

# Estudos de adsorção de fluoxetina por carvões activados antes e após modificação química

João M. Valente Nabais, Ana Mouquinho, Peter J.M. Carrott,  
M. Manuela L. Ribeiro Carrott, C. Galacho

*Centro de Química de Évora e Departamento de Química da Universidade de Évora,  
Rua Romão Ramalho n.º 59, 7000 – 671 Évora, Portugal. Tel 266745318 E-mail: jvn@uevora.pt*

**1. Introdução** – Todos os anos a produção mundial de fármacos cresce a um ritmo acelerado pois vivemos numa sociedade cada vez mais envelhecida e onde todos os anos surgem centenas de novos medicamentos que tentam combater, de uma forma mais eficaz, velhas e novas doenças com o intuito de prolongar a vida e melhorar a sua qualidade. Este uso acrescido de medicamentos origina também um maior descarte dos mesmos quer no lixo quer no esgoto doméstico de tal forma que nos últimos anos se tem verificado um aumento preocupante da concentração de algumas substâncias nos cursos de água [1, 2]. Pela sua natureza e persistência no meio ambiente apenas um pequeno aumento da sua concentração nos ecossistemas pode causar significativos danos para a vida aquática e inclusivamente atingir os seres humanos por via de água de consumo.

Um dos antidepressivos mais usados em todo o mundo é o Prozac cujo princípio activo é a fluoxetina. Sabe-se hoje que a maior parte das tentativas de suicídio ocorre com recurso aos medicamentos que habitualmente são tomados para as mais variadas patologias. Assim, o uso de overdoses de Prozac para tentar o suicídio são hoje vulgares e importa estudar formas de minimizar os efeitos destas tomas exageradas de medicamentos. O tratamento hospitalar deste tipo de situações é realizado através da ingestão de carvões activados que vão adsorver a droga inibindo assim que passe para a circulação sanguínea [3]. É neste contexto que o presente trabalho se desenvolve apresentando como principal objectivo o estudo da adsorção de fluoxetina em materiais de carbono, tais como carvões activados e fibras de carbono activadas. Para a persecução deste objectivo serão apresentados os resultados da produção de materiais que funcionem como bioadsorventes e com potencial clínico para o tratamento deste tipo de situação e o estudo dos possíveis mecanismos de adsorção estabelecendo as principais vias de adsorção nos materiais.

**2. Experimental** – Os estudos de adsorção de fluoxetina nos materiais de carbono são realizados a 37°C num banho termostaticado com agitação nas condições de fluído gástrico e intestinal simulado, com pH 1.2 e 7.5, respectivamente. O doseamento da fluoxetina é realizado por espectrofotometria de UV-Vis a 226nm. Os materiais usados são fibras de carbono activadas produzidas a partir de fibras acrílicas comerciais por activação com CO<sub>2</sub> a 900°C durante 5 horas (F953) [4] e dois carvões activados comerciais, maxsorb30 e carbomix. Os materiais foram testados tal como recebidos/produzidos e após modificações químicas através da sua redução por tratamento térmico a alta temperatura e oxidação em solução aquosa com ácido nítrico concentrado. A cinética de adsorção foi determinada através da preparação de 7 suspensões com 0.1g de adsorvente e 20mL de solução 1.0g/L em fluoxetina, após 15, 30, 45, 60, 120, 180 e 240 minutos de contacto a respectiva suspensão é filtrada e a concentração de fluoxetina determinada. Os restantes ensaios de adsorção em solução aquosa de fluoxetina foram realizados utilizando como tempo de equilíbrio 120 minutos. A fluoxetina HCl (abreviadamente designada por fluoxetina neste trabalho) utilizada nos ensaios foi cedida por Eli Lilly.

O ponto de carga zero dos adsorventes foi determinado por titulações mássicas de acordo com a metodologia descrita na referência [5]. A caracterização textural foi efectuada através da obtenção de isotérmicas de adsorção de azoto a 77K utilizando um aparelho CE Instruments modelo Sorptomatic 1990 após desgaseificar as amostras a 400°C até um vácuo residual de 5x10<sup>-6</sup>mbar. A determinação da concentração de centros ácidos e básicos foi efectuada por titulações ácido-base de retorno com solução 0.01M em NaOH e HCl.

**3. Resultados e Discussão** – O estudo cinético realizado demonstrou que o equilíbrio é rapidamente atingido, na maioria dos casos após 60 minutos de contacto, pelo que se considerou um tempo óptimo de 120 minutos para realizar os ensaios de adsorção. Os materiais de carbono testados apresentam uma vasta gama de características, mostradas na tabela I, com ponto de carga zero (pcz) entre 3 e 9, área aparente

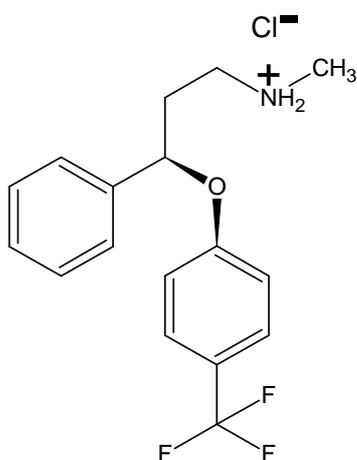
BET ( $A_{BET}$ ) entre 780 e 2500m<sup>2</sup>/g e volume poroso ( $V_0$ , determinado pelo método  $\alpha_s$ ) entre 0.4 e 1.1cm<sup>3</sup>/g. Podemos verificar que os métodos utilizados para a modificação química das amostras tiveram pouca influência na suas características porosas mas significativo impacto ao nível das suas propriedades químicas. A oxidação com ácido nítrico levou à produção de grupos funcionais ácidos com a consequente diminuição do valor de pcz, enquanto que o tratamento térmico, tal como seria de prever, originou a formação de amostras com maior carácter básico. Todas as amostras de carvões activados possuem elevados volumes porosos e  $A_{BET}$  com especial destaque para a amostra superactivada maxsorb. De realçar ainda a amostra F953 que apesar de possuir poros mais estreitos, menor volume poroso e área superficial aparente do que as restantes amostras apresenta a característica única das fibras de carbono activadas que é o facto de os microporos estarem directamente acessíveis ao adsorvente. Esta característica traduz-se, na maior parte dos casos, numa velocidade de adsorção mais elevada.

**Tabela I.** Caracterização textural e química dos materiais de carbono utilizados

AMOSTRA	$A_{BET}$ / m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	Porosidade				pcz	Concentração centros /mmolg <sup>-1</sup>	
		$\alpha_s$ $V_s$ / cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>	$A_{ext}$ /m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	DR $V_0$ /cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>	$L_0$ / nm		$C_{HA}$	$C_B$
carbomix	1396	0.70	71	0.52	1.53	8.01	0.85	0.61
carbomix oxidado	1506	0.75	70	0.56	1.29	3.70	3.82	0.07
carbomix reduzido	1314	0.64	53	0.46	1.26	9.52	0.46	0.03
F953	791	0.41	7	0.36	0.91	9.50	1.26	0.63
F953 oxidada	811	0.41	12	0.36	0.96	6.09	1.12	a)
maxsorb	2487	1.09	40	0.97	1.74	8.30	0.34	0.19

a) não determinado

A tabela II mostra os dados mais relevantes dos ensaios realizados a 37°C para a adsorção em materiais de carbono de soluções aquosas de fluoxetina a pH de fluido gástrico e intestinal simulado, pH 1.2 e 7.5 respectivamente. Em primeiro lugar devemos realçar que as condições experimentais foram escolhidas para simular os sítios de potencial significado para a absorção da droga pelo nosso organismo. O carácter anfotérico dos materiais de carbono é originado pela presença simultânea, na sua superfície, de grupos funcionais de natureza ácida e básica. A extensão da ionização destes grupos determina a carga média da superfície sendo controlada pelo pH da solução. Quando o pH da solução é inferior ao valor do ponto de carga zero (pcz) a carga média da superfície dos materiais de carbono é positiva sendo negativa quando o pH da solução for superior ao valor de pcz do adsorvente. A magnitude da carga será tanto maior quanto maior for a diferença entre o valor de pH e de pcz. Por seu lado a fluoxetina apresenta um valor de  $pK_a$  igual a 9.5 o que significa que aos valores de pH utilizados a molécula estará praticamente toda na forma



**Figura 1** – Fluoxetina HCl

protonada, designadamente a pH 1.2 e 7.5 está cerca de 100 e 90% nesta forma, respectivamente. Na fig. 1 é mostrada a molécula da fluoxetina HCl de nome IUPAC N-methyl-3phenyl-3-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-toyl)oxy]propylamine hydrochloride.

Na fig.2 podemos verificar que as isotérmicas de adsorção da fluoxetina a 37°C são do tipo Langmuir, de acordo com a classificação de Giles [6], com a formação de um patamar bem definido a valores baixos de concentração de equilíbrio de fluoxetina. A tabela II mostra também a aplicação do modelo de Langmuir aos dados experimentais na forma linear da equação:

$$C_e/q_e = (1/(Q_0b)) + (1/Q_0)C_e \quad (1)$$

onde,  $C_e$  é a concentração de equilíbrio,  $q_e$  é a quantidade adsorvida de fluoxetina,  $Q_0$  e  $b$  são constantes características do modelo relacionadas respectivamente com a capacidade máxima e intensidade da adsorção

Recentemente foram publicados artigos de revisão sobre a adsorção de moléculas orgânicas em carvões activados [7, 8] onde se concluiu que o mecanismo de adsorção de muitas substâncias permanece ainda ambíguo. Contudo, os principais tipos de interações existentes são

atrações/repulsões electrostáticas, interacções químicas específicas entre grupos funcionais e o adsorvido e interacções do tipo dispersivo.

Da análise da tabela II podemos realçar que na generalidade dos casos a quantidade adsorvida a pH=7.5 é maior do que a adsorvida a pH=1.2. Este facto pode ser justificado pela constatação que as interacções electrostáticas são sempre mais favoráveis a pH 7.5 do que a valor de pH mais baixo pois a repulsão electrostatica é maior a este valor de pH, tal como se pode concluir da observação da carga média da superfície dos materiais de carbono e da carga da molécula de fluoxetina, ver tabela II. A excepção a esta tendência é a amostra F953 oxidada onde aparentemente as interacções electrostáticas têm um peso menor no processo de adsorção. Igual ilação pode ser obtida comparando os resultados obtidos a pH 1.2 para as amostras F953 e F953 oxidada. Neste caso, as amostras apresentam valores diferentes de pcz, o que leva a desiguais interacções electrostáticas ao mesmo valor de pH, e características porosas bastante semelhantes tendo também valores quase iguais de quantidade máxima adsorvida de fluoxetina. Se considerarmos os resultados obtidos com o carvão activado carbomix antes e após sofrer as modificações químicas podemos observar que a oxidação incrementou a porosidade em cerca de 10% e reduziu significativamente o valor de pcz, em cerca de 50%, enquanto que a redução teve efeito contrário. Este tratamento diminuiu aproximadamente  $V_s$  e  $A_{BET}$  em cerca de 10% e aumentou o valor de pcz para 9.5. Estes tratamentos tiveram como efeito na adsorção de fluoxetina um incremento em cerca de 30% para carbomix oxidado e uma redução de aproximadamente 15% para carbomix reduzido. Estas observações corroboram o que atrás está descrito, isto é, que no caso dos carvões activados utilizados o mecanismo de adsorção tem uma componente importante, mas não única, respeitante às interacções electrostáticas. Os resultados mostram também que, tal como seria de esperar, existe uma relação directa entre área aparente BET e volume poroso,  $V_s$ , e a quantidade máxima adsorvida de fluoxetina. Ao comparar adsorventes com valores aproximadamente iguais de pcz podemos verificar que o volume poroso determina nestes casos a capacidade máxima de adsorção, tal como por exemplo se pode observar da comparação dos resultados obtidos para as amostras carbomix e maxsorb.

**Tabela II.** Adsorção de fluoxetina em solução aquosa

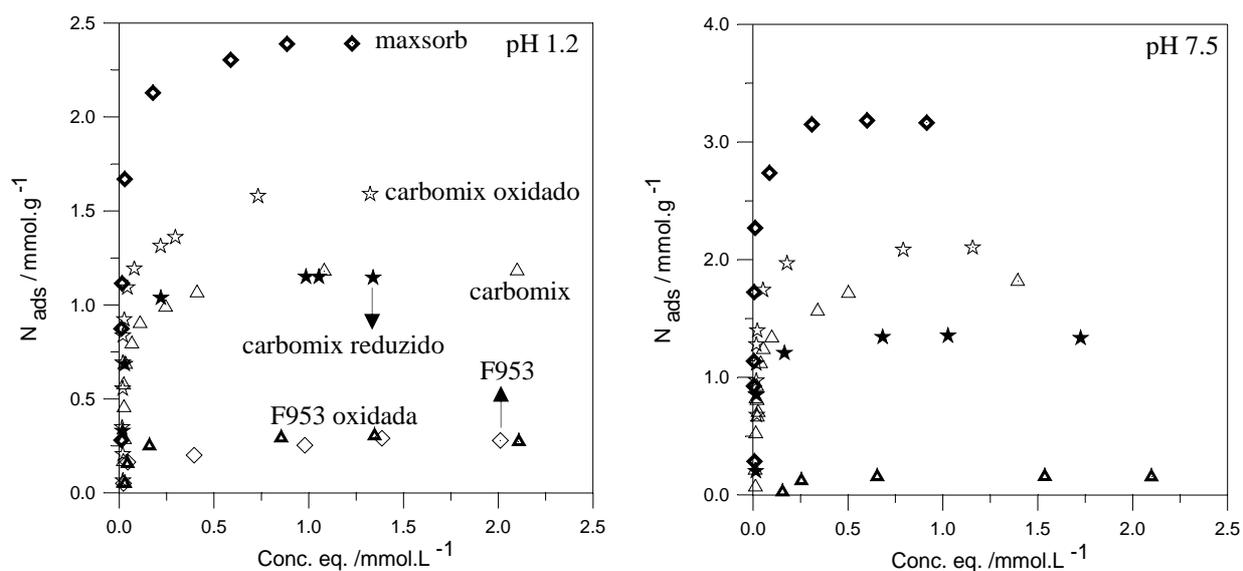
Amostra	pH	$N_{ads,max}$ / $mg.g^{-1}$	CF	CCA	Isotérmica de Langmuir		
					$b/L.mmol^{-1}$	$Q_0/mmole.g^{-1}$	$r^2$
carbomix	1,2	408	+	++	1,09	47,64	0,977
	7,5	626	+	(0)+	1,66	158,0	0,934
carbomix oxidado	1,2	542	+	+	1,48	148,4	0,967
	7,5	727	+	-	2,18	303,4	0,885
carbomix reduzido	1,2	398	+	++	1,21	32,35	0,999
	7,5	468	+	+	1,37	84,19	0,958
F953	1,2	100	+	++	0,31	4,880	0,913
F953 oxidada	1,2	105	+	+	0,30	2,260	0,981
	7,5	54	+	-	0,17	0,311	0,911
maxsorb	1,2	826	+	++	2,46	319,0	0,977
	7,5	1095	+	(0)+	3,26	1715	0,944

CF – sinal da carga da fluoxetina CCA – sinal da carga dos materiais de carbono (++ carga positiva significativa, - carga negativa, + carga positiva, (0)+ carga positiva pouco significativa)

Os valores obtidos de  $Q_0$  são muito superiores aos publicados por Cooney e Thomason [9] no caso dos carvões carbomix e maxsorb e da mesma ordem de grandeza para o caso das amostras de fibras de carbono activadas.

Adicionalmente estão a ser realizados ensaios de adsorção de fluoxetina utilizando materiais com estrutura mesoporosa ordenada contendo titânio. Ensaio preliminares utilizando amostras de Ti-MCM-41, preparados por síntese directa à temperatura e pressão ambiente [10], revelaram que estes materiais possuem potencial para esta aplicação. No trabalho actualmente em curso os ensaios serão complementados através do uso de materiais funcionalizados que possam melhorar a sua capacidade de adsorção. Os resultados destes ensaios serão mostrados na apresentação a realizar no congresso.

**4. Conclusões** – Os ensaios demonstraram que os materiais testados possuem potencial para efectuarem a adsorção da fluoxetina tendo-se conseguido obter quantidades adsorvidas superiores aos referenciados na literatura. Podemos também concluir que as fibras de carbono activadas utilizadas possuem um comportamento distinto do observado para as amostras de carvões activados, nomeadamente no que diz respeito à influência das interacções electrostáticas na adsorção de fluoxetina. Aparentemente no caso dos carvões activados o mecanismo de adsorção depende em maior escala deste tipo de interacções enquanto que no caso das fibras de carbono activadas e factor mais relevante será as interacções de natureza dispersiva. A modificação dos carvões activados por oxidação leva a um incremento da quantidade máxima adsorvida de fluoxetina justificado pela natureza ácida da mesma.



**Figura 2** – Isotérmicas de adsorção de fluoxetina a 37°C.

## 5. Referencias

- [1] J.P. Bound, N. Voulvoulis, *Environmental Health Perspectives* **113** (2005), p.1705.
- [2] K. Fent, A.A. Weston, D. Caminada, *Aquatic Toxicology* **76** (2006) p. 122.
- [3] P.J.M. Carrott, J.M.V. Nabais, M.M.L. Ribeiro Carrott, J.A. Menéndez, *Mic. Mes. Mat.*, **47** (2001) p. 243
- [4] P.J.M. Carrott, J.M.V. Nabais, M.M.L. Ribeiro Carrott, J.A. Pajares, *Carbon*, **39** (2001), p.1543.
- [5] P.A. Chyka, D. Seger, *Clinical Toxicology*, **43** (2005) p. 61.
- [6] C.H. Giles, T.H. Ewan, S.N. Nakhna, S. Smith, *J. of American Chemical Soc.*, (1960) p.3973.
- [7] L.R. Radovic, C. Moreno-Castilla, J. Rivera-Ultrilla, in L.R. (ed.), *Chemistry and Physics of Carbon*, vol. 27, Dekker, New York (2000), p.227.
- [8] C. Moreno-Castilla, *Carbon* **42** (2004) p.83.
- [9] D.O. Cooney, R. Thomason, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **86** (1997) p.642.
- [10] C. Galacho, P.J.M. Carrott, M.M.L. Ribeiro Carrott, *Micropor. Mesopor. Mat.* **1-3** (2007) p.312.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e ao European Regional Development Fund (FEDER) o apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho. Os autores querem ainda agradecer à Eli Lilly o fornecimento da fluoxetina e à Norit Americas e Kansai Coke Co o fornecimento dos carvões cativados carbomix e maxsorb, respectivamente.