



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**Centro de Ciências Exatas e da Natureza**  
**Departamento de Química Fundamental**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

## **TESE DE DOUTORADO**

**Oxitetraciclina no meio ambiente:  
sistema eletroanalítico de detecção; degradação e  
sorção em solução aquosa**

**Cláudia de Oliveira Cunha**

**Recife/PE**  
**Janeiro, 2011**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Departamento de Química Fundamental  
Programa de Pós-Graduação em Química**

**Oxitetraciclina no meio ambiente:  
sistema eletroanalítico de detecção; degradação e  
sorção em solução aquosa**

**Cláudia de Oliveira Cunha**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

**Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Valdinete Lins da Silva  
Co-orientador: Prof. Dr. Severino Alves Júnior**

**Recife/PE  
Janeiro, 2011**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Joana D'Arc L. Salvador, CRB 4-572

Cunha, Cláudia de Oliveira.

Oxitetraciclina no meio ambiente: sistema eletroanalítico de detecção, degradação e sorção em solução aquosa / Cláudia de Oliveira Cunha. Recife: O Autor, 2011.

125 folhas : il. fig. tab.

Orientador: Valdinete Lins da Silva.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2011.

Inclui bibliografia.

1. Meio ambiente. 2. Eletroquímica. 3. Degradação ambiental. I. Silva, Valdinete Lins. II. Título.

363.7

(22.ed.)

FQ 2011-003

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

*Valdinete Lins da Silva*

Profª. Valdinete Lins da Silva  
(Orientadora)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

*APaim*

Profª. Ana Paula Silveira Paim  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

*Gilson Lima da Silva*

Prof. Gilson Lima da Silva  
Campus do Agreste  
Universidade Federal de Pernambuco

*André F. Lavorante*

Prof. André Fernando Lavorante  
Departamento de Química  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

*Marta Duarte*

Profª. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte  
Departamento de Engenharia Química  
Universidade Federal de Pernambuco

**"Oxitetraciclina no Meio Ambiente: Sistema Eletroanalítico de Detecção, Degradação e Sorção em Solução Aquosa"**

por

**Cláudia de Oliveira Cunha**

Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE-Brasil  
18 de janeiro de 2011

**Dedico os méritos dessa conquista aos meus pais,  
Dinaldo e Sônia Cunha. A minha irmã Gisele Cunha.  
E a Adriano Cavalcante.**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me ilumina e conduz a realização de todos os meus sonhos.

Aos meus pais Sônia Maria de Oliveira Cunha e Dinaldo Marques da Cunha que me deram vida e educação, para alcançar meus objetivos.

À minha irmã que tanto amo, Gisele Cunha.

A Adriano, pessoa maravilhosa que tenho sempre ao meu lado.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valdinete Lins da Silva, pela orientação e dedicação durante toda essa trajetória.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Severino Alves Júnior, pela orientação e confiança ao longo da realização desta tese.

À Prof<sup>a</sup>. Maria da Conceição Montenegro e ao Prof<sup>o</sup> Alberto Araújo, pela orientação e principalmente pela acolhida em seu Grupo de Pesquisa da Universidade do Porto (UP), durante meu Doutorado Sanduíche em Portugal.

Ao Prof<sup>o</sup>. José Geraldo por me receber em seu laboratório para desenvolvimento em uma das produções científicas desta tese.

Aos membros da banca examinadora desta tese.

À amiga, Rita de Cássia, pelo incentivo à pesquisa, companheirismo e apoio nos momentos difíceis em que passei.

À Janine e Ronaldo, amigos que ganhei nessa trajetória, e espero que seja por toda a vida.

Aos colegas de laboratório: Ana Maria, Beatriz, Fernando e Lêda, pela ajuda e companheirismo.

Ao aluno Daniel, Camila e Ana Celina, pela amizade e valiosa colaboração na realização da parte experimental desta tese.

À técnica da Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (UFPE), Eliete, pelos serviços prestados.

À técnica do Departamento de Engenharia Química (UFPE), Graça, pelos serviços prestados.

Aos secretários da Pós-graduação do Departamento de Química Fundamental (UFPE), Maurílio e Patrícia, pela presteza e atenção.

Ao CNPq pelo apoio financeiro para o desenvolvimento desta pesquisa.

A CAPES pela concessão da bolsa de Doutorado Sanduíche.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

**“Devemos ser humildes porque não  
temos nada de nós mesmos”**

**João 3.27**

## RESUMO

Substâncias farmacêuticas têm sido recentemente reconhecidas como contaminantes emergentes quando presentes em concentrações mesmo a nível de ng ou µg nos rios e em espécies aquáticas, quer sejam zooplâncton ou fitoplâncton. Estas espécies devido às suas propriedades físico-químicas são persistentes e bioacumulativas no ambiente provocando efeitos negativos nos ecossistemas aquáticos ou terrestres. Dentre os grupos de fármacos, a oxitetraciclina (OTC), um antibiótico se mostra eficaz contra diversos microorganismos, com aplicação na medicina humana e veterinária. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um eletrodo íon-seletivo para detecção de oxitetraciclina através de sistema de análise por injeção seqüencial, avaliar sua degradação aplicando processos oxidativos avançados, e avaliar o uso de rede de coordenação 3D para adsorver OTC de uma solução aquosa. Através de testes de seletividade foi possível desenvolver uma metodologia potenciométrica, utilizando na preparação da membrana sensora, dibutil ftalato (68%), PVC-COOH (31%), e β-ciclodextrina (1%). A incorporação desta membrana em sistemas de análise por injeção seqüencial conduziu a uma automatização dos procedimentos analíticos envolvidos na determinação de OTC.HCl em produtos farmacêuticos, proporcionando uma frequência analítica de aproximadamente 51 amostras h<sup>-1</sup> sendo possível utilizar este sistema em análise de rotina. A degradação da oxitetraciclina em solução aquosa foi avaliada utilizando Processos Oxidativos Avançados. Obteve-se através da fotólise uma degradação de 54,7% utilizando lâmpada com 250W de potência após 60 minutos. Aplicando o processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV a degradação foi de 92,6% com uma lâmpada de 250W de potência e [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] = 6 mmol, em 15 minutos. Na aplicação do Processo Fenton, obteve-se 69,0% na degradação, utilizando [Fe<sup>2+</sup>] = 0,05 mmol e [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] = 6 mmol, em 6 minutos. O uso do Processo foto-Fenton, utilizando lâmpada de 250W de potência, [Fe<sup>2+</sup>] = 0,05 mmol e [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] = 6 mmol, em 6 minutos, obteve-se uma degradação de 85,0%. Através do processo por fotocatalise (TiO<sub>2</sub>) a degradação do antibiótico foi de 98,3% com injeção de ar, utilizando luz negra (400-320nm), pH = 7 e [TiO<sub>2</sub>] = 1 g L<sup>-1</sup>, em 60 minutos de processo. No processo de remoção (%) da oxitetraciclina empregando Metal Organic Frameworks (MOF) houve remoção de 4,3 a 99,7%. O comportamento das MOFs ativadas apresentou uma menor eficiência em relação aos “in natura”. Analisando a MOF A100, a remoção e o equilíbrio da oxitetraciclina ocorreram de forma rápida (±20 min), tanto para a MOF in natura, quanto para a ativada. Já o comportamento de saturação da coluna utilizando a MOF C300 (C<sub>18</sub>H<sub>6</sub>Cu<sub>3</sub>O<sub>12</sub>) ocorreu de maneira acentuada para os dois tipos de adsorvente, ou seja, indicando o completo esgotamento da coluna (C/C<sub>0</sub>=1). A curva de saturação da MOF Z1200 (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Zn) ocorreu de maneira mais suave, principalmente para o adsorvente “in natura”. Através da caracterização das MOFs por Infravermelho, observou-se que apenas a faixa no comprimento de onda correspondente a água (3000 a 3650 nm) para a MOF Z1200 é quase nula, como também, na análise por BET obteve-se uma maior área superficial e volume poroso, isso pode ter levado a uma melhor interação junto a OTC. Aplicando o planejamento fatorial com a Basolite Z1200 foi possível verificar que quanto maior for a massa e menor o tempo significa um aumento médio 16,8 e 13,3% na quantidade de remoção da oxitetraciclina, respectivamente.

**PALAVRA-CHAVE:** Oxitetraciclina (OTC), Eletrodo Íon-Seletivo (ISE), Processos Oxidativos Avançados (POA), Metal Organic Frameworks (MOF's).

## ABSTRACT

Pharmaceutical substances have been recently recognized as emerging contaminants when present in concentrations even the level of ng or  $\mu\text{g}$  in rivers and aquatic species, whether zooplankton or phytoplankton. These species due to their physicochemical properties are persistent and bioaccumulative in the environment causing negative effects on aquatic or terrestrial ecosystems. Among the groups of pharmaceuticals, oxytetracycline (OTC), an antibiotic appears to be effective against various microorganisms, with applications in human and veterinary medicine. The aim of this study was to develop an ion-selective electrode for detection of oxytetracycline through sequential injection analysis system, evaluating their degradation by applying advanced oxidation processes, and evaluate the use of 3D coordination network for OTC adsorb from an aqueous solution. By testing the selectivity was possible to develop a potentiometric method, using the preparation of the membrane sensor, dibutyl phthalate (68%), PVC-COOH (31%), and  $\beta$ -cyclodextrin (1%). The incorporation of membrane in sequential injection analysis systems led to an automation of the analytical procedures involved in determining OTC.HCl in pharmaceuticals, providing a sampling rate of approximately 51 samples  $\text{h}^{-1}$  being possible use this system in routine analysis. Degradation of oxytetracycline in aqueous solution was evaluated using Advanced Oxidation Processes. Was obtained by photolysis a degradation of 54,7% using lamp with 250W of power after 60 minutes. Applying the process  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$  degradation was 92,6% with a lamp power 250W and  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 6 \text{ mmol}$ , in 15 minutes. In the application of Fenton process, we obtained a 69,0% degradation using  $[\text{Fe}^{2+}] = 0,05 \text{ mmol}$  and  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 6 \text{ mmol}$ , in 6 minutes. The use of photo-Fenton process using lamp power 250W,  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.05 \text{ mmol}$  and  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 6 \text{ mmol}$ , in 6 minutes, we obtained a degradation of 85,0%. Through the process of photocatalysis ( $\text{TiO}_2$ ) degradation of the antibiotic was 98,3% with air injection, using a black light (400-320nm),  $\text{pH} = 7$  and  $[\text{TiO}_2] = 1 \text{ g L}^{-1}$ , in 60 minutes process. In the process of removal (%) of oxytetracycline using Metal Organic Frameworks (MOF) was removed from 4,3 to 99,7%. The behavior of MOFs activated was a lower efficiency than "fresh." Analyzing the MOF A100, removal and balance of oxytetracycline occurred rapidly ( $\pm 20 \text{ min}$ ), both the MOF in nature, as for activated. The behavior of saturation of the column using the MOF C300 ( $\text{C}_{18}\text{H}_6\text{Cu}_3\text{O}_{12}$ ) was sharply for both types of adsorbent, ie, indicating the complete exhaustion of the column ( $\text{C}/\text{C}_0 = 1$ ). The saturation curve of the MOF Z1200 ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Zn}$ ) occurred more smoothly, especially for the adsorbent in natura. Through the characterization of MOFs Infrared, it was observed that only the band at the wavelength of water (3000-3650 nm) for the MOF Z1200 is almost nil, but also in the analysis was obtained by BET surface area greater and porosity, this may have led to a better interaction with the OTC. Applying factorial design with Basolite Z1200 was possible to verify that the greater mass and less time means an average increase of 16,8 and 13,3% in the amount of removal of oxytetracycline, respectively.

Keywords: Oxytetracycline (OTC), Ion-Selective Electrode (ISE), Advanced Oxidation Processes (AOP), Metal Organic Frameworks (MOF's).

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>6</b>
2.2.1 Construção e avaliação de eletrodo íon-seletivo para determinação da oxitetraciclina através do sistema de análise por injeção seqüencial.....	6
2.2.2 Degradação da oxitetraciclina por processos oxidativos avançados.....	6
2.2.3 Utilização de redes de coordenação 3D na sorção da oxitetraciclina em efluente sintético.....	7
<b>CAPÍTULO 3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Fármacos.....</b>	<b>9</b>
3.1.1 Tetraciclina/Oxitetraciclina.....	10
<b>3.2. Ocorrência de Fármacos em Águas Residuárias.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3 Analisadores Automáticos em Fluxo.....</b>	<b>16</b>
3.3.1 Análise por Injeção Seqüencial.....	17
3.3.2 Potenciometria.....	18
3.3.2.1 Determinação Potenciométrica.....	19
<b>3.4 Eletrodos Íon-Seletivos.....</b>	<b>20</b>
3.4.1 Aplicações dos Eletrodos Íon-Seletivos a Sistemas de Análise em Fluxo	22
<b>3.5 Processos Oxidativos Avançados.....</b>	<b>24</b>
3.5.1. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV.....	26
3.5.1.1. Aplicação H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV no tratamento de fármacos.....	27
3.5.2. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Fe <sup>2+</sup> (Fenton) e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Fe <sup>2+</sup> /UV (Foto-Fenton).....	28
3.5.2.1. Aplicação dos processos Fenton e foto-Fenton no tratamento de fármacos.....	29
3.5.3. Fotocatálise com TiO <sub>2</sub> /UV.....	30
3.5.3.1. Aplicação do TiO <sub>2</sub> /UV no tratamento de fármacos.....	31
<b>3.6 Tratamento por Processo Sortivo.....</b>	<b>32</b>
<b>3.7 Planejamentos Fatoriais.....</b>	<b>35</b>

<b>CAPÍTULO 4. CONSTRUÇÃO E AVALIAÇÃO DE ELETRODO ÍON-SELETIVO PARA DETERMINAÇÃO DA OXITETRACICLINA ATRAVÉS DO SISTEMA DE ANÁLISE POR INJEÇÃO SEQUÊNCIAL.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1 Parte Experimental.....</b>	<b>38</b>
4.1.1 Reagentes e Materiais.....	38
4.1.2 Construção dos Eletrodos Íon-Seletivos.....	38
4.1.2.1 Preparação dos Corpos de Eletrodos.....	39
4.1.2.2 Preparação e Aplicação das Membranas Sensoras.....	43
4.1.2.3 Recuperação do Corpo dos Eletrodos.....	45
4.1.3 Montagem Experimental e Metodologia de Caracterização dos Eletrodos Íon-Seletivos.....	45
4.1.3.1 Parâmetros da Curva Analítica.....	49
4.1.3.2 Avaliação da Seletividade dos Eletrodos.....	50
4.1.3.3 Estudo da Influência do pH nos Valores de Potencial dos Eletrodos.....	50
4.1.3.4 Tempo de Resposta dos Eletrodos.....	51
4.1.3.5 Tempo de Vida dos Eletrodos.....	51
4.1.4 Desenvolvimento Análise em Sistemas SIA.....	52
4.1.5 Análise Potenciométrica das Amostras.....	52
4.1.5.1 Preparação das Amostras.....	53
4.1.5.2 Ensaios para a Avaliação dos Eletrodos Íon-Seletivos.....	53
<b>4.2 Resultado e Discussão.....</b>	<b>54</b>
4.2.1 Comportamento dos Eletrodos.....	54
4.2.2 Efeito do pH.....	56
4.2.3 Seletividade dos Eletrodos.....	57
4.2.4 Avaliação do Sistema SIA.....	58
4.2.5 Aplicações Analíticas.....	59
<b>CAPÍTULO 5. DEGRADAÇÃO DA OXITETRACICLINA POR PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....</b>	<b>63</b>
<b>5.1 Fotólise (UV).....</b>	<b>64</b>
5.1.1 Parte Experimental.....	64
5.1.1.1 Reagentes.....	64
5.1.1.2 Montagem Experimental.....	64

5.1.1.3 Determinações Analíticas.....	65
5.1.1.3.1 Espectroscopia UV-visível.....	65
5.1.1.3.1 Carbono Orgânico Total (COT).....	66
5.1.2 Resultados e Discussão.....	67
5.1.2.1 Estudo da degradação.....	67
5.1.2.2 Redução do COT.....	69
<b>5.2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV.....</b>	<b>70</b>
5.2.1 Parte Experimental.....	70
5.2.1.1 Reagentes.....	70
5.2.1.2 Montagem Experimental.....	70
5.2.1.3 Planejamento Fatorial.....	70
5.2.2 Resultados e Discussão.....	71
5.2.2.1 Estudo da degradação.....	72
5.2.2.2 Redução do COT.....	73
<b>5.3 Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>).....</b>	<b>74</b>
5.3.1 Parte Experimental.....	74
5.3.1.1 Reagentes.....	74
5.3.1.2 Montagem Experimental.....	74
5.3.1.3 Planejamento Fatorial.....	75
5.3.2 Resultados e Discussão.....	76
5.3.2.1 Estudo da degradação.....	76
5.3.2.2 Redução do COT.....	77
<b>5.4 Foto-Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>/UV).....</b>	<b>78</b>
5.4.1 Parte Experimental.....	78
5.4.1.1 Reagentes.....	78
5.4.1.2 Montagem Experimental.....	79
5.4.2 Resultado e Discussão.....	79
5.4.2.1 Estudo da degradação.....	79
5.4.2.2 Redução do COT.....	80
<b>5.5 TiO<sub>2</sub>/UV.....</b>	<b>81</b>
5.5.1 Parte Experimental.....	81
5.5.1.1 Reagentes.....	81
5.5.1.2 Montagem Experimental.....	81

5.5.1.3 Planejamento Fatorial.....	82
5.5.1.3.1 Sem injeção de ar.....	82
5.5.1.3.2 Com injeção de ar.....	83
5.5.2 Resultados e Discussão.....	84
5.5.2.1 Sem injeção de ar.....	84
5.5.2.2 Com injeção de ar.....	85
<b>5.6 Comparação entre os Processos de Tratamento Avaliados.....</b>	<b>87</b>
<b>6. UTILIZAÇÃO DE REDES DE COORDENAÇÃO 3D NA SORÇÃO DA OXITETRACICLINA EM EFLUENTE SINTÉTICO.....</b>	<b>89</b>
<b>6.1 Parte Experimental.....</b>	<b>90</b>
6.1.1 Materiais e Reagentes .....	90
6.1.2 Caracterização do Material Sorvente (MOFs).....	91
6.1.2.1 Infravermelho.....	91
6.1.2.2 BET.....	91
6.1.3 Preparação das Colunas para a Adsorção.....	91
6.1.4 Montagem de um Sistema com Fluxo Contínuo.....	91
6.1.5 Coleta e Análise das Amostras.....	92
6.1.6 Planejamento Fatorial.....	92
<b>6.2 Resultados e Discussão.....</b>	<b>93</b>
6.2.1 Caracterização do Material Sorvente.....	93
6.2.1.1 Infravermelho.....	93
6.2.1.2 BET.....	95
6.2.2 Avaliação do Processo Sortivo.....	95
6.2.2 Planejamento Fatorial.....	99
<b>CAPÍTULO 7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>102</b>
<b>7.1 Construção e avaliação de eletrodo íon-seletivo para determinação da oxitetraciclina através do sistema de análise por injeção sequencial.....</b>	<b>103</b>
<b>7.2 Degradação da oxitetraciclina por processos oxidativos avançados.....</b>	<b>104</b>
<b>7.3 Utilização de redes de coordenação 3D na sorção da oxitetraciclina em efluente sintético.....</b>	<b>104</b>
<b>CAPÍTULO 8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>105</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 3.1 - 1.</b> Dados de venda do mercado farmacêutico brasileiro (FEBRAFARMA, 2008).....	10
<b>Figura 3.1 - 2.</b> Estrutura química da oxitetraciclina (C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> ).....	11
<b>Figura 3.2 - 1.</b> Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente. ....	13
<b>Figura 3.3 - 1.</b> Representação tradicional de um sistema de análise por injeção seqüencial. ....	18
<b>Figura 3.3 - 2.</b> Distribuição das áreas de aplicação de detectores potenciométrico em fluxo (VII Farmacopéia Portuguesa, 2002). ....	20
<b>Figura 3.6 - 1.</b> Representações estruturais das SBUs diversos, incluindo (a) trigonal plana, (b) quadrado planar, (c) tetraédrica, e (d) tetragonal em pás (hélices).....	34
<b>Figura 3.6 - 2.</b> Rede metalorgânica tridimensional.....	34
<b>Figura 4.1 - 1.</b> Conjunto de cilindros em Perspex <sup>®</sup> como base da construção do corpo do eletrodo de configuração convencional.....	39
<b>Figura 4.1 - 2</b> – Adaptação de placa de cobre à estrutura de Perspex <sup>®</sup> e preenchimento da cavidade do eletrodo com a mistura condutora.....	40
<b>Figura 4.1 – 3.</b> Aspecto da construção do corpo de um eletrodo de configuração convencional.....	41
<b>Figura 4.1 - 4.</b> Preparação dos corpos dos eletrodos de configuração tubular.....	42
<b>Figura 4.1 – 5.</b> Aplicação da solução de membrana sensora sobre a superfície condutora dos corpos de configuração convencional.....	44
<b>Figura 4.1 - 6</b> Aplicação da solução da membrana, gota a gota, diretamente sobre o orifício central do suporte de resina condutora dos corpos de configuração tubular.....	45
<b>Figura 4.1 – 7.</b> Sistema utilizado análise da OTC com os eletrodos em condições estacionárias. Onde: LESI é a ligação dos eletrodos íon-seletivos e LER é a ligação do eletrodo de referência.....	46
<b>Figura 4.1 – 8.</b> Montagem utilizada para calibração dos eletrodos em fluxo.....	47
<b>Figura 4.1 - 9.</b> Módulos de suporte em Perspex <sup>®</sup> utilizados para adaptar os ISEs ao sistema de fluxo. Onde: ER – eletrodo de referência; A – adaptação do eletrodo tubular e B – adaptação do eletrodo de referência.....	48

<b>Figura 4.1 - 10.</b> Curva analítica de calibração de um eletrodo íon-seletivo. Onde: LPD determina o Limite Prático de Detecção; LIRL o Limite Inferior de Resposta Linear; e S o declive da calibração do eletrodo. O LPD aumenta com a presença de interferentes (A: sem interferentes; B: baixo nível de interferentes; C: alto nível de interferentes). Fonte: PUNGOR (1992).....	49
<b>Figura 4.2 - 1.</b> Variação do sinal analítico (potencial) com a variação do logaritmo da concentração de oxitetraciclina.....	54
<b>Figura 4.2 - 2.</b> Avaliação da estabilidade da matriz imobilizadora.....	55
<b>Figura 4.2 - 3.</b> Diagrama de Reilley.....	56
<b>Figura 4.2 - 4.</b> Diagrama dos $K_{A,B}^{pot}$ em diferentes concentrações de OTC.....	57
<b>Figura 4.2 - 5.</b> Variação da sensibilidade do sistema de detecção com dimensões de reator diferentes.....	58
<b>Figura 4.2 - 6.</b> Diagrama correspondente aos sinais obtidos da OTC.....	60
<b>Figura 4.2 - 7.</b> Espectro de absorção de uma solução de oxitetraciclina 50 mg L <sup>-1</sup> em pH=4.....	60
<b>Figura 4.2 - 8.</b> Cromatograma do cloridrato de oxitetraciclina.....	61
<b>Figura 5.1 - 1.</b> Esquema do reator fotoquímico anular.....	65
<b>Figura 5.1 - 2.</b> Espectrofotômetro UV-Visível (Aquamate - Thermo Spectronic).....	66
<b>Figura 5.1 - 3.</b> Analisador de COT (Multi 3100 – Analyticjena).....	66
<b>Figura 5.1 - 4.</b> Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 80W de potência.....	67
<b>Figura 5.1 - 5.</b> Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 125W de potência.....	68
<b>Figura 5.1 - 6.</b> Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 250W de potência.....	68
<b>Figura 5.1 - 7.</b> Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes condições de potência da lâmpada e de tempo após tratamento por fotólise.....	69
<b>Figura 5.2 - 1.</b> Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> durante 60 minutos, utilizando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV.....	72
<b>Figura 5.2 - 2.</b> Diagrama de Pareto no processo H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV para a degradação da oxitetraciclina.....	72
<b>Figura 5.2 - 3.</b> Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> após tratamento por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV.....	73

<b>Figura 5.3 - 1.</b> Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> durante 60 minutos, utilizando Fenton.....	76
<b>Figura 5.3 - 2.</b> Diagrama de Pareto no processo de Fenton para a degradação da oxitetraciclina.....	77
<b>Figura 5.3 - 3.</b> Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> após tratamento por Fenton.....	78
<b>Figura 5.4 - 1.</b> Comportamento da degradação da oxitetraciclina por foto-Fenton durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 250W de potência.....	79
<b>Figura 5.4 - 2.</b> Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> após tratamento por foto-Fenton.....	80
<b>Figura 5.5 - 1.</b> Reator de luz negra.....	81
<b>Figura 5.5 - 2.</b> Diagrama de Pareto no processo TiO <sub>2</sub> /UV para a degradação da oxitetraciclina.....	85
<b>Figura 5.5 - 3.</b> Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2 <sup>2</sup> durante 60 minutos, utilizando TiO <sub>2</sub> /UV com injeção de ar.....	86
<b>Figura 5.5 - 4.</b> Diagrama de Pareto no processo de fotocatalise com injeção de ar para a degradação da oxitetraciclina.....	86
<b>Figura 6.1 - 1.</b> Estruturas tridimensionais: (a) Basolite C300; (b) Basolite Z1200.....	91
<b>Figura 6.1 - 2.</b> Sistema do reator em fluxo contínuo.....	92
<b>Figura 6.2 - 1.</b> Espectro de Infravermelho da MOF A100 ativada (—) e in natura (—).....	93
<b>Figura 6.2 - 2.</b> Espectro de Infravermelho da MOF C300 ativada (—) e in natura (—).....	94
<b>Figura 6.2 - 3.</b> Espectro de Infravermelho da MOF Z1200 ativada (—) e in natura (—).....	94
<b>Figura 6.2 - 4.</b> Curva de ruptura da MOF A100.....	97
<b>Figura 6.2 - 5.</b> Curva de ruptura da MOF C300 .....	97
<b>Figura 6.2 - 6.</b> Curva de ruptura da MOF Z1200 .....	98
<b>Figura 6.2 - 7.</b> Espectro de Infravermelho das amostras de MOF Z1200 “in natura” antes (—) e depois (—) da adição da oxitetraciclina.....	99

<b>Figura 6.2 - 8.</b> Avaliação da quantidade de oxitetraciclina degradada (%) através do diagrama de Pareto.....	100
<b>Figura 6.2 - 9.</b> Superfície de resposta com a percentagem de remoção da OTC.....	101

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 3.5 - 1.</b> Sistemas convencionais por processos oxidativos avançados. Fonte: HUANG <i>et al.</i> , 1993.....	25
<b>Tabela 3.5 - 2.</b> Resultados de trabalhos científicos aplicando o processo H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> em diferentes fármacos e matrizes.....	27
<b>Tabela 3.5 - 3.</b> Resultados de trabalhos científicos aplicando o processos Fenton e foto-Fenton em diferentes fármacos e matrizes.....	29
<b>Tabela 3.5 - 4.</b> Resultados de trabalhos científicos aplicando o processos TiO <sub>2</sub> /UV em diferentes fármacos e matrizes.....	31
<b>Tabela 4.1 - 1.</b> Composição da membrana (% m/m) de diversos tipos de eletrodos sensíveis a oxitetraciclina.....	43
<b>Tabela 4.2 - 2.</b> Características gerais dos eletrodos tipos A, B e C sensíveis a oxitetraciclina.....	55
<b>Tabela 4.2 - 1.</b> Determinação dos resultados (n=5) da oxitetraciclina em formulações farmacêuticas e amostras ambientais pelo método proposto e o método de referência.	63
<b>Tabela 5.1 - 1.</b> Resultados de degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 1 hora, utilizando lâmpadas com potências diferentes.....	67
<b>Tabela 5.2 - 1.</b> Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo 2 <sup>2</sup> para os experimentos H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV.....	71
<b>Tabela 5.2 - 2.</b> Matriz de planejamento do fatorial completo 2 <sup>2</sup> para os experimentos H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV.....	71
<b>Tabela 5.3 - 1.</b> Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo 2 <sup>2</sup> para os experimentos H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Fe <sup>2+</sup> .....	75
<b>Tabela 5.3 - 2.</b> Matriz de planejamento do fatorial completo 2 <sup>2</sup> para os experimentos H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Fe <sup>2+</sup> .....	75
<b>Tabela 5.5 - 1.</b> Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo 2 <sup>3</sup> para os experimentos utilizando o processo TiO <sub>2</sub> /UV sem injeção de ar.....	82
<b>Tabela 5.5 - 2.</b> Matriz de planejamento do fatorial completo 2 <sup>3</sup> para os experimentos utilizando o processo TiO <sub>2</sub> /UV sem injeção de ar.....	83
<b>Tabela 5.5 - 3.</b> Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo 2 <sup>2</sup> para os experimentos utilizando o processo TiO <sub>2</sub> /UV com injeção de ar.....	83

<b>Tabela 5.5 - 4.</b> Matriz de planejamento do fatorial completo $2^2$ para os experimentos utilizando o processo $TiO_2/UV$ com injeção de ar.....	84
<b>Tabela 5.5 - 5.</b> Percentagens de degradação da OTC após o processo com $TiO_2/UV$ .....	84
<b>Tabela 6.1 - 1.</b> Propriedades das MOF's basolite.....	90
<b>Tabela 6.1 - 2.</b> Variáveis e níveis estudados no planejamento fatorial $2^2$ .....	93
<b>Tabela 6.2 - 1.</b> Resultados a área superficial e o volume poroso por BET das MOFs do tipo basolite.....	95
<b>Tabela 6.2 - 2.</b> Percentual removido da OTC em MOFs basolite.....	97

---

---

## **CAPÍTULO 1. Introdução**

---

---

Segundo a Organização Mundial da Saúde 1,2 bilhão de pessoas não têm acesso à água para uso doméstico. Além disso, 2,18 milhões de pessoas morrem por ano devido à falta de acesso à água potável, a deficiência de saneamento e de higiene pessoal. A maioria destas pessoas são menores de cinco anos de idade e outros 82 milhões de pessoas sofrem de doenças relacionadas com o abastecimento de água inadequado (PRÜSS *et al.*, 2002).

Os fóruns de avaliação da disponibilidade das águas têm se reunido para debaterem esta disponibilidade no sentido físico como um problema de abastecimento ou ainda como um problema de demanda (RIJSBERMAN, 2006). Um exemplo importante dessa discussão refere-se à Ásia, onde grande parte do seu território sofre de severa escassez de água. A reutilização da água também é uma alternativa ambiental necessária para evitar o consumo de energia e o impacto ambiental direto.

No entanto, as exigências de qualidade de água reutilizável (DÍAZ-CRUZ, BARCELÓ, 2008; WINTGENS *et al.*, 2008) restringe o seu uso, principalmente devido a presença de compostos tóxicos, compostos de desregulação endócrina ou substâncias não biodegradáveis, tais como pesticidas, produtos farmacêuticos, hormônios, fragrâncias sintéticas, entre outros (RADJENOCIC *et al.*, 2007).

O aumento da densidade demográfica e a crescente industrialização levam a um estado onde os recursos de água doce são extremamente escassos (PICKERING, OWEN, 1997). Além disso, juntamente com o consumo excessivo, a introdução de substâncias perigosas para a saúde humana em corpos de água terrestre é a mais séria ameaça à oferta mundial de água doce.

Para satisfazer suas necessidades, retira-se água do meio ambiente, que por sua vez deve ser tratada para chegar ao consumidor com os padrões mínimos exigidos pelas autoridades. Por outro lado, depois de utilizada principalmente pela atividade industrial, a água deve receber um tratamento antes de ser despejada no meio ambiente, como é o caso de vários rios que se encontram contaminado por efluentes de indústrias que não seguem as normas ambientais (TESKE, ARNOLD, 2008).

A poluição pode ser definida como “degradação da qualidade ambiental resultantes de atividades que ou indiretamente: prejudiquem saúde, a segurança e o bem estar da população; criem condições adversas às atividades sociais e econômicas; afetem desfavoravelmente a biota; afetem as condições estéticas ou sanitárias do meio ambiente; lacem matérias ou energia em desacordo com os padrões ambientais estabelecidos” (Política Nacional do Meio Ambiente – PNMA, 1981). Hoje em dia, grande parte das fontes de poluição da água são identificados e a tarefa mais difícil é reduzir estes poluentes liberados

no ambiente, aos níveis estabelecidos pela legislação, por meio de métodos adequados de tratamentos.

Muitos compostos classificados como contaminantes estão naturalmente presente no meio ambiente, são tolerados pelo organismo ou sejam ativamente necessário, como é o caso dos medicamentos. No entanto, o acúmulo dessas substâncias acima dos níveis de segurança podem causar impactos negativos. Assim, os poluentes podem se acumular com o tempo, fornecendo um problema de contaminação a longo prazo (ROSE, 2007).

Os medicamentos surgiram da necessidade de curar doenças graças ao instinto de sobrevivência dos nossos ancestrais. Na antiguidade, embora as práticas terapêuticas estivessem muitas vezes baseadas no misticismo, grande parte do tratamento das doenças envolvia o uso de drogas, principalmente de origem vegetal e animal. A partir do século XIX iniciou-se o isolamento do princípio ativo dos produtos naturais utilizados na medicina popular. Até então, as drogas eram utilizadas em preparações brutas. Com o desenvolvimento da síntese orgânica, no século XX, os fármacos de origem sintética foram substituindo os de origem natural (SILVA *et al.*, 2001).

As tetraciclínas (TCs) constituem uma das mais importantes famílias de antibióticos, caracterizando-se pelo seu largo espectro de ação antibacteriano. São comumente utilizadas em patologias humanas, tais como cólera e infecções, como também é aplicada freqüentemente em medicina veterinária, nutrição animal e em aditivos alimentares destinados a uso pecuário. Dentre essas TCs podemos citar a oxitetraciclina, um dos contaminantes mais significativos na fauna e flora aquática uma vez que, o seu uso excessivo tem contribuído para o aparecimento de resistência bacteriana com conseqüências graves à saúde humana (MULROY, 2001).

Considerando os possíveis efeitos adversos dos antibióticos sobre o ambiente natural, especificamente a contaminação da água e a conseqüente exposição humana, há a necessidade de desenvolver métodos capazes de remover resíduos farmacêuticos eficientemente e evitar a disseminação no meio ambiente.

Técnicas de remediação foram testadas para remover produtos farmacêuticos como os compostos desreguladores endócrinos por adsorção de membrana (COMERTON *et al.*, 2007); filtração e ozonização (ESPLUGAS *et al.*, 2007; NAKADA *et al.*, 2007); adsorção de carvão ativado; membranas de nanofiltração para hormônios e eliminação de antibióticos (KOYUNCU *et al.*, 2008; CHOI *et al.*, 2007, 2008); coagulação e filtração por carvão ativado granular para remoção de tetraciclínas; ozonização de oxitetraciclínas (LI *et al.*, 2008) e degradação por Fenton (BOBU *et al.*, 2008).

O crescente desenvolvimento da indústria farmacêutica tem conduzido a um esforço cada vez maior para assegurar o uso ou o desenvolvimento de métodos analíticos rigorosos, buscando verificar a presença de efluentes farmacêuticos.

A maioria dos métodos até então propostos baseiam-se em técnicas de separação que envolvem cromatografia gasosa e cromatografia líquida de alta eficiência (CHELIUS, *et al.*, 2008; MILLER, POTTER, 2008; SKRDLA *et al.*, 2008; SQUIBB, *et al.*, 2008) recorrendo à detecção por espectrometria de massa, espectrofotometria de absorção no UV-Vis (AROUA *et al.*, 2008; CÉSAR *et al.*, 2008; FELIX *et al.*, 2008; PARTHASARATHY *et al.* 2007) e espectrofotometria de emissão por fluorescência ou quimiluminescência (LINDINO, BULHÕES, 2007; BURKHEAD *et al.*, 2008).

Conforme as características das técnicas utilizadas e a complexidade de algumas amostras analisadas, as metodologias tradicionais são precedidas de métodos de preparação das amostras envolvendo várias etapas de preparação que utilizam solventes tóxicos, que são morosos e que muitas vezes levam à perda do fármaco.

A potenciometria utilizando elétrodos íon-seletivos (ISEs) com boas características de funcionamento é considerada uma técnica vantajosa comparada às detecções convencionais, por apresentar resposta rápida, boa estabilidade de potenciais ao longo do tempo, baixo custo e, além disto, permitir a implementação de sistemas em fluxo. Em vista destas características os ISEs têm um grande potencial para serem utilizados em sistemas automatizados de análises. Dentre os procedimentos de automação, a análise por injeção seqüencial (SIA) tem sido muito utilizada, pois associa versatilidade, simplicidade e baixo custo das montagens (RUZICKA, MARSHALL, 1990).

Uma das maiores vantagens dos sensores potenciométricos é a possibilidade de, variar de forma qualitativa ou quantitativa a composição das suas membranas, obtendo-se dessa forma unidades sensíveis a diferentes espécies químicas.

---

---

## **CAPÍTULO 2. Objetivos**

---

---

## 2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo principal construir um sensor para determinar a concentração de oxitetraciclina em solução aquosa; avaliar e comparar o desempenho de diferentes processos oxidativos avançados; e remover este antibiótico em solução aquosa utilizando redes de coordenação (MOFs).

## 2.2 Objetivos Específicos

### 2.2.1 Construção e avaliação de eletrodo íon-seletivo a oxitetraciclina através do sistema de análise por injeção seqüencial

- Construir eletrodos íon-seletivos a oxitetraciclina para o seu controle de qualidade em indústrias farmacêuticas, hospitais e monitoramento em efluentes de estação de tratamento de efluentes (ETE);
- Avaliar imobilização de suportes poliméricos de baixo custo para detecção do fármaco;
- Desenvolver um sistema automático (Análise por Injeção Seqüencial - SIA) usando o eletrodo como detector para determinação da oxitetraciclina;
- Validar os resultados obtidos pelo método proposto utilizando como método de referência a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detecção de arranjo de diodos na região ultravioleta (DAD/UV).

### 2.2.2 Degradação da oxitetraciclina por processos oxidativos avançados

- Avaliar e comparar o desempenho dos processos oxidativos avançados (fotólise, reagente de Fenton, Foto Fenton e Fotocatálise Heterogênea) em reator anular na degradação da oxitetraciclina em efluente sintético, utilizando Planejamentos Fatoriais.

- Realizar um estudo comparativo sobre a eficiência do processo por fotocatalise heterogênea ( $\text{TiO}_2/\text{UV}$ ), com e sem injeção de ar, utilizando uma câmara escura com luz negra.

### **2.2.3 Utilização de redes de coordenação 3D na sorção da oxitetraciclina em efluente sintético**

- Construir um sistema em fluxo contínuo para avaliar o processo de remoção da oxitetraciclina em efluente sintético em contato com o material sorvente (MOFs), utilizando Planejamento Fatorial
- Avaliar o poder de sorção das redes de coordenação 3D "in natura" e ativada para a remoção de fármacos no meio ambiente.
- Determinar o tempo necessário para se atingir o equilíbrio e saturação do leito fixo, através de curvas de ruptura.

---

---

## CAPÍTULO 3. Revisão da Literatura

---

---

### 3.1. FÁRMACOS

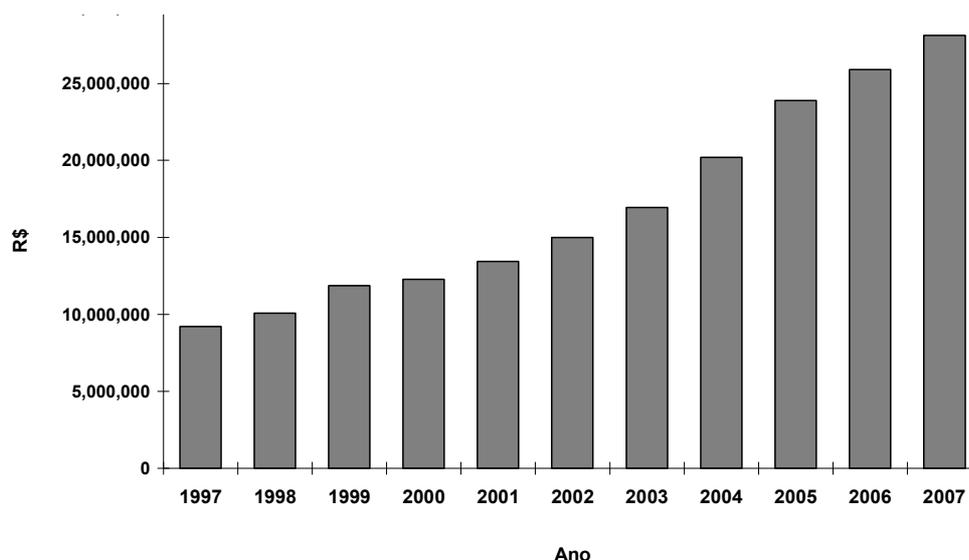
As primeiras drogas foram de origem natural, extraídas principalmente de plantas superiores, e destinavam-se à terapia de doenças infecciosas. A química farmacêutica recebeu grande impulso no século XIX com a descoberta de Paul Ehrlich, de que certos compostos químicos apresentavam toxicidade relativa contra determinados agentes infectantes (KOROLKOVAS, BURCKHALTER, 1988).

A palavra antibiótico foi primeiramente usada por Waksman em 1942, que a definiu como substâncias antimicrobianas, geralmente sintetizadas por microrganismos, capazes de agir em pequenas concentrações. Em 1929, Alexander Fleming descobriu a penicilina que revolucionou o tratamento das doenças infecciosas (LACAZ, 1975).

Atualmente grande parte dos antibióticos utilizados ainda é obtido a partir de microrganismos, mas muitos são sintetizados quimicamente em laboratórios. Os antibióticos são compostos bioativos e quimioterápicos produzidos por síntese microbiológica (JOSHI, 2002). O grande número de antibióticos existentes se justifica, pois além de serem utilizados na medicina humana como agentes terapêuticos são também empregados na medicina veterinária (KIM *et al.*, 2008).

O sub-uso terapêutico de antibióticos provocam o desenvolvimento de resistência bacteriana patogênicas e não patogênicas (HALLING SORENSEN *et al.*, 2002; SENGELOV *et al.*, 2003). Os microrganismos resistentes podem afetar negativamente o ambiente das comunidades microbianas, animais e seres humanos através da cadeia alimentar. Além disso, os efeitos tóxicos dos antibióticos na comunidade bacteriana e outros organismos vivos no meio ambiente é outro problema relacionado à presença dessas substâncias no ambiente natural (MASSE *et al.*, 2000; ARIKAN *et al.*, 2006; HIRSH *et al.*, 1999).

Segundo a Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA, 2008), nos últimos 10 anos houve um consumo crescente de medicamentos por parte da população brasileira, conforme dados apresentados na Figura 3.1 - 1.



**Figura 3.1 - 1.** Dados de venda do mercado farmacêutico brasileiro (FEBRAFARMA, 2008).

### 3.1.1 Tetraciclina/Oxitetraciclina

As tetraciclinas (TC) constituem um grande grupo de antibióticos que é obtido por fermentação de fungos ou por processos semi-sintéticos e agem sobre bactérias gram positivas e gram negativas, dentre as quais, podemos citar: *Mycoplasma*, *Treponemas*, *Leptospiras*, *Rickettsias*, *Actinomicetes*, *Coxiella*, *Clamídias* e *Plasmódiums* (SHINOHARA, NOBRE, 2006).

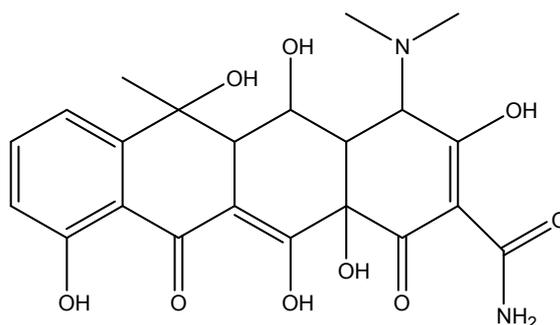
Entende-se por Gram, a reação em que se submetem as bactérias, inicialmente, à coloração por violeta-de-genciana e, em seguida, à solução de lugol. Sendo classificadas como gram-positivas as que retêm, a despeito de tratamento pelo álcool, a coloração adquirida, e de gram-negativas as que não a conservam (KÜMMERER, 2009).

As tetraciclinas e seus derivados, tais como clortetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina são empregados extensivamente como antibióticos.

A primeira tetraciclina descoberta foi a clortetraciclina (também chamada de aureomicina), obtida em 1948 a partir de culturas do *Streptomyces aureofaciens* (DUGGAR, 1948). A segunda tetraciclina foi descoberta em 1950, a partir de culturas do *Streptomyces rimosus* e foi chamada de oxitetraciclina (OTC), comercialmente chamada de terramicina (FINLAY *et al.*, 1950).

As tetraciclinas livres são substâncias anfóteras cristalinas de baixa solubilidade. No entanto, quando disponíveis na forma de cloridratos estas são mais solúveis, são ácidas e bastante estáveis (TAVARES, 1986).

A Figura 3.1 - 2 apresenta a estrutura química da OTC com peso molecular igual a 460,4 g mol<sup>-1</sup> e solubilidade em água >100 mg mL<sup>-1</sup> (21°C). É um dos contaminantes mais significativos na fauna e flora aquática uma vez que, o seu uso excessivo tem contribuído para o aparecimento de resistência bacteriana com conseqüências graves à saúde humana.



**Figura 3.1 - 2.** Estrutura química da oxitetraciclina (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>).

A oxitetraciclina mostra-se eficaz contra diversos microorganismos e são quase sempre utilizadas de modo indiscriminado (ZHU *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2005; SARMAH *et al.*, 2006). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese protéica bacteriana. São indicadas para doenças como: sinusite, bronquite, cólera, acne, infecções das vias urinárias, febre recorrente, leptospirose entre outras. A OTC é ainda um dos antibióticos mais utilizados na aquicultura e medicina veterinária.

A oxitetraciclina é usada por via oral e sua absorção varia de 60-80% sendo o restante eliminado pelas fezes e urina para os esgotos domésticos, tendo como destino final rios e lagos (HALLING-SORENSEN *et al.*, 2002). Descartes sem o devido tratamento adequado dos efluentes das indústrias farmacêuticas servem para agravar um dos maiores problemas da sociedade moderna: a contaminação do meio ambiente.

### 3.2. OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS EM ÁGUAS RESIDUÁRIAS

A produção de substâncias farmacêuticas no mundo é da ordem de algumas toneladas por ano, com aplicação na medicina humana e veterinária (BILA, DEZOTTI, 2003).

Os possíveis destinos dos produtos farmacêuticos, como todos os outros xenobióticos uma vez que eles entram no ambiente aquático são principalmente três: (a) o composto é finalmente mineralizado a gás carbônico e água; (b) o composto não se degrada facilmente, porque é parcialmente retidos no lodo de sedimentação e (c) o composto não é tratado nas estações de esgoto e acaba nas águas superficiais.

Muitas substâncias farmacêuticas têm sido ambientalmente reconhecidas como uma classe de poluentes orgânicos devido às suas propriedades físico-químicas, que permitem a persistência e bioacumulação no ambiente provocando efeitos negativos nos ecossistemas aquáticos ou terrestres (BOUND, VOULVOULIS, 2004). Uma vez que eles são continuamente introduzidos no ambiente, são considerados como "compostos pseudo-persistente" (DAUGHTON, 2004).

Fármacos já foram detectados em efluentes de hospitais, esgotos, água superficial, água subterrânea e até em água potável. Esta ocorrência de fármacos tem sido estudada em vários países: China (YIRUHAN *et al.*, 2010); Brasil (FUENTEFRÍA *et al.*, 2010); Itália (ZUCCATO *et al.*, 2010); Inglaterra (MOORE *et al.*, 2010); Portugal (MACEDO *et al.*, Article in Press); Estados Unidos (PELTIER *et al.*, 2010); Malásia (ELMOLLA *et al.*, 2010); Índia (SENGUPTA *et al.*, Article in Press); Noruega (PLÓSZ *et al.*, 2010); Israel (AVISAR *et al.*, 2010; Espanha (JELIC *et al.*, 2010), Austrália (ORT *et al.*, 2010); Polônia (ŁUCZKIEWICZ *et al.*, 2010); República da Coreia (SIM *et al.*, 2010); Suécia (FICK *et al.*, 2010); Bélgica (WITTE *et al.*, 2010).

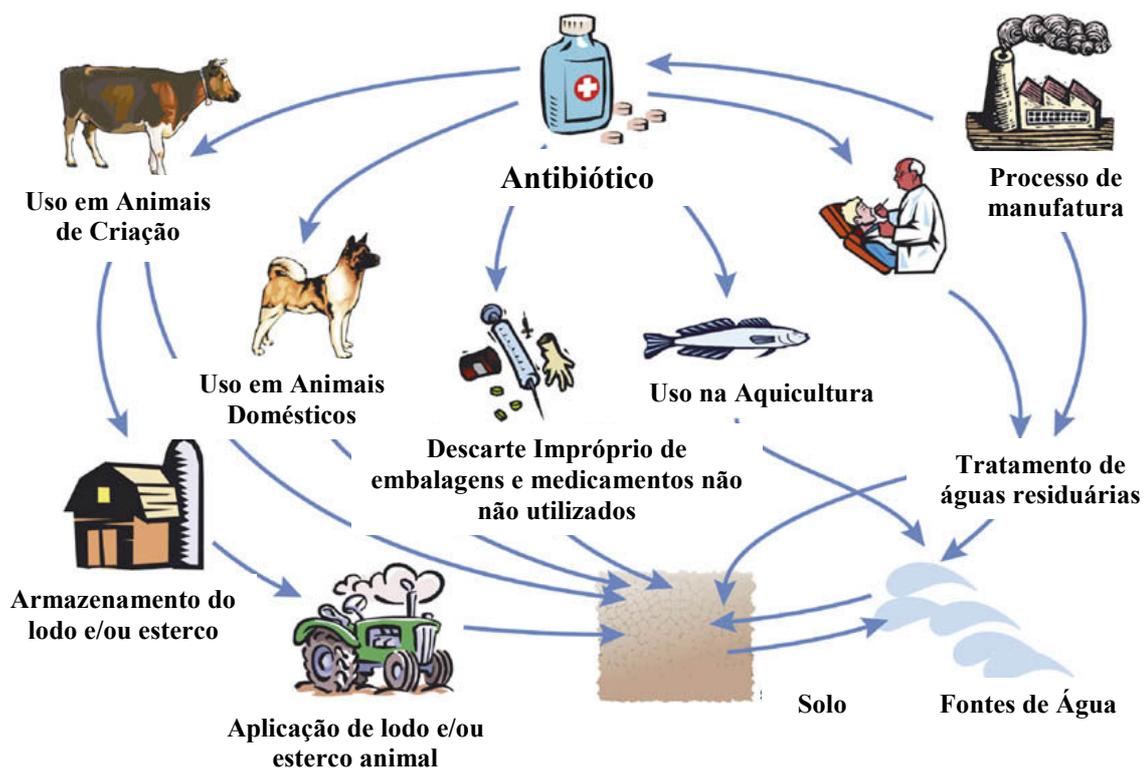
Estudos demonstram que diversas classes de medicamentos, tais como antibióticos, hormônios, anestésicos e antiinflamatórios têm sido verificadas em diferentes ambientes aquáticos (estação de tratamento de esgoto, águas superficiais e subterrâneas). Concentrações na faixa de  $\mu\text{g L}^{-1}$  e  $\text{ng L}^{-1}$  também podem ser verificada até mesmo em água potável (BENDZ *et al.*, 2005; CÉSPEDES *et al.*, 2005; LINDQVIST *et al.*, 2005; ANDREOZZI *et al.*, 2003; HEBERER, 2002; STUMPF *et al.*, 1999). É verificado que compostos farmacêuticos podem atingir concentrações detectáveis acima de  $\mu\text{g L}^{-1}$  –  $\text{ng L}^{-1}$ , devido à sua grande produção e uso prolongado (KOLPIN *et al.*, 2004; DENG *et al.*, 2003; PETROVIC *et al.*, 2003).

Os fármacos são considerados contaminantes emergentes e em sua maior parte a presença nos recursos hídricos não são regulamentadas, nem há qualquer preocupação como o tratamento (TERNES *et al.*, 2007), de modo a não se tornar um problema ambiental. Esses produtos dificilmente biodegradáveis têm sido continuamente introduzidos no meio ambiente

(KASPRZYK-HORDERN *et al.*, 2009; HERNANDO *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2007; PETROVIC *et al.*, 2003; HEBERER, 2002).

Os fármacos são desenvolvidos para ser persistentes, mantendo suas propriedades químicas para servir a um fim terapêutico. Geralmente esses fármacos são absorvidos pelo organismo (humano ou animal) e metabolizados. No entanto, uma quantidade significativa dessas substâncias originais e seus metabólitos são excretados na urina, fezes ou esterco animal, sendo freqüentemente encontrados no esgoto doméstico (STUMPF *et al.*, 1999). Segundo estudos de MULROY (2001), 50 a 90% de uma dosagem do fármaco é excretado inalterado e permanece no meio ambiente.

A presença desses fármacos residuais na água pode causar efeitos adversos na saúde, seja humana ou de outros organismos presentes nas águas. A Figura 3.2 -1 exibe um esquema que sugere possíveis caminhos para os fármacos, quando do seu descarte no meio ambiente.



**Figura 3.2 - 1.** Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.

Um possível caminho de fármacos residuais no ambiente aquático pode ser o esterco usado como fertilizantes, o qual promove assim a contaminação das águas de subsolo. Outra contaminação pode ser originada da utilização do lodo proveniente das ETE na agricultura.

Também tem sido observado que a disposição de resíduos em aterros sanitários, provenientes de indústrias farmacêuticas, pode contaminar as águas de subsolo em áreas próximas desse aterro. O tratamento inadequado dos resíduos de produção e eliminação direta de medicamentos consumidos nos domicílios contribui para o aparecimento destes xenobióticos nas águas e solos (HERNANDO *et al.*, 2006).

Alguns antibióticos, como por exemplo, tetraciclinas, são sorvidos no lodo de esgoto ou estrume com pouca ou nenhuma biodegradação (KIM *et al.*, 2005; LOKE *et al.*, 2002). Ainda, a complexação com íons metálicos no solo pode, potencialmente, converter as tetraciclinas em espécies mais móveis que podem contaminar diretamente o solo, como também as águas superficiais utilizadas para abastecimento de água potável (CAMPAGNOLO *et al.*, 2002; LINDSEY *et al.*, 2001).

Estudos relacionados a degradação das tetraciclinas mostraram que sua meia-vida varia entre 3,2 e 105 dias, dependendo do tipo de adubo e dos processos de tratamento (como por exemplo, digestão anaeróbia, compostagem, armazenamento) (WANG, YATES, 2008; ARIKAN *et al.*, 2006; DE LIGUORO *et al.*, 2003; WINCKLER, GRAFE, 2001; KUHNE *et al.*, 2000). Sua biodisponibilidade em matrizes sólidas é baixa (THIELE-BRUHN, 2003) devido à forte adsorção em matrizes sólidas (MACKAY, CANTERBURY, 2005; LOKE *et al.*, 2002; RABØLLE, SPLIID, 2000). Consequentemente, as tetraciclinas têm sido detectados em estrume animal e em solos agrícolas em até 46 mg kg<sup>-1</sup> e 0,19 mg kg<sup>-1</sup>, respectivamente (BALCIOGLU *et al.*, 2007; MARTINEZ-CARBALLO *et al.*, 2007; DE LIGUORO *et al.*, 2003; HAMSCHER *et al.*, 2002).

Resíduos de tetraciclina (TC) foram encontrados em concentrações que variam de 0,11 µg L<sup>-1</sup> a 4,2 µg L<sup>-1</sup> em águas superficiais nos Estados Unidos (KOLPIN, *et al.*, 2002) e na Alemanha (MULROY, 2001).

Embora os produtos farmacêuticos tenham sido consumidos por muitas décadas, apenas durante os últimos anos, seu destino e liberação no meio ambiente aquático foram reconhecidos como uma das questões mais urgentes da química ambiental, mesmo considerando que os parâmetros de água potável atual não exigem limites ambientais para aproximadamente 7.000 compostos farmacêuticos (CHATZITAKIS *et al.*, 2008).

Compostos farmacêuticamente ativos, tais como analgésicos, antibióticos, esteróides, hormônios, entre outros, têm sido detectadas em diversos sistemas públicos de água na Europa, EUA e Austrália como resultado das atividades humanas, animais e de cultivo (AJIT *et al.*, 2006; KOLPIN *et al.*, 2002). Medicamentos de uso veterinário, por outro lado,

contaminam diretamente o solo através de adubo e águas superficiais e subterrâneas pelo escoamento de campos (KHETAN, COLLINS, 2007).

O balanço de massa de entrada e saída de produtos farmacêuticos em estações de tratamento de esgoto indica que durante o tratamento de esgoto nem todos os fármacos são removidos quantitativamente (HEBERER, 2002).

Estudos demonstraram que o tratamento convencional por tratamento biológico nas estações de esgoto muitas vezes, removem apenas parcialmente a maioria dos fármacos entre 20-90% (BROWN *et al.*, 2006; KARTHIKEYAN, MEYER, 2006; CLARA *et al.*, 2005; MIAO *et al.*, 2004; MCADELL *et al.*, 2003), demonstrando assim, risco potencial destes compostos contaminarem as águas superficiais e subterrâneas (FENT *et al.*, 2006).

Uma técnica, freqüentemente, utilizada para monitorar matéria orgânica é a determinação de carbono orgânico total (COT), também empregada para avaliar a eficiência de métodos de degradação de compostos orgânicos tóxicos (NOGUEIRA *et al.*, 2005; APLIN *et al.*, 2001), bem como de tratamento de efluentes industriais (SILVA *et al.*, 2004; PULGARIN *et al.*, 1999) Dados analíticos provenientes de métodos confiáveis são requisitos em todos os órgãos nacionais e internacionais de regulamentação (THOMPSON *et al.*, 2002), Para garantir a qualidade dos dados e do método.

Efluentes contendo antibióticos são preocupantes do ponto de vista ambiental considerado o seu potencial para promover ou manter a resistência bacteriana e interromper ciclos da ecologia aquática (nitrificação/desnitrificação), cultivo (fertilidade do solo) e produção animal (processos rudimentares) (CRANE *et al.*, 2006; KINNEY *et al.*, 2006a,b; COSTANZO *et al.*, 2005; KUMMERER, 2004b).

Um dos maiores fabricantes mundiais de oxitetraciclina está localizado na província de Hebei, na China, com uma produção anual de 10.000 toneladas. A faixa de concentração em uma estação de tratamento de seus efluentes contém concentrações extremamente altas, que vão de 20 a 800 mg L<sup>-1</sup> de OTC, dependendo do desempenho da ETE (QITING, XIHENG 1988).

Sua presença ambiental ganha importância porque eles estão relacionados com processos fisiológico na reprodução (feminização de peixes machos), aumento da incidência de câncer, desenvolvimento de bactérias resistentes a antibiotico e aumento da toxicidade potencial de misturas químicas. Para muitas substâncias, os efeitos potenciais sobre os seres humanos e sobre os ecossistemas aquáticos não são claramente entendidos (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998).

Como consequência, vários esforços estão sendo feitos para descobrir técnicas de inativação ou eliminação desta classe de substâncias em águas superficiais ou residuais. Assim, a busca por novas alternativas para evitar a contaminação da água é necessária, considerando os riscos que os produtos farmacêuticos residuais pode apresentar para a saúde humana e ao meio ambiente.

### 3.3 ANALISADORES AUTOMÁTICOS EM FLUXO

A crescente necessidade de obter cada vez mais rapidamente e com confiabilidade as informações analíticas provenientes de amostras industriais e ambientais nas quais vários analitos é determinada em concentrações muito baixas, influenciou fortemente o desenvolvimento da química analítica instrumental moderna. Os recentes avanços na área de instrumentação e das técnicas analíticas possibilitaram a análise de matrizes complexas (biológicas, ambientais e geológicas) com velocidade e confiabilidade satisfatórias.

O primeiro analisador automático empregou uma técnica de análise em fluxo segmentado (do inglês: Segmented Flow Analysis, SFA). Neste analisador, alíquotas de amostras e reagentes são aspiradas de forma seqüencial e intercaladas por bolhas de ar. Um fluido carregador inerte transporta as zonas de amostra e reagente formadas até a unidade de detecção. As bolhas de ar devem ser eliminadas antes de atingir o detector para evitar a produção de sinais espúrios, isto se dá através do uso de um desborbulhador (SKEGGS, 1957).

Várias outras técnicas de análise em fluxo têm sido desenvolvidas para construção de analisadores automáticos. Em 2002, Zagatto e colaboradores apresentaram uma classificação simplificada dos métodos de análise em fluxo, dentre as quais: análise com amostragem contínua (amostras inseridas no percurso analítico através de bombeamento contínuo) e análise com amostragem intermitente (alíquotas das amostras são injetadas no sistema através do enchimento de uma alça de amostragem).

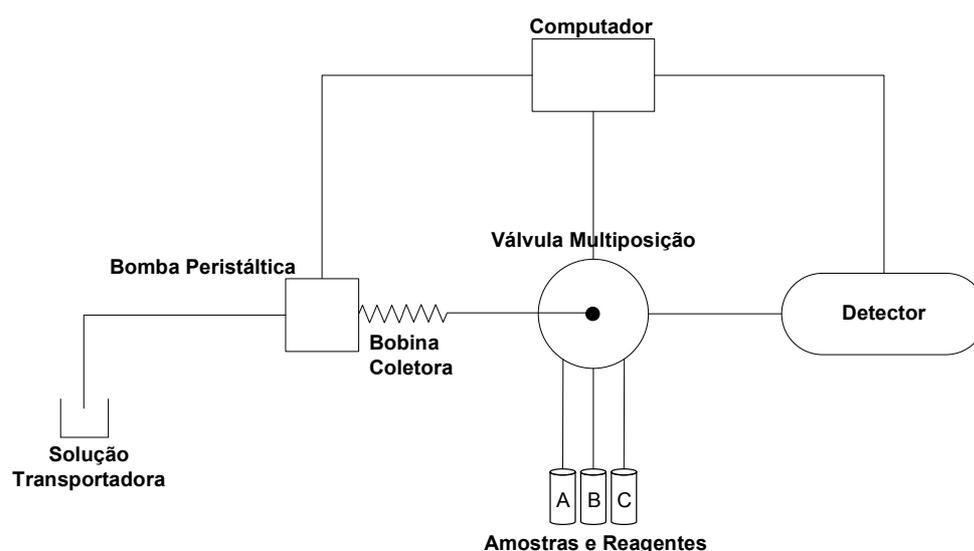
#### 3.3.1 Análise por Injeção Seqüencial

A análise por injeção seqüencial (do inglês: Sequential Injection Analysis, SIA) caracteriza-se pela aspiração de uma seqüência adequada de alíquotas de solução de amostras e de reagentes para uma bobina coletora (Holding Coil), e, depois, o fluxo é invertido e as

soluções (amostra e reagentes) são transportados por um fluido carregador para o detector. Sua proposta teve como objetivo, satisfazer alguns requisitos impostos à implementação, em análise de rotina, dos procedimentos baseados em fluxo, particularmente no que diz respeito à versatilidade, robustez e simplicidade (RUZICKA, MARSHALL, 1990).

O conceito de análise por injeção seqüencial é baseado na mistura da amostra com um reagente para produzir uma resposta mensurável. Para isto necessita-se de operações a serem realizadas com as soluções, como inserção e mistura de soluções de amostras e reagentes, limpeza do detector. Essas operações, somando-se as injeções seqüenciais de reagentes adicionais, re-calibrações e etapas de separação podem ser realizadas em analisadores automatizados.

Um sistema SIA tradicional consiste de uma bomba peristáltica, uma única linha de transmissão e uma válvula multiposição que é mostrada na Figura 3.3 – 1.



**Figura 3.3 - 1.** Representação de um sistema de análise por injeção seqüencial.

Esta válvula é o componente principal do sistema, contendo de seis a dez portas, além de uma porta central, que tem acesso a cada uma das outras portas através da rotação da válvula. A ligação da válvula ao sistema de propulsão de líquidos é feita com uma bobina coletora conectada na porta central da válvula seletora. As outras portas desta válvula são conectadas a soluções reagentes, amostra ou padrões, detector, bobinas auxiliares, reservatório para acúmulo de resíduos, etc. Um computador comanda a bomba e a válvula

com um software apropriado para controle sincronizado do movimento de ambos, assim como para a aquisição de dados.

Durante uma análise, volumes pré-determinados de soluções de reagentes e de amostra são aspirados seqüencialmente para o interior da bobina coletora (RUZICKA, 1992). Revertendo-se a direção do fluxo, a zona de amostra é transportada em direção à cela de detecção através de uma bobina de reação, onde a sobreposição das zonas ocorre por uma combinação de efeitos de dispersão e difusão (CHRISTIAN, 1994).

Com isso a extensão com que a reação procede, depende do tempo de residência no sistema e do grau de sobreposição das zonas de reagente e amostra. Isso requer um cuidadoso estudo das relações de volume utilizadas, bem como das concentrações dos reagentes, buscando mantê-los em excesso em relação à quantidade estequiométrica na zona de reação. Além disso, parâmetros clássicos tais como diâmetro, comprimento e geometria do reator também influenciam a sobreposição das zonas.

A grande vantagem apresentada pelo sistema SIA está na possibilidade de adaptação a cada necessidade particular, sem que para isso se tenha que efetuar alguma nova configuração física do sistema. Além disso, qualquer alteração dos volumes de amostras e reagentes utilizados podem ser feitas simplesmente alterando-se o tempo de aspiração ou bombeamento das soluções ou a velocidade de rotação da bomba peristáltica. Somando-se a estas vantagens, a técnica SIA revela-se econômica no que diz respeito ao consumo de reagentes, apresenta uma boa velocidade analítica comparadas a outras estratégias em fluxo e à qualidade dos resultados (GUBELLI *et al.*, 1991).

### 3.3.2 Potenciometria

A potenciometria é uma técnica eletroanalítica que se baseia na medida do potencial de uma célula galvânica na ausência de corrente. A análise potenciométrica compreende dois métodos: a potenciometria direta e a indireta. A potenciometria direta é um processo que utiliza uma única medida do potencial do eletrodo para determinar a atividade de uma espécie iônica em solução. Uma vantagem apresentada pela potenciometria direta é que as medidas são feitas sem que a integridade das soluções seja afetada. As espécies que não podem ser detectadas diretamente, por inexistência de um eletrodo seletivo apropriado, podem, por vezes, ser determinadas de forma indireta, por titulação ou análise diferencial (KOMLJENOVIC; RADIC, 1995).

A base da potenciometria foi estabelecida por Nernst, em 1888, descrevendo a origem do potencial de eletrodo entre um metal e uma solução contendo íons deste metal. Também foi Nernst que, em 1897, propôs o primeiro sensor potenciométrico usado para medir a acidez de uma solução aquosa.

O objetivo de uma medição potenciométrica é obter informações sobre a composição de uma solução mediante o potencial desenvolvido entre dois eletrodos. A medição do potencial é realizada segundo condições reversíveis, de forma termodinâmica, e isto implica que se deve deixar o sistema em contato com o eletrodo tempo suficiente para alcançar o equilíbrio.

A disponibilidade de equipamentos comerciais (eletrodos) com ótimo desempenho técnico e durabilidade, além da grande variedade de medidores de íons destes equipamentos vão avançando de acordo com a evolução das pesquisas. Ou seja, as inovações e novos experimentos na área potenciométrica fazem com que haja um avanço na garantia de qualidade, pois permitem que se saiba a quantidade exata e precisa de concentrações de princípios ativos e de matérias-primas em fármacos (HARRIS, 2005).

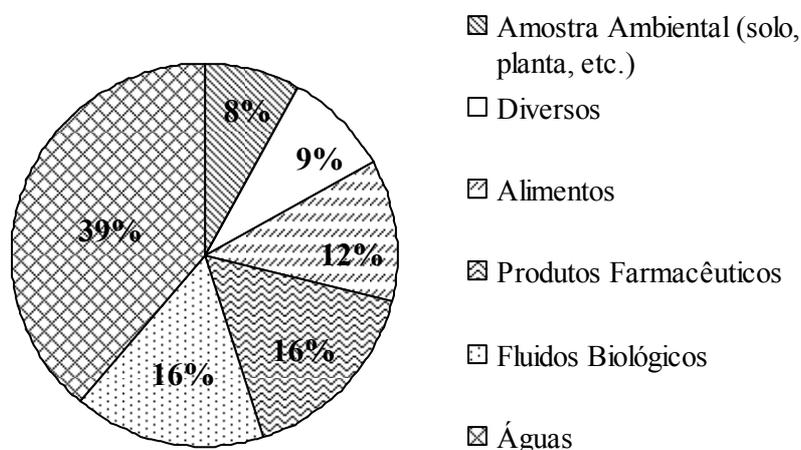
A potenciometria oferece várias vantagens em termos de simplicidade, rapidez, e precisão quando comparadas a outros métodos analíticos (FUNASAKI *et al.*, 2005). Os métodos potenciométricos baseados em elétrodos íon-seletivos oferecem grandes vantagens em relação a outras técnicas analíticas, tais como facilidade nos procedimentos, resposta rápida, boa seletividade e baixo custo (SHAHROKHIAN *et al.*, 2003).

### 3.3.2.1 Determinação Potenciométrica

A aplicabilidade dos detectores potenciométricos é praticamente ilimitada. Dada a grande diversidade de eletrodos existentes e fácil incorporação em sistemas de fluxo automático. A detecção potenciométrica, tem sido, aplicada em análise química das mais diversas áreas, nomeadamente no controle químico de águas e alimentos, amostras biológicas (sangue, soro, urina, saliva, etc), produtos farmacêuticos, assim como à área ambiental.

A Figura 3.3 - 2 apresenta a distribuição das áreas de aplicação de detectores potenciométrico em fluxo. A aplicação em análise de águas, não só de consumo, mas também águas do mar, de lagos, de rios e águas residuárias é representada por uma porcentagem muito elevada (39%). Curiosamente, as aplicações analíticas de produtos farmacêuticos correspondem a 16% da distribuição total, apresentando-se como valiosas

alternativas em relação aos morosos e muitas vezes dispendiosos métodos de referência descritos pelas diferentes literaturas oficiais.



**Figura 3.3 - 2.** Distribuição das áreas de aplicação de detectores potenciométrico em fluxo (VII Farmacopéia Portuguesa, 2002).

À medida que as determinações potenciométricas foram crescendo como metodologia analítica de rotina, registrou-se um aumento na procura de soluções para problemas cada vez mais específicos. A seletividade potenciométrica, apontada muitas vezes como uma das maiores limitações, conduziu a intercalação de etapas de separação, modificação de matriz ou mesmo conversão da espécie a determinar, atingidas por passos de extração, como forma de proporcionar melhores características operacionais a estes detectores.

### 3.4 ELETRODOS ÍON-SELETIVOS

Os eletrodos íon-seletivos (ISE, do inglês *Ion-Selective Electrodes*) são conhecidos há mais de 30 anos e formam somente uma pequena parte do campo da eletroanalítica.

ISEs são semi-celas eletroquímicas, consistindo de uma membrana íon-seletiva, uma solução de preenchimento e um eletrodo interno de referência (construção convencional) ou de uma membrana íon-seletiva e um contato sólido. O eletrodo íon-seletivo é aquele cujo potencial é dependente da atividade do íon a ser determinado. Para que um eletrodo seja empregado como ISE, ele deve apresentar grande sensibilidade à espécie a ser determinada, alto grau de reprodutibilidade e resposta rápida à variação de atividade da espécie sob

análise. O eletrodo de referência é aquele que possui potencial constante contra o qual será feita a medida do potencial da espécie sob investigação.

O potencial do eletrodo é descrito pelas variações de atividade iônica em solução, monitorada pelos ISEs, como mostra a equação de Nernst-Nicolski (Equação 1). Onde, E: valor experimental de potencial originado entre o eletrodo íon-seletivo e o de referência; K: inclui o potencial normal do eletrodo seletivo, o potencial do eletrodo de referência e o potencial de junção líquida, mV; R: constante dos gases perfeitos, 8,3144J K<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>; T: temperatura termodinâmica absoluta; z<sub>A</sub> a carga do íon; F: constante de Faraday, 9,64846×10<sup>4</sup> C mol<sup>-1</sup>; a<sub>A</sub>: atividade do íon principal, mol.L<sup>-1</sup> ou mol.kg<sup>-1</sup>.

$$E = K + \frac{2,303RT}{z_A F} \log a_A \quad (\text{Eq. 1})$$

A resposta do eletrodo é tida como nernstiana, quando o valor de  $\frac{2,303RT}{z_A F}$ , para z<sub>A</sub> = 1 for igual a 59,1 mV a 25°C. Porém, sob condições operacionais normais, espera-se que essa inclinação varie entre 50 e 60 mV por causa de variações na temperatura, desvios do "comportamento ideal" e condução iônica variável pela membrana íon-seletiva (SKOOG *et al.*, 2002).

Os ISEs são de fácil construção e se caracterizam por possuírem grandes intervalos de resposta linear e seletividades adequadas, permitindo realizar as análises de forma direta. Além de fácil construção e da simplicidade da aparelhagem que lhes está associada, suas medidas não são afetadas pela cor ou turbidez das amostras (COUTO; MONTENEGRO, 2000).

Um componente de grande importância na construção da membrana são os ionóforos. Estes compostos se ligam seletivamente ao íon primário, discriminando-o dos íons interferentes. Esta seletividade vem da forte complexação com o íon primário, e da deficiente ou mínima complexação com o íon interferente (MI; BAKKER, 1999).

Alguns compostos são seletivamente usados na construção de membranas e dentre estes se destacam as ciclodextrinas (CDs) que são compostos de grande interesse nas técnicas mais modernas de microencapsulação, devido a sua estrutura em forma de anel, e são capazes de formar complexos de inclusão com vários compostos através de sua cavidade hidrofóbica (KOROLKOVAS, 1991). Devido à capacidade de inclusão, pureza e baixo

custo, a  $\beta$ -CD é o tipo mais utilizado nos processos industriais a nível farmacêutico (CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

Um parâmetro importante no uso de ISEs tem sido considerado o tempo de resposta que em sua maioria é de segundos ou minutos e desta maneira, os eletrodos podem ser usados para monitorar fluxos contínuos em aplicações industriais. Como normalmente se deseja conhecer os valores de concentração é comum o uso de um sal inerte para deixar todos os padrões e amostras com força iônica constante. Assim, se os coeficientes de atividade permanecem constantes, o potencial medido pelo eletrodo fornece diretamente as concentrações das espécies sob análise (HARRIS, 2005).

Uma das maiores vantagens dos sensores potenciométricos é a possibilidade de, se variar, quer quantitativa quer qualitativamente a composição das suas membranas, pode-se obter maiores sensibilidades a diferentes espécies químicas.

### 3.4.1 Aplicações dos Eletrodos Íon-Seletivos a Sistemas de Análise em Fluxo

Os eletrodos íon-seletivos podem ser aplicados nas mais diversas áreas. Entre elas destacam-se aplicações na indústria de alimentos, em meio ambiente para o monitoramento da poluição da água e ar, na indústria farmacêutica, na agricultura, em análises clínicas, entre outros (JALALI *et al.*, 2007).

Devido à necessidade cada vez maior de rapidez no processo de análise e redução de custos, a partir da década de 70 começaram a surgir associações de eletrodos íon-seletivos a sistemas de análise em fluxo. A inserção de detectores potenciométricos em sistemas de análise desse tipo contribui para a melhoria de suas características operacionais como reprodutibilidade do sinal analítico, velocidade de resposta e condicionamento contínuo da membrana sensora.

Pelas vantagens enumeradas compreende-se porque a potenciometria, como processo de detecção, tenha sofrido grande avanço nas últimas duas décadas, tendo-se estabelecido novos tipos de sensores potenciométricos, novos processos de construção e diferentes tipos de acoplamento aos sistemas de análise em fluxo (CHUMBIMUNITORRES, 2006).

A forma como o eletrodo está incorporado ao sistema em fluxo também tem influenciado diretamente nos resultados analíticos. Para se conseguir bons resultados, deve-se estar atento à configuração e geometria da célula detectora a fim de se evitar o aparecimento de volume morto, formação e retenção de bolhas, alterações da estabilidade,

reprodutibilidade de potenciais e variações na resposta da membrana sensora. Os ISEs podem apresentar diferentes formas de incorporação nos sistemas em fluxo, podendo consistir numa adaptação de eletrodos convencionais ou eletrodos especialmente construídos para este fim, que são os chamados eletrodos tubulares (RIM *et al.*, 1995).

Os eletrodos convencionais, quando aplicados a sistemas em fluxo, apresentam a vantagem de não ser preciso introduzir modificação alguma nos eletrodos. Entretanto, estes eletrodos possuem como desvantagens a alteração das condições hidrodinâmicas do fluxo e instabilidade mecânica que surge da dificuldade de fixá-los no sistema, além de provocar ruídos elétricos e criar volumes mortos, o que causa perdas de contato eletrolítico entre o eletrodo indicador e o de referência (KULAPINA; BARINOVA, 1997).

Os eletrodos tubulares foram desenvolvidos na tentativa de superar os problemas apresentados pelos eletrodos convencionais integrantes de sistemas de análise em fluxo. Estes consistem em sensores nos quais as soluções sob análise entram em contato com a membrana sensora através de um canal que os atravessa de um lado a outro. Esse canal pode ter o mesmo diâmetro do percurso analítico, o que evita alterações do fluxo hidrodinâmico apresentadas pela forma convencional, o que, por sua vez, evita a dispersão da amostra após a passagem pelo detector (ANTÓNIO *et al.*, 2008).

O trabalho de MARTELLI *et al.* (1998) é um dos pioneiros no desenvolvimento e aplicação de um eletrodo tubular de membrana polimérica sensível ao íon  $\text{HNO}_3^+$ . Este sensor apresentou características superiores aos eletrodos de vidro como, por exemplo, menor tempo de resposta e maior durabilidade. Em seguida, um outro sistema em fluxo foi desenvolvido por TEIXEIRA *et al.* (2000) utilizando um sensor potenciométrico tubular para determinação de pH. Esse sensor era baseado numa mistura de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , grafite e resina epóxi. Em ambos os casos os sistemas propostos apresentaram alta velocidade analítica e ampla faixa linear de resposta.

Recentes trabalhos têm utilizado sistemas em fluxo com eletrodos tubulares obtendo excelente concordância de resultados entre o método potenciométrico proposto e o método espectrofotométrico de referência (DIMESKI *et al.* 2010; GÓRSKI *et al.* 2010; HASSOUNA *et al.* 2010; ISSA *et al.* 2010; LYCZEWKA *et al.* 2010; MOHAMED *et al.* 2010; ORTUÑO *et al.* 2010; RAMANJANEYULU *et al.* 2010; SOMER *et al.* 2010; WILSON *et al.* 2010).

### 3.5 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Em 1987 surgiu uma nova tecnologia, conhecida como Processos Oxidativos Avançados (POA) proposta GLAZE *et al.* (1987), que tem se destacado nos últimos anos como uma tecnologia alternativa para o tratamento de várias matrizes ambientais. A grande vantagem desse processo é de favorecer um tratamento destrutivo, ou seja, o contaminante não é simplesmente transferido de fase como na separação por carvão ativo, filtração, injeção de vapor e dessorção térmica, mas sim degradado ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ) através de uma série de reações químicas (PANDIYAN *et al.*, 2002). Ou ainda, podem levar à completa mineralização do contaminante ou à formação de intermediários menos biodegradáveis (BOSSMANN *et al.*, 1998).

Os POAs baseiam-se na formação de radical hidroxila ( $\text{OH}\cdot$ ), altamente oxidantes e capazes de reagir com praticamente todas as classes de compostos orgânicos (BIGDA, 1995). Estes processos vêm sendo utilizado como alternativas promissoras no tratamento de efluentes e ou na remediação de solos contaminados com substâncias altamente tóxicas e recalcitrantes (GHLAY *et al.*, 2001; LEGRINI, 1993).

O radical hidroxila pode ser gerado de reações envolvendo oxidantes fortes, como ozônio ( $\text{O}_3$ ) e peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), semicondutores ( $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$ ), e irradiação ultravioleta (MANSILLA *et al.*, 1997). Em geral, essas tecnologias podem ser consideradas como limpas, devido à introdução de produtos químicos em níveis de concentração muito baixa, e por não necessitar da remoção dos mesmos posteriormente (SAUER, 2002).

Em relação a outros agentes oxidantes, o radical hidroxila apresenta alto potencial de oxidação termodinâmico (2,8V). Além disto, a maioria dos contaminantes ambientais reage de  $10^6$  a  $10^9$  vezes mais rápido com o radical hidroxila do que com o ozônio, por exemplo, um oxidante convencional (BELTRAN *et al.*, 1997b; OUSSI *et al.*, 1997).

O radical hidroxila também é caracterizado pela sua baixa seletividade de ataque, tornando-o um oxidante atrativo para águas industriais. A eficiência dos processos oxidativos avançados depende basicamente da produção e reatividade do radical gerado, capacidade de reação entre o substrato radicalar formado e o oxigênio molecular presente no meio (CHIRON *et al.*, 2000).

A oxidação de compostos orgânicos em águas de efluentes com os POA produz normalmente substâncias orgânicas oxigenadas de baixo peso molecular, que são mais biodegradáveis. Com esses processos, compostos tóxicos de águas industriais podem ser removidos até sua total inibição em função da diminuição de sua toxicidade e/ou da

transformação em compostos biodegradáveis. Esse processo é economicamente interessante, uma vez que os custos operacionais para processos biológicos são mais baixos do que para processos químicos (MARCO *et al.*, 1997).

Os processos oxidativos avançados podem ser classificados em heterogêneos e homogêneos, sendo que os processos homogêneos ocorrem numa única fase enquanto que os heterogêneos empregam catalisadores sólidos (semicondutores). Os principais sistemas estão apresentados na Tabela 3.5 - 1.

**Tabela 3.5 - 1.** Sistemas convencionais por processos oxidativos avançados.  
Fonte: HUANG *et al.*, 1993.

<b>SISTEMAS HOMOGÊNEOS</b>	<b>SISTEMAS HETEROGÊNEOS</b>
<b>Com irradiação</b>	<b>Com irradiação</b>
O <sub>3</sub> /UV	TiO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> /UV
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV	TiO <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV
Fe <sup>2+</sup> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV	
<b>Sem irradiação</b>	
O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
O <sub>3</sub> /OH <sup>-</sup>	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Fe <sup>2+</sup>	

O crescente interesse por estes tipos de tratamento se deve principalmente aos seguintes fatores: (1) mineralizam o poluente e não simplesmente transferem-no de fase; (2) são muito usados para degradação de compostos refratários a outros tratamentos; (3) podem ser usados com outros processos de pré e pós-tratamento; (4) tem forte poder oxidante, com cinética de reação elevada; (5) geralmente não necessitam de um pós-tratamento ou disposição final (6) tendo sido usado oxidante suficiente, mineralizam o contaminante e não formam subprodutos; (7) geralmente melhoram as qualidades sensoriais da água tratada; (8) em muitos casos consomem menos energia, acarretando menor custo; (9) os produtos finais da oxidação são espécies inócuas ao ambiente, tais como CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O e íons inorgânicos; (10) possibilitam tratamento *in situ* (TEIXEIRA, JARDIM, 2004).

A versatilidade dos processos oxidativos avançados tem possibilitado a existência de diferentes formas de produção do radical hidroxila, permitindo uma melhor interação com tratamentos específicos. A associação desses processos no tratamento de águas tem sido estudada, tendo em vista uma solução viável sob o ponto de vista ambiental e econômico.

### 3.5.1. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV

A radiação ultravioleta (UV) é freqüentemente aplicada para desinfetar a água destinada ao consumo humano e às águas residuais (HIJNEN *et al.*, 2006). Devido à maior contaminação química da água, os sistemas que empregam radiação UV é cada vez mais utilizada como uma tecnologia para remover micropoluentes orgânicos, destacando sua alta eficácia para eliminar compostos como pesticidas e produtos farmacêuticos (KANG *et al.*, 2004.; LAZAROVA, SAVOYE, 2004).

Avanços significativos têm surgidos no desenvolvimento dos processos fotoquímicos para degradação de contaminantes orgânicos e fármacos em meio aquoso (BOREEN *et al.*, 2004.; LATCH *et al.*, 2003; PACKER *et al.*, 2003). No entanto, poucos dados estão disponíveis na sua transformação fotoquímica (BOREEN *et al.*, 2003). A maioria dos fármacos são foto-ativos, isto é, são capazes de absorver luz. Isso ocorre porque suas estruturas geralmente contêm anéis aromáticos, heteroátomos, e outros grupos funcionais que absorvem radiação UV-Vis (fotólise direta) ou reagem com espécies de fotossensibilizantes capazes de induzir a fotodegradação farmacêutica em águas naturais (fotólise indireta).

O peróxido de hidrogênio é um dos oxidantes mais versáteis que existe, sendo superior ao cloro, dióxido de cloro e permanganato de potássio. O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser convertido a radical hidroxila OH• com reatividade inferior apenas ao flúor. Listando-se os oxidantes mais poderosos e associando-os aos seus respectivos potenciais padrão (em V) tem-se: flúor (3,0), radical hidroxila (2,8), ozônio (2,1), peróxido de hidrogênio (1,77), permanganato de potássio (1,7), dióxido de cloro (1,5) e cloro (1,4).

O mecanismo de uma molécula de peróxido de hidrogênio, quando utilizado junto à radiação UV em comprimentos de onda menores que 280 nm, se decompõe formando dois radicais HO• (Reação 3.5 - 1).



Este sistema se baseia no fato do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> absorver radiação ultravioleta e se dissociar formando radical OH•, altamente reativos. O emprego de elevadas concentrações de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é inerente à utilização de lâmpadas (EPA, 1998).

As lâmpadas de UV são feitas de quartzo e preenchidas com vapor de mercúrio a baixa ou média pressão e argônio. Como a radiação UV atenua em função da distância no

líquido, presume-se que a fotólise ocorra principalmente na superfície do líquido em contato com a lâmpada. Assim, a distância entre a superfície de quartzo da lâmpada e as paredes do reator deve ser dimensionada de forma a permitir que uma fração razoável da radiação UV (> 0,9) seja absorvida (FOX, DULAY, 1993).

As interferências sofridas pelo sistema são influenciadas pela temperatura, pH, concentração de peróxido de hidrogênio e presença ou ausência de matéria orgânica e/ou contaminantes (MATTOS *et al.*, 2003).

O uso de processo com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oferece muitas vantagens, tais como: é um oxidante comercialmente acessível, termicamente estável e possui altíssima solubilidade em água. Se for utilizado em meio ácido, o peróxido de hidrogênio é um poderoso agente oxidante e uma potente fonte de geração de radicais livres. Em geral, um excesso de peróxido no meio pode favorecer a combinação radical-radical, produzindo novamente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e reduzindo a eficiência da reação (ANDREOZZI *et al.*, 1999).

### 3.5.1.1. Aplicação H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV no tratamento de fármacos

A Tabela 3.5 - 2 apresenta resultados de trabalhos científicos aplicando o processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV em diferentes fármacos e matrizes.

**Tabela 3.5 - 2.** Resultados de trabalhos científicos aplicando o processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV em diferentes fármacos e matrizes.

Referência	Fármaco	Matriz	Resultados
Andreozzi <i>et al.</i> (2003a)	Ácido clofibríco ( $5 \times 10^{-8}$ – $1,5 \times 10^{-3}$ M)	Água destilada	95% de remoção 10% de mineralização, após 60 minutos de tratamento.
Andreozzi <i>et al.</i> (2003b)	Paracetamol ( $10^{-5}$ M)	Água destilada	Remoção completa da droga e 40% de mineralização em 1 e 4 min, respectivamente.
Arslan, Dogruel (2004)	Penicilina (COD=1555 mg L <sup>-1</sup> )	Efluente Farmacêutico	10-20% de remoção de COD após 60 minutos, com pouca biodegradabilidade
Vogna <i>et al.</i> (2004a)	Carbamazepine (0.02 mM)	Água destilada	Remoção completa da droga e 35% de remoção de TOC em 4 minutos. Observou-se baixa degradação por fotólise direta.
Vogna <i>et al.</i> (2004b)	Diclofenaco ( $10^{-3}$ M)	Água destilada	95% de remoção e 40% de mineralização, após 90 minutos de tratamento.
Shemer <i>et al.</i> (2006)	Metronidazole (1 mg L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	A degradação segue a cinética de primeira ordem e aumenta a taxa com o aumento da concentração de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .

Continuação da Tabela 3.5 – 2:

Linden <i>et al.</i> (2007)	17 $\beta$ -Ethinilestradiol (10 <sup>-5</sup> mM)	Água superficial e laboratorial	A redução da atividade estrogênica ocorre mais rapidamente na água de laboratório do que nas águas de superfície.
Pereira <i>et al.</i> (2007a)	Naproxeno, iohexol, carbamazepina, Ácido clofibríco (1–3 $\mu$ M)	Água superficial e laboratorial	Diminuição nas concentrações de águas superficiais em relação à água de laboratório. Baixa degradação com a fotólise direta.
Pereira <i>et al.</i> (2007b)	Naproxeno, ketoprofeno, carbamazepina, ciprofloxacina (1–3 $\mu$ M)	Água superficial e laboratorial	Diminuição das taxas nas águas superficiais em relação à água de laboratório. Baixa de degradação com a fotólise direta.
Rosenfeldt <i>et al.</i> (2007)	17 $\alpha$ -Ethinilestradiol, 17 $\beta$ -estradiol (5 $\mu$ M)	Água deionizada, água natural	A degradação do substrato e a atividade de remoção estrogênica seguem a cinética comparável de primeira ordem. Desenvolvimento de modelos cinéticos para a remoção da atividade estrogênica.

### 3.5.2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup> (Fenton) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>/UV (Foto-Fenton)

A reação de Fenton foi descoberta por H. J. H. Fenton em 1894 (FENTON, 1894), e consiste na combinação de peróxido de hidrogênio e de íons ferrosos (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>). A velocidade da reação de Fenton é fortemente aumentada com o emprego da irradiação UV ou UV/luz visível (SUN, YANG, 2003; RUPPERT *et al.*, 1993). Essas reações são denominadas foto-Fenton.

O principal composto que absorve luz na reação de Fenton são os complexos de íons Fe<sup>3+</sup>. No geral, a velocidade de degradação de compostos orgânicos é consideravelmente aumentada no processo foto-Fenton, mesmo em concentrações muito baixas dos sais de ferro (RODRÍGUEZ, 2003).

Para uma maior ação oxidativa do reagente de Fenton, três parâmetros devem ser estudados e controlados: a concentração do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dos íons Fe<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup>, e o pH do meio. Os valores de pH influenciam na geração de radicais hidroxila e também na eficiência da oxidação. Para valores de pH acima de 4 a degradação diminui, porque o ferro precipita na forma de hidróxido. O peróxido de hidrogênio pode provocar a autodecomposição, formando água e oxigênio e a recombinação desses radicais hidroxila. O peróxido de hidrogênio deve ser adicionado à mistura numa concentração ótima, a fim de alcançar as maiores taxas de

degradação. LU (2000) e UTSET *et al.* (2000), observaram que as condições ótimas das reações ferrocatalisadas ocorrem em pH próximo a 3.

As principais vantagens do processo de Fenton e foto-Fenton sobre os outros tipos de produção de radicais hidroxila é a sua simplicidade. Os reagentes são de fácil aquisição, baixo custo, produtos da reação não agredem o meio ambiente e aproveitamento da luz solar em seu processo reacional, favorecendo um processo de operação mais simplificado. As desvantagens são os baixos valores de pH requeridos ( $\pm 3$ ) e a necessidade de remoção de ferro após a reação, quando for utilizadas concentrações acima do limite de descarte permitido por lei (GHISELLI *et al.*, 2004; ESPLUGAS *et al.*, 2004; MALATO *et al.*, 2002; NOGUEIRA *et al.*, 2002).

### 3.5.2.1. Aplicação dos processos Fenton e foto-Fenton no tratamento de fármacos

A Tabela 3.5 - 3 apresenta resultados de trabalhos científicos aplicando o processo Fenton e foto-Fenton em diferentes fármacos e matrizes.

**Tabela 3.5 - 3.** Resultados de trabalhos científicos aplicando o processos Fenton e foto-Fenton em diferentes fármacos e matrizes.

Referência	Fármaco	Matriz	Resultados
Barek <i>et al.</i> (1998)	Amsacrina (150 mg L <sup>-1</sup> ), azatioprina (2 g L <sup>-1</sup> ), tiotepa (60 mg L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	Mais de 98% de degradação após de 60 minutos de tratamento.
Ravina <i>et al.</i> (2002)	Diclofenaco (TOC=20 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Degradação completa nos primeiros minutos. Mineralização após 50 minutos de tratamento. A mineralização aumenta com o aumento da intensidade de luz e diminuindo a concentração da droga.
Martinez <i>et al.</i> (2003)	Mistura de biguanidas, guanidinas, triaminas (COD=362 g L <sup>-1</sup> )	Efluente farmacêutico	Uma abordagem fatorial é implementada para otimizar a concentração de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e ferro e temperatura da reação. 55% de remoção de COD após 10 minutos nas condições: 3 M H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e 0,3 M Fe <sup>2+</sup> a 40°C.
Arslan, Dogruel (2004)	Penicilina (COD=1555 mg L <sup>-1</sup> )	Efluente farmacêutico	Cerca de 60% de remoção de COD após 60 minutos para o processo utilizando Fe <sup>2+</sup> e Fe <sup>3+</sup> . Pouca biodegradabilidade.
Perez-Estrada <i>et al.</i> (2005a)	Diclofenaco (50 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Degradação rápida, acompanhada de mineralização mais lenta. Deliberação de 18 de subprodutos.

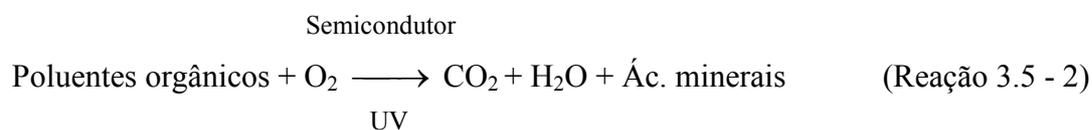
Continuação da Tabela 3.5 – 3:

Perez-Estrada <i>et al.</i> (2005b)	Diclofenaco (50 mg L <sup>-1</sup> )	Água Sintética	A degradação ocorre de maneira mais rápida que a mineralização, sendo afetada pela concentração de ferro. A fotocatalise com o TiO <sub>2</sub> comportou-se mais lenta do que oxidação por foto-Fenton.
Munoz <i>et al.</i> (2006)	$\alpha$ -metil-fenilglicina (500 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Remoção completa da droga e 60% COD após 70 minutos.
Shemer <i>et al.</i> (2006)	Metronidazol (1 mg L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	A degradação segue uma cinética de segunda ordem e eleva a taxa com o aumento da concentração de Fe <sup>2+</sup> . Reação foto-Fenton é mais rápida que Fenton

### 3.5.3. Fotocatálise com TiO<sub>2</sub>/UV

A degradação de poluentes orgânicos presentes em águas industriais usando dispersões irradiadas de TiO<sub>2</sub> é uma das aplicações que têm crescido na área científica, e o desenvolvimento desse processo no sentido de obter uma completa mineralização de poluentes orgânicos tem sido largamente investigado (LEGRINI *et al.*, 1993).

O processo global pode ser sumarizado pela Reação 3.5 - 2 (SAUER, 2002):



Muitos catalisadores têm sido testados, entretanto, o TiO<sub>2</sub> apresenta diversas vantagens, tais como: alta estabilidade, boa performance e baixo custo, natureza não tóxica, insolubilidade em água, estabilidade química em uma ampla faixa de pH e possibilidade de imobilização sobre sólidos (VASILIOS, TRIANTAFYLLOS, 2003; BOROSKI *et al.*, 2009). A grande desvantagem deste composto empregado em grande escala é a dificuldade de sua separação da solução aquosa e a necessidade de fontes artificiais de radiação.

O TiO<sub>2</sub> é um semicondutor que quando irradiado com fótons de energia igual ou superior 3,2 eV, passa por uma excitação eletrônica sendo este promovido da banda de valência para a banda de condução, gerando um par de elétron. Esse par pode sofrer recombinação interna ou migrar para a superfície do catalisador. Na superfície, ele pode sofrer recombinação externa ou participar de reações de oxi-redução, com absorção de espécies como H<sub>2</sub>O, OH, O<sub>2</sub> e compostos orgânicos (POULIOS, TSACHPINIS, 1999).

As reações de oxidação podem ocorrer entre a banda de valência e a água, ou com íons hidroxila. As reações de redução podem ocorrer entre o elétron da banda de condução e o oxigênio, produzindo o íon radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o qual pode produzir peróxido de hidrogênio; este, por sua vez, produz radicais hidroxila (SURI *et al.*, 1993). Alguns parâmetros podem influenciar na eficiência no processo de degradação dos poluentes.

O aumento da intensidade de luz resulta no aumento das taxas de fotodegradação dos compostos orgânicos (HERRMANN, 1999; NOGUEIRA, JARDIM, 1996). Para baixas intensidades, observa-se dependência linear, enquanto que para elevadas intensidades, este comportamento não se mantém, e a taxa de degradação passa a ser função da raiz quadrada da intensidade de luz (NOGUEIRA, JARDIM, 1997; BEKBÖLET *et al.*, 1996; VINCZE; KEMP, 1995).

A variação nos valores de pH acarreta alteração da interface semiconductor/líquido, levando a modificações dos potenciais redox e das propriedades de adsorção e dessorção do catalisador (HOFSTADLER *et al.*, 1994). Em alguns casos, o pH é o principal fator de influência sobre a taxa de degradação do substrato submetido ao processo fotocatalítico, como, por exemplo, a oxitetraciclina (REYES *et al.*, 2006).

### 3.5.3.1. Aplicação do $TiO_2/UV$ no tratamento de fármacos

A Tabela 3.5 - 4 apresenta resultados de trabalhos científicos aplicando o processo  $TiO_2/UV$  em diferentes fármacos e matrizes.

**Tabela 3.5 - 4.** Resultados de trabalhos científicos aplicando o processos  $TiO_2/UV$  em diferentes fármacos e matrizes.

Referência	Fármaco	Matriz	Sumário e Resultados
Malygina <i>et al.</i> (2005)	B-Estradiol (0,5 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	A degradação aumenta consideravelmente com o aumento do pH na faixa 5-11
Baran <i>et al.</i> (2006)	Sulfacetamida sulfatazol, sulfametoxazol, sulfadiazina (0,1 mM)	Água destilada	Degradação completa de todos os fármacos dentro de 180-300 minutos, com cinética de primeira ordem. Os intermediários formados são mais biodegradáveis e menos tóxicos
Calza <i>et al.</i> (2006)	Diclofenaco (0,76–15 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Uma abordagem fatorial é implementada para otimizar a concentração do catalisador e concentração da droga. Aumenta a toxicidade durante a fase inicial e depois diminui

Continuação da Tabela 3.5 – 4:

Munoz <i>et al.</i> (2006)	$\alpha$ -mti-fenilglicina (500 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Degradação completa da droga e remoção de 85% do COD após 1500 minutos
Rafqah <i>et al.</i> (2006)	Triclosan (15–37 $\mu$ M)	Água destilada e superficial	A degradação aumenta com o aumento da concentração do catalisador, exceto em cargas excessivas. A mineralização é mais lenta do que a degradação da droga
Yu <i>et al.</i> (2006)	Triclosan (9 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	A mineralização leva 3 a 4 vezes mais tempo do que a degradação do fármaco. Ambos melhoram com a adição de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .
Abellan <i>et al.</i> (2007)	Sulfamethoxazole (25–200 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	A remoção do fármaco e sua mineralização depende do catalisador e pH.
Coleman <i>et al.</i> (2007)	17 $\alpha$ -etinilestradiol, 17 $\beta$ -estradiol, estriol (0,8 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	A degradação segue uma cinética de primeira ordem para os três estrógenos. UV-A é mais eficiente do que a irradiação solar.
Hu <i>et al.</i> (2007)	Sulfametoxazol (5–500 $\mu$ M)	Água deionizada	A taxa de degradação depende do tipo e concentração do catalisador, da concentração inicial do fármaco, do pH da solução e da matriz.
Sakkas <i>et al.</i> (2007)	Salbutamol (15 mg L <sup>-1</sup> )	Água destilada	Uma abordagem fatorial é implementada para otimizar a concentração do catalisador e do pH. A mineralização leva seis vezes mais tempo do que a remoção do fármaco. Aumenta a toxicidade durante a fase inicial e depois diminui
Yurdakal <i>et al.</i> (2007)	Gemfibrozil, tamoxifen (2,5–47 mg L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	O gemfibrozil sofre uma degradação fotocatalítica. Tamoxifen sofre fotólise direta, mas os seus metabolitos sofrem degradação fotocatalítica. A mineralização leva muito mais tempo do que a remoção do fármaco.
Zhang <i>et al.</i> (2007)	Estrona, 17 $\beta$ -estradiol (0,1–1 $\mu$ g L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	Os estrogênios são reativos à cinética de primeira ordem. A degradação depende do pH, como também com o aumento da carga do catalisador e volume de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> . Substâncias húmicas facilitam a degradação devido à fotossensibilização.
Mendez <i>et al.</i> (2008)	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno (25–200 mg L <sup>-1</sup> )	Água deionizada	O diclofenaco e naproxeno são suscetíveis à fotólise, mas não ibuprofeno. Subproduto de baixa biodegradabilidade é verificado na degradação do diclofenaco e naproxeno.

### 3.6 TRATAMENTO POR PROCESSO SORTIVO

A migração de antibióticos nos solos e águas subterrâneas é determinada pelos fenômenos de transporte. O processo de adsorção é o principal fator para a retenção de antibióticos sobre os constituintes do solo, e conseqüentemente impactação dos efeitos biológicos no meio ambiente. Embora a adsorção dos minerais nos aquíferos reduza a migração de antibióticos pelo movimento da água, deve notar-se que os antibióticos

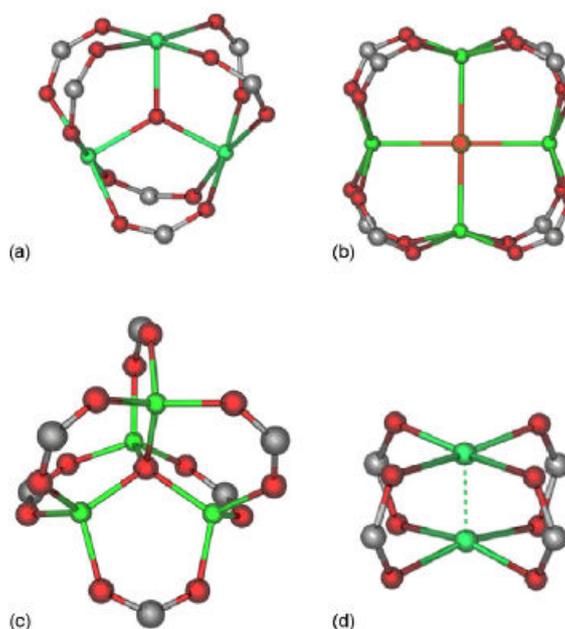
adsorvidos pode permanecer ativo por muito mais tempo (HALLING-SØRENSEN *et al.* 1998). Vários relatos sobre a adsorção de antibióticos em amostras ambientais estão disponíveis, especialmente no ambiente aquático, onde o teor de carbono orgânico é baixo e a adsorção de antibióticos em superfícies minerais é significativa (LORPHENSRI, 2006).

Braschia *et al.* (2010) investigou a adsorção de antibiótico sulfonamida em água utilizando zeólita ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$   $7.0\text{\AA}\times 7.1\text{\AA}$ ). Foi colocado em contato sulfadiazine (SD), sulfamethazine (SM) e sulfachloropyridazine (SC) na razão 1mg:2mL (zeólita: antibiótico). Após 30 minutos de contato observou uma remoção de 15,9%, 20,2%, e 24,6% de SD, SM, e SC, respectivamente.

Nas últimas décadas, pesquisadores vêm explorando tratamento em diversas matrizes utilizando Metal Organic Frameworks (MOF's) como adsorvente (QIU, ZHU, 2009; ROWSELL, YAGHI, 2004).

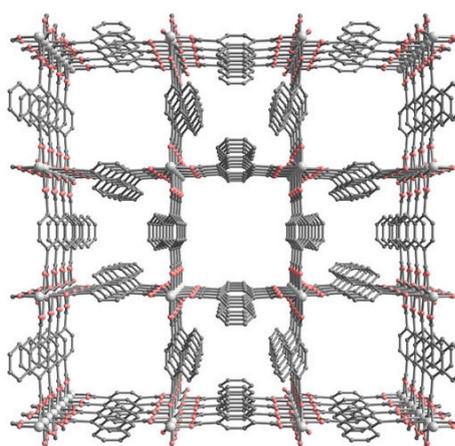
As MOF's são redes de coordenação, compostos organometálicos poliméricos, constituídas pela combinação tridimensional de componentes orgânicos e inorgânicos na mesma estrutura. Tal fato pode vir a produzir macromoléculas que apresentem propriedades de seus componentes iniciais e/ou novas propriedades geradas da combinação dos mesmos (KUPPLER *et al.* 2009). Essas redes são formadas por metais e ligantes orgânicos, unidos por ligações coordenadas. Os ligantes agem como uma ponte, unidos geralmente a dois centros metálicos a partir de seus sítios de coordenação.

A Figura 3.6 - 1 apresenta a constituição de uma rede metal-orgânica através das unidades de construção secundária (SBU) inorgânicas, onde o metal com geometria definida conecta-se as unidades orgânicas, a partir da coordenação (KOLPIN *et al.*, 2004).



**Figura 3.6 - 1.** Representações estruturais das SBUs diversos, incluindo (a) trigonal plana, (b) quadrado planar, (c) tetraédrica, e (d) tetragonal em pás (hélices).

A quantidade de estruturas possíveis é demasiadamente ampla, pela infinidade de metais disponíveis, das diversas estruturas dos ligantes orgânicos e da diversidade de combinações possíveis entre as subunidades. A estrutura da MOF de maneira geral indica o quão ela será eficiente em uma dada aplicação (KOLPIN *et al.*, 2004). Na Figura 3.6 - 2 é apresentado um exemplo de uma rede de coordenação tridimensional.



**Figura 3.6 - 2.** Rede metalorgânica tridimensional.

O que torna a MOF um material bastante promissor é a possibilidade de modificação de sua estrutura cristalina, através de rotas orgânicas, sintetizando materiais com a maior

porosidade já relatada (KÜSGENS *et al.*, 2009). Estes compostos possuem estruturas com grande área superficial e, mesmo as MOFs que possuem o menor percentual de volume livre em sua estrutura, IRMOF-5 (com 55,8% de volume livre), ainda são maiores do que algumas zeólitas de maior abertura, com 45 a 50% de volume livre.

Como aplicação, podemos citar o armazenamento em MOF's de metano e hidrogênio gasoso, considerando a seletividade da adsorção de um gás, a separação de gases, a catálise (principal aplicação), as propriedades magnéticas, a área de luminescência e sensorial e ainda como carreadores de fármacos (FLETCHER *et al.*, 2005). Contudo, a porosidade desse material permite no campo de adsorção, ainda não tão explorado, uma importante atuação.

### 3.7 PLANEJAMENTOS FATORIAIS

Geralmente um dos problemas mais comumente encontrados na execução de experimentos está na determinação da influência de uma ou mais variáveis sobre o sistema em estudo. No planejamento de qualquer experimento, a primeira etapa a ser realizada é decidir quais são os fatores interferentes, quais as variáveis controladas pelo experimentador e as respostas de interesse. Os fatores podem ser qualitativos ou quantitativos. Deve-se definir, também, o objetivo do experimento para se optar pelo tipo de planejamento mais adequado.

O Planejamento Fatorial é uma ferramenta estatística que permite determinar se as variáveis escolhidas para serem estudadas em um sistema têm ou não influência sobre a resposta desse sistema. Permite, também, avaliar e quantificar o nível dessa influência e a existência de interação entre as variáveis (BARROS NETO *et al.*, 2001).

Os níveis (superior e inferior) em que cada variável será estudada precisam ser especificados, ou seja, precisa-se estabelecer os valores dos fatores empregados nos experimentos. Os níveis inferior e superior são representados por (-) e (+), respectivamente.

Um planejamento fatorial necessita da realização de experimentos para todas as possíveis combinações dos níveis dos fatores. Em geral, se houver  $n_1$  níveis na variável 1,  $n_2$  na variável 2, ...,  $n_k$  na variável k, o planejamento fatorial terá  $n_1 \times n_2 \times n_k$  ensaios diferentes. Costuma-se representar um planejamento fatorial de dois níveis e k variáveis por  $2^k$ . Se, por exemplo, for desejado realizar um experimento em que o número de variáveis é 3 e cada uma dessas variáveis for estudada em dois níveis, o número de ensaios do fatorial completo é  $2^3$ , ou seja, 8 experimentos deverão ser realizados (BARROS NETO *et al.*, 2001).

Para que seja evitada a ocorrência de qualquer distorção estatística nos resultados, é recomendado que os ensaios sejam realizados em ordem totalmente aleatória. Desejando-se estimar o erro experimental, esses ensaios devem ser realizados em replicata. Para testar o ajuste do modelo linear, costuma-se incluir um ponto, chamado de ponto central, representado por (0), que é a média entre os valores dos níveis superiores e inferiores de cada variável, e realizar repetições neste ponto (duplicata, triplicata, etc.). Com este ponto realiza-se um teste de curvatura em relação aos demais pontos (BOX *et al.*, 2005). Para se obter uma autenticidade das repetições, necessita-se que a preparação de todas elas sigam exatamente os mesmos passos, permitindo também que os erros cometidos (durante a preparação) não levem à uma falsa interpretação dos efeitos (BARROS NETO *et al.*, 2001).

---

---

**CAPÍTULO 4. Construção e Avaliação de Eletrodo Íon-  
Seletivo para Determinação da Oxitetraciclina através do  
Sistema de Análise por Injeção Seqüencial**

---

---

Nesse capítulo será apresentado o sistema de construção dos eletrodos íon-seletivo, desde a preparação dos corpos e da membrana sensora, como também a montagem experimental, metodologia de caracterização, desenvolvimento e otimização da análise em sistema por injeção seqüencial com detecção potenciométrica. Por fim, serão apresentados os resultados da avaliação das características gerais de funcionamento dessa unidade.

## **4.1 Parte Experimental**

### **4.1.1 Reagentes e Materiais**

Todos os reagentes empregados foram de qualidade analítica p.a. ou similar, sem qualquer tipo de tratamento ou purificação adicional. Para a preparação das soluções aquosas usou-se água desionizada, com uma condutividade igual ou inferior a  $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ .

Todas as soluções foram preparadas em balões volumétricos de classe A, com diferentes capacidades. As soluções de oxitetraciclina foram obtidas por pesagem dos sólidos correspondentes seguida da sua dissolução em água ou respectiva solução de ajuste de pH e/ou força iônica.

As pesagens eram realizadas numa balança analítica marca AND, modelo HR-120, com uma precisão igual a  $\pm 0,00001\text{g}$ . Soluções de diferentes concentrações foram obtidas por diluição das soluções anteriormente preparadas, recorrendo ao uso de pipetas automáticas de volume regulável e calibradas.

As amostras farmacêuticas de Terramicina<sup>®</sup> analisadas neste trabalho foram obtidas no comércio da cidade do Recife. A amostra do efluente foi obtida na etapa final de tratamento da estação de esgoto da Companhia Pernambucana de Saneamento (COMPESA) da unidade do Janga na cidade de Paulista/Pernambuco. Essa amostra foi fortificada com cloridrato de oxitetraciclina (Sigma) antes dos experimentos e a concentração utilizada foi a mesma dos experimentos realizados em água desionizada como matriz.

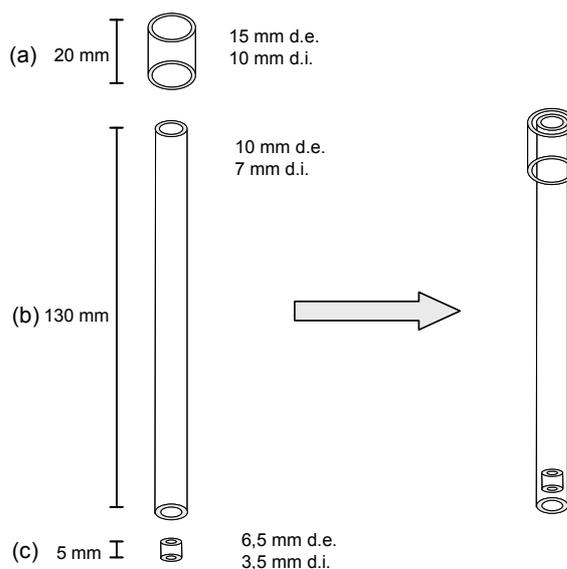
### **4.1.2 Construção dos Eletrodos Íon-Seletoivos**

A construção dos eletrodos íon-seletivos, tanto os de configuração convencional quanto os de configuração tubular, baseou-se numa metodologia simples e de baixo custo

(LIMA, MACHADO, 1986), que consistia na deposição da membrana sensora imobilizada num suporte adequado, sobre a superfície condutora dos corpos dos eletrodos. Após a construção dos ISEs, estes foram avaliados em condições estáticas, antes de serem acoplados aos sistemas em fluxo desenvolvidos para a determinação do analito.

#### 4.1.2.1 Preparação dos Corpos de Eletrodos

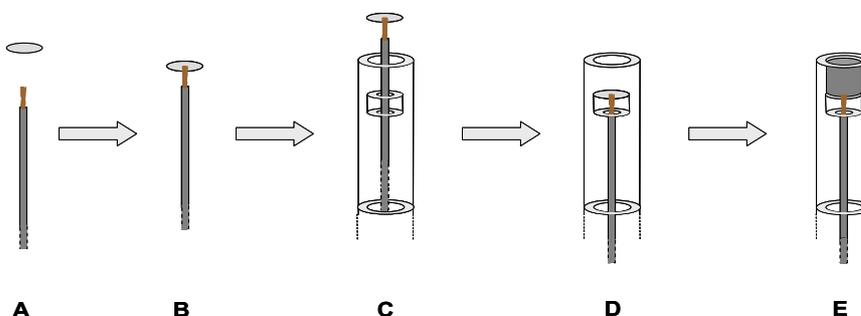
A estrutura de suporte das membranas, mais concretamente, o corpo do eletrodo, pode assumir diferentes configurações de acordo com o tipo de procedimento analítico efetuado. Tendo em conta este aspecto, foram construídos eletrodos de configuração convencional para serem utilizados em condições estáticas e eletrodos de configuração tubular para aplicação em fluxo. A Figura 4.1 - 1 mostra a estrutura de um eletrodo convencional consistindo em três cilindros de Perspex<sup>®</sup>, com diferentes diâmetros que permitiam os seus encaixes mútuos.



**Figura 4.1 - 1.** Conjunto de cilindros em Perspex<sup>®</sup> usadas como base da construção do corpo do eletrodo de configuração convencional.

O conjunto de cilindros em Perspex<sup>®</sup> que foram usados como base da construção do corpo do eletrodo de configuração convencional é montado de acordo com a Figura 4.1 – 1, onde: (a) anel de sustentação do corpo do eletrodo é colocado no suporte de encaixe da cuba potenciométrica; (b) corpo do eletrodo; (c) anel de sustentação da resina condutora; d.e.: diâmetro externo; d.i.: diâmetro interno.

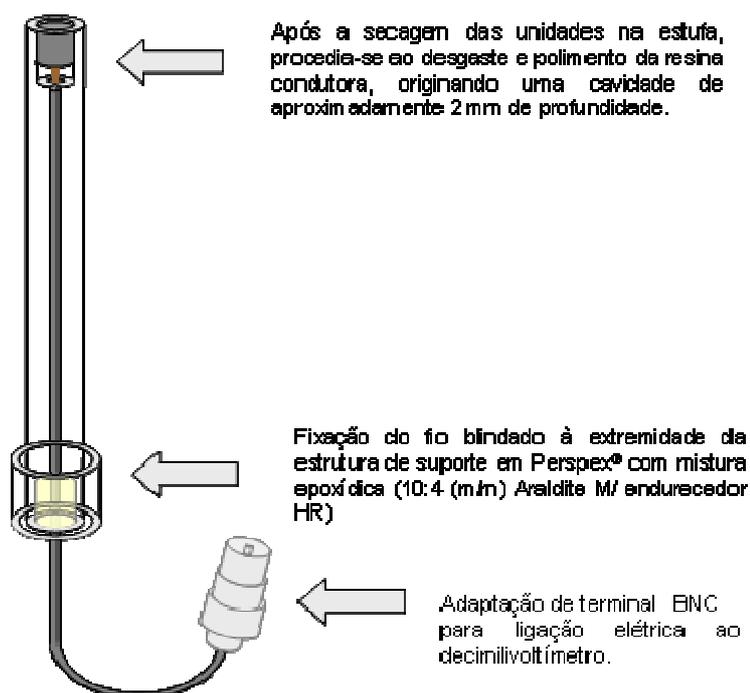
Após a fixação dos diferentes cilindros, uma placa de cobre, de aproximadamente 0,25 mm de espessura e 7 mm de diâmetro foi adaptada. O fio interno de um cabo coaxial blindado foi soldado no centro da placa de metal e este conjunto foi introduzido no interior do corpo do eletrodo, ficando a placa de cobre retida no cilindro de menor diâmetro (Figura 4.1 - 2).



**Figura 4.1 - 2** – Adaptação de placa de cobre à estrutura de Perspex<sup>®</sup> e preenchimento da cavidade do eletrodo com a mistura condutora.

O procedimento de adaptação de placa de cobre à estrutura de Perspex<sup>®</sup> e preenchimento da cavidade do eletrodo com a mistura condutora está de acordo com a Figura 4.1 – 3, onde: A: cabo elétrico coaxial blindado com aproximadamente 25 cm de comprimento e placa de cobre com 7 mm de diâmetro; B: fixação da placa de cobre ao cabo elétrico; C e D: introdução do conjunto no interior da estrutura de Perspex<sup>®</sup>; E: aplicação da mistura condutora sobre a placa de cobre.

O cabo elétrico foi fixado à extremidade superior do corpo do eletrodo, através de uma mistura condutora, composta por 71,5 % (m/m) de Araldite M e 28,5% (m/m) de endurecedor (álcool benzil isoforesidiamina) da Ciba-Geigy. O contato elétrico com o voltímetro foi estabelecido pela adaptação de um terminal, tipo BNC à extremidade livre do cabo blindado (Figura 4.1 - 3).

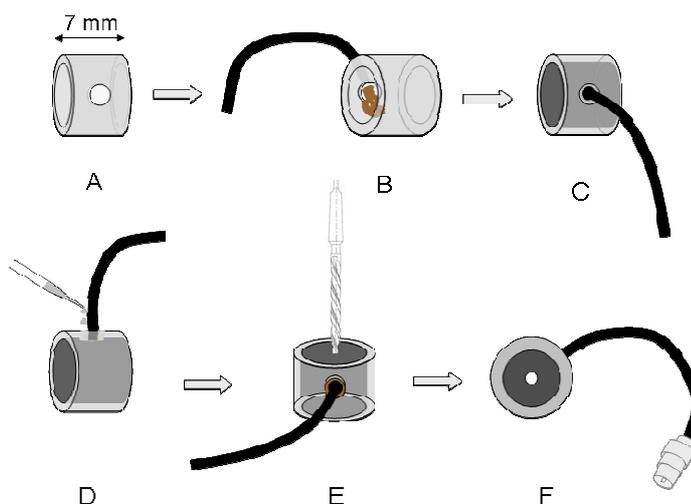


**Figura 4.1 – 3.** Aspecto da construção do corpo de um eletrodo de configuração convencional.

O espaço resultante entre a extremidade do corpo do eletrodo e a placa de cobre retida no cilindro de menor diâmetro foi preenchido por uma mistura condutora, composta por Araldite M, endurecedor (álcool benzil isoforonediamina) e grafite em pó na relação percentual 32,5%, 13% e 54,5%, respectivamente. Esta mistura visou estabelecer o contato entre a membrana sensora que viria a ser depositada na sua superfície e a placa de cobre. A homogeneidade da mistura era de extrema importância para a qualidade do sinal elétrico.

A secagem da referida mistura foi efetuada durante, aproximadamente, 24 horas, colocando as unidades numa estufa a 90°C. Este procedimento teve como objetivo facilitar a polimerização e endurecimento do polímero não condutor. A preparação dos corpos dos eletrodos finalizou com o desgaste e polimento da superfície condutora, originando uma cavidade com cerca de 1 a 2 mm de profundidade, para acomodação da membrana sensora.

A preparação dos corpos dos eletrodos de configuração tubular utilizou de uma forma geral, os mesmos materiais, misturas e condições de secagem verificadas para a construção dos eletrodos de configuração convencional (Figura 4.1 - 4).



**Figura 4.1 - 4.** Preparação dos corpos dos eletrodos de configuração tubular.

O procedimento da preparação dos corpos dos eletrodos de configuração tubular está apresentado na Figura 4.1 – 4, onde: A: cilindro em Perspex<sup>®</sup> de 7 mm de diâmetro interno e 10 mm de diâmetro externo com orifício lateral de cerca de 2,5 mm; B: adaptação do cabo elétrico coaxial e colocação do fio interno na região periférica do cilindro; C: preenchimento da cavidade interna com mistura condutora; D: fixação do fio blindado no orifício lateral da estrutura de Perspex<sup>®</sup> com mistura contendo (10:4 (m/m) Araldite M + endurecedor HR); E: perfuração do centro do módulo tubular com broca de 1,3 mm de diâmetro; F: adaptação de um terminal BNC ao cabo coaxial blindado.

Na parede do cilindro do detector tubular foi aberto um orifício lateral para a introdução do fio interno de um cabo elétrico coaxial blindado. Para evitar o possível contato entre a membrana sensora e o fio interno, este era introduzido de modo a ficar encostado à parede interna do cilindro (Figura 4.1 - 4).

O interior deste cilindro foi preenchido com a mistura condutora de grafite, tendo o cuidado de garantir a boa fixação do cabo elétrico à esta mistura. Para obter uma estrutura mais robusta, o cabo elétrico foi igualmente fixado ao corpo do eletrodo, no local do orifício lateral, utilizando uma mistura semelhante à utilizada nos eletrodos convencionais (10:4 (m/m) Araldite M/ endurecedor, Ciba-Geigy).

Após a secagem da resina condutora, procedeu-se o polimento das superfícies exteriores de grafite, com uma lixa fina, de forma a permitir o ajuste adequado das unidades aos módulos de suporte correspondentes. À semelhança do que aconteceu com as unidades de

configuração convencional, à extremidade do cabo elétrico, foi adaptado um terminal BNC para estabelecer contato com o voltímetro.

A construção dos corpos dos eletrodos de configuração tubular foi finalizada com a abertura de um orifício no centro do módulo tubular, utilizando uma broca de 1,3 mm de diâmetro. A membrana sensora foi posteriormente depositada neste orifício central.

#### 4.1.2.2 Preparação e Aplicação das Membranas Sensoras

No desenvolvimento dos eletrodos seletivos a oxitetraciclina, utilizou-se como base de matriz imobilizadora poli (cloreto de vinila) normal e carboxilado (PVC / PVC-CCOH) da marca Fluka, para efeitos de comparação das características dos eletrodos. Na preparação das membranas o ionóforo  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD), da marca Sigma, foi dissolvido num plastificante apropriado.

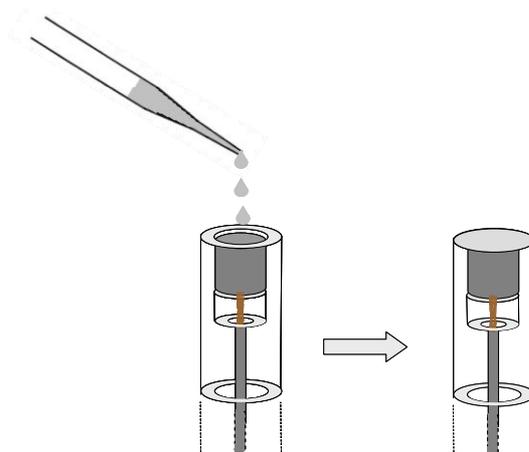
Separadamente, procedeu-se à dissolução de uma quantidade pré-estabelecida de PVC em tetrahydrofurano (THF) da marca Sigma, um solvente orgânico com ponto de ebulição relativamente baixo (PE = 66°C). Esta solução foi, posteriormente, misturada com a solução sensora para depois ser aplicada na superfície condutora do eletrodo. A composição das membranas preparadas para construção dos 3 eletrodos encontra-se descrita detalhadamente na Tabela 4.1 - 1.

**Tabela 4.1 - 1.** Composição da membrana (% m/m) de diversos tipos de eletrodos sensíveis a oxitetraciclina.

Componentes da Membrana Sensora		TIPOS DE ELETRODOS		
		A	B	C
$\beta$ -CD		1	1	1
PVC		31	31	31
Plastificante	Dibutil ftalato	31	68	-
	2-fluorofenil 2-nitrofenil éter	-	-	68

As membranas sensoras foram aplicadas diretamente sobre o suporte condutor dos corpos dos eletrodos anteriormente construídos. A sua deposição obedecia a diferentes procedimentos de acordo com a configuração do eletrodo. No caso das unidades possuírem configuração convencional, fez-se a aplicação gotejando a membrana sensora sobre o suporte condutor, de acordo com metodologia proposta por LIMA, MACHADO (1986). Após cada aplicação, deixou-se o THF evaporar completamente, ao que se seguia uma nova deposição de

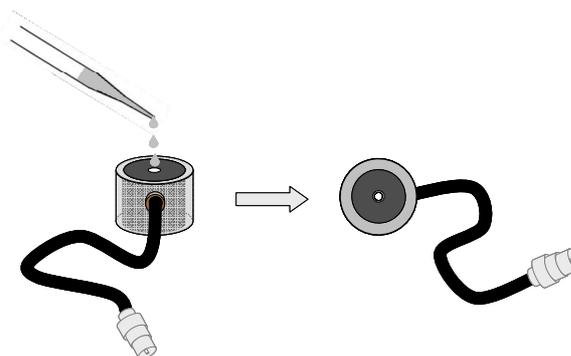
membrana sensora. Este ciclo de gotejamento da membrana sensora/evaporação do THF foi repetido tantas vezes necessário até total preenchimento da cavidade do corpo do eletrodo (Figura 4.1 - 5). A completa secagem da membrana fez-se ao ar, mantendo os eletrodos numa posição vertical, durante um período de tempo de, aproximadamente, 12 horas. Antes da sua utilização e com o objetivo de hidratar a membrana sensora, os eletrodos foram imersos numa solução de oxitetraciclina, com concentração igual a  $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ .



**Figura 4.1 – 5.** Aplicação da solução de membrana sensora sobre a superfície condutora dos corpos de configuração convencional.

Para os eletrodos de configuração tubular, a solução da membrana sensora foi depositada, gota a gota, no orifício longitudinal do corpo do módulo tubular, ao longo do qual se distribuía por escoamento (Figura 4.1 - 6).

Tal como nos eletrodos de configuração convencional, somente após a total evaporação do THF, é que se procedia a nova aplicação da membrana sensora. Este procedimento foi repetido o número de vezes necessárias, até a formação de uma fina película de membrana que permitia deixar livre um orifício interno com o diâmetro de aproximadamente 0,8 mm (Figura 4.1 - 6), igual ao diâmetro interno dos tubos utilizados no sistema em fluxo. Após a completa secagem da membrana sensora ao ar, por um período de 12 horas, efetuou-se o seu condicionamento numa solução de oxitetraciclina, de concentração igual a  $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ . Esta solução foi mantida em contato com a membrana sensora, inserindo a unidade tubular construída num sistema em fluxo que incluía uma bomba peristáltica para garantir o escoamento da referida solução.



**Figura 4.1 - 6** Aplicação da solução da membrana, gota a gota, diretamente sobre o orifício central do suporte de resina condutora dos corpos de configuração tubular.

#### 4.1.2.3 Recuperação do Corpo dos Eletrodos

Tanto para os métodos de configuração convencional quanto para os de configuração tubular, sempre que a resposta dos eletrodos tornou-se deficiente, os eletrodos foram recuperados para que este fosse reutilizado na construção de outras unidades. Para isso, a membrana presente no suporte do condutor foi removida.

Nos eletrodos de configuração convencional, a membrana plástica foi removida manualmente. Para garantir a sua remoção completa, retirou-se uma camada fina de suporte condutor, com o auxílio de um objeto cortante, até o aparecimento de uma superfície externa lisa e brilhante. O suporte condutor, ausente de qualquer vestígio de membrana, foi então lavado com THF.

Para a remoção da membrana dos eletrodos de configuração tubular fez-se passar várias vezes uma broca de 1,3 mm de diâmetro através do orifício central. Posteriormente, lavou-se o orifício com THF para garantir a remoção de qualquer resíduo de membrana. Para este tipo de detectores, a sua recuperação tornou-se limitada pela dimensão do orifício central.

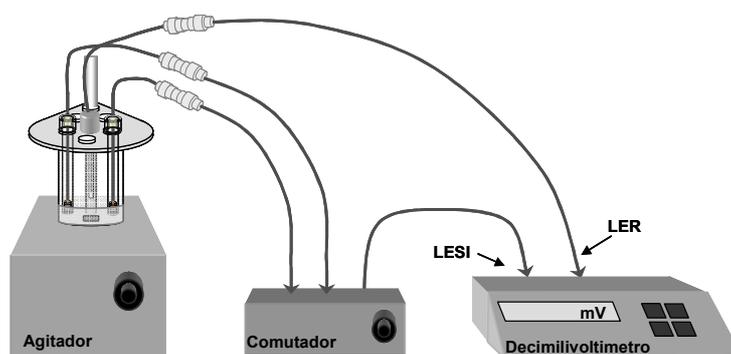
### 4.1.3 Montagem Experimental e Metodologia de Caracterização dos Eletrodos Íon-Seletoivos

Visando determinar as características de funcionamento dos ISEs seguiu-se as normas e recomendações de reconhecimento e aceitação global descritas na IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry* (BUCK; COSOFRET, 1993).

A calibração das unidades potenciométricas construídas, usando eletrodos de configuração convencional, foi realizada através da imersão destes numa solução de força

iônica ajustada e concentração conhecida na espécie a determinar a 25 °C. Conjuntamente com um eletrodo de referência de dupla junção Ag/AgCl (Orion 90-02-00) registrou-se a diferença de potencial verificada entre o potencial do eletrodo seletivo e o potencial do eletrodo de referência, para cada concentração.

As diferenças de potencial entre o eletrodo íon-seletivo e o eletrodo de referência foram medidas com um voltímetro da marca Precision Digital pH Meter modelo OP-208/1 (sensibilidade  $\pm 0,1$  mV). Quando os procedimentos experimentais decorriam em condições estacionárias, e para que fosse possível a leitura simultânea de vários eletrodos indicadores e de referência, acoplou-se um comutador de eletrodos construído de acordo com o descrito por BARROS *et al.* (1983). Para uma agitação constante das soluções em estudo utilizou-se um agitador magnético da Fanem Mod. 258. A montagem utilizada para aquisição da resposta analítica do eletrodo íon-seletivo está representada na Figura 4.1 – 7.



**Figura 4.1 – 7.** Sistema utilizado para análise da oxitetraciclina com os eletrodos em condições estacionárias. Onde: LESI é a ligação dos eletrodos íon-seletivos e LER é a ligação do eletrodo de referência.

Foi utilizada uma solução ajustadora da força iônica (glicina + HCl,  $I = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ) em todas as soluções para minimizar o efeito da variação da força iônica ao longo da calibração, assim como na determinação das amostras reais.

O protocolo desenvolvido para traçar a curva analítica das unidades de configuração convencional foi baseado num método recomendado pela IUPAC, designado de “Liter Beaker Method” (BUCK, COSOFRET, 1993):

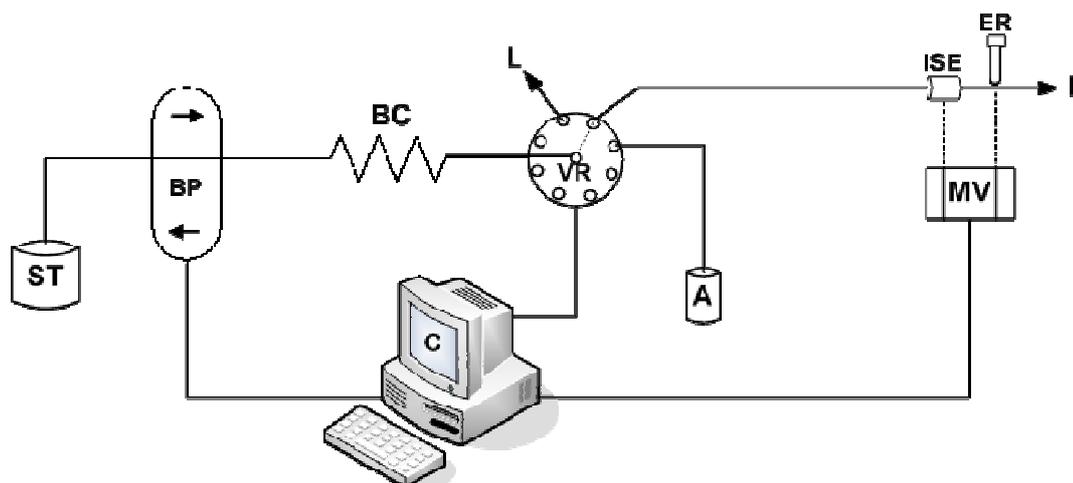
- 1 - Lavagem dos eletrodos com água desionizada e respectiva secagem ao ar;

2 - Adaptação dessas unidades e do ER a suporte apropriado e inserção das respectivas membranas sensoras num recipiente com volume de 20 mL de solução a agitação constante. Esta solução foi constituída por água desionizada ou ajustador de força iônica /pH.

3 - Adição de volumes crescentes de solução padrão. O solvente utilizado na preparação desta solução de OTC em solução ajustadora foi água desionizada ou efluente doméstico.

4 - Leitura do sinal analítico para cada concentração. O potencial da célula foi considerado estável quando não se verificou variações superiores a  $\pm 0,1$  mV no voltímetro.

O procedimento experimental de calibração dos eletrodos em condições de fluxo foi efetuado conforme mostrado na Figura 4.1 – 8, onde ST: solução transportadora para ajuste de pH e força iônica; BP: bomba peristáltica; BC: bobina coletora; VR: válvula rotatória; A: amostra ou soluções padrão; ISE: eletrodo íon-seletivo; ER: eletrodo de referência; mV: voltímetro; L: descarte; C: computador.



**Figura 4.1 – 8.** Montagem utilizada para calibração dos eletrodos em fluxo.

A solução transportadora (ST) utilizada no sistema foi a mesma solução de ajuste de força iônica/pH (glicina + HCl,  $I = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ) escolhida para a avaliação dos eletrodos em condições estacionárias. A ausência desta solução conduzia à instabilidade do potencial da célula eletroanalítica e, conseqüentemente, a valores de sinal analítico de baixa repetibilidade (VAN STADEN, 1986). A propulsão da solução através do sistema, foi efetuada por uma bomba peristáltica (BP), Gilson, modelo Minipuls 3, provida de tubos de propulsão, em PVC com 1,30 mm de diâmetro interno. Os demais tubos foram tubos Teflon<sup>®</sup> (PTFE) com diâmetro interno igual a 0,8 mm.

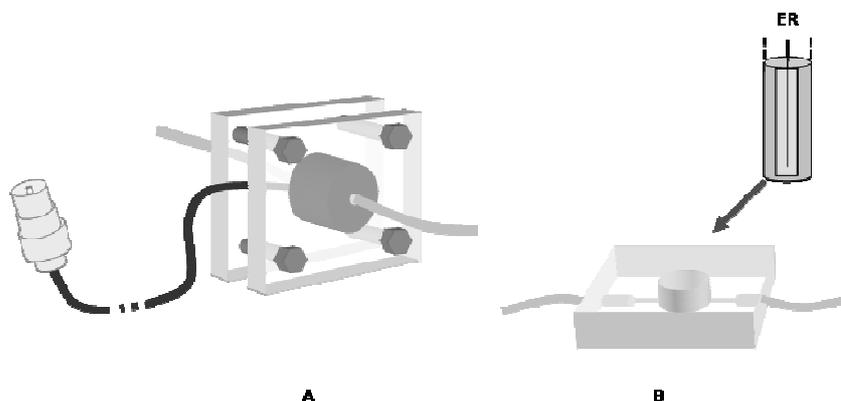
O comprimento da bobina coletora (BC) foi avaliado experimentalmente de modo a garantir que a aspiração das soluções de amostras não atingisse o dispositivo de propulsão.

A válvula rotatória modelo Vici (Valco Instruments), foi constituída por 8 portas laterais. A seleção de cada uma destas portas permitia estabelecer o contato com a porta central possibilitando assim a injeção de soluções padrão, de amostras e de solução transportadora ou a realização da limpeza do sistema. O controle das mesmas foi feito por intermédio de um “software” computacional escrito em linguagem Quick Basic 4.5 através de interfaces PCL-711S da American Advantech.

Foram feitos dispositivos de aterramento ao longo do sistema para evitar o ruído nos sinais. O comprimento do tubo que ligava a válvula rotatória com os eletrodos foi de 20 cm.

Após aspiração, as soluções foram enviadas para o detector potenciométrico, constituído pelo eletrodo íon-seletivo (ISE) e pelo eletrodo de referência (ER). Esta célula potenciométrica estava ligada a um voltímetro (mV), que registrou as diferenças de potencial indicadas pelo sistema de detecção, e cujo sinal foi registrado pelo computador (C) para aquisição dos dados através do programa Delph 6.0.

O ISEs e o ER foram inseridos no sistema em fluxo com auxílio de adaptadores em Perspex<sup>®</sup>, propostos por ALEGRET *et al.* (1987) semelhantes aos apresentados na Figura 4.1 – 9.



**Figura 4.1 - 9.** Módulos de suporte em Perspex<sup>®</sup> utilizados para adaptar os ISEs ao sistema de fluxo. Onde: ER - eletrodo de referência; A - adaptação do eletrodo tubular e B - adaptação do eletrodo de referência.

A colocação do eletrodo de referência no seu respectivo suporte foi efetuada sobre pressão, para evitar a formação de bolhas de ar na superfície do eletrodo e conseqüentemente ruído elétrico. O posicionamento na montagem do sistema foi feito em linha, imediatamente

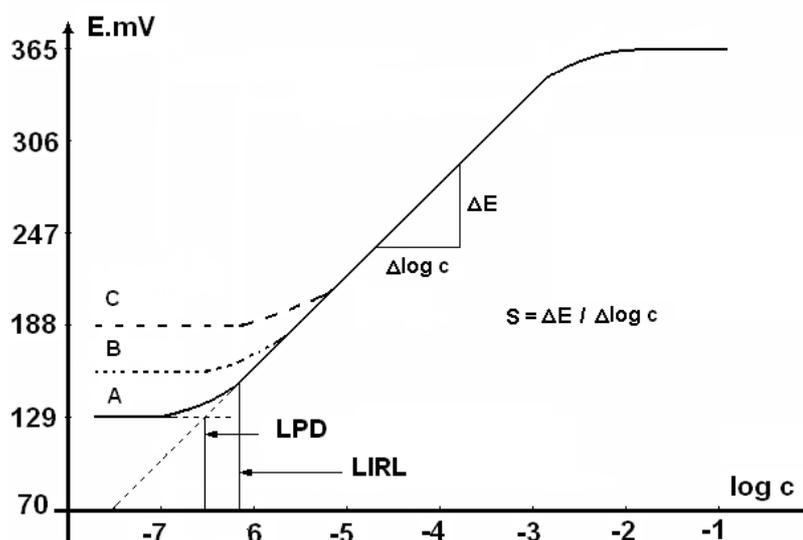
após o eletrodo íon-seletivo, evitando a contaminação da membrana sensora do ISE pelo eletrólito do eletrodo de referência.

A calibração dos eletrodos inseridos no sistema em fluxo foi precedida pelo estudo das variáveis hidrodinâmicas do sistema que poderiam condicionar a dispersão física da amostra no interior da montagem. Os parâmetros foram otimizados de forma a garantir que a intensidade dos sinais analíticos fosse independente da velocidade do fluxo (vazão) e dos volumes injetados.

O sinal eletroanalítico correspondente às soluções foi lido no voltímetro, sendo registrado o sinal transiente correspondente em um computador a ele conectado, utilizando o programa Delph 6.0 com o auxílio do Excel 7.0. A média da intensidade dos sinais obtidos por injeção repetida de cada uma das soluções foi utilizada para traçar a curva analítica.

#### 4.1.3.1 Parâmetros da Curva Analítica

Os parâmetros da curva de calibração foram determinados segundo os critérios estabelecidos pela IUPAC (BUCK; LINDER, 1994). A Figura 4.1 – 10 apresenta uma curva de calibração de um eletrodo íon-seletivo.



**Figura 4.1 - 10.** Curva analítica de um eletrodo íon-seletivo. LPD determina o Limite Prático de Detecção; LIRL o Limite Inferior de Resposta Linear; e S o declive da calibração do eletrodo. O LPD aumenta com a presença de interferentes (A: sem interferentes; B: baixo nível de interferentes; C: alto nível de interferentes). Fonte: PUNGOR (1992).

O Limite Prático de Detecção (LPD) foi calculado a partir do ponto de intersecção das retas obtidas por extrapolação das partes lineares da curva analítica. O Limite Inferior de Resposta Linear (LIRL) foi estabelecido a partir do menor valor de concentração da oxitetraclina a partir do qual se verificou desvio à resposta linear. O Declive (S) corresponde à diferença de potencial observada ( $\Delta E$ ) para um determinado intervalo de concentração da oxitetraclina ( $\Delta \log c$ ) e foi expresso em mV por década de concentração ( $\text{mV década}^{-1}$ ).

Os parâmetros em fluxo contínuo foram determinados a partir de 15 injeções consecutivas de OTC ( $1,0 \times 10^{-6}$  a  $1,0 \times 10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup>), comutadamente a 3 eletrodos em quintuplicata, obtendo-se a média e o desvio padrão das medidas. Nas calibrações em fluxo sequencial, determinou-se a altura do sinal analítico para 3 injeções repetidas de soluções de mesma concentração, calculando-se a média e o desvio padrão dos sinais analíticos.

A repetibilidade dos sinais analíticos foi igualmente estudada para avaliar a estabilidade do eletrodo. Para isso, procederam-se calibrações consecutivas dos eletrodos, observando-se o potencial fornecido pelas unidades construídas.

#### 4.1.3.2 Avaliação da Seletividade dos Eletrodos

Dentre os diferentes métodos propostos pela IUPAC (UMEZAWA *et al.*, 1995) para determinar os coeficientes de seletividade (do inglês, Matched Potential Method), foi utilizado o método das soluções separadas.

A determinação dos valores de  $K_{A,B}^{\text{pot}}$  foi efetuada medindo o potencial registrado do ISE quando imerso em solução de OTC (A) e em solução interferente (B), de igual atividade (concentração). A Equação 2 apresenta a fórmula utilizada no cálculo do coeficiente de seletividade expresso em  $\log K_{A,B}^{\text{pot}}$  (GUILBAULT, 1981).

$$\log K_{A,B}^{\text{pot}} = \frac{(E_B - E_A)z_A F}{2.303RT} + \left(1 - \frac{z_A}{z_B}\right) \log a_A \quad (\text{Eq. 2})$$

#### 4.1.3.3 Estudo da Influência do pH nos Valores de Potencial dos Eletrodos

Considerando que os valores de pH das soluções alteram o grau de dissociação das espécies em solução podendo igualmente influenciar a seletividade do eletrodo procedeu-se à avaliação da influência do pH na resposta potenciométrica das unidades construídas através

do diagrama de Reilley que representou uma variação dos valores de  $\Delta E$  (mV), fornecidos pelo eletrodo íon seletivo a oxitetraciclina, em função dos seus valores de pH. Para tal, foram preparadas soluções de oxitetraciclina separadas por uma década ( $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> e  $1 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>) com força iônica ajustada ( $I = 0,1$  mol L<sup>-1</sup>). Estas soluções foram mantidas inicialmente a um pH próximo de 2, seguindo-se um aumento até cerca de pH 12. As variações de pH foram efetuadas adicionando solução concentrada de ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e base forte (NaOH) a um volume de solução igual a 200 mL, de forma a não alterar significativamente a concentração da oxitetraciclina. A homogeneização da solução foi garantida por um agitador magnético.

As variações de pH foram medidas por meio de um medidor de pH contendo eletrodo de vidro simples previamente calibrado e a solução de ácido e base adicionada foram selecionadas de acordo com as características de seletividade do ISE à oxitetraciclina.

#### *4.1.3.4 Tempo de Resposta dos Eletrodos*

O tempo de resposta dos eletrodos foi definido como o intervalo de tempo em que o ISE e o ER foram mergulhados na solução de OTC e o instante em que o valor de potencial não variasse mais do que  $\pm 0,1$  mV. Esta medida foi realizada utilizando um cronômetro ao longo de um período 10 a 15 s, para uma dada variação de concentração.

Para os detectores potenciométricos avaliados nos sistemas em fluxo, o tempo de resposta foi substituído por frequência de amostragem, uma vez que a sua resposta também depende das condições de fluxo. Os valores de frequência de amostragem correspondiam ao valor médio obtido para soluções padrão e/ou amostra que podiam ser avaliadas ao longo de uma hora, empregando duas unidades diferentes sujeitas a condicionamento antes e depois de cada ensaio.

#### *4.1.3.5 Tempo de Vida dos Eletrodos*

Para avaliar o tempo de vida dos eletrodos foram traçadas repetidas curvas analíticas, ao longo do tempo, no intervalo de concentração correspondente à faixa de resposta linear do eletrodo. Determinaram-se os correspondentes valores de declive, coeficiente de regressão linear e estabilidade dos potenciais dos eletrodos.

Os eletrodos foram desconsideradas quando havia decréscimo do declive da reta de calibração, aumento do tempo de resposta ou do limite de resposta linear e da estabilidade dos potenciais (variação superior a 2 mV).

#### **4.1.4 Desenvolvimento e Análise em Sistemas SIA**

A otimização foi realizada utilizando o método univariado. Numa primeira fase fixou-se a vazão de bombeamento durante um tempo determinado e fez-se variar o volume de amostra injetado num intervalo de valores definidos. Após a seleção do volume de amostra, foi ajustada a vazão de bombeamento, de forma a escolher aquela que permitia diminuição do sinal analítico à linha de base, no mais curto período de tempo, sem que se alterassem os parâmetros anteriormente estudados: linearidade, sensibilidade e condições de mistura.

Quando as condições hidrodinâmicas ótimas foram determinadas, foi avaliado o comportamento dos eletrodos no sistema em fluxo através das curvas analíticas. Numa primeira fase, foram preparadas soluções de oxitetraciclina nas mesmas concentrações, que se encontravam dentro do intervalo de linearidade registrado para os eletrodos em condições estacionárias. As soluções foram aspiradas a partir de uma das portas da válvula rotatória para o reator e efetuou-se o seu bombeamento para o detector, por ativação da porta à qual este estava ligado. Adotou-se o mesmo procedimento para os demais padrões de OTC, por ordem crescente das suas concentrações.

#### **4.1.5 Análise Potenciométrica das Amostras**

Após otimizar o sistema em fluxo foi realizado a análise de amostras reais. As amostras comerciais de Terramicina<sup>®</sup> comprimido (500 mg de OTC.HCl) e Terramicina<sup>®</sup> intra-muscular (50 mg.mL<sup>-1</sup> de OTC.HCl) foram obtidas em farmácias localizadas na cidade do Recife. Em todas as situações, uma quantidade de amostra foi diluída para uma concentração final que se previa estar incluída no intervalo de concentrações para o qual o ISE apresentou uma resposta linear ( $2 \times 10^{-5} - 10^{-2}$ ).

A determinação da concentração de uma amostra foi imediatamente precedida da calibração do eletrodo, em condições de ajuste simultâneo de pH e força iônica. Para que as concentrações das amostras estivessem no intervalo de calibração definido, foi necessário realizar a sua diluição. A partir do valor de potencial obtido determinou-se a concentração da oxitetraciclina pela equação da reta.

Todos os resultados obtidos neste procedimento foram comparados com um método oficial (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE).

#### *4.1.5.1 Preparação das Amostras*

Para a amostra sólida pesou-se uma quantidade decorrente da pulverização e homogeneização de, pelo menos, 5 comprimidos, para futura dissolução. Esta mistura foi colocada durante 15 minutos em banho de ultra-som para garantir a total solubilização da amostra. O conteúdo da formulação líquida foi homogeneizado, em seguida, preparado por medição de um determinado volume e posterior diluição.

As soluções de padrões e amostras de oxitetraciclina analisadas tiveram sua força iônica/pH ajustados com água desionizada e efluente doméstico, respectivamente. Sendo este último, submetido à ajuste de pH 2,0 com ácido clorídrico e filtração em membrana comum, com o objetivo de eliminar os sólidos suspensos. Antes da injeção no CLAE as amostras foram filtradas com membrana durapore de 0,22  $\mu\text{m}$  da Millex.

#### *4.1.5.2 Ensaios para a Avaliação dos Eletrodos Íon-Seleto*

Para avaliar a exatidão dos resultados analíticos obtidos no procedimento proposto efetuou-se a comparação desses valores com os fornecidos pelo método referenciado (RUELA, 2005).

Entre as várias técnicas separativas, a mais frequentemente referida na literatura é, sem dúvida, a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência utilizando um sistema cromatográfico da Agilent 1100. Este sistema foi composto por um detector DAD-UV equipado com coluna C18 Phenomenex (5 $\mu\text{m}$ , 250 x 4,60 mm) e autoinjeter com loop de 50  $\mu\text{L}$ , com comprimento de onda de 365 nm e tempo de corrida de 11 minutos a 1 mL  $\text{min}^{-1}$ . Os resultados foram processados através do software Agilent Chemstation 2002 para a aquisição dos dados.

As amostras para análise cromatográfica foram preparadas em ácido oxálico 0,01 mol  $\text{L}^{-1}$  a pH 4,0 ajustado com NaOH 0,1 mol  $\text{L}^{-1}$ . As soluções utilizadas em sua fase móvel foi ácido oxálico dihidratado grau ACS (Merck), acetonitrila e metanol grau CLAE (J.T. Baker), nas proporções 71:16:13 (% v/v/v), respectivamente.

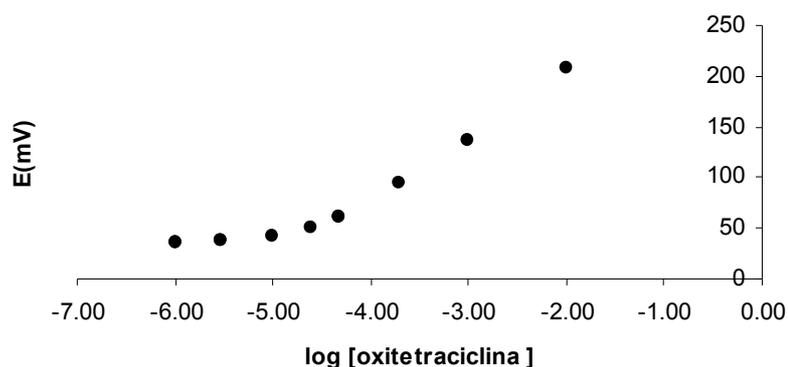
A precisão analítica das amostras foi determinada por injeções sucessivas (n=15), de amostras para cada concentração conhecida, dentro do intervalo de concentração da análise. A concentração correspondente ao sinal analítico medido foi calculada pela equação da reta da respectiva curva analítica e a partir desse valor o desvio padrão relativo também foi calculado.

## 4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.2.1 Comportamento dos Eletrodos

A solução transportadora teve a função de promover o contato das soluções entre o eletrodo indicador e o de referência, e simultaneamente funcionar como ajustador de força iônica. Foi também igualmente utilizada para avaliar a influência do pH na extensão da reação de complexação. O ajustador de força iônica, com  $I = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , foi uma solução tampão de glicina (Vetec). Esta permitia manter a solução em pH 2,0 para as condições adequadas de funcionamento do eletrodo (MIRNA, 1960).

A otimização das análises foi realizada a partir da solução padrão da concentração mais adequada para o desenvolvimento da reação de complexação da oxitetraclina, como mostra na Figura 4.2 - 1. A solução foi avaliada num intervalo de concentrações entre  $1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  e  $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ , obtendo um coeficiente de correlação de 0,998.



**Figura 4.2 - 1.** Variação do sinal analítico (potencial) com a variação do logaritmo da concentração de oxitetraclina.

Os valores médios do sinal analítico foram calculados a partir de 5 medidas em triplicata ( $n=15$ ). A partir das mesmas curvas analíticas foi ainda possível estimar o tempo de resposta e o tempo de vida dos eletrodos.

A Tabela 4.2 - 1 mostra a performance geral dos resultados para cada tipo de eletrodo construído.

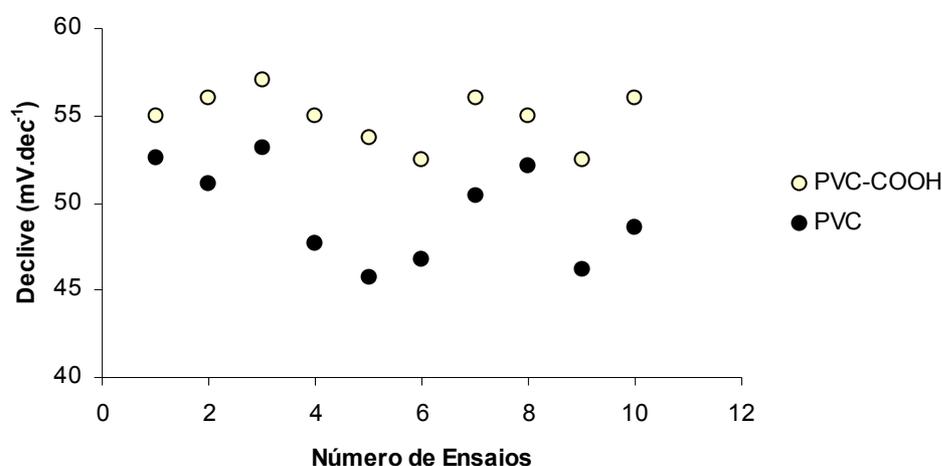
**Tabela 4.2 - 1.** Características gerais dos eletrodos tipos A, B e C sensíveis a oxitetraclina.

Características	TIPOS DE ELETRODOS		
	A	B	C
LIRL (mol.L <sup>-1</sup> )	(4,3±0,2) x 10 <sup>-5</sup>	(2,4±0,1) x 10 <sup>-5</sup>	(1,7±0,0) x 10 <sup>-4</sup>
LPD (mol.L <sup>-1</sup> )	(2,0±0,3) x 10 <sup>-5</sup>	(2,0±0,2) x 10 <sup>-5</sup>	(1,2±0,0) x 10 <sup>-5</sup>
Declive (mV.dec <sup>-1</sup> )	50,5±1,4	54,9±1,5	28,0±2,6
R <sup>2</sup>	0,9995	0,9991	0,9993
Reprodutibilidade (mV.dia <sup>-1</sup> )	4	4	5
Tempo de resposta (s)	<15	<15	<15
Tempo de vida (meses)	±6	±6	±6

Os eletrodos comportaram-se de maneira diferente no que se refere ao limite inferior de resposta linear (LIRL) e limite prático de detecção (LPD). Verificou-se que o dibutil ftalato utilizado como solvente mediador contribuiu para a melhoria da resposta do eletrodo, especialmente no declive. Tal comportamento sugere que o complexo formado seja favorecido pelas interações hidrofóbicas, entre a OTC e a β-CD, do que em meios polares (HEDGES, 1998).

Dadas as características de funcionamento, a membrana do tipo B foi escolhida para a construção dos eletrodos seletivos a OTC.HCl, por apresentar uma maior sensibilidade em relação às demais.

A matriz polimérica fornece estabilidade mecânica à membrana (RADOMSKA *et al.*, 2008). Esta deve ser inerte e não ter interação química com o íon em análise. Com o objetivo de aumentar a performance dos resultados anteriormente descritos fez-se um estudo para determinar a melhor matriz polimérica para os ISEs construídos como sendo aquela que apresenta uma maior estabilidade (Figura 4.2 - 2).



**Figura 4.2 - 2.** Avaliação da estabilidade da matriz imobilizadora.

Para os ensaios realizados, o PVC-COOH mostrou ser a melhor matriz imobilizadora para composição das membranas, visto que alcança maiores declives e conseqüentemente maior sensibilidade e melhor reprodutibilidade do sinal analítico.

#### 4.2.2 Efeito do pH

O patamar operacional de pH foi definido a partir do intervalo de valores nos quais uma alteração do pH não causou uma variação significativa na diferença de potencial registrada pela célula potenciométrica.

O Diagrama de Reilley (Figura 4.2 - 3) foi traçado, com uma média de 3 ensaios para cada concentração. Verificou-se que a determinação da oxitetraciclina foi favorecida em meio ácido, por ocorrer a precipitação do OTC.HCl, sob a forma de óxidos e hidróxidos, para valores de pH superiores a 6,0.

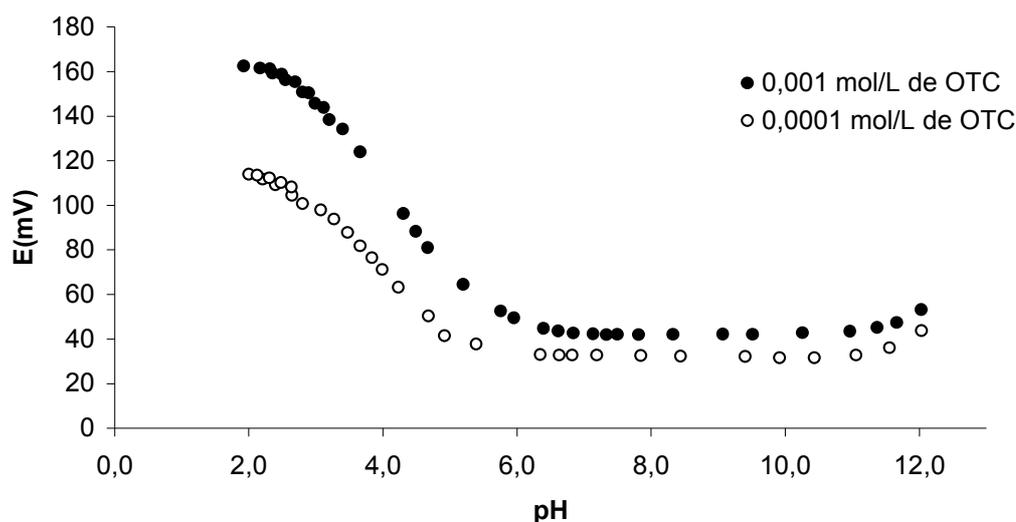


Figura 4.2 - 3. Diagrama de Reilley.

Foram observados melhores resultados na magnitude do sinal analítico para pH 2,0. A escolha de um meio ácido foi ainda justificada pela maior solubilidade da OTC neste meio, e para se prevenir a ocorrência de reações de precipitação dentro do sistema, o que poderia causar a obstrução nos canais de ligação.

O resultado corrobora com a literatura, visto que COUTO *et al.* (1998) avaliou a influência do pH sobre a sensibilidade do sinal analítico dentro de um intervalo de 1,0-9,7

unidades. A melhor resposta foi encontrada em um pH igual a 2 para tetraciclina, oxitetraciclina e clortetraciclina.

#### 4.2.3 Seletividade dos Eletrodos

Para o ajuste da força iônica das soluções utilizou-se vários eletrólitos a fim de selecionar aquele que apresentasse menor interferência.

A Figura 4.2 - 4 apresenta a influência de algumas espécies iônicas no comportamento dos ISEs através da determinação dos coeficientes de seletividade potenciométrica ( $K^{pot}$ ) pelo método das soluções separadas.

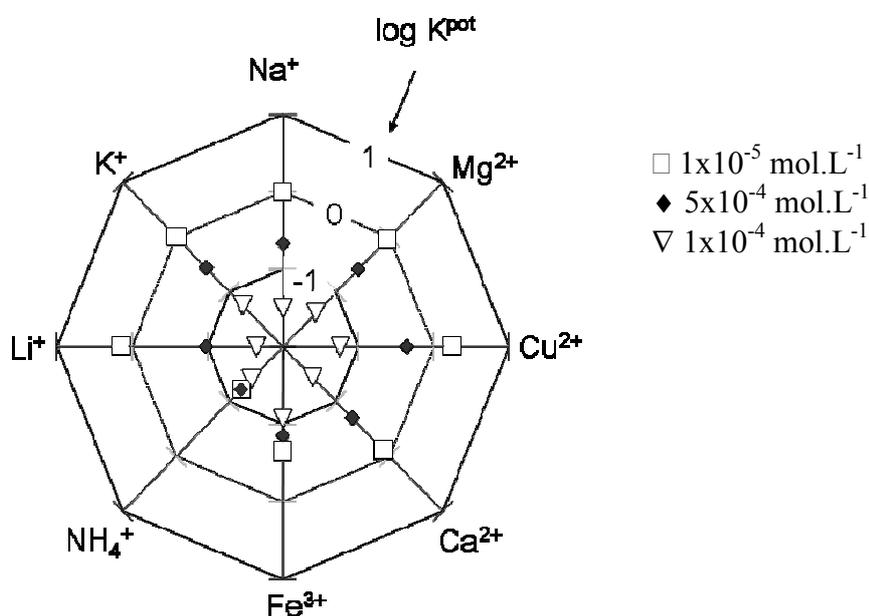


Figura 4.2 - 4. Diagrama dos  $K_{A,B}^{pot}$  em diferentes concentrações de OTC.

Os valores  $\log K^{pot}$  variaram de  $0,25 \pm 0,04$  a  $-1,65 \pm 0,07$  para as concentrações estudadas. Estes baixos valores representam, portanto, que o eletrodo em questão é seletivo e os interferentes testados não causaram variação no sinal. Estas características de seletividade, associadas às boas características de funcionamento anteriormente registradas, contribuíram para a sua aplicação posterior na análise de formulações farmacêuticas contendo OTC.

GORETI, MONTENEGRO (2001) realizaram um estudo do efeito de interferência de diversas espécies catiônicas, tais como potássio, sódio, cálcio, magnésio, zinco, baseado no método das soluções separadas. Os valores  $\log K^{pot}$  variaram de -1,8 a -4,2 para uma

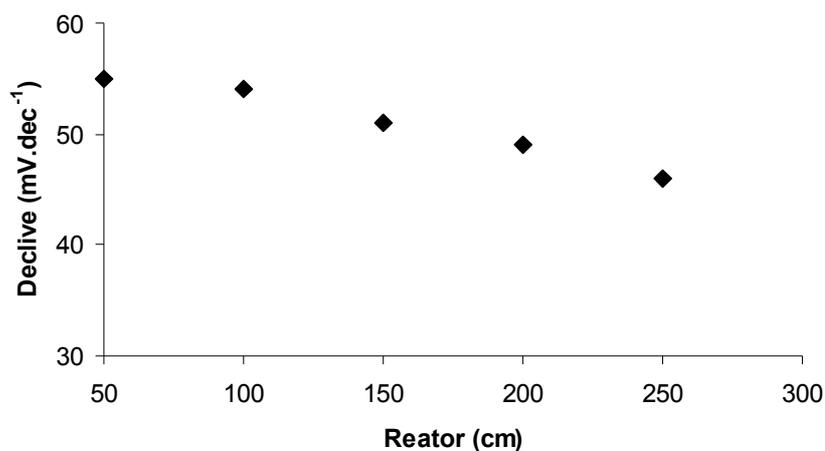
concentração igual a  $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . A orden decrescente de interferência foi de zinco < magnésio, cálcio < sódio < potássio.

#### 4.2.4 Avaliação do Sistema SIA

Depois de definidos os parâmetros químicos do sistema, otimizou-se o volume de injeção, o comprimento do reator e as vazões, determinando-se a sua influência na amplitude do sinal transiente do detector potenciométrico.

O volume das soluções de amostra foi selecionado considerando a linearidade da curva de calibração, a sensibilidade do eletrodo e, as condições de mistura das soluções em fluxo. Volumes pequenos não foram suficientes para que o contato com a membrana fornecesse um sinal estável correspondente ao que se obteria se as unidades funcionassem em estado estacionário. Por outro lado elevados volumes aumentavam os consumos de soluções de amostra e reagentes e o intervalo de tempo necessário para realizar a análise. O volume de mistura da amostra no sistema foi avaliado pela magnitude dos sinais obtidos e pela estabilidade da linha de base. Desta forma, optou-se por um volume de injeção de 867  $\mu\text{L}$ , valor este que permitia obter sensibilidade e reprodutibilidade analítica.

O comprimento da bobina coletora (holding coil) foi avaliado de forma que a sua dimensão garantisse um tempo de permanência da solução de OTC e da solução transportadora que permitisse uma mistura completa, sem, no entanto comprometer a frequência de amostragem. O estudo representado na Figura 4.2 - 5 foi efetuado para comprimentos variáveis de 50, 100, 150, 200 e 250 cm.



**Figura 4.2 - 5.** Variação da sensibilidade do sistema de detecção com dimensões de reator diferentes.

Verificou-se que comprimentos superiores a 100 cm conduziam a um decréscimo da sensibilidade analítica com redução da frequência de amostragem devido a uma grande dispersão da amostra no sistema. O valor de 100 cm foi suficiente para um bom desenvolvimento da reação de complexação, resultando numa boa estabilização da linha de base, permitindo obter uma boa reprodutibilidade dos sinais analíticos e com um bom ritmo de amostragem.

Uma vez estabelecidos o volume da solução de amostra e o comprimento da bobina coletora foi estudado a influência da vazão na magnitude do sinal analítico. Para valores de vazão iguais a 4,5; 5,2; 5,9 e 6,7 mL min<sup>-1</sup>, não se observou alteração significativa na magnitude do sinal analítico. Desta maneira, optou-se pela vazão mais elevada (6,7 mL min<sup>-1</sup>), o qual permitia a obtenção de curvas analíticas com sensibilidade e maior frequência analítica.

A estabilidade do sistema proposto, ao longo de um dia de trabalho, foi avaliada efetuando-se a construção de curvas analíticas num intervalo de aproximadamente 2 horas. Em seguida era realizado o cálculo da variação do potencial para diferentes níveis de concentração de OTC. Obteve-se uma variação inferior a 1,1 mV dia<sup>-1</sup>.

A repetibilidade do sistema SIA foi avaliada efetuando medidas sucessivas (n=15) do potencial da solução padrão de OTC para um valor de concentração central em relação a zona de resposta linear do sistema. O valor do desvio padrão relativo encontrado foi inferior a 0,5%.

A frequência de amostragem foi definida pelo tempo gasto no registro de um número determinado de sinais analíticos. A partir desse valor foi quantificado o número de registros por hora. Foi registrada no sistema de análise por injeção sequencial uma frequência analítica de aproximadamente 51 amostras h<sup>-1</sup>, com um volume de amostra de aproximadamente 6 mL por determinação.

#### **4.2.5 Aplicações Analíticas**

Após o desenvolvimento e otimização do sistema SIA, efetuou-se medidas em triplicata para as soluções padrões de oxitetraciclina.

A avaliação quantitativa dos sinais analíticos obtidos foi realizada através dos resultados do potencial (mV). A Figura 4.2 - 6 mostra o registro dos sinais típicos do eletrodo íon-seleto obtidos no sistema SIA. As letras A, B e C correspondem a soluções de oxitetraciclina em concentrações crescentes.

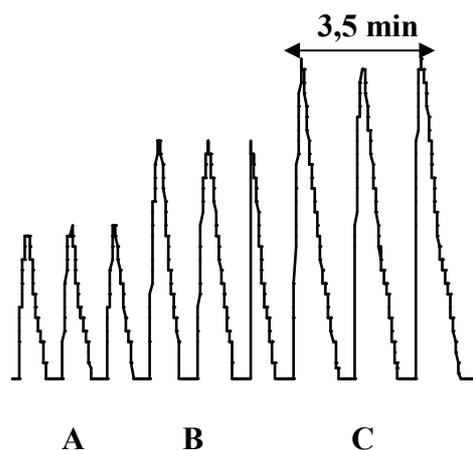


Figura 4.2 - 6. Diagrama correspondente aos sinais obtidos da OTC.

Para comparação da concentração da OTC obtidas no sistema SIA para as amostras de produtos farmacêuticos foi utilizado um sistema cromatográfico (CLAE).

O comprimento de onda de detecção foi definido a partir da varredura em uma solução de OTC em uma faixa de 200 a 500 nm, utilizando um espectrofotômetro UV-Visível (Figura 4.2 - 7).

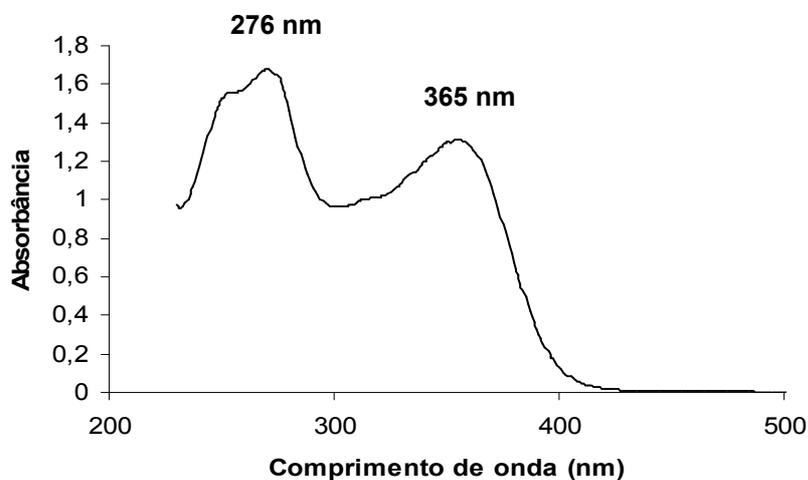
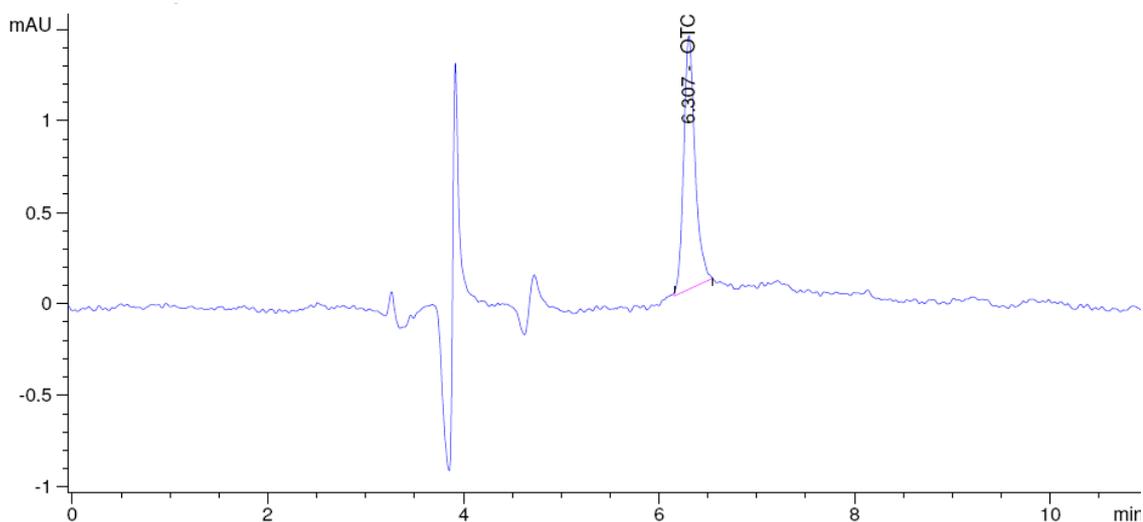


Figura 4.2 - 7. Espectro de absorção de uma solução de oxitetraciclina 50 mg L<sup>-1</sup> em pH=4.

O espectro apresentado na Figura 4.2 - 7 mostra que oxitetraciclina apresenta dois picos de absorção bem definidos, nos comprimentos de onda de 276 e 365 nm. A partir do espectro de absorção da amostra, construíram-se curvas de calibração em dois comprimentos de onda a fim de definir o comprimento de onda que apresentasse resultados mais exatos.

Ao realizar a quantificação de amostras com detecção em 276 nm nenhum pico foi observado uma vez que o ácido oxálico da fase móvel também absorve nesta região, impossibilitando a visualização do pico caracterizado pela elevada linha de base. Assim, os sinais para traçar as curvas de calibração foram obtidos em 365 nm em virtude deste comprimento de onda ter sido obtida melhor linearidade para a faixa de concentração de interesse.

As condições de trabalho estabelecidas no método empregando cromatografia líquida de alta eficiência foram: vazão de  $1\text{ mL min}^{-1}$ , volume de injeção de  $50\mu\text{L}$ , tempo de detecção de 11 minutos, fase móvel constituída por  $0,01\text{ mol L}^{-1}$  ácido oxálico:metanol:acetonitrila (71:16:13) (% v/v/v), respectivamente. Nestas condições o sinal foi obtido em 6,5 minutos (Figura 4.2 - 8) e esta condição foi utilizada para as amostras subseqüentes.



**Figura 4.2 - 8.** Cromatograma do cloridrato de oxitetraciclina.

A partir dos dados da curva de calibração por CLAE com detecção UV-Vis, foi possível calcular o limite de detecção (menor concentração da substância em estudo que pode ser detectada) e o limite de quantificação (menor concentração que pode ser quantificada que foram:  $2,83$  e  $9,03\ \mu\text{g.L}^{-1}$  respectivamente. O coeficiente de correlação linear ( $r^2$ ) para OTC em solução entre  $10$  a  $400\ \mu\text{g.L}^{-1}$  foi de  $0,9999$  estando de acordo com o INMETRO (2003)  $r^2 \geq 0,90$  e a ANVISA (2003)  $r^2 \geq 0,99$ .

A aplicabilidade do sistema SIA para OTC foi realizada em amostras farmacêuticas com matrizes distintas utilizando o eletrodo do tipo B. Os resultados obtidos, representados na Tabela 4.2 - 2 foram comparados com aqueles fornecidos pela análise das mesmas amostras utilizando o método de referência por CLAE. A qualidade dos resultados foi determinada a

partir da porcentagem do erro relativo para todas as amostras. A precisão analítica foi determinada através do cálculo do desvio padrão.

**Tabela 4.2 - 2.** Determinação dos resultados (n=5) da oxitetraciclina em formulações farmacêuticas e amostras ambientais pelo método proposto e o método de referência.

<b>Amostras Farmacêuticas</b>	<b>Método Proposto</b>	<b>HPLC</b>	<b>Erro Relativo (%)</b>
Terramicina <sup>®</sup> Comprimido (500 mg)	505 ± 0,9	499 ± 1	1,2
Terramicina <sup>®</sup> Intra-muscular (50 mg mL <sup>-1</sup> )	51,3 ± 0,5	49,6 ± 0,3	3,4
<b>Amostras ambientais</b>			
Amostra 1	508 ± 2	498 ± 1	2,1
Amostra 2	52 ± 2	49,3 ± 0,8	4,5

De acordo com a Tabela 4.2 – 2 observa-se boa correlação entre os mesmos a qual pode ser confirmada pelos baixos valores do desvio padrão e erro relativo.

Estes resultados são muito expressivos, pois o processo sendo eficiente nessas matrizes pode ser utilizado para a sua detecção, uma vez que a OTC é encontrada principalmente em efluentes de tratamento de esgoto e em águas superficiais (KOLPIN *et al.*, 2002). Esses resultados também são importantes, pois viabiliza economicamente a determinação da oxitetraciclina e ainda facilita a sua execução, tornando a análise mais simples do que um método de referência.

---

---

## **CAPÍTULO 5. Degradação da Oxitetraciclina por Processos Oxidativos Avançados**

---

---

Nesse capítulo será apresentado o estudo da degradação da oxitetraciclina utilizando processos oxidativos avançados por fotólise (UV), peróxido de hidrogênio/UV, Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ ), foto-Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ ) e fotocatalise heterogênea ( $\text{TiO}_2/\text{UV}$ ).

Em seguida, os resultados serão comparados para avaliação da eficiência de cada um desses. Para os processos peróxido de hidrogênio/UV, Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ ), foto-Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ ),  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  foram utilizados planejamentos fatoriais completos  $2^2$ ,  $2^2$  e  $2^3$ , respectivamente.

## 5.1 FOTÓLISE (UV)

### 5.1.1 Parte Experimental

#### 5.1.1.1 Reagentes

A solução aquosa de oxitetraciclina (Sigma) foi preparada com água deionizada de condutividade igual ou inferior a  $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ .

#### 5.1.1.2 Montagem Experimental

Este aparato consiste de um reator anular fotoquímico encamisado, colocado em uma caixa de hermética fechada, com a finalidade de evitar a saída de radiação luminosa do seu interior.

O reator tem um volume líquido de 3,0 L com um tanque externo acoplado de onde eram retiradas as amostras por uma torneira, totalizando um volume total de solução a ser tratada de 4,5 L que eram recirculados a uma vazão de  $4,25 \text{ L min}^{-1}$ .

Os ensaios foram realizados utilizando geradores de radiação UV, a partir de lâmpadas de vapor de mercúrio de média pressão de marca Philips HPLN de 80W, 125W e 250W utilizadas no interior do poço de quartzo, a qual foi posicionada no eixo longitudinal do reator, no interior de uma camisa constituída de quartzo, em que circulava água com a finalidade de resfriar a lâmpada. Foi acoplado às camisas do reator e do poço de quartzo um banho de gelo que mantinha a temperatura do sistema durante a reação entre  $20^\circ\text{C}$  e  $25^\circ\text{C}$ .

O monitoramento da temperatura e do pH do meio reacional foi realizado durante o experimento no tanque de recirculação utilizando o equipamento de medidor de pH da marca Tecnal, modelo TEC-3MP.

A montagem experimental está representada pela Figura 5.1 - 1.



**Figura 5.1 - 1.** Esquema do reator fotoquímico anular.

O procedimento experimental consistiu inicialmente no preenchimento do tanque de recirculação com 4,5 L de solução contendo 25 mg L<sup>-1</sup> de oxitetraciclina. Em seguida a lâmpada foi acionada, e a contagem do tempo de reação foi iniciada. Todos os experimentos tiveram duração de 60 minutos de reação. A amostragem foi realizada em diferentes intervalos de tempo, sendo retiradas alíquotas de 30 mL.

### 5.1.1.3 Determinações Analíticas

#### 5.1.1.3.1 Espectroscopia UV-visível

As medidas de absorvância das soluções e das amostras foram realizadas em um espectrofotômetro UV-visível Aquamate, modelo Thermo Spectronic. As cubetas utilizadas foram de quartzo, com um caminho óptico de 1 cm (Figura 5.1 - 2).



**Figura 5.1 - 2.** Espectrofotômetro UV-Visível (Aquamate - Thermo Spectronic).

O comprimento de onda selecionado foi definido de acordo com o espectro de absorção da oxitetraciclina, como já foi apresentado no Capítulo 4.2.5 (Figura 4.2 – 7).

#### 5.1.1.3.1 Carbono Orgânico Total (COT)

A quantidade de carbono orgânico presente nas amostras antes e após a reação foi determinada com um equipamento analisador de Carbono Orgânico Total (COT), COT Multi 3100, Analyticjena (Figura 5.1 - 3).



**Figura 5.1 - 3.** Analisador de COT (Multi 3100 – Analyticjena).

## 5.1.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1.2.1 Estudo da degradação

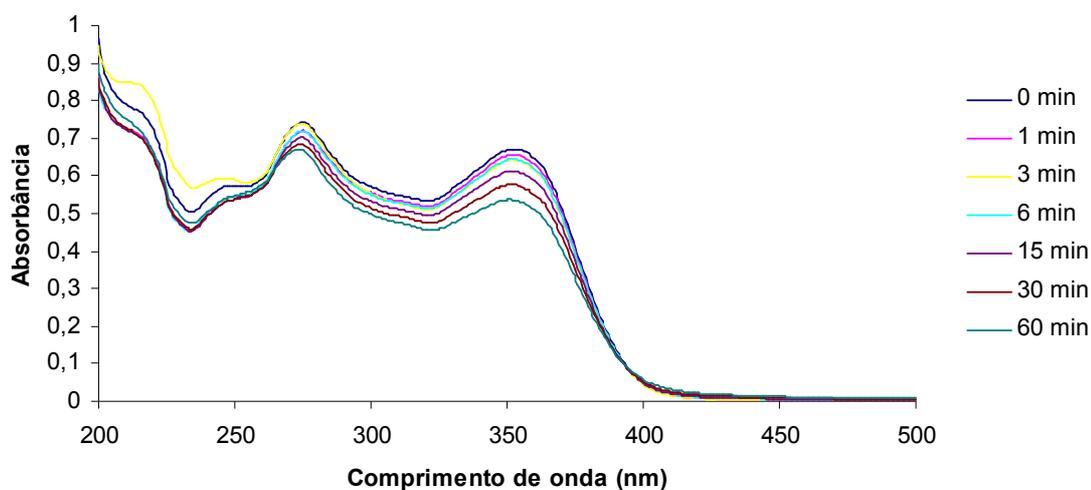
A Tabela 5.1 - 1 apresenta os resultados da degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 1 hora, utilizando lâmpadas com potências diferentes.

**Tabela 5.1 - 1.** Resultados degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 1 hora, utilizando lâmpadas com potências diferentes.

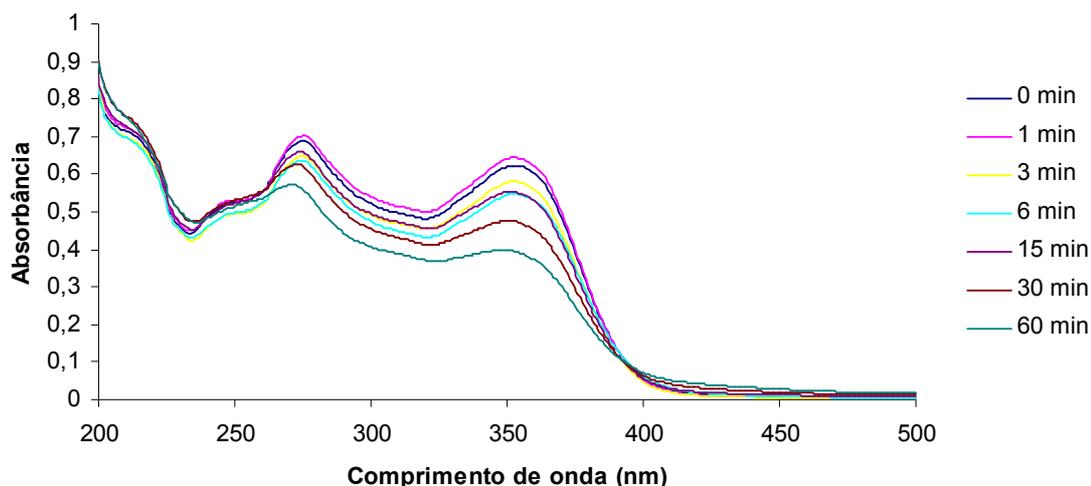
Tempo (min)	DEGRADAÇÃO (%)		
	80W	125W	250W
0	0,0	0,0	0,0
1	10,5	2,0	0,5
3	10,2	8,8	6,8
6	11,2	14,1	13,8
15	15,5	14,1	27,6
30	21,3	26,12	37,7
60	26,4	28,5	54,7

É possível verificar que, para o mesmo intervalo de tempo, a degradação da oxitetraciclina aumenta quanto maior for a potência da lâmpada.

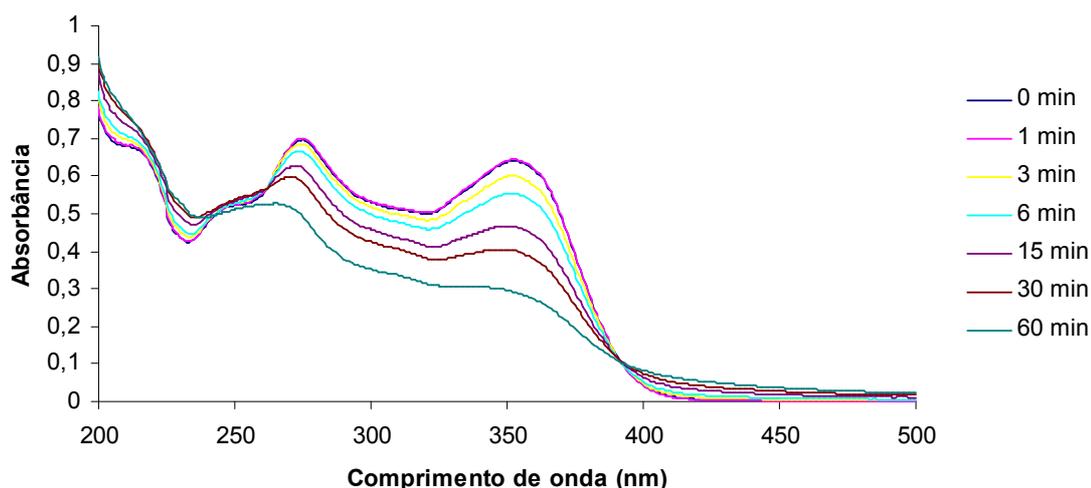
Os espectros de UV-Vis apresentados nas Figuras 5.1 - 4, 5 e 6 ilustram o decréscimo da concentração da oxitetraciclina ao longo do tempo após o processo de fotólise utilizando lâmpadas com potências diferentes.



**Figura 5.1 - 4.** Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 80W de potência.



**Figura 5.1 - 5.** Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 125W de potência.

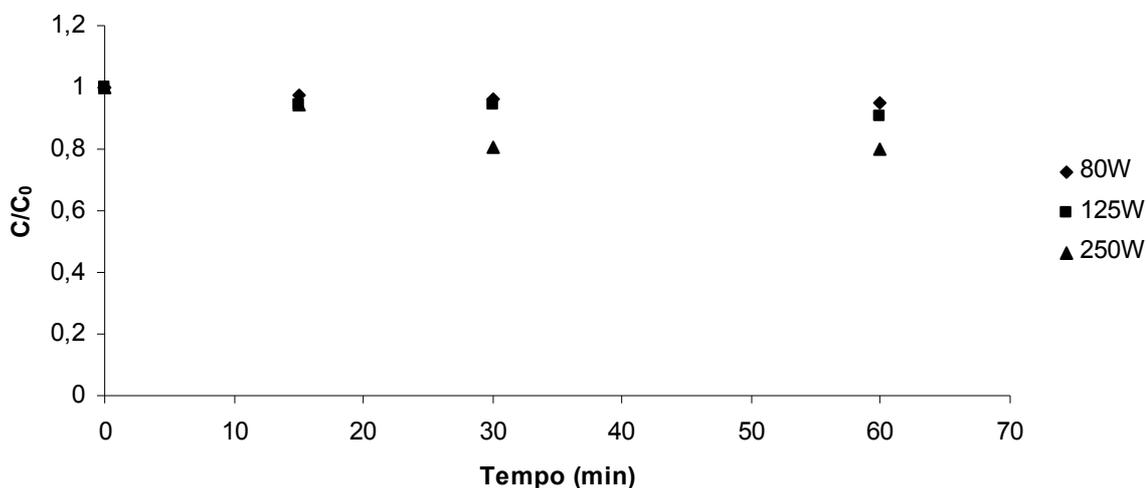


**Figura 5.1 - 6.** Espectro de absorção para a degradação da oxitetraciclina por fotólise oxidativa durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 250W de potência.

Observa-se nos experimentos, que a potência da lâmpada obteve um efeito significativo na resposta dos ensaios. A degradação do fármaco utilizando a lâmpada de maior potência (250W) demonstrou um maior desempenho, atingindo 54,7% de degradação após 60 minutos. O fato da variável potência da lâmpada ter maior influência no estudo de fotólise pode ser decorrente de essa radiação emitir fótons mais energéticos do que as outras potências de lâmpada utilizada (80 e 125W), levando a uma maior formação de radicais hidroxilas, e conseqüentemente fazendo com que a reação ocorra mais rapidamente.

### 5.1.2.2 Redução do COT

A degradação da oxitetraciclina foi avaliada com a análise do COT, cujos comportamentos estão apresentados na Figura 5.1 - 7.



**Figura 5.1 - 7.** Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes condições de potência da lâmpada e de tempo após tratamento por fotólise.

A melhor condição na redução do COT foi com a lâmpada de 250W de potência durante 30 minutos de experimento, atingindo 19,6%. Segundo HAO *et al.* (2000), uma alta remoção do composto indica a ocorrência de uma grande fragmentação da molécula, mas não uma degradação completa.

AVISAR *et al.* (2010) avaliou a degradação da tetraciclina ( $0,001 \text{ mg L}^{-1}$ ) por fotólise, obtendo nos primeiros minutos 54% em pH 5, utilizando luz negra com lâmpada de média pressão. JIAO *et al.* (2008) obteve 90% e 13,5% de degradação da oxitetraciclina ( $10 \text{ mg L}^{-1}$ ) em relação à concentração e COT, respectivamente, após 240 minutos de tratamento.

## 5.2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV

### 5.2.1 Parte Experimental

#### 5.2.1.1 Reagentes

Todas as soluções, inclusive a utilizada no reator, foram preparadas com água deionizada de condutividade igual ou inferior a 0,1  $\mu\text{S cm}^{-1}$ . Para os ensaios experimentais de degradação foram utilizados: oxitetraciclina (Sigma) e peróxido de hidrogênio a 35% (Dinâmica Reagentes Analíticos).

#### 5.2.1.2 Montagem Experimental

O reciclo do aparato experimental em batelada foi doseado com peróxido de hidrogênio de forma contínua através de uma bomba peristáltica Provitec, modelo PM-5900 com vazão de 2 L  $\text{min}^{-1}$ . Após o preenchimento do tanque de recirculação a lâmpada foi acionada, e a contagem do tempo de reação foi iniciada, executando-se, simultaneamente a adição da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Após a retirada das alíquotas nos tempos de 1, 3, 6, 15, 30 e 60 minutos, adicionava-se catalase (enzima bovina) da marca Sigma, e realizada posterior quantificação. Este método se aplica para a remoção do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residual presente nas amostras coletadas, de maneira a interromper a reação, ou seja, que ela continue ocorrendo após coleta das amostras. Cerca de 200  $\mu\text{L}$  de catalase foram adicionados a 10 mL das amostras logo após a sua coleta e ajuste do pH para 7,0.

#### 5.2.1.3 Planejamento Fatorial

Para os experimentos, utilizando o processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV, foram avaliadas 2 variáveis: potência da lâmpada e concentração de peróxido de hidrogênio, conforme Tabela 5.2 – 1 e matriz de planejamento apresentada na Tabela 5.2 – 2.

Tendo em vista a disponibilidade limitadas no que se refere as potências das lâmpadas, o ponto central escolhido foi o nível mais próximo que o teórico (165W).

**Tabela 5.2 - 1.** Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo  $2^2$  para os experimentos  $H_2O_2/UV$ .

VARIÁVEIS	NÍVEIS		
	Inferior (-)	Central (0)	Superior (+)
Potência da Lâmpada (W)	80	125	250
Concentração de $H_2O_2$ ( $mmol L^{-1}$ )	2	4	6

**Tabela 5.2 - 2.** Matriz de planejamento do fatorial completo  $2^2$  para os experimentos  $H_2O_2/UV$ .

ENSAIO	Potência da Lâmpada (W)	Concentração de $H_2O_2$ ( $mmol L^{-1}$ )
1	-	-
2	+	-
3	-	+
4	+	+
5a	0	0
5b	0	0
5c	0	0

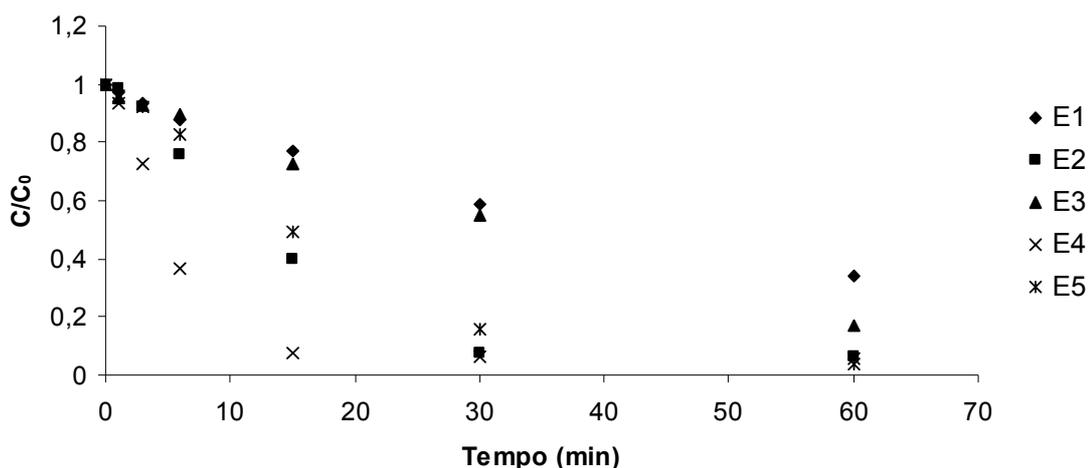
Os experimentos foram realizados durante 60 minutos em ordem aleatória e em duplicata para evitar qualquer distorção estatística, e acrescido de um ponto central em triplicata. Todos os cálculos e análises gráficas foram feitas com o software Statistica 8.0.

A escolha dos níveis dos dois fatores foi baseada em resultados experimentais preliminares obtidos no laboratório.

## 5.2.2 Resultados e Discussão

### 5.2.2.1 Estudo da degradação

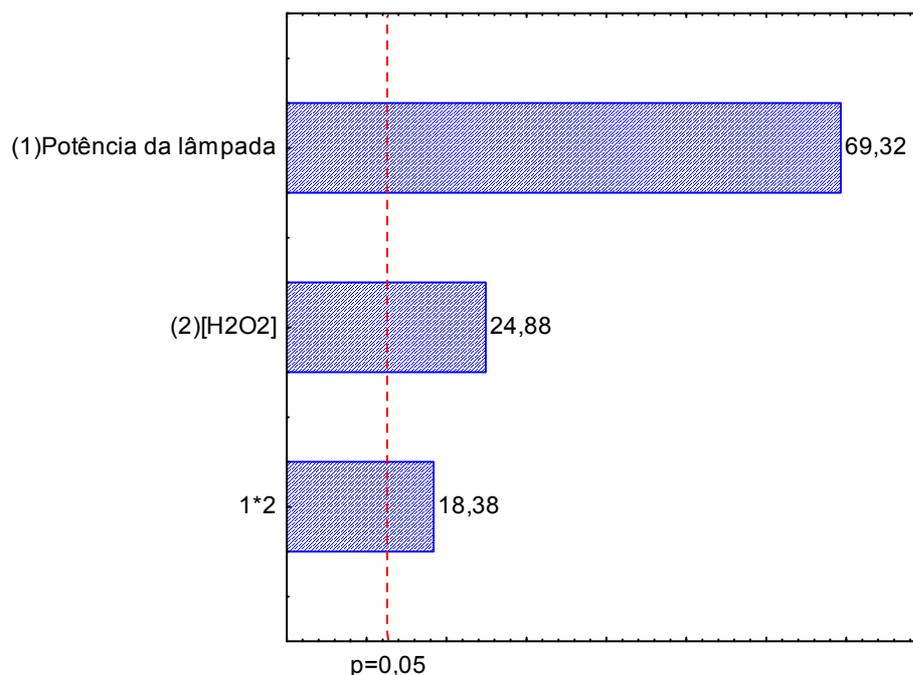
A evolução cinética do processo de degradação da oxitetraciclina foi avaliada através de ensaios contínuos após a reação para cada intervalo de tempo em função das condições experimentais pré-estabelecidas. A Figura 5.2 - 1 apresenta a concentração da oxitetraciclina em função do tempo durante operação do sistema  $H_2O_2/UV$ .



**Figura 5.2 - 1.** Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento 2<sup>2</sup> durante 60 minutos, utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV.

A melhor condição de degradação foi de 92,6%, obtida quando os dois fatores encontram-se nos seus níveis superiores, como ocorre no experimento 4, para o intervalo de 15 minutos de tratamento.

A Figura 5.2 - 2 apresenta através do diagrama de Pareto a influência das variáveis estudadas na degradação da OTC nos primeiros 15 minutos do processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV.



**Figura 5.2 - 2.** Diagrama de Pareto no processo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV para a degradação da oxitetraciclina.

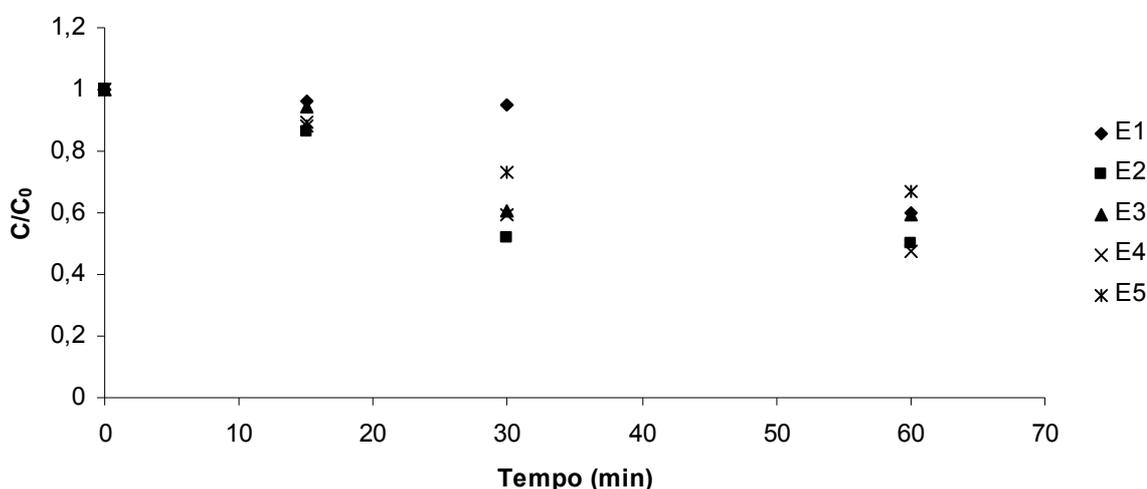
O gráfico de Pareto ilustra as variáveis independentes e seus efeitos sobre o sistema, como também a interação entre eles. Na Figura 5.2 - 2, a linha tracejada representa 95% do intervalo de confiança. Os efeitos que cruzaram esta linha são valores significativos com respeito à resposta, na qual todos os efeitos principais e a interação de dois fatores são positivos, o que significa que aumentando o nível do valor mais baixo para o valor mais alto de qualquer uma das variáveis, a degradação da oxitetraciclina tenderá a aumentar em média.

Uma vez que o experimento 5 (ponto central) foi realizado em triplicata, uma estimativa conjunta do erro puro associado com um efeito pode ser calculado. O erro puro estimado foi de 0,7% para qualquer um dos efeitos com os dados da Figura 5.2 - 2.

Sabendo que quanto maiores forem os níveis da potência da lâmpada e a concentração de peróxido, melhor será a resposta, é necessário realizar mais ensaios, tendo em vista a otimização do sistema.

### 5.2.2.2 Redução do COT

Os resultados da análise do COT no processo  $H_2O_2/UV$  seguiram os mesmos ensaios do planejamento  $2^2$ , cujos comportamentos estão apresentados na Figura 5.2 - 3.



**Figura 5.2 - 3.** Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento  $2^2$  após tratamento por  $H_2O_2/UV$ .

A melhor condição na redução do COT foi verificado no ensaio 4 após 60 minutos de experimento, atingindo 52,7%.

KIM *et al.* (2009) avaliou a degradação da tetraciclina ( $0,002 \text{ mg L}^{-1}$ ) utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$  e obteve 15% de remoção após 5 minutos em efluente farmacêutico com 39 compostos.

## 5.3 FENTON ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ )

### 5.3.1 Parte Experimental

#### 5.3.1.1 Reagentes

Todas as soluções, inclusive a utilizada no reator, foram preparadas com água deionizada de condutividade igual ou inferior a  $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ . Para os ensaios experimentais de degradação foram utilizados: oxitetraciclina (Sigma), peróxido de hidrogênio a 35% (Dinâmica Reagentes Analíticos), sulfato ferroso heptahidratado (Dinâmica Reagentes Analíticos), catalase bovina (Sigma), ácido sulfúrico (F. Maia) e hidróxido de sódio (F. Maia) para a correção do pH.

#### 5.3.1.2 Montagem Experimental

O procedimento experimental consistiu inicialmente no preenchimento do tanque de recirculação com 4,5 L de solução contendo  $50 \text{ mg L}^{-1}$  de oxitetraciclina, e ajuste de pH para 3,0. Para o tempo inicial ( $t = 0$ ), a absorbância foi medida com a amostra da solução de OTC e quantidade apropriada de  $\text{Fe}^{2+}$ , sem a adição do  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Em todo esse estudo cinético, o tempo foi cronometrado imediatamente após a adição do peróxido de hidrogênio. A amostragem foi realizada em diferentes intervalos de tempo (1, 3, 6, 15, 30 e 60 minutos) durante a reação, sendo retiradas alíquotas de 30 mL.

Após a retirada das alíquotas, adicionava-se catalase em suspensão para favorecer o consumo do peróxido residual, e em seguida as mesmas eram alcalinizadas para promover a precipitação do ferro. Posteriormente, as amostras foram filtradas por uma membrana Holder Millipore (47 mm), com o uso de uma bomba de vácuo e adaptador da marca Sartorius, para posterior quantificação.

### 5.3.1.3 Planejamento Fatorial

Para os experimentos, utilizando o processo  $H_2O_2/Fe^{2+}$  foram avaliadas 2 variáveis: as concentrações de  $[Fe^{2+}]$  ( $mmol L^{-1}$ ) e  $[H_2O_2]$  ( $mmol L^{-1}$ ), conforme Tabela 5.3 – 1 e matriz de planejamento apresentada na Tabela 5.3 – 2.

**Tabela 5.3 - 1.** Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo  $2^2$  para os experimentos  $H_2O_2/Fe^{2+}$ .

VARIÁVEIS	NÍVEIS		
	Inferior (-)	Central (0)	Superior (+)
$[Fe^{2+}]$ ( $mmol L^{-1}$ )	0,05	0,125	0,2
$[H_2O_2]$ ( $mmol L^{-1}$ )	2	4	6

**Tabela 5.3 - 2.** Matriz de planejamento do fatorial completo  $2^2$  para os experimentos  $H_2O_2/Fe^{2+}$ .

ENSAIO	$[Fe^{2+}]$ ( $mmol L^{-1}$ )	$[H_2O_2]$ ( $mmol L^{-1}$ )
1	-	-
2	+	-
3	-	+
4	+	+
5a	0	0
5b	0	0
5c	0	0

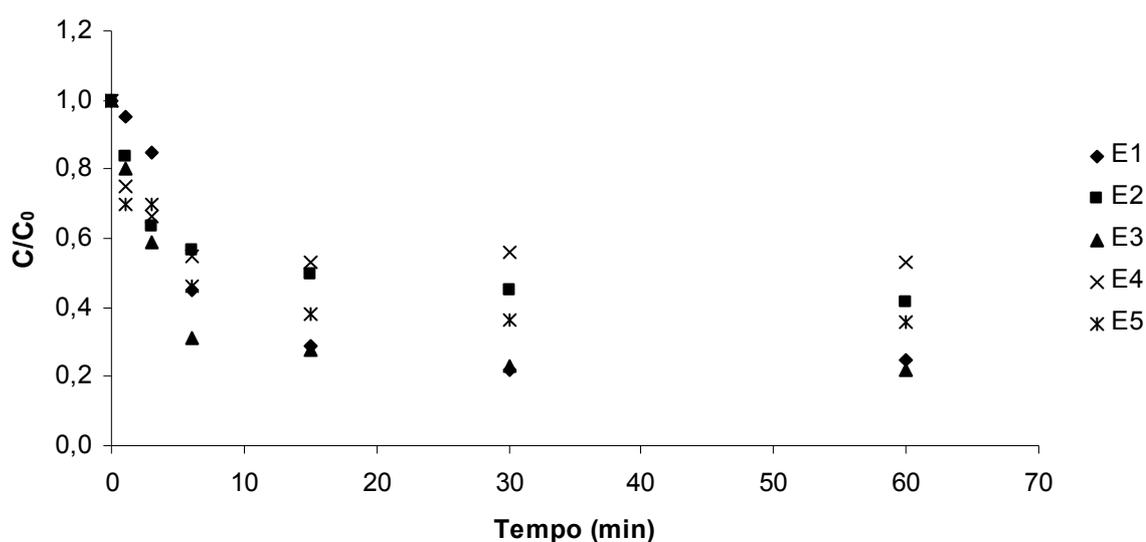
Os experimentos foram realizados durante 60 minutos em ordem aleatória e em duplicata para evitar qualquer distorção estatística, e acrescida de um ponto central em triplicata. Todos os cálculos e análises gráficas foram feitas com o software Statistica 8.0.

A escolha dos níveis dos três fatores foi baseada em resultados experimentais preliminares obtidos no laboratório, e no caso da concentração do ferro, também foi levado em consideração a resolução nº 357 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), que estabelece um teor máximo de ferro solúvel de  $15 mg L^{-1}$  em efluentes.

## 5.3.2 Resultados e Discussão

### 5.3.2.1 Estudo da degradação

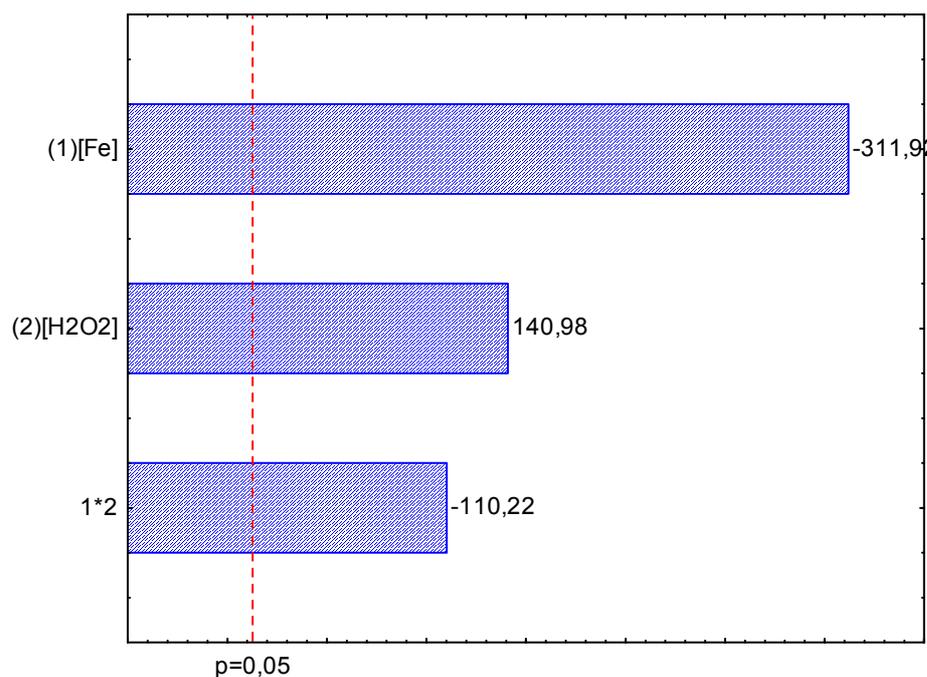
A Figura 5.3 - 1 apresenta a concentração da oxitetraciclina em função do tempo durante o processo  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ .



**Figura 5.3 - 1.** Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento  $2^2$  durante 60 minutos, utilizando Fenton.

A melhor condição na degradação da oxitetraciclina pelo processo de Fenton foi de 69%, obtida quando a variável  $[\text{Fe}^{2+}]$  e  $[\text{H}_2\text{O}_2]$  encontram-se nos seus níveis inferior e superior, respectivamente, conforme observa-se no experimento 3, em 6 minutos de tratamento.

A Figura 5.3 - 2 apresenta através do diagrama de Pareto a influência das variáveis estudadas na degradação da OTC nos primeiros 6 minutos do processo de Fenton.

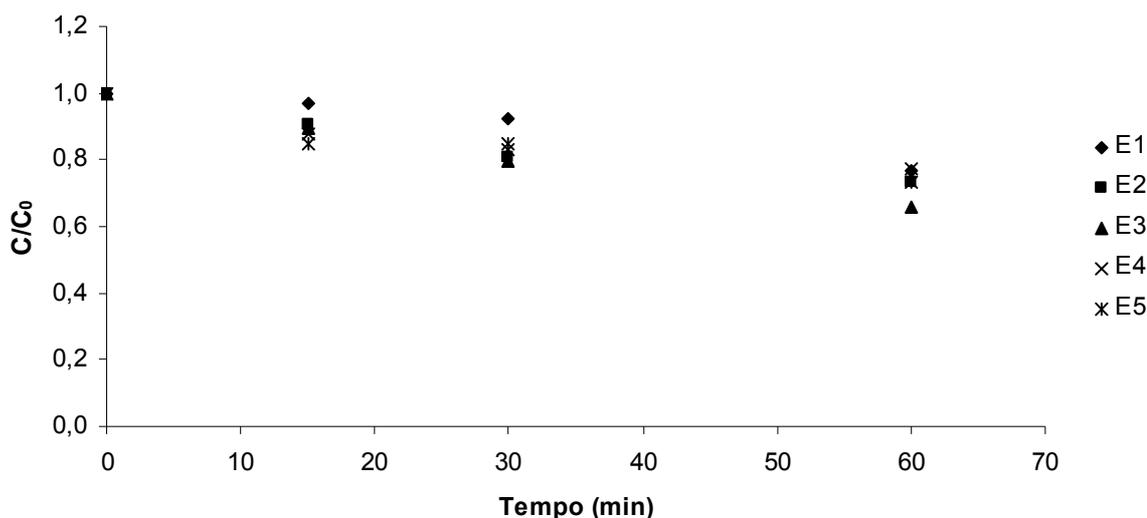


**Figura 5.3 - 2.** Diagrama de Pareto no processo de Fenton para a degradação da oxitetraciclina.

Todos os efeitos principais e a interação de dois fatores são significativos, com erro puro estimado de 0,003% para qualquer um dos efeitos com os dados da Figura 5.2 - 4. A variável associada a  $[\text{Fe}^{2+}]$  é a mais importante dentre os outros efeitos principais. Seu valor negativo significa que aumentando o nível do valor mais alto para o valor mais baixo, a degradação da oxitetraciclina tenderá a aumentar em média. Uma vez que o valor dessa variável é negativo, ela reflete um efeito antagônico na interação de dois fatores. Esse é um resultado importante porque a função dos íons  $\text{Fe}^{2+}$  é a de catalisar a reação de Fenton, sendo empregado em quantidades bem menores do que o  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

### 5.3.2.2 Redução do COT

Os resultados da análise do COT no processo de Fenton seguiram os mesmos ensaios do planejamento  $2^2$ , cujos comportamentos estão apresentados na Figura 5.3 - 3.



**Figura 5.3 - 3.** Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento  $2^2$  após tratamento por Fenton.

A melhor condição na redução do COT foi observado no ensaio 3 após 60 minutos de experimento, atingindo 34,5%.

USLU, BALCIOĞLU (2009) avaliou a degradação da oxitetraciclina ( $50 \text{ mg L}^{-1}$ ) pelo processo de Fenton, obtendo uma remoção de 90% após 24 horas, utilizando  $[\text{Fe}^{2+}] = 34 \text{ mol L}^{-1}$ ,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 434 \text{ mmol L}^{-1}$ .

## 5.4 FOTO-FENTON ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ )

### 5.4.1 Parte Experimental

#### 5.4.1.1 Reagentes

Todas as soluções foram preparadas com água deionizada de condutividade igual ou inferior a  $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ . Para os ensaios experimentais de degradação foram utilizados: oxitetraciclina (Sigma), peróxido de hidrogênio a 35% (Dinâmica Reagentes Analíticos), sulfato ferroso heptahidratado (Dinâmica Reagentes Analíticos), catalase bovina (Sigma), ácido sulfúrico (F. Maia) e hidróxido de sódio (F. Maia) para a correção do pH.

### 5.4.1.2 Montagem Experimental

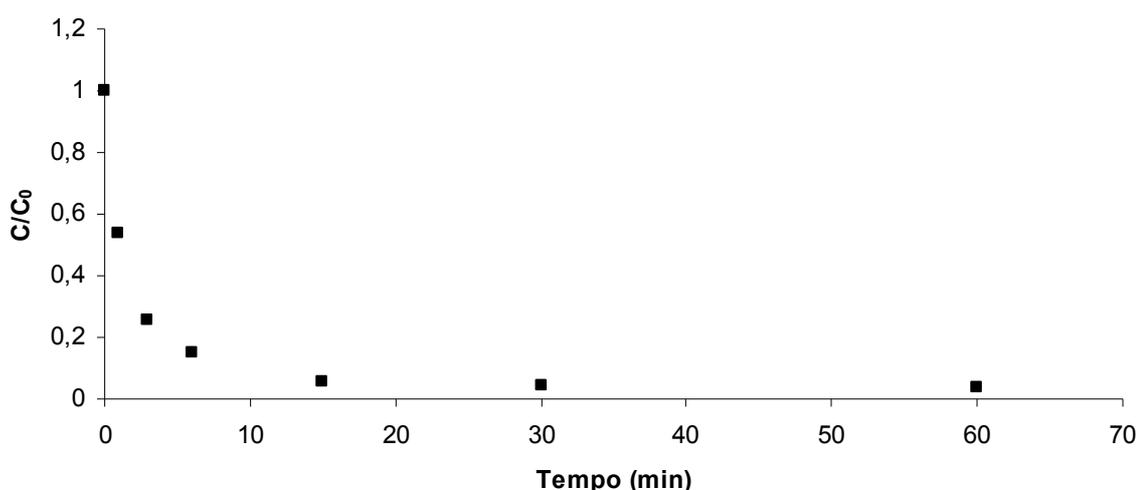
O procedimento experimental consistiu inicialmente no preenchimento do tanque de recirculação com 4,5 L de solução contendo  $50 \text{ mg L}^{-1}$  de oxitetraciclina. Após o ajuste de pH para 3,0 a lâmpada de trabalho foi acionada, e a contagem do tempo de reação foi iniciada, executando-se, simultaneamente a adição da solução  $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$  de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e  $3 \text{ mmol L}^{-1}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  com o auxílio da bomba dosadora. Todos os experimentos tiveram duração de uma hora de reação. A amostragem foi realizada em diferentes intervalos de tempo, durante a reação, sendo retirada uma alíquota de 30 mL.

Após a retirada das alíquotas, adicionava-se catalase em suspensão para favorecer o consumo do peróxido residual, e em seguida as mesmas eram alcalinizadas para promover a precipitação do ferro. Posteriormente, as amostras foram filtradas para serem quantificadas.

## 5.4.2 Resultado e Discussão

### 5.4.2.1 Estudo da degradação

A avaliação do processo foto-Fenton foi realizada a partir da melhor condição do processo Fenton, aplicando também a melhor condição de radiação obtida anteriormente, ou seja, lâmpada de 250W. A Figura 5.4 - 1 apresenta o comportamento de degradação da oxitetraciclina para o processo foto-Fenton utilizando uma lâmpada de 250W de potência.

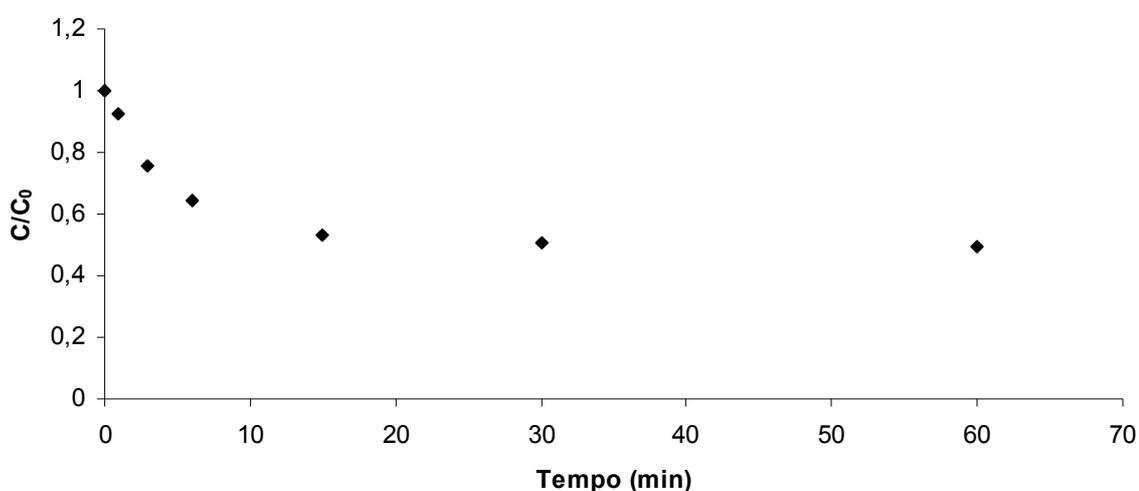


**Figura 5.4 - 1.** Comportamento da degradação da oxitetraciclina por foto-Fenton durante 60 minutos, utilizando lâmpada com 250W de potência.

As percentagens de degradação obtidas para esse processo são maiores do que as alcançadas por meio da reação de Fenton, onde o valor de degradação da oxitetraciclina em 6 minutos é de 85%.

#### 5.4.2.2 Redução do COT

Os resultados da análise do COT no processo por foto-Fenton seguiram os mesmos ensaios do planejamento  $2^2$ , cujos comportamentos estão apresentados na Figura 5.4 - 2.



**Figura 5.4 - 2.** Redução do COT da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento  $2^2$  após tratamento por foto-Fenton.

A melhor condição na redução do COT foi em 15 minutos de experimento, atingindo 47%, onde observa-se uma estabilidade semelhante ao resultado de 60 minutos.

BEAUTITZ *et al.* (2007) avaliou a degradação da oxitetraciclina ( $24 \text{ mg L}^{-1}$ ) em luz negra em água deionizada, utilizando  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  0,25M, obtendo total degradação após 1 minuto de irradiação.

## 5.5 TiO<sub>2</sub>/UV

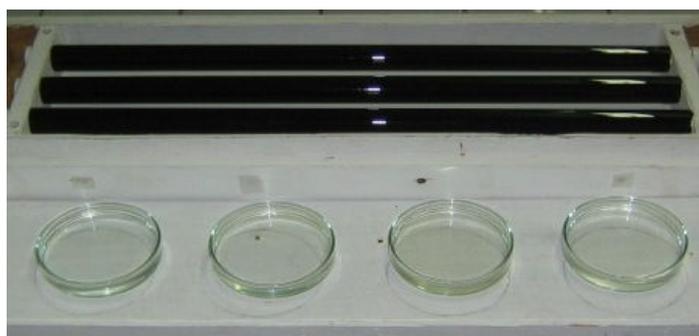
### 5.5.1 Parte Experimental

#### 5.5.1.1 Reagentes

Todas as soluções foram preparadas com água deionizada de condutividade igual ou inferior a 0,1  $\mu\text{S cm}^{-1}$ . Para os ensaios experimentais de degradação foram utilizados: oxitetraciclina (Sigma), TiO<sub>2</sub> fornecido pela Degussa (P25, 80% anatase, 20% rutilo; tamanho da partícula, 20-30 nm; BET 55 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), ácido sulfúrico (F. Maia) e hidróxido de sódio (F. Maia) para a correção do pH.

#### 5.5.1.2 Montagem Experimental

Nesse estudo a solução aquosa de oxitetraciclina foi de 25 mg L<sup>-1</sup>, onde foi adicionado 50 mL da amostra a um reator do tipo batelada (vidro Pyrex), medindo 3,5 cm de altura e 6 cm de diâmetro. A câmara de irradiação onde foram realizados os experimentos fotocatalíticos consistiu em uma caixa de madeira (70 × 20 cm) acoplada em sua tampa três lâmpadas de luz negra Osram, onde cada uma com potência nominal de 20 W (Figura 5.5 – 1).



**Figura 5.5 - 1.** Reator de luz negra.

Uma mesa agitadora foi utilizada para promover homogeneização ao meio e compressores de ar com objetivo de fornecer aeração ao sistema. Quantidades suficientes de oxigênio dissolvido são necessárias para que substâncias orgânicas sejam degradadas eficientemente por radiação. O oxigênio dissolvido foi consumido muito rapidamente, portanto um fornecimento constante e adequado é necessário (ROBINSON, 2001).

Depois de transcorrido o tempo determinado para cada ensaio, filtrou-se a solução (0,47  $\mu\text{m}$ ) para determinar a concentração remanescente da oxitetraciclina através de medidas de absorvância utilizando um espectrofotômetro UV-Vis.

Todos os experimentos foram avaliados quanto a sua atividade fotocatalítica, buscando encontrar os valores ótimos dos parâmetros que maximizem a degradação da OTC.

### 5.5.1.3 Planejamento Fatorial

O processo utilizando  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  foi aplicado com e sem injeção de ar. Deste modo, foi aplicado um planejamento fatorial para avaliar as variáveis que exibem efeitos significativos na resposta e que podem ser ajustadas para melhorar a eficiência do método.

Segundo HOFSTADLER *et al.* (1994) o pH é o fator determinante sobre a taxa de degradação de um processo, por afetar as propriedades da carga das partículas, do tamanho dos agregados e das posições das bandas de condução e de valência.

HERRMANN (1999) verificou que as taxas iniciais de degradação fotocatalítica são diretamente proporcionais à quantidade de catalisador até certo valor limite, pois nesse ponto é onde ocorre a máxima quantidade de catalisador para o qual todas as partículas tenham acesso a energia advinda dos fótons.

#### 5.5.1.3.1 Sem injeção de ar

Para os experimentos, utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  foram avaliadas 3 variáveis: pH,  $[\text{TiO}_2]$  e tempo, conforme Tabela 5.5 – 1 e matriz do planejamento  $2^3$  apresentada na Tabela 5.5 – 2.

**Tabela 5.5 - 1.** Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo  $2^3$  para os experimentos utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  sem injeção de ar.

Variáveis	NÍVEIS		
	Inferior (-)	Central (0)	Superior (+)
pH	3	7	11
$[\text{TiO}_2]$ ( $\text{g L}^{-1}$ )	0,5	1,0	1,5
Tempo (min)	30	90	150

**Tabela 5.5 - 2.** Matriz de planejamento do fatorial completo  $2^3$  para os experimentos utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  sem injeção de ar.

ENSAIOS	pH	$\text{TiO}_2$ (g L <sup>-1</sup> )	Tempo (min)
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+
9a	0	0	0
9b	0	0	0
9c	0	0	0

Os experimentos foram realizados em ordem aleatória e em duplicata para evitar qualquer distorção estatística, e acrescida de um ponto central em triplicata. Todos os cálculos e análises gráficas foram feitas com o software Statistica 8.0.

#### 5.5.1.3.2 Com injeção de ar

Visando otimizar o processo fotocatalítico, foi aplicado um planejamento  $2^2$  em tempos mais curtos fixados em 2, 5, 10, 30 e 60 minutos, injetando ar nos reatores, conforme Tabela 5.5 – 3 e matriz do planejamento  $2^3$  apresentada na Tabela 5.5 – 4.

**Tabela 5.5 - 3.** Variáveis e níveis para o planejamento fatorial completo  $2^2$  para os experimentos utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  com injeção de ar.

Variáveis	NÍVEIS		
	Inferior (-)	Central (0)	Superior (+)
pH	3	7	11
$[\text{TiO}_2]$ (g L <sup>-1</sup> )	0,5	1,0	1,5

Os experimentos foram realizados em ordem aleatória e em duplicata para evitar qualquer distorção estatística, e acrescido de um ponto central em triplicata. Todos os cálculos e análises gráficas foram feitas com o software Statistica 8.0.

**Tabela 5.5 - 4.** Matriz de planejamento do fatorial completo  $2^2$  para os experimentos utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  com injeção de ar.

ENSAIOS	pH	$[\text{TiO}_2]$ ( $\text{g L}^{-1}$ )
1	-	-
2	+	-
3	-	+
4	+	+
5a	0	0
5b	0	0
5c	0	0

## 5.5.2 Resultados e Discussão

### 5.5.2.1 Sem injeção de ar

As percentagens de degradação da oxitetraciclina utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  a partir do planejamento fatorial  $2^3$  estão exibidas na Tabela 5.5 - 5.

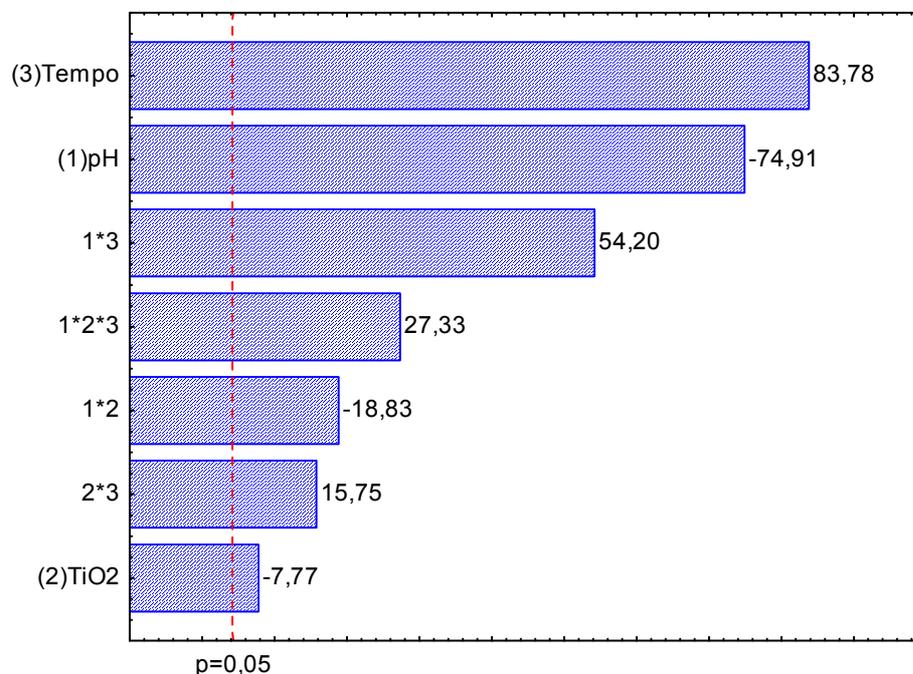
**Tabela 5.5 - 5.** Percentagens de degradação da OTC após o processo com  $\text{TiO}_2/\text{UV}$ .

ENSAIOS	pH	$\text{TiO}_2$	Tempo	Degradação (%)
1	-	-	-	82,2
2	+	-	-	46,8
3	-	+	-	91,8
4	+	+	-	17,1
5	-	-	+	99,7
6	+	-	+	87,3
7	-	+	+	99,5
8	+	+	+	94,3
9a	0	0	0	91,2
9b	0	0	0	91,9
9c	0	0	0	90,7

Os resultados da degradação, apresentados na Tabela 5.5 - 3, sugeriu que o processo é mais eficiente ( $\pm 100\%$ ) quanto menor for o pH e a concentração de  $\text{TiO}_2$  após 150 minutos, conforme ensaio 5.

ARANÃ *et al.* (2002), observou que a turbidez elevada dificulta a penetração da luz no interior da solução aquosa devido ao efeito de dispersão; por conseguinte, será menor a quantidade de fótons que chegará até as partículas de  $\text{TiO}_2$ .

A Figura 5.5 - 2 apresenta a avaliação na degradação da OTC em percentual de degradação através do diagrama de Pareto, por processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$ , utilizando planejamento fatorial  $2^3$ .

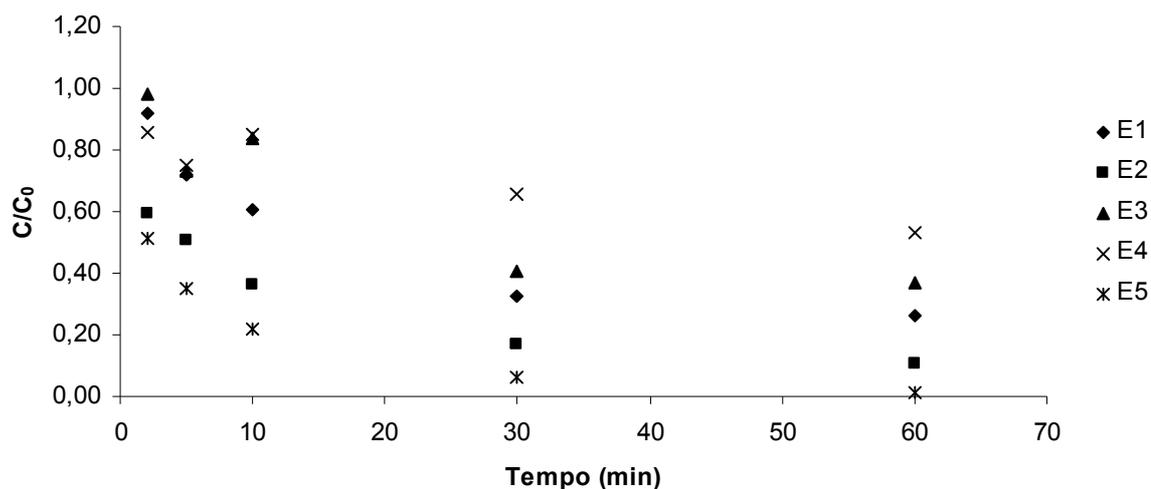


**Figura 5.5 - 2.** Diagrama de Pareto no processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  para a degradação da oxitetraciclina.

Todos os efeitos principais e a interação de dois e três fatores são significativos, com erro puro estimado de 0,4% para qualquer um dos efeitos com os dados da Figura 5.5 - 2.

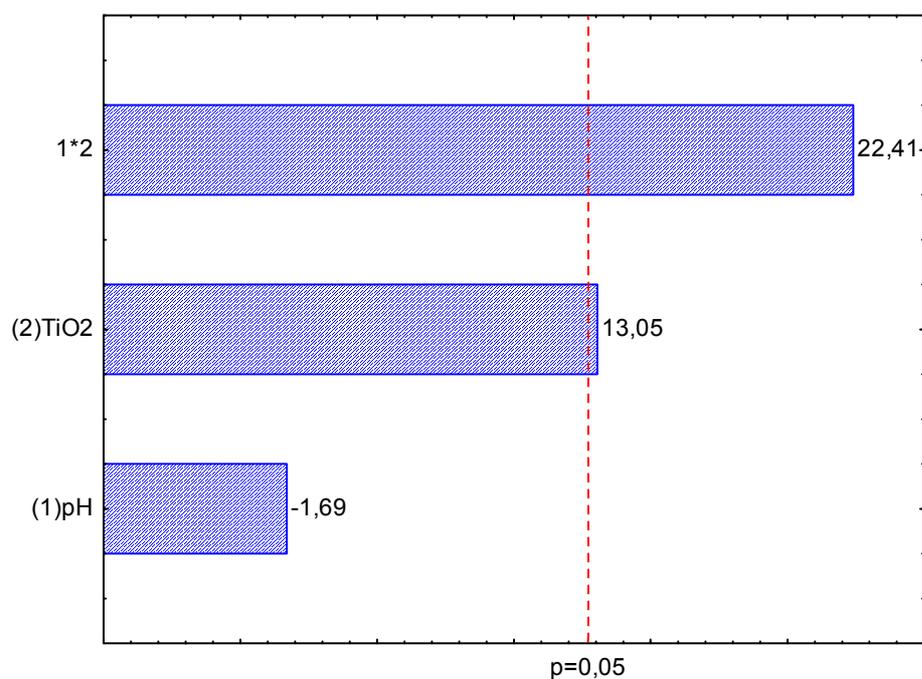
### 5.5.2.2 Com injeção de ar

A evolução cinética do processo de degradação da oxitetraciclina com injeção de ar foi avaliada em função das condições experimentais pré-estabelecidas. A Figura 5.5 - 3 apresenta a degradação da oxitetraciclina em termos percentuais do processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  a partir do planejamento fatorial  $2^2$ .



**Figura 5.5 - 3.** Comportamento da degradação da oxitetraciclina em diferentes ensaios do planejamento  $2^2$  durante 60 minutos, utilizando  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  com injeção de ar.

A condição do experimento 5 (ponto central) proporcionou em 60 minutos uma percentagem de degradação da OTC, utilizando o processo  $\text{TiO}_2/\text{UV}$  com injeção de ar, igual a 98,3%. Sugerindo apenas valores intermediários dos dois fatores (pH 7 e  $1 \text{ g L}^{-1} \text{ TiO}_2$ ), e portanto sendo mais econômico. O gráfico de Pareto com a percentagem de degradação da OTC com injeção de ar após 60 minutos é apresentado na Figura 5.5 - 4.



**Figura 5.5 - 4.** Diagrama de Pareto no processo de fotocatalise com injeção de ar para a degradação da oxitetraciclina.

A interação de dois fatores e o efeito principal da concentração de dióxido de titânio foi significativa. Esse efeito positivo significa que ao elevar o nível dessa variável do valor mais baixo para o valor mais alto, a remoção da oxitetraciclina aumenta 22,4% e 13,1%, respectivamente. O erro puro estimado foi de 2,6% para qualquer um dos efeitos com os dados da Figura 5.5 - 7.

PALOMINOS *et al.* (2009) avaliou a degradação da tetraciclina (20 mg L<sup>-1</sup>) utilizando [TiO<sub>2</sub>] = 1,5 g L<sup>-1</sup> e pH igual 8,7. Obtendo completa remoção e 50% de mineralização em 15 minutos de irradiação por luz solar.

CHEN e HUANG (2010) avaliaram a degradação da tetraciclina (TTC), clorotetraciclina (CTC) e oxitetraciclina (OTC) a 40 mg L<sup>-1</sup>, nas condições: [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]=0,1 mg L<sup>-1</sup>, pH=5 e T=22°C. Obteve-se um desempenho de 43, 57 e 44% para TTC, CTC e OTC, respectivamente após 3 horas.

## 5.6 Comparação entre os Processos de Tratamento Avaliados

Uma vez que o estudo de degradação utilizando oxitetraciclina foi realizada com a aplicação de cinco processos oxidativos avançados: fotólise, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV, Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>), foto-Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>/UV), fotocatalise (TiO<sub>2</sub>/UV), torna-se importante realizar uma análise comparativa sobre a eficiência dos mesmos.

As percentagens de degradação da oxitetraciclina com os tratamentos avaliados estão apresentadas na Tabela 5.6 – 1.

**Tabela 5.6 - 1.** Percentagens de degradação da oxitetraciclina nos processos: fotólise, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV, Fenton, foto-Fenton e TiO<sub>2</sub>/UV.

Processo	Degradação da Oxitetraciclina	
	Cor (%)	Condição
Fotólise	54,7	Utilizando lâmpada com 250W de potência após 60 minutos.
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV	92,6	Utilizando lâmpada com 250W de potência e [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 6 mmol, em 15 minutos de processo.
Fenton	69,0	[Fe <sup>2+</sup> ] = 0,05 mmol e [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 6 mmol, em 6 minutos de processo.
Foto-Fenton	85,0	Utilizando lâmpada com 250W de potência, [Fe <sup>2+</sup> ] = 0,05 mmol e [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 6 mmol, em 6 minutos de processo.

Continuação da Tabela 5.6 – 1:

---

TiO <sub>2</sub> /UV	98,31	Com injeção de ar, utilizando luz negra, pH = 7 e [TiO <sub>2</sub> ] = 1 g L <sup>-1</sup> , em 60 minutos de processo.
----------------------	-------	--

---

---

---

**CAPÍTULO 6. Utilização de Redes de Coordenação 3D na  
Sorção da Oxitetraciclina em Efluente Sintético**

---

---

Nesse capítulo será apresentado a aplicação de redes de coordenação 3D no processo de sorção do fármaco oxitetraciclina em efluente sintético.

## 6.1 Parte Experimental

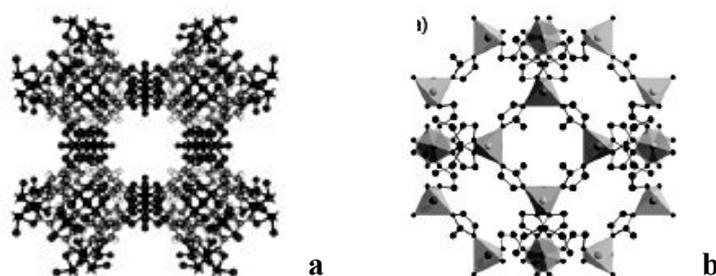
### 6.1.1 Materiais e Reagentes

As soluções de oxitetraciclina (OTC) na forma de cloridrato ( $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$  – Sigma Aldrich) a  $10 \text{ mg L}^{-1}$  foram preparadas a partir de água desionizada, com condutividade inferior a  $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ . Para o processo sortivo utilizou-se diferentes tipos de MOF's (Sigma Aldrich) conforme Tabela 6.1 - 1.

**Tabela 6.1 - 1.** Propriedades das MOF's basolite.

	PROPRIEDADES	
	Fórmula Molecular	Tamanho da Partícula ( $\mu\text{m}$ )
<b>Basolite A100</b>	$C_8H_5AlO_5$	31,55
<b>Basolite C300</b>	$C_{18}H_6Cu_3O_{12}$	15,96
<b>Basolite Z1200</b>	$C_8H_{12}N_4Zn$	4,9

A Figura 6.1 - 1 apresenta as estruturas tridimensionais das MOF's comerciais utilizadas, a Basolite A100 possui o mesmo ligante da C300, mudando apenas o metal.



**Figura 6.1 - 1.** Estruturas tridimensionais: (a) Basolite C300; (b) Basolite Z1200.

Visando avaliar o poder de sorção das redes de coordenação 3D, estes sorventes “in natura” foram ativados a  $100^\circ\text{C}$  por 24 horas numa estufa a fim de verificar seu rendimento de remoção.

## 6.1.2 Caracterização do Material Sorvente (MOFs)

### 6.1.2.1. Infravermelho

Foi utilizado um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Bruker IF66, com número de onda entre 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ .

Inicialmente preparou-se pastilha contendo apenas KBr para ser utilizada na obtenção do background. A amostra foi prensada em pastilhas com KBr na proporção de 1 mg da amostra para 150 mg de KBr. Após homogeneização da mistura, aplicou-se uma pressão de 5 toneladas durante 30 segundos, utilizando uma prensa hidráulica no pastilhador. Em seguida, a amostra/pastilha foi analisada no suporte do FTIR.

### 6.1.2.2 BET

A análise de área superficial e porosidade foi realizada através de um equipamento da Quantachrome Instruments, Nova 1000 e utilizando-se a Equação de Brunauer, Emmett e Teller (BET) segundo Brunauer *et al.*, 1938 que se baseia na teoria de Langmuir associada com o conceito de adsorção multimolecular ou monocamadas.

As isotermas de adsorção e dessorção de  $\text{N}_2$  foram realizadas a 77 K. As MOFs foram previamente tratadas a 70°C por 6 horas. Antes e após o tratamento, a área superficial específica foi calculada utilizando a equação de BET na região de baixa pressão ( $p/p_0=0,3$ ). A distribuição de tamanho e volume de poros foi calculada a partir da isoterma de adsorção de  $\text{N}_2$  usando o método HK, antes e após o tratamento.

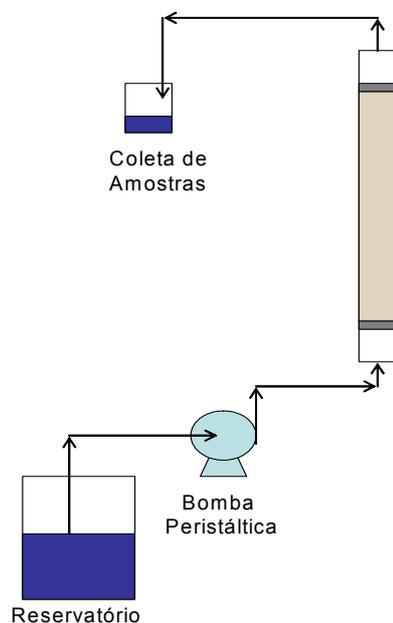
## 6.1.3 Preparação das Colunas para a Adsorção

Na montagem do recheio da coluna, foi colocada, inicialmente, uma camada de lã de vidro (Merck), seguida de 50 mg de material sorvente (MOF's) e, finalmente, mais uma camada de lã de vidro para evitar o arraste de frações do material em questão.

## 6.1.4 Montagem de um Sistema com Fluxo Contínuo

Os experimentos em fluxo contínuo foram realizados utilizando um reator de leito fixo confeccionado em vidro com 11,0 cm de altura e diâmetro interno de 0,6 cm. O efluente

sintético contendo oxitetraciclina foi bombeado em fluxo ascendente por bomba peristáltica (Spetec, Permax), com o auxílio de uma mangueira siliconada de diâmetro interno igual a 0,125 mm (Masterflex) a uma vazão de  $0,4 \text{ mL min}^{-1}$  (Figura 6.1 - 2).



**Figura 6.1 - 2.** Sistema do reator em fluxo contínuo.

### 6.1.5 Coleta e Análise das Amostras

A remoção da oxitetraciclina do efluente sintético foi avaliada através do monitoramento da concentração do efluente na saída da coluna de troca.

As amostras foram coletadas manualmente a cada 5 minutos por um período de 60 minutos. As medidas de absorvância dessas amostras foram realizadas em um espectrofotômetro UV-Visível (Aquamate, Thermo Spectronic) e as leituras foram realizadas num comprimento de onda 365 nm.

Os resultados da avaliação do processo sortivo serão apresentados em curvas de ruptura, onde o ponto de exaustão é indicado pelo completo esgotamento da coluna ( $C/C_0=1$ ).

### 6.1.6 Planejamento Fatorial

Foram estudadas 2 variáveis em 2 níveis, mais um ponto central em duplicata. As variáveis foram: massa e tempo, conforme planejamento estatístico apresentado na Tabela 6.1 - 2.

**Tabela 6.1 - 2.** Variáveis e níveis estudados no planejamento fatorial completo  $2^2$  utilizando processo sortivo com MOFs.

VARIÁVEIS	NÍVEIS		
	Inferior (-)	Central (0)	Superior (+)
Massa (mg)	10	30	50
Tempo (h)	1	1,5	2

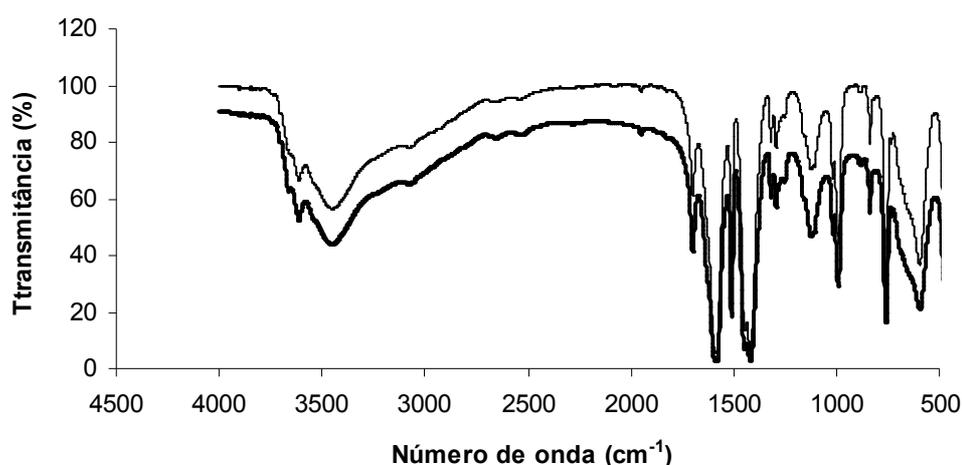
Os ensaios foram realizados em ordem aleatória, com o objetivo de se obter uma estimativa do erro experimental puro, colocando-se em contato a MOF do tipo Basolite Z1200 com solução de oxitetraciclina a  $10 \text{ mg L}^{-1}$  nas condições definidas pelo planejamento experimental. A resposta estudada foi remoção (%) da oxitetraciclina.

## 6.2 Resultados e Discussão

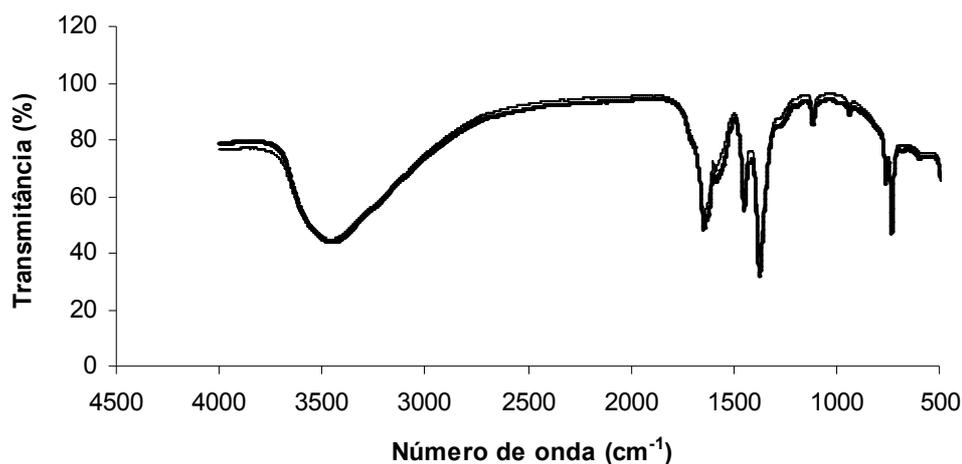
### 6.2.1 Caracterização do Material Sorvente

#### 6.2.1.1 Por Infravermelho

Os resultados da análise por infravermelho feita com as MOFs do tipo Basolite A100, C300 e Z1200 “in natura” e ativada estão apresentados nas Figuras 6.2 - 1, 2 e 3.

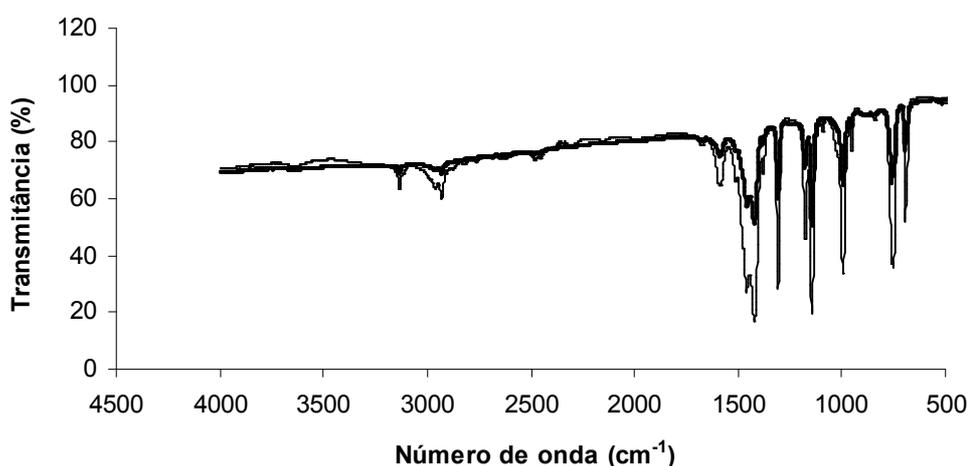


**Figura 6.2 - 1.** Espectro de Infravermelho da MOF A100 ativada (—) e in natura (---).



**Figura 6.2 - 2.** Espectro de Infravermelho da MOF C300 ativada (—) e in natura (---).

Nos espectros da A100 e C300 podemos observar a intensa banda em aproximadamente  $3500\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H das moléculas de água e dos grupos ácidos do ligante. Observa-se também que os estiramentos C=O e C-O em torno de  $1580$  e  $1420\text{ cm}^{-1}$  nos dois casos (C300 e A100). Os espectros estão de acordo com os esperados para o ácido benzenotricarboxílico presente nos dois sorventes, e são bastante semelhantes entre si, uma vez que se trata de estruturas praticamente idênticas.



**Figura 6.2 - 3.** Espectro de Infravermelho da MOF Z1200 ativada (—) e in natura (---).

Para a MOF Z1200, o ligante presente é o 2-metil-imizadol. Observamos a banda do estiramento N-H em  $3135\text{ cm}^{-1}$  e dos estiramentos C-H dos grupos metila em  $2929\text{ cm}^{-1}$  e  $1307\text{ cm}^{-1}$ . O pico correspondente as ligações C-N e C=N se localizam em  $1457$ ,  $1423$  e  $1145$

$\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, deslocadas devido à coordenação com o centro metálico. Novamente, as bandas estão de acordo com o esperado para o ligante orgânico.

Vale salientar, a invariância dos picos e bandas dos espectros de todas as amostras quando comparamos a sua forma ativada, indicando que não houve mudanças nas ligações químicas presentes nas MOF's.

### 6.2.1.2 BET

A Tabela 6.2 - 1 apresenta a área superficial e o volume poroso das MOFs do tipo basolite.

**Tabela 6.2 - 1.** Resultados da área superficial e o volume poroso por BET das MOFs do tipo basolite.

	Basolite A100		Basolite C300		Basolite Z1200	
	In natura	Ativada	In natura	Ativada	In natura	Ativada
Área superficial ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	259,2	399,4	11,76	73,51	1068	1161
Volume poroso ( $\text{cc g}^{-1}$ )	0,14	0,19	0,0032	0,034	0,59	0,63

Observa-se que para todos os tipos de basolite, a área superficial e volume poroso as MOFs “in natura” foram menores que as ativadas.

Pode-se inferir que haverá uma melhor resposta com a Basolite Z1200 na avaliação do processo sortivo, tendo em vista sua maior área superficial e volume do poro. Já a Basolite C300, terá um comportamento contrário, onde haverá a sua saturação durante o tratamento.

### 6.2.2 Avaliação do Processo Sortivo

Foram avaliadas as capacidades de retenção em leito fixo utilizando 3 tipos de MOFs. A Tabela 6.2 - 2 apresenta o percentual removido da oxitetraciclina frente aos adsorventes de trabalho em relação ao tempo de contato.

**Tabela 6.2 - 2.** Percentual removido da OTC em MOFs basolite.

Tempo (min)	A100	A100*	C300	C300*	Z1200	Z1200*
5	94,3	92,9	98,3	74,6	99,7	94,3
10	93,6	86,4	86,4	57,0	99,7	86,8
15	92,5	79,9	73,5	47,6	99,0	69,9
20	89,6	76,4	67,7	42,7	99,7	66,7
25	86,8	74,9	55,9	29,7	98,3	64,2
30	83,9	74,9	46,6	12,1	99,0	56,6
40	80,7	72,0	34,7	10,7	94,3	51,9
50	82,1	73,8	36,7	4,2	90,0	41,2
60	79,9	71,7	32,2	11,7	86,4	26,1

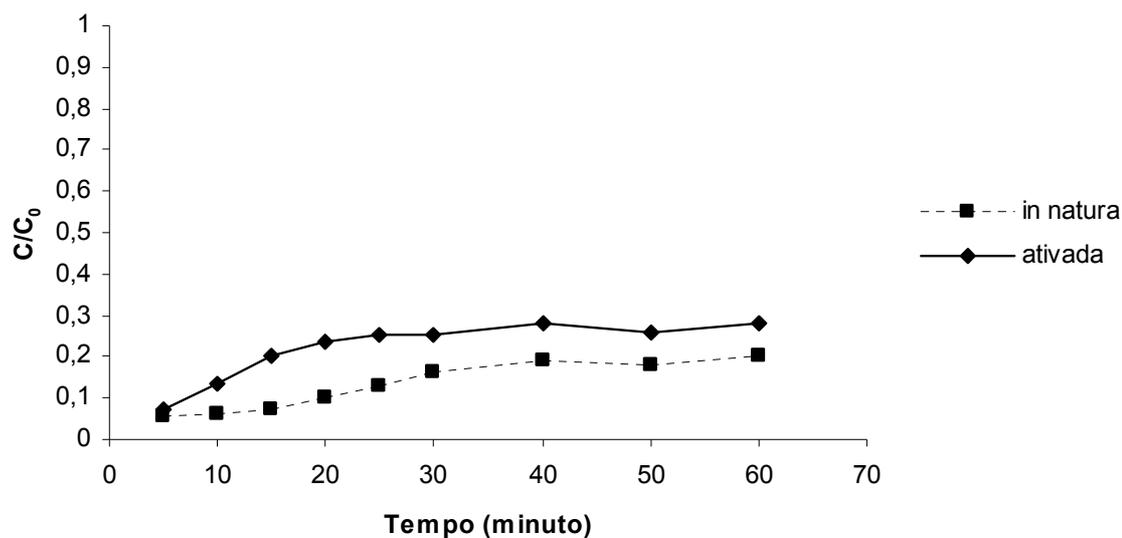
\*ativada a 100°C

O comportamento dos sorventes ativados apresentou uma menor eficiência em relação aos “in natura”. Infere-se que essa ativação não se fazia necessária, uma vez que a mudança do comportamento das MOF’s, apresentada nos infravermelhos (Figuras 6.2 - 1, 2 e 3), não se deu de forma acentuada. Essa ativação pode ter acarretado alguma alteração na porosidade do material, dificultando assim o processo de sorção do fármaco.

A basolite Z1200 ( $C_8H_{12}N_4Zn$ ) demonstrou ter uma melhor interação com o fármaco em relação às demais MOFs avaliadas ao fim de 60 minutos. No infravermelho apresentado na Figura 6.2 - 3 pode-se observar que a faixa no comprimento de onda correspondente a água (3000 a 3650 nm) é quase nula para a MOF Z1200. Pode ter havido uma melhor interação junto ao fármaco do efluente, visto que, para as outras MOF’s analisadas, A100 e C300, a banda de água está presente de maneira bastante expressiva.

Além disso, o metal zinco presente na MOF Z1200 confere a essa estrutura um alto poder de sorção, por apresentar um único estado de oxidação +2, com o subnível 3d completo conferindo a ele um bom sítio de sorção, onde o mesmo possui a capacidade de formar estruturas estáveis de complexos octaédricos e tetraédricos.

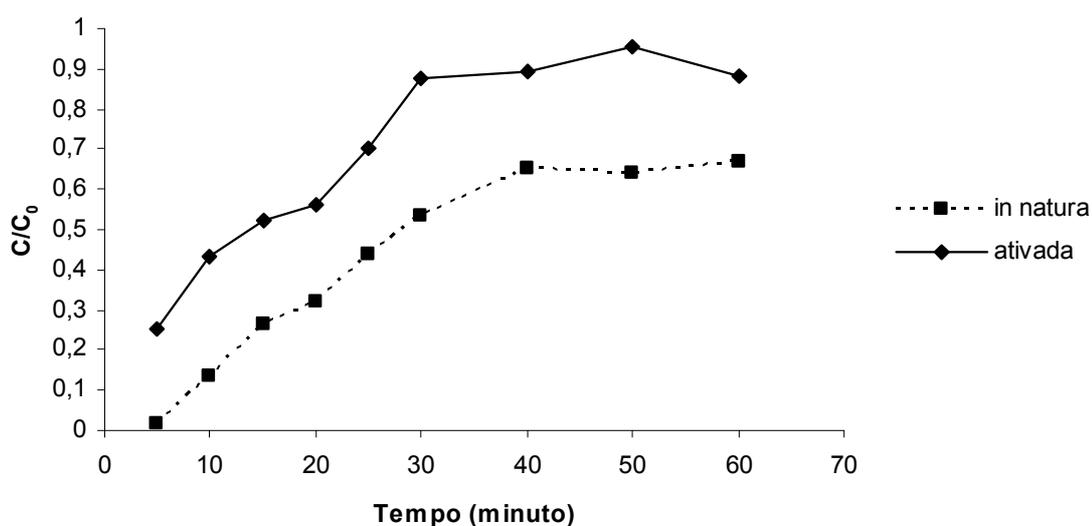
As curvas de ruptura foram acompanhadas até que todo o leito fosse saturado pela solução. A Figura 6.2 - 4 apresenta o comportamento da concentração do efluente na saída da coluna de troca utilizando a MOF A100.



**Figura 6.2 - 4.** Curva de ruptura da MOF A100.

Nessa situação a remoção de oxitetraciclina ocorre de forma rápida, atingindo níveis elevados de retenção no leito a partir dos primeiros minutos. Observa-se que a partir de  $\pm 30$  minutos ocorre o equilíbrio do processo, tanto para a MOF in natura, quanto para a ativada. Isto pode estar associado à falta de interação da oxitetraciclina com o leito.

A Figura 6.2 - 5 apresenta os resultados para relação entre a concentração do efluente final e inicial ao longo do tempo, utilizando a MOF C300.

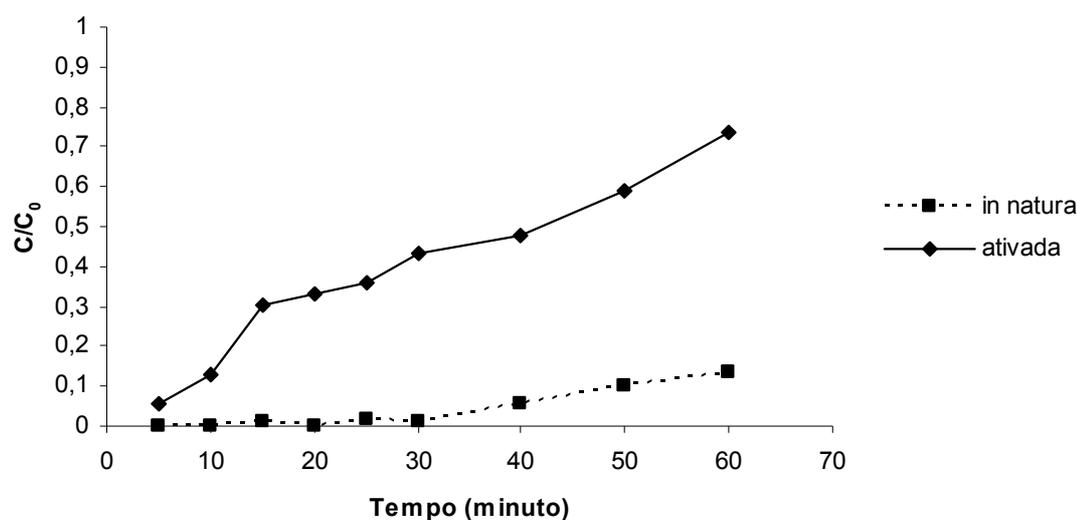


**Figura 6.2 - 5.** Curva de ruptura da MOF C300.

O comportamento de saturação da coluna utilizando a MOF C300 ( $C_{18}H_6Cu_3O_{12}$ ) ocorre de maneira acentuada para os dois tipos de adsorvente. Ou seja, indicando o completo esgotamento da coluna ( $C/C_0=1$ ).

Uma razão para que o ponto de ruptura seja alcançado rapidamente, pode ser pelo fato dos sítios livres de adsorção não se mostrarem tão disponíveis, ocorrendo a formação de caminhos preferenciais, que dificultariam o processo de sorção.

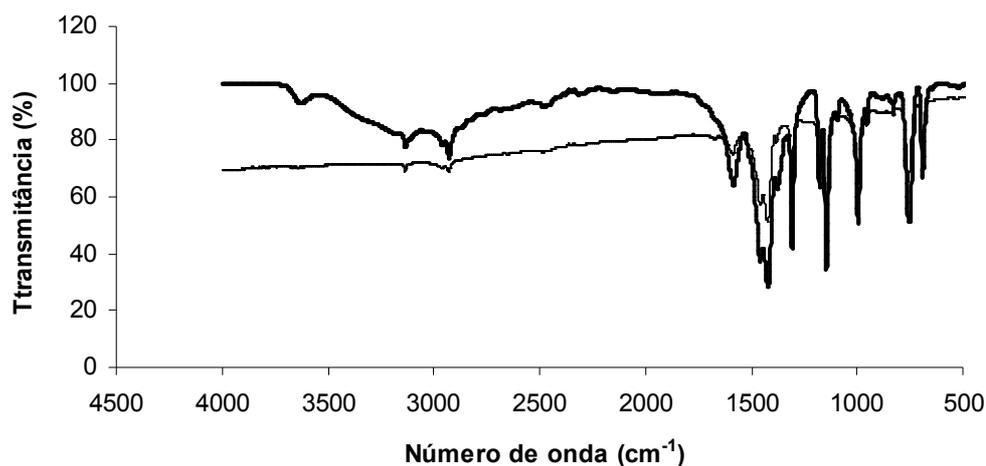
A Figura 6.2 - 6 apresenta o comportamento da concentração do efluente na saída da coluna de troca utilizando a MOF Z1200.



**Figura 6.2 - 6.** Curva de ruptura da MOF Z1200.

Ao contrário da MOF C300 ( $C_{18}H_6Cu_3O_{12}$ ) a curva de saturação da MOF Z1200 ( $C_8H_{12}N_4Zn$ ) ocorre de maneira mais suave, principalmente para o adsorvente “in natura”. Isto indica a alta capacidade de retenção do leito por um período superior a 60 minutos de tratamento.

Tendo em vista que os melhores resultados de sorção foram com a MOF “in natura” utilizando a Basolite Z1200, foi realizada a análise de Infravermelho nestas condições após o tempo de contato da MOF Z1200 com a oxitetraciclina, apresentada na Figura 6.2 - 7.



**Figura 6.2 - 7.** Espectro de Infravermelho das amostras de MOF Z1200 “in natura” antes (—) e depois (---) da adição da oxitetraciclina.

A estrutura da MOF Z1200 no infravermelho antes e depois do processo sortivo não apresentou extremas modificações, levando a uma resposta significativa de interação. Inferiu-se que as alterações nas intensidades dos picos são devidas a coordenação do adsorvente com o fármaco.

### 6.2.2 Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial foi aplicado na condição de maior eficiência, ou seja, MOF Basolite Z1200 “in natura”.

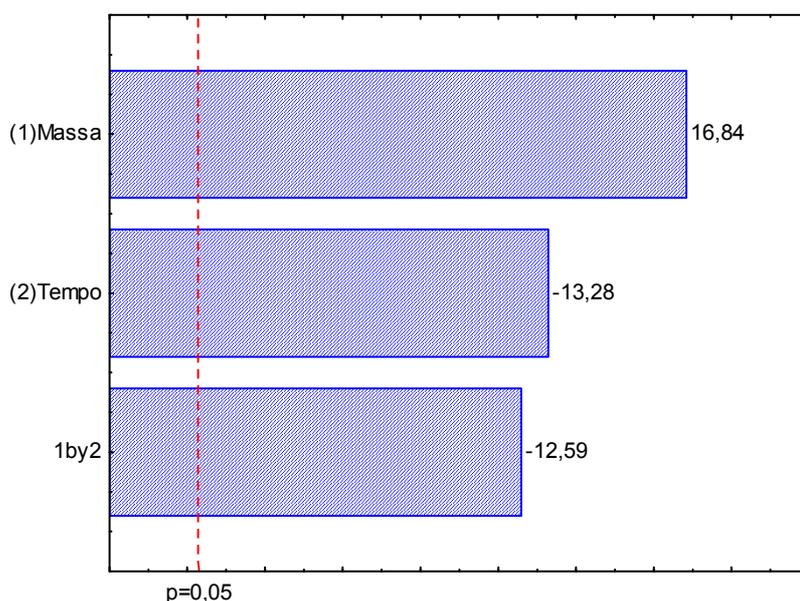
A Tabela 6.2 - 3 apresenta os resultados da análise do processo de remoção da oxitetraciclina.

**Tabela 6.2 - 3.** Matriz de planejamento fatorial  $2^2$  contendo o percentual de remoção da oxitetraciclina.

ENSAIOS	Massa (mg)	Tempo (h)	Remoção (%)
1	-	-	8,9
2	+	-	99,3
3	-	+	6,7
4	+	+	19,8
5a	0	0	30,1
5b	0	0	29,7

O melhor resultado foi de 99,3%, obtido quando os fatores avaliados encontram-se no nível superior e inferior das variáveis massa e tempo, respectivamente, como ocorre no ensaio 2. O erro puro estimado foi de 3,1% para qualquer um dos efeitos. Esse valor se deve pela alta reprodutibilidade das replicatas do experimento do ponto central.

Os efeitos principais e as suas interações de 2 fatores foram calculados em um nível de 95% de confiança utilizando-se o software STATÍSTICA, versão 8.0. Foram considerados significativos os efeitos cujo valor absoluto excederem a 0,05 referentes ao gráfico de Pareto (Figura 6.2 - 8).

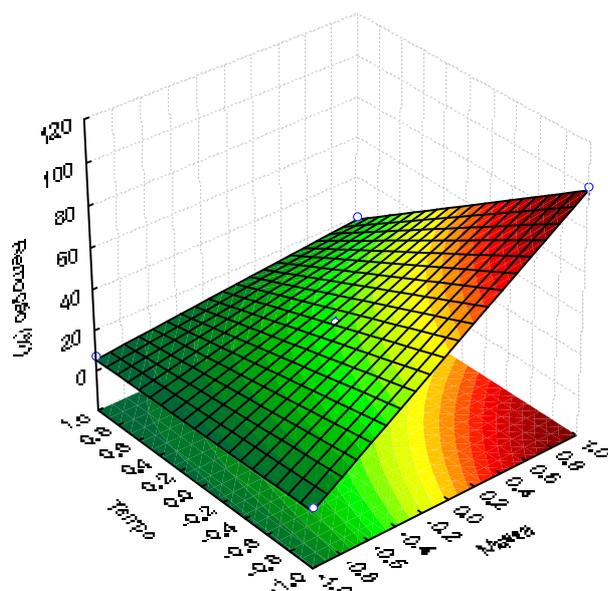


**Figura 6.2 - 8.** Avaliação da quantidade de oxitetraciclina degradada (%) através do diagrama de Pareto.

O efeito positivo da variável principal (1) massa, significa um aumento de 16,8% na quantidade de remoção da oxitetraciclina. Sendo este primeiro o mais importante dentre os efeitos principais.

O efeito negativo da variável principal (2) tempo, significa que a quantidade de oxitetraciclina removida aumenta 13,3% quando se passa do nível superior para o nível inferior dessas variáveis.

A superfície de resposta com a percentagem de remoção da OTC é apresentada na Figura 6.2 - 9.



**Figura 6.2 - 9.** Superfície de resposta com a percentagem de remoção da OTC.

O efeito representado em 3-D ratifica que a remoção é máxima ( $\pm 100\%$ ) quanto maior for a quantidade de MOF e menor o tempo de contato.

---

---

## CAPÍTULO 7. Conclusões

---

---

Os resultados e análises dos estudos realizados no presente trabalho levaram às conclusões apresentadas a seguir.

### **7.1 Construção e avaliação de eletrodo íon-seletivo para determinação da oxitetraciclina através do sistema de análise por injeção seqüencial**

- Através da preparação dos eletrodos construídos sensíveis a OTC, tendo como base diferentes membranas sensoras foi possível selecionar uma unidade potenciométrica de características adequadas. Sobretudo em relação à sua seletividade este eletrodo foi empregado para determinação deste analito em formulações farmacêuticas em diferentes matrizes. A membrana escolhida foi obtida pelo dibutil ftalato imobilizada com PVC-COOH, usando  $\beta$ -ciclodextrina como ionóforo.
- A utilização desta membrana para incorporação em sistemas SIA conduziu a uma automatização dos procedimentos analíticos envolvidos na determinação de OTC.HCl em produtos farmacêuticos (solução aquosa ou efluente). Os valores encontrados foram confrontados com aqueles resultantes da execução dos procedimentos de referência, confirmando-se assim a exatidão das análises potenciométricas. É importante ressaltar que os procedimentos propostos permitem a adaptação de outras metodologias para a determinação de outras drogas com o mesmo módulo de análise. Assim, espera-se as mesmas vantagens observadas nos procedimentos desenvolvidos neste trabalho.
- Os procedimentos analíticos estabelecidos com os eletrodos seletivos de OTC aqui propostos constituem uma importante alternativa aos métodos descritos na literatura, sobretudo pela: precisão, simplicidade, rapidez, menor consumo de reagentes, redução na quantidade de efluentes gerados, menor manipulação das amostras, maior rapidez na emissão dos resultados e melhor precisão nas medidas quando comparados com os métodos manuais de análises. Estas características são devidas não apenas a facilidade de construção e manuseio dos detectores potenciométricos, mas também às boas características de funcionamento por elas fornecidas.
- Adicionalmente, a incorporação dos detectores em sistema SIA, ferramentas analíticas de baixo custo e de longo tempo de vida, proporcionaram uma frequência analítica de aproximadamente a 51 amostras h<sup>-1</sup>, o que sugere a sua implementação em análise de rotina.

- Observou-se, na validação do método proposto com o de referência, uma boa correlação, a qual pode ser confirmada pelos baixos valores do desvio padrão e erro relativo.

## 7.2 Degradação da oxitetraciclina por processos oxidativos avançados

- Obteve-se através do o processo por fotólise uma degradação igual a 54,7% utilizando lâmpada com 250W de potência após 60 minutos.
- Aplicando o processo  $H_2O_2/UV$  a degradação da oxitetraciclina foi de 92,6% a partir de lâmpada com 250W de potência e  $[H_2O_2] = 6$  mmol, em 15 minutos de processo.
- 69,0% na degradação da oxitetraciclina através do processo de Fenton utilizando  $[Fe^{2+}] = 0,05$  mmol e  $[H_2O_2] = 6$  mmol, em 6 minutos de processo.
- Utilizando lâmpada com 250W de potência,  $[Fe^{2+}] = 0,05$  mmol e  $[H_2O_2] = 6$  mmol, em 6 minutos de processo, obteve-se uma degradação de 85,0% através do processo por foto-Fenton.
- Através do processo por fotocatalise ( $TiO_2$ ) a degradação da oxitetraciclina foi de 98,3% utilizando injeção de ar, utilizando luz negra,  $pH = 7$  e  $[TiO_2] = 1$  g  $L^{-1}$ , em 60 minutos de processo.

## 7.3 Utilização de redes de coordenação 3D na sorção da oxitetraciclina em efluente sintético

- O processo de remoção (%) da oxitetraciclina em MOFs variou se 4,3 a 99,7%. O comportamento dos adsorventes ativados apresentou uma menor eficiência em relação aos “in natura”.
- Analisando a MOF A100, a remoção e equilíbrio da oxitetraciclina ocorreu de forma rápida ( $\pm 20$  minutos), tanto para a MOF in natura, quanto para a ativada.

- O comportamento de saturação da coluna utilizando a MOF C300 ( $C_{18}H_6Cu_3O_{12}$ ) ocorreu de maneira acentuada para os dois tipos de adsorvente, ou seja, indicando o completo esgotamento da coluna ( $C/C_0=1$ ).
- Ao contrário da MOF C300 ( $C_{18}H_6Cu_3O_{12}$ ) a curva de saturação da MOF Z1200 ( $C_8H_{12}N_4Zn$ ) ocorreu de maneira mais suave, principalmente para o adsorvente “in natura”.
- Através da caracterização das MOFs por Infravermelho, observou-se que apenas a faixa no comprimento de onda correspondente a água (3000 a 3650 nm) para a MOF Z1200 é quase nula. Como também, a análise por BET obteve-se uma maior área superficial e volume poroso maior para a Basolite Z1200. Isso pode ter levado a uma melhor interação junto a oxitetraciclina.
- Aplicando o planejamento fatorial com a Basolite Z1200 foi possível verificar que quanto maior for a massa e menor o tempo significa um aumento de 16,8 e 13,3%, respectivamente na quantidade de remoção da oxitetraciclina.

---

---

## CAPÍTULO 8. Referências

---

---

- ABBAS, M.N.; RADWAN, A.A. *Talanta* **2008**, 74, 1113-1121.
- ABELLAN, M.N.; BAYARRI, B.; GIMENEZ, J.; COSTA, J. *Appl. Catal. B Environ.* **2007**, 74, 233-41.
- AJIT, K.; SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B.A. *Chemosphere* **2006**, 65, 725-759.
- ALEGRET, J.; ALONSO, BARTROLI, J.; MACHADO, A.A.S.C.; LIMA, J.L.F.C.; PAULIS, J.M.; *Quim. Anal.* **1987**, 6, 278-294.
- ALMEIDA E.; ASSALIN, M. R.; ROSA, M. A.; DÚRAN, N. *Quím. Nova* **2004**, 27, 818-824.
- ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; INSOLA, A.; MAROTTA, R. *Catalysis Today* **1999**, 53, 51-59.
- ANDREOZZI, R.; MAROTTA, R.; PAXÉUS, N. *Chemosphere* **2003**, 50, 1319-1330.
- ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; MAROTTA, R.; RADOVNIKOVIC, A. *J. Hazard Mater* **2003a**, 103, 233-46.
- ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; MAROTTA, R.; VOGNA, D. *Water Res.* **2003b**, 37, 993-1004.
- ANVISA. *Resolução RDC n.º. 253*, 2003.
- ARIKAN, O.A.; SIKORA, L.J.; MULBRY, W.; KHAN, S.U.; RICE, C.; FOSTER, G.D. *Process. Biochem.* **2006**, 41, 1637-1643.
- APLIN, R.; FEITZ, A.J.; WAITE, T.D. *Wat. Sci. Technol.* **2001**, 44, 23.
- ARANÃ, J.; MELIÁN, J. A. H.; RODRÍGUEZ, J. M. D.; DIAZ, O. G.; VIERA, A.; PENÃ, J. P.; SOSA, P. M. M.; JIMÉNEZ, V. E. *Catal. Today* **2002**, 76, 279.
- AROUA, M.K.; LEONG, S.P.P.; TEO, L.Y.; YIN, C.Y.; DAUD, W.M.A. *Bioresource Technology* **2008**, 99, 5786-5792.
- ARSLAN-ALATON, I.; DOGRUEL, S. *J. Hazard Mater* **2004**, 112, 105-13.

- ARVAND, M.; ASADOLLAHZADEH, S.A. *Talanta* **2008**, 75, 1046-1054.
- ARVAND, M.; VEJDANI, M.; MOGHIMI, M. *Desalination* **2008**, 225, 176-184.
- AVISAR, D.; LESTER, Y.; MAMANE, H. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, 175, 1068-1074.
- BALAKRISHNAN., P. A.; ARUNAGIRI, A.; RAO, P. G. *J. Electrostat.* **2002**, 56, p. 77-86.
- BALCIOGLU, I.; OTKER, M. *Chemosphere* **2003**, 50, 85-95.
- BARAN, W.; SOCHACKA, J.; WARDAS, W. *Chemosphere* **2006**, 65, 1295-9.
- BAREK, J.; CVACKA, J.; ZIMA, J.; DE MEO, M.; LAGET, M.; MICHELON, J. *Ann Occup Hyg* **1998**, 42, 259-66.
- BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria**. 2. ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 2001.
- BARROS, M.A.R.P.; LIMA, J.L.F.C.; MACHADO, A.A.S.C.; *Port. Electrochim. Acta* **1983**, 1, 277-281.
- BATT, A.L.; SNOW, D.D.; AGA, D.S. *Chemosphere* **2006b**, 64, 1963-1971.
- BEAUTITZ, I.R.; NOGUEIRA, R.F.P. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2007**, 187, 33-39.
- BEKBÖLET, M.; ARAZ, C.V. *Chemosphere* **1996**, 32, 959-965.
- BELTRÁN, F.J.; GONZÁLEZ, M.; ÁLVAREZ, P. *Ingenieria Química* **1997b**, 332, 165-169.
- BENDZ, D.; PAXÉUS, N.A.; GINN, T.R.; LOGE, F.J. *J. Hazard.Mater.* **2005**, 122, 195-204.
- BIGDA, R.J. *Chem. Eng. Progr.* **1995**, 12, 62-66.
- BILA, D. M.; M. DEZOTTI. *Quím. Nova.* **2003**, 26, 523-530.
- BLAZEWICZ, A.; FIJALEK, Z.; SAMSEL, K. *Journal of Chromatography A* **2008**, 1201, 191-195.

BOBU, M.; YEDILER, A.; SIMINICEANU, I.; SCHULTE-HOSTEDE, S. *Appl. Catal. B* **2008**, *83*, 15–23.

BOREEN, A.L.; ARNOLD, W.A.; MCNEILL, K. *Aquatic Sciences* **2003**, *65*, 320-341.

BOREEN, A.L.; ARNOLD, W.A.; MCNEILL, K. *Environmental Science and Technology* **2004**, *38*, 3933-3940.

BOROSKI, M.; RODRIGUES, A. C.; GARCIA, J. C.; SAMPAIO, L. C.; NOZAKI, J.; HIOKA, N. *J. Hazard. Mater.* **2009**, *162*, 448-454.

BOSSMANN, S.H.; OLIVERSOS, E.; GOB, S.; SIEGWART, S.; DAHLEN, E.P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5542-5550.

BOUND, J.P.; VOULVOULIS N. *Chemosphere* **2004**, *56*, 1143–1155.

BOX, G. E. P.; HUNTER, J. S.; HUNTER, W. G. **Statistics for Experimenters**. 2. ed. New Jersey, USA: Wiley, Hoboken, 2005.

BRASIL. Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA), Lei 6.938, de 31 de agosto de 1981.

BROWN, K.D.; KULIS, J.; THOMSON, B.; CHAPMAN, T.H.; MAWHINNEY, D.B. *Sci. Total Environ.* **2006**, *366*, 772–783.

BUCK, R. P.; COSOFRET, V. V.; *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1849-1858.

BUCK, R.P.; LINDER, E.; *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2527-2536.

BURKHEAD, M.S.; WANG, H.; FALLET, M.; GROSS, M. *Analytica Chimica Acta* **2008**, *613*, 152-162.

CALZA, P.; SAKKAS, V.A.; MEDANA, C.; BAIOCCHI, C.; DIMOU, A.; PELIZZETTI, E. *Appl. Catal. B Environ.* **2006**, *67*, 197–205.

CAMPAGNOLO, E.R.; JOHNSON, K.R.; KARPATI, A.; RUBIN, C.S.; KOLPIN, D.W.; MEYER, M.T. *Sci. Total. Environ.* **2002**, *299*, 89–95.

CÉSAR, I.C.; NOGUEIRA, F.H.A.; PIANETTI, G.A. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2008**, *48*, 223-226.

CÉSPEDES, R.; LACORTE, S.; RALDÚA, D.; GINEBREDÁ, A.; BARCELÓ, D.; PINÁ, B. *Chemosphere* **2005**, *61*, 1710–1719.

CHAMARRO, E.; MARCO, A.; ESPLUGAS, S. *Water Res.* **2001**, *35*, 1047-1051.

CHATZITAKIS, A.; BERBERIDOU, C.; PASPALTSIS, I.; KYRIAKOU, G.; SKLAVIADIS, T.; POULIOS, I. *Water Research* **2008**, *42*, 386-394

CHELIUS, D.; XIAO, G.; NICHOLS, A.C.; Alona, V.; HE, B.; DILLON, T.M.; REHDER, D.S.; PIPES, G.D.; KRAFT, E.; OROSKA, A.; TREUHEIT, M.J.; BONDARENKO, P. V. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *47*, 285-294.

CHEN, W.U.; HUANG, C.H. *Chemosphere* **2010**, *79*, 779–785.

CHIRON, S.; FERNANDES-ALBA, A.; RODRIGUEZ, A.; GARCIA-CALVO, E. *Water Research* **2000**, *34*, 366-337.

CHOI, K.J.; KIM, S.G.; KIM, S.H. *J. Hazard. Mater.* **2008**, *151*, 38–43.

CHOI, K.J.; SON, H.J.; KIM, S.H. *Sci. Total Environ.* **2007**, *387*, 247–256.

CHRISTIAN, G. D.; *Analyst* **1994**, *119*, 2309.

CHUMBIMUNI-TORRES, K.Y; KUBOTA, L.T. *Journal of Food Composition and Analysis* **2006**, *19*, 225-230.

CLARA, M.; STRENN, B.; GANS, O.; MARTINEZ, E.; KREUZINGER, N.; KROISS, H. *Water Res.* **2005**, *39*, 4797–4807.

COLEMAN, H.M.; VIMONSES, V.; LESLIE, G.; AMAL, R. *Water Sci. Technol.* **2007**, *55*, 301–6.

COMERTON, A.M.; ANDREWS, R.C.; BAGLEY, D.M.; YANG, P. *J. Membr. Sci.* **2007**, *303*, 267–277.

CONCEIÇÃO, A.C.L.; SANTOS, M.M.C.; GONÇALVES, M.L.S.S. *Talanta* **2008**, *76*, 107-110.

COSTANZO, S.D.; MURBY, J.; BATES, J. *Mar. Pollut. Bull.* **2005**, *51*, 218–223.

COUTO, C.M.C.M.; JOSÉ LIMA, L.F.C.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M.; REIS, S. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1998**, *18*, 527–533.

COUTO, C.M.C.M.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M.; *Química Nova* **2000**, *23*, 774-784.

CRANE, M.; WATTS, C.; BOUCARD, T.; *Sci. Total Environ.* **2006**, *367*, 23–41.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; SÁ-BARRETO, L.C.L. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* **2007**, *28*, 1-9.

DAUGHTON, C.G. *Environ. Impact Assess. Rev.* **2004**, *24*, 711–732.

DE LIGUORO, M.; CIBIN, V.; CAPOLONGO, F.; HALLING-SØRENSEN, B.; MONTESISSA, C. *Chemosphere* **2003**, *52*, 203-212.

DENG, A.; HIMMELSBACH, M.; ZHU, Q.Z.; FREY, S.; SENGL, M.; BUCHBERGER, W.; NIESSNER, R.; KNOPP, D. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 3422.

DÍAZ-CRUZ, M.S.; BARCELÓ, D. *Chemosphere* **2008**, *72*, 333.

DIMESKI, G.; BADRICK, T.; JOHN, ANDREW. *Clinica Chimica Acta* **2010**, *411*, 309-317.

DUGGAR, B.M.; *Annals of the New York Academy of Science* **1948**, *51*, 177.

ELMOLLA, E.S.; CHAUDHURI, M.; ELTOUKHY, M.M. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *179*, 127-134.

EPA, 1998 EPA US. *Field applications of in situ remediation technologies: chemical oxidation. Office of Solid Waste and Emergency Response, Technology Innovation Office, Washington, DC, US, p. 1–31, 1998.*

ESPLUGAS, S.; BILA, D.M.; KRAUSE, L.G.T.; DEZOTTI, M. *J. Hazard. Mater.* **2007**, *149*, 631–642.

ESPLUGAS, S.; GIMENEZ, J.; CONTRERAS, S.; PASCUAL, E.; RODRIGUEZ, M. *Water Res.* **2004**, *36*, 1034-1042.

*Farmacopéia Portuguesa Oficial*, 7ª ed., Lisboa, 2002.

FEBRAFARMA - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. Disponível em: <[http://www.febrfarm.org.br/divisooes.php?area=ec&secao=vd&modulo=arqs\\_economia](http://www.febrfarm.org.br/divisooes.php?area=ec&secao=vd&modulo=arqs_economia)>. Acesso em: 15/08/2008.

FELIX, F.S; BRETT, C.M.A.; ANGNES, L. *Talanta* **2008**, 76, 128-133.

FENT, K.; WESTON, A.A.; CAMINADA, D. *Aquat. Toxicol.* **2006**, 76, 122–159.

FENTON, H. *J. Chem. Soc. Trans.* **1894**, 65, 899-910.

FICK, J.; LINDBERG, R.H.; TYSKLIND, M.; LARSSON, D.G.J. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2010**, 58, 516-523.

FINLAY, A.C.; HOBBY, G.L.; PAN, S.Y.; REGNA, P.P; ROUTIEN, J.B.; SEELEY, D.B.; SHULL, G.M.; SOBIN, B.A.; SOLOMONS, I.A.; VINSON, J.W.; KANE, J.H.; *Science* **1950**, 111, 85.

FLETCHER A., THOMAS K., ROSSEINSKY M. *Journal of Solid State Chemistry* **2005**, 178, 2491–2510.

FOX, M. A.; DULAY, M. T. *Chemical Reviews*, **1993**, 93, 341-357.

FUENTEFRIA, D.B.; FERREIRA, A.E.; CORÇÃO, G. *Journal of Environmental Management* **2011**, 92, 250-255.

FUNASAKI, N.; NAGAOKA, M.; HIROTA, S. *Analytica Chimica Acta* **2005**, 531, 147-151.

GHALY, M.Y.; HARTEL, G.; MAYER, R. *Waste Manage* **2001**, 21, 41-47.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F.; LITTER, M. I.; MANSILLA, H. D. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2004**, 167, 59-67.

GLAZE, W. H.; KANG, J. W.; CHAPIN, D. H. *Ozone Sci. Eng.* **1987**, 9, 335-352.

GORETI, F.M.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M. *J. of Pharmaceutical Sciences* **2001**, 90, 1125-1133.

GÓRSKI, Ł.; MATUSEVICH, A.; PARZUCHOWSKI, P.; ŁUCIUK, I.; MALINOWSKA, E. *Analytica Chimica Acta* **2010**, 665, 39-46.

- GÜBELLI, T. CHRISTIAN, G.D.; RUZICKA, J. *Analytical Chemistry* **1991**, *63*, 2407-2413.
- GUILBAULT, G.G.; *Pure Appl. Chem.* **1981**, *65*, 1849-1858.
- HABER, F.; WEISS, J. *J. Proc. Roy. Soc. London A* **1934**, *147*, 332-351.
- HALLING-SORENSEN, B.; NIELSEN, S.N.; LANZKY, P.F.; INGERSLEV, F.; LUTZHOFT, H.C.H.; JORGENSEN, S.E. *Chemosphere* **1998**, *36*, 357-394.
- HALLING-SORENSEN, B.; SENGELOV, G.; TJORNELUND, J. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2002**, *42*, 263-271.
- HAMMAD, M.K.; BAE, H.; JUNG, J. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *181*, 659-665.
- HAMSCHER, G.; SCZESNY, S.; HOPER, H.; NAU, H. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1509-1518.
- HAO, O. J.; KIM, H.; CHIANG, P. *Environmental Science and Technology* **2000** *30*, 449 – 505.
- HARRIS, D.C. *Análise química quantitativa*. 6<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, LTC, 2005.
- HASSOUNA, M.E.M.; ELSUCCARY, S.A.A. *Talanta* **2008**, *75*, 1175-1183.
- HASSOUNA, M.E.M.; ELSUCCARY, S.A.A.; GRAHAM, J.P. *Sensors and Actuators B* **2010**, *146*, 79-90.
- HEBERER, T. *Toxicol. Lett.* **2002**, *131*, 5-17.
- HEDGES, A.R. *Chem Rev.* **1998**, *98*, 2035-44.
- HERNANDO, M.D.; GÓMEZ, M.J.; AGUËRA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A.R. *Trends Anal. Chem.* **2007**, 26.
- HERNANDO, M.D.; MEZCUA, M.; FERNÁNDEZ-ALBA, A.R.; BARCELÓ, D. *Talanta* **2006**, *69*, 334-342.
- HERRMANN, J.M. *Catalysis Today*, **1999**, *53*, 115-29.
- HIJNEN, W.A.M.; BEERENDONK, E.F.; MEDEMA, G.J. *Water Research* **2006**, *40*, 3-22.

- HIRSCH, R.; TERNES, T.; HABERER, K.; KRATZ, K.L. *Sci.Total Environ.* **1999**, 225, 109–118.
- HOFSTADLER, K.; BAUER, R.; NOVALIC, S.; HELSLER, G. *Environmental Science And Technology* **1994**, 28, 670-674.
- HOFSTADLER, K.; BAUER, R.; NOVALIC, S.; HELSLER, G. *Environmental Science and Technology* **1994**, 28, 670-74.
- HU, L.; FLANDERS, P.M.; MILLER, P.L.; STRATHMANN, T.J. *Water Res.* **2007**, 41, 2612–26.
- HUANG, C. P.; DONG, C.; TANG, Z. Advanced Chemical Oxidation: Its present role and potential future in hazardous waste treatment. *Waste Manage.* v. 13, p. 361-377, 1993.
- INMETRO. Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos, *DOQ-CGCRE-008*, 2003.
- ISSA, Y.M.; ATTIA, F.M.A.; ISMAIL, N.S. *Journal of Advanced Research* **2010**, 1, 79-85.
- JALALI, F.; ARKAN, E.; BAHRAMI, G. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2007**, 127, 304-309.
- JELIC, A.; GROS, M.; GINEBREDA, A.; CESPEDES-SÁNCHEZ, R.; VENTURA, F.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. *Water Research Article in Press*.
- JIAO, S.; ZHENG, S.; YIN, D.; WANG, L.; CHEN, L. *J. Environ. Sci.* **2008**, 20, 806–813.
- JOSHI, S. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2002**, 28, 795.
- KANG, S.J.; ALLBAUGH, T.A.; REYNHOUT, J.W.; ERICKSON, T.L.; OLMSTEAD, K.P.; THOMAS, L.; THOMAS, P. *Water Science and Technology* **2004**, 50, 163-169.
- KARTHIKEYAN, K.G.; MEYER, M.T. *Sci. Total Environ.* **2006**, 361, 196–207.
- KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R.M.; GUWY, A.J. *Wat. Res.* **2009**, 43, 363.
- KHETAN, S.K.; COLLINS, T.J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2319–64.
- KIKAS, T.; IVASKA, A. *Talanta* **2007**, 71, 160-164.

KIM, S.; EICHHORN, P.; JENSEN, J.N.; WEBER, A.S.; AGA, D.S. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 5816-5823.

KIM, S.D.; CHO, J.; KIM, I.S.; VANDERFORD, B.J.; SNYDER, S.A. *Water Res.* **2007**, *41*, 1013.

KIM, Y.; JUNG, J.; KIM, M.; PARK, J.; BOXALL, A.B.A.; CHOI, K. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2008**, *26*, 167-176.

KIM, I.; YAMASHITA, N.; TANAKA, H. *Journal of Hazardous Materials* **2009**, *166* 1134–1140.

KINNEY, C.A.; FURLONG, E.T.; WERNER, S.L.; CAHILL, J.D. *Environ. Toxicol. Chem.* **2006**, *25*, 317.

KINNEY, C.A.; FURLONG, E.T.; ZAUGG, S.D.; BURKHARDT, M.R.; WERNER, S.L.; CAHILL, J.D.; JORGENSEN, G.R. *Environ. Sci. Technol.* **2006b**.

KOLPIN D., SKOPEC M., MEYER M., FURLONG E., ZAUGG S. *Science of the Total Environment* **2004**, *328*, 119–130.

KOLPIN, D. W.; FURLOG, E. T.; MEYER, M. T.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; BUXTON, H. T.; *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 1202.

KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B.; BUXTON, H.T. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 1202–1211.

KOLPIN, D.W.; SKOPEC, M.; MEYER, M.T.; FURLONG, E.T; ZAUGG, S.D. *Sci. Total Environ.* **2004**, *328*, 119.

KOMLJENOVIC, J.; RADIC, N.; *Sens. Actuators* **1995**, *312*, 24-25.

KOROLKOVAS, A.; *Enlace Farmalab* **1991**, *2*, 6-15.

KOROLLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. *Química Farmacêutica*, Guanabara, Rio de Janeiro, p. 39, 1988.

KOYUNCU, I.; ARIKAN, O.A.; WIESNER, M.R.; RICE, C. *J. Membr. Sci.* **2008**, *309*, 94–101

- KUHNE, M.; IHNEN, D.; MOLLER, G.; AGTHE, O. *J. Vet. Med. A* **2000**, *47*, 379-384.
- KULAPINA, E.G.; BARINOVA, O.V. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **1997**, *31*, 12.
- KUMMERER, K. **Pharmaceuticals in the Environment**. Springer, Berlin, 2001.
- KUMMERER, K. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004b**, *54*, 311–320.
- KUMMERER, K. *Chemosphere* **2009**, *75*, 417–434
- KUNZ, A.; ZAMORA, P.P.; MORAES, S.G.; DURAN, N. *Quím. Nova.* **2002**, *25*, 78-82.
- KUPPLER R. , TIMMONS D. , FANG Q., RONG LI J. , MAKAL T. , YOUNG D., YUAN D. , ZHAO D., ZHUANG W., ZHOU H. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 3042–3066.
- KUPPLER, R.; TIMMONS, D.; FANG, Q.; RONG, LI J.; MAKAL, T.; YOUNG, D.; YUAN, D.; ZHAO, D.; ZHUANG, W.; ZHOU, H. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 3042–3066.
- KÜSGENS P., ROSE M., SENKOVSKA I., FRÖDE H., HENSCHER A., SIEGLE S., KASKEL S. *Microporous and Mesoporous Materials* **2009**, *120*, 325–330.
- LACAZ, C. S. *Antibióticos*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Edgard Blucher, p. 509, 1975.
- LATCH, D.E.; STENDER, B.L.; PACKER, J.L.; ARNOLD, W.A.; MCNEILL, K. *Environmental Science and Technology* **2003**, *37*, 3342-3350.
- LAZAROVA, V.; SAVOYE, P. *Water Science and Technology* **2004**, *50*, 203-209.
- LEDAKOWICZ, S. *Environ. Protect. Eng.* **1998**, *24*, 35-47.
- LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A. M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 671-698.
- LI, K.; YEDILER, A.; YANG, M.; SCHULTE-HOSTEDE, S.; HUNG WONG, M. *Chemosphere* **2008**, *72*, 473–478.
- LINDEN, K.G.; ROSENFELDT, E.J.; KULLMAN, S.W. *Water Sci. Technol.* **2007**, *55*, 313–9.

- LIMA, J. L. F. C.; MACHADO, A. A. S. C.; *Analyst* **1986**, *111*, 799-802.
- LINDINO, C.A.; BULHÕES, L.O. *Talanta* **2007**, *72*, 1746-1751.
- LINDQVIST, N.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. *Water Res.* **2005**, *39*, 2219–2228.
- LINDSEY, M.E.; MEYE, R.M.; THURMAN, E.M. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 4640-4646.
- LOKE, M.L.; TJØRNELUND, J.; HALLING-SØRENSEN B. *Chemosphere* **2002**, *48*, 351-361.
- LORPHENSRI O, INTRAVIJIT J, SABATINI DA, KIBBEY TCG, OSATHAPHAN K, SAIWAN C. *Water Res.* **2006**, *40*, 1481–1491.
- LU, M. C. *Chemosphere.* **2000**, *40*, 125-130.
- ŁUCZKIEWICZ, A.; JANKOWSKA, K.; FUDALA-KSIĄŻEK, S.; OLAŃCZUK-NEYMAN, K. *Water Research* **2010**, *44*, 5089-5097.
- LYCZEWSKA, M.; KAKIETEK, M.; MAKSYMIAK, K.; MIECZKOWSKI, J.; MICHALSKA, A. *Sensors and Actuators B* **2010**, *146*, 283-288.
- MACEDO, A.S.; FREITAS, A.R.; ABREU, C.; MACHADO, E.; PEIXE, L.; SOUSA, J.C.; NOVAIS, C. *International Journal of Food Microbiology* **Article in Press**.
- MACKAY, A.A.; CANTERBURY, B. *J. Environ. Qual.* **2005**, *34*, 1964-1971.
- MALATO, S.; BLANCO, J.; VIDAL, A.; RICHTER, C. *Appl. Catal. B: Environ.* **2002**, *37*, 1-15.
- MALYGINA, T.; PREIS, S.; KALLAS, J. *Int J Photoenergy* **2005**, *7*, 187–91.
- MANSILLA, H. D.; YEBER, M. C.; FEER, J.; RODRÍGUEZ, J.; BAEZA, J. *Water Sci. Technol.* **1997**, *35*, 273-278.
- MARCO, A.; ESPLUGAS, S.; SAUM, G. *Water Sci. Technol.* **1997**, *35*, 321-327.
- MARTELLI, P.; REIS, B.F., ZAGATTO; E.A.G., LIMA, J.L.F.; LAPA, R.A.; *Química Nova* **1998**, *2*, 133-139.

- MARTINEZ, N.S.S.; FERNANDEZ, J.F.; SEGURA, X.F.; SANCHEZ FERRER, A. *J. Hazard Mater* **2003**, *101*, 315–22.
- MARTINEZ-CARBALLO, E.; GONZALEZ-BARREIRO, C.; SCHARF, S.; GANS, O. *Environ. Pollut.* **2007**, *148*, 570-579.
- MATTOS, I.L.; SHIRAISHI, K.A; BRAZ, A.D.; FERNANDES, J.R. *Química Nova*, **2003**, *26*, 373-380.
- MASSE, D.I.; LU, D.; MASSE, L.; DROSTE, R.L. *Bioresour. Technol.* **2000**, *75*, 205-211.
- MCARDELL, C.S.; MOLNAR, E.; SUTER, M.J.F.; GIGER, W. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 5479–5486.
- MENDEZ-ARRIAGA, F.; ESPLUGAS, S.; GIMENEZ, J. *Water Res* **2008**, *42*, 585–94.
- MI, Y.; BAKKER, E.; *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 5279.
- MIAO, X.S.; BISHAY, F.; CHEN, M.; METCALFE, C.D. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 3533–3541.
- MILLER, L.; POTTER, M. *Journal of Chromatography B* **2008** (In Press, Corrected Proof).
- MIRNA, A. Tampones. Division Quimica Reactivos. Fleischwirtschaft, p. 12, 1960.
- MOHAMED, G.G.; ALI, T.A.; EL-SHAHAT, M.F.; AL-SABAGH, A.M.; MIGAHED, M.A.; KHALED, E. *Analytica Chimica Acta* **2010**, *673*, 79-87.
- MOSTAFA, G.A.E.; AL-MAJED, A. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *48*, 57-61.
- MOORE, J.E.; MOORE, P.J.A.; MILLAR, B.C.; GOLDSMITH, C.E.; LOUGHREY, A.; ROONEY, P.J.; RAO, J.R. *Agricultural Water Management* **2010**, *98*, 217-221.
- MULROY, A. *Water Environment and Technology* **2001**, *13*, 32-36.
- MUNOZ I, PERAL J, AYLLON JA, MALATO S, PASSARINHO P, DOMENECH X. *Water Res.* **2006**, *40*, 3533–40.
- MUTHUKUMAR, M.; SELVAKUMAR, N. *Dyes Pigments.* **2004**, *62*, 221-228.

- MUNOZ, I.; PERAL, J.; AYLLON, J.A.; MALATO, S.; PASSARINHO, P.; DOMENECH, X. *Water Res.* **2006**, *40*, 3533–40.
- NAKADA, N.; SHINOHARA, H.; MURATA, A.; KIRI, K.; MANAGAKI, S.; SATO, N.; TAKADA, H. *Water Res.* **2007**, *41*, 4373–4382.
- NERNST, W. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1547.
- NERNST, W.; LOEB, K. *Z. Phys. Chem.* **1888**, *2*, 948.
- NOGUEIRA, R. F. P.; TROVÓ, A. G.; MODE, D. F. *Chemosphere.* **2002**, *48*, p. 385-391.
- NOGUEIRA, R.F.P.; ALBERICI, R.M.; JARDIM, W.F. *Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science*, **1997**, *49*, 14-24.
- NOGUEIRA, R.F.P.; JARDIM, W.F. *Solar Energy*, **1996**, *56*, 471-77.
- NOGUEIRA, R.F.P.; SILVA, M.R.A.; TROVÓ, A.G. *Sol. Energy* **2005**, *79*, 384.
- ORT, C.; LAWRENCE, M.G.; REUNGOAT, J.; EAGLESHAM, G.; CARTER, S.; KELLER, J. *Water Research* **2010**, *44*, 605-615.
- ORTUÑO, J.A.; CUARTERO, M.; GARCÍA, M.S.; ALBERO, M.I. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 5598-5603.
- OUSSI, D.; ASMAE, MAND ESPLUGAS, S. *Photochem. & Photobiol.* **1997**, 177-183.
- PACKER, J.L.; WERNER, J.J.; LATCH, D.E.; MCNEILL, K.; ARNOLD, W.A. *Aquatic Sciences* **2003**, *65*, 342-351.
- PALOMINOS, R.A.; MONDACA M.A.; GIRALDOC, A.; PENUELA, G.; PÉREZ-MOYA, M.; MANSILLA, H.D. *Catalysis Today* **2009**, *144*, 100–105
- PANDIYAN, T.; RIVAS, O.M.; MARTÍNEZ, O.; AMEZCUA, BURILLO, MARTINEZ CARRILLO, *Journal of photochemistry and photobiology A* **2002**, *146*, 149-155.
- PARTHASARATHY, M.; PILLAI, V.K.; MULLA, I.S.; SHABAB, M.; KHAN, M.I. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2007**, *364*, 86-91.
- PELTIER, E.; VINCENT, J.; FINN, C.; GRAHAM, D. *Water Research* **2010**, *44*, 3829-3836.

- PEREIRA, V.J.; LINDEN, K.G.; WEINBERG, H.S. *Water Res.* **2007a**, *41*, 4413–23.
- PEREIRA, V.J.; WEINBERG, H.S.; LINDEN, K.G.; SINGER, P.C. *Environ. Sci. Technol.* **2007b**, *41*, 1682–8.
- PEREZ-ESTRADA, L.A.; MALATO, S.; GERNJAK, W.; AGUERA, A.; THURMAN, E.M.; FERRER, I. *Environ. Sci. Technol.* **2005a**, *39*, 8300–6.
- PEREZ-ESTRADA, L.A.; MALDONADO, M.I.; GERNJAK, W.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A.R.; BALLESTEROS, M.M. *Catal. Today* **2005b**, *101*, 219–26.
- PETROVIC, M.; GONZALEZ, S.; BARCELÓ, D. *Trends Anal. Chem.* **2003**, *22*, 685.
- PICKERING, K.T.; OWEN, L.A. *An Introduction to Global Environmental Issues*, 2<sup>a</sup> ed. Routledge, London, 1997.
- PLÓSZ, B.G.; LEKNES, H.; LILTVED, H.; THOMAS, K.V. *Science of The Total Environment* **2010**, *408*, 1915-1924.
- POULIOS, I.; TSACHPINIS, I. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **1999**, *74*, 349-357.
- PRÜSS, A.; DAY, K.; FEWTRELL, L.; BARTRAM, J. *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110*, 537-542.
- PULGARIN, C.; INVERNIZZI, M.; PARRA, S.; POLANIA, R.; PERINGER, P. *Catal. Today* **1999**, *54*, 341.
- PUNGOR, E. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 503-507.
- QITING, J.; XIHENG, Z. *Water Treat.* **1988**, *3*, 285–291.
- QIU S., ZHU G. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 2891–2911.
- RABØLLE, M.; SPLIID, N.H. *Chemosphere* **2000**, *40*, 715-722.
- RADJENOVIĆ, J.; PETROVIĆ, M.; BARCELÓ, D.; PETROVIĆ, M. *Trends Anal. Chem.* **2007**, *26*, 1132.

- RADOMSKA, A.; SINGHAL, S.; YE, H.; LIM, M.; MANTALARIS, A.; YUE, X.; DRAKAKIS, E.M.; TOUMAZOU, C.; CASS, A.E.G. *Biosensors and Bioelectronics* **2008**, *24*, 435-441.
- RAFQAH, S.; WONG-WAH-CHUNG, P.; NELIEU, S.; EINHORN, J.; SARAHA, M. *Appl Catal. B. Environ.* **2006**, *66*, 119–25.
- RAMANJANEYULU, P.S.; SINGH, P.; SAYI, Y.S.; CHAWLA, H.M.; RAMAKUMAR, K.L. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *175*, 1031-1036.
- RAVINA, M.; CAMPANELLA, L.; KIWI, J. *Water Res.* **2002**, *36*, 3553–60.
- REYES, C.A.; FERNÁNDEZ, J.A.; FREER, J.A.; MONDACAB, M.A.; ZAROR, C.C.; MALATO, S.D.; MANSILLA, H.D. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2006**, *184*, 141–146.
- RIJSBERMAN, F.R. *Agricultural Water Management* **2006**, *80*, 5-22.
- RIM, A.; CALLAO, M.P.; RIUS, F.X. *Analytica Chimica Acta* **1995**, *316*, 27-37.
- ROBINSON, T; McMULLAN, G.; MARCHANT, R.; NIGAM, P. *Bioresource Technology* **2001**, *77*, 247-255.
- RODRIGUEZ, M., "Fenton and UV-vis based advanced oxidation processes in wastewater treatment: Degradation, mineralization and biodegradability enhancement", Tese Dr., Universitat de Barcelona. Facultat de Química, Barcelona, 2003.
- ROSE, J.B. *Water Sci. Technol.* **2007**, *55*, 275.
- ROSENFELDT, E.J.; CHEN, P.J.; KULLMAN, S.; LINDEN, K.G. *Sci. Total Environ.* **2007**, *377*, 105–13.
- ROUSELL, J.; YAGHI, O. *Microporous and Mesoporous Materials* **2004**, *73*, 3–14.
- RUELA, I.A.; LIMA, J.A.; SOUZA, S.V.C.; JUNQUEIRA, R.G.; *Ciência e Tecnologia de Alimentos* **2005**, *25*, 139-146.
- RUPPERT, G.; BAUER, R.; HEISLER, G. *J. Photochem. Photobiol. A* **1993**, *73*, 75-78.
- RUZICKA, J.; *Anal. Chim. Acta* **1992**, *261*, 3.

- RUZICKA, J.; HANSEN, E. H.; *Anal. Chim. Acta* **1975**, 78, 145.
- RUZICKA, J.; MARSHALL, G.D; *Analytica Chimica Acta* **1990**, 237, 329-343.
- SAGAWA, G.; LEHNARD, A.; LUBBER, M.; BAHNEMANN, D. *Helvetica Chimica Acta*. **2001**, 84, 3742-3759.
- SAKKAS, V.A.; CALZA, P.; MEDANA, C.; VILLIOTI, A.E.; BAIOCCHI, C.; PELIZZETTI, E. *Appl. Catal. B Environ.* **2007**, 77, 135–44.
- SANTOS, E.M.G.; ARAÚJO, A.N.; COUTO, C.M.C.M.; MONTENEGRO, M. C.B.S.M.; KEJZLAROVÁ, A.; SOLICH, P. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2004**, 36, 701-709.
- SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B.A. *Chemosphere* **2006**, 65, 725–759.
- SAUER, T. **Degradação fotocatalítica de corante e efluente têxtil**. 2002. 124 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Departamento de Engenharia Química. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.
- SENGELOV, G.; AGERSO, Y.; HALLING-SORENSEN, B.; BALODA, S.B.; ANDERSEN, J.S.; JENSEN, L.B. *Environ. Int.* **2003**, 28, 587-595.
- SENGUPTA, N.; ALAM, S.I.; KUMAR, R.B.; SINGH, L. *Genetics and Evolution Article in Press*.
- SHAHROKHIAN, S.; TAGHANI, A.; MOATTAR, F. *Electroanalysis* **2003**, 14, 1621-1628.
- SHAMSIPUR, M.; MIZANI, F.; ALIZADEH, K.; MOUSAVI, F.; LIPPOLIS, V.; GARAU, A.; CALTAGIRONE, C. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2008**, 130, 300-309.
- SHEMER, H.; KUNUKCU, Y.K.; LINDEN, K.G. *Chemosphere* **2006**, 63, 269–76.
- SHINOHARA, G.M.M.; NOBRE, M.A.L. *Introdução ao Editor de Estruturas e Equações Químicas Isis Draw 2.4*. Faculdade de Ciência e Tecnologia da UNESP, 2006.
- SILVA, T. H. A.; ALVES, R. J.; PRADO, M. A. F. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, cap. 1, p. 3-42, 2001.
- SILVA, M.R.A; OLIVEIRA, M.C.; NOGUEIRA, R.F.P. *Eclat. Quim.* **2004**, 29, 19.

- SIM, W.J.; LEE, J.W.; OH, J.E. *Environmental Pollution* **2010**, *158*, 1938-1947.
- SKEGGS, L.T.; KAHN, J.R.; LENTZ, K.E.; SHUMWAY, N.P. *J. Exp. Med.* **1957**, *106*, 439.
- SKOOG, D.A.; WEST, D.M.; HOLLER, F.J. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 5<sup>a</sup> ed. Orlando: Saunders College Publishing. p. 894, 2002.
- SKRDLA, P.J.; BOPRA, A.; CHASSE, T.; WANG, T. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *47*, 312-319.
- SOMER, G.; Ş KALAYCI, Ü.; BAŞAK, İ. *Talanta* **2010**, *80*, 1129-1132.
- SQUIBB, A.W.; TAYLOR, M.R.; PARNAS, B.L.; WILLIAMS, G.; GIRDLER, R.; WAGHORN, P.; WRIGHT, A.G.; PULLEN, F.S. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1189*, 101-108.
- Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. American Public Health Association 19<sup>a</sup> ed. Washington DC, 1995.
- STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. *Sci. Total Environ.* **1999**, *225*, 135–141.
- STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMMANN, W. *Sci. Total Environ.* **1999**, *225*, 135–141.
- SUN, Q.; YANG, L. *Water Res.* **2003**, *37*, 1535-1544.
- SURI, R. P. S.; LIU, J.; HAND, D. W.; CRITTENDEN, J. C.; PERRAM, D. L.; MULLINS, M. E. *Water Environ. Res.* **1993**, *65*, 665-673.
- TAVARES, W. *Manual de antibióticos para o estudante de medicina*. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 255-265, 1986.
- TEIXEIRA, M.F.S.; RAMOS, L.A.; CASSIANO, N.M.; FATIBELLO-FILHO O.; BOCCHI, N.; *Journal Brazilian of Chemical Society* **2000**, *11*, 27-31.
- TEIXEIRA, C.P.,B.; JARDIM, W.F. **Processos oxidativos avançados**. *Caderno temático v. 3*. Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, 2004.

- TERNES, T.A.; BONERZ, M.; HERRMANN, N.; TEISER, B.; ANDERSEN, H.R. *Chemosphere* **2007**, *66*, 894–904.
- TESKE, S.S.; ARNOLD, R.G. *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* **2008**, *7*, 107.
- THIELE-BRUHN S. *J. Plant Nutr. Soil Sci.* **2003**, *166*, 145–167.
- THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R.; WOOD, R. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 835.
- UMEZAWA, K.; UMEZAWA, K.; SATO, H.; *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 507-518.
- USLU, M.O.; BALCIOĞLU, I.A. *Science of the Total Environment* **2009**, *407*, 3450–3458.
- UTSET, B.; GARCIA, J.; CASADO, J.; DOMENECH, X.; PERAL, J. *Chemosphere.* **2000**, *41*, 1187-1192.
- UYGUR, A. *J. Soc. Dyers Colourists.* **1997**, *113*, 211-217.
- VAN STADEN, J. F.; *Anal. Chim. Acta* **1986**, *179*, 407-417.
- VASILIOS, A. S.; TRIANTAFYLLOS, A. A. *Applied Catal. B: Environ.* **2003**, *46*, 175-188.
- VAZE, V.D.; SRIVASTAVA, A.K. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *47*, 177-182.
- VINCZE, L.; KEMP, T. J. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1995**, *87*, 257-60.
- VISSERS, B.; BOHETS, H.; EVERAERT, J.; COOL, P.; VANSANT, E.F; DU PREZ, F.; KAUFFMANN, J.M.; NAGELS, L.J. *Electrochimica Acta* **2006**, *51*, 5062-5069.
- VOGNA, D.; MAROTTA. R.; ANDREOZZI, R.; NAPOLITANO, A.; D'ISCHIA, M. *Chemosphere* **2004a**, *54*, 497–505.
- VOGNA, D.; MAROTTA, R.; NAPOLITANO, A.; ANDREOZZI, R.; D'ISCHIA M. *Water Res.* **2004b**, *38*, 414–22.
- VON GURTEN, U. *Water Res.* **2003**, *37*, 1443-1467.

- WILSON, D.; ARADA, M. DE LOS ÁNGELES; ALEGRET, S.; DEL VALLE, M. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *181*, 140-146.
- WANG, Q.; YATES, S.R. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 1683-1688.
- WANG, Y.; HONG, C.S. *Water Res* **1999**, *33*, 2031.
- WINCKLER, C.; GRAFE, A. *J. Soils. Sed.* **2001**, *1*, 66–70.
- WINTGENS, T.; SALEHI, F.; HOCHSTRAT, R.; MELIN, T. *Water Sci. Technol.* **2008**, *57*, 99.
- WITTE, B.; VAN LANGENHOVE, H.; DEMEESTERE, K.; SAERENS, K.; WISPELAERE, P.; DEWULF, J. *Chemosphere* **2010**, *78*, 1142-1147.
- YAMASHITA, T.; DOHTA, Y.; NAKAMURA, T.; FUKAMI, T. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1182*, 72-76.
- YIRUHAN; WANG, Q.J.; CE-HUI; MO; LI, Y.W.; GAO, P.; TAI, Y.P.; ZHANG, Y.; RUAN, Z.L.; XU, J.W. *Environmental Pollution* **2010**, *158*, 2350-2358.
- YU, J.C.; KWONG, T.Y.; LUO, Q.; CAI, Z. *Chemosphere* **2006**, *65*, 390–9.
- YURDAKAL, S.; LODDO, V.; AUGUGLIARO, V.; BERBER, H.; PALMISANO, G.; PALMISANO, L. *Catal. Today* **2007**, *129*, 9–15.
- ZAGATTO, E.A.G.; VAN STADEN, J.F.; MANIASSO, N.; STEFAN, R.I.; MARSHALL, G.D. *Pure and Applied Chemistry* **2002**, *74*, 585-592.
- ZHANG, Y.; ZHOU, J.L.; NING, B. *Water Res.* **2007**, *41*, 19–26.
- ZHOU, H.; SMITH, D. W. *J. Environ. Eng. Sci.* **2002**, *1*, 247-264.
- ZHU, J.; SNOW, D.D.; CASSADA, D.A.; MONSON, S.J.; SPALDING, R.F. *J. Chromatogr. A* **2001**, *928*, 177–186.
- ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; BAGNATI, R.; MELIS, M.; FANELLI, R. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *179*, 1042-1048.