

MODELAGEM INTEGRADA DA ADSORÇÃO DE ISONIAZIDA EM QUITOSANA EM UM SISTEMA AQUOSO MODELO

Rosalina Coelho Jacome¹, Isane Rafaela Florêncio Rocha¹, Wendeberto Soares de Freitas¹, Fernanda Dayenne Alves Furtado da Costa², Wellington Sabino Adriano³

¹Bacharelado em Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Cuité-PB, Brasil. ²Unidade Acadêmica de Biologia e Química, Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, Cuité-PB, Brasil.

³Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, Cuité-PB, Brasil.

Email para correspondência: wellington.sabino@professor.ufcg.edu.br

Resumo

A adsorção de isoniazida em quitosana foi investigada por isotermas, cinética e modelagem de transporte de massa. As isotermas ajustaram-se melhor ao modelo de Langmuir ($R^2 = 0,984$), indicando adsorção em monocamada e capacidade máxima de $55,20 \text{ mg.g}^{-1}$, favorecida por interações eletrostáticas em pH ácido. O modelo de dois sítios revelou mecanismos rápidos e lentos, enquanto o método de Boyd evidenciou transição do controle superficial para o difusivo. O modelo de difusão e transporte convectivo (DTC) indicou baixa difusividade inicial ($D_0 = 1,07 \times 10^{-9} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$) e dependência com a concentração ($\alpha = 2,97 \text{ L.g}^{-1}$). A análise das resistências confirmou o predomínio difusivo ($R_{\text{difusiva}} = 98,7\%$ da resistência total; $B_{\text{im}} = 1,9$), tornando irrelevante a otimização convectiva. A combinação dos modelos DS, Boyd e DTC ofereceu uma visão abrangente do processo de adsorção ao longo do tempo, mostrando desde a ocupação inicial dos sítios superficiais até a retenção em sítios internos de maior afinidade. Os dados obtidos evidenciam que a quitosana apresenta grande potencial como adsorvente renovável e biodegradável para separação/purificação de isoniazida ou tratamento de efluentes contendo antibiótico, sendo uma alternativa viável para sistemas de tratamento de efluentes farmacêuticos que precisam ser econômicos e eficientes.

Palavras-chave: adsorção, quitosana, cinética, isotermas.

Abstract

The adsorption of isoniazid on chitosan was investigated by isotherms, kinetics, and mass transfer modeling. The isotherms best fit Langmuir's model ($R^2 = 0.984$), indicating monolayer adsorption with a maximum capacity of 55.20 mg.g^{-1} , favored by electrostatic interactions at acidic pH. The two-site model revealed fast (surface) and slow (intraparticle diffusion) mechanisms, while the Boyd method showed a transition from surface to diffusion control. The diffusion and convective transport (DTC) model indicated low initial diffusivity ($D_0 = 1.07 \times 10^{-9} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$) and moderate dependence on concentration ($\alpha = 2.97 \text{ L.g}^{-1}$). Resistance analysis showed the predominance of diffusion ($R_{\text{diffusive}} = 98.7\%$ of total resistance; $B_{\text{im}} = 1.9$), rendering convective optimization irrelevant. The combined use of DS, Boyd, and DTC models provided a comprehensive view of the adsorption process over

time, showing everything from the initial occupation of surface sites to retention in internal sites of higher affinity. These findings demonstrate chitosan has great potential as a renewable and biodegradable adsorbent for the separation/purification of isoniazid or the treatment of effluents containing antibiotics, being, a viable alternative for pharmaceutical effluent treatment systems that need to be economical and efficient.

Keywords: adsorption, isoniazid, chitosan, kinetics, isotherms, antibiotic purification.

1 Introdução

A isoniazida é um fármaco de primeira linha no tratamento da tuberculose ativa há décadas, embora sua eficácia permaneça condicionada à associação com outras drogas em esquemas terapêuticos combinados (Klein *et al.*, 2016). De acordo com Cobo, (2015), a tuberculose mantém-se entre as principais causas de morbidade e mortalidade por doenças infecciosas no mundo.

Este cenário justifica a busca contínua por otimizações nos processos de produção industrial. No Brasil, é preconizada pelo Ministério da Saúde a associação da isoniazida com rifampicina, pirazinamida e etambutol (Soares *et al.*, 2024). Essa estratégia visa reduzir a probabilidade de seleção de cepas resistentes. Sabe-se que a síntese da isoniazida é realizada por reação entre 4-cianopiridina e hidrato de hidrazina em condições de refluxo, estendendo-se às etapas subsequentes de recuperação e purificação. (Yadav *et al.*, 2005; Guo *et al.*, 2012). As duas últimas são responsáveis por parte expressiva do investimento total, podendo chegar a 70% do preço final de produção.

A recuperação de antibióticos de reatores pode ser feita por meio de vários procedimentos de extração e purificação, desempenhando um importante papel analítico sobre o estudo econômico do procedimento produtivo como um todo (Torres-Acosta *et al.*, 2018). Depois, o desenvolvimento de novos procedimentos eficientes de separação está fundamentado sobre o estudo de exploração de propriedades físico-químicas do produto, as quais podem ser: carga superficial, hidrofobicidade, massa molecular, bioespecificidade em relação a ligantes (íons metálicos), ponto isoelétrico, e solubilidade (Mohd-Setapar *et al.*, 2014).

Dentre as operações unitárias disponíveis, destaca-se a adsorção por permitir a remoção seletiva de compostos em soluções complexas através de interações específicas entre moléculas e superfícies sólidas. Tais processos são regidos por princípios de equilíbrio termodinâmico e fenômenos de transporte, conceitos fundamentais que, embora estabelecidos teoricamente, continuam oferecendo oportunidades de aplicação inovadora. Reportam-se na literatura aplicações de diferentes matrizes (Abraham, 2019).

A quitosana é obtida pela desacetilação parcial da quitina, processo que resulta em grupos funcionais amino e hidroxila passíveis de modificação química. Em meio ácido, verifica-se a protonação dos grupos $-NH_3^+$, favorecendo interações eletrostáticas com espécies aniônicas, enquanto em pH neutro ou alcalino predominam ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas. A reticulação com glutaraldeído — procedimento amplamente empregado, embora não exclusivo, confere maior estabilidade estrutural e

resistência mecânica ao material, influenciando diretamente sua capacidade adsorptiva, conforme demonstrado por Adriano *et al.* (2008). Evidenciam-se, em experimentos realizados com quitosana esférica reticulada, capacidades de adsorção superiores a 50 mg.g⁻¹ para moléculas de massa molar maior à da isoniazida, valores comparáveis aos reportados por Juang *et al.*, (1997).

De acordo com Srivastava e Goyal, (2010), a compreensão dos mecanismos envolvidos mediante determinação de parâmetros de equilíbrio e cinética, empregando-se modelos de isotermas como o de Langmuir (adequado para superfícies homogêneas com sítios equivalentes) e o de Freundlich (aplicável a superfícies heterogêneas). Abordagens cinéticas, incluindo o modelo de dois sítios, permitem discriminar frações de adsorção rápida e lenta, enquanto o método de Boyd possibilita a identificação da etapa limitante — se externa (controle por filme) ou interna difusão intrapartícula (Viegas, *et al.*, 2014). A integração desses modelos, associada à análise experimental criteriosa, permite não apenas descrever o sistema em escala de bancada, mas também estimar seu desempenho em configurações industriais, como colunas de leito fixo ou reatores em batelada, nas quais variáveis como pH, força iônica e temperatura mostram-se decisivas para a maximização da eficiência de purificação.

2 Metodologia/Material e Métodos

2.1 Materiais

Isoniazida foi adquirido da Sigma Chemical Co. O pó de quitosana, com 89% de desacetilação, foi obtido da Polymar (Fortaleza, Brasil). Todos os outros reagentes utilizados foram de grau analítico e obtidos de várias marcas comerciais.

2.2 Preparação das esferas de quitosana

As esferas de quitosana foram preparadas dissolvendo quitosana em ácido acético 5% v/v e subsequentemente gotejando a solução em uma solução de NaOH 0,1 mol.L⁻¹. O sistema foi submetido à mistura moderada por quatro horas (Adriano *et al.*, 2008). Após isso, as esferas foram reticuladas usando glutaraldeído 5% v/v em tampão acetato de sódio 0,1 mol.L⁻¹ a pH 4,0 por 30 minutos a 25°C. Após o processo de reticulação, as esferas foram lavadas abundantemente com água destilada para remover qualquer excesso de glutaraldeído. As esferas de quitosana resultantes exibiram porosidade de 0,87 e diâmetro médio de 1,06 mm (Adriano *et al.*, 2005).

2.3 Determinação da concentração de isoniazida

A concentração de isoniazida foi determinada por espectrofotometria UV-VIS em comprimento de onda de 470 nm. Solução de isoniazida (0,5 mL) foi adicionada a 0,4 mL de solução aquosa de vanilina 3% m/v e 1,6 mL de solução etanólica de HCl 0,5 mol.L⁻¹. Após 10 minutos, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro e as concentrações foram calculadas de acordo com curva de calibração previamente preparada.

2.4 Sistema de batelada agitado

Dados de isoterma de equilíbrio e cinética de adsorção foram obtidos por método de batelada. Quantidades medidas de adsorvente (0,2 g) a 25°C foram colocadas em tubos contendo 2,0 mL de solução de isoniazida em tampão acetato de sódio 0,2 mol.L⁻¹, pH 4,0. Os tubos foram então colocados em um homogeneizador rotatório a 50 rpm. A concentração inicial de antibiótico variou de 2,1 mg.mL⁻¹ a 18,0 mg.mL⁻¹. Amostras foram coletadas ao longo do tempo (1 a 10 minutos). A quantidade adsorvida na fase sólida (q) foi calculada de acordo com a Equação 1:

$$q = \frac{V(c_0 - c_{eq})}{m_{ads}} \quad (1)$$

sendo c_0 e c_{eq} as concentrações inicial e de equilíbrio de isoniazida na fase líquida (mg.mL⁻¹) respectivamente, V (mL) é o volume da solução e m_{ads} (g) é a massa do adsorvente.

2.5 Isotermas de Adsorção

Neste trabalho, foram utilizadas as isotermas de Freundlich e Langmuir. O modelo de Langmuir assume que ocorre adsorção em monocamada sobre uma superfície homogênea (Langmuir, 1918; Adriano *et al.*, 2005;). Este modelo considera que todos os sítios de adsorção são energeticamente equivalentes e que não há interação entre as moléculas adsorvidas. Assim, no equilíbrio, a isoterma de Langmuir é expressa pela Equação (2):

$$q_e = \frac{q_{max} k_L c_{eq}}{1 + k_L c_{eq}} \quad (2)$$

sendo q_e a capacidade de adsorção no equilíbrio (mg.g⁻¹), q_{max} é quantidade máxima de adsorção de isoniazida por massa de adsorvente (mg.g⁻¹), c_{eq} é a concentração de isoniazida no equilíbrio (mg.mL⁻¹), e k_L é a constante de afinidade de Langmuir (mL.mg⁻¹), a qual reflete a força de interação entre adsorbato e sítios de adsorção. A isoterma de Freundlich é uma equação empírica empregada para descrever sistemas heterogêneos e não prevê qualquer saturação do adsorvente, portanto, cobertura superficial infinita é prevista matematicamente, indicando adsorção superficial multicamada (Brouers *et al.*, 2005, Xia, Litvinov e Muhler, 2006). Este modelo é usado para descrever a adsorção em superfícies heterogêneas com distribuição exponencial de energias de adsorção. Pode ser expressa pela Equação 3:

$$q = K_f c_{eq}^{1/n} \quad (3)$$

sendo q a quantidade adsorvida no equilíbrio (mg.g⁻¹), K_f e $1/n$ são constantes relacionadas à capacidade e intensidade de adsorção, respectivamente, e c_{eq} é a concentração de equilíbrio (mg.mL⁻¹). O parâmetro $1/n$ indica a heterogeneidade da superfície: valores

próximos a 1 indicam adsorção linear, enquanto valores menores que uma unidade sugerem adsorção favorável.

2.6 Modelagem Cinética e Parâmetros de Transferência de Massa

O estudo da cinética de adsorção descreve a taxa de captação do adsorbato e evidentemente esta taxa controla o tempo de residência do adsorbato na interface sólido-líquido (Lagergren, 1898; Weber; Morris, 1963). Além disso, contribui para a determinação de parâmetros de transferência de massa difusivo e convectivo. A compreensão destes mecanismos é fundamental para o dimensionamento de sistemas de adsorção em escala industrial. Assim, foram utilizados dois modelos: um modelo de dois sítios de adsorção (simplificado) e outro proposto por Horstmann e Chase (1989) que assume haver duas cinéticas de adsorção independentes e considera os fenômenos de difusão interna e convecção externa.

2.6.1 Modelo com dois sítios de adsorção (DS)

Este modelo assume haver duas cinéticas de adsorção independentes, sendo expresso pelas Equações (4-6):

$$\frac{dq_1}{dt} = K_1 C (q_{1,\max} - q_1) - K_{-1} q_1 \quad (4)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = K_2 C (q_{2,\max} - q_2) - K_{-2} q_2 \quad (5)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{m_s}{V_t} \left(\frac{dq_1}{dt} + \frac{dq_2}{dt} \right) \quad (6)$$

sendo q_1 e q_2 as quantidades adsorvidas nos sítios rápido e lento, respectivamente (mg.g^{-1}), $q_{1,\max}$ e $q_{2,\max}$ são as quantidades máximas adsorvidas por sítio (mg.g^{-1}), k_1 e k_2 são as constantes da taxa de adsorção ($\text{L.mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), k_{-1} e k_{-2} , são as constantes da taxa de dessorção (min^{-1}), C é a concentração de isoniazida na solução (mg.mL^{-1}), m_s é a massa de quitosana (g) e V_t é o volume da solução (L). O sistema de equações diferenciais ordinárias foi resolvido pelo método de Runge-Kutta de 4ª ordem de acordo com Adriano et al (2005).

Após a obtenção dos parâmetros, determinou-se um conjunto único de (k_1, k_2, k_{-1} e k_{-2}) válido para todas as concentrações iniciais analisadas, minimizando a soma dos quadrados dos resíduos (SQR) global de acordo com a Equação (7)

$$SQR_{global} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^n (C_{exp,ij} - C_{modelo,ij})^2 \quad (7)$$

sendo SQR_{global} a soma dos quadrados dos resíduos (ou erro global) entre os valores experimentais e os valores previstos pelo modelo, i cada uma das três concentrações iniciais de isoniazida estudadas, j representa a j -ésima observação dentro da variável i , n é o número total de observações para cada variável i . $C_{exp,ij}$ e $C_{modelo,ij}$ são as concen-

trações experimental e prevista, respectivamente, para a i -ésima condição inicial e j -ésima observação.

2.6.2 Determinação da razão $\frac{D_{eff}}{R_p^2}$ pelo Método de Boyd

O método de Boyd é usado para determinar se a etapa controladora da cinética de adsorção é a difusão intrapartícula ou a resistência externa ao filme líquido, baseando-se na Equação 8:

$$F = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\pi^2 \frac{D_{eff}}{r_p^2} t\right) \quad (8)$$

A fração de adsorção (F) foi calculada como q_t/q_e , onde q_t e q_e são as capacidades de adsorção nos tempos t e no equilíbrio, respectivamente, D_{eff} é a difusividade efetiva e r_p^2 é o raio da partícula ao quadrado. Para $F < 0,85$, utilizou-se a aproximação:

$$F \approx \sqrt{\frac{Bt}{\pi}} \quad (9)$$

sendo $B = \pi^2 \frac{D_{eff}}{r_p^2}$. O parâmetro B foi obtido a partir do coeficiente angular do gráfico de F versus \sqrt{t} . Esta aproximação é válida para os estágios iniciais do processo de adsorção. Para $F > 0,85$, utilizou-se a linearização da Equação 10:

$$\ln(1 - F) = \ln\left(\frac{6}{\pi^2}\right) - Bt \quad (10)$$

O valor de $\frac{D_{eff}}{R_p^2}$ foi então calculado como $\frac{B}{\pi^2}$. Esta análise permite identificar o mecanismo controlador da cinética de adsorção, importante para o projeto de sistemas de adsorção.

2.6.3 Modelo com Difusão e Transporte Convectivo (DTC)

Horstmann e Chase (1989) propuseram esse modelo levam em consideração os fenômenos de difusão interna e convecção externa que acontecem nas esferas de quitosana. Ele inclui a transferência de massa no filme líquido, a difusão nos poros das partículas como também a taxa de adsorção na superfície. Ao se realizar um balanço de massa numa partícula sólida, obtém-se uma equação diferencial que descreve como o soluto (isoniazida) se difunde nos poros das esferas (Equação 11).

$$\varepsilon_p \frac{\partial C_i}{\partial t} + \rho_p \frac{\partial q}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_{eff} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) \quad (11)$$

onde, ε_p é a porosidade da partícula, C_i é a concentração do adsorbato nos poros ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), ρ_p é a densidade da partícula ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$), q é a quantidade adsorvida na superfície ($\text{g adsorbato} \cdot \text{g}^{-1}$ de adsorvente), D_{eff} é o coeficiente de difusão efetiva ($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$), r é a

distância radial do centro da partícula (m), t e r são variáveis temporal e espacial, respectivamente.

$$t = 0 \quad C_i = 0; \quad \forall r. \quad (12)$$

$$r = 0 \quad \left. \frac{\partial C_i}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (13)$$

$$r = R \quad -D_{eff} \left. \frac{\partial C_i}{\partial r} \right|_{r=R} = k_f (C_{i,b} - C_i(R, t)) \quad (14)$$

sendo R o raio da partícula (m) e k_f é o coeficiente de transferência de massa externo (m.s^{-1}). A cinética de adsorção na superfície dos poros é dada por:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = k_1 C_i (q_{max} - q) - k_2 q \quad (15)$$

onde k_1 e k_2 são as constantes cinéticas de adsorção e dessorção, respectivamente, q_{max} é a capacidade máxima de adsorção das microesferas de quitosana e q corresponde à quantidade adsorvida no intervalo de tempo t . Considerando uma adsorção rápida na superfície, em equilíbrio ($\partial q/\partial t=0$), a Equação 15 se reduz à equação clássica de Langmuir. Neste caso, a Equação 11 torna-se:

$$\left[\varepsilon_p + \rho_p \frac{q_{max} k_d}{(1 + k_d C_i)^2} \right] \frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 D_{eff} \frac{\partial C_i}{\partial r} \right) \quad (16)$$

O balanço de massa para isoniazida na fase líquida é dado por:

$$\frac{dC_b}{dt} = -\frac{3k_f}{R} \left(\frac{v}{V_l} \right) (C_b - C_i) \Big|_{r=R} \quad (17)$$

onde v é o volume do adsorvente (m^3), V_l é o volume da fase líquida (m^3). A condição inicial para a Equação (17) é $t = 0$, $C_b = C_0$, onde C_0 é a concentração inicial de isoniazida na fase líquida. As equações diferenciais ordinárias formaram um sistema que foi resolvido por integração numérica, utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem (Adriano et al., 2005).

A determinação do coeficiente de difusão intrínseco (D_0) é importante, pois o coeficiente de difusividade efetivo (D_{eff}), obtido experimentalmente, pode variar com a concentração devido a efeitos de obstrução de poros e interações molécula-adsorvente. Esta dependência é relevante em sistemas com alta concentração de adsorbato ou em materiais com estrutura porosa complexa. Seu acoplamento ao modelo permite descrever adequadamente a dependência da difusão com a concentração, assegurando representação física realista do transporte intrapartícula. Esta etapa fundamenta a análise paramétrica posterior e pode ser calculada a partir da Equação 18:

$$D_{eff}(C) = D_0 (1 + \alpha C) \quad (18)$$

onde α é um parâmetro empírico que quantifica a dependência da difusividade com a concentração (mL.mg^{-1}).

2.6.4 Análise das Resistências à Transferência de Massa nas Esferas de Quitosana

A quantificação das resistências convectiva e difusiva foram realizadas a partir de parâmetros experimentais previamente determinados a partir do modelo DTC: o coeficiente convectivo de transferência de massa (k_f) e a difusividade efetiva (D_{eff}). As resistências foram calculadas utilizando modelos consolidados para geometria esférica (Cussler, 2009, Geankoplis, 2003), onde a resistência convectiva ($R_{convectiva}$) descreve a oposição ao transporte na interface partícula-fluido, e a resistência difusiva ($R_{condutiva}$) representa a barreira imposta pela estrutura porosa da quitosana:

$$R_{convectiva} = \frac{1}{k_f A} = \frac{1}{k_f 4\pi R^2} \quad (19)$$

$$R_{condutiva} = \frac{1}{4\pi D_{eff} R} \quad (20)$$

$$Bi_{massa} = \frac{R_{condutiva}}{R_{convectiva}} = \frac{k_f R}{D_{eff}} \quad (21)$$

3 Resultados e Discussão

3.1 Isotermas de Adsorção

A análise das isothermas permite elucidar a interação entre quitosana e isoniazida. O entendimento desses mecanismos é fundamental para avaliar tanto a eficiência quanto a viabilidade prática do processo. Os parâmetros experimentais obtidos contribuem para uma caracterização adequada do sistema adsorativo.

Para isso, empregaram-se os modelos de Langmuir e Freundlich, que possibilitaram a quantificação da capacidade máxima e da afinidade entre os componentes. Os parâmetros obtidos para ambos os modelos são apresentados na Tabela 1. Estes modelos são utilizados na literatura para caracterizar processos de adsorção de fármacos em biopolímeros (Alkhamis *et al.*, 2001, Adriano *et al.*, 2005, Kyzas *et al.*, 2013).

A quitosana, conforme os dados da Tabela 1 apresentou uma capacidade máxima adsorativa de (55,20 mg.g⁻¹). Esta elevada capacidade pode ser à sua porosidade intrínseca, mas também, principalmente, da presença dos grupos amina protonados que, em pH 4,0, estabelecem interações eletrostáticas com a isoniazida. Em valores de pH inferiores ao pKa da quitosana (~ 6,3), os grupos amino encontram-se protonados (-NH₃⁺), conferindo caráter policatiónico ao polímero e favorecendo a adsorção de moléculas com características aniônicas ou polares (Berezin; Skorik, 2015; Qin *et al.*, 2015). Esse comportamento da quitosana foi observado em contextos diferentes por Kundawala *et al.*, (2010) e Gupta *et al.*, (2015), que estudaram sua aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Tabela 1. Parâmetros dos modelos das isotermas de Langmuir e Freundlich para adsorção de isoniazida em quitosana em tampão acetato de sódio 0,1 mol.L⁻¹, pH 4,0 e 25°C.

Parâmetros	Quitosana
Langmuir	
q_{max} (mg.g ⁻¹)	55,20
k_d (mg.mL ⁻¹)	4,88
R^2	0,984
Freundlich	
$1/n_f$	0,41
K_f	12,86
R^2	0,910

Fonte: Dados da Pesquisa.

O valor de k_d obtido com o modelo de Langmuir foi de 4,88 mg.mL⁻¹, indicando boa afinidade entre isoniazida e quitosana. Esse resultado não surpreende, considerando que a quitosana apresenta grupos funcionais reativos em sua estrutura. Como se pode observar na Figura 1, o satisfatório ajuste do modelo ($R^2 = 0,984$) confirma que a adsorção segue o padrão de Langmuir, caracterizando um processo em monocamada sobre superfície microscopicamente homogênea (Lucinda – Silva e Evangelista 2003; Carazo *et al.*, 2018).

Por outro lado, ao analisar os parâmetros de Freundlich ($k_f = 12,86$ mg.g⁻¹) com $1/n_f \sim 0,4$ observa-se que o valor de $1/n_f < 1$ confirma que o processo de adsorção é favorável. Este parâmetro indica a heterogeneidade da superfície do ponto de vista macroscópico (diversidade de sítios de adsorção) e a intensidade da adsorção, sendo valores menores que uma unidade indicativo de adsorção favorável (Dhawan *et al.*, 2004).

A comparação entre os modelos revela que, embora o modelo de Langmuir apresente melhor ajuste aos dados experimentais ($R^2 = 0,984$ vs 0,910), o modelo de Freundlich fornece informações complementares sobre a heterogeneidade superficial do adsorvente. Essa aparente dualidade é comum em sistemas de adsorção reais, onde o modelo de Langmuir descreve o mecanismo termodinâmico predominante, enquanto o Freundlich reflete a complexidade estrutural do adsorvente. A capacidade máxima de adsorção de isoniazida observada é comparável a outros estudos reportados na literatura para adsorção de fármacos em quitosana, demonstrando o potencial deste biopolímero para aplicações em purificação e remoção de compostos farmacêuticos (Lima, 2013). Os resultados indicam que a quitosana é um adsorvente eficaz para isoniazida, com me-

canismo de adsorção predominantemente em monocamada, favorecido pelas interações eletrostáticas em meio ácido.

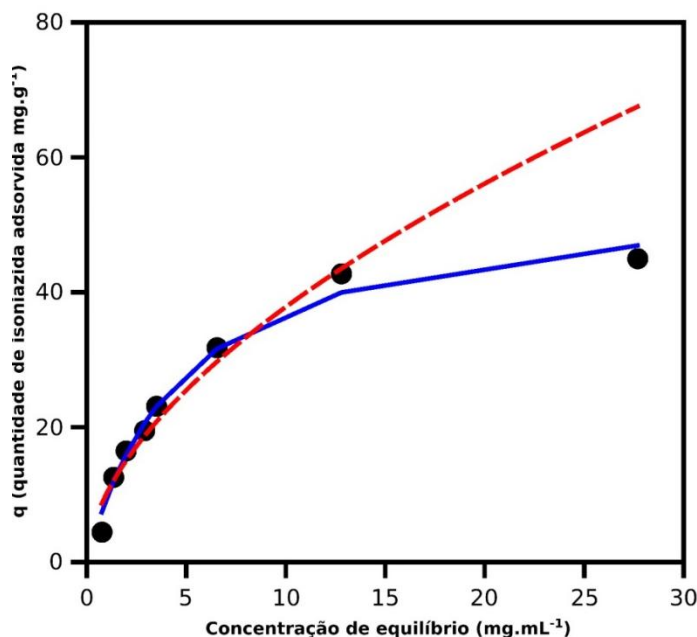


Figura 1: Isoterma de adsorção de isoniazida em quitosana em tampão acetato de sódio 0,1 mol.L⁻¹, pH 4,0 a 25°C; (—) modelo de Langmuir e (---) modelo de Freundlich.

Fonte: Dados da Pesquisa.

3.2 Cinética de Adsorção e Modelagem de Dois Sítios (DS)

A cinética foi investigada pelo modelo de dois sítios (Tabela 2), confirmando a coexistência de mecanismos distintos. O sítio rápido (k_1) apresentou constante 14% menor que o sítio lento (k_2), porém com maior disponibilidade inicial, dominando as etapas iniciais da adsorção. A razão k_2/k_{-2} foi dez vezes superior a k_1/k_{-1} , evidenciando maior estabilidade termodinâmica no sítio lento, atribuída a interações mais específicas.

Tabela 2. Parâmetros cinéticos e estatísticos ajustados do modelo de dois sítios para adsorção de isoniazida em quitosana.

Parâmetros ajustados (unidade)	Valores
k_1 (L mg ⁻¹ .min ⁻¹) x (10 ⁶)	9,01
k_{-1} (min ⁻¹) x (10 ²)	5,00
k_2 (L mg ⁻¹ .min ⁻¹) x (10 ⁵)	1,03
k_{-2} (min ⁻¹) x (10 ²)	1,00
R^2 global	0,56

Fonte: Dados da Pesquisa.

O sítio rápido foi associado a interações eletrostáticas com grupos $-\text{NH}_3^+$ da quitosana, enquanto o sítio lento relaciona-se à difusão intraporosa. Diferenças nas constantes de dessorção indicam retenção quase irreversível no sítio lento, comportamento já descrito em sistemas de remediação ambiental (Pignatello *et al.*, 1995). Apesar do R^2 relativamente baixo (0,558), este valor é aceitável em sistemas com múltiplos mecanismos concorrentes, sendo necessário considerar indicadores complementares de validação (Zhang *et al.*, 2022; Fu e Slough, 2024).

3.3 Análises da Transferência de Massa pelo Método de Boyd

O método de Boyd permitiu identificar o mecanismo controlador da adsorção em diferentes concentrações iniciais (Tabela 3). Em $C_0 = 2,10 \text{ mg.mL}^{-1}$, $F < 1$ (0,85), sugerindo aproximação ao equilíbrio. Em concentrações mais elevadas, $F > 1$ (1,12 e 1,25), indicando possível subestimação de q_e ou não atingimento do equilíbrio no tempo experimental.

Tabela 3: Parâmetros D_{eff}/r_p^2 obtidos pelo método de Boyd para diferentes concentrações iniciais de isoniazida.

C_0 (mg.mL ⁻¹)	D_{eff}/r_p^2 (min ⁻¹)
2,10	0,0213
8,65	0,0850
17,10	0,1290
R^2 global entre C_0 e D_{eff}/r_p^2	0,991

Fonte: Dados da Pesquisa.

O sítio rápido dominou o início do processo, pela alta disponibilidade de sítios acessíveis, mas foi gradualmente substituído pelo sítio lento à medida que a saturação superficial ocorreu. Os maiores valores de D_{eff}/r_p^2 ocorreram nas fases iniciais, diminuindo à medida que o transporte intrapartícula passou a dominar.

Comparado a carvões ativados (10^{-3} min^{-1}), os valores obtidos (10^{-2} a 10^{-1} min^{-1}) indicam estrutura porosa mais acessível, condizente com a predominância do sítio rápido no modelo DS (Saheed *et al.*, 2022).

3.4 Cinética de Adsorção e Modelagem com Difusão e Transporte Convectivo (DTC)

O modelo DTC (Tabela 4) revelou baixa difusividade inicial ($D_0 = 1,07 \times 10^{-9} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$), compatível com transporte intrapartícula em microporos ou redes poliméricas densas (Cheung *et al.*, 2007; Mudhoo *et al.*, 2024).

O coeficiente de interação ($\alpha = 2,97 \text{ L.g}^{-1}$) indica dependência moderada da difusividade com a concentração (Carta *et al.*, 1998; Kärger *et al.*, 2016; Inglezakis, 2019). O coeficiente de transferência de massa externa ($k_f = 3,75 \times 10^{-6} \text{ m.s}^{-1}$) está na faixa

típica para matrizes porosas (Miyabe & Guiochon, 2000), sendo relevante localmente, mas não limitante no processo global, dominado pela difusão intrapartícula.

Tabela 4: Parâmetros ajustados do modelo com difusão e transporte convectivo (DTC) para a cinética de adsorção

Parâmetros Ajustados (unidade)	Valores
D_0 (m ² .s ⁻¹)	1,07×10 ⁻⁹
α (L.g ⁻¹)	2,97
k_f (m.s ⁻¹)	3,75× 10 ⁻⁶

Fonte: Dados da Pesquisa.

A integração dos três modelos revela um mecanismo unificado para a adsorção de isoniazida em quitosana, evidenciando uma evolução temporal. Na fase inicial, as moléculas do fármaco ocupam rapidamente os sítios superficiais por interações eletrostáticas (k_1 elevado), enquanto a difusão através do filme líquido ocorre sem limitação significativa (k_f moderado), resultando em altos valores aparentes de $Deff / r_p^2$. Com a saturação dos sítios superficiais, inicia-se a fase intermediária, na qual as moléculas penetram na matriz polimérica e enfrentam maior resistência intraparticular (D_0 baixo), ativando o mecanismo lento (k_2) e reduzindo a difusividade efetiva. Na etapa final, parte das moléculas atinge sítios internos de alta afinidade (k_{-2} baixo), permanecendo retidas.

A análise das resistências à transferência de massa (Tabela 5) indica que o processo de adsorção de isoniazida em quitosana é controlado pela difusão intraparticular. A resistência difusiva apresentou valor de $4,69 \times 10^{13}$ s.m⁻³, representando mais de 99% da resistência total do sistema, enquanto a resistência convectiva externa foi significativamente menor ($7,56 \times 10^{10}$ s.m⁻³), ou seja, aproximadamente três ordens de grandeza inferior. Esses resultados evidenciam que a etapa limitante do processo está associada ao transporte de massa no interior da matriz polimérica, e não à transferência através do filme líquido externo.

O número de Biot para transferência de massa ($Bi_m = 1,9$) indica que a resistência externa não é desprezível do ponto de vista local, mas permanece secundária frente à resistência intraparticular dominante. Valores de Bi_m da ordem da unidade caracterizam sistemas nos quais ambos os mecanismos coexistem, porém com predominância difusiva, o que está em acordo com os resultados obtidos pelos modelos de Boyd e de Dois Sítios. Assim, embora o coeficiente convectivo externo (k_f) seja suficiente para promover um transporte eficiente na interface sólido-líquido, sua influência no controle global da cinética de adsorção é limitada.

Tabela 5: Resistências ao transporte de massa e número de Biot para o sistema de adsorção de isoniazida em quitosana

Parâmetro (unidade)	Valor
$R_{convectiva}$ (s.m ⁻³)	$7,56 \times 10^{10}$
$R_{difusiva}$ (s.m ⁻³)	$4,69 \times 10^{13}$
R_{total} (s.m ⁻³)	$4,70 \times 10^{13}$
Bi_m	1,9

Fonte: Dados da pesquisa

Também é apresentada uma capacidade máxima de adsorção integrada em 55,20 mg.g⁻¹, o que coloca o adsorvente como uma alternativa competitiva. A sinergia entre elevada mobilidade intraparticular e boa eficiência de retenção reforça uma possível aplicação do sistema sugerido no tratamento de efluentes contendo isoniazida, bem como sua separação/purificação.

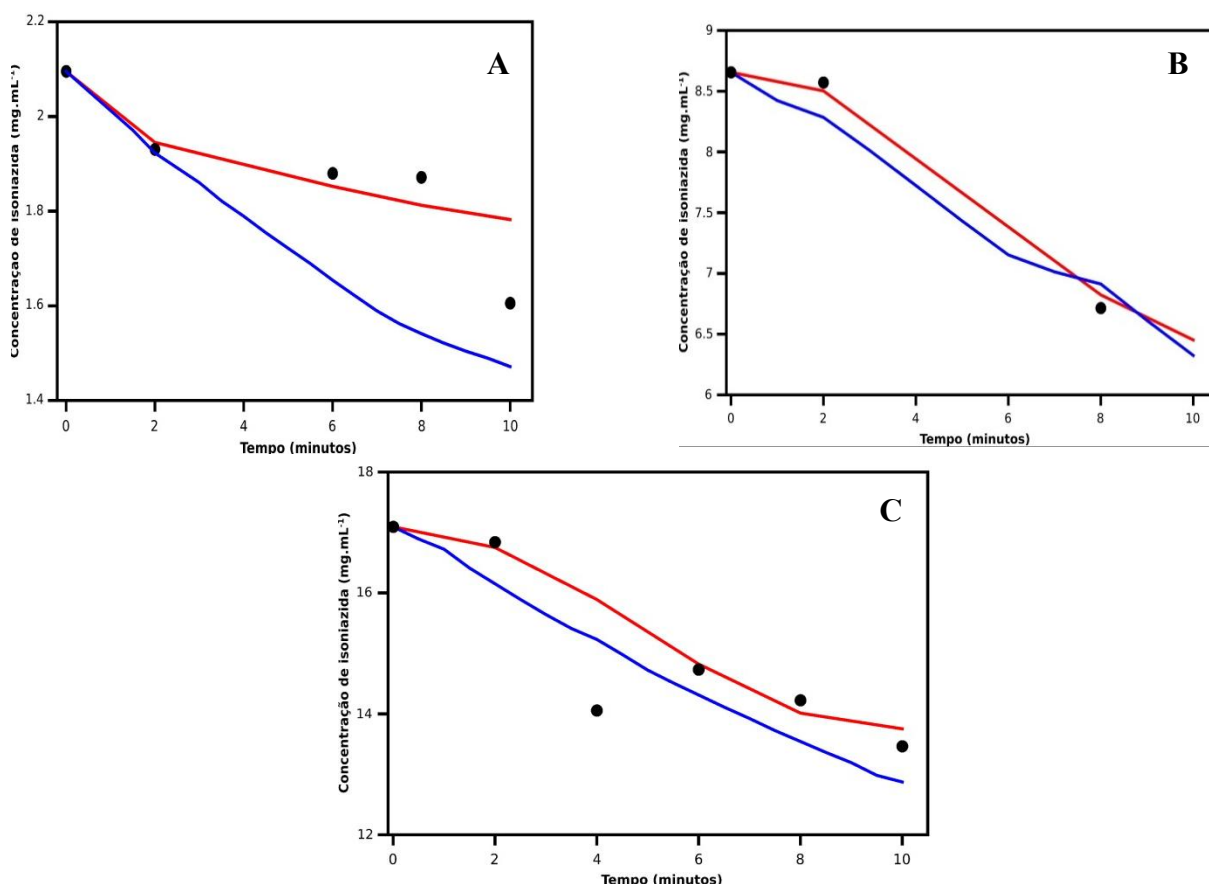


Figura 2: Ajuste dos Modelos DS (linha vermelha) e DTC (linha azul) à Cinética de Adsorção de Isoniazida em Quitosana Reticulada com Glutaraldeído, pH 4,0; 25 °C. (A: C₀ = 2,10; B: C₀ = 8,70 e C: C₀ = 17,10 mg.mL⁻¹).

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 6 – Valores de difusividade efetiva (D_{eff}) e capacidade máxima de adsorção (q_{max}) da isoniazida em diferentes adsorventes.

Trabalho	Adsorvente	D_{eff} ($m^2.s^{-1}$)	q_{max} ($mg.g^{-1}$)
Dube <i>et al.</i> (2018)	Perlite/Vermiculite	1×10^{-11}	96,20
Salihi <i>et al.</i> (2019)	Organobentonita	5×10^{-12}	88,50
Salihi & Aydın (2017)	Carvão ativado	3×10^{-10}	101,30
Carazo <i>et al.</i> (2018)	Argila natural	2×10^{-11}	79,40
Akyüz <i>et al.</i> (2010)	Argilas fibrosas	5×10^{-12}	66,70
Este trabalho	Quitosana	$1,07 \times 10^{-9}$	55,20

Fonte: Dados da pesquisa

4 Conclusão

A adsorção de isoniazida em quitosana foi avaliada por uma abordagem integrada envolvendo modelos de equilíbrio (Langmuir e Freundlich), cinética (Dois Sítios e Boyd) e transporte de massa (DTC), permitindo compreender o processo em múltiplas escalas. O ajuste ao modelo de Langmuir indicou boa capacidade (55,20 $mg.g^{-1}$) e adsorção predominantemente em monocamada ($R^2 = 0,984$), enquanto o Freundlich evidenciou heterogeneidade superficial.

O modelo de Dois Sítios revelou mecanismos rápidos (superficiais) e lentos (intraporosos), e o método de Boyd confirmou a transição entre eles. O modelo DTC quantificou parâmetros-chave, como baixa difusividade inicial ($D_0 = 1,07 \times 10^{-9} m^2.s^{-1}$), coeficiente de interação moderado ($\alpha = 2,97 L.g^{-1}$) e k_f típico para sistemas porosos.

A análise das resistências confirmou o controle difusivo ($R_{difusiva} = 98,7\%$; $Bi_m \sim 100$), direcionando melhorias para ajustes estruturais da quitosana, como aumento de porosidade e redução da tortuosidade. A convergência dos modelos confirma o potencial da quitosana como adsorvente eficiente, renovável e biodegradável para tratamento de efluentes contendo isoniazida, com viabilidade técnica e ambiental para aplicação em sistemas descentralizados e de baixo custo.

5 Referências

ALKHAMIS, K. A. *et al.* **Adsorption of allopurinol and ketotifen by chitosan.** *AAPS PharmSciTech*, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/pt020103>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

BEREZIN, A. S.; SKORIK, Y. A. **Chitosan-isoniazid conjugates: Synthesis, evaluation of tuberculostatic activity, biodegradability and toxicity.** *Carbohydrate Polymers*, v. 127, p. 309-315, 2015.

BROUERS, F. *et al.* **Microporous and heterogeneous surface adsorption isotherms arising from Levy distributions.** *Physica A – Statistical Mechanics and Its Applications*, v. 349, n. 1, p. 271–282, 1 abr. 2005.

CARAZO, A. *et al.* **Sorption study of isoniazid on natural and modified clays.** *Applied Clay Science*, v. 165, p. 46–54, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.07.004>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

CARAZO, E. *et al.* **Kinetic and thermodynamic assessment on isoniazid/montmorillonite adsorption.** *Applied Clay Science*, v. 165, p. 82–90, 2018.

CHEUNG, W.-H.; SZETO, Y. S.; MCKAY, G. M. **Intraparticle diffusion processes during acid dye adsorption onto chitosan.** *Bioresource Technology*, v. 98, n. 15, p. 2897–2904, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.09>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

COBO, F. **Tuberculosis: the problem of multiresistance.** [S. l.: s. n.], 2015. p. 199-211. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781907568572500143>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

CUSSLER, E. L. **Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems.** 3. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

DHAWAN, S.; SINGLA, A. K.; SINHA, V. R. **Evaluation of mucoadhesive properties of chitosan microspheres prepared by different methods.** *AAPS PharmSciTech*, v. 5, n. 4, p. 1-7, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/pt050467>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

DUBE, T. *et al.* **Adsorptive removal of ciprofloxacin and isoniazid from aqueous solutions using low-cost adsorbents.** *Nova Biotechnologica et Chimica*, v. 17, n. 1, p. 87–97, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/nbec-2018-0007>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

GEANKOPLIS, C. J. **Transport Processes and Separation Process Principles.** 4. ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2003.

GUO, Y. *et al.* **Method for controlling impurities of isoniazid.** 28 mar. 2012.

GUPTA, A. *et al.* **Chitosan-based delivery systems for therapeutics: recent advances in tuberculosis treatment.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 72, p. 1394-1404, 2015.

HORSTMANN, B. J.; CHASE, H. A. **Modelling the affinity adsorption of immunoglobulin G to Protein A immobilized to agarose matrices.** *Chemical Engineering Research and Design*, v. 67, n. 3, p. 243–254, 1989.

INGLEZAKIS, V. J. *et al.* **Variable diffusivity homogeneous surface diffusion model and analysis of merits and fallacies of simplified adsorption kinetics equations.** *Journal of Hazardous Materials*, v. 367, p. 224–245, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.12.023>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

JUANG, R.-S. *et al.* **Adsorption behavior of reactive dyes from aqueous solutions on chitosan.** *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, v. 70, n. 4, p. 391–399, 1 dez. 1997.

KÄRGER, J. *et al.* **Diffusion in nanoporous materials: fundamental principles, insights and challenges.** *New Journal of Chemistry*, v. 40, n. 5, p. 4027–4048, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C5NJ02836A>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

KLEIN, D. J. *et al.* **PharmGKB summary: isoniazid pathway, pharmacokinetics.** *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 26, n. 9, p. 436-444, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000232>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

KUNDAWALA, A. *et al.* **Chitosan microspheres for controlled delivery of isoniazid: formulation and in vitro evaluation.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 36, n. 6, p. 679-687, 2010.

KYZAS, G. Z. *et al.* **Environmental friendly technology for the removal of pharmaceutical contaminants from wastewaters using modified chitosan adsorbents.** *Chemical Engineering Journal*, v. 222, p. 248-258, 2013.

LAGERGREN, S. **About the theory of so-called adsorption of soluble substances.** *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar*, v. 24, n. 4, p. 1-39, 1898.

LIMA, C. R. M. **Estudos de adsorção de tetraciclina e cromoglicato em partículas de quitosana.** 2013. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

LUCINDA-SILVA, R. M.; EVANGELISTA, R. C. **Microspheres of alginate-chitosan containing isoniazid.** *Journal of Microencapsulation*, v. 20, n. 2, p. 145-152, 2003.

MIYABE, K., & GUIOCHON, G. **Kinetic study of the concentration dependence of the mass transfer rate coefficient in enantiomeric separation on a polymeric imprinted stationary phase.** *Analytical Sciences*, V.16, n.7, p. 719–730, 2000. <https://doi.org/10.2116/ANALSCI.16.719>.

MOHD-SETAPAR, S. H. *et al.* **A review of mixed reverse micelle system for antibiotic recovery.** *Chemical Engineering Communications*, v. 201, n. 12, p. 1664–1685, 11 mar. 2014.

MUDHOO, A. *et al.* **Insights into adsorbent tortuosity across aqueous adsorption systems.** *Particuology*, v. 88, p. 71–88, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2023.08.022>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

PIGNATELLO, J. J.; XING, B. **Mechanisms of Slow Sorption of Organic Chemicals to Natural Particles.** *Environmental Science & Technology*, p. 9-?, 1995.

QIN, H. *et al.* **Preparation and characterization of magnetic Fe₃O₄-chitosan nanoparticles loaded with isoniazid.** *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 381, p. 120-126, 2015.

SAHEED, I. O. *et al.* **Mesoporous chitosan/activated charcoal powder and bead modified in 1-butyl-3-methylimidazolium acetate for the adsorption of acid blue 25 from an aqueous solution.** *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, v. 97, n. 5, p. 1315–1325, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jctb.7027>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

SALIHI, A.; AYDIN, A. **Adsorptive characteristics of isoniazid on powdered activated carbon.** *Journal of Dispersion Science and Technology*, v. 38, n. 3, p. 351–357, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01932691.2016.1174493>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

SALIHI, A.; AYDIN, A. **Fast retention of isoniazid on organobentonite prepared by green chemistry.** *Separation Science and Technology*, v. 54, n. 5, p. 872–880, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01496395.2018.1533796>. Acesso em: 13 Ago. 2025.

SRIVASTAVA, S.; GOYAL, P. **Sorption Isotherms and Kinetics.** In: [S. l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 87-91.

TORRES-ACOSTA, M. A. *et al.* **Economic evaluation of the primary recovery of tetracycline with traditional and novel aqueous two-phase systems.** *Separation and Purification Technology*, v. 203, p. 178–184, 12 set. 2018.

VIEGAS, R. M. C. *et al.* **How do the HSDM and Boyd's model compare for estimating intraparticle diffusion coefficients in adsorption processes.** *Adsorption – Journal of The International Adsorption Society*, v. 20, n. 5, p. 737–746, 25 jun. 2014.

WEBER, W. J.; MORRIS, J. C. **Kinetics of adsorption on carbon from solution.** *Journal of the Sanitary Engineering Division*, v. 89, n. 2, p. 31-60, 1963.

XIA, X. *et al.* **Consistent Approach to Adsorption Thermodynamics on Heterogeneous Surfaces Using Different Empirical Energy Distribution Models.** *Langmuir*, v. 22, n. 19, p. 8063–8070, 9 ago. 2006.

ZHANG, J.-W. *et al.* **Multiple pollutants removal by carbon sphere and layered double hydroxide composites: Adsorption behavior and mechanisms.** *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 10, n. 3, p. 108014, 1 jun. 2022.

6 Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)