

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA E BIOLOGIA  
CURSO DE QUÍMICA TECNOLÓGICA COM ÊNFASE EM AMBIENTAL**

**DÉBORA BIASI**

**AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA DEGRADAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
IBUPROFENO ATRAVÉS DE PROCESSO UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**CURITIBA  
2015**

**DÉBORA BIASI**

**AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA DEGRADAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
IBUPROFENO ATRAVÉS DO PROCESSO UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 do curso de Bacharelado em Química Tecnológica com Ênfase em Ambiental do Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBI - da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, como requisito para obtenção do grau de Bacharel.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lúcia R. R. Martins

Coorientador: Prof. Dr Marcus Vinicius Liz

CURITIBA

2015

## **AGRADECIMENTOS**

A elaboração deste trabalho não poderia ter sido feita sem a contribuição de várias pessoas, as quais eu agradeço.

À família pelo apoio, incentivo e carinho, sempre acreditando no meu potencial e entendendo minhas ausências nesse período. Em especial a meu pai e minha irmã, pelos conselhos e discussões necessárias para o meu crescimento pessoal.

Aos amigos pela paciência, companheirismo e momentos de distração, fazendo com que o período universitário fosse mais leve e sempre dispostos (ou não) a ouvir meus dramas e reclamações.

À professora orientadora por estar sempre à disposição, fornecendo conhecimento e atenção, além da dedicação e auxílio na elaboração dos experimentos.

Ao professor coorientador pelas sugestões de melhoria e também pela disponibilidade para sanar dúvidas em relação ao trabalho.

Ao professor Gustavo pelo desenvolvimento de análises em seu laboratório.

## RESUMO

BIASI, Débora. **Avaliação preliminar da degradação de comprimidos de ibuprofeno através do processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**. 68 p. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Química Tecnológica com Ênfase Ambiental, UTFPR. Curitiba, 2015.

Uma prática comum na população mundial é a ingestão de medicamentos por indicação de vizinhos e familiares, implicando em seu consumo indiscriminado. Devido à falta de informação, existem dúvidas quanto ao descarte, sendo que a maior parte das pessoas acreditam que o descarte adequado seja o lixo comum, tendo como destino final os aterros sanitários. Também devido ao problema da infraestrutura do saneamento básico no Brasil, muitos fármacos são introduzidos diretamente no ambiente. A legislação brasileira vigente classifica os medicamentos vencidos como Resíduos de Serviços de Saúde (RSS), considerados como perigosos (classe B) e o tratamento preconizado consiste na incineração ou disposição em aterros sanitários, quando recolhidos adequadamente. Tratamentos alternativos vêm sendo estudados, tais como processos oxidativos, que se caracterizam pela oxidação da matéria orgânica. O objetivo deste trabalho foi a avaliação da degradação de comprimidos de ibuprofeno, fora do prazo de validade e previamente dissolvidos em meio aquoso, através de processo Uv/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Para tal finalidade foram utilizados dois reatores distintos, o primeiro utilizando uma lâmpada de mercúrio de baixa pressão com potência de 28W, com volume útil de 1L e o segundo com lâmpada de mercúrio de alta pressão de 125W em reator de 500 mL ambos utilizando recirculação da amostra. As amostras foram preparadas considerando a concentração nominal de 1,2 g L<sup>-1</sup> de ibuprofeno em pH 8; para o segundo reator os processos foram feitos com e sem hidrólise ácida prévia. O monitoramento das reações foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), além das análises: concentração de peróxido, espectroscopia UV-Vis, DQO, turbidez e atividade antimicrobiana (*Bacillus subtilis*). Para o reator com lâmpada de baixa pressão foram necessários 450 minutos para consumo de 80% do peróxido, com remoção de 50% da DQO e 61,5% de turbidez. Já para o reator com lâmpada de alta pressão foram necessários 300 minutos para o consumo da mesma quantidade de oxidante, porém com menor redução de DQO e turbidez (26 e 40%, respectivamente). Para a amostra com hidrólise ácida foi observada uma alta deposição de precipitado junto ao bulbo da lâmpada, com redução de 50% de peróxido e 25% de DQO. Foi observada também a redução da atividade antimicrobiana, sendo que foi similar para todas as amostras pós-tratamento, sem alteração de inibição com a diluição. Com os resultados obtidos no presente estudo, foi possível observar que o processo oxidativo, quando aplicado diretamente em amostras de comprimidos, é significativamente influenciado pelos excipientes encontrados nas amostras.

**Palavras-chave:** Ibuprofeno. Degradação de fármacos. Processo oxidativo.

## ABSTRACT

BIASI, Débora. **Preliminary evaluation of degradation of expired ibuprofen through Uv/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> process.** 68p. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Química Tecnológica com Ênfase Ambiental, UTFPR. Curitiba, 2015.

Worldwide population usually ingest drugs by indication of neighbors and family members, resulting in indiscriminate consumption. Due to lack of information, there are doubts as the proper way to disposal of it, and most people believe that it is the common trash. Also due to the problem of infrastructure in Brazil, many pharmaceuticals are introduced directly into the environment. The current Brazilian legislation classifies it as Health services waste, considered as hazardous (Class B) and the recommended treatment consists of incineration or disposal in landfill when collected properly. Alternative treatments have been studied, such as oxidative processes, usually used for degradation of organic matter. The objective of this work was the assessment of the degradation of ibuprofen tablets expired in solution by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> process. For this purpose, were used two separate reactors, the first using a low pressure mercury lamp with 28W and an internal volume of 1L and the latter with a high pressure mercury lamp with 125W in a 500 ml reactor, both using sample recirculation. The solutions were prepared to a final concentration of 1,2 g L<sup>-1</sup> ibuprofen with pH 8, and for the second reactor one of the samples passed through an acid hydrolysis. The reaction was monitored using high-performance liquid chromatography with diode array detector (HPLC-DAD) and also: peroxide concentration, UV-Vis, COD, turbidity and antimicrobial activity (*Bacillus subtilis*). The reactor with low pressure lamp took 450 minutes to consumption of 80% of the peroxide with 50% removal of COD and turbidity of 61,5%. As for the reactor with high pressure lamp 300 minutes were required to consume the same amount of oxidant, but with less reduction in COD and turbidity (26 and 40%, respectively). For the sample with hydrolysis, it was observed a high deposition of precipitate on the lamp bulb causing lower consumption of peroxide (50%) and therefore less reduction of COD (25%). The antimicrobial activity was high before the treatment and after it was lower but similar for all post-treatment samples without changing inhibition with dilution. The results of this preliminary analysis is that the process is highly influenced by the excipients found in the tablets.

Key words: Ibuprofen. Drug degradation. Photodegradation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma com as possíveis formas de introdução de fármacos no ambiente. ....	15
Figura 2: Estrutura química do ibuprofeno.....	17
Figura 3: Organograma com os principais POAs. No quadro, US se refere a técnica ultrassom. ....	22
Figura 4: Esquema do reator com lâmpada de mercúrio de baixa pressão.....	27
Figura 5: Esquema do reator utilizado com lâmpada de alta pressão, mostrando a entrada da amostra pelo lado direito e a entrada de água para resfriamento pelo lado esquerdo. ....	28
Figura 6: Esquema da microplaca utilizada contendo na fileira 1 o controle positivo (bactéria + meio de cultivo), a partir da fileira 2 até a 11 a solução da amostra de ibuprofeno com diluição seriada e na fileira 12 o controle negativo (somente meio nutriente). ....	32
Figura 7: Sistema de recirculação da amostra com A: reservatório, B: dosador automático e C: reator.....	35
Figura 8: Esquema do sistema utilizado com setas indicando o sentido de circulação da amostra. ....	35
Figura 9: Redução da área espectral do corante preto reativo 5 na vazão de 450 mL.min <sup>-1</sup> (A), de 620 mL.min <sup>-1</sup> (B) e em 810 mL.min <sup>-1</sup> . ....	37
Figura 10: Sistema alterado com entrada da amostra no reator do lado esquerdo, sendo A: reservatório, B: bomba e C:reator. ....	38
Figura 11: Esquema do sistema alterado com flechas indicando o sentido de circulação da amostra ....	39
Figura 12: Redução da área espectral do corante na vazão de 307 mL.min (A), em 484 mL.min (B) e 670 mL.min (C). ....	41
Figura 13: Concentração de peróxido de hidrogênio durante o período de reação no reator com lâmpada de baixa pressão. ....	42
Figura 14: Gráfico da absorbância da amostra no tempo 0 e depois de 450 minutos de reação. ....	45
Figura 15: Possíveis subprodutos formados a partir do processo foto-Fenton de 179 mg de ibuprofeno com 10 mg.L <sup>-1</sup> de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e 370 mg.L de Fe(II), sendo 1: 2-hidroxi-IBP; 2: 1-hidroxi-IBP; 3: 2-hidroxi-2-[(4-(2metilpropilfenil) ácido propionico]; 4: (2RS)-2-(4-metilfenil) ácido propiônico; 5: 1-etil-4-(2-hidroxi)isobutilbenzeno; 6: 1-etil-4-(1-hidroxi)isobutilbenzeno; 7:1-[4-(2-metilpropil)fenil]jetanona; 8: 4-(1-hidroxi-2metilpropil)acetofenona; 9:2-metil-1-fenilpropano; e 10: 2-hidroxi-2-[4-2metilpropil]fenil] peróxido. ....	46
Figure 16: Perfil cromatográfico da amostra no início e no final da reação analisada em 230 nm. ....	47
Figure 17: Sistema utilizando lâmpada de mercúrio de alta pressão, com A: reservatório da amostra, B: dosador automático e C: reator. ....	49
Figura 18: Esquema do sistema com lâmpada de mercúrio de alta pressão, com setas indicando o sentido de circulação da amostra.....	49
Figura 19: Concentração de peróxido pelo tempo de reação com lâmpada de alta pressão. ....	50
Figura 20: Gráfico da turbidez pelo tempo de reação utilizando lâmpada de alta pressão ....	52
Figura 21: Espectro de absorção da solução de acordo com o tempo de reação para a amostra sem hidrólise ácida, com detalhe na região de absorção da molécula de ibuprofeno. ....	52
Figura 22: Cromatograma das amostras retiradas do meio reacional da amostra sem hidrólise ácida no tempo: 0, 15, 240 e 300 minutos, cm detalhe no tempo de retenção do ibuprofeno. ....	53
Figura 23: Consumo de peróxido para a amostra com tratamento ácido prévio. ....	56
Figura 24: Precipitado junto ao bulbo da lâmpada formado após o processo. ....	56
Figura 25: Turbidez da solução com hidrólise ácida de acordo com o tempo ....	58
Figura 26: Espectro de absorção da amostra na região do ibuprofeno da amostra com pré-tratamento ácido.....	58
Figure 27: Cromatogramas da amostra que recebeu pré-tratamento ácido antes do processo oxidativo. ....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores médios da vazão de acordo com o valor indicado no dosador automático.....	36
Tabela 2: Porcentagem de redução da área espectral (% área espectral) do corante preto reativo 5 e consumo de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> após o processo de fotólise de acordo com a vazão e o tempo de reação. ....	37
Tabela 3: Valores médios de vazão de acordo com o valor mostrado no marcador do dosador automático da nova configuração do sistema .....	39
Tabela 4: Concentração de peróxido no meio reacional e porcentagem de redução da área espectral (% área espectral) do corante de acordo com o tempo de reação e vazão utilizada .....	40
Tabela 5: Resultados do crescimento das bactérias Bacillus subtilis e Escherichia coli em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo n = 8. ....	<a href="#">Error! Bookmark not defined.</a>
Tabela 6: Valor médio da DQO com desvio padrão de acordo com o tempo de reação. ....	43
Tabela 7: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) da bactéria Bacillus subtilis em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo n=8.....	48
Tabela 8: Valores médios de DQO com desvio padrão de acordo com o tempo de reação e porcentagem de redução. ....	51
Tabela 9: Área do pico cromatográfico referente ao ibuprofeno, de acordo com o tempo de reação. ....	54
Tabela 10: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) do crescimento da bactéria Bacillus subtilis em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo=8.....	54
Tabela 11: Valores de DQO de acordo com o tempo e a porcentagem de redução, com todas as análises foram realizadas após a hidrólise. ....	57
Tabela 12: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) do crescimento da bactéria Bacillus subtilis em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo n =8, antes e depois da amostra com hidrólise ácida. ....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Antiinflamatório não-esteróide

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CLAE-DAD – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de diodo

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

CAS – *Chemical Abstract Service* (registro de substâncias)

DQO – Demanda Química de Oxigênio

ETE – Estação de Tratamento de Esgoto

OTC – *Over the counter* (Vendidos no balcão de farmácias)

POA – Processo Oxidativo Avançado

RSS – Resíduo Sólido da Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

UV – Radiação ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	13
2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E SEUS RESÍDUOS .....	13
2.2 FÁRMACOS E SEUS EFEITOS NO AMBIENTE .....	14
2.3 ANTIINFLAMATÓRIOS .....	16
2.5.1 Ibuprofeno .....	17
2.5.2 Excipientes .....	18
2.4 LEGISLAÇÃO .....	20
2.5 PROCESSO AVANÇADO DE OXIDAÇÃO .....	21
<b>2.5.1 Processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> .....	23
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	25
3.1 OBJETIVO GERAL .....	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	26
4.1 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS.....	26
4.2 SOLUBILIZAÇÃO DAS AMOSTRAS .....	26
4.3 PROCESSO UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	26
4.3.1 Reator com lâmpada de baixa pressão .....	27
4.3.2 Reator com lâmpada de alta pressão .....	27
4.4 HIDRÓLISE DA AMOSTRA .....	28
4.5 TESTES PRELIMINARES .....	28
4.5.1 Medição da vazão do reator com lâmpada de baixa pressão .....	28
4.6 MONITORAMENTO/ACOMPANHAMENTO DA REAÇÃO .....	29
4.6.1 Consumo de peróxido de hidrogênio no meio reacional.....	29
4.6.2 Demanda Química de Oxigênio (DQO) .....	29
4.6.3 Turbidez .....	30
4.6.4 Área espectral .....	30
4.6.5 Cromatografia líquida de alta eficiência com arranjo de diodo (CLAE-DAD).....	30
4.6.6 Ensaio de atividade antimicrobiana .....	31
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	33
5.1 DISSOLUÇÃO DA AMOSTRA .....	33
5.2 TESTES PRELIMINARES .....	34
5.2.1 Atividade antimicrobiana.....	34
5.2.2 Medição da vazão do reator com lâmpada de baixa pressão.....	35
5.3 REATOR COM LÂMPADA DE MERCÚRIO DE BAIXA PRESSÃO .....	41
5.3.1 Consumo de peróxido de hidrogênio .....	41
5.3.2 DQO .....	43
5.3.3 Turbidez e área espectral .....	44
5.3.4 CLAE-DAD .....	46
5.3.5 Atividade antimicrobiana .....	48
5.4 REATOR COM LAMPADA DE ALTA PRESSÃO .....	48

5.4.1 Amostra sem hidrólise ácida.....	50
<b>5.4.1.1 Consumo de peróxido de hidrogênio .....</b>	<b>50</b>
5.4.1.2 DQO .....	51
5.4.1.3 Turbidez e área espectral.....	51
5.4.1.4 CLAE-DAD .....	53
5.4.1.5 Atividade antimicrobiana .....	54
5.4.2 Amostra com hidrólise ácida.....	55
<b>5.4.2.1 Consumo de peróxido de hidrogênio .....</b>	<b>55</b>
5.4.2.2 DQO .....	57
5.4.2.3 Turbidez e área espectral.....	57
5.4.2.4 CLAE-DAD .....	59
5.4.2.5 Atividade antimicrobiana .....	59
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Com o passar do tempo, a preocupação com os problemas ambientais decorrentes do descarte de resíduos sólidos urbanos e industriais se tornou uma questão muito importante, principalmente porque a capacidade do ambiente degradar esses resíduos é menor do que a taxa de geração do mesmo. A educação ambiental é uma forte aliada na conscientização da população sobre o descarte adequado de resíduos (HOPPE; ARAÚJO, 2012).

No caso de medicamentos, a produção industrial de embalagens com uma quantidade maior do que a necessária para o tratamento do paciente (ALENCAR *et al.*, 2014) além do costume de fazer o uso de remédios sem consultar o médico ou o farmacêutico para assistência, leva ao acúmulo de medicamentos não utilizados em residências (ANVISA, 2007). Além do problema ambiental, a chamada “farmácia doméstica” implica em risco de ingestão acidental por crianças e idosos (VAZ; FREITAS; CIRQUEIRA, 2011).

Atualmente, existe um esforço para a conscientização da população sobre o descarte correto de medicamentos vencidos, porém esse tema ainda gera muitas dúvidas (RODRIGUES, 2009).

Um estudo realizado na Unicamp (UEDA *et al.*, 2009) mostra que a maioria da população não sabe como fazer o descarte correto de medicamentos vencidos, contaminando assim o meio ambiente. Dos entrevistados cerca de 90% fazem o descarte no lixo doméstico e aproximadamente 10% o fazem na rede de esgoto, acreditando não estar danificando o ambiente.

O descarte do resíduo de fármacos atualmente é legislado pelos Ministérios da Saúde e do Meio Ambiente. Para medicamentos classificados como tóxicos ao meio ambiente, é indicada a disposição em aterros classe 1, para resíduos perigosos, ou a incineração controlada (CONAMA nº358, 2005; RDC nº306, 2004).

Em relação ao processo de incineração, os medicamentos destinados a esse tratamento podem gerar substâncias tóxicas que, ao serem lançadas na atmosfera,

resultam em efeitos adversos tanto ao organismo humano quanto aos ecossistemas. Além dos aspectos relacionados ao custo operacional da incineração, a disposição em aterros também não promove a mineralização inócua do fármaco e seus excipientes (GONÇALES & OSHIMA-FRANCO, 2004).

Neste contexto, torna-se iminente o desenvolvimento de sistemas de tratamento que possibilitem a degradação de medicamentos de maneira ambientalmente apropriada e sustentável operacionalmente, podendo ser citado como principal o processo avançado de oxidativo. Todavia ainda há poucos estudos na área e muitos não condizem com a realidade pois fazem o uso de padrões (COLAÇO, 2013; FRANÇA, 2001; MELO *et al*, 2009; OLIVEIRA, 2012; TROVÓ & NOGUEIRA, 2011).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E SEUS RESÍDUOS

O desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorreu na época da segunda revolução industrial. Com a perspectiva de maior produção e aumento da natalidade, tornou-se inevitável a procura de uma forma de estender a expectativa de vida. Atualmente é possível encontrar grandes laboratórios de produção e desenvolvimento de novos medicamentos, além de produção de genéricos (VALDUGA, 2009), possibilitada no país através da Lei 9.789 de 1999 mais conhecida como lei dos medicamentos genéricos. Com o surgimento de novas doenças e o aumento no consumo de remédios, fez-se necessária uma produção cada vez maior (RODRIGUES, 2009; VALDUGA, 2009).

No Brasil, a produção em larga escala iniciou no século passado e, com a instalação de empresas internacionais a produção apresentou constante crescimento (FILHO & PAN, 2003). Dados recentes mostram que o país é o 5º maior consumidor de medicamentos no mundo (SENAC, 2010). Dados do Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (2013) indicam que os maiores compradores encontram-se na classe C e na região Sudeste, representando aproximadamente 50% do mercado consumidor.

De acordo com a Federação Nacional dos Farmacêuticos (NOVATO, 2015) aproximadamente 75% da população admite consumir medicamentos por indicação de conhecidos. Com a disseminação do consumo abundante de remédios, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), incentiva a educação da população sobre os perigos da automedicação e do acúmulo de medicamentos em residências (CNS, 2005; NOVATO, 2015).

Dados nacionais sobre a quantidade de resíduo de fármaco coletado pelo sistema de recolhimento de lixo não são reportados na literatura devido à falta de infraestrutura para a coleta dos mesmos, mas estima-se que até 3% das mais de 100 mil toneladas produzidas diariamente sejam resíduos de serviço da saúde (RSS), e dessa

porcentagem, aproximadamente 25% seja uma ameaça à saúde pública e ao ambiente (MELO *et al.*, 2009; RODRIGUES, 2009).

Vaz, Freitas e Ciqueira (2011) reportam que 97% das pessoas entrevistadas por eles mantêm medicamento em suas residências, evidenciando a facilidade de adquirir este tipo de produto e a venda de quantidades maiores do que a necessária. Quanto a prática de se olhar a validade dos remédios, 90% dos entrevistados indicou o costume, com aproximadamente metade tendo o hábito de verificar a validade antes de ingerir o medicamento.

Em um estudo realizado na cidade de Caçador, em Santa Catarina (TESSARO & ZANCANARO, 2013), sobre o descarte de medicamentos vencidos, mostrou que antidiabéticos (aproximadamente 35% do total), antiinflamatórios (aproximadamente 20%) e antibióticos (em torno de 15%) estão entre os mais acumulados em residências.

Em Curitiba, através de um projeto piloto elaborado a partir da Lei Municipal 13.978/12 já haviam sido coletados quase três toneladas de medicamentos vencidos no período de abril a novembro de 2014, nos mais de 40 pontos de coleta espalhados na cidade (BHS, 2015). Esse projeto faz parte da campanha Descarte Consciente realizada em 11 estados, com a arrecadação total de quase 100 mil kg de medicamentos (CRF-PR, 2014).

Devido a falta de conhecimento, as pessoas têm o costume de fazer o descarte no lixo comum ou no vaso sanitário, para que a ETE faça o tratamento (FALQUETO; KLIGERMAN; ASSUMPÇÃO, 2010). Porém, há estudos que mostram que as ETEs não removem totalmente esses resíduos, e mesmo quando removidos ocorre somente uma transferência de fase (do líquido para o sólido – no caso o lodo que será descartado posteriormente) e não a degradação de fato (MELO *et al.*, 2009).

## 2.2 FÁRMACOS E SEUS EFEITOS NO AMBIENTE



No ponto de vista ecotoxicológico, poucos estudos são reportados sobre a ação desses resíduos no ambiente. Fármacos são compostos com ação biológica específica e em sua maioria lipofílicos, para facilitar a absorção no organismo. Como esses compostos são encontrados em pequenas quantidades, os efeitos agudos são difíceis de serem quantificados, sendo a exposição crônica a mais perceptível (NUNES, 2010).

Em estudo ecotoxicológico com 10 princípios ativos utilizados atualmente, pode-se concluir que quando isolada a droga não possui grande efeito, porém quando combinada sua toxicidade é aumentada (NUNES, 2010). Assim, como no ambiente não é possível encontrar a forma farmacêutica isolada, conclui-se que os estudos realizados possuem dados mais de acordo com a realidade quando utilizam mistura dos medicamentos (NUNES, 2010).

### 2.3 ANTIINFLAMATÓRIOS

Os antiinflamatórios são utilizados para aliviar a dor e a febre, além de serem combinados com outras substâncias para tratar alergias, gripes e resfriados (FDA, 2015).

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), são os mais consumidos atualmente, sendo o ibuprofeno e o diclofenaco os mais utilizados em países da Europa, como Alemanha e Inglaterra. Além dos citados anteriormente, ainda fazem parte dessa classe: ácido acetilsalicílico, naproxeno, ácido mefenâmico, entre outros (COLAÇO, 2013).

Os AINEs atuam na inibição da enzima ciclooxigenase, que resulta na formação de prostaglandinas e tromboxanos (COLAÇO, 2013). São encontradas nos organismos duas variações dessa enzima, sendo uma presente normalmente nas células e outra que desencadeia o processo inflamatório (CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004). Os AINEs que atuam na inibição do segundo tipo de enzima estão ligados a efeitos adversos tais como irritação gástrica e aumento de sangramentos (COLAÇO, 2013).

Esta classe de medicamento está entre as mais consumidas como OTC (*Over The Counter*), podendo ser adquiridos com facilidade em farmácias, sendo que seu consumo exacerbado pode provocar danos renais (CNS, 2005) e/ou hepáticos (FDA, 2015).

### 2.5.1 Ibuprofeno

A molécula do ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico, mostrada na figura 2. Possui massa molecular de  $206,3 \text{ g.mol}^{-1}$  e aparência de um pó branco. Outras características importantes são: a densidade de  $1,03 \text{ g.cm}^{-3}$ , ponto de fusão entre  $75$  e  $78^\circ\text{C}$ , ponto de ebulição de  $157^\circ\text{C}$  e é praticamente insolúvel em água, tendo melhor solubilidade em solventes orgânicos ou soluções básicas (HE, 2013).

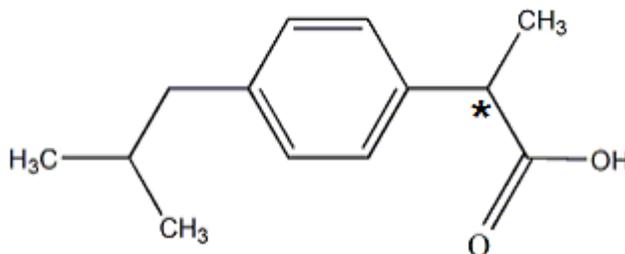


Figura 2: Estrutura química do ibuprofeno, com um asterisco marcando o carbono quiral

Alguns compostos orgânicos apresentam enantiômeros, moléculas que são imagens especulares uma da outra por apresentar um centro quiral. O ibuprofeno apresenta dois enantiômeros, sendo a forma (S)-(+)-ibuprofeno a responsável pelo efeito terapêutico por apresentar maior afinidade com o material plasmático (ROMERO *et al*, 2012). Por razões econômicas, os comprimidos são comercializados com uma mistura racêmica pois a forma R é facilmente convertida pelo organismo para sua forma ativa (CORVIS; NÉGRIER; ESPEAU, 2011).

Um estudo preliminar realizado no município de Três Lagoas, em Minas Gerais, indicou a presença de AINE, como naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco, em

concentrações variando de 0,016 a 33,86 mg/L no córrego da região que se encontrava em condições inadequadas, com despejo impróprio de esgoto e ocupações irregulares em sua margem (AMÉRICO *et al.*, 2010).

### 2.5.2 Excipientes

São substâncias sem efeito terapêutico adicionadas aos medicamentos para garantir que as propriedades do princípio ativo sejam mantidas. Entre as funções exercidas, podem ser citadas: conservantes, adoçantes, espessantes, emulsificantes, aromatizantes, estabilizantes, diluentes ou antioxidantes (BALBANI, STELZER, MONTOVANI, 2006). Atualmente são considerados essenciais para a potencialização do efeito terapêutico do princípio ativo, sendo que também possuem a função de facilitar a sua absorção pelo organismo (FIGUEIREDO, 2012).

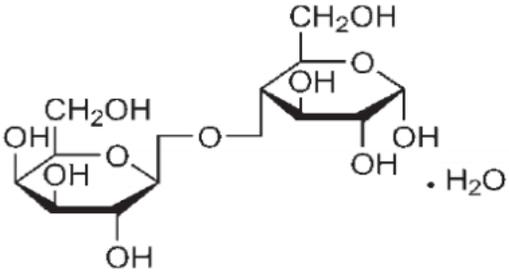
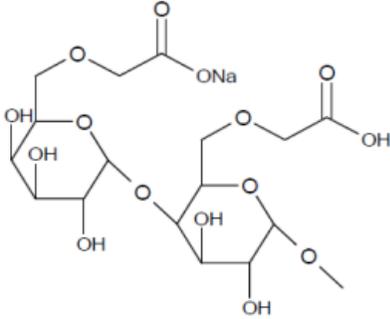
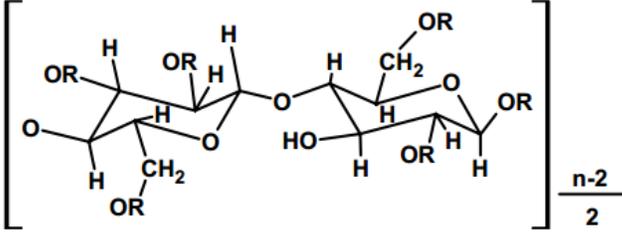
Várias substâncias são utilizadas como excipientes e são adicionadas em pequenas concentrações aos remédios. Por lei, as indústrias farmacêuticas devem especificar os excipientes usados na bula que acompanha o medicamento, mesmo que poucas pessoas a leiam (BALBANI, STELZER, MONTOVANI, 2006).

Os diluentes são utilizados para completar o volume do remédio, sendo o principal composto dessa classe a lactose, devido ao baixo custo. Também são substâncias utilizadas com essa finalidade: a celulose microcristalina, sais inorgânicos, por exemplo o fosfato de cálcio e o amido (FIGUEIREDO, 2012).

Os aglutinantes e os lubrificantes são utilizados em conjunto e facilitam a compactação e a formação do comprimido. Usualmente são utilizados açúcares como aglutinantes, porém eles vêm sendo substituídos por polímeros sintéticos formados a partir da celulose. Para os lubrificantes, um exemplo a ser citado é o estearato de magnésio, sendo ele insolúvel e impedindo o aumento da umidade nos comprimidos (FIGUEIREDO, 2012).

Ainda podem ser citados os desintegrantes, substâncias cuja função é facilitar a quebra do comprimido quando ingeridos e a posterior absorção pelo organismo, podendo ser destacadas substâncias como a croscamelose sódica e o amidoglicolato de sódio (FIGUEIREDO, 2012).

O quadro a seguir mostra a estrutura dos excipientes solúveis em água e que estão presentes na forma farmacêutica avaliada no presente trabalho.

Nome (CAS)	Estrutura química
<b>Lactose monidratada</b> (10039-26-6)	
<b>Croscarmelose sódica</b> (74811-34-6)	
<b>Hipromelose</b> (9004-65-3)	
<b>Macrogol</b> (04265-01-7)	

Quadro 1: Estrutura química dos excipientes solúveis em água com o número CAS

Fonte: RODRIGUES, 2005; ANVISA, 2010; FIGUEIREDO, 2012.

## 2.4 LEGISLAÇÃO

O gerenciamento de resíduos de serviço de saúde necessita de atenção especial para evitar a contaminação do meio ambiente (COSTA & COSTA, 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (GRAY *et al*, 1999) há várias formas de fazer o descarte de medicamentos e evitar a contaminação, sendo a principal delas a devolução do medicamento ao fornecedor, que é o responsável pela disposição final.

No Brasil, a partir da Política Nacional de Resíduos Sólidos estabelecida pela Lei 12.305 de 2010, introduziram-se alguns conceitos importantes como o da prevenção e precaução, poluidor-pagador e da responsabilidade compartilhada pelo ciclo de vida dos produtos, abrangendo o fabricante, o vendedor e o consumidor. Além da necessidade de implantação de um plano de gerenciamento de resíduos aos geradores de resíduos perigosos, como no caso de medicamentos.

A resolução CONAMA nº358 de 2005 dispõe sobre o tratamento e disposição final do RSS. Os RSS entram no grupo B, que é caracterizado por “substâncias químicas que podem apresentar risco à saúde pública ou ao meio ambiente, dependendo de suas características de inflamabilidade, corrosividade, reatividade e toxicidade” (CONAMA nº358, 2005, anexo I). Para o grupo B é aconselhável a disposição em aterro sanitário classe I – para resíduos perigosos – quando no estado sólido e se no estado líquido podem ser lançados na rede de esgoto.

A vigilância sanitária recentemente passou a obrigar prestadores de serviço da saúde a ter o Plano de Gerenciamento dos Resíduos da Saúde, que descreve como deve ser feito o manuseio desse tipo de resíduo envolvendo todas as etapas até a disposição final. A RDC nº306 define como geradores de RSS:

*“todos os serviços relacionados com o atendimento à saúde humana ou animal, (...) drogarias e farmácias inclusive as de manipulação; estabelecimentos de ensino e pesquisa na área de saúde; (...) distribuidores de produtos farmacêuticos,*

*importadores, distribuidores e produtores de materiais e controles para diagnóstico in vitro; unidades móveis de atendimento à saúde; serviços de acupuntura; serviços de tatuagem, dentre outros similares.”(RDC nº306, 2004, p. 2).*

Esta resolução classifica os resíduos de medicamentos provenientes de farmácia como classe B, substâncias químicas que podem apresentar danos ao meio se não tratadas adequadamente, citando somente algumas classes de medicamentos e negligenciando outras, tais como os antiinflamatórios não esteroidais.

No estado do Paraná, a Lei 17.211 de 2012 indica como responsável pela destinação final dos medicamentos em desuso os fabricantes do mesmo, sendo necessária a assistência aos distribuidores sobre o assunto. É proibido o reuso do medicamento e é obrigatório o recebimento de medicamentos usados ou vencidos por estabelecimentos da saúde. No estado, é proibido o lançamento deste resíduo em redes de esgoto, sendo preconizada a disposição final em aterro classe I.

Em Curitiba, a Lei Municipal 13.978 de 30 de abril de 2012 institui a coleta de medicamentos vencidos ou não utilizados na cidade, sendo que os pontos de coleta devem estar à vista nos estabelecimentos, bem sinalizados e serem feitos de materiais resistentes. Define o conceito de logística reversa, sendo o fabricante o responsável pelo destino final dos resíduos.

A incineração também é citada em algumas referências, sendo utilizada como forma de redução da periculosidade e quantidade desse tipo de resíduo. Ela deve ser controlada e ligada a um sistema de tratamento de gases para garantir que as emissões se encontrem dentro dos limites especificados (FALQUETO & KLIGERMAN, 2013).

## 2.5 PROCESSO AVANÇADO DE OXIDAÇÃO

Métodos alternativos para a eliminação de resíduos de fármacos são bastante estudados, sendo o principal deles os Processos Avançados de Oxidação (conhecidos

como POA). Estes são processos que permitem a degradação de fármacos em solução, podendo gerar compostos menos tóxicos e chegar até sua completa mineralização. São caracterizados pelo alto poder oxidativo das espécies formadas, como o radical hidroxila com potencial de oxidação na ordem de 2,8V, um dos mais altos conhecidos (FRANÇA, 2011). A Tabela 1 relaciona as espécies oxidativas com seus respectivos potenciais e a Figura 3 relaciona os tipos de processos existentes.

Agente oxidante	Potencial de redução padrão / V
Flúor (F <sup>-</sup> )	3,03
Radical hidroxila ( $\cdot$ OH)	2,80
Oxigênio atômico ( $\cdot$ O)	2,42
Ozônio (O <sub>3</sub> )	2,07
Peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	1,78

Quadro 2: Potencial de redução de alguns agentes comumente utilizados em reações químicas. Fonte: adaptado de SKOOG, 2005.

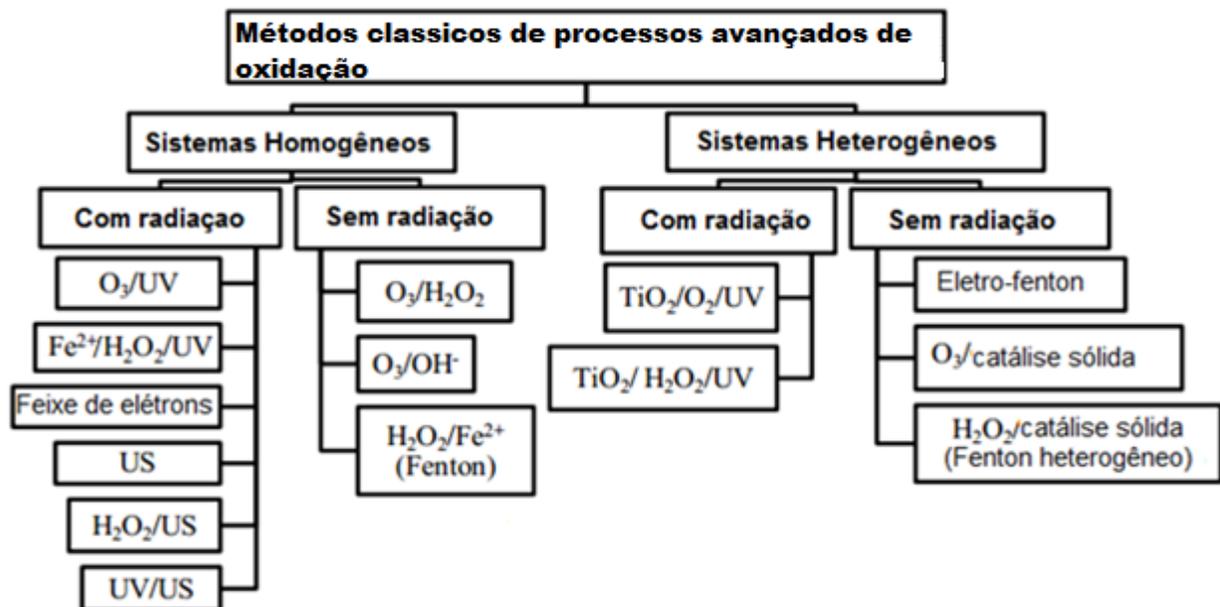


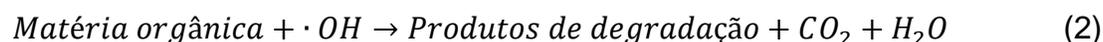
Figura 3: Organograma com os principais POAs. No quadro, US se refere a técnica ultrassom. Fonte: adaptado de Oliveira, 2012.

### 2.5.1 Processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

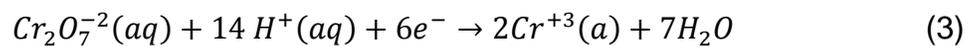
Existem vários métodos para a obtenção do radical hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ), sendo o processo que combina luz UV com peróxido bastante estudado (MELO *et al.*, 2009). O aprimoramento desse processo começou na década de 90 tendo como principal objetivo o tratamento de água (BEERENDONK; HOFMAN-CARIS, 2011).

A quebra do peróxido depende do comprimento de onda utilizado, sendo o melhor 253 nm (BEERENDONK; HOFMAN-CARIS, 2011). Usualmente são utilizadas lâmpadas de mercúrio de baixa pressão que possuem duas faixas de emissão, uma em 254 e outra em 185 nm. Já as lâmpadas de alta pressão emitem um espectro de radiação incluindo UVA, UVB e UVC (STÜLP; CARVALHO, 2015).

Além da quebra do peróxido, também pode ocorrer a quebra da molécula alvo pelo processo de fotólise, posteriormente convertido em compostos secundários ou em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O com a completa mineralização (BEERENDONK; HOFMAN-CARIS, 2011), como mostram as equações 1 e 2.



A Demanda Química de Oxigênio (DQO) é utilizada para determinar a quantidade de oxigênio necessária para degradar a matéria orgânica. É medida utilizando oxidantes fortes, sendo o mais comum o dicromato (VALENTE; PADILHA; SILVA, 2012), como mostra a equação (3). Pode ser utilizada como um parâmetro para avaliar a efetividade do processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MOSFIAK, 2012).



Yuan *et al* (2009) avaliaram a degradação de 4 fármacos (ibuprofeno, difenilamina, fenazona e fenitoína) isolados pelo processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> com concentração inicial de 5µM. Foi observada uma competição entre a fotólise direta do fármaco e a oxidação pelo radical hidroxila formado. Também foram identificados produtos de degradação derivados do ácido benzoico.

Giri *et al* (2011) realizaram experimentos comparando a degradação de uma mistura de padrões de 14 fármacos utilizando o processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e somente radiação Uv. Foi obtida a remoção quase completa de 7 fármacos pelo processo de fotólise. Foi obtida a remoção de cerca de 60% para o ibuprofeno.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a degradação de comprimidos de ibuprofeno com o prazo de validade expirado através do processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em reatores de bancada, com recirculação de amostra, utilizando lâmpada de mercúrio de alta e de baixa pressão.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a dissolução de comprimidos e preparo de amostras;
- Caracterizar as amostras por análises de DQO, CLAE-DAD, turbidez, área espectral e atividade antimicrobiana;
  - Acompanhar as reações através de medidas do peróxido de hidrogênio residual no meio reacional, DQO, CLAE-DAD, espectrofotometria e turbidez;
  - Comparar a eficiência da degradação do medicamento utilizando dois diferentes tipos de reatores;
  - Avaliar a atividade antimicrobiana das amostras antes e após os tratamentos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS

As amostras utilizadas no projeto foram obtidas através do Projeto de Extensão 046/2015 Descarte de Medicamentos Vencidos na UTFPR, campus Curitiba, sede Ecoville (MARTINS, 2015).

### 4.2 SOLUBILIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Todos os comprimidos usados foram da marca Prati-Donaduzzi com 200 mg de ibuprofeno por comprimido. Segundo informações do fabricante, os excipientes são: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, copolímeros de polivinil álcool-poli(etileno)glicol, dióxido de titânio e macrogol.

Para a dissolução dos comprimidos, foram utilizadas 6 unidades por litro, resultando numa concentração inicial de 1,2 g de ibuprofeno L<sup>-1</sup>, que foram previamente macerados em um cadinho de porcelana, pesados e dissolvidos em água de osmose reversa com o pH ajustado para 8 no (pHmetro QX110, Qualxtron) utilizando uma solução de NaOH 1 mol L<sup>-1</sup>.

### 4.3 PROCESSO UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Para todas as reações foram adicionados 400 ppm de peróxido de hidrogênio, obtido a partir de uma solução estoque de 10000 ppm. A solução estoque foi diluída da solução de peróxido de hidrogênio da Peróxidos do Brasil (lote 2321313217, 38% m/m).

#### 4.3.1 Reator com lâmpada de baixa pressão

Foi utilizado o reator de bancada comercial (Germetec modelo GPS-463-11), com volume útil de 1 litro, contendo uma lâmpada de mercúrio de baixa pressão com potência de 28 W previamente utilizada isolada da solução de trabalho por um tubo de quartzo, conectado a um dosador automático (Provitec, modelo AWG-5000A) e um recipiente de vidro de 2 litros como reservatório de amostra (figura 4).

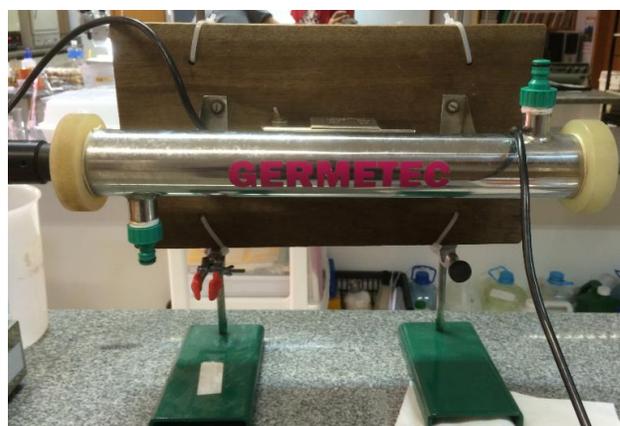
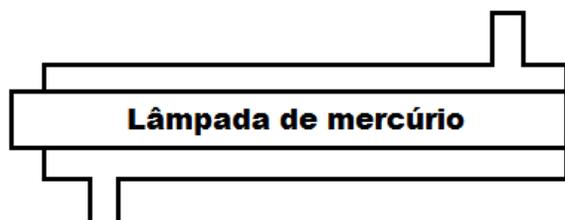


Figura 4: Esquema e foto do reator com lâmpada de mercúrio de baixa pressão.

#### 4.3.2 Reator com lâmpada de alta pressão

Para o processo foi utilizado reator de vidro com 500 mL de capacidade nominal (volume útil de 300 mL) e sistema de resfriamento por recirculação de água, contendo uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125W) sem o bulbo de vidro original, que foi substituído por um bulbo móvel de quartzo. Para a recirculação da amostra foi utilizado o mesmo dosador automático e o reservatório citados no item 5.3.1. A figura 5 mostra um esquema do reator utilizado.

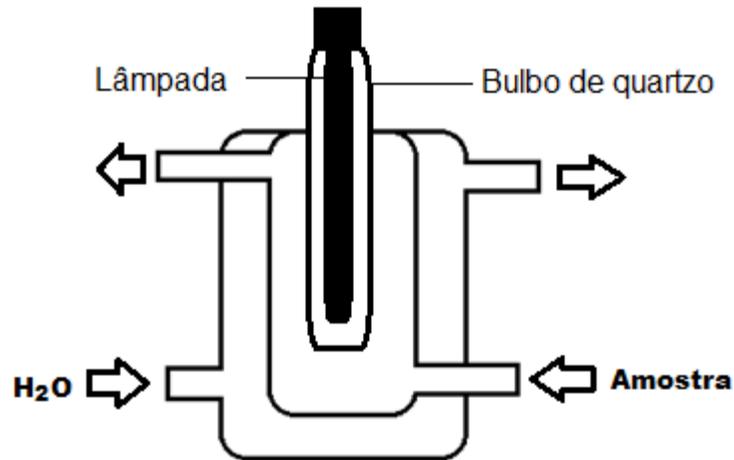


Figura 5: Esquema do reator utilizado com lâmpada de alta pressão, mostrando a entrada da amostra pelo lado direito e a entrada de água para resfriamento pelo lado esquerdo.

#### 4.4 HIDRÓLISE DA AMOSTRA

Para uma das amostras utilizada no reator com lâmpada de alta pressão, o pH de 1,5L da amostra foi ajustado para 2,0 com ácido sulfúrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>, mantido por 16 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente e em seguida o pH foi ajustado para 8,0 com solução de hidróxido de sódio 1 mol L<sup>-1</sup> e posteriormente passou pelo processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### 4.5 TESTES PRELIMINARES

##### 4.5.1 Medição da vazão do reator com lâmpada de baixa pressão

Para os ensaios preliminares, foram preparados 2 litros de uma solução aquosa de corante preto reativo 5, cedido pelo grupo de pesquisa GPTEC, com a concentração de 50 ppm, a partir de uma solução estoque de 10000 ppm. Para o monitoramento da

reação alíquotas de 15 mL foram retiradas para a análise de peróxido de hidrogênio residual, conforme o item 4.6.1, e varredura do espectro de 190 a 900 nm, sem diluição ou filtração da amostra.

Primeiramente a vazão foi medida colocando-se 2 L de água no reservatório da amostra, o dosador automático foi ligado e o tempo marcado em um cronometro durante 1 minuto. O volume de vazão desse tempo foi medido em uma proveta e anotado.

#### 4.6 MONITORAMENTO/ACOMPANHAMENTO DA REAÇÃO

##### 4.6.1 Consumo de peróxido de hidrogênio no meio reacional

O peróxido de hidrogênio foi monitorado através de análises espectrofotométricas utilizando o kit Alper (Peróxidos do Brasil). Foi utilizada uma gota do Alper para 1 mL de solução de trabalho adicionada. Assim, para todos os experimentos foram utilizadas 6 gotas do reagente com 6 mL de amostra. Posteriormente foi feita a leitura no espectrofotometro em 395 nm. Utilizou-se curva de calibração previamente estabelecida para a determinação da concentração do peróxido de hidrogênio residual no meio.

##### 4.6.2 Demanda Química de Oxigênio (DQO)

A estimativa da quantidade de carbono foi feita através da determinação da demanda química de oxigênio no método de refluxo fechado, de acordo com o Standard Methods 5220D (1999). Para o processo utilizou-se a solução digestora, contendo 4,903 g dicromato de potássio e 33,3 g de sulfato de mercúrio dissolvidos em 167 mL de ácido sulfúrico concentrado e posteriormente diluído com água deionizada até 1 L, e a solução catalítica, contendo 5,5 g de sulfato de potássio dissolvidos em 1L de ácido sulfúrico.

Foram utilizados 2,5 mL da amostra com adição de 2,5 mL da solução digestora e 2,5 mL da solução catalítica em tubos adequados, que foram fechados e levados ao bloco digestor a 150°C por duas horas. Depois de 1 h, tempo necessário para a solução voltar a temperatura ambiente, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro a 600 nm.

#### 4.6.3 Turbidez

A turbidez foi medida em turbidímetro portátil da marca Hanna modelo HI 98703 baseado no método nefelométrico do Standard Methods 2130B (1999), com a turbidez medida em NTU. Uma alíquota de 10 mL da amostra foi transferida para o tubo de análise, tampado e colocado no equipamento, previamente calibrado, para a leitura.

#### 4.6.4 Área espectral

Foi feita uma varredura de absorbância da amostra entre os comprimentos de onda de 190 a 350 nm no espectrômetro Shimadzu UV-180 da amostra sem filtração diluída 100 vezes em água de osmose reversa.

#### 4.6.5 Cromatografia líquida de alta eficiência com arranjo de diodo (CLAE-DAD)

Foram retiradas alíquotas de 30 mL do reator a cada 15 minutos na primeira hora de reação e a cada hora no restante do tempo. O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> previamente quantificado foi abatido com a enzima catalase (Sigma-Aldrich em solução de 0,01%), utilizando 10 gotas medidas com micropipeta de 1 mL, em seguida as alíquotas foram filtradas com membrana de nitrato de celulose da marca Unifil com poros de 0,45 µm. As amostras foram analisadas no cromatógrafo líquido Shimadzu (modelo Prominence) equipado com

degaseificador, bomba LC20AT, injetor automático SIL 10A, detector de arranjo de diodos SPDM-20 A e unidade controladora CMB-20 A. A separação foi obtida em coluna analítica C18 Hypersil, com comprimento de 15 cm e largura de 46 mm empacotada com partículas de 5 µm com eluição gradiente de acordo com a tabela 2, vazão de 1 mL.min<sup>-1</sup> e volume de injeção de 50 µL.

Tempo (min)	Metanol	Ácido fosfórico 0,1%
0	50	50
30	90	10
35	90	10
40	50	50
55	50	50

Quadro 3: Porcentagem dos componentes da fase móvel utilizados na análise cromatográfica.

#### 4.6.6 Ensaio de atividade antimicrobiana

Foi utilizada uma microplaca do tipo ELISA fundo chato com 96 poços (marca TPP), sendo cada amostra aplicada e réplicas (n = 8). O controle positivo consistiu de 150 µL de inóculo bacteriano (cepa de *Bacillus subtilis* ativado em caldo nutriente por 24 h) e 150 µL meio de cultivo (caldo nutriente); as amostras de ibuprofeno iniciaram com a concentração apresentada no Quadro 4 e, a partir dela, foram feitas nove diluições seriadas (fator de diluição 1:2) e a última fileira de poços foi utilizada como branco (meio de cultivo sem o inóculo de bactéria) como mostra a figura 6. Foram utilizadas as bactérias *bacillus subtilis* e *escherichia coli* em meio nutriente DYGS, para um teste preliminar e a bactéria com melhores resultados foi utilizada para o restante dos testes.



Figura 6: Esquema da microplaca utilizada contendo na fileira 1 o controle positivo (bactéria + meio de cultivo), a partir da fileira 2 até a 11 a solução da amostra de ibuprofeno com diluição seriada e na fileira 12 o controle negativo ou branco (somente meio nutriente).

Fileira	Concentração de ibuprofeno nas alíquotas / $\mu\text{g}$	Concentração final / $\text{g L}^{-1}$
2	180	0,6
3	90	0,3
4	45	0,15
5	22,5	0,075
6	11,25	0,0375
7	5,62	0,0187
8	2,81	0,00937
9	1,41	0,0047

Quadro 4: Concentrações de amostra contendo ibuprofeno em diluição utilizada no ensaio de atividade antimicrobiana

Após o período de incubação (24 h, 37 °C) a leitura da densidade ótica foi analisada em 595 nm e foi determinado a concentração inibitória mínima (CMI), considerando a menor concentração com ausência de crescimento. Para a análise de variância dos dados, ANOVA, foi realizado o teste Tukey para identificar as concentrações com diferenças significativas ( $p < 0,05$ ).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 DISSOLUÇÃO DA AMOSTRA

No decorrer dos experimentos foram utilizadas 4 cartelas de 10 comprimidos de ibuprofeno (medicamento genérico, fabricante: Pratti Donaduzzi), com validade e lote conforme especificados a seguir: 1ª cartela (7 comprimidos) com validade no mês de agosto de 2014 (lote L12H45H), 2ª cartela (5 comprimidos) com vencimento no mês de junho de 2014, (lote L12F94O) 3ª cartela (9 comprimidos) com vencimento em setembro de 2014 (lote L12J90K) e 4ª (9 comprimidos) cartela com com vencimento em outubro de 2014 (lote L12K93N). O quadro 5 mostra a quantidade de comprimidos utilizados, as massas pesadas, pH e volume das amostras. O pH foi ajustado para acima de 8 pois é nele que ocorre a maior solubilidade da molécula de ibuprofeno (GARCIA *et al*, 2008).

Solução	Número de comprimidos	Concentração total (mg L <sup>-1</sup> )	Concentração excipientes (mg L <sup>-1</sup> )	pH
1	12	1834	634	8,49
2	9	1882	644	8,72
3	9	1852	652	8,76

Quadro 5: Dados das soluções utilizadas

De acordo com a ficha CAS dos excipientes listados pelo fabricante, nem todos são solúveis em água, apenas a lactose monoidratada (161 g.L<sup>-1</sup> a 20°C), hipromelose (50 g.L<sup>-1</sup>) e macrogol (50 g.L<sup>-1</sup>). Por serem substâncias orgânicas, também são submetidas à reação pelo processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, o que pode diminuir a eficiência de degradação do fármaco ibuprofeno.

## 5.2 TESTES PRELIMINARES

### 5.2.1 Atividade antimicrobiana

Apesar o ibuprofeno ser utilizado como um medicamento anti-inflamatório, um estudo recente (OBAD *et al*, 2015) mostrou que a molécula tem propriedade antimicrobiana, considerada como um efeito adverso. Para avaliar qual bactéria teria a melhor resposta ao ibuprofeno, foi utilizada a solução de ibuprofeno antes do tratamento para a análise. A tabela 5 mostra os resultados obtidos das duas bactérias.

**Tabela 5: Resultados do crescimento das bactérias *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo n = 8.**

<i>Bacillus subtilis</i>									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,767	0,261	0,405	0,513	0,641	0,638	0,701	0,6905	0,587
$\delta$	0,090	0,070	0,024	0,082	0,022	0,081	0,073	0,084	0,106
<i>Escherichia coli</i>									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,528	0,34	0,369	0,41	0,426	0,634	0,47	0,497	0,542
$\delta$	0,070	0,088	0,074	0,077	0,085	0,130	0,107	0,104	0,134

**Notas:** Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ); 1: meio nutriente, 2: 0,6  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 3: 0,3  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 4: 0,15  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 5: 0,075  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 6: 0,03  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 7: 0,01  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; 8: 0,009  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP; e 9: 0,004  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de IBP

Pelos dados da tabela 10, nota-se a inibição do crescimento quando comparando os poços 1 e 2, a bactéria isolada e a bactéria com a maior concentração de ibuprofeno. Através da análise estatísticas dos dados, foi possível verificar diferença significativa ( $p < 0,05$ ) até o poço 4 para a bactéria *Bacillus subtilis* (concentração de 0,15  $\text{g L}^{-1}$ ). Já para a bactéria *Escherichia coli* a concentração inibitória foi verificada como sendo 0,3  $\text{g L}^{-1}$ . Percebe-se também que conforme a diluição aumenta o efeito inibitório diminui. Devido a maior inibição da bactéria *Bacillus subtilis*, ela foi utilizada para os ensaios posteriores.

### 5.2.2 Medição da vazão do reator com lâmpada de baixa pressão

Devido à grande quantidade de amostra, foi utilizado um sistema com recirculação com a finalidade de tratar um grande volume. Primeiramente foi montado o sistema de acordo com a figura 7, com a entrada de amostra no reator pelo lado direito. A figura 8 mostra um esquema do sistema indicando a direção de circulação da amostra.

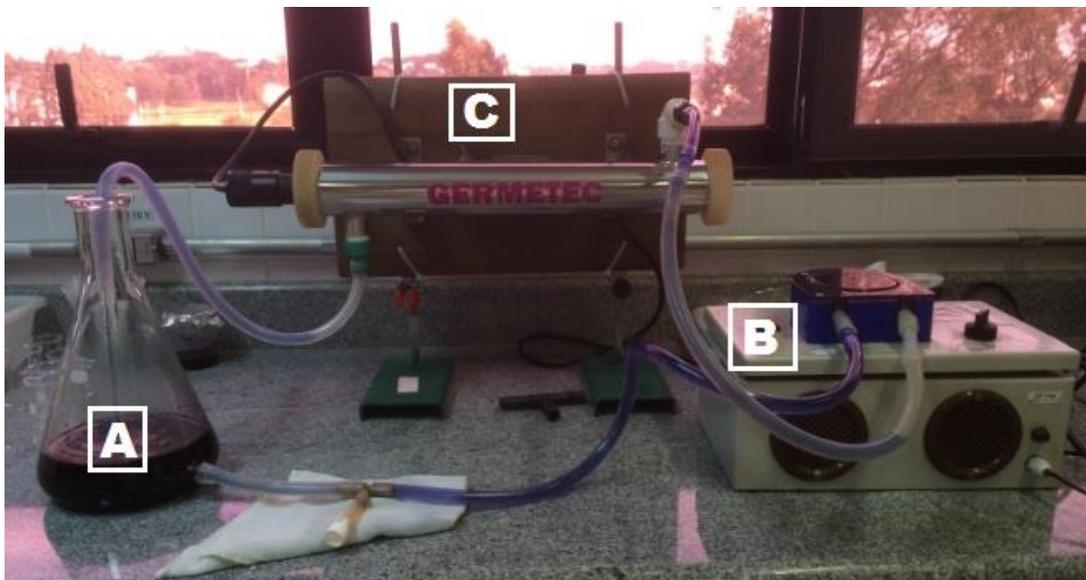


Figura 7: Sistema de recirculação da amostra com A: reservatório, B: dosador automático e C: reator.

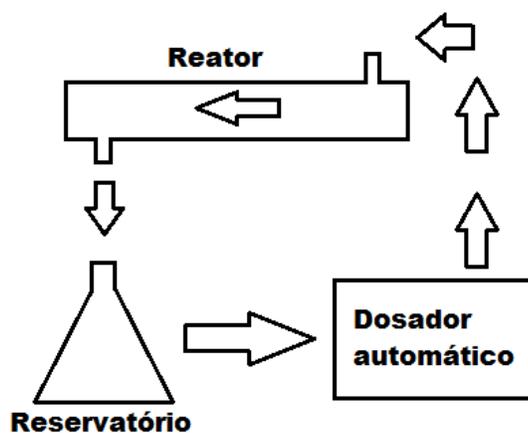


Figura 8: Esquema do sistema utilizado com setas indicando o sentido de circulação da amostra.

Para conhecer o funcionamento, capacidade operacional do reator e vazão do sistema de bombeamento, foi necessário realizar experimentos preliminares utilizando como referência a solução do corante preto reativo 5 (PR5). A vazão foi medida com o auxílio de uma proveta de 1L, um cronometro e água deionizada, os experimentos foram realizados em triplicata. Os valores médios de vazão estão na tabela 1.

**Tabela 1: Valores médios da vazão de acordo com o valor indicado no dosador automático.**

Mostrador no dosador automático	Vazão média (mL·min <sup>-1</sup> )
70	1120
60	980
50	810
40	620
30	450
20	280

Com o intuito de verificar o funcionamento e efetividade do reator, foi utilizado o corante PR5 para a identificar a melhor condição de funcionamento do sistema por ser uma molécula com os mecanismos de degradação conhecidos e estudados previamente por membros do grupo de pesquisa em escala de bancada (TORRES; CHEMINSKI, 2013).

Foram utilizadas 3 vazões disponíveis (450, 620 e 810 mL·min<sup>-1</sup>), por apresentarem valores intermediários de vazão, com tempo de reação de 70 minutos e dosagem inicial de peróxido de hidrogênio de 100 ppm e 50 ppm de PR5. Foi observado que a remoção de cor das três vazões e a diminuição da área espectral foi similar para todas as vazões analisadas, segundo mostram a figura 9 e a tabela 2.

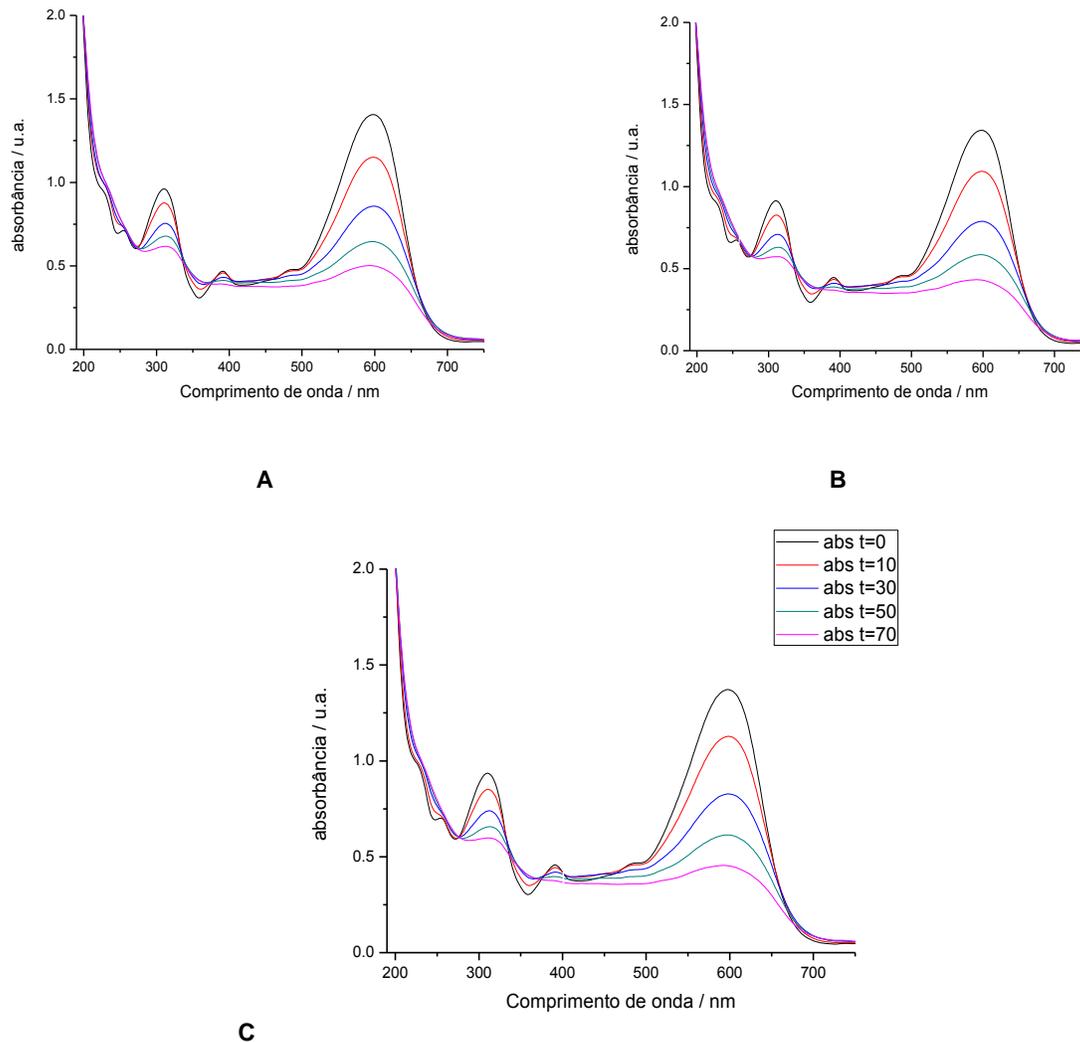


Figura 9: Redução da área espectral do corante preto reativo 5 na vazão de 450 mL.min<sup>-1</sup> (A), de 620 mL.min<sup>-1</sup> (B) e em 810 mL.min<sup>-1</sup> (C).

Tabela 2: Porcentagem de redução da área espectral (% área espectral) do corante Preto Reativo 5 e consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]) após o processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de acordo com a vazão e o tempo de reação.

Vazão	450 mL.min <sup>-1</sup>		620 mL.min <sup>-1</sup>		810 mL.min <sup>-1</sup>	
	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral
0	96,20	-	95,91	-	95,56	-
10	96,33	4,5	95,04	4,9	94,56	5,3
30	94,00	12,9	94,84	13,6	93,76	12,7
50	93,85	19,1	94,04	20,0	92,88	20,0
70	92,99	25,1	91,80	26,1	92,12	26,5

Também foi observado baixo consumo de peróxido com variação de 4,6 ppm na menor vazão utilizada, 4,1 ppm na vazão intermediária e 2,8 ppm na maior vazão após o período de irradiação. Melo (2006) em um estudo sobre a degradação dos corantes Azul Turquesa G, Azul Levafix CA GRAN e Preto Sulfuroso em efluente de indústria têxtil conseguiu a descoloração completa em 100 minutos de reação utilizando uma lâmpada de mercúrio de 125W com bulbo de quartzo e 8 g L<sup>-1</sup> de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Tang & Chen (2004) obtiveram 60% de descoloração do corante em utilizando um sistema com recirculação da amostra através do processo TiO<sub>2</sub>/UV em reator de 300 mL com lâmpada de baixa pressão e vazão de 1L min<sup>-1</sup>. Assim, uma das razões para o ocorrido é a passagem muito rápida da solução pelo reator, sem que o mesmo seja completamente preenchido, impossibilitando a quebra do peróxido de hidrogênio.

Desta forma, a configuração do sistema foi invertida, com a entrada de amostra no reator pelo lado esquerdo, conforme mostra a figura 10, com esquema de funcionamento mostrado na figura 11.

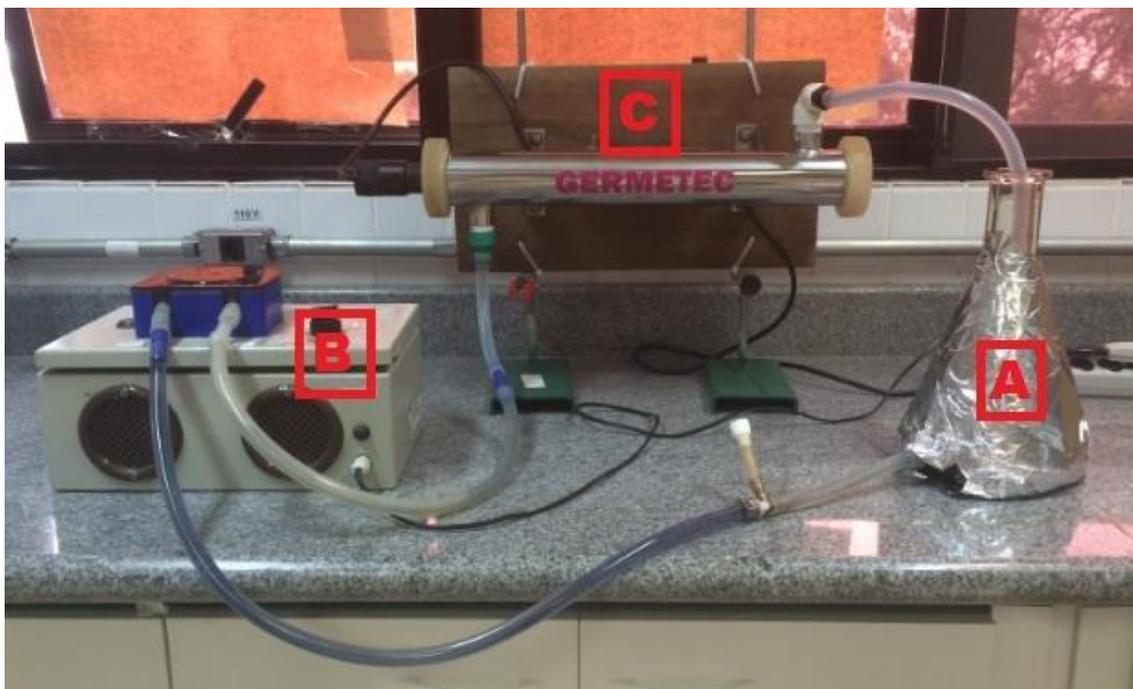


Figura 10: Foto do sistema alterado com entrada da amostra no reator do lado esquerdo, sendo A: reservatório, B: bomba e C: reator.

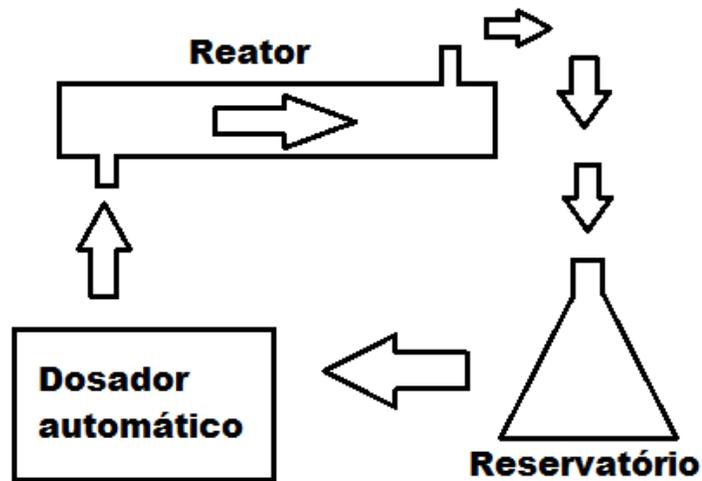


Figura 11: Esquema do sistema alterado com flechas indicando o sentido de circulação da amostra

Foi necessária a medida da vazão novamente. Os valores obtidos estão mostrados na tabela 3.

Tabela 3: Valores médios de vazão de acordo com o valor mostrado no marcador do dosador automático da nova configuração do sistema

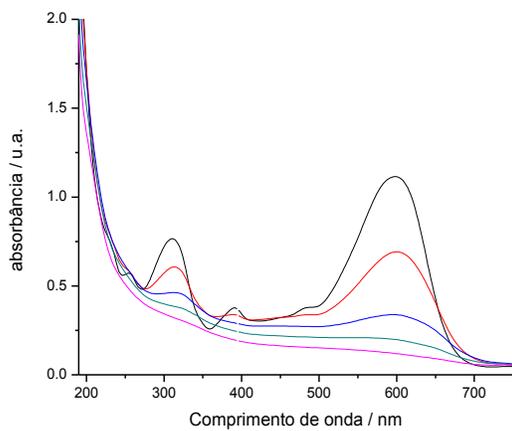
Mostrador no dosador automático	Média (mL min <sup>-1</sup> )
55	930
50	870
45	744
40	670
35	580
30	484
25	394
20	307

Foram utilizadas as vazões de 307, 484 e 670 mL.min<sup>-1</sup>, partindo da menor vazão possível do dosador com incremento de aproximadamente 200 mL min<sup>-1</sup>. A partir da medida da redução da área espectral (tabela 4, figura 12), foi possível observar a maior remoção na menor vazão quando comparada com as outras vazões utilizadas. Também

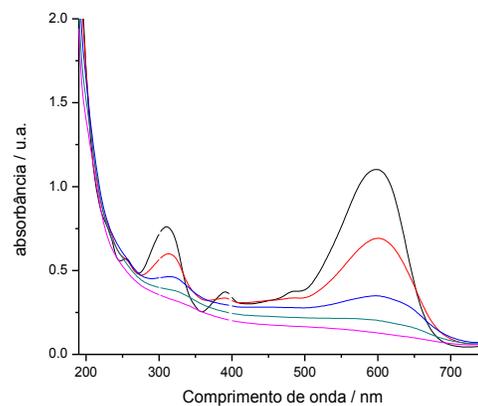
foi na menor vazão que ocorreu o maior consumo de peróxido, com redução de 50% na sua concentração.

**Tabela 4: Concentração de peróxido no meio reacional e porcentagem de redução da área espectral (% área espectral) do corante PR5 de acordo com o tempo de reação e vazão utilizada**

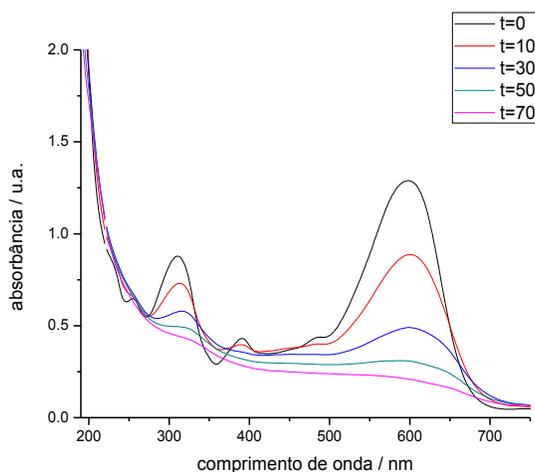
Vazão	307 mL.min <sup>-1</sup>		484 mL.min <sup>-1</sup>		670 mL.min <sup>-1</sup>	
Tempo (min)	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (ppm)	% área espectral
0	86,35	-	76,15	-	75,15	-
10	76,34	12,4	74,72	12,6	74,72	9,4
30	73,01	28,5	72,08	27,2	72,47	22,7
50	45,05	40,4	43,76	39,0	44,22	32,8
70	42,95	50,93	41,88	48,1	42,56	40,3



**A**



**B**



**C**  
 Figura 12: Redução da área espectral do corante PR5 na vazão de 307 mL min<sup>-1</sup> (A), em 484 mL min<sup>-1</sup> (B) e 670 mL min<sup>-1</sup> (C).

Assim para os testes subsequentes com a solução de ibuprofeno, foi escolhida a vazão de 307 mL.min<sup>-1</sup>, menor possível com o dosador utilizado, devido aos melhores resultados obtidos nos experimentos realizados.

### 5.3 REATOR COM LÂMPADA DE MERCÚRIO DE BAIXA PRESSÃO

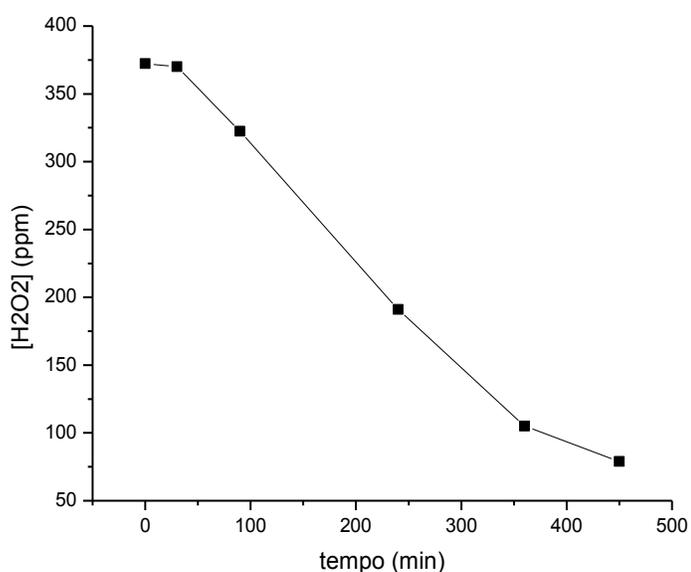
#### 5.3.1 Consumo de peróxido de hidrogênio

Para os experimentos foi utilizada a proporção de 2 ppm de peróxido para 1 mg L<sup>-1</sup> de DQO, obtida a partir da relação estequiométrica (COELHO *et al*, 2002) mostrada na equação 4.

$$1\text{mg DQO} = 1\text{mg O}_2 = 31,25\text{ mmol O}_2 = 62,5\text{ mmol H}_2\text{O}_2 = 2,12\text{ mg H}_2\text{O}_2 \quad (4)$$

Como a DQO da amostra bruta foi de aproximadamente 2000 mg L<sup>-1</sup>, foi estimado que seriam necessários 4000 ppm de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para degradar toda a matéria orgânica

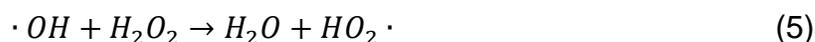
(ibuprofeno+excipientes) disponível. A partir desse número foi determinada a dosagem inicial de aproximadamente 400 ppm de  $\text{H}_2\text{O}_2$  para todas as soluções, com o intuito de haver dosagens posteriores com o passar da reação e diminuição da concentração do peróxido. Porém, devido ao longo tempo necessário (450 minutos para o consumo de cerca de 80% do peróxido adicionado inicialmente), não foi possível futuras adições do oxidante. A figura 13 mostra a concentração do peróxido pelo tempo de reação.



**Figura 13:** Concentração de peróxido de hidrogênio durante o período de reação com lâmpada de baixa pressão.

Katsumata (2014) realizou uma série de experimentos tanto com fármacos isolados quando em uma mistura dos mesmos em um reator utilizando lâmpada de baixa pressão de 75W avaliando a fotólise e o processo UV/ $\text{H}_2\text{O}_2$ . Nos experimentos utilizando uma mistura de 5 princípios ativos (acetaminofeno, atenolol, bezafibrato, diclofenaco e ibuprofeno) na concentração de  $20 \text{ mg L}^{-1}$  de cada e com aproximadamente 500 ppm de peróxido de hidrogênio, ocorreu o consumo de aproximadamente 80% do peróxido em 50 minutos de reação.

Alguns fatores devem ser levados em consideração para justificar o tempo mais elevado de consumo do peróxido de hidrogênio: potência da lâmpada utilizada, pH do meio reacional, maior quantidade de matéria orgânica em solução e vazão utilizada, além da alta concentração inicial do peróxido, podendo ter atuado como sequestrante do radical em solução. Apesar de haver a quebra homolítica, ocorre a reação do radical com o peróxido formando um novo radical menos reativo (radical peroxila,  $HO_2\cdot$ ) (MELO, 2006), conforme mostram as equações 5 e 6.



Também se leva em conta a elevada turbidez, mostrada no item 6.3.3, dificultando a passagem da radiação pelo meio reacional e diminuindo a possibilidade de formação do radical  $HO\cdot$  (TANG & CHEN, 2004).

### 5.3.2 DQO

As medidas de DQO foram realizadas com amostras iniciais e após 450 minutos no reator. Foi observado que ocorreu o acúmulo de precipitado dentro do reator ao término da reação, sendo que este fato pode ter influenciado o valor de DQO obtido no tempo final. Foi obtida uma redução de aproximadamente 50% da DQO durante os 450 minutos de reação, segundo mostra a tabela 6.

**Tabela 6: Valor médio da DQO com desvio padrão de acordo com o tempo de reação.**

Tempo de reação (min)	DQO (mg/L)
0	2282,6 ± 83,4
450	1106,2 ± 8,4

Oliveira (2012) obteve uma remoção de 70% da DQO no processo foto-Fenton utilizando pedra vulcânica como catalisador nos primeiros 30 minutos de reação, chegando a 80% no final da reação, após 120 minutos. O processo foi feito para tratar o efluente de uma indústria farmacêutica, sem a especificação da concentração inicial dos fármacos. Também foram utilizados outros 3 catalisadores, com remoção de 63% da DQO.

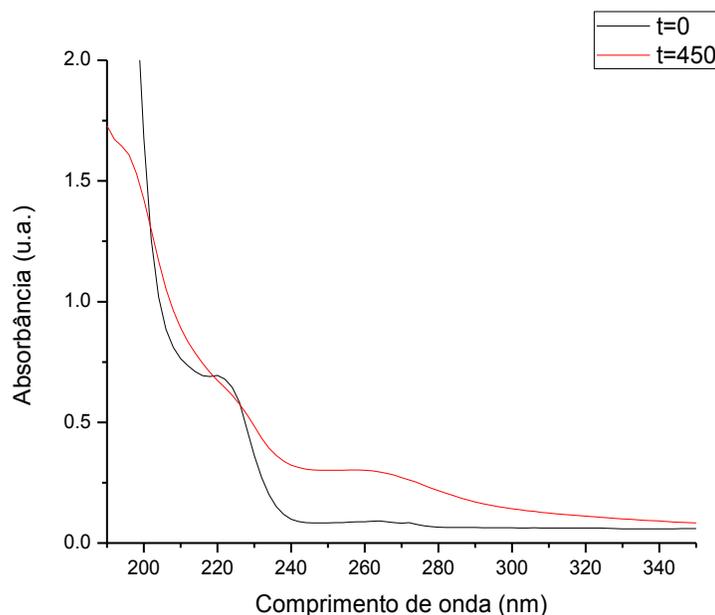
Garridó *et al* (2007) realizou a degradação de ibuprofeno a  $146 \text{ mg L}^{-1}$  e paracetamol a  $157 \text{ mg L}^{-1}$  através do processo de ozonização utilizando  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  e luz UVA obtendo a mineralização de mais de 80% das amostras em 240 minutos de reação.

Apesar do tempo mais longo para a reação ocorrer em comparação a outros processos oxidativos, foi obtida uma boa remoção de DQO.

### 5.3.3 Turbidez e área espectral

Houve a redução de 61,5% na turbidez, de 562 NTU para 216 NTU, sendo que uma parcela dessa redução se deve a retenção de precipitado dentro do reator. O restante pode ser justificado pelo andamento da reação, com degradação da amostra e alteração da cor.

Pode-se notar pela figura 14, no tempo inicial o espectro da molécula de ibuprofeno com absorção entre 230 e 210 nm, com máximo na região de 220 nm (SZABÓ, 2010). No tempo de 450 minutos, a ausência desse pico de absorção indica a degradação da molécula, com um aumento na área espectral de 9,7%.



**Figura 14: Absorbância da amostra contendo ibuprofeno no tempo 0 e depois de 450 minutos do processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> com lâmpada de baixa pressão.**

O aparecimento de uma banda de absorção no intervalo de 240 a 300 nm também ocorreu com os experimentos de fotólise de 20 mg L<sup>-1</sup> de ibuprofeno em reator com lâmpada de baixa pressão realizados por Katsumata (2014), sendo essa banda responsável pelo aumento da área espectral. Isso pode ter ocorrido devido a degradação da molécula do ibuprofeno com formação de moléculas intermediárias com grupos cromóforos. Méndez-Arriaga, Esplugas e Giménez (2010) propuseram 10 possíveis subprodutos formados a partir da degradação do fármaco pelo processo foto-fenton a partir da análise por cromatografia líquida com detecção de espectrômetro de massa, como mostra a figura 15.

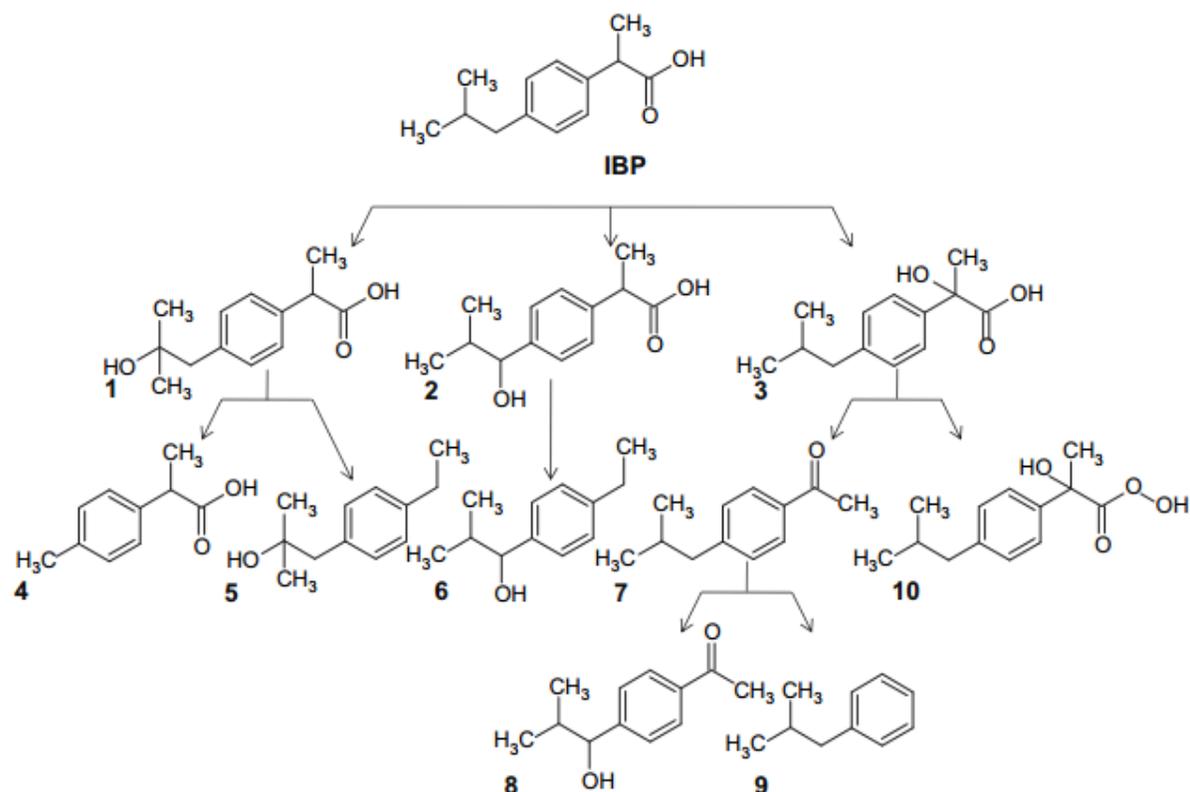


Figura 15: Possíveis subprodutos formados a partir da degradação de 179 mg de ibuprofeno com 0,32 mM de  $H_2O_2$  e 1,2 mM de Fe(II), sendo 1: 2-hidroxiIBP; 2: 1-hidroxi-IBP; 3: 2-hidroxi-2[(4-(2metilpropilfenil) ácido propionico]; 4: (2RS)-2-(4-metilfenil) ácido propiônico; 5: 1-etil-4-(2-hidroxi)isobutilbenzeno; 6: 1-etil-4-(1-hidroxi)isobutilbenzeno; 7: 1-[4-(2-metilpropil)fenil]etanolona; 8: 4-(1-hidroxi-2metilpropil)acetofenona; 9: 2-metil-1-fenilpropano; e 10: 2-hidroxi-2-[4-2metilpropil]fenil] peróxido.

Fonte: MÉNDEZ-ARRIGA, ESPULGAS, GIMÉNEZ, 2010.

Também pode-se relacionar a cor com compostos orgânicos dissolvidos ou sólidos suspensos, sendo que ambos influenciam na turbidez e no espectro da amostra (ROSA, 2014).

#### 5.3.4 CLAE-DAD

Para a injeção da amostra no cromatógrafo foi feita a diluição de 1:100 das amostras inicial e final. A figura 16 mostra os cromatogramas inicial e final. Foi obtido o tempo de retenção do ibuprofeno como sendo 18,4 minutos. Fazendo a integração da área da banda referente ao fármaco, foi obtida redução de 46% após 450 minutos de reação.

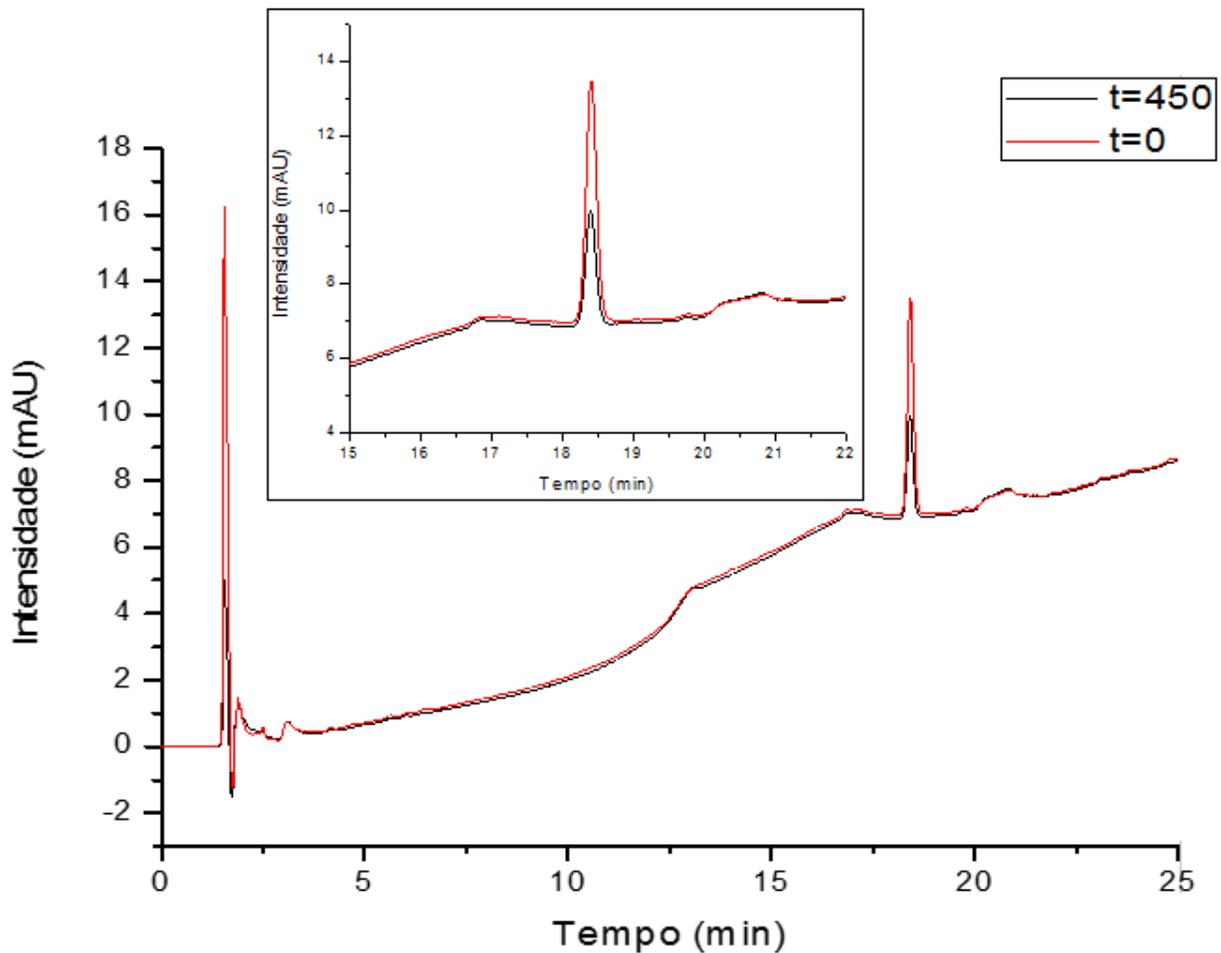


Figure 16: Perfil cromatográfico da amostra no início e no final da reação analisada em 230 nm (25 minutos).

Papamija & Sarria (2010) obtiveram 42% de degradação de ibuprofeno utilizando o processo com óxido de titânio imobilizado em suporte de vidro e 75% quando livre em solução. A reação durou 240 minutos utilizando lâmpadas de 32W com emissão máxima em 360 nm.

A taxa de degradação do processo utilizando óxido de titânio imobilizado apresentou valor similar ao obtido para o processo Uv/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pois ambos apresentam dificuldades para o oxidante chegar a molécula alvo.

### 5.3.5 Atividade antimicrobiana

Antes do processo a inibição foi mais acentuada (65% no poço 2 em relação ao poço 1) sendo diminuída conforme as maiores diluições (tabela 7). Após o processo, a inibição apresentou valores constantes a partir da segunda diluição, o que confirma que o processo afetou a atividade antimicrobiana inicialmente verificada. Através da análise estatística foi identificada a diferença significativa ( $p < 0,05$ ) somente para o segundo poço para a amostra depois do processo, com 41% de inibição.

**Tabela 7: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) da bactéria *Bacillus subtilis* em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo  $n=8$ .**

Antes do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,767	0,261	0,405	0,513	0,641	0,638	0,701	0,6905	0,587
$\delta$	0,090	0,070	0,024	0,082	0,022	0,081	0,073	0,084	0,106
Depois do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,311	0,182	0,298	0,2785	0,2585	0,2735	0,2475	0,2595	0,2585
$\delta$	0,026	0,031	0,029	0,021	0,020	0,013	0,014	0,020	0,020

**Notas:** Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ); 1: meio nutriente, 2: 0,6  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 3: 0,3  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 4: 0,15  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 5: 0,075  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 6: 0,03  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 7: 0,01  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 8: 0,009  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; e 9: 0,004  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP para antes do processo e diluições 1:2 consecutivas para depois do processo.

### 5.4 REATOR COM LAMPADA DE ALTA PRESSÃO

Para esse reator foram utilizadas duas versões da solução da amostra: uma com hidrólise ácida antes do processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (para quebra das moléculas orgânicas) e outra sem. Tanto para a amostra sem hidrólise quanto para a amostra hidrolisada, foi utilizada a configuração do sistema de acordo com a figura 17. A figura 18 mostra um esquema do sistema com indicação do sentido de circulação da amostra. O reator foi utilizado com agitação magnética para evitar o acúmulo de precipitado dentro do mesmo, porém ao término da reação foi verificada a retenção do precipitado no reservatório da amostra.

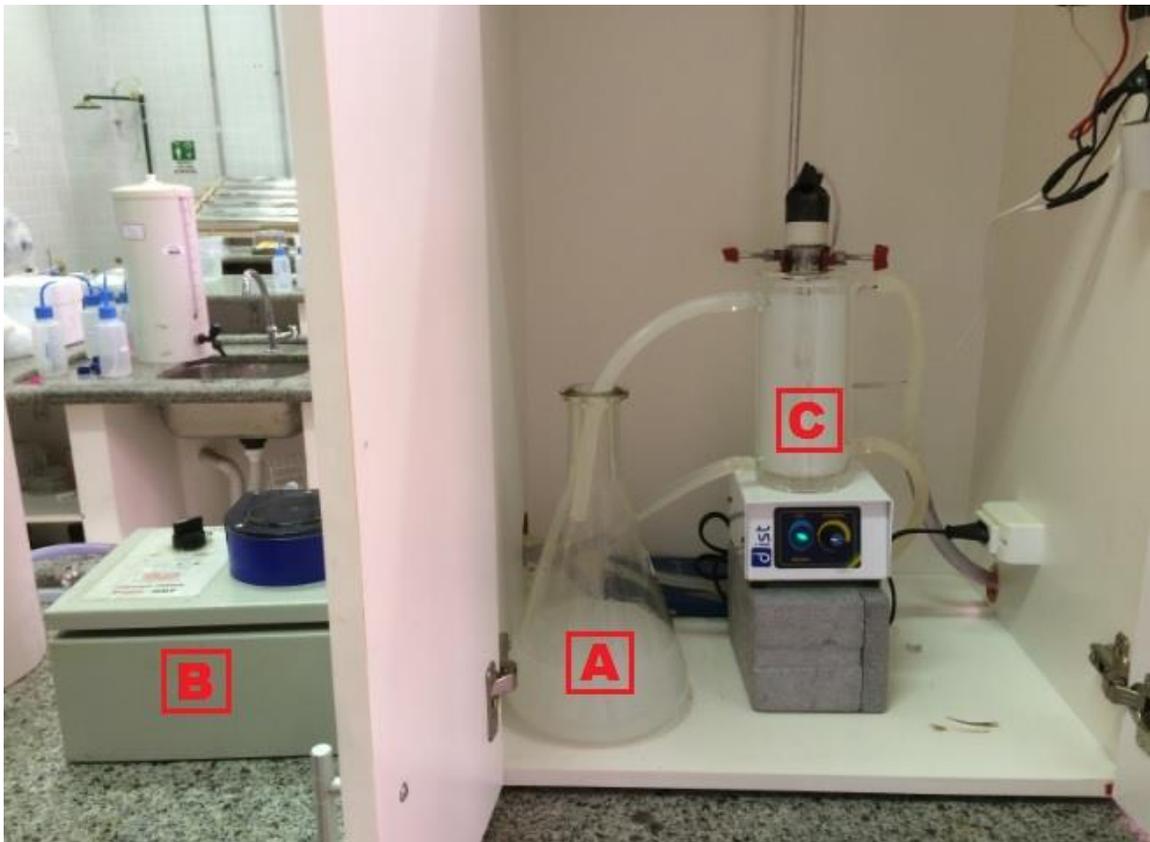


Figura 17: Sistema utilizando lâmpada de mercúrio de alta pressão, com A: reservatório da amostra, B: dosador automático e C: reator.

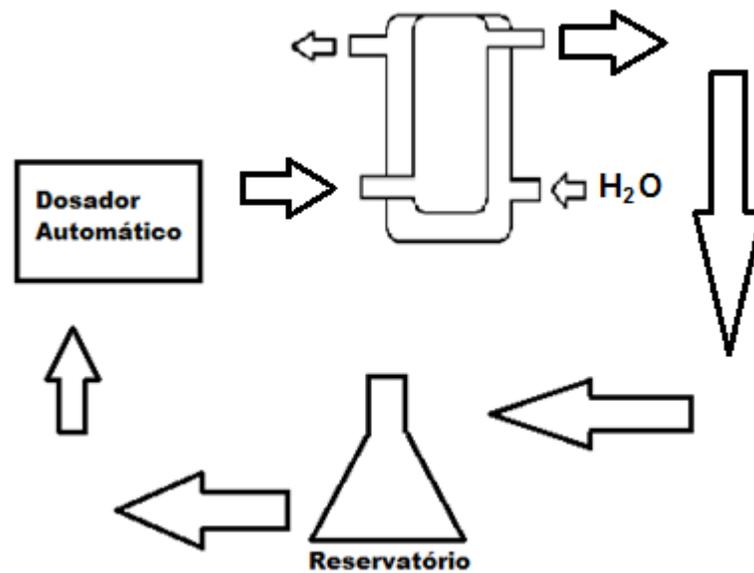
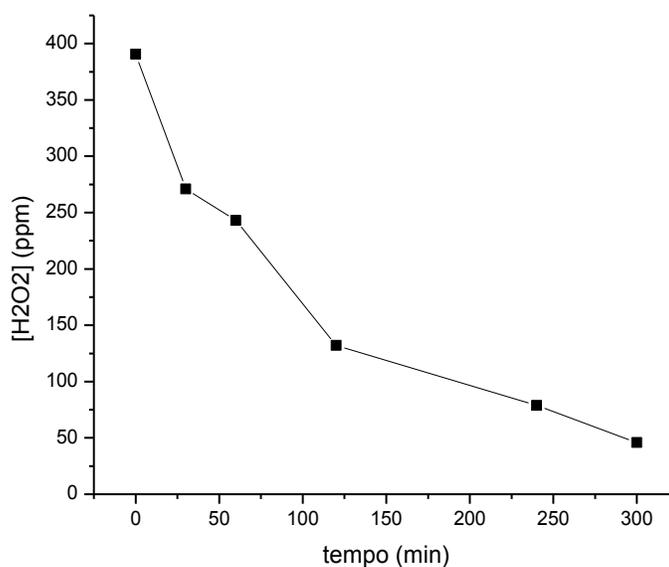


Figura 18: Esquema do sistema com lâmpada de mercúrio de alta pressão, com setas indicando o sentido de circulação da amostra.

#### 5.4.1 Amostra sem hidrólise ácida

##### 5.4.1.1 Consumo de peróxido de hidrogênio

A diminuição da concentração do  $\text{H}_2\text{O}_2$  ocorreu de maneira mais rápida em comparação ao reator com lâmpada de alta pressão, com redução de cerca de 90% em 300 minutos de reação, conforme mostra a figura 19. Ao término da reação, com a retirada da lâmpada da solução, foi possível observar a formação de um depositado junto ao bulbo de quartzo na região a qual a radiação estava sendo emitida. Juntando este fato com a elevada turbidez da solução e a complexidade da matriz, pode-se justificar o elevado tempo de reação.



**Figura 19:** Concentração de peróxido de hidrogênio pelo tempo de reação no reator com lâmpada de alta pressão.

Na literatura não foi possível encontrar estudos da degradação de fármacos utilizando lâmpadas de alta pressão. Em estudos usualmente é utilizada a lâmpada de

baixa pressão por emitir em 254 nm, porém a mesma não é a mais indicada para o processo pois nesse comprimento de onda a absorção do peróxido de hidrogênio é muito pequena, sendo que o máximo de absorção ocorre em 220 nm (USEPA, 1998).

#### 5.4.1.2 DQO

Após o término da reação foi observado o acúmulo de precipitado dentro do reservatório da amostra, podendo ter influenciado os valores de DQO obtidos, relacionados na tabela 8. Foi obtida uma remoção de 38% da DQO, que quando comparada ao valor obtido pelo reator com lâmpada de baixa pressão é menor, sugerindo melhor remoção quando utilizada a lâmpada de baixa pressão.

**Tabela 8: Valores médios de DQO com desvio padrão de acordo com o tempo de reação e porcentagem de redução.**

Tempo de reação (min)	DQO (mg/L)	Porcentagem de redução (%)
0	940,42 ± 25,03	-
60	783,32 ± 4,69	16,7
120	610,63 ± 2,09	35,0
240	530,85 ± 2,16	43,6
300	576,37 ± 0,53	38,7

#### 5.4.1.3 Turbidez e área espectral

Pode-se observar uma redução de 40% na turbidez, conforme mostra a figura 20, e uma redução de aproximadamente 12% na área espectral conforme mostra a figura 21. Também foi possível observar o desaparecimento do pico característico da molécula de ibuprofeno e o aumento da absorção entre 240 e 300 nm.

Em comparação com o reator que utilizou lâmpada de baixa pressão, houve uma menor remoção da turbidez, porém com maior redução da área espectral. Como a

lâmpada de alta pressão emite uma faixa de radiação ao invés de um pico (USEPA, 1998), pode ter ocorrido a fotólise de algumas moléculas, formando compostos intermediários diferentes e justificando a diferença de comportamento entre os reatores.

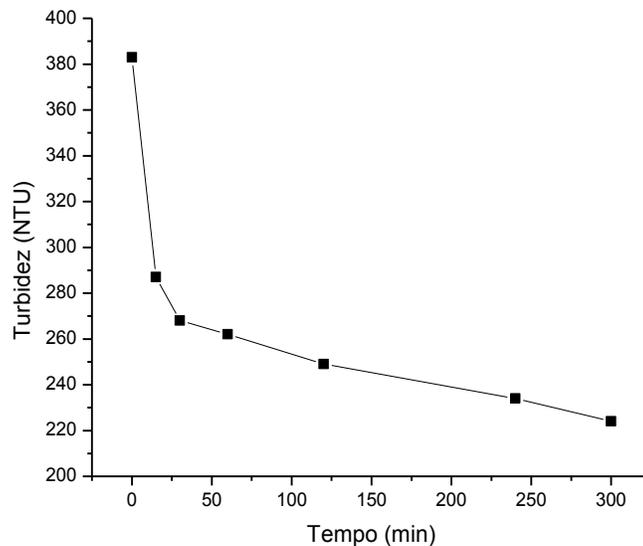


Figura 20: Gráfico da turbidez em função do tempo de reação no reator utilizando lâmpada de alta pressão

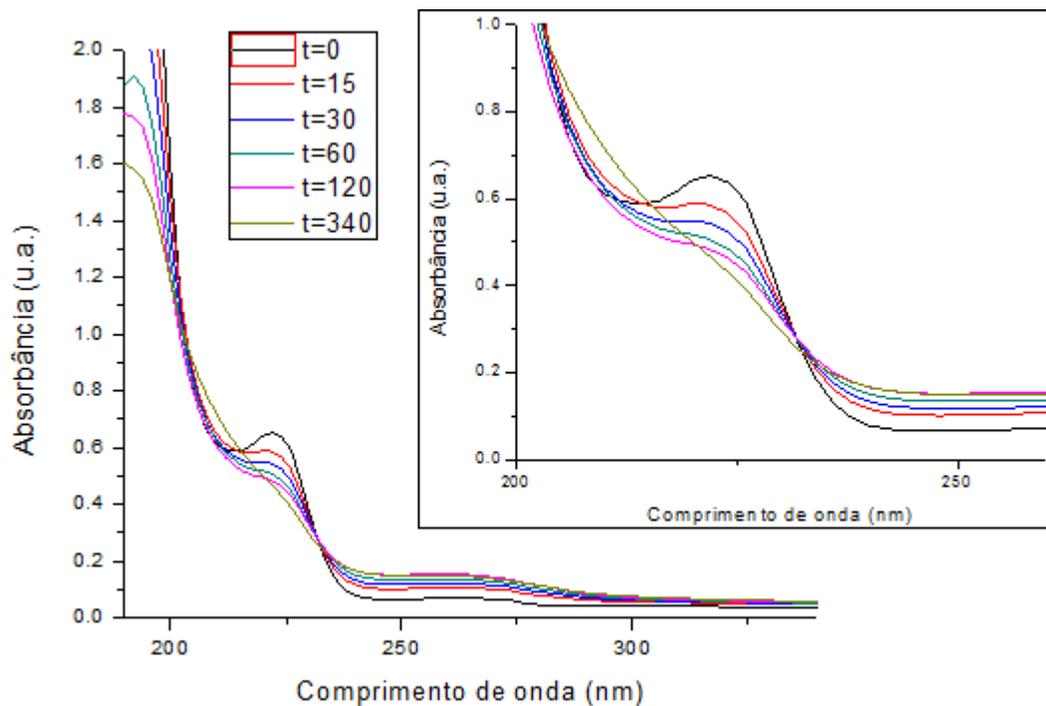


Figura 21: Espectro de absorção da solução de ibuprofeno sem hidrólise ácida de acordo com o tempo de reação no reator com lâmpada de alta pressão, com detalhe na região de absorção da molécula de ibuprofeno.

#### 5.4.1.4 CLAE-DAD

Diferentemente da diluição da amostra do reator com lâmpada de baixa pressão, não foi feita diluição para a análises dessas amostras no cromatógrafo para observar melhor a redução do pico do fármaco. A partir do perfil obtido pela análise cromatográfica pode-se notar uma grande redução (44% nos primeiros 15 minutos) na área correspondente ao pico do ibuprofeno, e 96% após 240 minutos de reação, chegando a um nível não detectável pelo equipamento em 300 minutos, segundo mostra a tabela 9 e a figura 22.

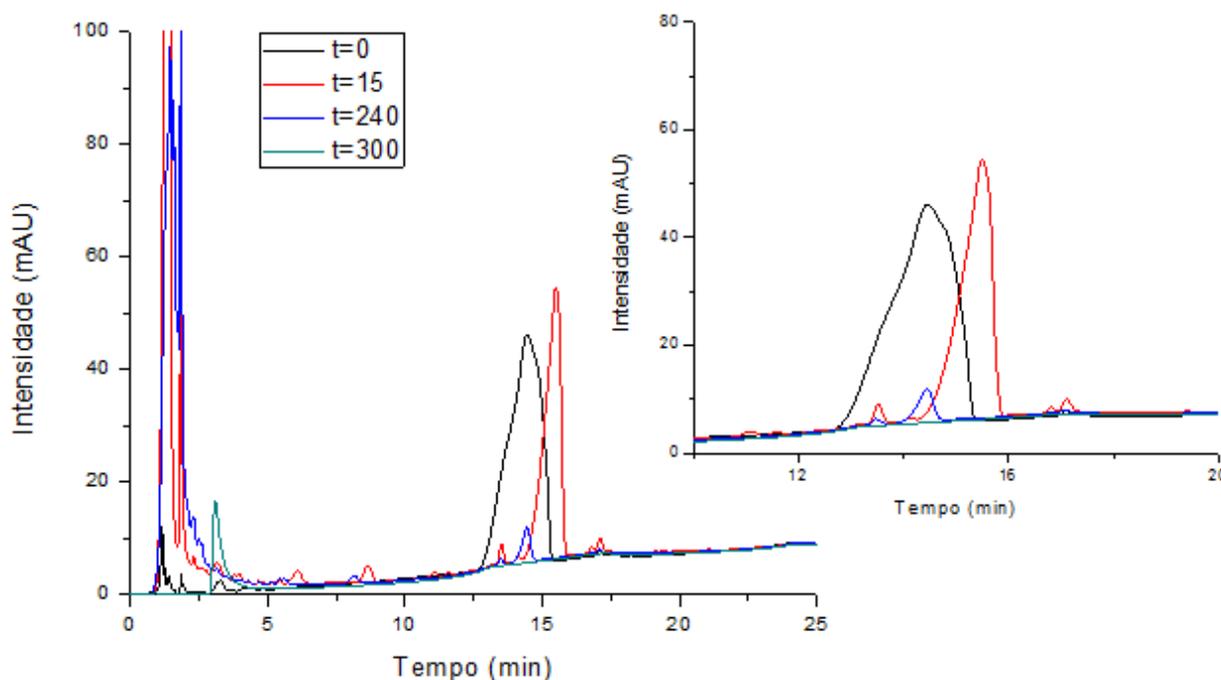


Figura 22: Cromatograma das amostras retiradas do meio reacional do reator com lâmpada de alta pressão da amostra sem hidrólise ácida no tempo: 0, 15, 240 e 300 minutos, com detalhe no tempo de retenção do ibuprofeno.

Tabela 9: Área do pico cromatográfico referente ao ibuprofeno, de acordo com o tempo de reação.

Tempo de reação (min)	Área do cromatograma	Porcentagem de redução (%)
0	3420516	-
15	1887260	44,8
240	125973	96,3

Também nota-se no perfil cromatográfico o aparecimento de picos nos primeiros 5 minutos de eluição para as amostras após o tratamento, inexistentes no perfil inicial, indicando a formação de produtos de degradação hidrofílicos no decorrer da reação (CHUST, 1990).

#### 5.4.1.5 Atividade antimicrobiana

Igualmente aos resultados obtidos para o reator com lâmpada de baixa pressão, a inibição após o tratamento apresentou um valor constante (tabela 10), com pouca variação de acordo com as diluições. Através da análise estatística pode ser observado inibição em todos os poços, com diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle e não houve diferença significativa entre as diluições. A porcentagem de inibição foi de 39% para a primeira diluição, chegando a 27% na quarta e quinta diluição.

Tabela 10: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo=8.

Antes do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,767	0,261	0,405	0,513	0,641	0,638	0,701	0,6905	0,587
$\delta$	0,090	0,070	0,024	0,082	0,022	0,081	0,073	0,084	0,106
Depois do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,412	0,251	0,263	0,301	0,3015	0,276	0,2805	0,2725	0,272
$\delta$	0,040	0,051	0,024	0,025	0,041	0,030	0,023	0,025	0,023

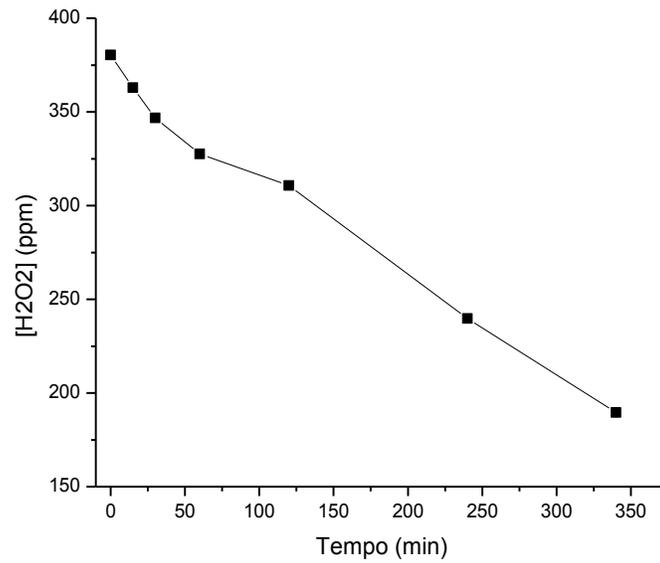
Notas: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ); 1: meio nutriente, 2: 0,6  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 3: 0,3  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 4: 0,15  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 5: 0,075  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 6: 0,03  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 7: 0,01  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 8: 0,009  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; e 9: 0,004  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP para antes do processo e diluições consecutivas 1:2 para depois do processo.

#### 5.4.2 Amostra com hidrólise ácida

Foi proposto, a título de pré-tratamento da amostra antes do processo oxidativo, a realização de hidrólise ácida, com o intuito de fragmentar as moléculas dos excipientes através da quebra das ligações glicosídicas e possivelmente aumentar a degradabilidade e mineralização da amostra pelo processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Considerando que o ibuprofeno é pouco solúvel em soluções ácidas (GARCÍA *et al*, 2003), e apresenta relativa estabilidade nesse ambiente, inferiu-se que a hidrólise da molécula não afetaria o resultado do tratamento como um todo, uma vez que considera-se objetivo do trabalho investigar a degradação da amostra como um todo, não apenas o fármaco.

##### 5.4.2.1 Consumo de peróxido de hidrogênio

Para a amostra com pré-tratamento, o consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> apresentou um padrão diferente do esperado, ocorrendo mais lentamente. Houve a redução de 50% da concentração em 340 minutos de reação, segundo mostra a figura 23. Também houve a formação de um precipitado junto ao bulbo da lâmpada conforme mostra a figura 24, porém em maior quantidade em relação a amostra não submetida à hidrólise, razão que pode ter dificultado a passagem da radiação para a solução, diminuindo a efetividade da quebra homolítica do peróxido.



**Figura 23:** Consumo de peróxido para a amostra com tratamento ácido prévio no reator com lâmpada de alta pressão.



**Figura 24:** Precipitado junto ao bulbo da lâmpada formado após o processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> da amostra com pré-tratamento de hidrólise ácida.

### 5.4.2.2 DQO

Foram repetidas as mesmas condições de retirada de amostra utilizados para a amostra sem pré-tratamento. Com o pré-tratamento houve a redução de cerca de 26% da DQO, conforme dados da tabela 11, porém como houve menor consumo de peróxido acarretou em menor possibilidade de degradação da amostra.

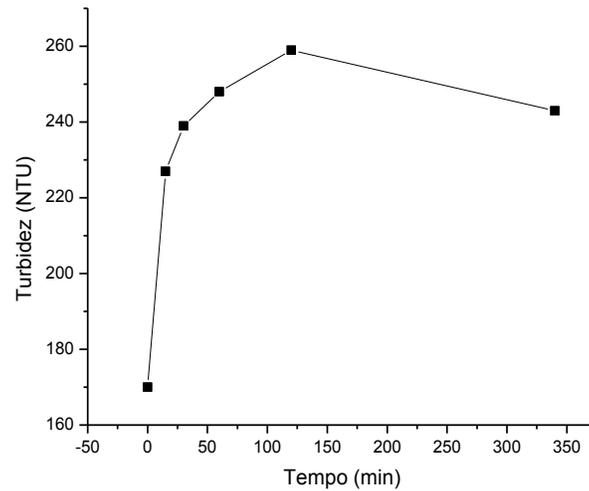
**Tabela 11: Valores de DQO de acordo com o tempo e a porcentagem de redução, com todas as análises foram realizadas após a hidrólise.**

Tempo de reação (min)	DQO (mg/L)	Porcentagem de redução (%)
0	1549,42 ± 8,34	-
60	1454,81 ± 41,81	6,1
120	1413,42 ± 91,98	8,7
240	1162,12 ± 4,18	24,9
300	1143,7 ± 3,22	26,2
340	1147,34 ± 41,80	25,9

Outro fato importante a ser destacado é que a partir de 240 minutos de reação, a DQO apresenta pequena diferença, podendo indicar a formação do precipitado na superfície da lâmpada e a impossibilidade de quebra do peróxido para continuar a remoção.

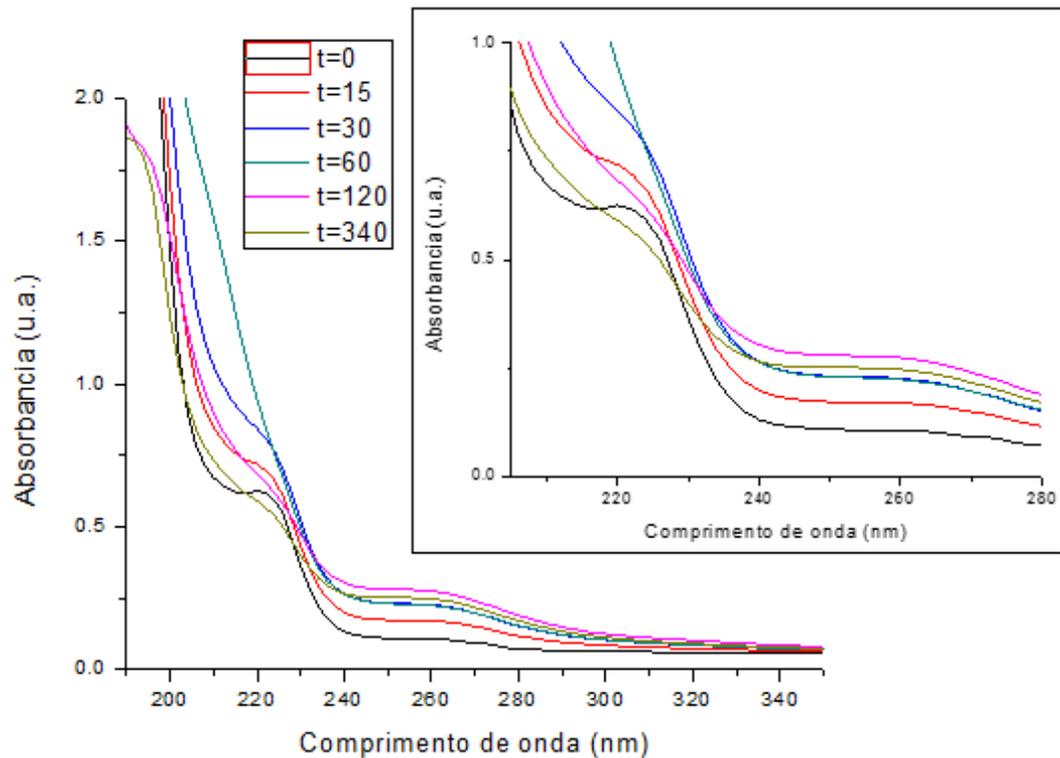
### 5.4.2.3 Turbidez e área espectral

Ao contrário da redução de turbidez e área espectral obtida com a amostra sem o pré-tratamento, na solução que passou pelo pré-tratamento ácido houve um aumento de 170 NTU para o máximo de 259 NTU e uma leve redução para 243 NTU, conforme mostra a figura 25. O aumento pode ter ocorrido devido a formação de subprodutos e a redução pode ser explicada pela deposição das substâncias formadas no bulbo da lâmpada.



**Figura 25: Turbidez da solução com hidrólise ácida de acordo com o tempo**

Já a figura 26 mostra os espectros da amostra de acordo com o tempo decorrido, sendo que houve o desaparecimento do pico do ibuprofeno, mesmo comportamento observado para a amostra sem a hidrólise ácida prévia.



**Figura 26: Espectro de absorção na região do ibuprofeno da amostra com pré-tratamento ácido**

#### 5.4.2.4 CLAE-DAD

Com o pré-tratamento ácido não foi possível identificar o composto em nenhuma das alíquotas retiradas do meio, conforme mostra a figura 27. Dados da literatura reportam a molécula do ibuprofeno como estável em ambiente ácido (WALKER *et al*, 2011), porém devido ao posterior tratamento oxidativo da amostra, não é possível afirmar sua estabilidade ou atribuir sua degradação ao processo oxidativo ou pela hidrólise ácida.

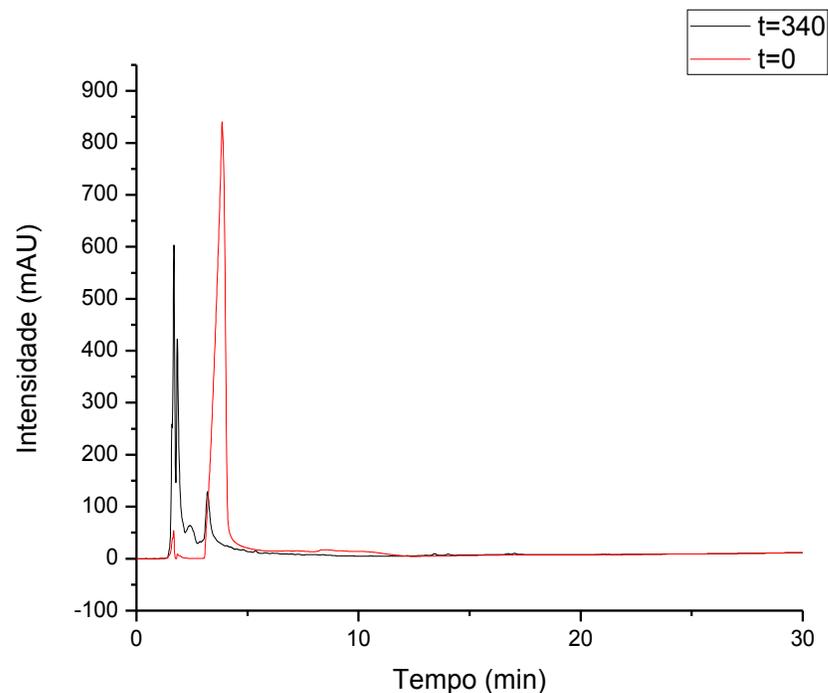


Figura 27: Cromatogramas da amostra que recebeu pré-tratamento ácido antes do processo oxidativo.

#### 5.4.2.5 Atividade antimicrobiana

A tabela 12 mostra os resultados da atividade antimicrobiana da amostra com tratamento prévio de hidrólise ácida. O controle (poço 1) utilizado para a solução depois de todo o processo apresentou menor crescimento, podendo ser resultante de alguma

contaminação na fileira de poços. Para a amostra depois do processo a diferença significativa ocorreu até o poço 4.

**Tabela 12: Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ) do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* em meio contendo uma diluição seriada de ibuprofeno (IBP), sendo n =8, antes e depois da amostra com hidrólise ácida.**

Antes do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,767	0,261	0,405	0,513	0,641	0,638	0,701	0,6905	0,587
$\delta$	0,090	0,070	0,024	0,082	0,022	0,081	0,073	0,084	0,106
Depois do processo									
#	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\bar{X}$	0,274	0,219	0,222	0,231	0,241	0,231	0,246	0,223	0,233
$\delta$	0,021	0,005	0,032	0,026	0,018	0,029	0,013	0,015	0,006

**Notas:** Valores médios ( $\bar{X}$ ) com desvios padrão ( $\delta$ ); 1: meio nutriente, 2: 0,6  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 3: 0,3  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 4: 0,15  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 5: 0,075  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 6: 0,03  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 7: 0,01  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; 8: 0,009  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP; e 9: 0,004  $\mu\text{g L}^{-1}$  de IBP para a amostra antes do processo e diluições 1:2 consecutivas para depois do processo.

Comparando todas as atividades antimicrobianas obtidas no trabalho, a amostra do reator com lâmpada de alta pressão com hidrólise apresentou menor inibição inicial (poço 2 – 20% em relação ao poço 1) chegando a obter uma atividade semelhante ao controle no poço 5. Em seguida, a amostra do reator com lâmpada de alta pressão e sem hidrólise ácida prévia, apresentou uma inibição inicial de 39%, permanecendo constante nas demais diluições. A amostra do reator com lâmpada de baixa pressão apresentou inibição inicial de 41% em comparação ao controle e chegando a 10% em diluições posteriores, com diferença significativa ( $p < 0,05$ ) somente no poço 2.

## 6. CONCLUSÃO

Através do trabalho desenvolvido, foi possível obter degradação completa do princípio ativo no reator utilizando lâmpada de alta pressão e de parte do princípio ativo do medicamento ibuprofeno fora do prazo de validade no reator com lâmpada de baixa pressão.

Foi observado um maior consumo de peróxido de hidrogênio com a lâmpada de mercúrio de alta pressão de 125W, com redução de 90% da concentração inicial, e menor tempo de reação, 300 minutos ao invés de 450 minutos necessários com a lâmpada de baixa pressão com potência de 28W, na qual houve o consumo de 80% do peróxido de hidrogênio adicionado.

Com o pré-tratamento de hidrólise ácida houve a formação de grande quantidade de precipitado ao redor da lâmpada, provavelmente diminuindo a penetração de radiação na solução de trabalho e acarretando em um menor consumo de peróxido de hidrogênio, havendo a redução de somente de 50% do oxidante inicialmente dosado, de 400 mg L<sup>-1</sup>.

Em relação a atividade antimicrobiana, foi possível notar que a mesma permaneceu constante e em menor quantidade depois da amostra ser passada pelo processo UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em todas as condições analisadas.

Com os experimentos realizados foi possível obter boa remoção do fármaco de amostras reais, mesmo na presença de moléculas orgânicas que atuam como sequestrantes do radical formado. Por ser uma área pouco explorada ainda, necessita de mais estudos para elucidar os subprodutos formados e mecanismos da reação.

## 7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº306, de 7 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Disponível em :< <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/10d6dd00474597439fb6df3fbc4c6735/RDC+N%C2%BA+306,+DE+7+DE+DEZEMBRO+DE+2004.pdf?MOD=AJPERES>>. Acessada em: 29/05/2013.

\_\_\_\_\_. **Os perigos do uso inadequado de medicamentos**. Brasília, 2007. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/reportagens/060707.htm>>. Acessado em 15/6/2013.

\_\_\_\_\_. **Farmacopéia brasileira, volume 1**. 5ª edição. Brasília, 2010.

ALENCAR, Tatiane O. S.; MACHADO, Carla S.R.; COSTA, Sônia C.C.; ALENCAR, Bruno R. Descarte de medicamentos: uma análise da prática no programa saúde da família. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro. V. 19, n. 7, p. 2157-2166, 2014.

AMÉRICO, Juliana H. P.; CARVALHO, Sérgio L. de; ISIQUE, William D.; MINILLO, Alessandro. **Contaminação de um corpo de água na cidade de Três Lagoas (MS) por fármacos**. 15 p. 2010.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION - APHA, 1999. Standart Methods for the Examination of Water and Wastewater, 20<sup>th</sup> Ed.

BALBANI, Aracy S.; STELZER, Lucilena B.; MONTOVANI, Jair C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Rev Bras Otorrinolaringol**. 2006;72(3):400-6.

BEERENDONK, E.F.; HOFMAN-CARIS, C.H.M. New concepts of UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation. Water Research Institute, project number: B111.604. Nieuwegein, Holanda, Junho, 2011.

BRASIL. Lei nº12305, de 2 de agosto de 2010. **Diário Oficial da União República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 3 de ago de 2010.

BRAZIL HEALTH SYSTEM. **Programa Descarte Consciente**. Disponível em: <<http://descarteconsciente.com.br/curitiba/>>. Acessado em: 31/05/2015.

BILA, Daniele M.; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, Vol 26, n4, p 523-530, 2003.

CARVALHO, Wilson A.; CARVALHO, Rosemary D. S.; RIOS-SANTOS, Fabrício. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 54, n. 3, p.448-464, 2004.

CHUST, Rafael B. Introdução à Cromatografia de Líquidos (HPLC). **Boletim SPQ**. Lisboa, v39. 1990.

COELHO, Márcia G.; SANTOS, Luciana P.; SANTOS, Cristiane L.; ANDRADE, Sílvia M.A. Utilização de processos oxidativos avançados (POAs) no tratamento de líquidos percolados provenientes do aterro sanitário de Uberlândia-MG/Brasil. In: Congresso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental, 6, 2002, Cancún.

COLAÇO, Rosângela. **Determinação de diclofenaco e ibuprofeno em matrizes aquosas por EFS-CLAE-UV**. 2013. 120f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2013.

CONSELHO NACIONAL DA SAÚDE - CNS. **Consumo de medicamentos: um autocuidado perigoso**. 2005. Disponível em: < [http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas\\_noticias/2005/medicamentos.htm](http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm) >. Acessado em: 29/05/2013.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE – CONAMA. **Resolução nº358, de 29 de abril de 2005**. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Disponível em: < <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35805.pdf> >. Acessado em 29/05/2013.

CONSELHO REGIONAL DE FÁRMACIA DO PARANÁ – CRF-PR. **Curitiba ampliará coleta de medicamentos vencidos**. 2014. Disponível em: < <http://www.crf-pr.org.br/site/noticia/visualizar/id/5358/Curitiba-ampliara-coleta-de-medicamentos-vencidos> >. Acessado em: 28/05/2015.

CORVIS, Yohann; NÉGRIER, Philippe; ESPEAU, Philippe. Physicochemical stability of solid dispersions of enantiomeric or racemic ibuprofen in stearic acid. **Journal of pharmaceutical sciences**, vol 100, n12, dezembro 2011.

COSTA, Angélica S.; COSTA, Maiara S. Poluentes Farmacêuticos: a poluição silenciosa. **Jornal Eletrônico - Faculdades Integradas Vianna Júnior**, v. 3, n. 1, p.95-107, 2011.

CURITIBA (Município), **Lei nº13978, de 30 de abril de 2012**. Diário Oficial do Município, 3 de maio de 2012.

FALQUETO, Edna; KLIGERMAN, Débora C. Diretrizes para um Programa de Recolhimento de Medicamentos Vencidos no Brasil.(TEMAS LIVRES). **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 883, 2013.

FALQUETO, Edna; KLIGERMAN, Débora C.; ASSUMPÇÃO, Rafaela F. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3283, 2010.

FIGUEIREDO, Laysa P. **Análise de excipientes em comprimidos fármacos comercializados**. 2012.168f. Dissertação (Mestrado em nanociências e materiais avançados) – Programa de Pós-graduação em nanociências e materiais avançados, Universidade Federal do ABC, Santo André, 2012.

FILHO, Pedro L. P.; PAN, Simon S. K. **Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas**. Biblioteca digital BNDES. 22f. 2003.

FRANÇA, Marcela D. **Degradação de paracetamol empregando tecnologia oxidativa avançada baseada em fotocatalise heterogênea utilizando irradiação solar**. 2011. 122f. Dissertação (Mestre em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. 2011.

GARCÍA, E.I.G.; ALEGRE, M.E.G.; SANCHEZ, M.A.S.; SUÁREZ, A.I.T. Estudio de solubilidad de ibuprofeno em medio acuoso: elaboración de uma formulación líquida de uso pediátrico. In: Congreso Sociedade Española de Farmacia Industrial y Galénica, 4, 2003, Granada. **Anais**. Espanha, 2003.

GARRIDO, José A.; BRILLAS, Enric; CABOT, Pere L.; CANTELLAS, F.; ARIAS, Conchita; RODRIGUES, Rosa M. Mineralization of Drugs in Aqueous Medium by Advanced Oxidation Processes. **Portugaliae Electrochimica Acta**, vol 25, n1, p19-41, 2007.

GIRI, R.R.; OZAKI, H.; TAKAYANAGI, Y.; TANIGUCHI, S.; TAKANAMI, R. Efficacy of ultraviolet radiation and hydrogen peroxide oxidation to eliminate large number of pharmaceutical compounds in mixed solution. **Int. J. Environ. Sci. Tech.**, 8 (1), 19-30, Winter 2011.

GONÇALVES, Fernando, K.; OSHIMA-FRANCO, Yoko. O descarte de medicamentos vencidos e os aspectos toxicológicos da incineração. **Saúde em Revista**. Piracicaba. Vol6, n12, p59-63, 2004.

GRAY, R. ; HOGERZEIL, H.V.; PRÜS, A.M.; RUSHBROOK P. Guidelines for Safe Disposal of Unwanted Pharmaceuticals in and after Emergencies. **World Health Organization**. p31. 1999.

HE, Yang. **Photochemical Reactions of Naproxen, Ibuprofen and Tylosin**. 2013. Dissertação (Mestrado em engenharia) – Departamento de engenharia civil, Purdue University, West Lafayette, 2013.

HOPPE, Taíse R. G.; ARAÚJO, Luiz E. B. Contaminação do meio ambiente pelo descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não utilizados. **Monografias Ambientais - REMOA/UFSM**, v. 6, n. 6, p. 14, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE OPINIÃO PÚBLICA E ESTATÍSTICA - IBOPE. Venda de medicamentos deve movimentar R\$ 70 bilhões no Brasil. 2013. Disponível em: < <http://www.ibope.com.br/pt-br/noticias/Paginas/Venda-de-medicamentos-deve-movimentar-70-bilhoes-no-Brasil.aspx> >. Acessado em: 29/05/2015.

KATSUMATA, Caroline P. **Degradação de fármacos em meio aquoso por meio de fotólise e peroxidação fotoassistida**. 2014. 118f. Dissertação (Mestrado em engenharia) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

MARTINS, Lúcia R. R. **Projeto de Extensão nº046/2015**. Descarte de medicamentos vencidos na UTFPR, campus Curitiba, sede Ecoville.

MELO, Claudinei F. **Tratamento de efluente proveniente da etapa de tingimento de uma indústria têxtil por processos fotoquímico (UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), biológico (fungos de decomposição branca) e pelos processos integrados**. 2006. 102f. Dissertação (Mestrado em biotecnologia industrial) – Escola de engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2006.

MELO, Silene A. S.; TROVÓ, Alam, G.; BAUTITZ, Ivonete R.; NOGUEIRA, Raquel F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, Vol 32, n1, p188-197, 2009.

MÉNDEZ-ARRIAGA, Fabiola; ESPLUGAS, Santiago; GIMÉNEZ, Jaime. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. **Water Research**, v44, p.589-595 2010.

MOSFIAK, Juliane. Otimização das condições da aplicação de Processo Oxidativo Avançado (POAs) para tratamento de efluentes contendo resíduos de psicotrópicos. **XXII Mostra de iniciação Científica**. Universidade Federal de Passo Fundo, Passo Fundo. 2012.

NOVATO, Rilke. O consumo de medicamento no Brasil - a tênue linha entre o remédio e o veneno. **Federal Nacional dos Farmacêuticos**, 2015. Disponível em: < [http://www.fenafar.org.br/fenafar/crf/item/7966-o-consumo-de-medicamentos-no-brasil-a-t%C3%AAnue-linha-entre-o-rem%C3%A9dio-e-o-veneno-por-rilke-novato\\*](http://www.fenafar.org.br/fenafar/crf/item/7966-o-consumo-de-medicamentos-no-brasil-a-t%C3%AAnue-linha-entre-o-rem%C3%A9dio-e-o-veneno-por-rilke-novato*) >. Acessado em: 29/05/2015.

NUNES, Bruno. Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas. **CAPTAR - ciência e ambiente para todos**, v. 2, n. 1, p. 11, 2010.

OBAD, Jelena; SUSKOVIC, Jagoda; KOS, Blazenka. Antimicrobial activity of ibuprofen: new perspectives on an “old” non-antibiotic drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v71, p93-98, 2015.

OLIVEIRA, Ana C. L. **Treatment of liquid pharmaceutical industry effluents by Fenton's processes..** 2012. 73f. Dissertação (Mestre em química Farmacêutica Industrial) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.

PAPAMIJA, Marcela; SARRIA Víctor. Degradación fotocatalítica del ibuprofeno empleando dióxido de titânio. **Revista de Ingeniería**, Bogotá, v31, p47-53, 2010.

PARANÁ (Estado). **Lei nº17211, de 3 de julho de 2012**. Dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos. Diário Oficial nº8746 de 3 de julho de 2012, Curitiba, PR.

RODRIGUES, Carla R. B. **Aspectos legais e ambientais do descarte de resíduos de medicamentos**. 2009. 110f. Dissertação (Mestre em Engenharia de Produção) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa. 2009.

ROMERO, Adriano L.; BAPTISTELLA, Lúcia H. B.; COELHO, Fernando; IMAMURA, Paulo M. Resolução do ibuprofeno: um projeto para disciplina de química orgânica experimental. **Rev. Quim. Nova**, v35, n8, p1680-1685, 2012.

ROSA, Gustavo C. **Avaliação do tratamento de efluente industrial utilizando processo oxidativo avançado UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**. 2014. 59f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Engenharia Ambiental e Sanitária, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

SENAC. Com mercado promissor, Brasil é o 5º maior consumidor de medicamentos no mundo. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.sp.senac.br/jsp/default.jsp?tab=00002&newsID=a18397.htm&subTab=00000&uf=&local=&testeira=453&l=&template=&unit=>>. Acessado em: 15/06/2015.

SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M.; HOLLER, James; CROUCH, Stanley R. **Fundamentos de Química Analítica**. Tradução da 8ª Edição norte-americana, Editora Thomson, São Paulo, 2006.

SZABÓ, Rita K. **Decomposition of some pharmaceuticals by advanced oxidation processes**. 2010. 96f. Tese (Doutorado em Ciências Ambientais) – Universidade de Szeged, Szeged, 2010.

TANG, C.; CHEN, V. The photocatalytic degradation of reactive black 5 using TiO<sub>2</sub>/UV in an annular photoreactor. **Water Research**, v38, p2775-2781, 2004.

TESSARO, Paula R.; ZANCANARO, Vilmair. Recolhimento e descarte dos medicamentos das farmácias caseiras no município de Caçador-SC. **Saúde Meio Ambiente**, v. 2, n. 1, p. 10, 2013.

TORRES, Mariana A.; CHEMINSKI, Thais. **Avaliação da degradação de corante têxtil por processos Fenton e foto-Fenton**. 2013. 64f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso Superior de Tecnologia em Processos Ambientais, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

TROVÓ, Alam G.; NOGUEIRA, Raquel F.P. Diclofenac Abatement using Modified Solar Photo-Fenton Process with Ammonium Iron(III) Citrate. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 6, p. 1033-1039, 2011. ISSN 0103-5053.

UEDA, Joe; TAVERNARO, Roger; MAROSTEGA, Victor; PAVAN, W. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Rev. Ciências do Ambiente On-Line**. Vol.5, n1. Jul, 2009.

U.S. Food and Drugs Administration - FDA. **Information by drug class**. 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm>>. Acessado em: 23/05/2013.

United States Environmental Protection Agency – USEPA. **Handbook of Advanced Photochemical Oxidation Processes**. Washington, 1998.

VALDUGA, C. J. A indústria farmacêutica - Uma Breve História. **Rev. Pesq. Inov. Farm**, v. 1, n. 1, p. 12, 2009.

VALENTE, José P. S.; PADILHA, Pedro M.; SILVA, Assunta M. M. Oxigênio Dissolvido (OD), demanda bioquímica de oxigênio (DBO) e demanda química de oxigênio (DQO) como parâmetros de poluição no ribeirão Lavapés/Botucatu - SP. **Rev. Quím. Nova**. São Paulo, Vol35, n7, 1997.

VAZ, Kleydson V.; FREITAS, Marcílio M.; CIRQUEIRA, Julyene Z. Investigação sobre a forma de descarte de medicamentos vencidos. **Cenarium Farmacêutico**, v. 4, n. 4, p. 25, 2011. ISSN 1984-3380.

WALKER, Scott E.; CHOUDHURY, Julie; LAW, Shirley; IAZZETTA, John. Stability of ibuprofen solutions in normal saline or 5% dextrose in water. **Can J Hosp Pharm**, 64(5), p354–361. 2011.

YUAN, Fang; HU, Chun; Hu, Xuexiang; Qu, Jihui; YANG, Min. Degradation of selected pharmaceuticals in aqueous solution with UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Water Research**, v43, p1766-1774, 2009.