

I-026 – COMPARAÇÃO DOS OXIDANTES CLORO E OZÔNIO NA REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO SOLÚVEL EM ÁGUA

Mayara Sakamoto Lopes

Engenheira Ambiental pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). Mestranda em Engenharia Civil e Ambiental pela UNESP.

Tatiane Arissa Tuha

Graduanda em Engenharia Ambiental pela UNESP.

Rodrigo Braga Moruzzi⁽¹⁾

Engenheiro Civil. Professor Adjunto III, UNESP, Campus de Rio Claro.

Ana Carolina Dias de Oliveira

Licenciada em Química pela UFSCar.

Elma Neide Vasconcelos Martins Carrilho

Licenciada em Química pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). Bacharel em Química pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Doutora em Química pela UFSCar.

Endereço⁽¹⁾: Av. 24A, 1515, Bela Vista – Rio Claro – SP – CEP: 13506-900 – Brasil – Tel: (19) 35269339 – email: rmoruzzi@rc.unesp.br

RESUMO

Investigou-se o potencial de remoção do fármaco Ácido Mefenâmico solúvel em água por oxidação com cloro e ozônio, sob pH 7, tempo de oxidação igual a 3 minutos e a diferentes dosagens de oxidante. A eficiência do tratamento foi calculada pela diferença de concentração inicial e final, as quais foram mensuradas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Nas condições investigadas, observa-se que o cloro é mais eficiente que o ozônio apenas quando a dose de oxidante aplicada é inferior a 20 mg/L. Os resultados indicam que ambos os oxidantes possuem potencial para degradar parcialmente o Ácido Mefenâmico, visto que a eficiência do cloro foi inferior a 53% e que a eficiência de remoção por ozônio limita-se a aproximadamente 60%, mesmo com o incremento da dose de oxidante.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Mefenâmico, Oxidação, Ozônio, Cloro.

INTRODUÇÃO

A preocupação acerca do consumo excessivo de fármacos deve-se ao fato de que esses compostos são recalcitrantes e pouco biodegradáveis. Os medicamentos não são completamente metabolizados pelo organismo, sendo que de 50 a 90% da dosagem é excretada inalterada ao efluente (MULROY, 2001; MORUZZI et al., 2014).

Tais poluentes têm sido detectados em solo e em sistemas hídricos (efluentes e águas naturais), desde a década de 90, na ordem de $\mu\text{g/L}$ e ng/L , indicando que, de fato, os métodos convencionais de tratamento de água e esgoto não são eficazes para removê-los (TERNES, 1998; NAKADA et al., 2006; ABDOLMOHAMMAD-ZADEH et al., 2014).

Entretanto, estudos indicam que os fármacos podem ser degradados por oxidação química, visto que, assim, é possível oxidá-los rapidamente em compostos biodegradáveis e menos tóxicos (HUBER et al., 2005; MORUZZI et al., 2014; LOPES, 2015; LOPES et al., 2016). Nesse processo, inúmeros reagentes químicos podem ser utilizados, como por exemplo, cloro, dióxido de cloro, ozônio, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, reagente Fenton, etc..

O cloro pode estar sob a forma de hipoclorito ($E_0 = 0,90 \text{ V}$), ácido hipocloroso ($E_0 = 1,49 \text{ V}$) e gás cloro ($E_0 = 1,36 \text{ V}$), os quais são fortes agentes oxidantes (DI BERNARDO e DANTAS, 2005). As formas em que se apresenta dependem principalmente do pH da solução, sendo que: i) em pH inferior a 2, predomina-se a forma gás cloro, ii) em pH próximo a 5, há predomínio de ácido hipocloroso, responsável pela ação desinfetante e

oxidante do cloro, e iii) em pH superior a 10, predomina-se o hipoclorito (DEGRÉMONT, 1979; MEYER, 1994; ACERO et al., 2010).

O ozônio é um forte agente oxidante ($E_0 = 2,07$ V em meio ácido e $E_0 = 2,80$ V em meio básico), sendo capaz de reagir rapidamente (LEGRINI et al., 1993; LEE e VON GUNTEN, 2010). A oxidação pode ser via ozônio molecular (reação direta, predominante em meio ácido) ou via radical hidroxila (reação indireta, predominante em meio alcalino) (ALMEIDA et al., 2004). Os compostos insaturados e com estruturas aromáticas com doadores de elétrons (p.e. fenol, alquil, metóxi e amina não protonada) são vulneráveis à ozonização, enquanto que receptores de elétrons (p.e. estruturas amidas e grupos carboxílicos) são resistentes (VON GUNTEN, 2003; MAHMOUD e FREIRE, 2007; NAKADA et al., 2007).

Dessa forma, nesse trabalho, avaliou-se a remoção do fármaco Ácido Mefenâmico solúvel presente em água por meio da oxidação via cloro e via ozônio.

ÁCIDO MEFENÂMICO

O Ácido Mefenâmico (MEF) (Figura 1) é um anti-inflamatório não esteroidal, com atividade analgésica e antipirética, indicado em casos de dor muscular, traumática, dentária, dor de cabeça, e de cólica menstrual (CUNHA, 2007; ANTONIO, 2010). Apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco, com peso molecular igual a 241,3 g/mol (DRUGBANK, 2012). É altamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, clorofórmio e éter e solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos (TENHOOR, BAKATSELOU e DRESSMAN, 1991; MARTINDALE, 1993; GENNARO, 2004; GILPIN e ZHOU, 2005); a solubilidade aumenta com a adição de surfactantes, por facilitarem a liberação do fármaco na interface sólido/líquido (PATIL et al., 2010; ULLAH et al., 2014). É composto por ácido benzoico e por dimetilbenzene ligado à amina secundária (grupo alquil doador de elétrons), e, portanto, é reativo com cloro e com ozônio (NAKADA et al., 2007; ACERO et al., 2010).

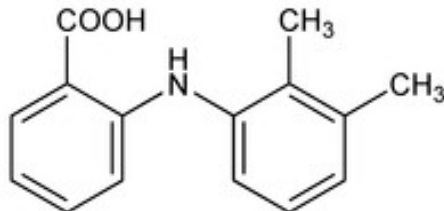


Figura 1: Estrutura molecular do Ácido Mefenâmico ($C_{15}H_{15}NO_2$).

Fonte: The Merck Index (2013).

MATERIAIS E MÉTODOS

Os ensaios foram executados no Laboratório de Geoquímica Ambiental (LAGEA) e no Laboratório de Tratamento e Reúso de Água e Efluentes (LATARE), ambos pertencentes ao Departamento de Planejamento Territorial e Geoprocessamento (DEPLAN), localizado no Instituto de Geociências e Ciências Exatas (IGCE) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), campus Rio Claro.

As análises em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) foram realizadas no Laboratório de Materiais Poliméricos e Biossorbentes, localizado na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus Araras.

PARTE EXPERIMENTAL

Utilizaram-se MEF (98% de pureza) proveniente da empresa *Sigma Life Science* (Estados Unidos); acetona (P.A.), álcool etílico (P.A.) e tiosulfato de sódio da *Labsynth Produtos para Laboratório Ltda.* (Brasil); hipoclorito de sódio (10-12%) do fabricante *Nalgon Equipamentos Científicos Ltda.* (Brasil) e água *Milli-Q* (18,2 MΩ cm) produzida pelo sistema de purificação de água da *Millipore* (Alemanha).

O pH foi ajustado com solução de hidróxido de sódio (1 M) e ácido clorídrico (1 M) e foi mensurado por pHmetro Orion 710 Aplus (*Thermo Electron Corporation*, Estados Unidos). O eletrodo foi calibrado com padrões de alta pureza a pH 4,00 ($4,00 \pm 0,01$ a $25^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$) e 7,00 ($7,00 \pm 0,01$ a $25^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$).

Os ensaios de oxidação com cloro foram precedidos pela determinação do teor de cloro ativo (ABNT, 2005) e pelos cálculos da quantidade de hipoclorito de sódio e de tiosulfato de sódio (LOPES, 2016).

O ozônio foi gerado a partir de oxigênio puro pelo Gerador de Ozônio O&L 1.5 RM (*Ozone & Life*, Brasil), o qual opera com potência nominal variável entre 10 e 60 W. O equipamento foi calibrado de acordo com método iodométrico (LOPES, 2016) com fluxo de oxigênio constante igual a 60 mL/min., sendo que a produção de ozônio correlaciona-se com a potência nominal de acordo com a equação (1).

$$P = 0,006 \cdot P_{ot} \quad \text{equação (1)}$$

Onde: P é a produção de ozônio (g O₃/h) e P_{ot} é a potência nominal (W).

A solução mãe foi preparada a 4 g MEF/L em álcool etílico e acetona P.A. (1:1) e, a partir dessa, a água de estudo foi preparada a 100 mg MEF/L água, com adição de 1% v/v de surfactante (LOPES et al., 2016). Assim, o MEF solubilizado com surfactante será denominado como MEFS.

Utilizou-se equipamento HPLC Dionex Ultimate 3000 (*Thermo Scientific*, Alemanha), previamente calibrado (LOPES et al., 2016), para determinar as concentrações iniciais e remanescentes de MEFS nas amostras.

Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos em função da média aritmética. As concentrações iniciais de MEFS foram determinadas após a filtração da água de estudo em membrana filtrante (0,45 μm). A eficiência foi determinada conforme a equação (2).

$$\epsilon = \frac{C_0 - C}{C_0} \cdot 100 \quad \text{equação (2)}$$

Onde: ε é a eficiência (%), C₀ é a concentração inicial (mg/L) e C é a concentração final (mg/L).

OXIDAÇÃO DO MEFS POR CLORO

A água de estudo permaneceu em repouso durante 72 horas e, então, teve o seu pH ajustado para 7,00 ($7,00 \pm 0,1$). Alíquotas de 50 mL receberam os respectivos volumes de hipoclorito de sódio necessário para atingir as doses de cloro pré-estabelecidas (10,2; 20,4; 29,6; 40,0; 50,0; 60,1 mg Cl₂/L) e, em seguida, foram submetidas à mesa agitadora (145 rpm) durante três minutos. Cessado o tempo de oxidação, as soluções foram imediatamente transferidas para béqueres contendo as respectivas quantidades de tiosulfato de sódio necessário para cessar a reação. As amostras foram filtradas em membrana filtrante (0,45 μm) e armazenadas em *vial* para posterior leitura em HPLC.

OXIDAÇÃO DO MEFS POR OZÔNIO

A água de estudo permaneceu em repouso durante 72 horas e, então, teve o seu pH ajustado para 7,00 ($7,00 \pm 0,1$). Após o ajuste de pH, volumes da água de estudo foram adicionados em *Erlenmeyer*, de modo que a ponta porosa ficasse totalmente imersa na solução, e foram submetidos à ozonização (10,2; 20,4; 29,6; 40,0; 50,0; 60,1; 70,0 mg O₃/L) durante três minutos. As amostras foram filtradas em membrana filtrante (0,45 μm) e armazenadas em *vial* para posterior leitura em HPLC.

RESULTADOS

A relação entre concentração final e inicial de MEFS em função da dose de oxidante está apresentada na Figura 2.

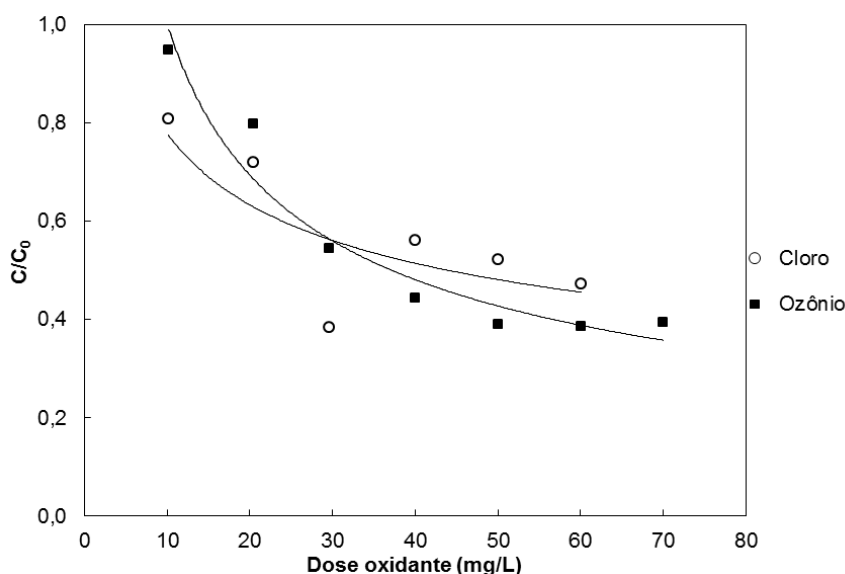


Figura 2: Fração residual (C/C_0) de MEFS em função da dose de oxidante após três minutos de oxidação em pH 7.

Notas: Dados não disponíveis para dose de cloro igual a 70 mg/L. Desvio padrão médio de 0,01 para cloro e de 0,02 para ozônio.

Embora as concentrações de MEFS removidas por cloro e por ozônio tenham sido diferentes, é evidente que a eficiência de cada tratamento está diretamente relacionada à dose de oxidante, conforme a Figura 3.

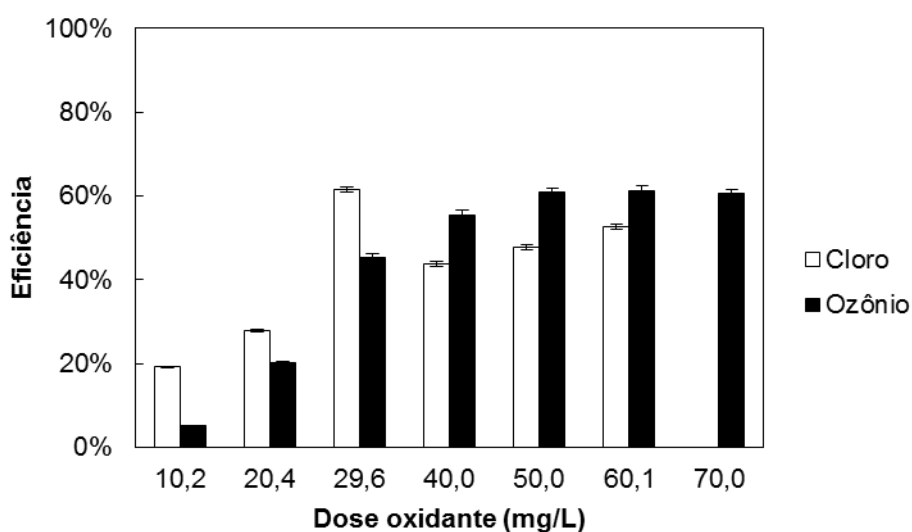


Figura 3: Eficiência de cada tratamento após 3 minutos de oxidação, em função da dosagem de oxidante (pH 7).

Notas: Dados não disponíveis para dose de cloro igual a 70 mg/L. As barras de flutuação representam o desvio padrão das triplicatas.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Conforme os resultados apresentados na Figura 2, para o tempo de oxidação de 3 minutos e pH igual a 7, ocorre um decaimento na concentração residual de MEFS à medida que a dose de oxidante aumenta. Essa tendência só não é verificada na oxidação de MEFS por 30 mg cloro/L; isso pode ter sido causado por variações nas amostras, e, por isso, a discussão de resultados não considerará esse dado em particular.

A relação empírica entre a fração residual (C/C_0) e a dosagem de oxidante seguiu decaimento na forma de potência, tanto para o cloro (Equação 3) como para o ozônio (Equação 4).

$$\frac{C}{C_0} = 1,56 \cdot D^{-0,30} \quad \text{equação (3)}$$

$$\frac{C}{C_0} = 3,39 \cdot D^{-0,53} \quad \text{equação (4)}$$

Onde: C é a concentração final (mg/L), C_0 é a concentração inicial (mg/L) e D é a dose de oxidante (mg/L).

Os valores de R^2 para o decaimento de cloro e ozônio são de 0,51 e 0,94, respectivamente. O baixo valor de R^2 do cloro é justificado pela flutuação experimental referente à oxidação com dose de 29,6 mg Cl_2/L . Por outro lado, o R^2 da equação empírica do ozônio é elevado, sendo, portanto, adequada para explicar o decaimento de MEFS, nas condições específicas desses ensaios.

Na Figura 3, observa-se que em dosagens mais baixas (< 20 mg/L), o cloro remove maiores concentrações de MEFS, quando comparado ao ozônio.

Nas condições investigadas, a remoção do MEFS por meio de oxidação com cloro não atingiu o equilíbrio, visto que há uma tendência de aumento da eficiência com o incremento da concentração inicial de cloro. Por outro lado, no tratamento com ozônio, a remoção de MEFS tende a estabilizar (aproximadamente 60%) a partir da dose de 50 mg O_3/L (Figuras 2 e 3).

Apesar de as condições de estudo serem diferentes às de Nakada et al. (2007) – pH igual a 2, dose de 3 mg O_3/L e tempo de retenção de 27 minutos -, os índices de remoção obtidos no presente estudo (60%) assemelham-se aos obtidos em 3 das 4 amostras analisadas por esses autores (de 54 a 65%).

Nas Figuras 2 e 3, nota-se que a eficiência do tratamento depende diretamente da dose, para ambos os oxidantes. Tal relação entre eficiência de remoção de fármaco e dose de ozônio também foi verificada por Dantas et al. (2007) e por Lopes et al. (2016). Contudo, para a oxidação por cloro, Moruzzi et al. (2014) constataram que a concentração de cloro somente interfere na remoção do MEF quando em meio levemente ácido (pH igual a 5).

Em suma, pode-se afirmar que tanto o cloro como o ozônio mostraram-se promissores para degradar o fármaco investigado. Entretanto, as eficiências inferiores a 60% indicam que maiores tempos de oxidação devem ser investigados, sobretudo para a oxidação via cloro, visto que Lee e Von Gunten (2010) relatam que são necessárias algumas horas de oxidação por cloro para degradar compostos orgânicos dissolvidos.

Vale observar que o MEFS estudado foi obtido a partir da introdução de surfactante a 1% (v/v). Assim, os resultados apresentados devem ser avaliados considerando que o surfactante também exerceu demanda sobre os oxidantes empregados.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o MEFS é degradado parcialmente por cloro e ozônio, com eficiência de 53% e 60%, respectivamente. Observa-se que o ozônio torna-se mais eficiente em dosagens superiores a 20 mg/L, quando comparado ao cloro. Verifica-se que, para um tempo fixo de oxidação, a eficiência de ambos os tratamentos aumenta com a dose de oxidante, mas, no caso do ozônio, esse incremento é limitado à 50 mg O_3/L .

Embora ambos os oxidantes possuam potencial de degradar fármacos residuais presentes em água, os percentuais de remoção obtidos nesse trabalho ainda estão aquém do ideal. É preciso, portanto, conduzir novos estudos – investigando tempos de oxidação superiores, e/ou combinação com outros tratamentos –, de modo a maximizar a degradação desses compostos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq (Proc. 472826/2012-3) pelo financiamento a pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDOLMOHAMMAD-ZADEH, H. et al. Trace analysis of mefenamic acid in human serum and pharmaceutical wastewater samples after pre-concentration with Ni–Al layered double hydroxide nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 4, n. 5, p. 331-338, 2014.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 9425: Hipoclorito de sódio: determinação de cloro ativo – Método Volumétrico. Rio de Janeiro, 2 ed., 2005.
3. ACERO, J. L.; BENITEZ, F. J.; REAL, F. J.; ROLDAN, G. Kinetics of aqueous chlorination of some pharmaceuticals and their elimination from water matrices. *Water Research*, v. 44, n. 4, p. 4158-4170, 2010.
4. ALMEIDA, E. et al. Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 818-824, 2004.
5. ANTONIO, S. G. Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos. Araraquara, 2010. Tese de doutorado – Instituto de Química – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.
6. CUNHA, V. R. R. Intercalação de fármacos com atividade anti-inflamatória (Ácido Mefenâmico e piroxicam) em hidróxido duplo lamelar. São Paulo, 2007. Dissertação de mestrado – Instituto de Química da Universidade de São Paulo – Universidade de São Paulo, 2007.
7. DANTAS, R. F. et al. Bezafibrate removal by means of ozonation: Primary intermediates, kinetics, and toxicity assessment. *Water Research*, Nova Iorque, v. 41, n. 12, p. 2525-2532, 2007.
8. DEGRÉMONT. *Water Treatment Handbook*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1979.
9. DI BERNARDO, L.; DANTAS, A. D. B. Método e Técnicas de Tratamento de Água. 2. ed., v. 2, São Carlos: RiMa, 2005.
10. DRUGBANK. Mefenamic Acid Database Drugbank. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/>>. Acesso em: 23 nov. 2016.
11. GENNARO, A.R.; REMINGTON: *A Ciência e a Prática da Farmácia*, 20. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1415.
12. GILPIN, R. K.; ZHOU, W.. Infrared studies of the thermal conversion of mefenamic acid between polymorphic states. *Vibrational Spectroscopy*, v. 37, n.1, p. 53-59, 2005.
13. HUBER, M. M. et al. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environmental Science and Technology*, v. 39, n. 11, p. 4290-4299, 2005.
14. LEE, Y.; VON GUNTEN, U. Oxidative transformation of micropollutants during municipal wastewater treatment: Comparison of kinetic aspects of selective (chlorine, chlorine dioxide, ferrate and ozone) and non-selective oxidants (hydroxyl radical). *Water Research*, v. 44, p. 555-566, 2010.
15. LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A. M. Photochemical Processes for Water Treatment. *Chemical Reviews*, v. 93, n. 2, p. 671-698, 1993.
16. LOPES, M. S. Remoção do fármaco Ácido Mefenâmico em água via oxidação por cloro e por ozônio. Rio Claro, 2016. Trabalho de conclusão de curso – Instituto de Geociências e Ciências Exatas – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2016.
17. LOPES, M. S.; MORUZZI, R. B.; CONCEIÇÃO, F. T.; OLIVEIRA, A. C. D.; CASTRO, R. Remoção do fármaco Ácido Mefenâmico em água via oxidação por ozônio. Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (Brasil), Part EN: Simpósio Luso-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, n. 17., Jun. 2016.
18. MAHMOUD, A.; FREIRE, R. S.. Métodos emergentes para aumentar a eficiência do ozônio no tratamento de águas contaminadas. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 198-205, 2007.
19. MEYER, S. T.. O Uso de Cloro na Desinfecção de Águas, a Formação de Trihalometanos e os Riscos Potenciais à Saúde Pública. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 99-110, jan./mar. 1994.
20. MORUZZI, R. B. et al. Remoção de Ácido Mefenâmico em água utilizando carvão ativado em pó, lama vermelha e oxidação com cloro. *Química Nova*, v. 37, n. 10, p. 1594-1599, 2014.
21. MULROY, A. Monitoring and analysis of water and wastes. *Water, Environment and Technology*, v. 13, n. 2, p. 32-36, 2001.

22. NAKADA, N. et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Water Research*, v. 40, n. 17, p. 3297-3303, 2006.
23. NAKADA, N. et al. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Research*, v. 41, p. 4373-4382, 2007.
24. PATIL, P. B. et al. Development of dissolution medium for poorly water soluble drug mefenamic acid. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, v. 1, p. 544-549, 2010.
25. TENHOOR, C. N.; BAKATSELOU, V.; DRESSMAN, J. Solubility of Mefenamic Acid Under Simulated Fed – and Fasted-State Conditions. *Pharmaceutical Research*, v. 8, n. 9, p. 1203-1205, 1991.
26. TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, v. 32, n. 11, p. 3245-3260, 1998.
27. THE MERCK INDEX ONLINE. Mefenamic Acid. 2013. Disponível em: <<https://www.rsc.org/Merck-Index/>>. Acesso em: 22 nov. 2016.
28. ULLAH, I.; BALOCH, M. K.; ULLAH, I.; MUSTAQEEM, M. Enhancement in aqueous solubility of Mefenamic Acid using micellar solutions of various surfactants. *Journal of Solution Chemistry*, v. 43, n. 8, p. 1360-1373, 2014.
29. VON GUNTEN, U. Ozonation of drinking water: Part I. Oxidation kinetics and product formation. *Water Research*, v. 37, p. 1443-1467, 2003.