão (254,7 mg/g) e em pó (284 mg/g). Terzyk, A. Rychlicki, G. Biniak, S. Łukaszewicz, P. (2002, 2005)^{41,42} obtiveram valores > 650 mg/g.

Para determinar se há ou não diferenças significativas, $\alpha = 95\%$, a capacidade de adsorção de paracetamol, q_e experimental, de todos os materiais estudados, foram feitos testes de análise de intervalo múltiplo, Tabela 22. O método baseia-se no cálculo da menor diferença significativa de Fisher (LSD), para discriminar os valores médios de diferentes amostras. Esta análise nos permitirá saber se o material CA/ML é um material competitivo na adsorção de paracetamol em comparação com os padrões internacionais. Isso definirá se o CA/ML é adequado para uso como antídoto em suspensão para desintoxicação de sobre dosagem com paracetamol. Este teste confirma que não foram encontradas diferenças significativas entre os valores experimentais de CA/ML em relação a outros padrões internacionais; especialmente com CA/NB e CA/NE. Isso confirma que a CA/ML poderia ser considerada um material competitivo em termos de capacidade de adsorção da farmaco.

Tabela 19. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção CA/paracetamol em FGS.

		Tipos de carvões ativados								
Modelos	Parâmetros	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J	Média
DR	D	0,051	0,026	0,013	0,04	0,039	0,016	0,06	0,039	
	E	0,03	0,03	0,03	3,49	3,58	5,59	2,89	3,58	
	q_m	739	713,4	787	444	388	440	540	355	
coordenadas	R^2	0,99	0,99	0,98	0,96	0,98	0,98	0,99	0,96	0,98
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,99	0,99	0,95	0,93	0,93	0,97	0,99	0,87	0,95
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	98	38	68	64	57	45	28	62	123
LTI	q_m	1111	3354	2000	2500	1923	2455	1250	1666	
	K_{LI}	1	0,3	0,36	0,33	0,29	0,24	0,73	0,32	
coordenadas	R^2	0,94	0,99	0,998	0,82	0,96	0,99	0,96	0,97	0,95
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,99	0,85	0,94	0,75	0,8	0,9	0,98	0,89	0,89
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	37	171	87	158	117	127	32	147	208

LTH	q_m	1000	1000	667	435	303	667	435	417	
	K_{LII}	1	3,3	3,4	4,6	8,3	3	2,3	4	
coordenadas	R^2	0,96	0,97	0,99	0,91	0,93	0,99	0,96	0,96	0,96
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,99	0,99	0,99	0,92	0,96	0,99	0,99	0,91	0,97
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	71	69	35	160	110	22	117	56	213
Freundlich	K_F	585	723	567	1042	514	575	520	449	
	n	1,2	1,6	1,52	1,19	1,54	1,49	0,28	1,54	
coordenadas	R^2	0,98	0,96	0,97	0,88	0,86	0,95	0,98	0,91	0,94
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,93	0,78	0,97	0,71	0,75	0,96	0,96	0,87	0,87
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	98	228	48	383	95	160	48	127	148
Halsey	K_H	585	49490	15342	3877	14810	12795	4379	12051	
	n	1,2	1,64	1,52	1,19	1,54	1,49	1,28	1,54	
coordenadas	R^2	0,98	0,96	0,97	0,88	0,86	0,95	0,98	0,96	0,94

$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,84	0,55	0,44	0,67	0,68	0,84	0,81	0,75	0,71
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	7622	16297	7521	7927	5242	5502	9388	3536	1557
Temkin	K_{TK}	36	120	70	63	67	77	42	148	
	B	167	137	122	146	103	109	135	95	
	b	16	19	21	18	25	24	19	27	
coordenadas	R^2	0,98	0,99	0,985	0,92	0,93	0,98	0,98	0,96	0,97
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,98	0,85	0,97	0,94	0,93	0,98	0,98	0,96	0,95
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	40	39	39	62	46	26	34	85	46
H-J	A	1515	3571	1818	1370	18644	1584	1163	1470	
	F	0,6	0,13	0,18	0,51	3,72	0,24	0,13	0,26	
coordenadas	R^2	0,57	0,69	0,71	0,73	0,60	0,68	0,54	0,61	0,64
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,93	0,79	0,48	0,60	0,69	0,77	0,54	0,70	0,59
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	421	29	350	0,05	170	271	163	206	277

BET	q_m	308	332	332	455	197	205	263	196	
	A	12,5	301	60,3	22	51	49	13	51	
coordenadas	R^2	0,90	0,95	0,93	0,89	0,93	0,90	0,92	0,94	0,92
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,93	0,79	0,48	0,60	0,69	0,77	0,54	0,70	0,59
$q_{\text{experimental}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	258	220	210	310	143	260	298	234	242

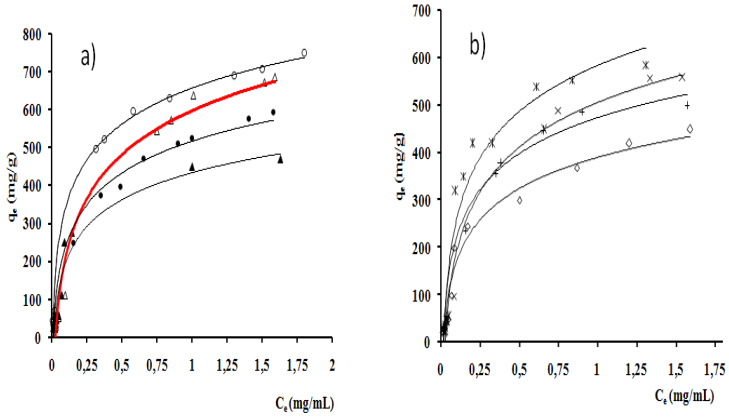


Figura 34 Isothermas de adsorção de paracetamol experimentais: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*)

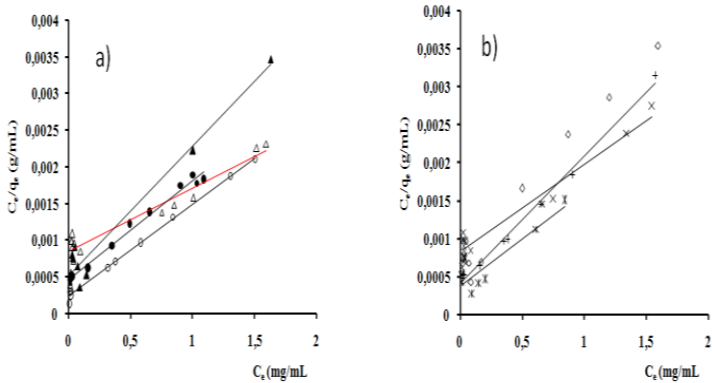


Figura 35 Isothermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*)

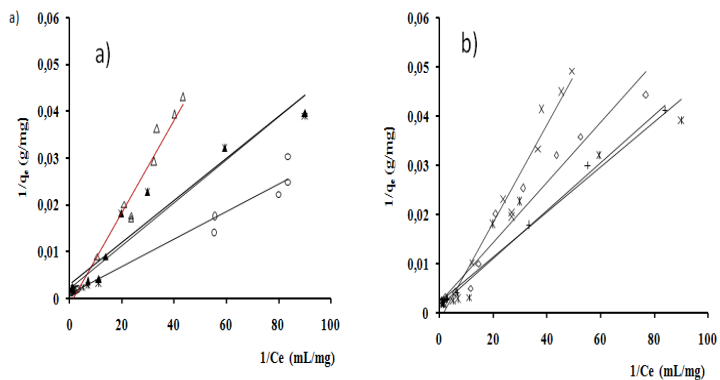


Figura 36 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

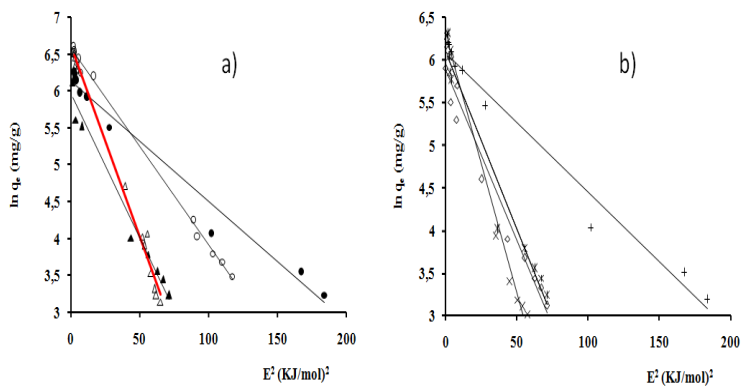


Figura 37 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de D-R: a) NB (o) N (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

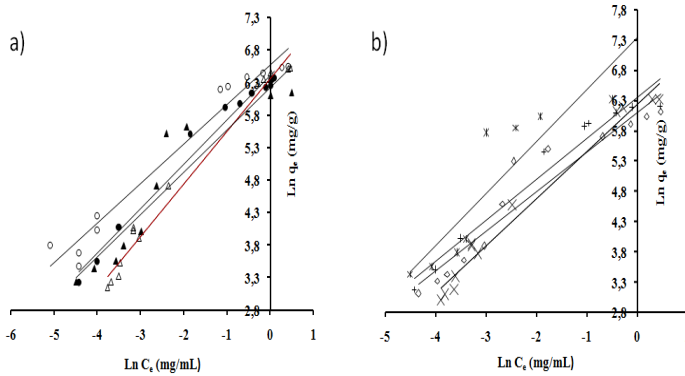


Figura 38 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

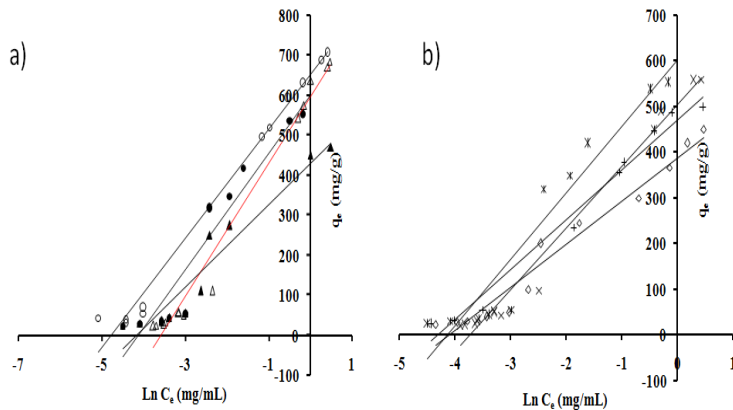


Figura 39 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Temkin a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

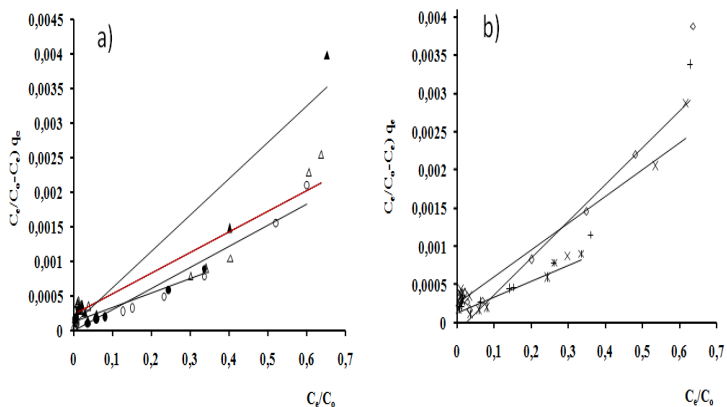


Figura 40. Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de BET: a) NB NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

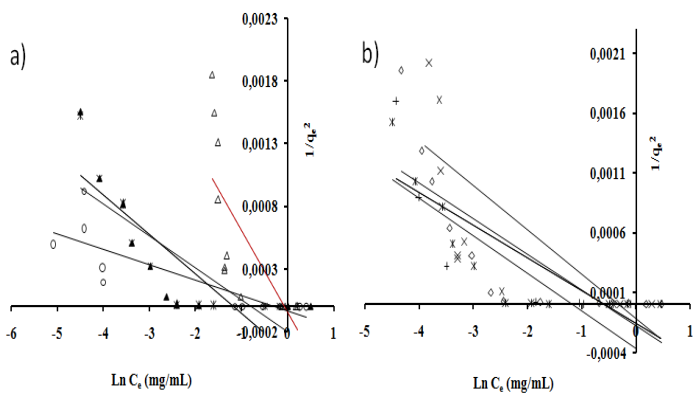


Figura 41 Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (o) NE(●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

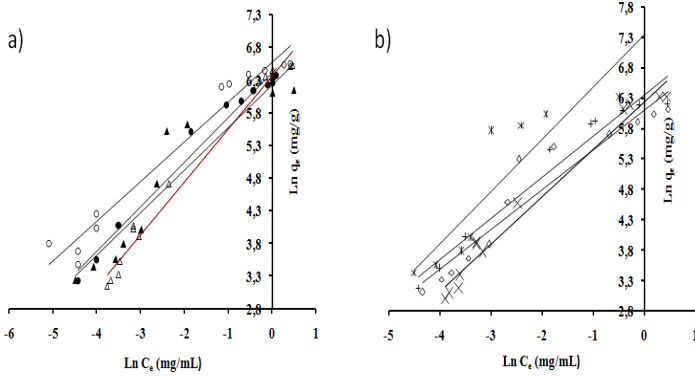


Figura 42. Isotermas de adsorção de paracetamol ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P (*).

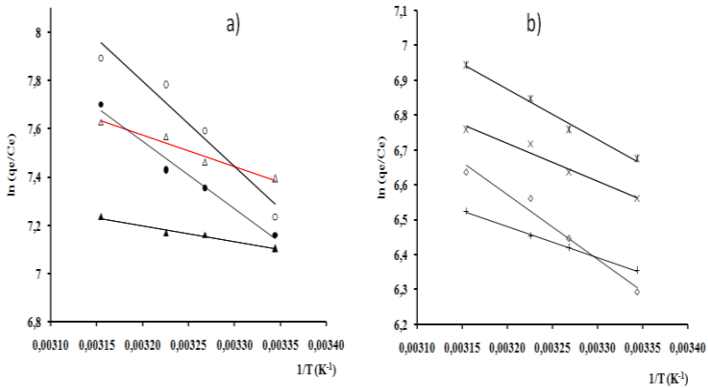


Figura 43 Van't Hoff para a adsorção de paracetamol a diferentes temperaturas a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P (*).

Tabela 20. Propriedades termodinâmicas de adsorção de paracetamol em FGS.

Adsorvente	Parâmetros termodinâmicos				R ²
	ΔH^0 (kJ/mol)	ΔS^0 (J/K mol)	$T\Delta S^0$ (J/mol K)	ΔG^0 (kJ/mol)	
NB	28,61	154,71	49043	-20,27	0,950
			47960	-19,54	
			47341	-18,82	
			46258	-17,52	
ML	14,87	216,11	68506	-19,59	0,954
			66994	-19,00	
			66129	-18,49	
			64616	-17,90	
M	5,45	123,20	39055	-18,58	0,965
			38192	-18,00	
			37699	-17,75	
			36837	-17,20	
BDH	7,16	75,40	23903	-18,58	0,998
			23375	-18,00	
			23073	-17,75	
			22546	-17,20	
Merck	8,83	82,26	26191	-17,35	0,964
			25612	-16,87	
			25282	-16,45	
			24703	-15,89	
Panreac	11,70	93,15	29529	-17,83	0,987
			28877	-17,19	
			28504	-16,75	
			27852	-16,17	
Ch3J	15,01	101,25	32096	-17,04	0,950
			31388	-16,47	
			30983	-15,98	
			30274	-15,24	
NE	22,67	133,65	42367	-19,78	0,979
			41432	-18,66	
			40897	-18,23	
			39961	-17,34	

Tabela 21. Cálculo estimado do valor da área ocupada pela molécula de paracetamol na superfície de CA ($54,4 \text{ \AA}^2$).

Modelos	Tipo de carvão ativado									Média \AA^2	% erro relativo
	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J			
DR	24,5	50,4	43,8	30,5	34,9	31,2	28,6	38,2		35,2	35
LTI	16,3	10,8	10,91	5,41	7,0	5,5	12,3	8,1		9,5	82
LTH	18,1	35,9	32,73	31,11	44,7	20,4	35,4	32,3		31,3	42
Média \AA^2	20	32	29	30	22	19	25	26			
% erro relativo	63	41	47	45	60	65	54	52			

Tabela 22. Análise Múltiplo de Range das q_e experimentais dos diferentes CA.

Parâmetros estatísticos	Tipo de carvão ativado							
	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J
Grupos homogêneos	XX	X	X	XX	X	XX	X	X
Ensaio de contraste	---	---	---	---	NB/M	---	NB/Merck	NB/Ch3J
Coef.variação (%)	109	79	63	81	103	71	129	87
q_e experimental médio (mg/g)	269	387	348	281	172	280	167	188
q_m experimental (mg/g)	685	750	594	585	470	499	558	450
Erro padrão	81,3	88,5	65,9	66,44	55,9	65,9	65,1	47,5

4.7.2 Adsorção de Teofilina

A teofilina é um produto farmacêutico utilizado como um relaxante muscular e vasodilatador e é também um bom aceitador de ligação de hidrogênio, como mostrado na Figura 43, interagindo principalmente com os grupos hidroxilo-fenólicos, que são bons doadores para ligações de hidrogênio, que aparecem na superfície do CA¹². Os valores obtidos no estudo de adsorção da teofilina são apresentados nas Figuras 45-55 e Tabelas 23-26.

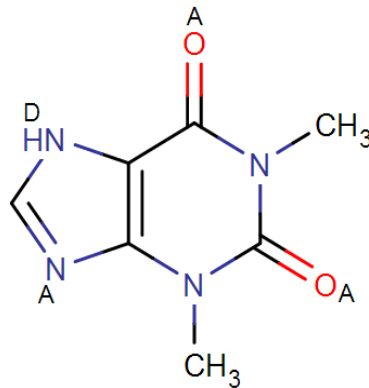


Figura 44 Estrutura da teofilina mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.

A teofilina é uma base fraca, pouco dissociável em solução ácida ($pK_a = 8.79 > pH = 1,2$). Esta baixa dissociação significa que a espécie predominante na solução é a espécie molecular. A solubilidade da teofilina não é afetada numa vasta faixa de pH (1-7). Yang, W. Wu, D. Fu, R. (2009)¹¹³ não encontrou diminuição da adsorção de teofilina em aerogéis orgânicos e CA, pelo efeito da variação do pH. Bailey¹⁴¹ não encontrou, pela variação de pH, nenhum efeito significativo para as diferentes drogas, incluindo a teofilina, em CA. Em ambos os trabalhos, a teofilina foi bem adsorvida em pH ácido.

Embora a temperatura apresente um efeito significativo nos processos de adsorção, no presente trabalho este efeito não foi considerado, porque o sistema funcionou a uma temperatura constante. Assim, a solubilidade e adsorção não competiram no sistema.¹⁴⁰

O ajuste de cada modelo de isoterma de adsorção foi avaliado, como apresentado na Tabela 23. O modelo que melhor ajustou-se aos

dados experimentais foi o de Langmuir TI. Acredita-se que pelos resultados obtidos a adsorção de teofilina pode ser explicada por um único modelo. Por esta razão, se aceita que ocorre o processo de formação de monocamada com elevados níveis de energia total envolvidos, Tabela 24. Navarrete, C. Garcia, A. Rey, F. Espinola, A. (2006)¹⁴⁰ explicam o fenômeno de adsorção, através de dois estágios: um de monocamada que responde ao modelo Langmuir e que envolve entalpias da ordem de -26.3 a -42.4 kJ/mol, e o outro processo de formação de multicamada (oligomerização) que envolve entalpias de -15,3 a 19,1 kJ/mol, que corresponde a um modelo Langmuir-Freundlich. Neste trabalho, o modelo é o Langmuir de dois parâmetros. O ΔH^0 calculado no estudo termodinâmico, Tabela 24, corresponde a ΔH^0 total do processo de adsorção como valor único. Os valores obtidos por Navarrete¹⁴⁰ estão na mesma ordem que os calculados neste trabalho, por exemplo: $-26,3 + (-15,3) = -41,6$ kJ/mol e $-42,4 + (-19,1) = -61,5$ kJ/mol para CA com áreas superficiais de 757 e 1085 m²/g respectivamente. Pelos valores termodinâmicos envolvidos no processo, a adsorção se caracteriza por ser exotérmica ($\Delta H < 0$), espontânea ($\Delta G < 0$) e ocorre em monocamada com valores médios e altos de energia ($\Delta H > -20$ kJ/mol). Os dados são comparáveis a outros publicados¹⁴⁰.

A variação de $\Delta S < 0$, Tabela 24, sugere um incremento do sistema adsorvido sobre a superfície do CA, e uma diminuição do grau de liberdade do sistema A mesma deve apresentar um estado molecular muito parecido àquele da solução. O cálculo da área que ocupa a molécula de teofilina na superfície do CA, Tabela 25, é bem representada pelos modelos de LTI e LTII, e os CA que melhor correspondem a essa configuração são: NE > BDH > NB o que é indicativo de que o composto que esta formado na superfície de CA é um complexo de dimensões da estrutura molecular da teofilina.

O tamanho da molécula de teofilina não é uma barreira para o transporte por difusão através dos microporos de CA. Considerando que o diâmetro da molécula de teofilina é aproximadamente 5,9 Å¹¹³ e que os requisitos de dimensão para evitar efeitos estéricos durante a difusão através dos poros devem variar entre 1,2-1,7 o diâmetro da molécula adsorvida o qual corresponderia a 7,08 -10,3 Å diâmetros dos poros do CA. Não houve limitação de acesso dos poros; para todos os CA o tamanho dos poros é suficiente para adsorver a molécula de teofilina, Figuras 13-15 e Tabela 17.^{113,127}

Valores de q_m experimentais obtidos neste estudo são da ordem dos relatados na literatura para este tipo de fármaco, Tabela 26. Os

valores reportados por Yang, W. Wu, D. Fu, R. (2009)¹¹³ (pH=1,2) são da ordem de 83,9-208 mg/g. Navarrete, C. Garcia, A. Rey, F. Espinola, A. (2006)¹⁴⁰ reportam valores de 331-341 mg/g. Michiaki, M. Tadashi, S. Hisayuki, H. (1195)¹⁴² reportam 264,2 mg/g.

Para determinar se há ou não diferenças significativas, $\alpha = 95\%$, a capacidade de adsorção de teofilina, q_e experimentais, entre todos os materiais estudados foram feitos testes de análise de intervalo múltiplo, Tabela 26. O método baseia-se no cálculo da menor diferença significativa de Fisher (LSD), para discriminar os valores médios de diferentes amostras. Esta análise permite saber se o material CA/ML é um material competitivo na adsorção de teofilina em comparação com os padrões internacionais. Isso definirá se o CA/ML é adequado para uso como antídoto em suspensão para desintoxicação de sobre dosagem com teofilina. Este teste confirma que foram encontradas diferenças significativas entre os valores experimentais de CA/ML em relação a outros padrões internacionais; porém, não com CA/NB e CA/NE. Isso corrobora que a CA/ML poderia ser considerada um material competitivo em termos de capacidade de adsorção da teofilina. Deve-se notar que todos os valores de capacidade de adsorção obtidos para os materiais estudados são comparáveis com os reportados na literatura.

113,140,142

Tabela 23. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção com CA/teofilina em FGS.

		Tipos de carvões ativados									
Modelos	Parâmetros	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J	Média	
DR	D	1×10^{-4}	8×10^{-5}	$1,5 \times 10^{-4}$	2×10^{-5}	2×10^{-4}	1×10^{-4}	17×10^{-5}	12×10^{-5}		
	E	71	79	58	51	50	71	54	65		
	q _m	992	1086	1901	1339	1224	665	1212	821		
	coordenadas	R ²	0,86	0,87	0,87	0,91	0,88	0,96	0,92	0,88	0,89
	q _{experimentais} /q _{calculada}	R ²	0,89	0,887	0,88	0,90	0,91	0,98	0,92	0,91	0,91
q _{experimentais} /q _{calculada}	F _{erro}	57	62	93	45	65	18	44	37	53	
LTI	q _m	500	565	529	347	326	330	338	312,5		
	K _{LI}	333	443	386	96	307	303	296	320		
	coordenadas	R ²	0,99	0,99	0,99	0,94	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98
	q _{experimentais} /q _{calculada}	R ²	0,88	0,89	0,97	0,97	0,98	0,95	0,98	0,96	0,95
	q _{experimentais} /q _{calculada}	F _{erro}	84	74	40	30	19	40	23	31	43

LTH	q_m	500	588	435	333	303	200	500	335	
	K_{LII}	8×10^{-7}	6×10^{-7}	3×10^{-6}	7×10^{-6}	6×10^{-7}	2×10^{-7}	6×10^{-6}	4×10^{-6}	
coordenadas	R^2	0,96	0,95	0,95	0,99	0,97	0,82	0,97	0,98	0,95
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,91	0,78	0,97	0,94	0,94	0,48	0,98	0,96	0,87
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	273	124	64	49	94	112	139	37	112
Freundlich	K_F	982	1075	1808	1380	1094	665	639	796	
	n	4,02	4,65	2,60	2,05	2,31	4,10	4,10	3,25	
coordenadas	R^2	0,86	0,86	0,86	0,66	0,92	0,95	0,96	0,87	0,87
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,89	0,88	0,71	0,73	0,78	0,98	0,78	0,73	0,81
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	64	64	384	213	241	20	39	254	160
Halsey (pend -)	K_H	$10,4 \times 10^{11}$	125×10^{12}	$30,4 \times 10^7$	$6,4 \times 10^5$	$11,2 \times 10^{12}$	112×10^{11}	$2,6 \times 10^7$	12×10^8	
	n	4,02	4,65	2,60	2,07	4,65	4,65	2,29	3,25	
coordenadas	R^2	0,86	0,86	0,85	0,66	0,86	0,86	0,86	0,87	0,84
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,76	0,90	0,88	0,63	0,98	0,12	0,98	0,43	0,71

$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	4824	3938	27976	13451	2300	670	4656	3823	7704,75
Temkin	K_{TK}	29156	78108	10127	4602	9020	83577	2647	21547	
	B	62	65	81	53	50	36	51	45	
	b	41	40	32	48	52	72	50	57	
coordenadas	R^2	0,88	0,93	0,96	0,92	0,93	0,93	0,93	0,95	0,94
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,88	0,93	0,96	0,92	0,93	0,93	0,95	0,95	0,94
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	53	46	40	39	13	30	56	31	39
H-J	A	25×10^3	50×10^3	$6,7 \times 10^3$	$0,8 \times 10^3$	$8,3 \times 10^3$	$6,7 \times 10^3$	1×10^3	$9,1 \times 10^3$	
	F	1,25	1,50	1,60	1,50	1,25	1,47	1,44	1	
coordenadas	R^2	0,65	0,59	0,58	0,49	0,81	0,63	0,39	0,60	0,64
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,89	0,89	0,93	0,93	0,81	0,82	0,63	0,91	0,85
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	316	359	364	210	209	221	225	194	262
BET	q_m	24	25	18	29	10	25	15,5	59	
	A	10	154	56	12	26	154	32	17	

coordenadas	R^2	0,44	0,57	0,62	0,63	0,50	0,57	0,72	0,74	0,60
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,14	0,24	0,23	0,21	0,20	0,11	0,35	0,31	0,22
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{error}	1297	438	404	233	276	1372	265	261	568

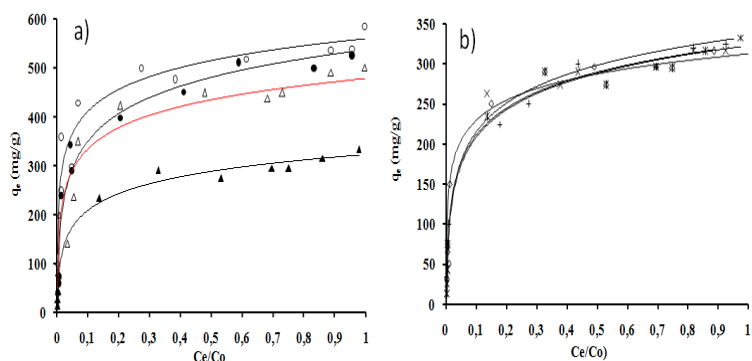


Figura 45 Isothermas de adsorção experimentais de teofilina: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P*.

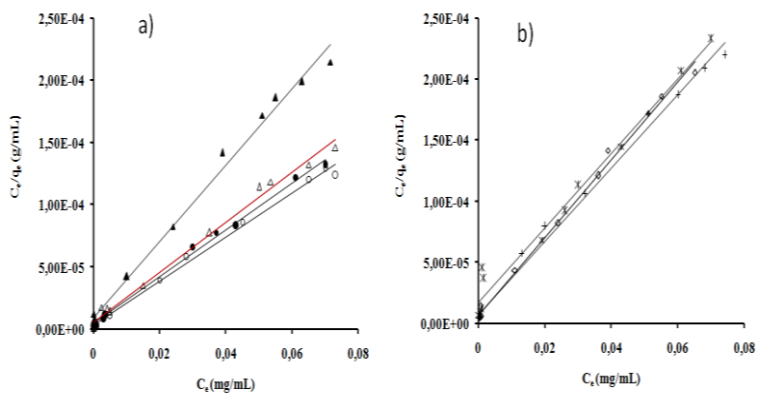


Figura 46. Isothermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P*.

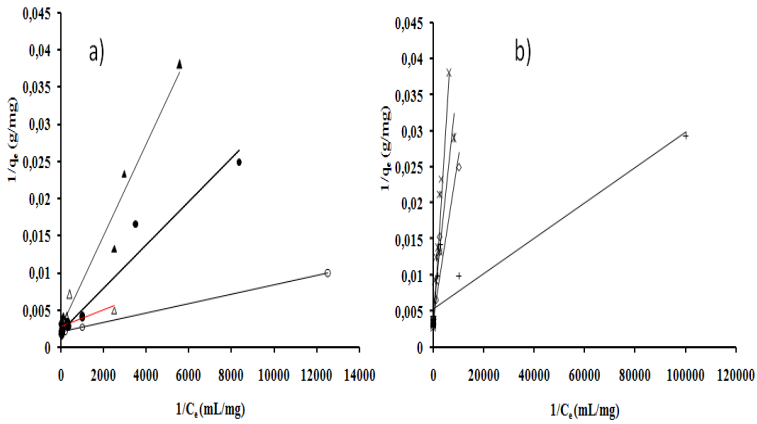


Figura 47 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

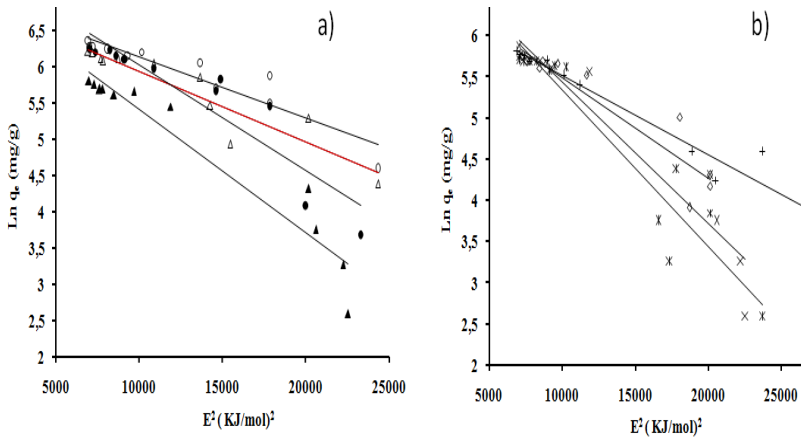


Figura 48. Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de D-R: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

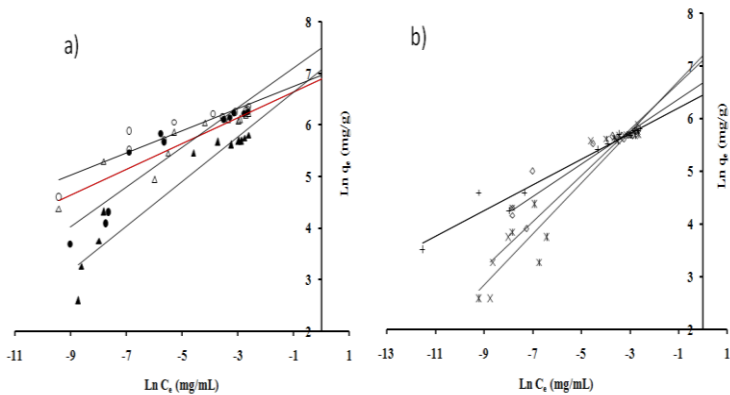


Figura 49 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

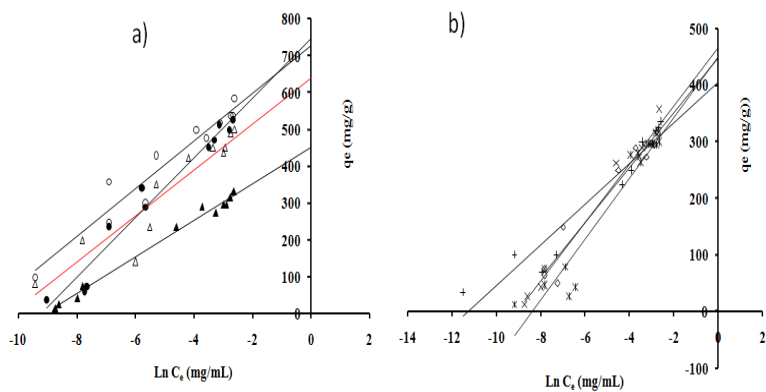


Figura 50 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Temkin: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

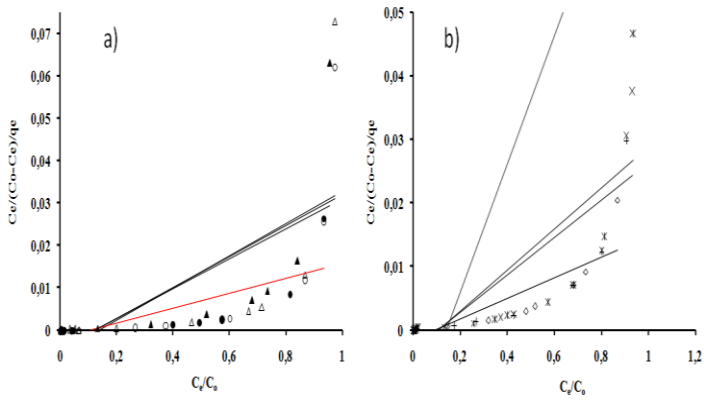


Figura 51 Isothermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de BET: a) NB (○) NE (●) M (▲) ML (△) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

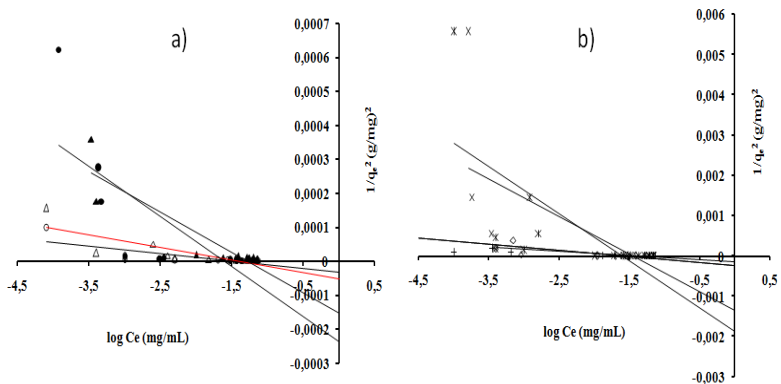


Figura 52. Isothermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (○) NE (●) M (▲) ML (△) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

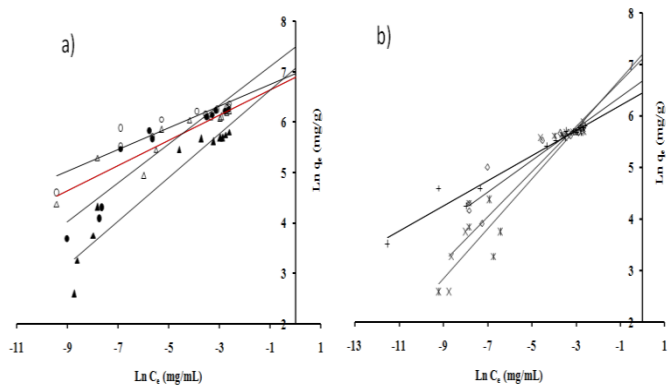


Figura 53 Isotermas de adsorção de teofilina ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

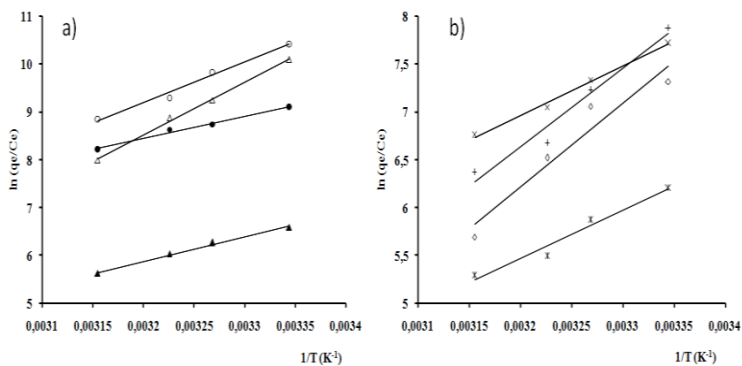


Figura 54 Van't Hoff para a adsorção de teofilina a diferentes temperaturas a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

Tabela 24. Propriedades termodinâmicas da adsorção de teofilina em FGS.

Adsorvente	Parâmetros termodinâmicos				
	ΔH^0 (kJ/mol)	ΔS (J/K mol)	$T\Delta S^0$ (J/mol)	ΔG^0 (kJ/mol)	R^2
NB	-68,91	-136	43643	-25,26	0,985
			44664	-24,39	
			45248	-23,35	
			46270	-22,75	
ML	-88,70	-215	6420	-19,07	0,99
			6578	-17,92	
			6667	-16,77	
			68069	-16,37	
M	-45,31	-97,3	29087	-15,98	0,99
			29768	-15,54	
			30157	-15,15	
			30838	-14,46	
BDH	-66,05	-157	47082	-24,44	0,964
			48184	-22,92	
			48814	-22,31	
			49916	-20,53	
Merck	-74,05	-74	22131	-18,70	0,99
			22649	-18,18	
			22946	-17,70	
			23464	-17,37	
Panreac	-40,57	85,4	64205	-15,0	0,93
			65708	-14,57	
			66567	-13,81	
			68070	-13,61	
Ch3J	-70,84	-176	52701	-17,73	0,91
			53934	-17,50	
			54639	-16,37	
			55873	-14,62	
NE	-36,81	-49,3	14749	-22,06	0,98
			15095	-21,69	
			15292	-21,69	
			15637	-21,13	

Tabela 25. Cálculo estimado do valor da área da molécula de teofilina na superfície do CA tendo como referência o valor 55,6 Å².

Modelos	Tipo de carvão ativado								Média Å ²	% erro relativo
	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J		
DR	21,75	39,44	13,68	12,05	13,18	24,43	15,16	19,68	19,92	64
LTI	43,15	75,74	100,40	46,48	49,47	49,24	54,36	51,63	58,81	-6
LTH	43,15	72,77	59,78	48,43	53,23	81,24	36,75	48,52	55,49	0,13
Média Å²	36	63	58	35	37	52	35	40		
% erro relativo	35	13	4	37	33	6	37	28		

Tabela 26. Análise Múltiplo de Range das q_e experimentais dos diferentes CA.

Parâmetros estatísticos	Tipo de carvão ativado							
	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J
Grupos homogêneos	X	X	X	X	X	XX	X	X
Ensaio de contraste	---	---	---	NB/P NE/P ML/P	NB/M NE/M ML/M	NB/BDH NE/BDH ML/BDH	NB/Merck NE/Merck ML/Merck	NB/CH3J NE/CH3J ML/CH3J
Coef. variação (%)	36	44	4	66	62	58	64	55
q_e experimentais média (mg/g)	341	418	326	191	200	214	206	199
q_m experimentais (mg/g)	500	587	527	300	333	336	357	316
Erro padrão	45	45	53	37	39	35	41	33

4.7.3 Adsorção de diazepam

A análise considera os mesmos aspectos, tais como: meio ambiente da molécula de diazepam no sistema FGS, propriedades dessa molécula, propriedades da superfície do CA e possíveis interações da farmaco com o CA, tanto no plano hidrofílico como no plano hidrofóbico. Os dados experimentais da adsorção de diazepam a 310 K e pH = 1.2 estão apresentados nas Figuras 56-65 e Tabelas 27-30.

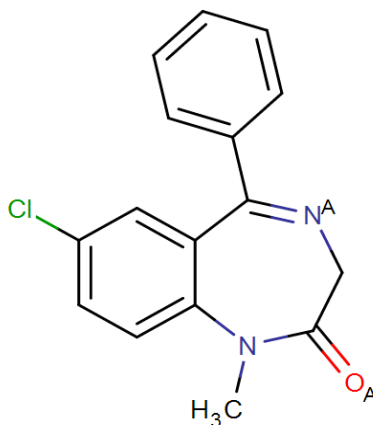


Figura 55 Estrutura de diazepam mostrando grupos receptores e doadores de elétrons com uma alta probabilidade de formação de ligação de hidrogênio.

A molécula de diazepam é uma base fraca com $pK_a = 3,5 > pH = 1,2$, o que garante em grande parte seu estado molecular no sistema, porém com alguma probabilidade de encontrar moléculas dissociadas pela proximidade destes dois valores. Sua solubilidade como base livre é muito baixa. Além disso, a molécula de diazepam, como toda benzodiazepina, tem propriedades hidrófobas que podem proporcionar apoio às interações hidrofóbicas fortes da forma não protonada destas moléculas com o plano hidrofóbico do CA formada pelas microcristalinas grafênicas.¹⁰¹ Acredita-se ainda que o grupo carbonila no anel de sete membros terá ligação de hidrogênio com os hidrogênios da hidroxila de CA.¹⁴² Com base em trabalhos anteriores, os compostos tendo um grupo carbonila são susceptíveis de interagir com os grupos hidroxila existentes na superfície ativada de CA. A especificidade dessa ligação justifica a utilização de uma equação de Langmuir, que tem

como premissa sítios de adsorção homogênea.^{15,19,20} As moléculas são absorvidas, não só porque são atraídas para as superfícies sólidas, mas também porque a solução pode rejeitá-las. Um exemplo típico é a ligação de moléculas hidrofóbicas sobre adsorventes hidrofóbicos a partir de soluções aquosas diluídas que são determinados principalmente por sua aversão à água, e, no presente caso também pela sua afinidade e atração pela superfície da CA.⁵⁸ A superfície do CA é carregada positivamente já que todos os valores $\text{pH}_{\text{zpc}} < \text{pH} = 1,2$. Assim, isso é favorável para a possibilidade de dissociação do diazepam.

A eficácia de cada modelo de isoterma de adsorção foi avaliada como se mostra na Tabela 27. Somente o modelo de Langmuir LTI se ajusta aos dados experimentais. Acredita-se que a adsorção de diazepam pode ser explicada por um único modelo isotérmico. Pelos resultados obtidos, aceita-se que ocorrem simultaneamente os processos de formação de monocamada e os processos de adsorção no plano hidrofóbico.

O tamanho da molécula de diazepam não é uma barreira para o transporte por difusão através dos microporos de CA, considerando que o diâmetro da molécula é aproximadamente igual a: 8,3 Å. Além disso, para evitar efeitos estéricos durante a difusão através dos poros, o diâmetro da molécula adsorvida deve variar entre 1,2-1,7, ou seja 9,96 - 14,11Å. Não houve limitação de acesso dos poros a este respeito, Figuras 16-18 e Tabela 17.^{113,127} Para todos os CA o tamanho dos poros foi suficiente para adsorver a molécula de diazepam.

Os valores das entalpias envolvidas no processo de adsorção se encontram na Tabela 28. A adsorção se caracteriza por ser endotérmica ($\Delta H > 0$), espontânea ($\Delta G < 0$) e ocorre por adsorção física em monocamada com interações nos planos hidrofóbicos e hidrofílicos com valores médios e altos de energia envolvida ($\Delta H > 20$ kJ/mol). Infelizmente na literatura não existem dados sobre os parâmetros da interação da CA com diazepam em soluções diluídas, para fazer comparações.

A variação de $\Delta S > 0$, Tabela 28, sugere a ocorrência de alterações estruturais durante o processo de adsorção sobre a superfície do CA e o estado da molécula de diazepam adsorvida. Também denota um incremento dos graus de liberdade do complexo adsorvido. Este complexo deve apresentar um estado molecular diferente aquele da solução. Isto é em parte suportada pela impossibilidade de não poder determinar corretamente, nenhum dos modelos adsorção, a área da molécula de diazepam, Tabela 29, o que é indicativo de que o composto

que esta formada na superfície de CA é um complexo de dimensões diferentes a estrutura molecular do diazepam. Isso poderia estar relacionado com o caráter anfifílico das benzodiazepinas, ou seja que possuem uma parte hidrofóbica e outra hidrofílica. Nestes medicamentos, a carga hidrofílica está localizada no final da cadeia alifática curta (tipicamente propil), em vez de deslocada no sistema de anel. Os fármacos em que a carga está localizada na extremidade da curta cadeia lateral ligado ao sistema de anel, exibem padrão de associação fechada ou micelas, em números de agregados menores a 5, quando estão dissolvidos em água ou em eletrólitos diluídos.¹⁴⁴

Valores de q_m experimentais obtidos podem ser vistos na Tabela 30. Outros valores de q_m foram reportados por Dale, E. Khoulood, A. LLoyd, E. (2003)¹⁴³ a pH=7 em fluido intestinal simulado (FIS), com o emprego de CA- SuperChar® de 3000 m²/g, sendo os mesmos de 890-946 mg/g. Analisando estes valores como rendimento de adsorção por superfície de CA tem-se 0,30-0,32 m²/g. No presente estudo reportam-se valores de: 0,39-0,51 m²/g, que denotam uma alta efetividade por parte dos materiais estudados.

Para determinar se há ou não diferenças significativas, $\alpha = 95\%$, a capacidade de adsorção de diazepam q_e experimental entre todos os materiais estudados foram feitos testes de análise de intervalo múltiplo, Tabela 30. Esta análise permite saber se o material CA/ML é um material competitivo na adsorção de diazepam. Este teste confirma que não foram encontradas diferenças significativas entre os valores experimentais de CA/ML em relação a outros padrões internacionais; especialmente com CA/NB e CA/NE. Isso corrobora que a CA/ML pode ser considerado um material competitivo em termos de capacidade de adsorção de diazepam.

Tabela 27. Parâmetros característicos dos modelos de adsorção CA/diazepam.

Modelos	Parâmetros	Tipos de carvões ativados								Média	
		ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J		
DR	D	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-4}$	1×10^{-4}	$1,3 \times 10^{-4}$		
	E	61,63	63,57	62,08	59,76	60,41	67,42	70,71	64,02		
	q_m	1188	1451	1289	1212	963	846	804	1029		
	coordenadas	R^2	0,87	0,93	0,86	0,95	0,94	0,76	0,85	0,81	0,87
	$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,89	0,94	0,90	0,98	0,97	0,89	0,92	0,95	0,93
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F _{erro}	15	38	53	13	15	37	27	42	30	
LTI	q_m	417	00	472	370	286	278	345	323		
	K_{LI}	2400	1000	1060	450	500	720	967	3100		
	coordenadas	R^2	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98	0,986	0,989	0,99	0,99
	$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,93	0,98	0,97	0,91	0,91	0,93	0,93	0,92	0,93
	$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F _{erro}	62	55	64	163	136	36	57	138	89
LTH	q_m	333	500	333	200	200	206	333	33		

	K_{LII}	1000	1000	3000	1667	2500	1426	1500	1000	
coordenadas	R^2	0,85	0,92	0,87	0,95	0,82	0,92	0,91	0,86	0,89
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,91	0,98	0,96	0,88	0,76	0,91	0,90	0,96	0,91
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	275	58	35	82	42	46	53	428	127
Freundlich	K_F	1755	1636	1536	1366	963	1998	992	1755	
	n	2,94	3,13	2,94	2,48	2,99	2,17	3,47	2,94	
coordenadas	R^2	0,82	0,930	0,856	0,940	0,935	0,762	0,84	0,82	0,86
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,88	0,93	0,90	0,55	0,97	0,86	0,92	0,95	0,87
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	54	39	46	105	14	46	28	151	60
Hasley (pend -)	K_H	$34,2 \times 10^8$	11×10^9	$28,1 \times 10^8$	$66,9 \times 10^6$	$58,1 \times 10^7$	$11,3 \times 10^6$	$68,5 \times 10^7$	$34,7 \times 10^8$	
	n	2,94	3,13	2,94	2,48	2,99	2,17	2,94	2,94	
coordenadas	R^2	0,82	0,92	0,86	0,94	0,94	0,76	0,84	0,82	0,86
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,85	0,81	0,95	0,72	0,82	0,75	0,91	0,92	0,84
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	28626	23059	24120	36119	7440	78189	10188	23668	28935

Temkin	K_{TK}	38615	71822	29132	15977	14071	2,7	59515	2,88	
	B	57	58	59	44	42	44	40	570	
	b	45	44	44	59	61		65	5	
coordenadas	R^2	0,94	0,96	0,97	0,94	0,94	0,91	0,94	0,94	0,94
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,93	0,96	0,97	0,72	0,94	0,91	0,94	0,97	0,92
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	36	43	23	89	19	30	22	15	35
H-J	A	12500	12500	8333	1818	5555	909	14286	91	
	F	2	1,25	2,1	2,25	1,94	2,42	1,86	2,37	
	coordenadas	R^2	0,70	0,69	0,41	0,44	0,61	0,38	0,57	0,30
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	R^2	0,91	0,96	0,95	0,31	0,96	0,91	0,93	0,97	0,86
$q_{\text{experimentais}}/q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	194	224	205	169	149	159	141	147131	174
BET	q_m	15	141	29	37	43	20	24	11	
	A	11	71	35	27	23	15	21	15	
	coordenadas	R^2	0,66	0,93	0,75	0,79	0,79	0,52	0,73	0,66

$Q_{\text{experimentais}}/Q_{\text{calculada}}$	R^2	0,64	0,71	0,69	0,12	0,87	0,30	0,76	0,63	0,59
$Q_{\text{experimentais}}/Q_{\text{calculada}}$	F_{erro}	264	278	263	190	194	183	207	147	21

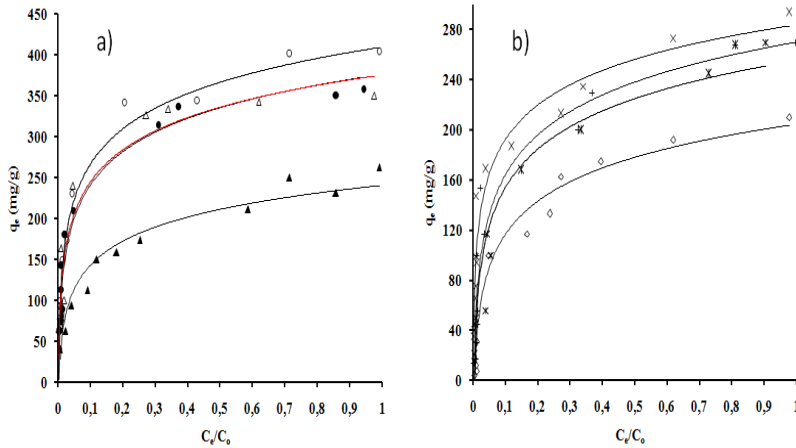


Figura 56. Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

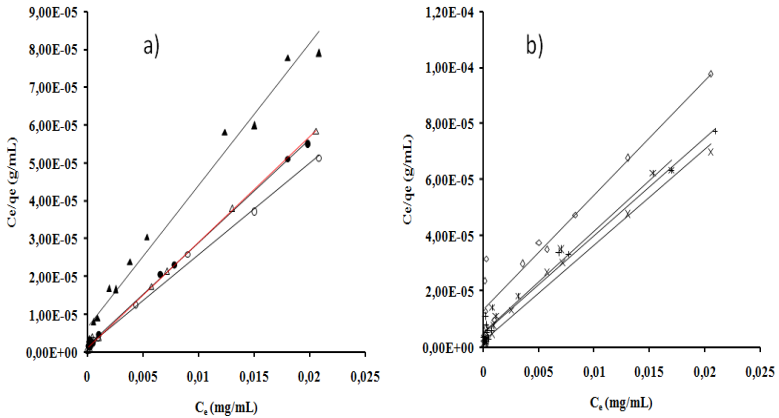


Figura 57 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTI: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

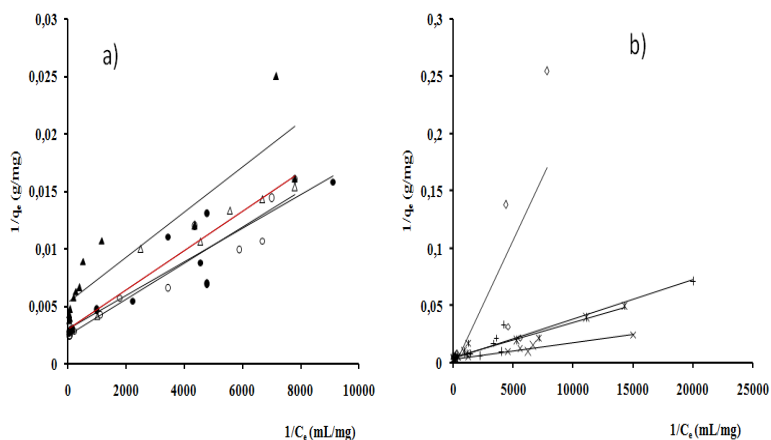


Figura 58 Isothermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de LTII: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

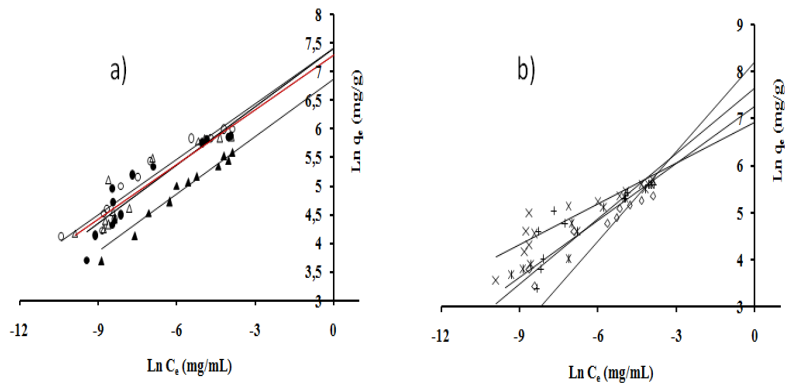


Figura 59 Isothermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Freundlich: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

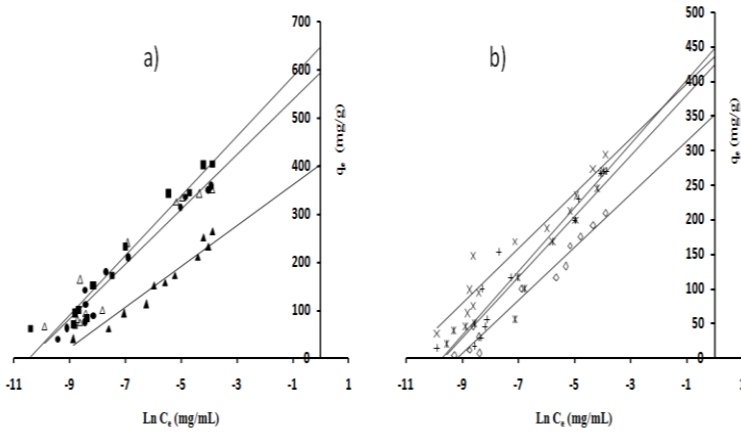


Figura 60 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Temkin: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P*(*).

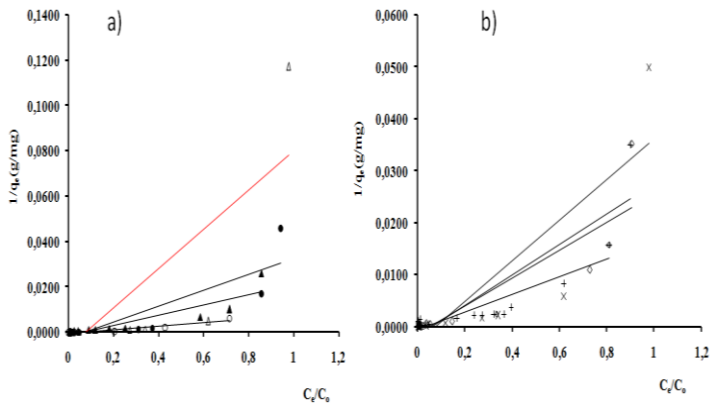


Figura 61 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de BET: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P*(*).

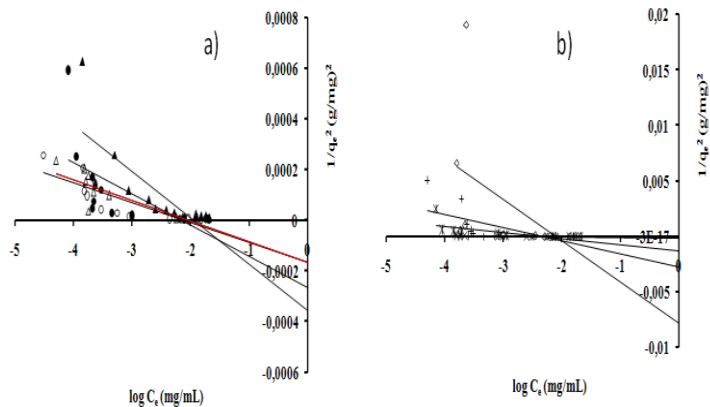


Figura 62 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de H-J: a) NB (○) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

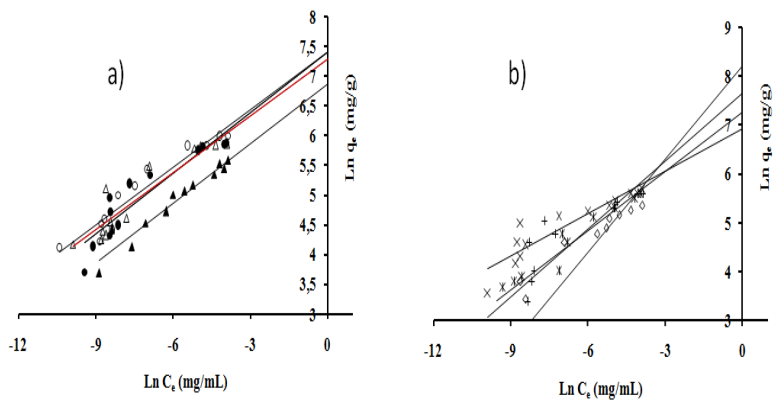


Figura 63 Isotermas de adsorção de DZP ajustadas em coordenadas de Halsey: a) NB (○) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P(*).

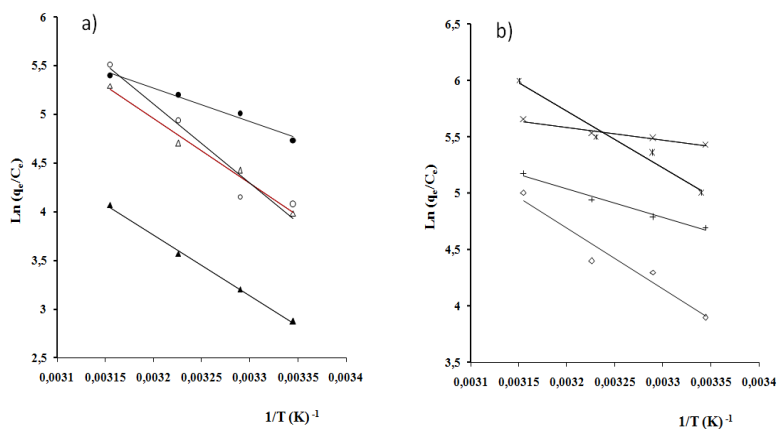


Figura 64 Van't Hoff para a adsorção de DZP sob diferentes temperaturas em: a) NB (o) NE (●) M (▲) ML (Δ) b) Merck (x) BDH (+) Ch3J (◇) P* (*).

Tabela 28. Propriedades termodinâmicas da adsorção de DZP em FGS.

Adsorvente	Parâmetros termodinâmicos				R ²
	ΔH^0 (kJ/mol)	ΔS^0 (J/mol K)	T ΔS^0 (K) (J/mol)	ΔG^0 (kJ/mol)	
NB	67,44	260	77,03	-10,13	0,977
			78,31	-10,50	
			79,86	-12,72	
			81,66	-14,53	
ML	55,39	220	65,30	-9,88	0,986
			66,39	-11,16	
			67,70	-12,10	
			69,23	-13,94	
M	51,84	200	58,89	-7,13	0,997
			59,87	-9,86	
			61,05	-9,18	
			62,43	-10,70	
BDH	20,87	110	32,55	-11,67	0,990
			33,09	-11,98	
			33,75	-12,84	
			34,51	-13,63	
Merck	9,83	80	23,31	-13,48	0,964
			23,70	-13,87	
			24,16	-13,88	
			24,71	-14,89	
Panreac	41,61	180	54,02	-11,61	0,973
			54,92	-12,13	
			56,00	-16,26	
			57,27	-17,29	
Ch3J	44,77	182	54,49	-9,69	0,966
			55,40	-10,86	
			56,49	-11,33	
			57,77	-13,17	
NE	28,53	135	40,38	-11,75	0,970
			41,05	-12,66	
			41,86	-13,40	
			42,81	-14,23	

Tabela 29. Cálculo estimado do valor da área que ocupa a molécula de diazepam na superfície do CA tendo como referência o valor 76,1 Å².

Modelos	Tipos de carvões ativados								Média Å ²	% erro relativo
	ML	NB	N	P	M	BDH	Merck	Ch3J		
DR	7,68	12,46	857	5,62	7,08	8,12	9,66	6,64	8,23	89
LTI	21,88	36,18	3,31	18,41	34,10	24,71	22,52	21,15	25,28	67
LTH	9,12	36,18	33,02	34,10	34,10	33,35	23,33	6,83	26,25	66
Média Å ²	12,9	28,3	21,6	19,4	22,8	22,1	18,5	11,54		
% erro relativo	83	63	72	74	70	71	76	85		

Tabela 30. Análise Múltiplo de Range das q_e experimentais dos diferentes CA.

Parâmetros estatísticos	Tipo de carvão ativado							
	ML	NB	NE	P	M	BDH	Merck	Ch3J
Grupos homogêneos	XX	X	XX	XXX	XXX	XX	XXX	X
Ensaio de Contraste	-----	-----	-----	-----	-----	NB/BDH	-----	ML/Ch3J NB/Ch3J NE/Ch3J
Coef. variação (%)	63	66	64	72	49	83	54	79
q_e experimentais médio (mg/g)	193	204	190	132	153	120	157	98
q_m experimentais médio (mg/g)	350	405	359	270	263	277	294	210
Erro padrão	35	39	35	27	22	29	25	22

4.8 ESTUDO COMPARATIVO DE PRÉ ESTABILIDADE DOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE CARVÃO E PEPSINA PRODUZIDOS COM CA/ML E CA/NE OBTIDOS COM FORMULAÇÃO CUBANA.

Em ambos os casos, os comprimidos foram embalados em frascos de plástico de HDPE de 50 mL e a tampa de polietileno de alta densidade e à prova de falsificação de anel, contendo 40 comprimidos c/un, Figura 66. Deve-se notar que os mesmos frascos de armazenamento neste estudo são os mesmos que para o produto obtido a escala industrial para sua distribuição na rede pública. Na preparação das formulações testadas, o método úmido foi utilizado e procedeu-se de acordo com as etapas descritas nas normas.^{86,88,89,97} Neste processo, não se leva em conta as características microbiológicas das formas acabadas. Os parâmetros medidos no momento inicial da produção dos comprimidos são apresentados na Tabela 31.



Figura 65 Frascos de plástico de HDPE para 40 comprimidos com tampa de polietileno de alta densidade

Tabela 31. Avaliação inicial físico-mecânica e tecnológica realizado as amostras de carvões ativados.

Ensaio	ML	Norit E Supra	Especificações
Peso (mg)	548,5 ± 0,55	553,6 ± 0,57	550 mg ± 5%
Altura (mm)	6,27 ± 0,06	5,57 ± 0,05	5,6 mm ± 5%
Dureza (kgf)	7,2 ± 0,51	5,1 ± 0,45	5 ± 1 kgf
Desintegração (min)	6,7 ± 0,77	6,0 ± 0,82	Não > 30 min em água
Friabilidade (%)	0,1 ± 0,02	0,07 ± 0,04	< 1%
HFR (%)	72	72,8	> 1,5%

Como pode ser visto, os comprimidos atendem a maioria das especificações, exceto para o parâmetro da altura de comprimido, aspecto a ser considerado na fase posterior da embalagem. Neste caso, não deve ser um problema crítico, desde que seja embalado em frascos de plástico, permitindo que a máquina de embalagem possa ter uma maior flexibilidade no momento de realizar a operação. A resistência à fratura do comprimido no caso da matéria-prima CA/ML foi maior do que a obtida com o lote de referência CA/NE; não observando-se efeitos adversos sobre os valores de tempo de desintegração, uma vez que atingiu níveis significativamente abaixo dos 30 min, como limite de qualidade. Quanto aos valores de friabilidade e HFR, estes foram dentro dos limites estabelecidos de qualidade. Estes resultados podem ser considerados positivos para este teste, permitindo continuar com o teste sob condições aceleradas.

4.8.1 Estudo comparativo da estabilidade de pré sob condições aceleradas (6 meses)

Ambos os lotes de comprimidos produzidos (CA/ML e CA/NF) foram avaliados nas mesmas condições experimentais. Os resultados da avaliação dos parâmetros físicos, químicos e tecnológicos dos comprimidos testados são resumidos na Tabela 23. Pode-se observar que os parâmetros levados em conta são mantidos dentro dos limites estabelecidos pelas especificações farmacêuticas para este tipo de teste e produto. Estes resultados obtidos podem ser considerados positivos para este teste, permitindo continuar com o teste de vida de prateleira.

4.8.2 Estudo comparativo de pré-estabilidade em vida de prateleira (30 meses)

Os resultados apresentados são os obtidos por um período de 30 meses de estabilidade em prateleira, Tabelas 32-35. Este estudo é estendido até 3 anos normalmente. Ambos os produtos apresentaram bom desempenho em todos os parâmetros considerados pelos padrões estabelecidos, assim como comparativamente entre os dois lotes produzidos, para o qual foi feito um estudo de significância estatística para a média de cada parâmetro medido, Tabela 36. Não houve diferenças estatísticas para 95% de confiabilidade. Ambos os produtos apresentaram bom desempenho em todos os parâmetros considerados pelos padrões estabelecidos, média de cada parâmetro medido.

O CA/NE é um material que a indústria farmacêutica vem utilizando há mais de 7 anos nos hospitais e centros farmacêuticos em Cuba. É um material que tem provado ser muito estável como matéria-prima e produto acabado, assim como terapeuticamente como comprimido de carvão e pepsina, e suspensão como antídoto em toxicologia. Daí o rigor e o desafio de comparar o material cubano CA/ML com esta referência internacional.

Tabela 32. Estudo de pré-estabilidade em condições aceleradas por 6 meses.

Parâmetro	CA/ML				CA/NE				Especificações
	inicial	1mês	3 meses	6 meses	inicial	1 mês	3 meses	6 meses	
Ensaio em comprimidos	cor preto-cinza, com superfície polida e com brilho	cor preto-cinza e superfície com ligeira porosidade	cor preto-cinza e superf.com ligeira porosidade e opaca	cor preto-cinza e superfície porosa e opaca	cor preto-brilhante com superfície polida	cor preto-brilhante com superfície polida	cor preto-brilhante, superf. e ligeira porosidade	cor preto-brilhante, superf. e ligeira porosidade	Biconvexos, lisos, insípidos, de cor preto
Peso (mg)	549±0,5	550±0,7	553±0,5	557±0,5	554±0,5	554±0,5	556±0,5	556±0,6	550 mg ± 5%
Dureza (kgf)	7,25±0,6	7,8±0,5	7,9±0,6	8,1±0,6	5,1±0,5	6,8±0,5	6,73±0,5	7,7±0,4	5 ± 1 kgf
Desintegração (min)	6,11±0,8	6,7±0,8	7,2±0,9	9,0±0,7	6,0±0,8	5,5±0,7	6,3±0,7	6,5 ±0,7	Não > 30 min em água
Poder ads. (g)	0,101	0,100	0,102	0,110	0,100	0,101	0,104	0,13	deve adsorver > 0,08 g de sulfanilamida
Umidade (%)	1,96	3,47	4,2	4,8	2,1	3,3	4,0	4,41	< 5%

Sistema de empacotamento/fechamento: Frasco plástico de polietileno de alta densidade de 50 mL de capacidade com tampa de polietileno de alta densidade e anel de inviolabilidade. Condições de armazenamento: Caixa com frasco plástico de polietileno com 40 comprimidos a $T=40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade $75 \pm 5\%$

Tabela 33. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.

Parâmetro	CA/ML				CA/NE				Especificações
	inicial	6 meses	9 meses	12meses	inicial	6 meses	9 meses	12meses	
Descrição	Aténde				Aténde				Comprimido biconvexos. lisos, insípidos, de cor preto
Peso (mg)	549±0,5	551±0,5	552±0,5	556±0,6	554±0,6	555±0,4	558±0,5	559±0,6	550 mg ± 5 %
Dureza(kgf)	7,3 ± 0,4	6,6 ± 0,5	7,1± 0,5	7,0 ±0,4	5,1± 0, 4	4,8 ± 0,4	4,6 ±0,5	4,5±0,5	5 ±1 kgf
Desintegração (min)	6,11±0,7	6,6 ± 0,8	7,0± 0,8	7,2 ± 0,7	6,0 ± 0,8	6,2 ± 0,8	6,9 ±0,8	7,2±0,7	Não > 30 min em água
Poder adsortivo (g)	0,101	0,101	0,118	0,120	0,100	0,105	0,109	0,120	deve adsorver > 0,08 g desulfanilamida
Umidade (%)	1,96	2,1		3,21	2,1	2,2	2,3	2,3	< 5%
Contagem microbiológica	Aténde				Aténde				Bactérias10 ³ UFC/g, Fungos de 100 UFC/g, não: enterobacteriáceas, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus

Sistema de empacotamento/fechamento:Frasco plástico de polietileno de alta densidade de 50 mL de capacidade com tampa de polietileno de alta densidade e anel de inviolabilidade. Condições de armazenamento: Caixa com frasco plástico de polietileno com 40 comprimidos a T=30 ± 2°C e umidade 70 ± 5 %

Tabela 34. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.

Parâmetro	CA/ML				CA/NE				Especificações
	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	
Descrição	Aténde				Aténde				Comprimido biconvexos. lisos, insípidos, de cor preto
Peso (mg)	551±0,5	554±0,5	556±0,5	555±0,5	555±0,5	553±0,5	556±0,5	557±0,5	550 mg ± 5%
Dureza(kgf)	7,12±0,4	7,10±0,4	7,23±0,4	7,35±0,4	5,21±0,5	4,20±0,4	5,63±0,4	6,85±0,5	5 ±1 kgf
Desintegração (min)	6,33±0,6	6,50±0,7	6,30±0,7	6,89±0,7	6,23±0,8	6,11±0,8	7,11±0,8	6,80±0,8	Não >30 min em água
Poder adsortivo (g)	0,121	0,115	0,106	0,105	0,110	0,109	0,100	0,101	deve adsorver > 0,08g de sulfanilamida
Umidade (%)	2,75	2,80	2,69	3,10	2,31	2,51	2,46	2,82	< 5%
Contagem microbiológica	Aténde				Aténde				Bactérias 10^3 UFC/g, Fungos de 100 UFC/g, não: enterobactérias, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus

Sistema de empacotamento/fechamento: Frasco plástico de polietileno de alta densidade de 50 mL de capacidade com tampa de polietileno de alta densidade e anel de inviolabilidade. Condições de armazenamento: Caixa com frasco plástico de polietileno com 40 comprimidos a $T=30 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade $70 \pm 5\%$

Tabela 35. Estudo de pré-estabilidade de vida de prateleira por 30 meses.

Parâmetro	CA/ML		CA/NE		Especificações
	27 meses	30 meses	27 meses	30 meses	
Descrição	Aténde		Aténde		Comprimido biconvexos, lisos insípidos, de cor preto
Peso/comprim (mg)	554 ± 0,5	557 ± 0,5	555 ± 0,6	554 ± 0,6	550 mg ± 5%
Dza/comprim (kgf)	7,3 ± 0,4	7,4 ± 0,4	5,4 ± 0,5	6,3 ± 0,4	5 ± 1 kgf
Desintegração (min)	6,7 ± 0,7	6,9 ± 0,7	6,9 ± 0,8	7,1 ± 0,8	Não > 30 min em água
Poder adsortivo(g)	0,112	0,104	0,101	0,115	deve adsorver > 0,08g de sulfanilamida
Umidade (%)	3,09	2,98	2,65	3,01	< 5%
Contagem microbiológica	Aténde		Aténde		Bactérias 10 ³ UFC/g, Fungos de 100 UFC/g, não:enterobacteriáceas, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus

Sistema de empacotamento/fechamento: Frasco plástico de polietileno de alta densidade de 50 mL de capacidade com tampa de polietileno de alta densidade e anel de inviolabilidade. Condições de armazenamento: Caixa com frasco plástico de polietileno com 40 comprimidos a T=30 ± 2°C e umidade 70 ± 5 %

Tabela 36. Teste t-test para comparar os valores médios ($\alpha = 95\%$) dos carvões ativados CA/M e CA/NE.

Parâmetro	P valor	CA/ML	CA/NE
Peso (mg)	0,0504	553,6 +/- 1,853	555,61 +/- 1,127
Dureza (kgf)	6,3E-7	7,129+/-0,168	5,316+/-0,522
Desintegração (min)	0,740	6,669 +/- 0,279	6,605 +/- 0,321
Umidade (%)	0,134	2,718 +/- 0,302	2,467 +/- 0,199
Poder adsorativo (g)	0,461	0,1103 +/- 0,006	0,1079 +/- 0,005

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS DO TRABALHO

Os resultados obtidos neste trabalho foram consistentes com os objetivos propostos. Mostrou-se que CA/ML é um material competitivo e com qualidade farmacêutica.

Todas as caracterizações e as avaliações efectuadas podem ser resumidas em três áreas principais: qualidade física-química de acordo com a USP 31 NF 27, adsorção *in vitro* dos fármacos em estudos (como suspensão antídoto) e produção de formas acabadas de comprimidos de carvão e pepsina (para distúrbios gastrointestinais). Neste último aspecto, observou-se que o CA/ML assimilou muito bem as tecnologias farmacêuticas e provou ser um produto estável no tempo (30 meses).

Foram poucos os parâmetros que não se mantiveram sob padrão e cuja influência posterior no comportamento de CA/ML não foi significativa. Neste caso poderíamos citar, por exemplo, a distribuição de tamanho de partícula onde a maior parte poderia trazer consequências graves para as seguintes propriedades: a capacidade de adsorção de fármacos e na fase de compressão para formar comprimidos. Em relação com o índice de dureza não teve nenhuma influência negativa sobre o tempo de desintegração do comprimido, atingindo valores (~ 6 min) bem abaixo do valor regulado de <30 min.

Devemos destacar que, atualmente, o CA/ML foi aceito pela indústria farmacêutica cubana para realizar o estudo de obtenção de comprimidos a escala industrial com 50 kg.

Este trabalho não é o fim da temática de carvões ativados para a indústria farmacêutica, ainda continuam a realizar muitos estudos e experiências para atingir a fase clínica da aplicação deste material em desenvolvimento.

Outras aplicações de interesse, relacionados com o presente projeto estão abertas para o desenvolvimento de novas pesquisas e futuras colaborações, tanto acadêmicas como tecnológicas.

6 CONCLUSÃO

- O processo de purificação planejado para a obtenção de CA/ML é um processo simples que permite obter um material com qualidade como matéria prima para a indústria farmacêutica, segundo USP e material de referência.
- A partir da análise estrutural de N_2 se pode definir que existem três grupos de áreas de superfície e o CA/ML corresponde ao grupo intermediário $720-869 \text{ m}^2/\text{g}$.
- Pelo estudo de FTIR foram identificados 11 grupos funcionais que são distribuídos de uma forma muito particular em cada CA.
- Valores de pH no potencial de carga zero em todos os casos analisados foram maiores do que $\text{pH} = 1,2$ de modo que a superfície dos CA terá uma carga positiva.
- A adsorção de paracetamol não pode ser explicada por um único modelo isotérmico: $DR \approx T \approx \text{LTII}$. Por esta razão, e pelos resultados obtidos, se aceita que ocorrem simultaneamente os processos de formação de monocamada e os processos de adsorção no plano hidrofóbico com baixos níveis de energia envolvidos em ambos os casos.
- A adsorção de paracetamol se caracteriza por ser endotérmica ($\Delta H > 0$), espontânea ($\Delta G < 0$) e ocorre por adsorção física no plano hidrofóbico com baixos níveis de energia envolvida.
- Pelos valores termodinâmicos envolvidos na adsorção da teofilina este processo se caracteriza por ser exotérmico ($\Delta H < 0$), espontâneo ($\Delta G < 0$) e ocorre por adsorção em monocamada com valores altos de energia envolvida.
- A adsorção de teofilina pode ser explicada por um único modelo, LTI.
- A adsorção de diazepam corresponde a um processo endotérmico ($\Delta H > 0$), espontâneo ($\Delta G < 0$) que ocorre por adsorção física em monocamada com interações nos planos hidrofóbicos e hidrofílicos com valores médios e altos de energia envolvida.
- Somente o modelo de Langmuir LTI se ajusta aos dados experimentais da adsorção de diazepam aceitando-se que ocorrem simultaneamente os processos de formação de monocamada e os processos de adsorção no plano hidrofóbico

- Os testes de análise de intervalo múltiplo mostram que CA/ML é um material competitivo para a adsorção de paracetamol, teofilina e diazepam em FGS a T=310K.
- Os comprimidos de CA/ML obtidos com formulação cubana em escala de bancada mantiveram seus parâmetros tecnológicos estáveis durante o estudo acelerado de 6 meses.
- Os comprimidos de CA/ML obtidos com formulação cubana em escala de bancada mantiveram seus parâmetros tecnológicos estáveis durante o estudo de vida de prateleira de 30 meses.
- Por todos os resultados obtidos, pode-se considerar que o CA/ML é um possível candidato a matéria-prima e produto acabado para a indústria médico-farmacêutica.

7 SUGESTÓES PARA TRABAJOS FUTUROS

Continuar com os estudos de adsorção e propriedades termodinamicas da interação sólido/farmacos em soluções com diferentes pH e temperaturas

Incluir estudos da cinetica de adsorção para elucidar os mecanismos envolvidos na interação sólido/fármaco em diferentes pH, temperaturas e concentrações

Propor estudos de liberação controlada de farmacos para fins terapêuticos, baseados em matrizes de carvões activados

8 ARTIGOS ASSOCIADOS AO PROJETO DE TESE

Mafull, C, César, J. Cerveto, I, Hotza, D. Tacoronte, J. Garcia, R. Tobella, J. **Comparative study of the adsorption of acetaminophen on activated carbons in simulated gastric fluid**, Springer Plus, v.48, n. 3, 2014.

Mafull, C, César, J. Cerveto, I, Hotza, D. Garcia, R. **Adsorción de fenobarbital en carbones activados comerciales: equilibrio cinético e isothermas de adsorción**, Revista CENIC, Ciencias Químicas, vol.45, p.172-186, 2014.

Mafull, C. Rockwood, César, J. Cerveto, I, Hotza, D. Tacoronte, J. Garcia, R. Tobella, J. **Thermodynamic parameters of adsorption of the systems activated carbon chlordiazepoxide and activated carbon-diazepam**, Revista Cubana de Química vol. xxv, n 2, 2013.

Mafull, C. Cerveto, I. Garcia, R. Aja, R. **Procedimiento tecnológico para la obtención de carbón activado calidad USP 30 para uso médico farmacéutico**, Revista CENIC, Ciencias Químicas, vol. 41, no. 3, p. 167-175, 2010.

9 AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro del programa PECPG/CAPES nestes 4 anos. UFSC, especialmente o Lab. CERMAT em todos os sentidos. O Prof. Dr. Dachamir Hotza por seu apoio e colaboração sempre. O Laboratório Farmacêutico Reinaldo Gutiérrez (Cuba) pela cooperação de mais de 4 anos com o projeto. Agradeçõ no particular o MSc. Raquel Garcia. O IMRE-UH (Cuba) porque ajudo muito em minha formação profissional

10 REFERÊNCIAS

1. Neuvonen, P. Olkkola, K. **Oral Activated Charcoal in the Treatment of intoxications. Role of single and repeated doses.** Med Toxicol Adverse Drug Exp, v. 3, n. 1, p. 33 - 58, january/december, 1989.

2 American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres, and Clinical Toxicologists. **Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning.** J Toxicol Clin Toxicol, v. 37, p. 731 – 751, 1999.

3 Wananukul, W. Klaikleun, S. Sriapha, C. Tongpoo, A. **Effect of activated charcoal in reducing paracetamol absorption at a supra-therapeutic dose.** J Medical Assoc Thailand, v. 93, n. 10, p. 1145 -1149, october, 2010.

4 Isbister, G. Friberg, L. Stokes, B. Buckley, N. Lee, C. Gunja, N. Brown, S. MacDonald, E. Graudins, A. Holdgate, A. Duffull, S. **Activated Charcoal Decreases the Risk of QT Prolongation After Citalopram Overdose.** Ann Emergency Medicine, v. 50, p. 593 - 600, august, 2007.

5 Badosz, T. Elsevier. In: **Interface Science and Technology. Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation.** New York 2006, v. 7, p. 107 – 153,.

6 Azam, K. Khalid, S. Waqar, A. Fazal, M. Rehman, M. **In vitro adsorption of drugs using modified sugarcane bagasse,** J of Scientific & Industrial Res, v. 71, n. 2, p.161 -1 67, february, 2012.

7 Ho, J. Tierney, M. Dickinson, G. **An Evaluation of Effect of Repeated Doses of Oral Activated Charcoal on Salicylate Elimination.** J Clin Pharmacol, v. 29, n. 4, p. 366 - 369, march, 1989.

8 Pond, S. **Role of repeated oral doses of activated charcoal in clinical toxicology.** Med. Toxicol, v. 1, n. 1, p. 3 - 11, february, 1986.

9. Lee, H. Kim, G. Kwon, Y. **Molecular adsorption study of nicotine and caffeine on single-walled carbon nanotubes from first principles.** Chemical Physics Letters v. 580, p. 57 - 61, august, 2013.

10. Carvalho, A. Mestre, A. Andrade, M. Ania, C. In: **Ibuprofen. Clinical Pharmacology, Medical Uses and Adverse Effects.** 2013. Chapter 1, p.1-84.

11 Hoegberg, L. Christophersen, A. Christensen, H. Angelo, H. **Comparison of the adsorption capacities of an activated-charcoal-yogurt mixture versus activated-charcoal-water slurry in vivo and in vitro.** Clin Toxicol (Phila), v. 43, n. 4, p. 269 - 275, 2005.

12 Sergey, M. Sandeman, S. Howell, C. Phillips, G. Nikolaev, V. **Novel Carbon Adsorbents: Biomedical Applications of Carbon Adsorbent**, Spain, 2012. Chapter 21, p. 639 - 669.

13 Hoegberg, L. Angelo, H. Christophersen, A. Christensen, H. **Effect of ethanol and pH on the adsorption of acetaminophen (paracetamol) to high surface activated charcoal, in vitro studies.** J Toxicol Clin Toxicol, v. 40, n. 1, p. 59 - 6, 2002.

14 Margarida, G. Mestre, A. **Carbon-based materials prepared from pine gasification residue for acetaminophen adsorption**, Chem Eng J, v. 240, p. 344 - 351, december, 2014.

15 Wurste, D. Burk, G. Berg, M. Veng, P. Schottelius, D. **Phenobarbital Adsorption from Simulated Intestinal Fluid, USP., and Simulated Gastric Fluid, USP., by Two Activated Charcoals.** Pharmaceutical Research, v. 5, n. 3, p. 183 - 186, march, 1988.

16 Chip, G. Jennifer, W. **Toxicology in the Emergency Department A Review for the Advanced Practice Nurse**, Adv Emerg Nursing J, v. 34, n. 1, p. 43 - 54, january, 2012.

17 Vesna, R. Vladislav, R. Marija, K. Otman, O. Aline, A. **The adsorption of pharmaceutically active compounds from aqueous solutions onto activated carbons**, J Hazard Mater, v. 282, n. 1, p. 43 - 54, january, 2014.

18 Margarida, G. Mestre, A. Pinto, M. Gulyurtlu, I. Lopes, H. Carvalho, A. **Chars from gasification of coal and pine activated with K_2CO_3 : acetaminophen and caffeine adsorption from aqueous solutions**, J of Colloid Interf Sci, v. 433, n. 1, p. 94 - 103, november, 2014.

19 Burke, G. Wurste, D. Berg, M. Veng, P. Schottelius, D. **Surface Characterization of Activated Charcoal by X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS): Correlation with Phenobarbital Adsorption Data**, Pharm Res, v. 9, n.1, p. 126 - 130, january, 1992.

20 Burke, G. Wurste, D. Berg, M. Veng, P. Schottelius, D. **Model selection for the Adsorption of Phenobarbital by Activated Charcoal**, Pharm Res, v. 8, n. 2, p. 228 - 231, february, 1991.

21 Morgan, O. Griffiths, C. Majeed, A. **Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study.** J Public Health, v. 27, n. 1, p.19 - 24, march, 2005.

22 Dongmei, Q. Dale, W. **Specific and non-specific interactions of procaine with activated carbon surfaces**, J of Colloid Interf Sci, v. 358, n. 2, p.541 - 546, march, 2011.

- 23 Gunnell, D. Hawton, K. Murray, V. Garnier, R. Bismuth, C. Fagg, J. Simkin, S. **Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified?** J Epidemiol Community Health, v. 5, n. 2, p. 175 - 179, april, 1997.
- 24 Xia, M. Li, A. Zhu, Z. Zhou, Q. Yang, W. **Fators influencing antibiotics adsorption onto engineered adsorbents**, J Envirom Sci, v. 25, n. 7, p. 1291 - 1299, july, 2013.
25. Mederos, A. Díaz, T. Valiente, L. Muñoz, S. **Caracterización de las intoxicaciones agudas por medicamentos consultadas al Centro nacional de Toxicología, Cuba, 2001-2005**, Retel, n. 11, p. 23-34 febrero, 2007.
26. Smíšek, M. Cerný, S. **Active Carbon, Manufacture, Properties and Applications**, Amsterdam: Elsevier, 1970. 479 p.
27. Reinoso, F. **Activated carbon: structure, characterization, preparation and applications. Introduction to carbon technologies**. Alicante, España: Universidad de Alicante (Publicaciones), 1997, p. 60.
- 28 III Curso Iberoamericano de Catálisis Ambiental. IV, 2001, Lima (Perú). VI Taller Iberoamericano de Catálisis para la Protección Ambiental. Carbón Activado: Estructura, Propiedades y Aplicaciones en Descontaminación Ambiental: Memorias del evento, marzo 2001
- 29 Wigmans, T. **Aspectos Industriales de la producción y uso de carbones activados.**, Carbon, v. 27, n. 1, p. 13 - 22, april, 1989.
- 30 Terán, J. D. **Aplicación de las técnicas de análisis térmico a velocidad controlada en el estudio y preparación de carbones activados químicamente de origen lignocelulósicos**. 2006. Defensa (Tesis Doctoral)- Dpto. Química Inorgánica y Química Técnica, UNED, Madrid, 2006.
- 31 Moreno, C. Carrasco, M. López, R. Alvarez, M. **Chemical and physical activation of olive-mill waste water to produce activated carbons**, Carbon, v. 39, n. 9, p. 1415 - 1420, august, 2001.
- 32 Ahmadpour, A. Do, D. **The preparation of active carbons from coal by chemical and physical activation**, Carbon, v. 34, n. 4, p. 471 - 479, february, 1996.
- 33 Alejandro, M. Fanor, M. **Reactivity of coal gasification with steam and CO₂**, Fuel, v. 77, n. 15, p. 1831 - 1839, december, 1998.
- 34 Walker, P.Jr. **Production of activated carbon: use of CO₂ versus H₂O as activating agent**, Carbon, v. 34, n. 10, february, p. 1297 - 1299, 1996.

35 Alcañiz, J. Carzola, D. Linares, A. **Production of activated carbon: use of CO₂ versus H₂O as activating agent. A reply to letter from P.L. Walker, Jr.** Carbon, v. 35, n. 10 - 11, p.1665 - 1668, may 1997.

36 Jagiello, J. Bandosz, T. Schwarz, J. Krzyzanowski, A. **Characterization of Microporous Carbons Using Adsorption at Near Ambient Temperatures**, Langmuir, v. 12, n. 11, p. 2837 - 2842, may, 1996.

37 Jagiello, J. Bandosz, T. Schwarz, J. **Carbon surface characterization in term of its acidity constant distribution**, Carbon, v. 32, n. 5, p. 1026 -1028, may, 1994.

38 Tessmer, C. Vidic, R. Uranovski, L. **Impact of Oxygen containing surface functional groups on activated carbon adsorption of phenols**, Envirom. Sci. Technology, v. 31, n. 7, p.1872 - 1878, june, 1997.

39 Weiming, L. Chung, D. **Preparation of conductive carbons with high surface area**, Carbon, v. 39, n. 1, p. 39 - 44, february, 2001.

40 Haghseresht, F. Lu, G. Whittaker, A. **Carbon structure and porosity of carbonaceous adsorbents in relation to their adsorption properties**, Carbon, v. 37, n. 9, p. 1491 - 1497, june, 1999.

41 Terzyk, A. **Describing of paracetamol from aqueus salution on carbons while utilizing the most widespread isotherm models. The impact of the surface carbonyl and basic groups**, J Colloid Interface Sci, v. 247, n. 2, p. 507 - 510, march, 2002.

42 Terzyk, A. Gerhard, R. Piotr, A. Magdalena, S. Piotr K. **Effect of the Carbon Surface Layer Chemistry on Benzene Adsorption from the Vapor Phase and from Dilute Aqueous Solutions**, Langmuir, v. 21, n. 26, p. 12257 - 12267, november, 2005

43 Terzyk, A. Rychlicki, G. Biniak, S. Łukaszewicz, P. **New correlations between the composition of the surface layer of carbon and its physicochemical properties exposed while paracetamol is adsorbed at different temperatures and pH**, J Colloid Interface Sci, v. 257, p. 13 - 30, october, 2003.

44 Castilla, C. **Adsorption of organic molecules from aqueous solutions on carbon materials**, Carbon, v. 42, n. 1, p. 83 - 94, november, 2004.

45 Pradhan, K. Sandle, N. **Effect of different oxidizing agent treatments on the surface properties of activated carbons**, Carbon, v. 37, n. 8, p. 1323 - 1332, January, 1998.

46 VanderKamp K, Quiang D, Aburub A, Wurste, D. **Modified Langmuir – like Model for modeling the adsorption from Aqueous Solutions by Activated Carbons.** Langmuir, v. 21, n. 1, p. 217 - 244, december, 2005.

47 Boehm, H. **Chemical Identification of surface groups,** Academics Press, New York, Adv. In Catalysis, v. 16, p. 179 - 274, 1966.

48 Al-Khatib, M, Iyuke, S, Mohamad, A, Daud, W, Kadhum, A, Shariff, A, Yarmo, M. **The effect of impregnation of activated carbon with $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ on its porosity, surface composition and CO gas adsorption.** Carbon, v. 40, n. 11, p. 1929 - 1936, september, 2002.

49 Burton, S, Evans, M, Halliop, E, McDonald, J. **Acidic and basic sites on the surface of porous carbon,** Carbon, v. 35, n. 9, p.1361 - 1366, may, 1997.

50 Figueredo, J, Pereira, M, Freitas, M, Orfao, J. **Modification of the surface chemistry of activated carbons,** Carbon, v. 37, n. 9, p. 1379 -1389, june, 1999.

51. United States Patent. Clifton William Broughton, Hallsville, Tex.; Joseph Tucker Truemper, Wilmington, Del. Removal of iron contaminants from porous materials Inventors: Assignee: Int Cl.² B01 J 21/18. Den. PI 29 nov.1972, Dec. 2, 1975. Published under the Trial Voluntary Protest Program on as document , United States, n. B 310,271.

52. Dabrowski, A. **Adsorption-from theory to practice,** Adv in Colloid Interface Sci, v. 93, n. 1-3, p.135 - 224, october, 2001.

53. Gerasimov, Y. Curso de físicaquímica. Tomo I. 4^{ta} ed. Moscú: Mir., 1977.

54. Bansal, R, Goyal, M. **Activated Carbon Adsorption.** 1st ed. New York: Taylor & Francis, 2005. 1- 180 p.

55. Cremer, WH, Daives, T. **Chem. Eng. Prac.** London: Sc. Pub. 1958, 272 p.

56. Position Paper: Single-Dose Activated Charcoal American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Clinical Toxicology, v. 43, p. 61–87, 2005.

57. Perry, J, Green, D. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 8th ed. New York: MacGraw-Hill, 1999.

58. Marsh, H, Reinoso, F. **Activated Carbon.** 1st ed. UK: Elsevier Science & Technology Books, 2006, 143-317 p.

59. VI Curso Taller Iberoamericano de de Adsorbentes y Catalizadores para la Protección Ambiental. IV, 2002, Caracas

(Venezuela). VI Taller Iberoamericano de Catálisis para la Protección Ambiental. Introducción a la Catálisis y Adsorción. Memorias del evento: Programa CYTED, abril 2002.

60. Giraldo, L. García, V. Moreno, J. **Caracterización superficial en fase gas y líquida de carbones activados.** Rev. Ing. Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia, n. 27, p. 7-16, mayo, 2008.

61. IUPAC. Manual of Symbols and Terminology: Colloid and Surface Chemistry Pure and App. Chem, No. 4. Washington DC, 1972. 579-638 p.

62. Ekinci, E. Budinova, T. Yardim, F. Petrov, N. Razulgorova, M. Minkova, V. **Removal of mercury ion from aqueous solution by activated carbons obtained from biomass and coals.** Fuel Process Technol, v. 77 - 78, p. 437 - 443, june, 2002.

63. Adhoum, N. Monser, L. **Removal of cyanide from aqueous solution using impregnated activated carbon,** Chem Eng Process, v. 41, n. 1, p. 17 - 21, 2002.

64. Shao, Y. Wan, X. Kang, Y. Shu, Y. Sun, Q. Li, L. **Application of Mn/MCM-41 as an adsorbent to remove methyl blue from aqueous solution,** J Colloid Interface Sci, v. 429, p. 25 - 33, september, 2014.

65. McEnaney, B. **Estimation of the dimensions of micropores in activated carbons using the Dubinin-Radushkevich equation,** Carbon, v. 25, n. 1, p. 69 - 75, 1987.

66. Stoeckli, F. **Recent developments in Dubinin's theory,** Carbon, v. 36, n. 4, p. 366 - 368, september, 1998.

67. Dubinin, M. Stoeckli, F. **Homogeneous and heterogeneous micropore structures in carbonaceous adsorbents,** J Colloid Interface Sci, v. 75, n. 1, p. 34 - 42, january, 1980.

68. Stoeckli, F. Guillot, A. Hugi, D. Slasli, A. **Pore size distributions of active carbons assessed by different techniques,** Carbon, v. 38, n. 6, p. 938 - 941, 2000.

69. Kausar, A. Nawas, H. Adil R. Shahid, N. **Prediction of optimum equilibrium and kinetic models for U(VI) sorption onto rice husk: comparison of linear and nonlinear regression methods,** Desalination and Water Treatment, v. 52, n. 7 - 9, p. 1495 - 1503, may, 2014.

70. Chowdhury, S. Saha, P. **Adsorption thermodynamics and kinetics of Malachite Green onto Ca(OH)₂-treated fly ash,** J Environmental Eng, v. 137, n. 5, p. 388 - 397, may, 2011.

71. Hadi, M. Samarghandi, R. McKay, G. **Equilibrium two-parameter isotherms of acid dyes sorption by activate carbons: Study**

of residual errors, Chemical Eng. J, v. 160, n. 2, p. 408 - 416, june, 2010.

72. Xin, X. Si, W. Yao, Z. Feng, R. Du, B. **Adsorption of benzoic acid from aqueous solution by three kinds of modified bentonites**, J Colloid Interface Sci, v. 359, n. 2, p. 499 - 504, july, 2011.

73. Azmier, M. Khabibor, N. **Equilibrium, kinetics and thermodynamic of Remazol Brilliant Orange 3R dye adsorption on coffee husk-based activated carbon**, Chem Eng J, v. 170, n. 1, p.154 - 161, may, 2011.

74. Ribas, M. Adebayo, M. Prola, L. Lima, E. Cataluña, R. Feris, Rosero, L. Machado, M. Pavan, F. Calvete, F. **Comparison of a homemade cocoa shell activated carbon with commercial activated carbon for the removal of reactive violet 5 dye from aqueous solutions**, Chemical Eng J, v. 248, p. 315 - 326, july, 2014.

75. Ho, Y. McKay, G. **Pseudo-second order model for sorption processes**, Proc. Biochem, v. 34, n. 5, p. 451 - 465, july, 1999.

76. Chiou, M. Li, H. **Adsorption behavior of reactive dye in aqueous solution on chemical cross-linked chitosan beads**, Chemosphere, v. 50, n. 8, p. 1095 - 1105, march, 2003.

77. Hameed, B. Mahmoud, D. Ahmad, A. **Equilibrium modeling and kinetic studies on the adsorption of basic dye by a low-cost adsorbent: Coconut (Cocos nucifera) bunch waste**, J Hazard Mater v. 158, n. 1, p. 65 - 72, october, 2008.

78. Johnson, R. Arnold, F. **The Temkin isotherm describes heterogeneous protein adsorption**, Biochim Biophys Acta (BBA), v. 1247, n. 2, p. 293 - 297, march, 1995.

79. Green, R. Sidar, S. Tenenbein, M. **Effect of Anticholinergic Drugs and the Efficacy of Activated Charcoal**. J Toxicol Clin Toxicol, v. 39, n. 7, p. 267 - 272, 2004.

80 Moscoso, S. Ramirez, G. López, J. Gerena, B. **Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá**. Rev Salud Pública, v. 8, n. 2, p. 209 - 217, julio, 2006.

81 Olson, K. **Activated charcoal for acute poisoning: One toxicologist's journey** J. Med.Toxicol., v. 6, n. 2, p.190 - 198, june, 2010

82 American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. **Single-Dose Activated Charcoal**. Clin Toxicol, v. 43, n. 2, p.61-87, may, 2005.

83 Cooney, D. **Activated Charcoal In Medical Applications**, New York: Marcel Dekker, 1995. 160 p.

84 Lapatto, O. **Acute poisonings: epidemiology and gastrointestinal decontamination**. 2001. 91 p. Academic dissertation - Department of Clinical Pharmacology, University of Helsinki, Finland, 2001.

85 Seger, D. **Single-dose activated charcoal-backup and reassess**. *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 4, n. 1, p. 101–110, march, 2004.

86 Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en Cuba (CECMED). **Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos**. Reg.23/2000. Cuba, 2000. 2-11 p.

87 United States Pharmacopoeia Convention. National Formulary NF 26. USA, 2008, v 31.

88 Vila, J. Tecnología Farmacéutica, Vol. I: **Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas**. Madrid: Sintesis, 1997. 7-105 p.

89 Vila, J. Tecnología Farmacéutica, Vol. II: **Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas**. Madrid: Sintesis, 1997. 20-63 p.

90 United States Pharmacopoeia Convention. National Formulary 27, USP - NF 27. USA, 2009, v. 32.

91 Allen, LV. Jr. *Secundum Artem*. In: *Currem and Practical Compounding Information for the Pharmacist*. **Compounding, Stability and Beyond-Use Dates**. Quebec, 2009. v 7, n. 3.

92 Allen, LV, Jr. **The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding**, Washington D.C: Am Pharm Assoc, 2002. 493 p.

93 Waterman, K. Adami, R. **Accelerated again: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals**, *Int J Pharm*, v. 293, n. 1-2, p.101 - 125, april, 2005.

94 Yoshiota, S. Stella, VJ.. **Stability of drugs and dosage forms**. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002. 125-135 p.

95 Florence, AT. Attwood, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**, 5. ed. Great Britain: Pharmaceutical Press, 2006. 528 p.

96 Phuong, T. Tran, T. Park, J. Min, D.; Choi, H. Han, H. Rhee, Y. Lee, B. **Investigation of physicochemical factors affecting the stability of a pH-modulated solid dispersion and tablet during storage**, *Int J Pharm*, v. 414, n. 1-2, p. 48 – 55, july, 2011.

97 Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en Cuba (CECMED). **Especificaciones de calidad de**

producto terminado de Carbón y Pepsina, tabletas: PNO L1 -172E. Cuba, 2012. 1-5 p.

98 Mikhailovsky, S. Sandeman, S. Howell, C. Phillips, G. Nikolaev, V. Elsevier. In: **Novel Carbon Adsorbents. Biomedical Applications of Carbon Adsorbents.** 2012, Chapter 21 p.639 - 669.

99 Wang, Z. Shi, Z. Shi, R. Fan, Y. **Studies on Thermodynamic Properties of Adsorption of Theophylline by Phenolic Resin Adsorbents,** Chem. Res. Chinese U, v. 20, p. 373 - 376, 2004.

100 Brunton, L. Chabner, B. Knollmann, B.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman.** 12^a ed. N.Y. McGraw-Hil, 2012. 2112 p.

101 de Castro, B. Dominiques, V. Gameiro, P. Lima, J. Oliveira, A. Reis, S. **Acid-base properties and solubility of pindolol, diazepam and chlordiazepoxide in SDS micelles,** Intern J Pharma, vol. 187, n. 1, p.67 - 75, september,1999.

102 Finkle, B. McCloskey, K. Goodman, L. **Diazepam and drug-associated deaths. A survey in the United States and Canada,** JAMA, v. 242, n. 5, p. 429 – 434, august, 1979.

103 Flanagan, J. Andrew, T. Ian, D. Robert, R. **Fundamentals of Analytical Toxicology.** First ed. England: John Wiley & Sons, 2007. 498 p.

104. Albertson, T. Owen, K. Sulter, M. Chan, A. **Gastrintestinal decontamination in the acutely poisoned patient,** Int J of Emergency Med, v. 4, n. 65, p. 1-13, october, 2011.

105. Abrass, A. Manini, A. **Activated Charcoal in Resource Poor Settings: Reviewing the Evidence,** J Clinic Toxicol, v. 2 n. 1, january, 2012.

106 Ye, C. Gong, Q. Lu, F. Liang, J. **Adsorption of uraemic toxins on carbon nanotubes,** Sep Purif Technol, v. 58, n. 1, p. 2 – 6, december, 2007.

107 Otero, M. Alirio, Grande, C. Rodriguez, A. **Adsorption of salicylic acid onto polymeric adsorbents and activated charcoal,** React Funct Polym, v. 60, n. p. 203 – 213, july, 2004.

108 Giuseppina, A. Havenaar, R. Visconti, A. **Evaluation of the intestinal absorption of deoxynivalenol and nivalenol by an in vitro gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent materials,** Food Chem Toxicol, v. 42, n. 5, p. 817 – 824, may, 2004.

109 Alkhamis, K. Obeidat, W. Najib, N. **Adsorption of Allopurinol and Ketotifen by Chitosan**, AAPS Pharm Sci Tech, v.2, n. 1, p.27-33, march, 2001.

110 Alkhamis, K. Salem, M. Khanfar, M. **The Sorption of Ketotifen Fumarate by Chitosan**, AAPS Pharm Sci Tech, v. 9, n. 3, p. 866 - 869, september, 2008.

111 Eboka, C. Afolabi, A. **In-Vitro Adsorption of Fluoroquinolones on Some Pharmaceutical Adsorbents**, Tropical J Pharm Res, v. 5, n. 1, p. 533 - 538, june, 2006.

112 Valenzuela, C. Navarrete, A. Stitou, M. Cuerda, E. **A comparative study of the adsorption equilibrium of progesterone by a carbon black and a commercial activated carbon**, Appl Surf Sci, v. 253, n. 12, p. 5274 – 5280, april, 2007.

113 Yang, W. Wu, D. Fu, R. **Adsorption of theophylline from aqueous solution on organic aerogels and carbon aerogels**, J Porous Mater, v. 16, n. 5, p. 507 – 512, october, 2009.

114 Mafull, C. César, J. Cerveto, I. **Estudio comparativo del carbón activado M1 de producción nacional para su uso como antídoto**. Revista CENIC Ciencias Químicas, v.8, n. 3, p. 308-, noviembre/enero, 2007.

115 Mafull, C. **Carbón activado de producción nacional como antídoto en humanos**. 2007. 87 p. Defensa (Maestría en Ciencia y Tecnología de los Materiales) - Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (IMRE-UH), Universidad de la Habana, Ciudad de la Habana, 2007.

116 Mafull, C. Cerveto, I. Garcia, R. Aja, R. **Procedimiento tecnológico para la obtención de carbón activado calidad USP 30 para uso médico farmacéutico**, Rev. CENIC Ciencias Químicas, v. 41, n. 3, p. 167 - 175, septiembre/diciembre, 2010.

117. Wu, M. Guo, Q. Fu, G. **Preparation and characteristics of medicinal activated carbon powders by CO₂ activation of peanut shells**, Powder Tech, v. 247, p.188 – 196, october, 2013.

118. Demarchi, C. Campos, M. Rodrigues, C. **Adsorption of textile dye Reactive Red 120 by the chitosan – Fe(III)-crosslinked: batch and fixed-bed studies**, J. Environ. Chem. Eng. v. 1, n. 4, p. 1350 – 1358, december, 2013.

119 Kumar, A. Prasad, B. Mishra, I. **Isotherm and kinetics study for acrylic acid removal using powdered activated carbon**, J Hazard Mater, v. 176, n. 1-3, p. 774 – 783, april, 2010.

120 Kumar, A. Prasad, B. Mishra, I. **Adsorptive removal of acrylonitrile by commercial grade activated carbon: Kinetics, equilibrium and thermodynamics**, J Hazard Mater, v. 152, n. 2, p. 589 – 600, april, 2008.

121 Moreno, C. López, M. Carrasco, F. **Changes in surface chemistry of activated carbons by wet oxidation**, Carbon, v. 38, n. 14, p.1995-2001, september, 2000.

122. Quesada, I. Julcour, C. Javier, J. Anne, Wilhelm, A. Delmas, H. **Comparative adsorption of levodopa from aqueous solution on different activated carbons**, Chem Eng J, v. 152, n. 1, p. 183 - 188, october, 2009.

123. Richard, D. Delgado, ML. Schweich, D. **Adsorption of complex phenolic compounds on active charcoal: Adsorption capacity and isotherms**, Chem Eng J, v. 148, n. 1, p.1-7, may, 2009.

124. Passé, N. Altenor, S. Gaspard, S. **Assessment of the surface area occupied by molecules on activated carbon from liquid phase adsorption data from a combination of the BET and the Freundlich theories**, J Colloid Interface Sci, v. 332, n. 2, p. 515 - 519, april, 2009.

125. Kenta, Y. Hiraku, O. Akihiko, I, Yoshiharu, M. **In vitro and in vivo evaluation of medicinal carbon granules and tablet on the adsorption of acetaminophen**, Inte J Pharm, v. 328, n. 2, p.105 - 111, january, 2007.

126. Liu, Y. Huisheng, I. Fei, P. **Solubility of Artemisinin in Seven Different Pure Solvents from (283.15 to 323.15) K**, J. Chem Eng Data, v. 54, n. 3, p. 762 - 764, january, 2009.

127. Liu, QS.Zheng, T. Wang, P. Jiang, JP. Li, N. **Adsorption isotherm, kinetic and mechanism studies of some substituted phenols on activated carbon fibers**, Chem Eng J, v. 157, n. 2-3, p. 348-356, march, 2010.

128. Ghaedi, M. Ansari, A. Sahraei, R. **ZnS:Cu nanoparticles loaded on activated carbon as novel adsorbent for kinetic, thermodynamic and isotherm studies of Reactive Orange 12 and Direct yellow 12 adsorption**, Spectrochim. Acta Part A, v. 114, p. 687–694, may, 2013.

129. Chen, X. Farber, M. Gao, Y. Kulaots, I. Suuberg, E. Hur, R. **Mechanisms of surfactant adsorption on non - polar air oxidized and ozone treated carbon surfaces**, Carbon, v. 41, n. 8, p. 1489 - 1500, december, 2003.

130. Li, N. MA, X. Zha, Q. Kyungsoo K. Chen, Y. Song, C. **Maximizing the number of oxygen-containing functional groups on**

AC by using ammonium persulfate and improving the TPD characterization of carbon surface chemistry, Carbon, v. 49, n. 15, p. 5002-5013, december, 2011.

131 Indra, D. Vimal, C.; Nitin, A. Indra, M. **Removal of congo red from aqueous solution by bagasse fly ash and activated carbon: Kinetic study and equilibrium isotherm analyses**, Chemosphere, v. 61, n. 4, p. 492–501, october, 2005.

132. El-Sharkawy, A. Soliman, AY. Al-Amer, KM. **Comparative study for the removal of methylene blue via adsorption and photocatalytic degradation**, J Colloid Interface Sci, v. 310, n. 2, p. 498-508, june, 2007.

133 Valix, M. Cheunh, H. Mckay, G. **Roles of the textural and surface chemical properties of activated carbon in the adsorption of acidic blue dye**, Langmuir, v. 22, n. 10, p. 4574 - 4582, april, 2006.

134. Qingrong, Q. Motoi, M. Tatsumoto, H. **Textural and surface chemical characteristics of activated carbons prepared from cattle manure compost**, Waste Manage, v. 28, n. 6, p. 1064 – 1071, june, 2008.

135. Anna, M. Milena, G. **Significance of Zeta Potential in the Adsorption of Fulvic Acid on Aluminum Oxide and Activated Carbon**, Pol J Environ Stud, v. 20, n. 6, p.1381 - 1386, june, 2011.

136. Durimel, A.; Altenor, S. Miranda, R. Couespel, P. Jauregui, U. Gadiou, R. Gaspard, S. **pH dependence of chlordecone adsorption on activated carbons and role of adsorbent physico-chemical properties**, Chem Eng J, v. 229. p. 239 - 249, august, 2013.

137 Suresch, P. Shyam, P. ***In vitro* Adsorption Studies of Paracetamol to Activated Charcoal Capsule, Powder and Suspension**, The Open Toxicol J, v. 2, n. 1, p.22 - 25, november, 2008.

138 Isabel, V. Fiol, N. Poch, J. Bianchi, A. Bazzicalup, C. **Mechanism of paracetamol removal by vegetable wastes: The contribution of π - π interactions, hydrogen bonding and hydrophobic effect**, Desalinization, v. 270, n. 1-3, p. 135 - 142, december, 2011.

139. Artur, P. **Molecular properties and intermolecular forces—factors balancing the effect of carbon surface chemistry in adsorption of organics from dilute aqueous solutions**, J Colloid Interfcae Sci, v. 275, p. 9 – 29, march, 2004.

140. Navarrete, C. Garcia, A. Rey, F. Espinola, A. **Interactions of xanthenes with activated carbon II. The adsorption equilibrium**, Applied Surface Sci, v. 252, n. 17, p. 6026 – 6030, june, 2006.

141. Bailey, DN. Briggs, JR. **The effect of ethanol and pH on the adsorption of drugs from simulated gastric fluid onto activated charcoal**, Ther Drug Monit, v. 25, n. 3, p. 310 - 313, january, 2003.

142. Michiaki, M. Tadashi, S. Hisayuki, H. **Examination of Utility Kremezin as an Antidote for Acute Drug Poisoning**, Jpn. J Hosp Pharm, v. 21, n. 6, p. 483- 487, 1995.

143 Dale, E. Khouloud, A. LLoyd, E. **Prediction of the Adsorption of Diazepam by Activated Carbon in Aqueous Media**, J Pharm Sci, vol. 92, n. 10, p. 2008 -2 016, october, 2003.

144 Attwood, D. Blundell, R. Mosquera, V. Garcia, M. **Association and surface properties of amphiphilic benzodiazepine and benzothiazepine drugs in aqueous solution**, J Colloid Interfce Sci, v. 161, n. 1,p. 19 – 23, december, 1993.