

Trabalho de Formatura

Curso de Graduação em Engenharia Ambiental

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO OZÔNIO E DO CLORO NA REMOÇÃO DO  
FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO SOLÚVEL EM ÁGUA

Tatiane Arissa Tuha

Prof. Dr. Rodrigo Braga Moruzzi

Rio Claro (SP)

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
Instituto de Geociências e Ciências Exatas  
Câmpus de Rio Claro

TATIANE ARISSA TUHA

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO OZÔNIO E DO CLORO NA  
REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO SOLÚVEL EM ÁGUA

Trabalho de Formatura apresentado ao Instituto de Geociências e Ciências Exatas - Câmpus de Rio Claro, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do grau de Engenheiro Ambiental.

Rio Claro – SP

2017

551.48 Tuha, Tatiane Arissa  
T915a Avaliação do desempenho do ozônio e do cloro na  
remoção do fármaco ácido mefenâmico solúvel em água /  
Tatiane Arissa Tuha. - Rio Claro, 2017  
66 f. : il., figs., gráfs., tabs., fots.

Trabalho de conclusão de curso (Engenharia Ambiental) -  
Universidade Estadual Paulista, Instituto de Geociências e  
Ciências Exatas

Orientador: Rodrigo Braga Moruzzi

1. Hidrologia. 2. Tratamento de água - Remoção de  
fármaco. 3. Ácido mefenâmico. 4. Cloro. 5. Ozônio. 6.  
Oxidação. I. Título.

TATIANE ARISSA TUHA

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO OZÔNIO E DO CLORO NA  
REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO SOLÚVEL  
EM ÁGUA

Trabalho de Formatura apresentado ao Instituto de  
Geociências e Ciências Exatas - Câmpus de Rio  
Claro, da Universidade Estadual Paulista Júlio de  
Mesquita Filho, para obtenção do grau de  
Engenheiro Ambiental.

Comissão Examinadora

Rodrigo Braga Moruzzi (orientador)  
Fabiano Tomazini da Conceição  
Mayara Sakamoto Lopes

Rio Claro, 11 de Outubro de 2017.

Assinatura do(a) aluno(a)assinatura do(a) orientador(a)

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus as oportunidades que tive na vida.

Agradeço ao CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico todo o apoio financeiro recebido ao longo da minha graduação.

Agradeço ao Prof. Rodrigo Moruzzi a orientação e contribuição ao longo da pesquisa

Agradeço a Mayara, Carol, Rafaela e Jorti toda a ajuda e colaboração ao longo da pesquisa.

Agradeço a Prof. Elma e Prof. Fabiano o apoio e contribuição com o uso de seus laboratórios.

Agradeço ao Leonardo, o apoio e a ajuda ao longo dos últimos anos.

E por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a minha família e amigos o apoio e motivação que sempre me deram.

## RESUMO

A contaminação do meio ambiente por compostos farmacêuticos tem se tornado motivo de preocupação, devido aos impactos negativos que podem causar em humanos, e em organismos aquáticos e terrestres. Diferentes opções de tratamento de águas para a remoção desse tipo de poluente são de grande interesse, dado que tratamentos convencionais empregados em estações de tratamento de esgoto (ETEs) não são eficientes, e que existem relatos de detecção de substâncias farmacêuticas em diferentes fontes, como esgotos, efluentes de ETEs, águas superficiais e subterrâneas, e inclusive água de abastecimento. Por essas razões, esse trabalho avalia o desempenho da oxidação via ozônio e cloro na remoção do fármaco ácido mefenâmico solúvel (MEFS) em água. Antes foi necessário investigar o uso dos surfactantes Tween 80, Extran e detergente comum na concentração de 1% (v/v) para o aumentar a solubilidade do ácido mefenâmico em água, sendo escolhido a adição do surfactante Extran 1% (v/v) nas amostras. Então, foram realizados ensaios de oxidação em escala de bancada, testando diferentes doses de ozônio (8,17 mg/L; 10,21 mg/L; 20,42 mg/L; 29,61 mg/L; 40,03 mg/L; 50,04 mg/L; 60,05 mg/L e 70,00 mg/L) e cloro (10,21 mg/L; 20,42 mg/L; 29,61 mg/L; 40,03 mg/L; 50,04 mg/L e 60,05 mg/L), com tempo de oxidação de três minutos e pH neutro. As análises de quantificação do fármaco foram realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os resultados mostram que a eficiência de remoção cresce com o aumento da dose de oxidante aplicada. Porém, nas doses mais altas (40,03 mg/L; 50,04 mg/L; 60,05 mg/L para ambos, e 70,00 mg/L para o ozônio) a eficiência é limitada e tende a estabilizar, em torno 60% para o ozônio e cerca de 46% para o cloro, possivelmente por causa da adição do surfactante Extran 1% (v/v). Em conclusão, ambos os tratamentos mostraram potencial para a remoção do MEFS e os resultados obtidos revelam maior eficiência de remoção pelo ozônio.

**Palavras-chave:** ácido mefenâmico, cloro, ozônio, oxidação.

## ABSTRACT

The contamination of the environment by pharmaceutical compounds has become a great concern due to the negative impacts they can possibly cause to humans, or to aquatic and terrestrial organisms. Different options of water treatments to remove this variety of pollutant are a matter of interest, given that conventional treatments used in wastewater treatment plants (WTP) are not efficient, and the detection of pharmaceutical substances have been reported in several aqueous matrices, such as sewage, effluents from WTP, surface and groundwater, and even tap water. For these reasons, this study evaluates the oxidation performance by ozone and chlorine in the removal of soluble mefenamic acid (MEFS) in water. Previously, it was necessary to investigate the use of surfactants (Tween 80, Extran and common detergent) in the concentration of 1% (v/v) to increase the solubility of mefenamic acid in water, being chosen the addition of Extran 1% (v/v) surfactant in samples. Then, oxidation experiments were carried out in bench scale, testing different doses of ozone (8,17 mg/L; 10,21 mg/L; 20,42 mg/L; 29,61 mg/L; 40,03 mg/L; 50,04 mg/L; 60,05 mg/L and 70,00 mg/L) and chlorine (10,21 mg/L; 20,42 mg/L; 29,61 mg/L; 40,03 mg/L; 50,04 mg/L and 60,05 mg/L), with oxidation time of three minutes and neutral pH.. The quantification analysis of the drug were conducted by high performance liquid chromatography (HPLC). The results shows that the removal efficiency is increased along with the increment of the applied dose of oxidant. However, in higher doses (40,03 mg/L; 50,04 mg/L; 60,05 mg/L for both, and 70,00 mg/L for ozone) the efficiency is limited and tends to plateau, near 60% for ozone and close to 46% for chlorine, possibly because of the addition of the surfactant Extran 1% (v/v). In conclusion, both treatments showed removal potential of MEFS and the results shows a higher efficiency by ozone.

Keywords: mefenamic acid, chlorine, ozone, oxidation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: POSSÍVEIS MEIOS DE ENTRADA DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE .....	12
FIGURA 2: ÁCIDO MEFENÂMICO .....	17
FIGURA 3: TIPOS DE CROMATOGRAFIA.....	19
FIGURA 4: EQUIPAMENTO DE HPLC .....	19
FIGURA 5: DISTRIBUIÇÃO RELATIVA DAS ESPÉCIES DE CLORO PREDOMINANTES EM MEIO AQUOSO, EM FUNÇÃO DO PH.....	23
FIGURA 6: APARELHO GERADOR DE OZÔNIO.....	26
FIGURA 7: ILUSTRAÇÃO DAS ETAPAS DA TITULAÇÃO. ....	29
FIGURA 8: APARELHO DE HPLC DO LABMPB. ....	30
FIGURA 9: ÁGUA DE ESTUDO (100 mg MEF/L) E O ESTUDO DE SOLUBILIDADE.....	33
FIGURA 10: GRÁFICO DA PRODUÇÃO PARCIAL DE OZÔNIO NA COLUNA DE OZONIZAÇÃO (g O <sub>3</sub> /h).....	43
FIGURA 11: CURVA DE CALIBRAÇÃO DO HPLC PARA LEITURAS DO MEF. ....	45
FIGURA 12: CURVA DE AFERIÇÃO DO HPLC DIONEX ULTIMATE 3000.....	46
FIGURA 13: GRÁFICO REPRESENTANDO AS EFICIÊNCIAS DO TRATAMENTO COM OZÔNIO. ....	50
FIGURA 14: FRAÇÃO RESIDUAL DO MEFS APÓS TRATAMENTO COM OZÔNIO.....	51
FIGURA 15: GRÁFICOS DA EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO COM CLORO.....	55
FIGURA 16: FRAÇÃO RESIDUAL DO MEFS APÓS TRATAMENTO COM CLORO.....	56
FIGURA 17: GRÁFICO DA COMPARAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS OXIDANTES OZÔNIO E CLORO.....	57

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CONDIÇÕES DOS ENSAIOS DOS BRANCOS DO OZÔNIO. ....	34
TABELA 2: CONDIÇÕES DOS ENSAIOS DE OXIDAÇÃO VIA OZÔNIO. ....	35
TABELA 3: CONDIÇÕES DOS ENSAIOS DOS BRANCOS DO CLORO. ....	40
TABELA 4: CONDIÇÕES DOS ENSAIOS DE OXIDAÇÃO VIA CLORO. ....	41
TABELA 5: PRODUÇÃO DE OZÔNIO (g O <sub>3</sub> /h).....	42
TABELA 6: DOSE PARCIAL DE OZÔNIO NA COLUNA DE OZONIZAÇÃO (mg O <sub>3</sub> /L).....	43
TABELA 7: RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO DO HPLC. ....	44
TABELA 8: RESULTADOS DA AFERIÇÃO DO EQUIPAMENTO HPLC.....	45
TABELA 9: RESULTADOS DO TESTE DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO MEFENÂMICO.....	47
TABELA 10: RESULTADOS DOS BRANCOS DO OZÔNIO.....	48
TABELA 11: RESULTADOS DO ENSAIO DE REMOÇÃO POR OZÔNIO.....	49
TABELA 12: RESULTADOS DO TRATAMENTO DE OXIDAÇÃO VIA CLORO. ....	54
TABELA 13: RESULTADOS DAS EFICIÊNCIAS DOS TRATAMENTOS COM OZÔNIO E CLORO.....	56

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatório não esteroide
CG	Cromatografia Gasosa
ES	Espectrometria de Massa
ETA	Estaco de Tratamento de gua
ETEs	Estaces de Tratamento de Esgoto
HPLC	Cromatografia Líquida De Alta Eficiência
IUPAC	Uno Internacional da Química Pura e Aplicada
LabMPB	Laboratório de Materiais Poliméricos e Biossorvente
POAs	Processos Oxidativos Avançados
MEF	cido Mefenâmico
MEFS	cido Mefenâmico Solúvel
UFSCAR	Universidade Federal de São Carlos
UNESP	Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. OBJETIVOS .....	11
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
Fármacos no meio ambiente.....	12
Ácido mefenâmico.....	15
Solubilidade do ácido mefenâmico .....	16
Detecção do ácido mefenâmico.....	18
Cromatografia líquida de alta eficiência.....	18
Oxidação por ozônio.....	20
Oxidação por cloro .....	22
4. METODOLOGIA .....	26
4.1. Calibração do aparelho gerador de ozônio .....	26
4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).....	30
4.3 Ácido mefenâmico.....	32
4.4 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio .....	33
4.5 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro.....	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	42
5.1. Calibração do gerador de ozônio.....	42
5.2 Cromatografia Líquida e Alta Eficiência (HPLC).....	43
5.3 Ácido mefenâmico.....	46
5.4 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio .....	48
5.5 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro.....	51
6. CONCLUSÃO .....	58
7. REFERÊNCIAS.....	60

## 1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da produção e consumo de medicamentos, os resíduos da indústria farmacêutica estão se tornando um problema ambiental de maior destaque a cada dia. A contaminação de águas e solos por remanescentes de fármacos podem trazer consequências negativas para a saúde humana e para outros organismos, mesmo em concentrações muito baixas (MORUZZI et al, 2014; BILA; DEZOTTI, 2003).

O ácido mefenâmico (MEF) é um fármaco anti-inflamatório não esteroide, de ação analgésica e antipirética. É usado no tratamento de artrite reumatoide, osteoartrite, dismenorreia, dores leves a moderadas, inflamação e febre (PRAJAPATI; RAJ, 2012). Tem como nome comercial Ponstan®, e está entre os anti-inflamatórios mais vendidos no Brasil (BULHOES et al, 2011; LOPES, 2016).

O organismo humano não metaboliza completamente esse e outros fármacos, e por consequência, o efluente doméstico pode ser uma das vias de entrada desse tipo de poluente em sistemas hídricos, além dos resíduos gerados pela própria indústria farmacêutica (MORUZZI et al, 2014). E processos convencionais de tratamento não removem eficientemente esse fármaco, e ele pode ser encontrado em níveis detectáveis em efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETEs) (ABDOLMOHAMMAD-ZADEH et al., 2014).

O interesse em tratamentos eficientes para remoção de compostos farmacêuticos é crescente. Os processos oxidativos avançados (POA), especialmente a ozonização, têm tido sua eficiência de remoção para fármacos bastante estudada (NAKADA et al, 2007, LOPES, 2016; SNYDER et al., 2006; ESPLUGAS et al., 2007). Esse tipo de oxidação avançada tem em comum a produção de radicais livres hidroxilas ( $\text{OH}^\cdot$ ), que reagem de maneira rápida e indiscriminada com moléculas orgânicas, dando início aos processos de degradação (BRITTO; RANGEL, 2008).

Outra promissora alternativa é a cloração, um dos possíveis processo de oxidação química, que tem mostrado resultados positivos na degradação do MEF. Algumas de suas vantagens são o baixo custo e a já ampla utilização em etapas de desinfecção (MORUZZI et al., 2014; LOPES, 2016; LIMA, 2014).

Dessa maneira, pretende-se avaliar a remoção do ácido mefenâmico solúvel, por meio de tratamentos de oxidação via ozônio e cloro. Com diferente doses dos oxidantes, tempo de oxidação e pH.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo desse trabalho é avaliar o desempenho do ozônio e do cloro na remoção de ácido mefenâmico solúvel (MEFS) em água.

Com essa finalidade, os objetivos específicos são as realizações das seguintes etapas:

- Calibração do aparelho gerador de ozônio
- Teste de solubilização do ácido mefenâmico
- Determinação das condições de oxidação por ozônio e cloro.
- Ensaio de remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio
- Ensaio de remoção de ácido mefenâmico por oxidação via cloro

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

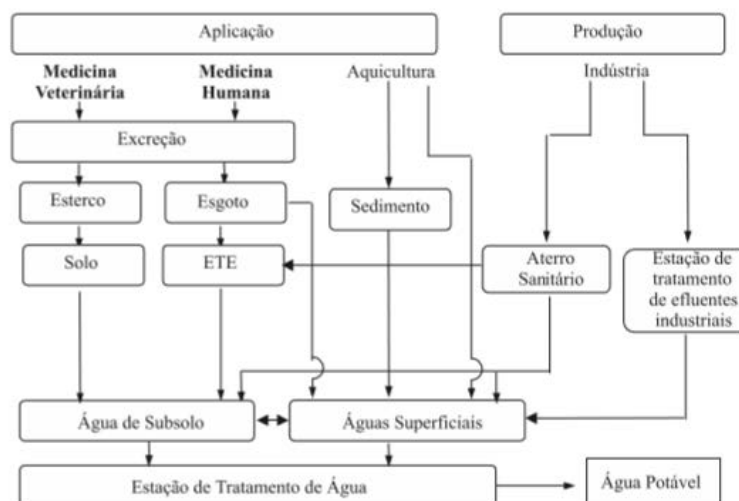
#### Fármacos no meio ambiente

O avanço tecnológico, assim como o crescimento da população mundial, contribuíram para o aumento da produção de indústrias química-farmacêuticas, e conseqüentemente, o aumento da geração de seus resíduos. A produção desse setor abrange uma larga quantidade e categorias de medicamentos, como anti-inflamatórios, analgésicos, antipiréticos, antibióticos, antidepressivos, hormônios, anticoncepcionais, e assim por diante (LIMA, 2014; LOPES, 2016).

Segundo informações divulgadas pela Interfarma no seu guia anual de 2017, é esperado que o gasto mundial em medicamentos alcance US\$1,5 trilhão em 2021. Também é previsto que o Brasil, atualmente ocupando a 8º posição, suba para a 5º no mercado mundial em 2021. Em relação ao mercado interno, o crescimento da indústria farmacêutica brasileira foi de 13,1% em 2016, com faturamento de R\$85,35 bilhões. Dentro desse faturamento, a categoria de medicamentos que liderou foi de ‘analgésicos não narcóticos antipiréticos’, com valor em torno de R\$3,82 bilhões equivalente a 4,5% do total, seguido pelos ‘antidepressivos e estabilizadores do humor’ com R\$3.45 bilhões (CFF, 2017; G1, 2017).

A preocupação acerca dos resíduos da indústria farmacêutica se tornou um problema e vem ganhando cada vez mais atenção devido ao potencial risco para o meio ambiente, e saúde humana e animal. Alguns dos principais e mais relatados sítios de ocorrência de fármacos na natureza são as águas superficiais e subterrâneas, e o solo. (BILA; DEZOTTI, 2003; GIL; MATHIAS, 2007). Algumas das possíveis formas de contaminação são apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Possíveis meios de entrada de fármacos no meio ambiente



Fonte: Billa e Dezotti, 2003.

Com o propósito de assegurar as funções terapêuticas, os medicamentos são desenvolvidos para serem persistentes. Quando consumidos pelos organismos sofrem reações metabólicas, e entre 50% a 90% são excretados pela urina ou fezes, sendo então lançados em esgotos, que muitas vezes são diretamente lançados em corpos de água (BILA; DEZOTTI, 2003; FALQUETO et al, 2010; LOPES, 2016).

Mesmo quando chegam a estações de tratamento de esgoto (ETEs), os tratamentos convencionais não são completamente efetivos na remoção desses fármacos, continuando presente nos efluentes das estações, e então chegando em rios, córregos, aquíferos, e eventualmente até oceanos (LIMA, 2014; NAIR, 2012; GIL; MATHIAS, 2007).

A própria indústria farmacêutica é grande geradora de resíduos em sua produção, logo é outro principal potencial meio de entrada de fármacos em águas, com seus efluentes. E o descarte em aterro sanitário pode levar a contaminação do solo, e posteriormente alcançar o lençol freático (BILA; DEZOTTI, 2003).

A utilização de lodo vindo de ETEs na agricultura, ou o uso de esterco na fertilização de solos são outros possíveis caminhos dos fármacos para solos e águas. Além disso, práticas utilizadas na pecuária, avicultura, suinocultura e na aquicultura de adição de antibióticos na alimentação dos animais também podem contribuir para o problema. O caso da criação de peixes já levou a detecção de antibióticos, como cloranfenicol e o oxitetraciclina, até em sedimentos marinhos (BILA; DEZOTTI, 2003).

Diversos fatores influenciam a concentração dos resíduos farmacêuticos. Em águas superficiais, por exemplo, podem ser citados a quantidade de fármacos consumidos na área de influência de uma bacia, a fração inalterada ou metabolizada excretada pelos organismos, a eficiência de remoção ou degradação dos compostos nas ETEs, o volume de água no corpo receptor, e a remoção ou degradação natural no meio ambiente (LAAK et al, 2010; LIMA, 2014).

Autores de diferentes partes do mundo, como Alemanha, Reino Unido, Canadá, Brasil, Japão, Estados Unidos e entre outros, relatam a detecção de fármacos em efluentes de ETE, águas superficiais e subterrâneas, e até em água de abastecimento (TERNES, 1998; HERBERER, 2002; TERNES et al, 1999; ASHTON; HILTON; THOMAS, 2004; NAKADA, 2006; GARRISON et al. apud NIKOLAOU, 2007; MERIC; FATTA, 2007; KOLPIN et al, 2002).

As concentrações encontradas geralmente são na ordem de  $\mu\text{g/L}$  ou  $\text{ng/L}$ , mas podem gerar consequências negativas para humanos, espécies aquáticas e terrestres. Ainda não é completa a

compreensão sobre questões como fontes, condições de dispersão e o comportamento desses fármacos no meio ambiente, ou sobre todos os organismos que podem ser afetados e intensidade de danos. Contudo, alguns estudos já foram realizados, contribuindo para o aumento do conhecimento na área, e os principais resultados estão relacionados a presença de drogas em recursos hídricos (LOPES, 2016; BILA; DEZOTTI, 2003; TERNES et al, 1999; BILA; DEZOTTI, 2007). De acordo com a pesquisa feita por Santos et al. (2010), revisando artigos publicados, as classes de medicamentos que predominaram os estudos foram os antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, ou NSAID da sigla em inglês *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*).

As concentrações baixas de antibióticos no ambiente talvez possam até favorecer o crescimento de bactérias resistentes, segundo autores (JORGENSEN et al. apud BILA; DEZOTTI, 2003). Em um estudo realizado por Miranda e Castillo (1998) concluiu-se que bactérias *Aeromonas* com resistência a antibióticos e metais pesados são facilmente encontrados em diversas fontes de água no Chile, representando um potencial risco a saúde pública. Algumas espécies de *Aeromonas* são associadas a doenças em humanos, e a Organização Mundial de Saúde (OMS) as classificam como patógenos veiculados por água e alimentos contaminados. Além disso, esse gênero de bactérias representa risco de doenças para espécies de peixes, que pode se associar ao problema de crescente uso de antibióticos na aquicultura, contribuindo para o aumento de bactérias resistentes (HIRSCH et al, 2006).

Outro exemplo de estudo relacionado a resistência de bactérias foi feito na parte rural estado de Virginia Ocidental, nos Estados Unidos. Mckeon, Calabrese e Bissonnette (1995) examinaram a resistência a 16 tipos de antibióticos de mais de 250 bactérias coliforme e não coliforme isoladas de amostras de águas subterrâneas. Seus resultados mostram que todas as bactérias não coliforme e 87% das coliformes foram resistentes a pelo menos um antibiótico, e que aproximadamente 95% das não coliformes e 60% das coliformes apresentaram resistência múltipla antibiótica, ou seja, resistência a mais de um antibiótico. E como a água subterrânea é comumente usada para abastecimento na região, sem tratamento, esses resultados podem ter grande implicância na saúde pública.

Os AINEs são ácidos fracos que atuam na inibição de uma ou ambas formas de enzimas ciclooxigenase, COX-1 e COX-2, que estão relacionadas a síntese de ácido araquidônico em diferentes prostaglandinas, essa última envolvida no processo da inflamação e na sensibilidade de dor central e periférica (SANTOS et al, 2010; SILVA; SILVA, 2012). Peixes podem ser potenciais

alvos de contaminação no ambiente aquático por esse tipo de medicamento, pois uma enzima ciclooxigenase similar a COX-2 de humanos foi identificada neles. Além disso, as prostaglandinas desempenham importante função na síntese, e inibição da síntese, de casca de ovos de aves, de forma que foi observado o afinamento de cascas (SANTOS et al, 2010).

O diclofenaco apresentou a natureza tóxica mais intensa entre os AINEs, com efeitos sendo observados em concentrações abaixo de 100 mg/L. Em um estudo de toxicidade realizado em trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), foi evidenciado alterações citológicas no fígado, rins e brânquias depois de 28 dias de exposição a apenas 1 µg/L de diclofenaco, e para uma concentração de 5 µg/L lesões renais foram evidentes, assim como bioacumulação do fármaco no fígado, rins, brânquias e músculos. Danos citológicos parecidos foram obtidos na truta marrom (*Salmo trutta f. Fario*), além de redução nos valores de hematócritos, após 21 dias de exposição a 0,5 µg/L de diclofenaco (SANTOS et al, 2010).

### **Ácido mefenâmico**

O ácido mefenâmico (MEF) é um anti-inflamatório não esteroide, de ação analgésica e antipirética. Ele trabalha inibindo a produção de prostaglandinas, substância relacionada a inflamação, consequentemente reduzindo-a, e também reduzindo ou até extinguindo dores e febre (LABORATÓRIOS PFIZER LTDA, 2014).

No mundo, é vendido comumente pelos nomes comerciais Ponstan® e Ponstel®, sendo também encontrado no Brasil como Pontin ou Ponsdril. Logo depois de seu lançamento para uso público, em 1963, se tornou um dos fármacos mais prescritos. Nos anos 90, foi apontado entre os três AINEs mais prescritos. E embora seu número de receitas tenha caído na última década, talvez pela existência de novos remédios similares, o seu uso ainda é presente mundialmente. (ANVISA, 2016; CIMOLAI, 2013).

No Brasil, está entre os anti-inflamatórios mais comercializados. Por exemplo, em uma pesquisa realizada durante 6 meses em uma drogaria de Itaocara, no Rio de Janeiro, o ácido mefenâmico foi o segundo anti-inflamatório mais vendido, com 1333 dispensações (20,96%) de 6359 formulações com apenas um princípio ativo (SILVA; SILVA, 2012; BULHOES, 2011).

Geralmente a via de administração desse medicamento é oral, de uso adulto e pediátrico para maiores de 14 anos. É indicado para o alívio de sintomas de artrite reumatoide, osteoartrite; dores musculares, traumáticas e dentárias; dores de cabeça de diferentes origens; dores após

operação ou parto; dismenorréia primária; menorragia por causas disfuncionais ou pelo uso de DIU; e síndrome pré-menstrual (LABORATÓRIOS PFIZER LTDA., 2016; SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA., 2015; BULHOES, 2011).

Predominantemente para todos esses problemas, a dose recomendada para tratamento é de 500 mg, três vezes ao dia. Estima-se que após a ingestão de uma única dose, entre 52 a 67% da dose é recuperada na urina, de forma inalterada ou na forma de um de seus dois metabólitos. E a partir do terceiro dia de tratamento, entre 20 a 25% da dose é eliminada nas fezes, principalmente na forma de metabólito II não-conjugado (LABORATÓRIOS PFIZER LTDA., 2016; SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA., 2015). Assim, considerando a menor porcentagem de 52% na urina, uma única pessoa eliminaria cerca de 780 mg do fármaco em um dia, quando tomado as três doses recomendada.

Diversos estudos têm relatado a detecção de ácido mefenâmico em efluentes de estações de tratamento de esgoto, ou até em águas superficiais (ABDOLMOHAMMAD-ZADEH et al, 2014). Por exemplo, no Reino Unido podemos citar os estudos de Hilton e Thomas (2003), Ashton et al. (2004) e Roberts e Thomas (2005). No Japão, Nakada et al. 2006 e Nakada et al. (2008). Na China, Zhao et al. (2010). Na Coreia do Sul, Kim et al.<sup>a</sup> (2009). Na Espanha, Bueno et al. (2007). E na Suíça, Tauxe-wuersch et al. (2005).

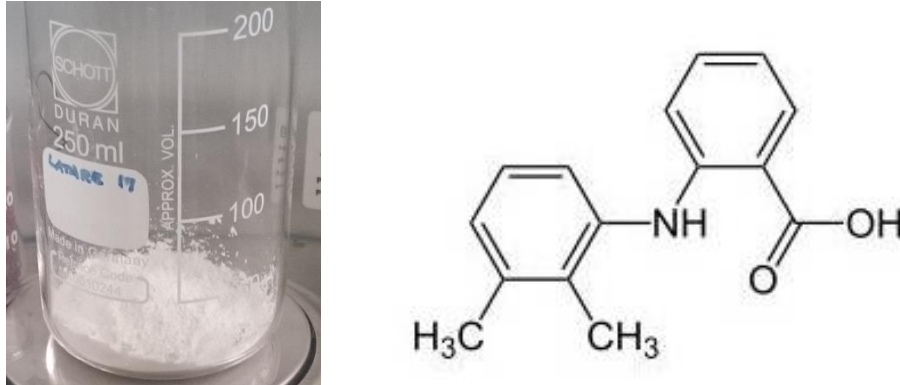
Ainda é difícil determinar a extensão de impactos que esse fármaco no meio ambiente pode causar. Em 2005, Tauxe-wuersch et al. (2005) relatou não ter encontrado dados de ecotoxicidade na literatura, mas por meio de estimativas teóricas fez sua análise de risco ambiental, e entre as cinco drogas analisadas (MEF, ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco e o ácido clofibrico), o MEF apresentou o maior risco para o ambiente aquático. Quatro anos depois, foi apresentado o trabalho de Kim et al.<sup>b</sup> (2009), que publicou o resultado de um teste de toxicidade aguda realizado com o crustáceo de água doce *Thamanocephalus platyuru* e o peixe da espécie *Oryzias latipes* determinando que suas doses letais mediana (LC<sub>50</sub>) eram 3,95 mg/L (24h) e 8,04mg/L (96h), respectivamente, para o ácido mefenâmico, contribuindo um pouco para o assunto mas ainda sendo necessário mais estudos.

### **Solubilidade do ácido mefenâmico**

Pela nomenclatura IUPAC (União Internacional da Química Pura e Aplicada, da sigla em inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) o ácido mefenâmico é denominado

ácido 2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzóico. Sua forma física é em pó cristalino branco, sua forma molecular é  $C_{15}H_{15}NO_2$ , representadas na Figura 2 (TUPAM EDITORES SA, 2016).

Figura 2: Ácido mefenâmico



Fonte: A autora; Tupam Editores SA, 2016.

O MEF tem massa molar de 241,29 g/mol e temperatura de fusão entre 230 a 231°C. Sua meia vida é de duas horas, sua constante de acidez ( $K_a$ ) é  $7,94 \times 10^{-5}$  e o valor de seu  $pK_a$  é 4,2. E a hidrofobicidade do fármaco é relativamente alta, com coeficiente de partição octanol-água ( $K_{ow}$ ) de 5,12 (TUPAM EDITORES SA, 2016; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2003; LOPES, 2016; DRUGBANK, 2017; NAKADA et al, 2008).

Diferentes solubilidades do MEF em água são citados na literatura, sendo bem comum referências baseadas em Drugbank (2017) com o valor de 20 mg/L em 37°C. Porém, por exemplo, Sriamornsak et al. (2015) disse ser 0,04 mg/ml (= 40 mg/L), enquanto em Swathi et al. (2011) relatou ser 0,2088 mg/ml ( $\approx 209$  mg/L). Fatores como temperatura e pH influenciam os valores, podendo servir de justificativa nessas variações. O consenso é que a solubilidade do fármaco em água é baixa.

Essa insolubilidade do ácido mefenâmico em água, resultou na exploração de opções para aumentar a solubilidade do fármaco. O uso de surfactantes foi uma das alternativas encontradas e apresentou resultados positivos. Swathi et al. (2011) observou um aumento de 1,78 vezes com o uso do surfactante Tween 80 (10%), subindo para 0,3712 mg/ml. E Ullah et al. (2014) observou que a solubilidade do fármaco aumentou conforme o aumento na concentração (0 a 20 mmol/L a 25°C) do surfactante, independentemente de seu tipo; e entre os surfactantes não iônicos testados o aumento na solubilidade seguiu essa ordem: Tween 80 > Tween 60 > Tween 40 > Tween 20.

### **Deteccção do ácido mefenâmico**

Variados métodos analíticos para a determinação de compostos farmacêuticos em amostras de origem biológica, como sangue e urina, na ordem de  $\mu\text{g/L}$ , já foram validados. Sendo principalmente realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia gasosa com espectrometria de massa (CG/EM) ou cromatografia gasosa com detector por ionização em chamas (CG/FID, da sigla em inglês *flame ionization detector*) (TERNES et al., 2001).

Embora a deteção de fármacos para estudos ambientais seja dificultada pelo fato de suas concentrações serem geralmente nas unidades de  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ , algumas alterações nas técnicas já empregadas podem ser suficientes para possibilitar o seu uso para matrizes ambientais. O desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de fármacos residuais é principalmente relatado para amostras em águas, frequentemente sendo aplicadas a cromatografia líquida de alta eficiência ou a cromatografia gasosa, acopladas a um ou dois espectrômetros de massa, em siglas HPLC/EM, HPLC/EM/EM, CG/EM ou CG/EM/EM. Sendo que a função da espectrometria de massa é garantir a identificação das substâncias em análise (BILA; DEZOTTI, 2003).

Especificamente em relação a deteção do MEF, podemos citar a publicação de Al-Qaim et al. (2014) que mostrou o desenvolvimento e validação de um método de ensaio analítico com HPLC para esse fármaco. E a otimização de parâmetros como a fase móvel, fluxo, volume de injeção e comprimento de onda foram obtidos por análise estatística. Além desse exemplo, Prajapati e Raj (2012) também desenvolveram e validaram um método analítico com HPLC, mas para a deteção simultânea de MEF e cloridrato de diciclomina.

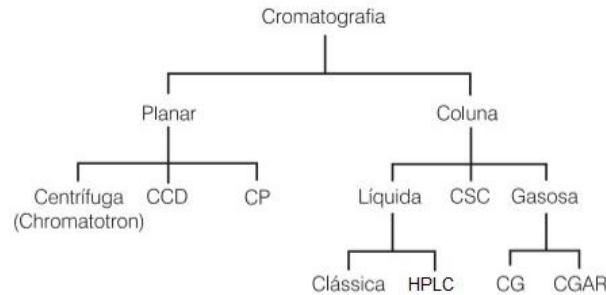
Diferentes autores também evidenciam a validez da HPLC na deteção do MEF, como nos estudos de Mudalip et al. (2013) sobre a solubilidade do MEF em diferentes solventes, Sriamornsak et al. (2015) sobre o aumento da dissolução do MEF, Hilton e Thomas (2003) e Ashton et al. (2004) sobre a deteção de fármacos (incluindo MEF) em efluentes e corpos hídricos. Dos quais, utilizaram a cromatografia líquida de alta eficiência entre seus métodos analíticos.

### **Cromatografia líquida de alta eficiência**

A separação de componentes em uma amostra pode ser feita pelo método físico-químico de cromatografia. E o seu fundamento está na migração diferenciada dos compostos, que acontece graças as diferentes interações com as duas fases imiscíveis, a móvel e a estacionária. As diversas

combinações possíveis entre as fases torna essa técnica muito versátil e com ampla gama de aplicações. Critérios variados influenciam na classificação da cromatografia, um resumo dos diferentes tipos é apresentado na Figura 3 (DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998).

Figura 3: Tipos de cromatografia.

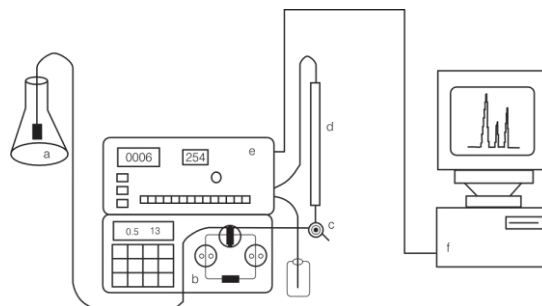


Fonte: adaptado de Degani et al., 1998.

Como explicado em Degani, Cass e Vieira (1998), a primeira divisão é relacionada a forma física do sistema, que pode ser planar ou em coluna. Quando planar, a cromatografia pode ser por centrifugação (Chromatotron), em camada delgada (CCD) ou em papel (CP). Quando em coluna, a escolha da fase móvel determina outra divisão, denominadas cromatografia líquida, gasosa ou supercrítica (CSC), a última com uso de vapor pressurizado. Entre as gasosas, a diferença está nas colunas, na de alta resolução (CGAR) elas são capilares e a fase estacionária é um filme depositado nela, já na cromatografia gasosa (CG) o diâmetro é maior e empacotadas com a fase estacionária. E por último a importante divisão das cromatografias líquidas, na clássica (CLC) a fase móvel é arrastada pelo interior da coluna apenas pela gravidade, enquanto na de alta eficiência (HPLC) a fase estacionária tem partículas menores causando a necessidade de uma bomba de alta pressão para eluição da fase móvel.

Um equipamento típico de HPLC é representado na Figura 4.

Figura 4: Equipamento de HPLC. a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector e f) registrador.



Fonte: Degani, Cass E Vieira, 1998.

Na cromatografia líquida de alta eficiência, a fase estacionária é referente a coluna cromatográfica, que é um cilindro rígido feito geralmente de aço inoxidável com o interior preenchido por material formado de pequenas partículas, sendo comum o uso de sílica (CHUST, 1990; DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998).

A fase móvel, ou solvente, deve ter alto grau de pureza e não pode conter oxigênio ou outros gases dissolvidos, necessitando de filtração e desgaseificação antes do uso. Ela flui pelo sistema de modo contínuo, de forma que arrasta a amostra injetada pela coluna e detector. Em geral, o detector de ultravioleta é o mais utilizado, mas podem também ser usados detectores de fluorescência, eletroquímicos, de índice de refração e entre outros (CHUST, 1990; DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998).

Conforme as substâncias na amostra apresentam diferentes afinidades com as fases, as suas velocidades de migração também são dessemelhantes, efetuando suas separações. Substâncias de maior afinidade com a coluna elui por último, e as de menor afinidade são separadas primeiro. E os dados obtidos podem ser registrados em um computador (CHUST, 1990; DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998).

É vasto o número de fases estacionárias, ou seja colunas, que podem ser encontradas atualmente, permitindo a análise e separação diversos compostos. O que torna a técnica de HPLC muito versátil e possibilita a aplicação em diversas áreas da ciência. Porém, algumas das limitações que devem ser consideradas é o alto custo do equipamento e de operação, necessidade de pessoas capacitadas para a utilização e a falta de um detector universal sensível (DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998; CEFET).

### **Oxidação por ozônio**

O tratamento com ozônio já tem seu uso amplamente difundido em tratamento de águas com a intenção de desinfecção, remoção de odores e de algas, e na remoção de poluentes orgânicos. Algumas de suas vantagens em relação a outros oxidantes, são a maior eficiência na degradação de poluentes e menor agressividade com grande parte dos organismos, visto que não é adicionado aditivos na água (BRITTO; RANGEL, 2008).

Na aplicação do ozônio para desinfecção, os processos ocorrem prevalentemente via ozônio molecular. Enquanto na aplicação para degradação de compostos, a oxidação pode ocorrer via

ozônio molecular ( $E_0 = 2,08 \text{ V}$ ) ou radical hidroxila ( $E_0 = 3,06 \text{ V}$ ), ambos com alto potencial de oxidação ( $E_0$ ) (ALMEIDA et al, 2004; FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014).

A primeira, é considerada por reação direta e predomina em meio ácido, sendo atribuída a compostos com ligações do tipo C=C, grupos funcionais específicos (OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), e átomos com densidade de carga negativa como o nitrogênio (N), fosforo (P), oxigênio (O) e enxofre (S). E a segunda, pelo radical hidroxila, a reação é indireta e predomina em meio alcalino, sendo essa o motivo que o ozônio pode ser considerado entre os processos oxidativos avançados (POAs) (ALMEIDA et al, 2004).

A característica em comum dessa classe de oxidação, POAs, é a geração de radicais hidroxila (HO<sup>•</sup>), que reagem de forma rápida e indiscriminada com diversos compostos orgânicos. Isso acontece pelo fato do potencial de redução da hidroxila ser superior em comparação a de outros oxidantes convencionais. Formados a partir de diferentes oxidantes, esse radical pode reagir com contaminantes orgânicos por diferentes meios dependendo da estrutura do composto a ser degradado, como por abstração do átomo de hidrogênio em moléculas orgânicas alifáticas ou por adição à dupla ligação. O que resulta na produção de radicais orgânicos que se ligam rapidamente ao oxigênio, iniciando uma sequência de reações de degradação, e que culminam normalmente em dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e água (H<sub>2</sub>O), e sais inorgânicos quando ocorre mineralização. Além do ozônio, alguns dos oxidantes que podem ser utilizados em POAs são o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), reagente de Fenton e semicondutores, que podem ser ainda combinados com irradiação ultravioleta ou catalisadores, para aumentar a eficiência (MELO et al, 2009; BRITTO; RANGEL, 2008; TIBURTIUS; PERALTA-ZAMORA; LEAL, 2004).

Na crescente procura por alternativas para remoção de fármacos em recursos hídricos, devido a ineficiência dos tratamentos convencionais em ETEs e por outros meios de contaminação do meio ambiente já discutidos antes, os POAs tem sido apontados como uma promissora opção. Sendo evidenciado pela grande quantidade de estudos relatando a eficiência de POAs na degradação de diversos tipos fármacos, revisados em Melo et al. (2009).

Em estudo realizado no Japão, Nakada et al. (2007) investigou a eficiência de remoção por filtro areia e por ozônio, de 24 compostos farmacêuticos em uma ETE municipal com esse tratamento avançado. A concentração do oxidante era de 3mg/L e o tempo de retenção foi de 27 minutos, e os resultados mostraram que a ozonização foi eficiente na remoção da maioria dos

fármacos analisados. Entre esses, o MEF apresentou eficiências de remoção que variaram entre 54% a >99%, com média de 71% ( $\pm 20\%$ ).

Nakada et al. (2007) foi o primeiro artigo a relatar a remoção do MEF por ozônio. E sugeriu que a reação desse fármaco com ozônio ocorre pela composição de sua molécula. Sendo o MEF constituído por ácido benzoico e dimetilbenzeno, ligados por um amina secundária. É provável que a porção dimetilbenzeno seja reativa com o ozônio, porque seu grupo alquil é doador de elétrons.

Em outro estudo, Kim et al. (2008) avaliou a degradabilidade de 30 fármacos em água por ozônio, outros POAs e a combinação de alguns deles. Para isso, calculou as taxas de pseudo primeira ordem (k) de cada fármaco para os tratamentos aplicados, com base nas inclinações das curvas de regressão obtidas nos experimentos. E concluíram que processos com ozônio sozinho, e combinados com outros POAs, foram efetivos na remoção da maioria dos fármacos. Entre os compostos analisados, o MEF foi incluído, e no tratamento com ozônio um valor alto de  $k_{O_3}$  ( $>0,950/\text{min}$ ) foi obtido, o que pode indicar uma rápida reação desse composto com ozônio molecular.

E ainda em relação a remoção de MEF por ozônio, outro exemplo a ser citado é Lopes (2016), que obteve índices de remoção superiores a 90% em meio alcalino (pH 12) e neutro (pH 7). Sendo que o tempo de oxidação foi de apenas três minutos, com doses entre 49,3 mg/L e 65,8 mg/L.

### **Oxidação por cloro**

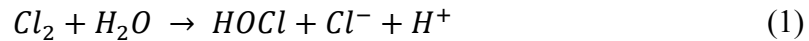
A cloração pode ser aplicada com o propósito de desinfecção, oxidação ou ambos simultaneamente. Sendo o primeiro, desinfecção, o objetivo mais comum pelo qual o cloro já é empregado em tratamentos de água e esgoto no mundo inteiro. Devido ao seu baixo custo, o cloro, na forma de gás cloro ( $\text{Cl}_2$ ) ou hipoclorito ( $\text{ClO}^-$ ), é geralmente empregado em uma ou duas etapas em estações de tratamento de água (ETA). No pré-tratamento, no início do processo para induzir a desinfecção primária, e/ou no pós-tratamento, última etapa do processo para manter um residual no sistema de distribuição (PRASSE et al., 2015; ACERO et al., 2010; MEYER, 1994; DEBORDE; VON GUNTEN, 2008).

Por exemplo, no Brasil é obrigatório um mínimo de 0,2 mg/L de cloro residual livre ou dióxido de cloro, ou 2 mg/L de cloro residual combinado, em toda rede e reservatórios de

distribuição de água de abastecimento, conforme determinado na portaria nº 2914/2011 do ministério da saúde.

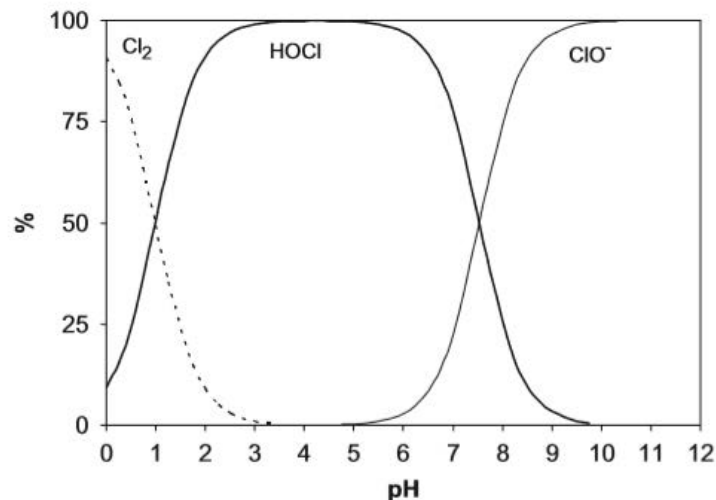
Alguns fatores podem influenciar na eficácia desse oxidante, em geral, a elevação do pH (meio alcalino) diminui a reatividade do cloro, e o aumento da temperatura acelera a velocidade de reação. Isto está relacionado com as reações do cloro, e as suas formas predominantes (MEYER, 1994). Sendo que as formas do cloro e seus potenciais de oxidação são o hipoclorito ( $E_0 = 0,90 \text{ V}$ ), o gás cloro ( $E_0 = 1,36 \text{ V}$ ), o ácido hipocloroso ( $E_0 = 1,49 \text{ V}$ ) e o dióxido de cloro ( $E_0 = 1,71 \text{ V}$ ) (DI BERNARDO e DANTAS, 2005 apud LOPES, 2014).

Quando o gás cloro é adicionado em água, sua reação acontece conforme Equação 1. E o ácido fraco formado, o ácido hipocloroso (HOCl), dissocia-se conforme a Equação 2 (MEYER, 1994; DEBORDE; VON GUNTEN, 2008).



Em exemplo, a relação de distribuição entre as principais espécies de cloro presentes em meio aquoso em função da variação do pH, para uma concentração de  $5 \times 10^{-3} \text{ M}$  (177,5 mg/L) e temperatura de  $25^\circ\text{C}$ , é apresentada na Figura 5 (DEBORDE; VON GUNTEN, 2008).

Figura 5: Distribuição relativa das espécies de cloro predominantes em meio aquoso, em função do pH.



Fonte: Deborde e Von Guten, 2008.

As relações exatas variam em função da concentração, pH e temperatura. Para essa alta concentração, a hidrólise do gás cloro ( $\text{Cl}_2$ ) é praticamente completa em pH superior a 4. E embora as concentrações aplicadas em tratamentos de água sejam normalmente mais baixas. De modo

geral, em sua típica faixa de pH, entre 6 a 9, o ácido hipocloroso (HOCl) e o hipoclorito (ClO<sup>-</sup>) são as espécies predominantes, e o gás cloro (Cl<sub>2</sub>) pode ser desprezado (DEBORDE; VON GUNTEN, 2008).

Embora seja menos reativo que o ozônio, o cloro, e seus derivados, podem ser considerados fortes agentes oxidantes, com capacidade de transformar inúmeros micropoluentes orgânicos e inorgânicos encontrados em águas, como Fe (II), As (III), pesticidas e fármacos ((DEBORDE; VON GUNTEN, 2008).

A aplicação de cloro para a remoção de fármacos tem sido relatada em estudos nos últimos anos. Por exemplo, Adams et al. (2002) avaliou a remoção de sete antibióticos por tratamentos comumente empregados em tratamentos de água, entre eles a cloração e a ozonização, nas suas típicas condições. E ambos oxidantes foram eficientes na remoção de todos os fármacos testados, sendo que a dose de cloro foi de 1,0 mg/L, com tempos de contato variando entre 8 a 40,5 minutos para atingir 90% de remoção dos diferentes antibióticos.

Acero et al. (2010) analisou a remoção, e outros parâmetros como a cinética das reações, de 4 fármacos com o cloro em diferentes matrizes de água, como de origem subterrânea, superficial e de efluentes de ETEs. O cloro foi uma boa opção para a remoção do fármaco amoxicilina, e em uma menor escala, do naproxeno, e não removeu eficientemente o metoprolol e a fenacetina. E algo muito importante de mencionar dos resultados desse estudo, é que foi notado que quanto maior a quantidade de matéria orgânica e inorgânica presentes nas diferentes fontes de amostra de água, menor foi a eficiência de remoção, por causa da menor disponibilidade de cloro para a oxidação dos fármacos.

Moruzzi et al. (2014) investigou a remoção do MEF por oxidação com cloro, além de outras técnicas como adsorção por carvão ativado e por lama vermelha. As condições avaliadas foram de três diferentes pH (5, 6 e 7), concentrações (1; 5 e 10 mg/L) e tempos de oxidação (10, 30 e 60 minutos). E eficiências superiores a 92% foram obtidas nos pH 6 e 7, sendo que na condição neutra a eficiência de 100% foi obtida a partir de 30 minutos, e para pH 6 com 60 minutos, desde a menor dose testada de 1 mg/L.

Embora o potencial do cloro como oxidante seja grande, um problema significativo relacionado a esse deve ser observado, i.e., a formação de subprodutos. A presença de matéria orgânica, ácidos fúlvicos e húmicos (provenientes da decomposição de vegetação), podem reagir com o cloro e resultar em compostos organoclorados com potencial cancerígeno (LOPES, 2016).

Em destaque, geralmente são citados os trihalometanos, mas outros ainda mais perigosos que esse também podem ser formados com a cloração. Porém, a retirada ou substituição do cloro no tratamento de águas pode causar ainda mais prejuízos, devido as outras doenças que podem ser transmitidas sem a desinfecção por cloro (MEYER, 1994).

#### 4. METODOLOGIA

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Tratamento e Reúso de Água e Efluentes (LATARE), localizado na UNESP - Rio Claro. E as análises em aparelho HPLC foram feitos no Laboratório de Materiais Poliméricos e Biossorventes (LabMPB) na Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR) – Araras, coordenado pela Profa. Dra. Elma Neide Vasconcelos Martins Carrilho.

A calibração do aparelho gerador de ozônio foi a primeira etapa a ser realizada, seguida pelos testes de solubilidade do ácido mefenâmico, e então os ensaios de remoção do fármaco com os oxidantes ozônio e cloro.

Os principais reagentes utilizados nos experimentos foram água deionizada (MiliQ), ácido mefenâmico da empresa Sigma Life Science (Lote 041M1190V), e hipoclorito de sódio (10-12%) do fabricante Nalgon Equipamentos Científicos Ltda. (Lote 5323).

##### 4.1. Calibração do aparelho gerador de ozônio

O equipamento utilizado foi o gerador de ozônio modelo O&L 1.5 RM da empresa Ozone & Life (Figura 6), que permite o ajuste da potência do aparelho (máxima de 60W) pela posição do dosador (1 a 10), e a determinação do fluxo de oxigênio (entre 0,03 L/min. até 4,0 L/min) é feita através de um rotâmetro acoplado na saída do cilindro de oxigênio.

Figura 6: Aparelho gerador de ozônio.



Fonte: Ozone & Life, 2017

O método iodométrico foi aplicado para determinar a produção de ozônio, retratado em *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater* (APHA, 1998). O seu princípio é que o ozônio libera o iodo em solução de iodeto de potássio (KI) 2%, alcalinizando-a; terminada a ozonização a solução é acidificada, e por consequência o iodo liberado. E então, é titulada com solução padrão de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), e tendo como indicador uma solução de amido 2% (SOARES, 2007; LOPES, 2016).

E com os resultados dessa etapa, estabelece-se as condições necessárias para obter as doses de ozônio desejadas em cada ensaio.

### **Soluções**

Com base em Lopes (2016), Soares (2007) e Miranda (2014) as seguintes soluções foram preparadas:

- Solução padrão de tiosulfato de sódio 0,025 N: A massa molar do tiosulfato é 248,18 g/mol. Portanto, deve-se dissolver 6,2 g de tiosulfato de sódio cristalizado em um litro de água, em um balão volumétrico de 1 L.

- Solução de Ácido Sulfúrico 1 N: Cautelosamente adiciona-se 28 mL de ácido sulfúrico concentrado em um balão volumétrico de 1 L, contendo 100 mL de água destilada. Então, resfria-se o balão a temperatura ambiente com água corrente. E avoluma-se para 1 L com água destilada.

- Solução indicadora de amido (2%): Adiciona-se 2 g de amido solúvel P.A. (Synth® Lote 186552) em 100 mL de água destilada fervida, utilizando um balão volumétrico de 100 mL. A solução deve ser conservada na geladeira, sendo utilizada em no máximo um mês.

- Solução de Iodeto de Potássio (2%): Dissolve-se 20 g de iodeto de potássio em 1 litro de água, utilizando o balão volumétrico de 1 L. A solução deve ser armazenada em recipiente escuro e na geladeira, sendo utilizada apenas 48 horas após o seu preparo

- Solução de iodo 0,005N: Deve-se colocar 0,317 g de iodo em 1 L de água destilada, utilizando um balão volumétrico de 1L.

### **Solução padrão (branco)**

A equação para o cálculo da produção de ozônio considera o volume de tiosulfato de sódio gasto no preparo do branco ( $V_b$ ), para garantir que não seja considerado diferentes produtos

químicos possivelmente existentes na solução de iodeto de potássio. Calculada a proporção dos reagentes, o branco foi preparado de acordo com Lopes (2016), Sallas (2006) e Miranda (2014):

- I. Com a pipeta, colocou-se 11,4 mL da solução de iodeto de potássio 2% em um frasco de Erlenmeyer;
- II. Adicionou-se 225  $\mu\text{L}$  de ácido sulfúrico 1 N;
- III. Adicionou-se 115  $\mu\text{L}$  de solução indicadora de amido 2%.
- IV. A introdução do amido deveria tornar a solução azulada, caso isso não ocorresse, deveria adicionar solução de iodo 0,005N até escurecer ( $V_{\text{Iodo}}$ ).
- V. Titulação da solução com tiosulfato de sódio até ser observada a virada, coloração azulada para transparente, e anotar o volume de tiosulfato de sódio gasto na titulação ( $V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$ ).
- VI. Cálculo do volume do branco. Caso não fosse necessária a adição da solução de iodo, o  $V_b$  seria equivalente ao volume de tiosulfato de sódio ( $V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$ ) gasto na titulação. No caso contrário, o volume do branco é:

$$V_b = V_{\text{Iodo}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$$

O preparo do branco foi realizado para cada solução de iodeto de potássio 2% preparada, em todos os casos a adição da solução indicadora de amido 2% não proporcionou a coloração azulada e, dessa forma, adicionou-se 100  $\mu\text{L}$  da solução de iodo 0,005 N.

Em todos os casos, foi necessário 0,1 mL de tiosulfato de sódio para tornar cada solução transparente. Portanto, o volume do branco é igual a 0, o que indica que as soluções de iodeto de potássio não possuíam outros compostos químicos.

### **Produção de ozônio**

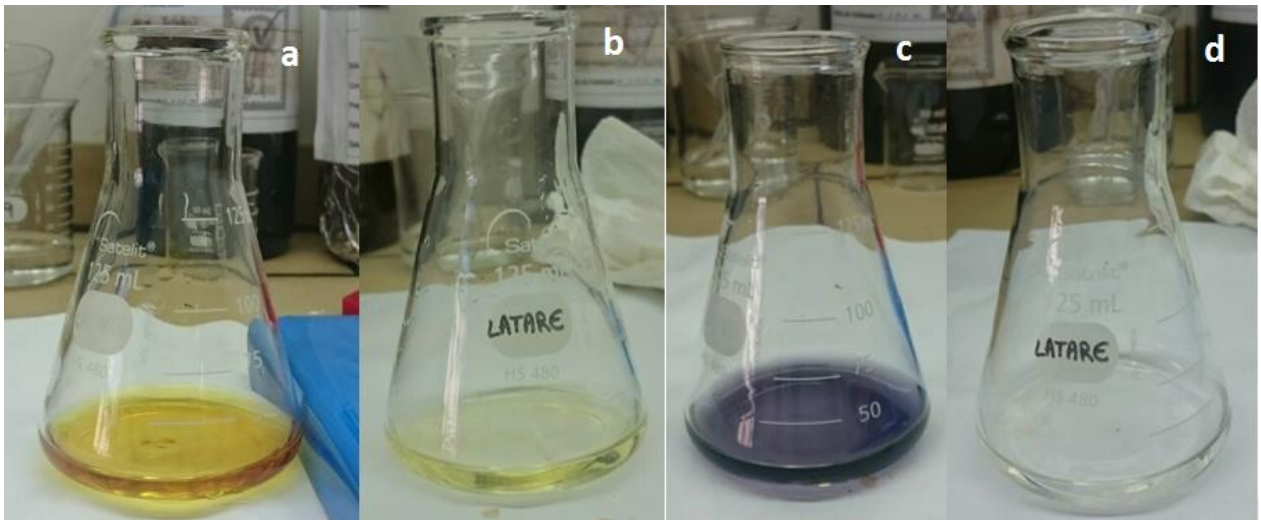
O roteiro de procedimentos para a determinação da produção de ozônio foi adaptado com base em Lopes (2016), Soares (2007) e Sallas (2006), e é feito para cada vazão de oxigênio e potência do aparelho, ajustado pela posição do dosador (1 a 10):

- I. Adicionar 250mL da solução de iodeto de potássio 2% (KI) à coluna de ozonização. Valor adotado em todo o ensaio;
- II. Através do rotâmetro, ajustar a vazão de ozônio, e então a posição do dosador. E ozonizar durante tempo de contato escolhido, no caso 3 minutos (t);

- III. Finalizado o tempo de contato, coletar o volume de amostra ( $V_{\text{amostra}}$ ) de 11,36mL da coluna de ozonização, fixando-a com solução de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) 1 N, na proporção de 2 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  para cada 100 mL da amostra, no caso 225  $\mu\text{L}$ ;
- IV. Iniciar a titulação de cada amostra com tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), até a coloração amarela-palha seja adquirida;
- V. Adicionar 2 mL de solução indicadora de amido para cada 200 mL de amostra, no caso 115  $\mu\text{L}$ . Tornando a amostra azulada
- VI. Continuar a titulação com tiosulfato de sódio até que a amostra se torne transparente, e anotar o volume total de tiosulfato de sódio ( $V_{\text{tio}}$ ) usado.

São apresentadas na Figura 7, as colorações da solução de iodeto de potássio ozonizado, ao longo da titulação.

Figura 7: Ilustração das etapas da titulação: a) Solução de KI após ozonização e acidificada; b) Amostra titulada com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  – coloração amarelo-palha; c) Amostra após adição de solução indicadora de amido; d) Solução após titulação com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .



Fonte: A autora.

As produções de ozônio na coluna de ozonização podem então ser determinados pela seguinte equação (LOPES, 2016; SOARES, 2007; SALLAS, 2006):

$$P_{\text{coluna}} = \frac{N_{\text{tio}} \cdot (V_{\text{tio}} - V_b) \cdot VKI \cdot 1440}{V_{\text{amostra}} \cdot t}$$

Sendo,  $P_{\text{coluna}}$  = produção de ozônio ( $\text{g O}_3/\text{h}$ ) na coluna de ozonização;  $N_{\text{tio}}$  = normalidade do  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (N);  $V_{\text{tio}}$  = volume usado de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (mL);  $V_b$  = volume gasto de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  na titulação do branco (mL);  $VKI$  = volume da solução de KI a 2% adicionado na coluna de

ozonização (L);  $V_{\text{amostra}}$  = volume da amostra coletado para titulação (mL);  $t$  = tempo de ozonização (min).

Com os valores da produção de ozônio, pode-se calcular a dosagem de ozônio (LOPES, 2016; SOARES, 2007; SALLAS, 2006):

$$D_{\text{coluna}} = \frac{P_{\text{coluna}} \cdot t \cdot 1000}{V \cdot 60}$$

Sendo,  $D_{\text{Coluna}}$  = dose parcial de ozônio na coluna de ozonização (mg/L);  $P_{\text{Coluna}}$  = produção de ozônio (g  $O_3$ /h);  $V$  = volume da amostra que foi ozonizada (L);  $t$  = tempo de ozonização (min).

Os mesmos processos podem ser seguidos para o cálculo da produção e dosagem de ozônio off-gas, a parcela de ozônio que não é transferida para o meio líquido. A produção e dosagem total podem ser calculados com a soma da produção e da dose na coluna e no frasco off-gas, respectivamente. Porém, os volumes off-gas não foram passíveis de quantificação nesse estudo.

Com esses resultados, pode-se construir gráficos correlacionando a produção de ozônio à vazão de oxigênio (em L  $O_2$ /min). Estabelecendo a dose de ozônio ( $D$ ), o tempo de contato ( $t$ ) que se quer aplicar, e com os dados obtidos da produção de ozônio ( $P$ ), pode-se calcular o volume de amostra a ser ozonizado ( $V$ ).

#### 4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

O equipamento de HPLC utilizado é um Dionex Ultimate 3000, da Thermo Scientific (Alemanha), do LabMPB na UFSCAR – Araras. E a Rafaela de Castro, e o João Ricardo Jortieke Junior, ambos graduandos em química, foram os responsáveis na sua utilização, e realizaram as análises de quantificação do MEFS.

Figura 8: Aparelho de HPLC do LabMPB.



Fonte: A autora.

### **Calibração do HPLC**

A calibração do aparelho de HPLC foi realizada por Lopes (2016), conforme metodologia proposta por AlQaim et al. (2014).

Os dados da calibração do equipamento são importantes, porque possibilitam a construção da curva referente ao MEF, e posteriormente as leituras de concentração do fármaco são baseadas nela. Como o aparelho de HPLC e a coluna utilizados por Lopes (2016) foram o mesmo desse trabalho, os dados foram aproveitados.

Sobre as condições da realização da calibração, e também das análises de quantificação, a coluna utilizada foi uma Luna C18 (2) 110 A, comprimento de 250 por 4,6 mm de diâmetro, com tamanho de partícula de 5  $\mu\text{m}$ , da marca Phenomenex (Alemanha). A acetonitrila foi utilizada como fase móvel, e o fluxo foi de 1,0 mL/min. A temperatura foi de 35°C, o detector é UV/Vis dad., e o comprimento de onda foi de 275 nm. O volume de injeção de amostra foi de 5  $\mu\text{L}$ , e o tempo de corrida foi de 5 minutos, suficiente para retenção do MEF.

Ainda segundo Lopes (2016), as análises foram feitas com solução padrão, de MEF em metanol, nas concentrações de 1000 mg/L, 500 mg/L, 250 mg/L, 100 mg/L, 75 mg/L, 50 mg/L, 25 mg/L, 10 mg/L e 5 mg/L. Sendo essas colocadas em banho de ultrassom a 30°C, durante 15 minutos, visando à completa homogeneização e, em seguida, analisadas pelo aparelho de HPLC. As análises das amostras foram feitas em triplicata, e a média aritmética foi utilizada na construção da curva de calibração. Para cada amostra de padrão, foram obtidos os respectivos tempos de retenção do MEF, as áreas, absorbâncias e as leituras de concentração do MEF.

### **Leitura da quantificação do ácido mefenâmico pelo HPLC**

O equipamento HPLC tem um limite de leitura de quantificação de 5 mg/L ou pmm, e de detecção de 2,5 mg/L ou ppm, e quando a leitura é abaixo desses valores fica registrado como “n.a”. Também o aparelho não aponta a substância que está sendo medida, portanto outros compostos podem interferir na leitura do ácido mefenâmico. A sua quantificação é dada pelo tempo de retenção do MEF, que é definida na calibração do aparelho

### 4.3 Ácido mefenâmico

Para a preparação de amostra contaminada com o MEF, foi seguido metodologia de Lopes (2016) e Lima (2014), na qual verificou que o MEF apresentou maior estabilidade na concentração de 100 mg/L e após 48 a 72 horas. Então foram preparados:

- Solução mãe (4g/L): Adicionar 4 g do princípio ativo do ácido mefenâmico em um âmbar escuro e, em seguida, adicionar 0,5 L de álcool etílico e 0,5 L de acetona P.A.; homogeneizar a solução. E armazenar no refrigerador.

- Água de estudo (100 mg MEF/L): Com uma pipeta, transferir 25 mL da solução mãe (4g/L) para um balão volumétrico de 1L, completar com água deionizada e homogeneizar. O armazenamento deve ser em âmbar escuro a temperatura ambiente. Deve-se esperar pelo menos 48h após o preparo para usar a solução.

#### Teste de solubilidade do ácido mefenâmico

O equipamento HPLC exigia a filtração em membrana de 0,45 µm das amostras. Como a solubilidade do fármaco é baixa em água, acrescentado com a filtração, grande parte do ácido na amostra poderia ser perdido, comprometendo a leitura da HPLC. Por esse motivo foi investigado se a solubilidade do ácido aumentava com o uso de surfactantes. Foram testados o Tween 80, Extran e detergente comum (marca Ipê). A escolha dos surfactantes foi feita com base em literatura (PATIL et al., 2010; ULLAH et al., 2014) e na disponibilidade do laboratório.

As seguintes soluções foram preparadas, e amostras foram coletadas e encaminhadas para leitura no aparelho HPLC:

- Água de estudo (100 mg MEF/L) filtrada: amostra de 1,5mL da água de estudo (100 mg MEF/L), descrita anteriormente, apenas passada na membrana filtrante de 0,45 µm.

- Água de estudo com Tween 80 1% (v/v): 1mL de Tween 80 em balão volumétrico de 100 mL, avolumando com água de estudo (100 mg MEF/L). O pH foi ajustado para próximo de 7, e então uma amostra é retirada, passando na membrana filtrante de 0,45 µm.

- Água de estudo com Extran 1% (v/v): 1mL de Extran em balão volumétrico de 100 mL, avolumando com água de estudo (100 mg MEF/L). O pH foi ajustado para próximo de 7, e então uma amostra é retirada, passando na membrana filtrante de 0,45 µm.

- Água de estudo com detergente comum 1% (v/v): 1mL de detergente comum em balão volumétrico de 100 mL, avolumando com água de estudo (100 mg MEF/L). O pH foi ajustado para próximo de 7, e então uma amostra é retirada, passando na membrana filtrante de 0,45  $\mu$ m.

A Figura 9 exemplifica as preparações das amostras.

Figura 9: Na esquerda, água de estudo (100 mg MEF/L), e na direita, o estudo de solubilidade.



Fonte: A autora.

#### 4.4 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio

A calibração do aparelho gerador de ozônio foi descrita anteriormente, e com esses resultados foi determinado as condições necessárias para obter as doses de ozônio escolhidas para serem testadas. O surfactante Extran na concentração de 1% (v/v) foi empregado para auxiliar a dissolução do fármaco na água de estudo (100 mg MEF/L), de forma que a sigla MEFS é usada para se referir ao MEF solubilizado com surfactante. O pH ideal escolhido foi 7, o fluxo de oxigênio usado no aparelho gerador de ozônio foi 0,06 L O<sub>2</sub>/min e o tempo de oxidação foi de 3 minutos, em todos os ensaios. A potência necessária no gerador de ozônio e o volume da água de estudo com Extran 1% (v/v) usado variou conforme a dose de ozônio requerida. As doses testadas foram: 8,17 mg O<sub>3</sub>/L; 10,21 mg O<sub>3</sub>/L; 20,42 mg O<sub>3</sub>/L; 29,61 mg O<sub>3</sub>/L; 40,03 mg O<sub>3</sub>/L; 50,04 mg O<sub>3</sub>/L; 60,05 mg O<sub>3</sub>/L e 70,00 mg O<sub>3</sub>/L.

## Branco

Com o propósito de verificar como o surfactante reage com a oxidação via ozônio e descontar essa interferência, foram feitos os brancos para todas as doses.

- I. Preparo da solução: Água deionizada com Extran 1% (v/v): com o auxílio de uma pipeta transfere-se 20 mL de Extran para um balão volumétrico de 2 L e avoluma com água deionizada, homogeneizando a solução. Depois o pH é ajustado para próximo de 7.
- II. Transfere-se o volume necessário da solução de água deionizada com Extran 1% (v/v) para um Erlenmeyer (representa a coluna de ozonização).
- III. Inicia-se a ozonização, tomando cuidado para que a ponta porosa esteja totalmente imersa. Tempo de oxidação de 3 minutos em todos os ensaios.
- IV. Passados o tempo de oxidação, uma amostra de cada ensaio é retirada com o auxílio de uma seringa, passada em uma membrana filtrante de 0,45 µm, e armazenada em um vial para posterior leitura no aparelho HPLC.

Os volumes de água deionizada com Extran 1% (v/v), a potência do aparelho gerador de ozônio e a produção de ozônio, ajustadas por meio da posição do dosador no aparelho, utilizados nos ensaios são apresentados na Tabela 1 abaixo. E seus cálculos são apresentados na seção de resultados. Para todos os ensaios o fluxo de oxigênio foi de 0,06 L O<sub>2</sub>/min e tempo de oxidação de 3 minutos.

Tabela 1: Condições dos ensaios dos brancos do ozônio.

Dose (mg O <sub>3</sub> /L)	Volume de água deionizada com Extran 1% (mL)	Potência do aparelho (W)	Produção de ozônio (g/h)	Posição do dosador
8,17	321,9	12	0,05	2
10,21	257,6	12	0,05	2
20,42	128,8	12	0,05	2
29,61	88,8	12	0,05	2
40,03	98,7	18	0,08	3
50,04	105,0	24	0,11	4
60,05	87,4	24	0,11	4
70,00	150,7	30	0,21	5

### Ensaio de remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio

- I. Preparo da solução: Água de estudo com Extran 1% (v/v): com o auxílio de uma pipeta transfere-se 50 mL de Extran para um balão volumétrico de 5L e avoluma com água de estudo (100 mg MEF/L), homogeneizando a solução. Depois o pH é ajustado para próximo de 7.
- II. Transfere-se o volume necessário da solução água de estudo com Extran 1% (v/v) para um Erlenmeyer (representa a coluna de ozonização).
- III. Inicia-se a ozonização, tomando cuidado para que a ponta porosa esteja totalmente imersa. Tempo de oxidação de 3 minutos em todos os ensaios.
- IV. Passado o tempo de oxidação, uma amostra de cada ensaio é retirada com o auxílio de uma seringa, passada em uma membrana filtrante de 0,45 µm, e armazenada em um vial para posterior leitura no aparelho HPLC.

Os volumes de água de estudo com Extran 1% (v/v), a potência do aparelho gerador de ozônio e a produção de ozônio, ajustadas por meio da posição do dosador no aparelho, utilizados nos ensaios são apresentados na Tabela 2 abaixo. E seus cálculos são apresentados na seção de resultados. Os ensaios foram feitos em triplicata, e para todos o fluxo de oxigênio foi de 0,06 L O<sub>2</sub>/min e tempo de oxidação de 3 minutos.

Tabela 2: Condições dos ensaios de oxidação via ozônio.

Dose (mg O <sub>3</sub> /L)	Volume de água de estudo com Extran 1% (mL)	Potência do aparelho (W)	Produção de ozônio (g/h)	Posição do dosador
8,17	321,9	12	0,05	2
10,21	257,6	12	0,05	2
20,42	128,8	12	0,05	2
29,61	88,8	12	0,05	2
40,03	98,8	18	0,08	3
50,04	105,0	24	0,11	4
60,05	87,4	24	0,11	4
70,00	150,7	30	0,21	5

#### 4.5 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro

Para a realização dos ensaios de oxidação por cloro, é necessário antes a determinação do cloro ativo, o cálculo da quantidade de hipoclorito de sódio para se atingir as concentrações de cloro requeridas, e o cálculo da quantidade de tiosulfato de sódio necessário para interromper a ação do cloro no tempo de oxidação escolhido (LOPES, 2016).

O surfactante Extran na concentração de 1% (v/v) foi empregado para auxiliar a dissolução do fármaco na água de estudo (100 mg MEF/L), referida como MEFS. O pH ideal escolhido foi 7, e o tempo de oxidação foi de 3 minutos, em todos os ensaios. As doses testadas foram: 10,21 mg Cl<sub>2</sub>/L; 20,42 mg Cl<sub>2</sub>/L; 29,61 mg Cl<sub>2</sub>/L; 40,03 mg Cl<sub>2</sub>/L; 50,04 mg Cl<sub>2</sub>/L e 60,05 mg Cl<sub>2</sub>/L.

#### Determinação do cloro ativo

O hipoclorito de sódio é produzido a partir da reação de cloro com um solução diluída de soda cáustica, aquosa e em pH básico. A concentração de cloro ativo desse produto é entre 10% a 13%, e com o tempo é perdida, geralmente na taxa de 0,2% a 0,3% ao dia, e decaindo posteriormente (ABICLOR, 2017).

Seguindo a ABNT NBR 9425:2005, o método volumétrico foi aplicado para a determinação do teor de cloro ativo presente na solução de hipoclorito de sódio utilizada. Em resumo, adiciona-se hipoclorito de sódio em uma solução de iodeto de potássio 5%, e acidifica com ácido acético glacial, ocorrendo a liberação do iodo, sendo então titulada com uma solução padronizada de tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 0,1 N, usando solução de amido 0,5% como solução indicadora. E com o volume gasto (VG) na titulação, calcula-se o valor do cloro ativo.

#### Reagentes

- Ácido acético glacial (CH<sub>3</sub>COOH) p.a.
- Água destilada
- Solução de amido 0,5%: dissolve-se 0,5 g de amido [(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub>] p.a. em 100 mL de água deionizada fervente. Homogeneizar e esperar esfriar. E sua preparação deve ser feita no momento do uso. A pesagem real foi de 0,5078 g, e o amido p.a. utilizado foi da marca Synth® lote 186552.

- Solução de Iodeto de potássio 5%: dissolve-se 25g de iodeto de potássio (KI) p.a. em 500 mL de água deionizada. A pesagem real foi de 25,0029 g, e o iodeto de potássio p.a. foi da marca Synth® lote 185152.
- Solução padronizada de tiosulfato de sódio 0,1 N: dissolve-se 24,8 g de tiosulfato de sódio cristalizado em um litro de água, em um balão volumétrico de 1 L.

### Procedimentos

- I. Pesar 5,0 g ( $\pm 0,5$  g) de hipoclorito de sódio em balão volumétrico de 100 mL. E anotar a massa (M);
- II. Avolumar o balão com água destilada e homogeneizar;
- III. Adicionar 30 mL de solução de iodeto de potássio 5% ao Erlenmeyer de 250 mL, utilizando a proveta;
- IV. Pipetar 10 mL da solução de hipoclorito de sódio e transferi-la para o Erlenmeyer, tomando o cuidado de imergir a ponta da pipeta na solução de iodeto de potássio;
- V. Adicionar 10 mL de ácido acético glacial e iniciar imediatamente a titulação com solução de tiosulfato de sódio 0,1 N, até que a solução se torne amarela-clara;
- VI. Adicionar 1 mL de solução de amido 0,5%, o que escurecerá a solução;
- VII. Completar a titulação até o desaparecimento da cor;
- VIII. Anotar o volume de tiosulfato gasto na titulação (VG).

O teor de cloro ativo pode ser determinado por:

$$\% \text{ Cloro ativo} = \frac{VG \cdot Nre \cdot 35,45}{M} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000}$$

$$\frac{g}{L} \text{ Cloro ativo} = \% \text{ Cloro ativo} \cdot 10 \cdot d$$

Onde: VG é o volume gasto de solução de tiosulfato de sódio 0,1 N (mL); Nre é a normalidade real da solução de tiosulfato de sódio 0,1 N; M é a massa da amostra (g); e d é a massa específica da amostra original à temperatura de execução do ensaio (g/mL).

E o teor de hipoclorito de sódio na amostra é determinado por:

$$\% \text{ NaClO} = \frac{VG \cdot Nre \cdot 37,22}{M} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000}$$

$$\frac{g}{l} \text{ NaClO} = \% \text{ NaClO} \cdot 10 \cdot d$$

Onde: VG é o volume gasto de solução de tiosulfato de sódio 0,1 N (mL); Nre é a normalidade real da solução de tiosulfato de sódio 0,1 N; M é a massa da amostra (g); d é a massa específica da amostra original à temperatura de execução do ensaio (g/mL).

#### **Determinação da quantidade de hipoclorito de sódio**

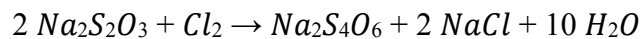
O cálculo da quantidade de hipoclorito de sódio necessária para obtenção das doses de cloro desejadas foi baseado na equação de diluição, segundo descrito em Lopes (2016) e Lima (2014):

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

Onde: Ci é a concentração inicial (mg/L); Vi é o volume inicial (mL); Cf é a concentração final (mg/L) e Vf é o volume final (mL).

#### **Determinação da quantidade de tiosulfato de sódio**

O tiosulfato de sódio é usado para cessar a ação do cloro na solução, certificando que o tempo de oxidação pré-estabelecido seja cumprido. A reação do tiosulfato de sódio com o cloro é representado por:



O cálculo da massa de tiosulfato de sódio requerida é feito de forma estequiométrica, conforme Lopes (2016) e Lima (2014):

$$\frac{2 \text{ mols}}{317 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = \frac{1 \text{ mol}}{71 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}$$

O cálculo da massa de cloro presente no volume final de solução é dado por:

$$\frac{C_f}{x} = \frac{1000 \text{ mL solução}}{V_f}$$

Onde, Cf é a concentração final de cloro (mg/L), x é a massa de cloro (mg), e o Vf é o volume final (mL).

Deve-se então calcular a massa requerida de tiosulfato de sódio:

$$\frac{\frac{317 \text{ g}}{\text{mol}} \text{ de tiosulfato}}{y} = \frac{71 \text{ g/mol Cl}}{x}$$

Onde,  $x$  é a massa de cloro (mg), e  $y$  a massa de tiosulfato de sódio (mg) necessária. Com a finalidade de garantir o término da ação do cloro na solução, o valor de  $y$  será multiplicado por 1,5. E o volume final foi fixado em 50 mL.

### **Branco**

Com o propósito de verificar como o surfactante reage com a oxidação via cloro e descontar essa interferência, foram feitos os brancos para todas as doses.

I. Preparo da solução:

Água deionizada com Extran 1%: com o auxílio de uma pipeta transfere-se 20 mL de Extran para um balão volumétrico de 2 L e avoluma com água deionizada, homogeneizando a solução. Depois o pH é ajustado para próximo de 7.

II. Com o auxílio de uma pipeta, transfere-se 50 mL da solução água deionizada com Extran 1% para frascos Erlenmeyer devidamente identificados com a dose de cloro a ser testada, e organiza-los em uma mesa agitadora.

III. Adicionar a quantidade de tiosulfato de sódio necessária para cessar a reação em béqueres devidamente identificados, e organiza-los para fácil reconhecimento.

IV. Adicionar aos frascos de Erlenmeyer preparados anteriormente a quantidade de hipoclorito de sódio necessária para se atingir as doses de cloro desejadas, de maneira rápida. Foram usadas pipetas automáticas para facilitar o processo.

V. Ligar a mesa agitadora, 145 rpm. Cronometrando o tempo de início da reação.

VI. Terminado o tempo de oxidação, no caso 3 minutos, desligar a mesa agitadora e transferir rapidamente o conteúdo dos Erlenmeyer para os béqueres previamente preparados com tiosulfato de sódio. Tomando cuidado com a identificação das amostras.

VII. Com o auxílio de uma seringa, as amostras são passadas em membrana filtrante 0,45 $\mu$ m e armazenadas em vials para posterior leitura no aparelho HPLC.

Os cálculos das quantidades necessárias de hipoclorito de sódio e tiosulfato de sódio para cada dose de cloro desejada podem ser conferidos na seção 5.5, as quantidades que foram usadas são representadas na Tabela 3.

Tabela 3: Condições dos ensaios dos brancos do cloro.

Dose de cloro (mg/L)	Hipoclorito de sódio ( $\mu\text{L}$ )	Tiosulfato de sódio (g)
10,21	50	0,02
20,42	100	0,02
29,61	145	0,02
40,03	195	0,02
50,04	245	0,02
60,05	295	0,02

### Ensaio de remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro

Adaptado de Lopes (2016) e Lima (2014), a rotina de ensaios de remoção com cloro foi:

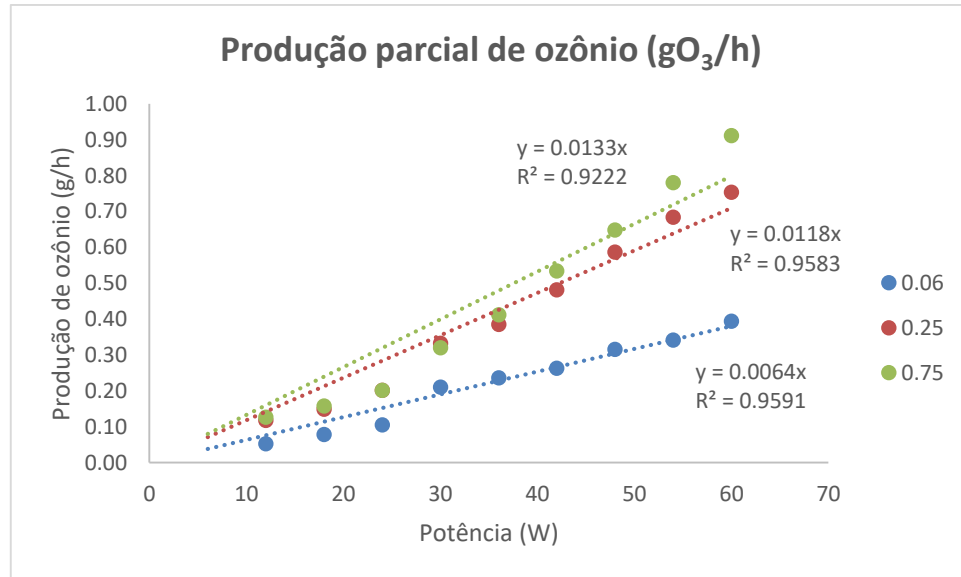
- I. Preparo da solução:  
Água de estudo (100 mg MEF/L) com Extran 1%: com o auxílio de uma pipeta transfere-se 50 mL de Extran para um balão volumétrico de 5L e avoluma com água de estudo (100 mg MEF/L), homogeneizando a solução. Depois o pH é ajustado para próximo de 7.
- II. Com o auxílio de uma pipeta, transfere-se 50 mL da solução água de estudo com Extran 1% para frascos Erlenmeyer devidamente identificados com a dose de cloro a ser testada, e organiza-los em uma mesa agitadora.
- III. Adicionar a quantidade de tiosulfato de sódio necessária para cessar a reação em béqueres devidamente identificados, e organiza-los para fácil reconhecimento.
- IV. Adicionar nos frascos de Erlenmeyer preparados anteriormente a quantidade de hipoclorito de sódio necessária para se atingir as doses de cloro desejadas, de maneira rápida. Foram usadas pipetas automáticas para facilitar o processo.
- V. Ligar a mesa agitadora, 145 rpm. Cronometrando o tempo de início da reação.
- VI. Terminado o tempo de oxidação, no caso 3 minutos, desligar a mesa agitadora e transferir rapidamente o conteúdo dos Erlenmeyer para os béqueres previamente preparados. Tomar cuidado com a identificação das amostras.
- VII. Com o auxílio de uma seringa, as amostras são passadas em membrana filtrante 0,45 $\mu\text{m}$  e armazenadas em vials para posterior leitura no aparelho HPLC.

Os ensaios foram feitos em triplicata, o pH ideal foi 7, e o tempo de oxidação foi de 3 minutos para todos os ensaios. Os cálculos das quantidades necessárias de hipoclorito de sódio e tiosulfato de sódio para cada dose de cloro desejada podem ser conferidos na seção 5.5, e as quantidades que foram usadas nos ensaios são representadas na Tabela 4:

Tabela 4: Condições dos ensaios de oxidação via cloro.

<b>Dose de cloro (mg/L)</b>	<b>Hipoclorito de sódio (µL)</b>	<b>Tiosulfato de sódio (g)</b>
10,21	50	0,01
20,42	100	0,01
29,61	145	0,01
40,03	195	0,02
50,04	245	0,02
60,05	295	0,02



Figura 10: Gráfico da produção parcial de ozônio na coluna de ozonização (g O<sub>3</sub>/h).

Baseado nos resultados obtidos da produção parcial de ozônio, pode se determinar a dose parcial de ozônio (mg O<sub>3</sub>/L), apresentado na Tabela 6:

Tabela 6: Dose parcial de ozônio na coluna de ozonização (mg O<sub>3</sub>/L).

Fluxo O <sub>2</sub> (L/min.)		Potência (W)									
		6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
0.06	Dose (mg/L)	-	10.53	15.79	21.05	42.11	47.37	52.63	63.16	68.42	78.95
0.25	Dose (mg/L)	-	23.68	29.82	40.35	66.67	77.19	96.49	117.54	136.84	150.88
0.75	Dose (mg/L)	-	25.44	31.58	40.35	64.04	82.46	107.02	129.82	156.14	182.46

Considerando os gastos com energia e oxigênio, o fluxo de 0,06 L O<sub>2</sub>/min é o mais adequado a ser usado, e foi o escolhido para os ensaios de remoção do ácido mefenâmico por ozônio. Porém caso fosse necessário maior produção o fluxo de 0,25 L O<sub>2</sub>/min seria mais conveniente por ter apresentado melhor incremento na produção de O<sub>3</sub>.

## 5.2 Cromatografia Líquida e Alta Eficiência (HPLC)

### Calibração do equipamento HPLC

A calibração do aparelho HPLC do LabMPB de Araras, é descrito em Lopes (2016) e foi feito com a ajuda da Rafaela de Castro. Amostras padrão com concentrações de MEF conhecidas, foram

submetidas a análise no aparelho HPLC. De modo que foi possível obter os respectivos tempos de retenção do MEF, área, absorvância e as concentrações de fármaco lidos pelo equipamento.

Lopes (2016) relatou que as soluções padrão de 1000 mg/L, 500 mg/L e 250 mg/L não estavam representativas, e que foram então descartadas para a construção da curva de aferição e de calibração do equipamento HPLC. E que o tempo de retenção do MEF variou de 3,877 a 4,122 minutos, que são resultados próximos ao obtido por Al Qaim (2014), de aproximadamente 3,9 minutos.

Os tempos de retenção do MEF e as absorvâncias referentes a cada solução padrão obtidos por Lopes (2016), estão apresentados na Tabela 7.

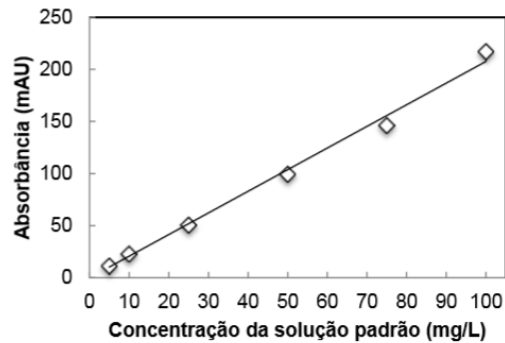
Tabela 7: Resultados da calibração do HPLC.

Concentração da solução padrão (mg/L)	Tempo de retenção (min.)	Absorvância (mAU)	Média Absorvância (mAU)	Desvio Padrão Absorvância
100	4,122	217,134	216,870	0,591
	4,047	216,051		
	4,077	217,424		
75	3,948	147,630	146,044	3,292
	3,945	149,041		
	3,943	141,460		
50	3,877	102,165	99,322	7,820
	3,887	88,645		
	3,898	107,155		
25	3,908	50,930	50,662	0,199
	3,940	50,453		
	3,905	50,602		
10	4,010	22,579	22,726	0,105
	4,023	22,783		
	4,025	22,816		
5	3,887	11,093	11,265	0,134
	3,897	11,419		
	3,955	11,284		

Fonte: Lopes, 2016.

Pela curva de calibração obtida por Lopes (2016), Figura 11, é possível concluir que os picos de cada cromatograma são diretamente proporcionais à concentração do fármaco.

Figura 11: Curva de calibração do HPLC para leituras do MEF.



Fonte: Lopes, 2016.

Para verificar se a curva de calibração era adequada, Lopes (2016) calculou a equação de regressão linear (Equação 3) e o coeficiente de explicação. Sendo,  $y$  a absorbância e  $x$  a concentração de ácido mefenâmico (mg/L).

$$y = 2,0745 x \quad (3)$$

Lopes (2016) obteve um coeficiente de explicação referente à curva de calibração de 0,99, indicando que o equipamento de HPLC utilizado estava devidamente calibrado. Ainda foram apresentados os resultados às concentrações reais lidas pela HPLC das amostras de cada solução padrão, a média da concentração lida e os respectivos desvios padrão na Tabela 8.

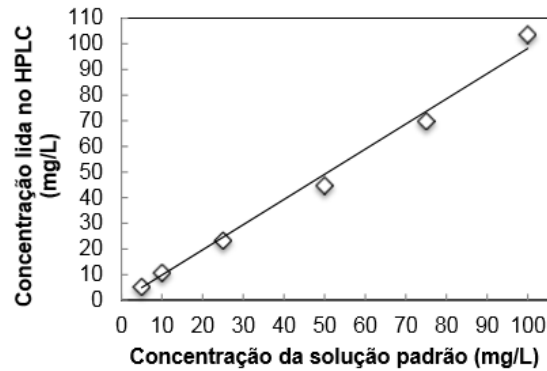
Tabela 8: Resultados da aferição do equipamento HPLC.

Concentração da solução padrão (mg/L)	Tempo de retenção (min.)	Concentração lida no HPLC (mg/L)	Média Concentração lida no HPLC (mg/L)	Desvio Padrão Concentração lida no HPLC
100	4,122	104,604	103,587	0,832
	4,047	102,565		
	4,077	103,592		
75	3,948	71,917	69,836	3,919
	3,945	73,243		
	3,943	64,347		
50	3,877	45,807	44,750	4,045
	3,887	39,353		
	3,898	49,091		
25	3,908	23,533	23,259	0,195
	3,940	23,146		
	3,905	23,097		
10	4,010	10,700	10,723	0,023
	4,023	10,715		
	4,025	10,754		
5	3,887	5,023	5,190	0,125
	3,897	5,323		
	3,955	5,223		

Fonte: Lopes, 2016.

Lopes (2016) construiu a curva de aferição do equipamento, a partir das concentrações lidas no HPLC, conforme apresentado na Figura 12.

Figura 12: Curva de aferição do HPLC Dionex Ultimate 3000.



Fonte: Lopes, 2016.

Lopes (2016), calculou a equação de regressão linear (Equação 4) e o coeficiente de explicação, para garantir que a curva de aferição estava adequada para as futuras leituras. Sendo,  $y$  a concentração de Ácido Mefenâmico lida pelo HPLC (mg/L) e  $x$  a concentração da solução padrão de ácido mefenâmico (mg/L).

$$y = 0,9827x \quad (4)$$

Lopes (2016) notou que apesar de o desvio padrão ter sido elevado quando a concentração da solução padrão foi igual a 75 e 50 mg/L, o coeficiente de explicação (0,99) foi próximo a um, concluindo que o equipamento Dionex Ultimate 3000 estava devidamente aferido, e mostrou-se adequado para as posteriores leituras do fármaco ácido mefenâmico.

### 5.3 Ácido mefenâmico

#### Teste de solubilidades do ácido mefenâmico

A água de estudo tinha concentração inicial de ácido mefenâmico de 100 mg/L, e amostras apenas filtradas em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  foram levadas para leitura no aparelho de HPLC. Além disso, foram testadas a adição de três surfactantes na concentração de 1% (v/v) a água de estudo (100 mg MEF/L), e amostras destas, filtradas em membrana 0,45  $\mu\text{m}$ , também foram levadas para análise.

Os resultados da leitura da HPLC das diferentes situações testadas da solubilidade do ácido mefenâmico se encontram resumidas na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados do teste de solubilidade do ácido mefenâmico.

Situação	pH real	Leitura HPLC (ppm)	Média	Desvio Padrão
Água de estudo filtrada	6,91	n.a	-	-
Água de estudo com Tween 80 1% (v/v) filtrada		50,52		
Água de estudo com Tween 80 1% (v/v) filtrada	7,03	71,43	68,17	16,271
Água de estudo com Tween 80 1% (v/v) filtrada		82,57		
Água de estudo com Extran 1% (v/v) filtrada		31,73		
Água de estudo com Extran 1% (v/v) filtrada	7,09	45,67	41,24	8,245
Água de estudo com Extran 1% (v/v) filtrada		46,33		
Água de estudo com detergente comum 1% (v/v) filtrada		1,9		
Água de estudo com detergente comum 1% (v/v) filtrada	7,02	22,19	17,89	14,332
Água de estudo com detergente comum 1% (v/v) filtrada		29,58		

A situação ideal seria se a primeira testada, água de estudo (100 mg MEF/L) apenas filtrada em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ , tivesse resultados com valores mensuráveis e próximos de 100 ppm. Porém, como pode ser visto na Tabela 9, o oposto ocorreu, impossibilitando a continuidade do uso dessa amostra.

O surfactante Tween 80 em concentração de 1% (v/v) teve os valores mais altos de ácido mefenâmico, sendo a média igual a 68,17 ppm. O segundo foi o Extran em concentração de 1% (v/v), com média de 41,24 ppm, e o mais baixo foi o detergente comum em concentração 1% (v/v) com média de 17,89 ppm. Esse resultado indica que o surfactante Tween 80 foi o que mais aumentou a solubilidade do fármaco. O que é compatível com os estudos de Swathi et al. (2011) e Ullah et al. (2014), que também observaram bons resultados de solubilização do MEF com o Tween 80.

Entretanto, analisando os desvios padrões obtidos, o Tween 80 obteve o mais alto com 16,271. Seguido pelo detergente comum com 14,332 e o menor foi do Extran com 8,245. Indicando que a consistência dos resultados é mais confiável com o uso do Extran.

Outro fato a ser considerado é que na leitura pelo aparelho HPLC, o Tween 80 apresentou vários picos (que representam a quantificação de uma substância) que podem causar interferência na exatidão na quantificação de ácido mefenâmico.

Dessa maneira, o surfactante Extran na concentração 1% foi escolhido para ser usado nos ensaios de remoção de ácido mefenâmico. Por ter apresentado o menor desvio padrão e poucos picos que poderiam atrapalhar a análise de quantificação do ácido mefenâmico. Além disso, a média obtida de 41,24 ppm foi razoável, e já possibilita a percepção de diferenças na concentração, o que é importante para a determinação das eficiências dos tratamentos.

O surfactante usado especificamente foi o Extran® MA 02 Neutro, da Merck Millipore (Alemanha). Esse produto é um detergente laboratorial, usado para garantir a limpeza confiável e sem resíduos de equipamentos de laboratório, sendo ainda gentil com o meio ambiente e a saúde da equipe que usá-lo, conforme é divulgado pela Merck KGaA (2017). Ele contém em sua composição surfactantes iônicos e não iônicos, fosfatos e excipientes em pequenas quantidades, e algumas de suas propriedades é ser líquido, livre de cloro, livre de odores e corantes, e ser neutro (MERCK MILLIPORE, 2013). Embora o uso de Extran seja escasso na literatura, Romano-Trujillo et al. (2012) relata o uso desse produto como agente surfactante.

#### 5.4 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio

##### Branco

O resumo dos resultados dos ensaios dos brancos do ozônio, ou seja, a ozonização de água deionizada com Extran 1% (v/v), pode ser conferido na Tabela 10:

Tabela 10: Resultados dos brancos do ozônio.

Dose (mg/L)	pH real	Leitura HPLC (ppm)
8,17	7,079	0,07
10,21	7,079	0,07
20,42	7,079	0,07
29,61	7,079	0,07
40,03	7,079	n.a
50,04	7,079	n.a
60,05	7,079	n.a
70	7,079	n.a

Na preparação dos brancos não houve adição de ácido mefenâmico, a leitura no HPLC de 0,07 indica que existe alguma substância que pode interferir na leitura do fármaco. Embora alguns não tenham sido mensuráveis, não significa que seja zero a quantificação real, e esses valores também foram levados em consideração na quantificação do remanescente de ácido mefenâmico após os tratamentos de ozônio e cloro testados.

### Ensaio de remoção do ácido mefenâmico por oxidação via ozônio

Conforme resultado obtido no teste de solubilidade do ácido mefenâmico (seção 5.3) com água de estudo (100 mg MEF/L) com Extran 1% (v/v), a quantidade inicial de ácido mefenâmico nas amostras antes dos tratamentos foi considerada 41,24 mg/L ou ppm.

Os resultados da leitura da HPLC, em ppm, tiveram a subtração do resultado do branco. A parte removida do fármaco foi calculada pela subtração do inicial de MEFS (41,24 ppm) pela média das leituras do aparelho de HPLC. Dessa maneira, os resultados obtidos do tratamento de oxidação via ozônio estão resumidos na Tabela 11.

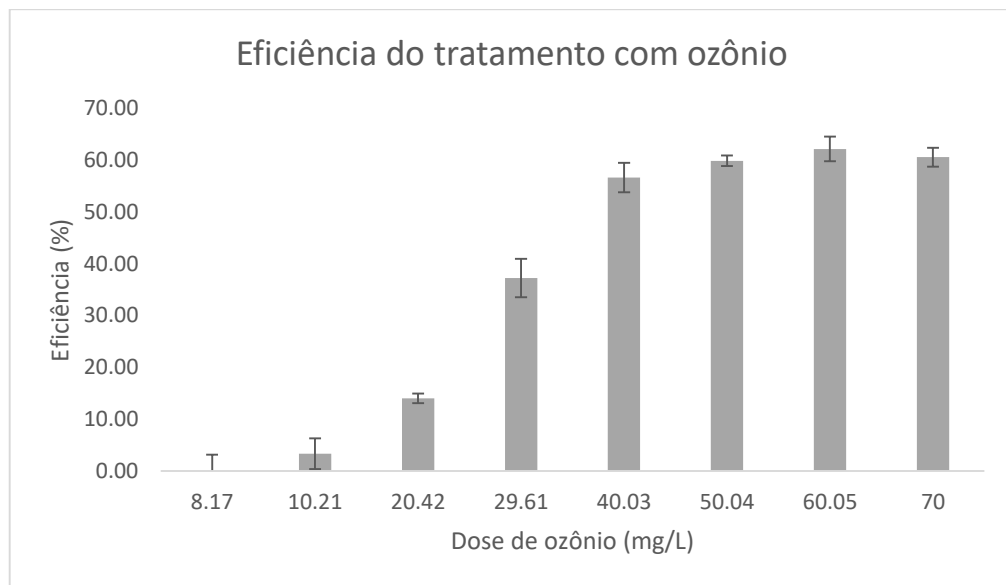
Tabela 11: Resultados do ensaio de remoção por ozônio.

Dose (mg O <sub>3</sub> /L)	Leitura HPLC (ppm)	Média	Desvio padrão	C/Co	Removido (ppm)	Eficiência (%)
8,17	44,22	42,00	3,17	1,02	0	0
	43,4					
	38,37					
10,21	40,51	39,87	2,98	0,97	1,37	3,32
	42,48					
	36,62					
20,42	34,74	35,46	0,91	0,86	5,78	14,02
	36,48					
	35,16					
29,61	29,93	25,88	3,69	0,63	15,36	37,24
	25,01					
	22,71					
40,03	14,8	17,88	2,84	0,43	23,36	56,64
	20,4					
	18,45					
50,04	16,73	16,55	1,03	0,40	24,69	59,86
	17,48					

	15,45					
	13					
60,05	16,23	15,61	2,36	0,38	25,63	62,15
	17,6					
	17,93					
70,00	14,31	16,27	1,83	0,39	24,97	60,56
	16,56					

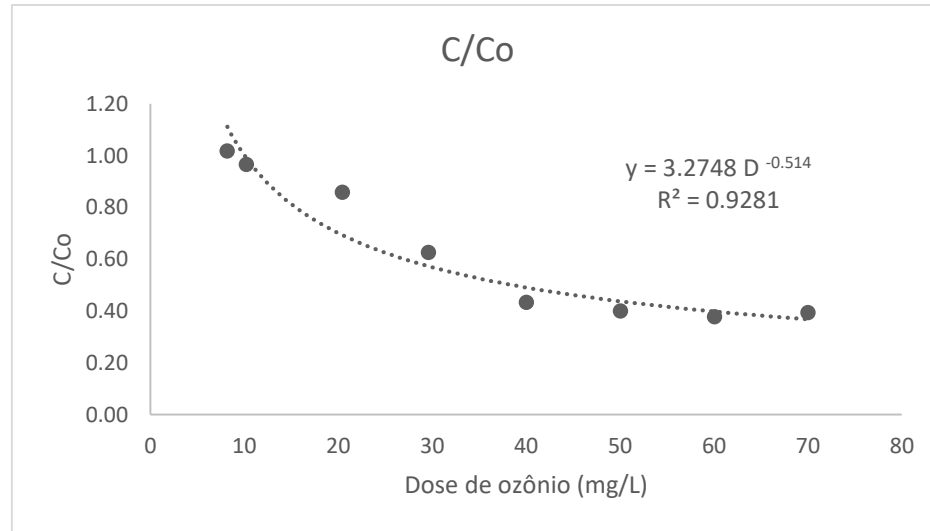
A média da leitura pelo HPLC da quantidade remanescente de ácido mefenâmico da primeira dose testada de 8,17 mg O<sub>3</sub>/L, com 41,99 ppm, foi maior do que a considerada inicial de 41,24 ppm. Essa sinuosidade entre os valores lidos é comum e indicada pelo desvio padrão. Nesse caso a eficiência foi então considerada 0%.

Figura 13: Gráfico representando as eficiências do tratamento com ozônio.



A Figura 13 apresenta um gráfico com as eficiências obtidas pelo tratamento de oxidação via ozônio, conforme a dose aplicada e com o desvio padrão representado. Foi percebido que nas primeiras doses testadas, até 40,03 mg/L, um gradual aumento da eficiência de remoção foi percebido conforme o aumento da dose, atingindo 56,64%. Porém, para as doses mais altas de 50,04 mg/L, 60,05 mg/L e 70 mg /L, o aumento da eficiência entre as doses não foi muito significativo, estabilizando-se.

Figura 14: Fração residual do MEFS após tratamento com ozônio.



A Figura 14 apresenta o gráfico da relação da concentração final pela inicial ( $C/C_0$ ) de MEFS. A linha de tendência do gráfico também é apresentada, assim como sua equação (5) e valor de  $R^2$ . A função é de potência,  $D$  é a dose de ozônio, e o  $y$  é a fração residual, ou seja  $C/C_0$ .

$$\frac{C}{C_0} = 3,2748 \cdot D^{-0,514} \quad (5)$$

## 5.5 Remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro

### Determinação do cloro ativo

Os ensaios para a determinação do cloro ativo foram feitos em duplicata, seguindo a ABNT NBR 9425:2005, como foi descrito na seção de metodologia. Os resultados dos ensaios são apresentados abaixo:

$M_1 = 5,0116$  g de hipoclorito de sódio       $VG_1 = 1,4$  mL de tiosulfato de sódio 0,1 N

$M_2 = 4,9958$  g de hipoclorito de sódio       $VG_2 = 1,4$  mL de tiosulfato de sódio 0,1 N

Média  $M = 5,0037$  g e Média  $VG = 1,4$  mL

Substituindo na fórmula:

$$\% \text{ Cloro ativo} = \frac{1,4 \cdot 0,0926 \cdot 35,45}{5,0037} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000} = 0,91847 \approx 0,92\% \text{ de cloro ativo}$$

$$\frac{\text{g}}{\text{L}} \text{ Cloro ativo} = 0,92 \cdot 10 \cdot 1,11 = 10,212 \text{ g/L de Cloro ativo}$$

E o teor de hipoclorito de sódio:

$$\% NaClO = \frac{1,4 \cdot 0,0926 \cdot 37,22}{5,0037} \cdot \frac{100}{10} \cdot \frac{100}{1000} = 0,964327 \approx 0,96\% \text{ de } NaClO$$

$$\frac{g}{L} NaClO = 0,96 \cdot 10 \cdot 1,11 = 10,656 \text{ g/L de } NaClO$$

### Determinação da quantidade de solução de hipoclorito de sódio

A concentração inicial ( $C_i$ ) é 10212 mg/L, conforme calculado na determinação do cloro ativo. O volume final ( $V_f$ ) foi fixado em 50 mL. E a concentração final ( $C_f$ ) é a dose de cloro final desejada. Portanto, podemos calcular a volume de hipoclorito de sódio ( $V_i$ ) por:

- $C_f = 10,21 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 10,21 \times 50 \rightarrow V_i = 0,0499 \text{ mL} \approx (50 \mu\text{L})$$

- $C_f = 20,42 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 20,42 \times 50 \rightarrow V_i = 0,0999 \text{ mL} \approx (100 \mu\text{L})$$

- $C_f = 29,61 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 29,61 \times 50 \rightarrow V_i = 0,144 \text{ mL} \approx (145 \mu\text{L})$$

- $C_f = 40,03 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 40,03 \times 50 \rightarrow V_i = 0,195 \text{ mL} \approx (195 \mu\text{L})$$

- $C_f = 50,04 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 50,04 \times 50 \rightarrow V_i = 0,245 \text{ mL} \approx (245 \mu\text{L})$$

- $C_f = 60,05 \text{ mg/L}$

$$10212 \times V_i = 60,05 \times 50 \rightarrow V_i = 0,294 \text{ mL} \approx (295 \mu\text{L})$$

### Determinação da quantidade de tiosulfato de sódio

O volume final ( $V_f$ ) foi fixado em 50 mL,  $x$  é a massa de cloro (mg), e  $y$  é a massa de tiosulfato de sódio (mg).

- $C_f = 10,21 \text{ mg/L}$

$$\frac{10,21}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 0,5105 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317 \text{ g}}{\text{mol}} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{ Cl}}{0,5105} \rightarrow y = 2,27 \text{ mg tiosulfato}$$

$$2,27 \cdot 1,5 = 3,42 \text{ mg tiosulfato}$$

- Cf = 20,42 mg/L

$$\frac{20,42}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 1,02 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317 \text{ g}}{\text{mol}} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{ Cl}}{1,02} \rightarrow y = 4,56 \text{ mg tiosulfato}$$

$$4,56 \cdot 1,5 = 6,84 \text{ mg tiosulfato}$$

- Cf = 29,61 mg/L

$$\frac{29,61}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 1,48 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317 \text{ g}}{\text{mol}} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{ Cl}}{1,48} \rightarrow y = 6,61 \text{ mg tiosulfato}$$

$$6,61 \cdot 1,5 = 9,91 \text{ mg tiosulfato}$$

- Cf = 40,03 mg/L

$$\frac{40,03}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 2,00 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317 \text{ g}}{\text{mol}} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{ Cl}}{2,00} \rightarrow y = 8,94 \text{ mg tiosulfato}$$

$$8,94 \cdot 1,5 = 13,40 \text{ mg tiosulfato}$$

- Cf = 50,04 mg/L

$$\frac{50,04}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 2,50 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317g}{mol} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{g}{mol} Cl}{2,50} \rightarrow y = 11,17 \text{ mg tiosulfato}$$

$$11,17 \cdot 1,5 = 16,76 \text{ mg tiosulfato}$$

- Cf = 60,05 mg/L

$$\frac{60,05}{x} = \frac{1000 \text{ mL de solução}}{50} \rightarrow x = 3,00 \text{ mg Cl}$$

$$\frac{\frac{317g}{mol} \text{ tiosulfato}}{y} = \frac{71 \frac{g}{mol} Cl}{3,00} \rightarrow y = 13,41 \text{ mg tiosulfato}$$

$$13,41 \cdot 1,5 = 20,11 \text{ mg tiosulfato}$$

Como a quantidade de tiosulfato de sódio pode ser trabalhada em excesso, foram usados 0,01 g para as doses de 10,21; 20,42 e 29,61 mg/L de cloro. E para as restantes doses, foram usados 0,0201 g, que é quantidade necessária para cessar a maior dose de cloro de 60,05 mg/L.

### Ensaio de remoção do ácido mefenâmico por oxidação via cloro

Conforme resultado obtido no teste de solubilidade do ácido mefenâmico (seção 5.3) com água de estudo (100 mg MEF/L) com Extran 1% (v/v), a quantidade inicial de ácido mefenâmico nas amostras antes dos tratamentos foi considerada 41,24 mg/L ou ppm.

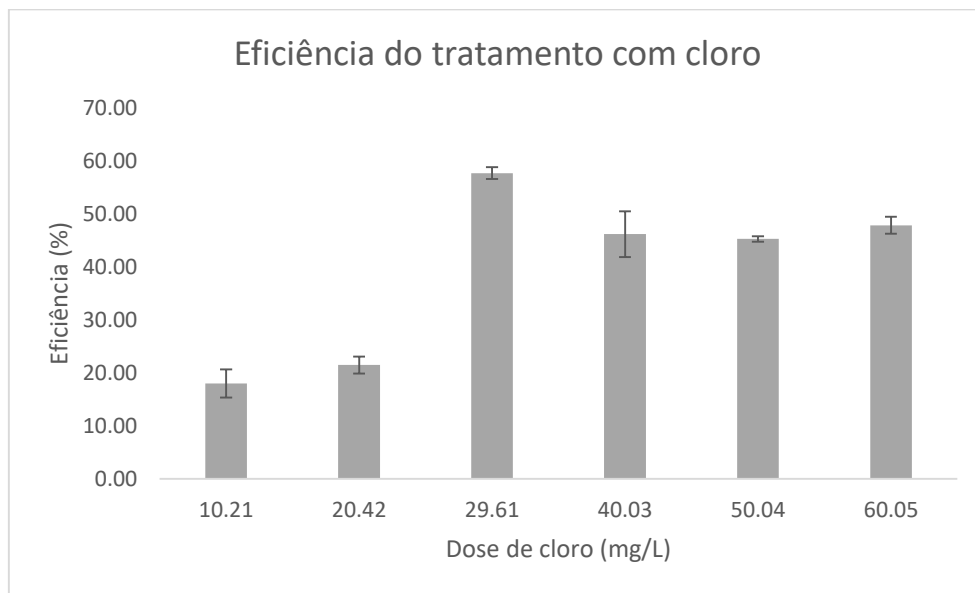
A parte removida do fármaco foi calculada pela subtração do inicial de MEFS (41,24 ppm) pela média das leituras do aparelho HPLC. Dessa maneira, os resultados obtidos do tratamento de oxidação via cloro estão resumidos na Tabela 12, e o gráfico das eficiências obtidas pelo tratamento de oxidação via cloro, conforme a dose aplicada e com o desvio padrão representado, é apresentado na Figura 15.

Tabela 12: Resultados do tratamento de oxidação via cloro.

Dose (mg O <sub>3</sub> /L)	Leitura HPLC (ppm)	Média	Desvio padrão	C/Co	Removido (ppm)	Eficiência (%)
10,21	30,74	33,81	2,67	0,82	7,43	18,02
	35,59					
	35,09					
20,42	34,11	32,37	1,60	0,78	8,87	21,51
	32,03					
	30,97					

	18,66					
29,61	16,48	17,43	1,12	0,42	23,81	57,74
	17,15					
	17,4					
40,03	23,41	22,18	4,30	0,54	19,06	46,21
	25,74					
	22,64					
50,04	22,03	22,56	0,49	0,55	18,68	45,30
	23,01					
	20					
60,05	21,3	21,49	1,60	0,52	19,75	47,88
	23,18					

Figura 15: Gráficos da eficiência do tratamento com cloro.

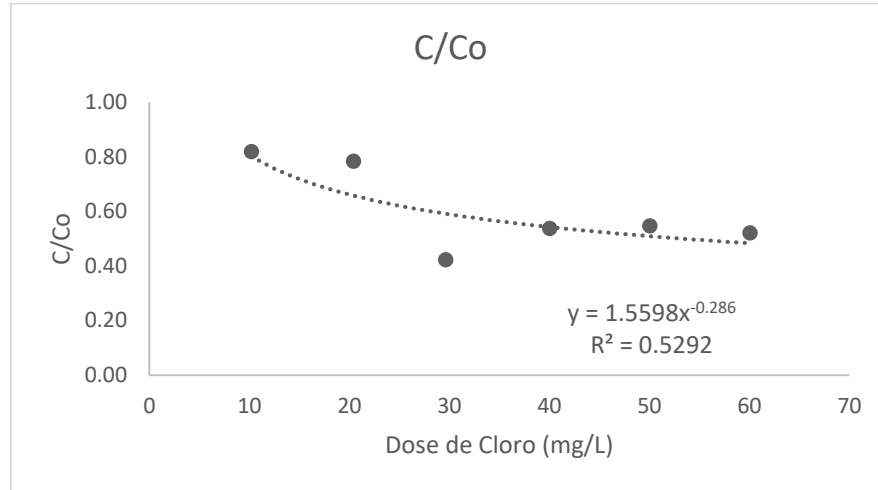


As doses mais baixas de cloro aplicadas, de 10,21 mg/L e 20,42 mg/L, começaram com eficiências de valores próximos, com 18,03% e 21,52%. Na terceira dose de cloro de 29,61 mg/L, houve um grande aumento da eficiência para 57,34%. E depois nas três últimas doses mais forte, de 40,03 mg/L, 50,04 mg/L e 60,05 mg/L, as eficiências tiveram valores próximos com 46,12%, 45,30% e 47,87%.

As primeiras doses testadas de cloro já obtiveram eficiências razoavelmente altas, próximos de 20%. Porém nas doses mais altas de cloro a eficiência parece ter estabilizado, na faixa dos 46%. A maior eficiência obtida foi na dose de 29,61 mg/L de cloro com 57,34% de eficiência,

porém esse valor numa dose intermediária pode talvez ser algum erro, ou consequência das diferentes concentrações do MEFS, representados pelo desvio padrão.

Figura 16: Fração residual do MEFS após tratamento com cloro.



A Figura 16 apresenta o gráfico da relação da concentração final pela inicial ( $C/C_0$ ) de MEFS. A linha de tendência do gráfico também é apresentada, assim como sua equação (6) e valor de  $R^2$ . A função é de potência,  $D$  é a dose de cloro, e o  $y$  é a fração residual, ou seja  $C/C_0$ .

$$\frac{C}{C_0} = 1.5598 x^{-0.286} \quad (6)$$

O baixo valor de  $R^2$  (0,5292) indica que a função não representa tão bem o comportamento do cloro, e isso acontece pelos pontos distantes da curva, devido ao resultado da dose de 29,61 mg/L.

### Comparação dos resultados da oxidação via ozônio e cloro

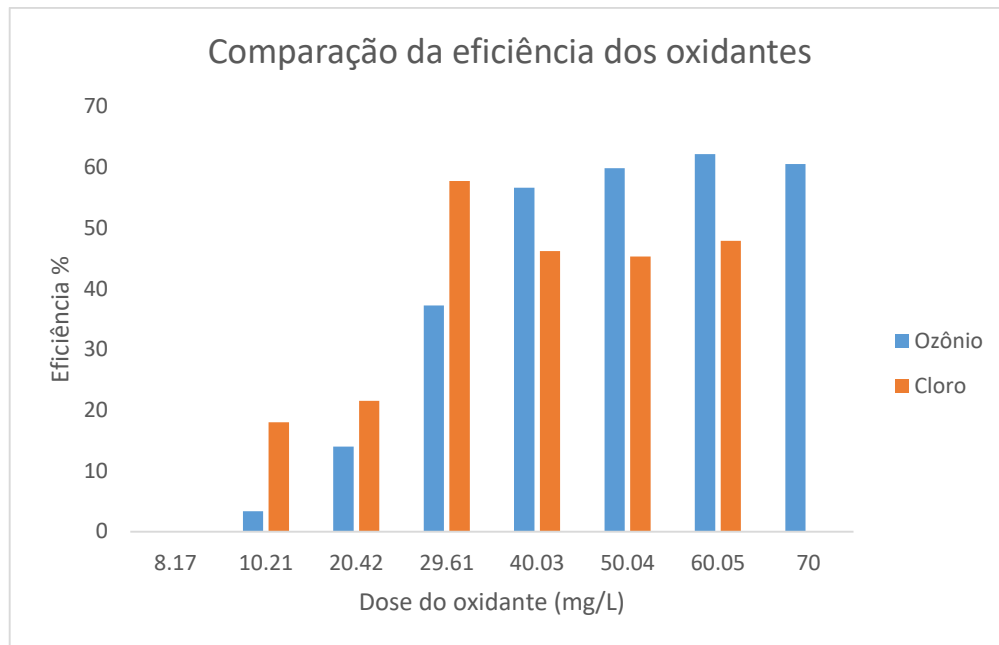
Os resultados das eficiências dos tratamentos de oxidação via ozônio e cloro são resumidamente apresentados na Tabela 13 e Figura 17.

Tabela 13: Resultados das eficiências dos tratamentos com ozônio e cloro.

Ozônio			Cloro		
Dose (mg/L)	Removido (ppm)	Eficiência (%)	Dose (mg/L)	Removido (ppm)	Eficiência (%)
8,17	0	0	-	-	-
10,21	1,37	3,32	10,21	7,43	18,02
20,42	5,78	14,02	20,42	8,87	21,51
29,61	15,36	37,24	29,61	23,81	57,74
40,03	23,36	56,64	40,03	19,06	46,21

50,04	24,69	59,86	50,04	18,68	45,30
60,05	25,63	62,15	60,05	19,75	47,88
70	24,97	60,56	-	-	-

Figura 17: Gráfico da comparação da eficiência dos oxidantes ozônio e cloro.



A eficiência do tratamento com oxidação via ozônio iniciou-se baixa e foi aumentando conforme o aumento da dose do oxidante, estabilizando-se na perto de 60% nas doses mais altas. Enquanto o tratamento com cloro proporcionou eficiência de remoção do ácido mefenâmico maior nas primeiras doses, próximo de 20%, mas estabilizou-se próximo a 46% nas dosagens de oxidante maiores.

Portanto o tratamento com ozônio atingiu melhores eficiências do que o tratamento com cloro, mas somente nas dosagens mais altas (40,03 mg/L, 50,04 mg/L e 60,05 mg/L). Nas dosagens menores (10,21 mg/L e 20,42 mg/L) a oxidação com cloro foi mais eficiente do que a com ozônio. Não foi considerado a comparação de resultados para a dose de 29,61 mg/L, devido ao possível erro do resultado nessa dose para o cloro.

## 6. CONCLUSÃO

O principal objetivo do presente trabalho foi avaliar o desempenho dos oxidantes ozônio e cloro na remoção do ácido mefenâmico solúvel em água, por meio de ensaios em laboratório com as condições de tempo de oxidação de três minutos, pH neutro e doses variando entre 8 a 70 mg/L.

E para esse fim, outras etapas tiveram que ser realizadas, como a calibração do aparelho de ozônio, testes de solubilidade do ácido mefenâmico e determinação das condições de oxidação.

Na calibração do aparelho gerador de ozônio, foram analisados os resultados obtidos anteriormente por outro estudo para o fluxo de 0,06 L O<sub>3</sub>/min, e foram feitos os ensaios para estabelecer as produções de ozônio nos fluxos de 0,25 e 0,75 L O<sub>3</sub>/min. E foi determinado que o fluxo de 0,06 L O<sub>3</sub>/min era o mais adequado para se obter as doses desejadas de ozônio, e no caso da necessidade de maiores doses, o fluxo de 0,25 L O<sub>3</sub>/min seria o mais adequado por ter obtido um maior incremento na produção em relação ao fluxo de 0,06 O<sub>3</sub>/min.

Nos testes de solubilidade do ácido mefenâmico, foi investigado o uso de três surfactantes para o aumento da solubilização do fármaco em meio aquoso. E os resultados indicaram que o aumento na solubilidade foi maior pelo surfactante Tween 80, seguido pelo Extran e por último o detergente comum, todos a com concentração de 1% (v/v). Mas que devido a outros fatores como o desvio padrão, e possíveis interferências nas análises de quantificação do MEF, o surfactante Extran foi o mais indicado para ser aplicado nesse trabalho.

No tratamento de oxidação por ozônio, após ser determinado as condições necessárias para se obter as doses desejadas, foram realizados ensaios em laboratório com as doses de 8,17 mg/L, 10,21 mg/L, 20,42 mg/L, 29,61 mg/L, 40,03 mg/L, 50,04 mg/L, 60,05 mg/L e 70,00 mg/L, com tempo de oxidação de 3 minutos e pH neutro.

No tratamento de oxidação por cloro, após a determinação do cloro ativo e das quantidades necessárias de hipoclorito de sódio e tiosulfato de sódio, foram realizados ensaios em laboratório com as doses de 10,21 mg/L, 20,42 mg/L, 29,61 mg/L, 40,03 mg/L, 50,04 mg/L e 60,05 mg/L, com tempo de oxidação de 3 minutos e pH neutro.

As amostras dos ensaios com os tratamentos foram levadas para análise de quantificação de remanescente do fármaco, por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). E com a diferença entre a concentração inicial do fármaco e a concentração remanescente após os tratamentos, é possível calcular as eficiências obtidas em cada ensaio.

Os resultados de ambos oxidantes sugerem que a eficiência de remoção cresce conforme o aumento da dose, porém somente até certo ponto, atingindo um limite de eficiência nas maiores doses testadas. Sendo que tratamento com cloro foi mais eficiente que o ozônio nas menores doses testadas, 10,21 mg/L e 20,42 mg/L, mas teve um menor incremento de eficiência nas últimas doses, sendo então superado pelo ozônio a partir da dose de 40,03 mg/L.

Em conclusão, houve remoção do ácido mefenâmico por ambos tratamentos, de ozônio e cloro. E o tratamento via ozônio foi mais eficiente, atingindo índices próximos a 60% de remoção, em comparação a 46% do cloro, nas maiores doses testadas. Embora os resultados obtidos não tenham atingido o ideal, de completa remoção, fica evidente o potencial desses oxidantes na degradação de fármacos, especialmente do ozônio. Vale ressaltar que foi escolhido um tempo de oxidação curto de três minutos, e que possivelmente o surfactante adicionado pode ter limitado os resultados.

## 7. REFERÊNCIAS

ABICLOR. **HIPOCLORITO DE SÓDIO**. 2017. Disponível em: <<http://www.abiclor.com.br/posicionamentos/hipoclorito-de-sodio/>>. Acesso em: 26 set. 2017.

ALMEIDA, E. et al . Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 27, n. 5, p. 818-824, Out. 2004 <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422004000500023>.

AL-QAIM, F. F. et al. Development and validation of HPLC analytical assay method for Mefenamic Acid tablete (PONSTAN). *International Journal of Chemical Sciences*, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 62-72, 2014.

ANVISA. **Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/Lista+site+26-01-16+EXCEL.pdf/b5e6d58d-5315-4a73-b1ed-25e289d1e2f5>>. Acesso em: 24 set. 2017.

APHA, AWWA; WPCF (1998). *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater*. 20th. Ed., American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation, Washington DC, USA.

ASHTON, D.; HILTON, M.; THOMAS, K.V. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Science Of The Total Environment*, [s.l.], v. 333, n. 1-3, p.167-184, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.04.062>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 9425**: Hipoclorito de Sódio: Determinação de cloro ativo – Método Volumétrico. Rio de Janeiro, 2 ed., 2005.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. Fármacos no meio ambiente. *Quím. Nova*, São Paulo , v.26, n. 4, p. 523-530. 2003. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015>.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 30, n. 3, p. 651-666, Junho, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000300027>.

BUENO, M. J. M. et al. Application of Liquid Chromatography/Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Time-of-Flight Mass Spectrometry to the Determination of Pharmaceuticals and Related Contaminants in Wastewater. **Analytical Chemistry**, [s.l.], v. 79, n. 24, p.9372-9384, dez. 2007. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ac0715672>.

CEFET-QUÍMICA. **ANÁLISE INSTRUMENTAL CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUÇÃO**. Disponível em: <[http://www.ifrj.edu.br/webfm\\_send/546](http://www.ifrj.edu.br/webfm_send/546)>. Acesso em: 24 set. 2017.

CFF. **Remédios movimentaram R\$ 85,35 bi em 2016**. 2017. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=4292>>. Acesso em: 14 set. 2017

CHUST, R. B. **Introdução Cromatografia de Líquidos (HPLC)**. 1990. Disponível em: <<http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/563/article/3000458/pdf>>. Acesso em: 24 set. 2017.

DEBORDE, M.; VON GUNTEN, U. Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment—Kinetics and mechanisms: A critical review. **Water Research**, [s.l.], v. 42, n. 1-2, p.13-51, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2007.07.025>.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia: um breve ensaio. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 7, p. 21-25, 1998.

DRUGBANK. **Mefenamic Acid Database Drugbank**. 2017. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/https://www.drugbank.ca/drugs/DB00784#pharmacoeconomics>>. Acesso em: 20 set. 2017.

ESPUGLAS, S. et al. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 149, n. 3, p. 631-642, 2007.

FALQUETO, E.; KLIGERMAN, D. C.; ASSUMPÇÃO, R. F. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos?. **Ciência & Saúde Coletiva**. pp. 3283-3293. 2010.

FIGUEIREDO, M.; SANTOS, E. P.; SCHMACHTENBERG, N. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS: FUNDAMENTOS E APLICAÇÃO AMBIENTAL. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.79-91, 7 abr. 2014. Universidade Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/2236117010662>.

**G1. Vendas da indústria farmacêutica crescem 13,1% em 2016, diz Interfarma.** 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/economia/noticia/receita-com-vendas-de-remedios-cresce-131-em-2016-diz-interfarma.ghtml>>. Acesso em: 14 set. 2017.

GIL, E. S.; MATHIAS, R. O.. CLASSIFICAÇÃO E RISCOS ASSOCIADOS AOS RESÍDUOS QUÍMICO – FARMACÊUTICOS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.87-93, 19 out. 2007. Universidade Federal de Goiás. <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v2i2.1953>.

HILTON, M. J.; THOMAS, K. V. Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Journal Of Chromatography A**, [s.l.], v. 1015, n. 1-2, p.129-141, out. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673\(03\)01213-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673(03)01213-5).

HIRSCH, D. et al . Identificação e resistência a antimicrobianos de espécies de *Aeromonas* móveis isoladas de peixes e ambientes aquáticos. **Ciênc. agrotec.**, Lavras , v. 30, n. 6, p. 1211-1217, 2006 . <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-70542006000600026>.

INTERFARMA. **Guia 2017.** 2017. Disponível em: <[https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/a\\_interfarma/](https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/a_interfarma/)>. Acesso em: 14 set. 2017.

INTERFARMA. **Guia 2016.** 2016. Disponível em: <[https://www.interfarma.org.br/guia/guia\\_2016/](https://www.interfarma.org.br/guia/guia_2016/)>. Acesso em: 14 set. 2017.

KIM, I. H. et al. Classification of the degradability of 30 pharmaceuticals in water with ozone, UV and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Water Science & Technology**, [s.l.], v. 57, n. 2, p.195-200, jan. 2008. IWA Publishing. <http://dx.doi.org/10.2166/wst.2008.808>.

KIM, J. et al.<sup>a</sup>. Occurrence of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) in Surface Water from Mankyung River, South Korea. **Journal Of Health Science**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.249-258, 2009. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/jhs.55.249>.

KIM, J. et al.<sup>b</sup>. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). **The Journal Of Toxicological Sciences**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.227-232, 2009. Japanese Society of Toxicology. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.34.227>.

KOLPIN et al. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. **Environmental Science & Technology**. v. 36, n. 6, 2002.

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA. **Ponstan®**: ácido mefenâmico. 2014. Disponível em: <[http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10030056/f/product\\_attachments/Ponstan.pdf](http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10030056/f/product_attachments/Ponstan.pdf)>. Acesso em: 19 set. 2017.

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA. **Ponstan®**. 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9209782015&pIdAnexo=2900814](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9209782015&pIdAnexo=2900814)>. Acesso em: 20 set. 2017.

LIMA, V. B. Remoção do ácido mefenâmico em solução aquosa com carvão ativado em pó e via oxidação com cloro. 2014. 100f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil e Ambiental) – Faculdade de Engenharia de Bauru, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Bauru, 2014

LOPES, M. S. **Remoção do fármaco ácido mefenâmico em água via oxidação por cloro e por ozônio**. 2016. 74f. Trabalho de conclusão de curso (Engenharia Ambiental) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Geociências e Ciências Exatas de Rio Claro, 2016.

MCKEON, D. M.; CALABRESE, J. P.; BISSONNETTE, G. K.. Antibiotic resistant gram-negative bacteria in rural groundwater supplies. **Water Research**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.1902-1908, 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0043-1354\(95\)00013-b](http://dx.doi.org/10.1016/0043-1354(95)00013-b).

MERCK KGaA. **Extran® Manual Cleaning**. 2017. Disponível em: <[https://www.merckmillipore.com/BR/pt/products/reagents-chemicals-labware/cleaning-of-lab-equipment/extran-manual-cleaning/Dymb.qB.WH4AAAE\\_Tvd3.Lxi,nav](https://www.merckmillipore.com/BR/pt/products/reagents-chemicals-labware/cleaning-of-lab-equipment/extran-manual-cleaning/Dymb.qB.WH4AAAE_Tvd3.Lxi,nav)>. Acesso em: 25 set. 2017.

MELO, S. A. S. et al. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.188-197, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000100034>.

MEYER, S. T.. O uso de cloro na desinfecção de águas, a formação de trihalometanos e os riscos potenciais à saúde pública. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 10, n. 1, p. 99-110, mar. 1994. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1994000100011&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1994000100011&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 26 set. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1994000100011>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N° 2914, de 12 de dezembro de 2011. Disponível em: <[http://site.sabesp.com.br/uploads/file/asabesp\\_doctos/kit\\_arsesp\\_portaria2914.pdf](http://site.sabesp.com.br/uploads/file/asabesp_doctos/kit_arsesp_portaria2914.pdf)>. Acesso em: 26 set. 2017

MIRANDA, C. D.; CASTILLO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. **Science Of The Total Environment**, [s.l.], v. 224, n. 1-3, p.167-176, dez. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0048-9697\(98\)00354-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0048-9697(98)00354-4).

MORUZZI, R. B.; LIMA, V. B.; COLOMBO, R.; CONCEIÇÃO, F. T.; LANZA, M. R. V.. Remoção do 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. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v37n10/v37n10a04.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2017.

MUDALIP, S. K. A. et al. Solubility and Dissolution Thermodynamic Data of Mefenamic Acid Crystals in Different Classes of Organic Solvents. **Journal Of Chemical & Engineering Data**, [s.l.], v. 58, n. 12, p.3447-3452, 12 dez. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/je400714f>.

NAIR, A. T. Pharmaceuticals in Environment: A review on its effect. **Research Journal Of Chemical Sciences**. Índia, p. 103-105. 2012. Disponível em: <[http://www.isca.in/rjcs/Archives/v2/i1/15.ISCA-RJCS-2011-247\\_Done.php](http://www.isca.in/rjcs/Archives/v2/i1/15.ISCA-RJCS-2011-247_Done.php)>. Acesso em: 15 set. 2017.

NAKADA, N. et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Water Research*, [s.l.], v. 40, n. 17, p.3297-3303, out. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2006.06.039>.

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*, [s.l.], v. 41, n. 19, p.4373-4382, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2007.06.038>.

NAKADA, N. et al. Evaluation of Pharmaceuticals and Personal Care Products as Water-soluble Molecular Markers of Sewage. **Environmental Science & Technology**, [s.l.], v. 42, n. 17, p.6347-6353, set. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/es7030856>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound Database; CID=4044. 2005. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4044>. Acesso em: 20 set. 2017.

NIKOLAOU, A.; MERIC, S.; FATTA, D. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 387, n. 4, p.1225-1234, 5 jan. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-006-1035-8>.

OZONE & LIFE. **GERADOR DE OZÔNIO – MODELO O&L 1.5 RM**. 2017. Disponível em: <<http://www.ozonelife.com.br/gerador-de-ozonio-modelo-ol1-5-rm/>>. Acesso em: 25 set. 2016.

PRAJAPATI, D.; RAJ, H.. **Simultaneous estimation of mefenamic acid and dicyclomine hydrochloride by RP-HPLC method**. 2012. Disponível em: <[http://ijpsr.com/?action=download\\_pdf&postid=14435](http://ijpsr.com/?action=download_pdf&postid=14435)>. Acesso em: 22 ago. 2016.

PRASSE, Carsten et al. Spoilt for choice: A critical review on the chemical and biological assessment of current wastewater treatment technologies. **Water Research**, [s.l.], v. 87, p.237-270, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2015.09.023>.

ROMANO-TRUJILLO, R. et al. Synthesis and characterization of PbSe nanoparticles obtained by a colloidal route using Extran as a surfactant at low temperature. **Nanotechnology**, [s.l.], v. 23, n. 18, p.185602, 20 abr. 2012. IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/0957-4484/23/18/185602>.

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Pontin (ácido mefenâmico)**. 2015. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9209782015&pIdAnexo=2900814](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9209782015&pIdAnexo=2900814)>. Acesso em: 20 set. 2017.

SANTOS, L. H. M. L. M. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal Of Hazardous Materials**, [s.l.], v. 175, n. 1-3, p.45-95, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.100>.

SALLA, M. R. (2006). **Sistema de ozonização em esgoto de reator anaeróbio: Estudo da hidrodinâmica e das respostas oscilantes de DQO**. São Carlos. 446p. Tese (Doutorado em Hidráulica e Saneamento). Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo

SOARES, L. V. **Ozonização de esgoto sanitário: estudo da hidrodinâmica, transferência de massa e inativação de microorganismos indicadores**. 2007. 249f. Tese (Doutorado em Hidráulica e Saneamento) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

SNYDER, S. A. Occurance, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. **Ozone: Science & Engineering**, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 6569, 2008

SRIAMORNSAK, P. et al. A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.121-127, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.003>.

SWATHI, C. H. et al. **Solubilization of Mefenamic Acid**. 2011. Disponível em: <<http://www.ijptonline.com/wp-content/uploads/2009/10/3267-3276.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2016

TAUXE-WUERSCH, A. et al. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. **Water Research**, [s.l.], v. 39, n. 9, p.1761-1772, maio 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2005.03.003>.

TIBURTIUS, E. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P.; LEAL, E. S. Contaminação de águas por BTXs e processos utilizados na remediação de sítios contaminados. **Química Nova**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.441-446, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422004000300014>.

TUPAM EDITORES SA. ÍNDICE®: Ácido mefenâmico. 2016. Disponível em: <<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/acido-mefenamico/informacao-cientifica>>. Acesso em: 19 set. 2017.

ULLAH, I. et al. Enhancement in Aqueous Solubility of Mefenamic Acid using Micellar Solutions of Various Surfactants. 2014. **Journal of Solution Chemistry**. 43: 1360. doi:10.1007/s10953-014-0217-9

ZHAO, Jian-liang et al. Occurrence and a screening-level risk assessment of human pharmaceuticals in the Pearl River system, South China. **Environmental Toxicology And Chemistry**, [s.l.], p.1377-1384, 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.161>.