

## I-037 – REMOÇÃO DO FÁRMACO ÁCIDO MEFENÂMICO EM ÁGUA VIA OXIDAÇÃO POR OZÔNIO

**Mayara Sakamoto Lopes<sup>(1)</sup>**

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

**Rodrigo Braga Moruzzi<sup>(2)</sup>**

Engenheiro Civil pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Mestre e Doutor em Engenharia Civil pela Escola de Engenharia de São Carlos (EESC/USP). Pós-doutorado em Engenharia Química na Katholieke Universiteit Leuven (KUL). Pós-doutorado pelo Instituto de Química de São Carlos (IQSC-USP). Livre-docente em Engenharia Hidráulica e Saneamento pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

**Fabiano Tomazini da Conceição<sup>(3)</sup>**

Geólogo pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). Mestre em Geociências pela UNESP. Doutor em Geologia Regional pela UNESP. Pós-doutorado na The University of Queensland. Livre-docente em Geomorfologia pela UNESP.

**Ana Carolina Dias de Oliveira<sup>(4)</sup>**

Graduanda no curso de Licenciatura em Química na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

**Rafaela de Castro<sup>(5)</sup>**

Graduanda no curso de Licenciatura em Química na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

**Endereço<sup>(1)</sup>:** Rua 18A, 45 – Bela Vista – Rio Claro - SP - CEP: 13506-755 - Brasil - Tel: (14) 98125-0314 - e-mail: [mayara.sakamoto@feb.unesp.br](mailto:mayara.sakamoto@feb.unesp.br) <sup>(2)</sup> [rmoruzzi@rc.unesp.br](mailto:rmoruzzi@rc.unesp.br)

### RESUMO

Investigou-se a remoção do Ácido Mefenâmico presente em água por meio de oxidação via ozônio, sob diferentes condições de pH da amostra e dosagens de oxidante. A parte experimental envolveu a calibração do equipamento gerador de ozônio e do equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). A eficiência do processo foi determinada pela diferença entre concentração inicial e remanescente do fármaco, por meio de leituras em HPLC. Amostras à concentração de 100 mg MEF/L tiveram o pH ajustado para 3, 7 e 12 e, então, foram oxidadas com ozônio à concentração de 32,9 mg O<sub>3</sub>/L, 49,3 mg O<sub>3</sub>/L e 65,8 mg O<sub>3</sub>/L, durante 3 minutos. Verificou-se que a solubilidade do Ácido Mefenâmico varia com o pH da solução, sendo maior em meio alcalino. Além disso, constatou-se que a eficiência de remoção do fármaco depende do pH da amostra e da dose de ozônio. Nas condições neutra e alcalina, o ozônio foi capaz de remover mais de 90% do Ácido Mefenâmico presente inicialmente na amostra.

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

### INTRODUÇÃO

Os compostos farmacêuticos são constituídos por uma fração orgânica (susceptível à biodegradação) e por compostos refratários, os quais não são degradados por tratamento biológico, e nem nos tempos de detenção hidráulica normalmente aplicados. Dessa forma, permanecem no efluente tratado, e, portanto, podem ser lançados em corpos d’água receptores.

Esses poluentes têm sido detectados no solo e nos sistemas hídricos, em concentrações de µg/L e ng/L, corroborando que os métodos convencionais de tratamento de água não são eficientes na remoção de fármacos presentes em soluções aquosas.

Além de contaminarem o solo e os recursos hídricos, acredita-se que esses compostos residuais, mesmo em baixas concentrações, podem induzir o aumento da resistência de bactérias, o aumento da incidência de casos de câncer e alterar o sistema reprodutivo de organismos aquáticos. Visto que as águas superficiais

frequentemente são utilizadas como mananciais de abastecimento, é possível que possa provocar, também, efeitos toxicológicos nos seres humanos.

Diante disso, são de extrema importância o desenvolvimento e aprimoramento de novas tecnologias capazes de remover tais compostos. Dentre elas, a oxidação química e os Processos Oxidativos Avançados (POAs) mostram-se promissores, pois são capazes de oxidar rapidamente os fármacos em compostos biodegradáveis e menos tóxicos, e normalmente, removem 100% dos compostos, enquanto que os convencionais removem menos de 50%.

Os POAs utilizam fortes agentes oxidantes, como, por exemplo o ozônio. Assim, o ozônio pode ser utilizado tanto como desinfetante quanto como oxidante, sendo que a oxidação pode ser via ozônio molecular ( $E_0=2,07V$ ) ou via radical hidroxila ( $E_0=2,80V$ ), predominante em meio ácido e básico, respectivamente.

Os radicais hidroxila passam a ser formados em pH próximo a 12, e tendem a aumentar a taxa de degradação dos compostos, acarretando em aumento de eficiência. Dessa forma, fica evidente a importância do controle do pH da solução; além disso, outros parâmetros influenciam na eficiência da ozonização, tais como a presença de matéria orgânica, a concentração de contaminante e de oxidante, entre outros.

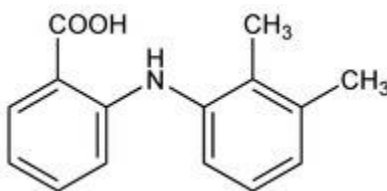
Os compostos insaturados e com estruturas aromáticas com doadores de elétrons (alquil, amina não protonada, fenol e metóxi, por exemplo) são, normalmente, suscetíveis à ozonização, ao contrário dos grupos receptores de elétrons (estruturas amidas e grupos carboxílios, por exemplo).

Dessa forma, o presente trabalho investigou o desempenho do oxidante ozônio na remoção do Ácido Mefenâmico (MEF) presente em água, em função de pH e dose de ozônio. O trabalho consistiu também em calibração do gerador de ozônio e do equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

## ÁCIDO MEFENÂMICO

O Ácido Mefenâmico, princípio ativo do Ponstan®, é um anti-inflamatório não-esteroidal com atividade analgésica e antipirética, indicado principalmente em casos de cólica menstrual. É altamente insolúvel em água, e sua solubilidade aumenta à medida que o pH da solução é elevado.

O fármaco é composto por ácido benzoico e por dimetilbenzeno ligado à amina secundária (Figura 1), e, portanto, é passível de reação com o ozônio.



**Figura 1: Estrutura molecular do Ácido Mefenâmico ( $C_{15}H_{15}NO_2$ ). Extraído de The Merck Index (2013).**

## MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho consistiu em ensaios laboratoriais, envolvendo preparo de soluções, calibração do equipamento gerador de ozônio e do equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e investigação de diferentes condições de oxidação.

O Ácido Mefenâmico (98% de pureza) é proveniente da *Sigma Life Science* (EUA); o álcool etílico e a acetona (P.A.) são da *Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda.* (Brasil); o metanol (*gradient grade* para cromatografia em fase líquida) é da *Merck Millipore* (Alemanha), e utilizou-se água ultrapura (resistividade 18,2 M  $\Omega$  cm), obtida pelo sistema de purificação de água *Milli-Q, Millipore* (Alemanha).

As etapas de trabalho serão descritas a seguir:

### PREPARO DA SOLUÇÃO MÃE E DA ÁGUA DE ESTUDO

A solução mãe foi preparada a 4 g/L, por meio da adição de 1 g do princípio ativo do MEF em 0,125 L de álcool etílico e 0,125 L de acetona P.A.. Em seguida, a solução foi homogeneizada e armazenada a 8°C.

A água de estudo foi preparada a 100 mg MEF/L, por meio da adição de 25 mL da solução mãe em 1 L de água. Em seguida, a solução foi homogeneizada e armazenada à temperatura ambiente.

### CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO GERADOR DE OZÔNIO

O gerador de ozônio utilizado é o Modelo O&L 1.5 RM, da *Ozone & Life* (Brasil). O equipamento foi previamente calibrado por meio do método iodométrico Cl 4500 B – O<sub>3</sub>, de modo a estabelecer a vazão de ar oxigênio (L/min.) e a porcentagem de produção de ozônio (g O<sub>3</sub>/h) necessária para obter as doses de ozônio (mg O<sub>3</sub>/L) requeridas em cada ensaio.

A Equação 1 foi usada para obtenção da dose de ozônio a partir da sua produção, em função do tempo de oxidação e do volume de solução ozonizado.

$$D = \frac{P \cdot t \cdot 1000}{V \cdot 60}$$

Equação (1)

Onde: D é a dose de ozônio (mg O<sub>3</sub>/L); P é a produção de ozônio associada à determinada vazão de oxigênio (g O<sub>3</sub>/h); t é o tempo de oxidação (min.) e V é o volume de amostra ozonizado (L).

### CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO HPLC

O HPLC utilizado é o *Dionex Ultimate 3000*, da *Thermo Scientific* (Alemanha). A separação foi em uma coluna *Phenomenex* (Alemanha) C18 (2) de 250 mm de comprimento x 4,6 mm d.i.. A fase móvel foi de acetonitrila, a 35°C, volume de injeção de 5 µL, fluxo igual a 1,0 mL/min. e detecção em UV/Vis dad. (275 nm).

O equipamento foi calibrado a partir de soluções padrão MEF/Metanol (100, 75, 50, 25, 10, 5 mg/L), as quais foram colocadas em banho de ultrassom (30°C) durante 15 minutos e, então, lidas no HPLC. As soluções foram analisadas em triplicata e a curva de calibração foi construída utilizando a média aritmética das respectivas absorbâncias. Além disso, a curva construída foi aferida por meio da média aritmética das concentrações lidas no equipamento.

### OXIDAÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OZÔNIO

Para os ensaios de oxidação, a água de estudo (100 mg/L) permaneceu em repouso durante 72 horas e, então, teve o seu pH ajustado para 3, 7 e 12. Em seguida, volumes previamente fixados foram ozonizados durante três minutos e, as soluções foram então transferidas para *vials*, para posterior leitura em HPLC. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos em função da média aritmética.

Amostras não ozonizadas de cada pH também foram transferidas para *vials*, de modo que fossem utilizadas como referência para os cálculos da eficiência de degradação. Dessa forma, a eficiência do tratamento foi calculada pela diferença entre as concentrações iniciais e finais de MEF presente nas amostras, por meio da leitura em HPLC.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO GERADOR DE OZÔNIO

O gerador de ozônio foi calibrado mantendo a vazão de oxigênio fixa em 60 mL/min. e variando a potência do equipamento de 50 W a 80 W.

A curva de calibração apresentada na Figura 2 permite concluir que, quando o fluxo de oxigênio é constante, a produção de ozônio é maximizada com o aumento da potência do ozonizador.

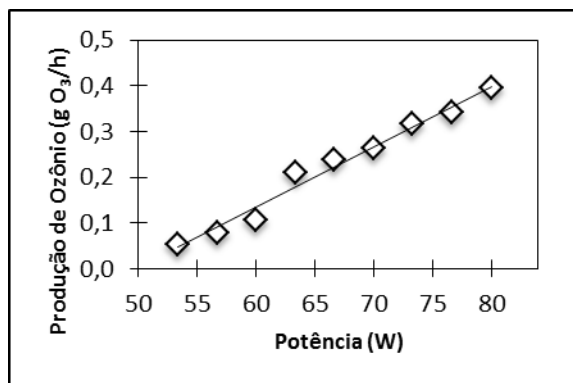


Figura 2: Produção de ozônio (g O<sub>3</sub>/h), com fluxo de oxigênio igual a 60 mL O<sub>2</sub>/min.

A Equação 2 foi construída a partir dos resultados dos ensaios por meio da regressão linear dos resultados de potência e produção de ozônio para fluxo constante de 60 mL O<sub>2</sub>/min.

$$P = 0,0132P_{ot} - 0,655$$

Equação (2)

Onde: P é a produção de ozônio (g O<sub>3</sub>/h) e P<sub>ot</sub> é a potência do gerador de ozônio (W).

O coeficiente de explicação (R<sup>2</sup>) obtido foi igual a 0,98, indicando que a produção de ozônio pode ser bem explicada pela equação empírica apresentada.

### CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO HPLC

Nos ensaios executados, o MEF foi retido entre 3,87 e 4,12 minutos, próximo aos 3,9 minutos relatados na literatura.

A curva de calibração apresentada na Figura 3 permite concluir que os picos de cada cromatograma são diretamente proporcionais à concentração do fármaco presente na amostra.

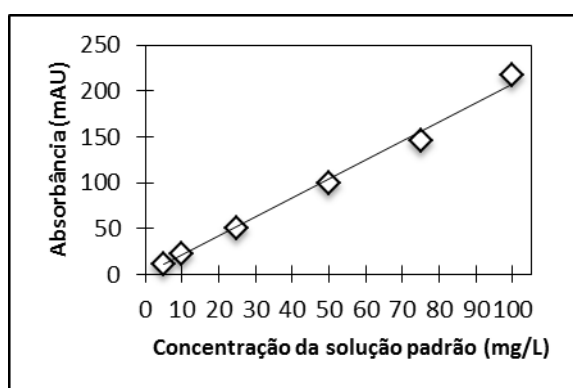


Figura 3: Curva de calibração do HPLC *Dionex Ultimate 3000* para leituras do MEF ( $y=2,07x$ , linearidade  $R^2=0,99$ ).

### OXIDAÇÃO DO ÁCIDO MEFENÂMICO VIA OZÔNIO

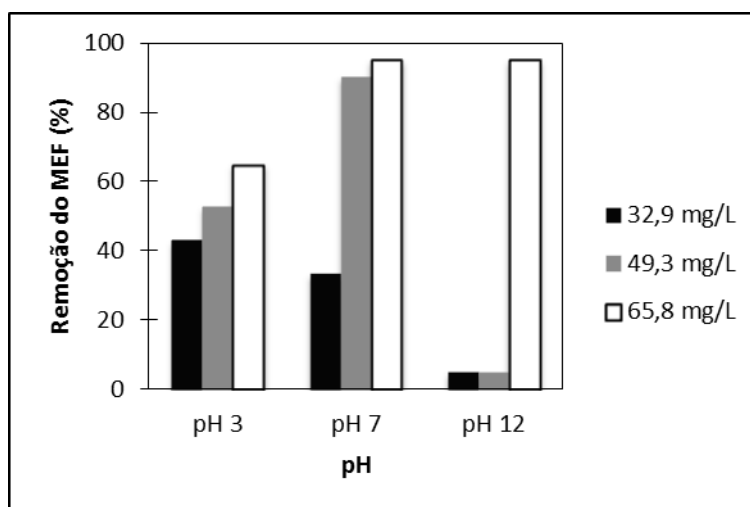
O ajuste do pH alterou a solubilidade do fármaco, notando-se por meio da presença de corpo de fundo e turbidez, que o MEF torna-se mais solúvel à medida que o pH aumenta, estando completamente homogêneo em meio alcalino. Essa alteração na solubilidade modificou a concentração inicial de MEF, sendo que após a

correção de pH, a concentração inicial de 100 mg/L não foi verificada em nenhuma amostra bruta. Assim, para cada valor de pH houve alteração da concentração inicial de MEF.

As eficiências de remoção do MEF variaram em função do pH da amostra e das dosagens aplicadas, conforme apresentado na tabela 1 e na Figura 4.

**Tabela 1: Índices de remoção do MEF via oxidação por ozônio**

Tempo de oxidação (min.)	pH	Dose oxidante (mg O <sub>3</sub> /L)	Eficiência (%)
3	3	32,9	43,1
3	3	49,3	52,9
3	3	65,8	64,9
3	7	32,9	33,3
3	7	49,3	90,2
3	7	65,8	> 95
3	12	32,9	< 5
3	12	49,3	< 5
3	12	65,8	> 95



**Figura 4: Eficiência de remoção do MEF via oxidação com ozônio durante 3 minutos.**

Os resultados obtidos permitem concluir que a eficiência do ozônio na remoção de MEF é fortemente dependente do pH e da dose, podendo remover mais de 95% desse fármaco para dosagem de 65,8 mgO<sub>3</sub>/L em pH de 12. Todavia, bons resultados (eficiência > 90%) foram obtidos para dosagem de 49 mg O<sub>3</sub>/L em pH de 7. Tais resultados condizem com os estudos feitos por Nakada et al. (2007) – os quais removeram, após 27 minutos de tempo de retenção e sob 3 mg O<sub>3</sub>/L, de 54 a mais de 99% do MEF e aproximadamente 80% de todos os compostos farmacêuticos investigados – e por Ternes et al. (2003) – que removeram completamente os antibióticos presentes em um efluente farmacêutico, após 18 minutos e sob 10 a 15 mg O<sub>3</sub>/L.

Assim como observado em Dantas et al. (2007) em estudo de degradação do fármaco bezafibrato, a eficiência do tratamento foi diretamente proporcional à dosagem de ozônio.

Esperava-se que o aumento do pH resultaria em maiores eficiências, independente da dose de ozônio, devido à formação de radicais hidroxila nessa condição. Contudo, verificou-se que o MEF torna-se completamente solúvel em meio alcalino, o que dificulta a remoção do fármaco, e, por isso, são requeridas maiores doses de ozônio para garantir a eficiência do tratamento.

Embora a eficiência máxima (acima de 95%) tenha sido obtida em meio alcalino (pH 12) e sob elevada concentração de oxidante (65,8 mg O<sub>3</sub>/L), a oxidação em meio neutro (pH 7) também é eficiente, pois é capaz de remover 90% e mais de 95% do MEF, quando submetido à doses intermediária (49,3 mg O<sub>3</sub>/L) e elevada (65,8 mg O<sub>3</sub>/L), respectivamente.

Esses resultados são interessantes, pois garantem elevada eficiência de remoção do fármaco, com menor consumo de oxidante, além de dispensar a necessidade de pós-correção de pH, visto que o padrão de qualidade de água estabelece pH de água de abastecimento entre 6 e 9.

## CONCLUSÕES

A produção de ozônio apresenta relação linear com a potência, mantido o fluxo de oxigênio constante. A curva de calibração do HPLC indica que o equipamento utilizado é capaz de mensurar adequadamente as concentrações residuais de MEF.

Os resultados indicam que o ozônio é eficiente na remoção do MEF, atingindo índices de degradação superiores a 90%, mesmo quando são aplicadas doses intermediárias de oxidante (~49 mg O<sub>3</sub>/L). As eficiências serão maximizadas quando as amostras apresentarem pH neutro ou alcalino, sendo recomendável o tratamento em meio neutro.

Contudo, ainda são necessárias novas avaliações para otimizar o processo, de modo a minimizar o consumo de oxidante e a maximizar a eficiência do tratamento.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, E. et al. Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. Química Nova, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 818-824, 2004.
2. AL-QAIM, F. F. et al. Development and validation of HPLC analytical assay method for Mefenamic Acid tablet (PONSTAN). International Journal of Chemical Sciences, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 62-72, 2014.
3. ANTONIO, S.G. Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos. Araraquara, 2010. Tese de doutorado-Instituto de Química-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.
4. BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Lei n. 357, de 17 de março de 2005. Diário Oficial da União, n. 53, de 18 de março de 2005, p. 58-63, 2005. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>>.
5. BRITTO, J. M.; RANGEL, M. C. Processos avançados de oxidação de compostos fenólicos em efluentes industriais. Química Nova, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 114-122, 2008.
6. CAÑIZARES, P. et al. Costs of the electrochemical oxidation of wastewaters: A comparison with ozonation and Fenton oxidation processes. Journal of Environmental Management, Londres, v. 90, n. 1, p. 410-420, 2007.
7. CUNHA, V. R. R. Intercalação de fármacos com atividade anti-inflamatória (Ácido Mefenâmico e piroxicam) em hidróxido duplo lamelar. São Paulo, 2007. Dissertação de mestrado-Instituto de Química da Universidade de São Paulo-Universidade de São Paulo, 2007.
8. DANTAS, R. F. et al. Bezafibrate removal by means of ozonation: Primary intermediates, kinetics, and toxicity assessment. Water Research, Nova Iorque, v. 41, n. 12, p. 2525-2532, 2007.
9. GENNARO, A.R.; REMINGTON: A Ciência e a Prática da Farmácia, 20. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1415.
10. GILPIN, R. K.; ZHOU, W.. Infrared studies of the thermal conversion of mefenamic acid between polymorphic states. Vibrational Spectroscopy, Amsterdam, v. 37, n.1, p. 53-59, 2005.



11. HOMEM, V.; SANTOS, L.. Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices - A review. *Journal of Environmental Management*, Londres, v. 92, p. 2304-2347, 2011.
12. HUBER, M. M. et al. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environmental Science and Technology*, Easton, v. 39, n. 11, p. 4290-4299, 2005.
13. LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A. M. Photochemical Processes for Water Treatment. *Chemical Reviews*, Washington, v. 93, n. 2, p. 671-698, 1993.
14. LOPES, M. S. Remoção do fármaco Ácido Mefenâmico em água via oxidação por cloro e por ozônio. Rio Claro, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso-Instituto de Geociências e Ciências Exatas-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2016.
15. MARTINDALE, W. *The Extra Pharmacopoeia*, 30.ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
16. MCDOWELL, D. C. et al. Ozonation of Carbamazepine in Drinking Water: Identification and Kinetic Study of Major Oxidation Products. *Environmental Science and Technology*, Easton, v. 39, p. 8014-8022, 2005.
17. MIRANDA, N. D. Ozonização e peroxidação de efluente sanitário proveniente de alagados construídos e reator compartimentado anaeróbio/aeróbio visando reúso. Bauru, 2014. Dissertação de mestrado-Faculdade de Engenharia de Bauru-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2014.
18. MÖHLE, E. et al. Examination of the degradation of drugs in municipal sewage plants using liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, [S.l.], v. 27, p. 430-436, 1999.
19. 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*, Nova Iorque, v. 41, p. 4373-4382, 2007.
20. PATIL, P. B. et al. Development of dissolution medium for poorly water soluble drug mefenamic acid. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, [S.l.], v. 1, p. 544-549, 2010.
21. SALLA, M. R. (2006). Sistema de ozonização em esgoto de reator anaeróbio: Estudo da hidrodinâmica e das respostas oscilantes de DQO. São Carlos, 2006. Tese de doutorado-Escola de Engenharia de São Carlos-Universidade de São Paulo, 2006.
22. SNYDER, S. A. Occurance, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. *Ozone: Science & Engineering*, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 65-69, 2008.
23. SOARES, L. V. Ozonização de esgoto sanitário: estudo da hidrodinâmica, transferência de massa e inativação de microorganismos indicadores. São Carlos, 2007. Tese de doutorado-Escola de Engenharia de São Carlos-Universidade de São Paulo, 2007.
24. TAKAHARA, H.; NAKAYAMA, S.; TSUNO, H.. Application of Ozone to Municipal Sewage Treatment. In: *International Conference Ozone and UV*, 2006, Berlim. Anais... Berlim, 2006.
25. TAUXE-WUERSCH, A. et al. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research*, Nova Iorque, v. 39, p.1761-1772, 2005.
26. TERNES, T. A. et al. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?. *Water Research*, Nova Iorque, v. 37, n. 8, p. 1976-1982, 2003.
27. TERNES, T. A.; HIRSCH, R. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environmental Science and Technology*, Easton, v. 34, p. 2741-2748, 2000.
28. THE MERCK INDEX ONLINE. Mefenamic Acid. 2013. Disponível em: < <https://www.rsc.org/Merck-Index/>>.