



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS – EQA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL – PPGQTA**

**Estudo analítico da degradação de
fármacos por fotocatalise heterogênea em
solução aquosa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gabriela Marquetotti Salcedo

Rio Grande - RS, Brasil

2014

Estudo analítico da degradação de fármacos por fotocatalise heterogênea em solução aquosa

Por

Gabriela Marquetotti Salcedo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (FURG, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **MESTRE EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL**

Orientador: Prof. Dr. Ednei Gilberto Primel

Rio Grande, RS, Brasil

2014

Universidade Federal do Rio Grande – FURG
Escola de Química e Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de
Mestrado

**Estudo analítico da degradação de fármacos por
fotocatálise heterogênea em solução aquosa**

Elaborada por
Gabriela Marquetotti Salcedo

Como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Ednei Gilberto Primel (FURG)
(Orientador - Presidente)

Prof. Dr. Marcos Alexandre Gelesky (FURG)

Prof. Dr. Daniel Ricardo Arsand (IF-Sul)

Rio Grande, 9 de julho de 2014

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Ednei Gilberto Primel** pela oportunidade, excelente orientação, pelo exemplo de profissional, por todo auxílio e ensinamentos prestados durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **Ayrton Figueiredo Martins**, pela participação no exame de qualificação e pelas grandiosas sugestões e ensinamentos que muito contribuíram para o final deste estudo.

Ao prof. Dr. **Marcos Alexandre Gelesky**, pela participação no exame de qualificação e na defesa da dissertação, por suas sugestões e contribuições, essenciais para o final deste trabalho.

Ao prof. Dr. **Daniel Ricardo Arsand** pela participação na banca de defesa e pelas sugestões e contribuições para o final deste estudo.

A **FURG** pela oportunidade e pelo ensino gratuito e de qualidade.

A **CAPES e ao PPGQTA**, pelas bolsas de estudo.

Aos **professores do Programa de Química Tecnológica e Ambiental** pelos ensinamentos e por me proporcionarem uma formação de qualidade.

Aos meus pais **Heliete e Ricardo**, por terem me ensinado a nunca desistir dos meus objetivos, por sempre acreditarem na minha capacidade, pela amizade, por todo amor e confiança a mim dedicados e por serem minha base e meus maiores exemplos de vida! Amo vocês!

A minha irmã, **Angélica** pela amizade, confiança e cumplicidade. Por se fazer sempre presente em todos os momentos da minha vida. Por ser um exemplo de pessoa e profissional a qual tenho muito orgulho de seguir! Por ser minha melhor amiga!

Ao meu cunhado, **Marcelo** por todo carinho e dedicação a mim concedidos. Por todos os conselhos e ensinamentos. Por todos os momentos vividos e por tornar os meus dias mais alegres. Pela confiança e por tornar-se mais que um cunhado, um irmão!

As minhas amigas **Carol, Debora, Ju e Gabi**. Por toda confiança, cumplicidade, pelo apoio em todos os momentos da minha vida, pelos inesquecíveis momentos compartilhados, por tornarem meus dias mais floridos, por sempre acreditarem em mim. Por se tornarem pessoas essenciais na minha vida!

As minhas amigas **Lara, Joana, Giulia e Ana** por todos os momentos compartilhados. Por sempre acreditarem em mim. Pela grande amizade, companheirismo e momentos de felicidade a mim proporcionados!

A colega e amiga **Sergi**, por nunca me negar ajuda nas dificuldades, por todos os ensinamentos que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Por todos os momentos compartilhados e, principalmente pela confiança, carinho e amizade verdadeira!

A colega e amiga **Lizi**, pelo carinho, atenção e confiança. Por tornar meus dias de trabalho mais leves e agradáveis. Pelo apoio, palavras de incentivo e principalmente pela amizade e momentos de alegria e distração!

A colega e amiga **Maris**, pelo carinho e por sempre me receber com um sorriso no rosto. Por toda ajuda nos meus emails desesperados. Por confiar em mim, pela agradável convivência e sincera amizade!

A colega e amiga **Karina**, por todos os momentos vividos dentro e fora da universidade. Por acreditar em mim sempre, pelo apoio e conselhos sinceros, pela cumplicidade e principalmente, por se tornar uma amiga que quero levar pra vida toda!

Ao colega **Bruno Guimarães** pelos ensinamentos, momentos compartilhados e principalmente pela amizade e apoio!

Aos colegas de laboratório os quais tenho um grande carinho, **Carol, Elisane, Gabriel, Bruno Meira, Lucas, Augusto, Jean, Antuniele, Marcos, Débora e Ana**. Obrigada por todo ensinamento, por contribuírem de diversas formas para a construção deste trabalho. Por todos os momentos compartilhados e principalmente pela amizade construída.

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental -

PPGQTA

Universidade Federal do Rio Grande - FURG

Estudo analítico da degradação de fármacos por fotocatalise heterogênea em solução aquosa

AUTOR: GABRIELA MARQUETOTTI SALCEDO

ORIENTADOR: PROF. Dr. EDNEI GILBERTO PRIMEL

Rio Grande, 2014.

Neste trabalho investigou-se o uso de sistema fotocatalítico simples desenvolvido em laboratório, em batelada, com catalisador semicondutor $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$, para a degradação dos fármacos haloperidol e fluoxetina, em meio aquoso, ajustando-se as condições operacionais por meio de metodologia de superfície de resposta (RSM). Ademais, procurou-se estabelecer as melhores condições cromatográficas de identificação e quantificação dos fármacos (analitos), acompanhando-se a degradação por meio de LC-ESI-MS/MS. A partir de planejamento fatorial foi possível definir as melhores condições reacionais quando utilizado o catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ como segue: 20 mg de massa de catalisador, pH 7, tempo de homogeneização da solução de 10 minutos. Verificou-se, também, que a elevação da temperatura favorece a degradação deste fármacos. Nas melhores condições reacionais foram obtidos percentuais de degradação da ordem de 95%, para ambos os fármacos, em até 10 minutos de reação.

Palavras-chave: fotocatalise, degradação, fármacos, LC-ESI-MS/MS

Abstract

This work was investigate the use of simple photo catalytic system developed in laboratory, sequencing batch, with $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ as semiconductor, for haloperidol and fluoxetine degradation, on aqueous, adjusting the operating conditions by Response Surface Methodology (RSM). Moreover, was tried to establish the better chromatographic conditions of the drugs identification and quantification, follow up the degradation by LC-MS-MS. From the factorial design was possible to define the better reaction conditions when used $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ as catalyst as: 20 mg as catalyst mass, pH 7, solution homogenization time 10 min. Was verified that the temperature rise improves these drugs degradation. On the better reactions condition was obtain degradation percentage about 95%, for both drugs until 10 min of reaction.

Keywords: photo catalysis, degradation, drugs, LC-ESI-MS/MS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistemas típicos de PAOs (Adaptado de Souza, 2010)	21
Tabela 2. Condições empregadas para a detecção dos fármacos por LC-ESI-MS/MS.....	33
Tabela 3. Propriedades físico-químicas dos fármacos selecionados para estudo.	35
Tabela 4. Níveis das variáveis independentes aplicados ao planejamento experimental Box-Behnken 3 ^k	36
Tabela 5. Matriz do planejamento experimental para os fármacos em estudo. Onde, massa de catalisador (A), pH (B), tempo de homogeneização (C)	37
Tabela 6. Estimativas dos efeitos para o planejamento experimental para a degradação dos fármacos	37
Tabela 7. Análise de Variância (ANOVA) para haloperidol	39
Tabela 8. Análise de variância (ANOVA) para fluoxetina	39
Tabela 9. Eficiência da degradação para diferentes concentrações do material fotocatalítico.	42
Tabela 10. Índice de retenção dos fármacos do material catalítico após lavagem com MeOH e ACN	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Origem e rotas possíveis dos fármacos no ambiente (Mompelat et al, 2009)	19
Figura 2. Mecanismo simplificado da fotoativação de um catalisador (Adaptado de Machado e França, 2008).....	24
Figura 3. Síntese do trabalho proposto	28
Figura 4. Reator fotocatalítico.	31
Figura 5. Superfície de resposta para a degradação de haloperidol.....	39
Figura 6. Superfície de resposta para a degradação de fluoxetina.....	40
Figura 7. Perfil cromatográfico da fluoxetina (a) padrão 1 mg L ⁻¹ , (b) amostra inicial antes do tratamento fotocatalítico, diluída 4x, (c) amostra final após tratamento fotocatalítico com 0,201 mg L ⁻¹ de TiO ₂ SiO ₂ Ag, pH 7 e 10 minutos de reação.....	45
Figura 8. Perfil cromatográfico do haloperidol (a) padrão 1 mg L ⁻¹ , (b) amostra inicial antes do tratamento fotocatalítico diluída 4x, (c) amostra final após tratamento fotocatalítico com 0,201 mg L ⁻¹ de TiO ₂ SiO ₂ Ag, pH 7 e 10 minutos de reação.....	46
Figura 9. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina antes da reação fotocatalítica. (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L ⁻¹ (diluída 4 x) de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO ₂ SiO ₂ Ag com 0,201 mol L ⁻¹ de Ag)	48
Figura 10. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina após reação fotocatalítica (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L ⁻¹ de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO ₂ SiO ₂ Ag com 0,201 mol L ⁻¹ de Ag).	48
Figura 11. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina após reação fotocatalítica (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L ⁻¹ de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO ₂ SiO ₂).....	49
Figura 12. (a) imagem de MEV, aumentada 100x, para o catalisador TiO ₂ SiO ₂ Ag com 1,005 mol L ⁻¹ de prata, antes do tratamento fotocatalítico, (b)	

imagem de MEV, aumentada 100x, para o catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $1,005 \text{ mol L}^{-1}$ de prata, após o tratamento fotocatalítico. 51

Figura 13. Espectro EDS do $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $1,005 \text{ mol L}^{-1}$ de prata, antes do tratamento fotocatalítico 51

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANOVA – Análise de variância

APCI - Ionização Química à Pressão Atmosférica, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*

API – Ionização a Pressão Atmosférica, do inglês *Atmospheric Pressure Ionization*

BC – Banda de condução

BV – Banda de valência

GC – Cromatografia Gasosa, do inglês *Gas chromatography*

LC – Cromatografia Líquida, do inglês *Liquid chromatography*

e^-_{bc} - Elétron da banda de condução

MS – Espectrometria de Massas, do inglês *Mass spectroscopy*

ESI – Ionização por *Electrospray*, do inglês *Electrospray Ionization*

ESI⁺ – Ionização por Eletrospray no modo positivo, do inglês *Electrospray Ionization Positive Mode*

ETA - Estação de Tratamento de Água

ETE - Estação de Tratamento de Esgoto

h^+_{bv} - Lacuna da banda de valência

K - Constante da taxa de reação

Kow - coeficiente de partição octanol/água

LC-ESI-MS/MS - Cromatografia Líquida acoplada a Fonte de Ionização por *Electrospray* acoplada à Espectrometria de Massas em série, do inglês *Liquid Chromatography with Electrospray Ionization with Mass Spectrometry tandem Mass Spectrometry*

m/z – razão massa-*por*-carga

MEV – Microscopia de Varredura Eletrônica

MRM – Monitoramento de reações múltiplas, do inglês *Multiple Reactions Monitoring*

MS – Espectrometria de Massas, do inglês *Mass Spectrometry*

$\cdot\text{OH}$ – Radical Hidroxila

PAOs - Processos Avançados de Oxidação

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RSM - Metodologia de Superfície de Resposta, do inglês Response Surface Methodology

SIM – Monitoramento do íon selecionado, do inglês Single Ion Monitoring

TEOS - Tetraetil-ortosilicato

TH – Tempo de homogeneização

TiIp - Isopropóxido de Titânio

UV – Radiação Ultra Violeta

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xii
1 Introdução	16
2 Objetivos	17
2.1 <i>Objetivo geral.....</i>	17
2.2 <i>Objetivos específicos.....</i>	17
3 Referencial teórico.....	18
3.1 <i>Fármacos.....</i>	18
3.2 <i>Classificação.....</i>	19
3.3 <i>Propriedades físico-químicas dos fármacos</i>	20
3.4 <i>Processos avançados de oxidação (PAOs).....</i>	20
3.5 <i>Sistemas Heterogêneos.....</i>	22
3.6 <i>Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas aplicada na determinação de fármacos.....</i>	25
3.7 <i>Planejamento experimental para otimização de experimentos.....</i>	26
4 Materiais e métodos	27
4.1 <i>Reagentes, solventes e materiais.....</i>	28
4.2 <i>Instrumentação</i>	28
4.3 <i>Preparação das soluções analíticas (solução padrão).....</i>	29
4.4 <i>Solução aquosa dos fármacos.....</i>	29
4.5 <i>Degradação da solução aquosa por fotocatalise heterogênea empregando TiO₂SiO₂Ag</i>	30
4.6 <i>Sistema fotocatalítico.....</i>	30
4.7 <i>Teste de avaliação de temperatura.....</i>	31
4.8 <i>Tempo de meia vida</i>	31
4.9 <i>Teste de adsorção dos fármacos no catalisador.....</i>	31
4.10 <i>Análise Estatística e ajuste do sistema fotocatalítico TiO₂SiO₂Ag</i>	32
4.11 <i>Avaliação morfológica do catalisador.....</i>	32
4.12 <i>Condições do sistema cromatográfico LC-ESI-MS/MS.....</i>	33

4.13 Curva Analítica.....	34
4.14 Tomada de alíquota	34
4.15 Fármacos selecionados para estudo	34
5 Resultados e discussões	35
5.1 Degradação da solução aquosa contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina por Fotocatálise Heterogênea empregando TiO_2SiO_2Ag/UV	35
5.1.1 Otimização do processo fotocatalítico utilizando planejamento fatorial fracionado Box-Behnken	35
5.2 Principais fatores que afetam a eficiência de degradação nas reações de fotocatalise	40
5.3 Testes de degradação em condições reacionais variadas	42
5.4 Espectros de massas de varredura utilizando LC-ESI-MS/MS antes e após o tratamento fotocatalítico	46
5.5 Testes de adsorção dos fármacos no catalisador.....	49
5.6 Análise morfológica do catalisador	50
6 Conclusões.....	51
7 Referências bibliográficas	53
8 Apêndices.....	64

1 Introdução

Nos últimos anos, a geração de resíduos e subprodutos antropogênicos assumiu cifras alarmantes. O crescimento industrial e demográfico, em parte, é responsável pela geração de resíduos que, muitas vezes não recebem o tratamento e disposição corretos. Ainda que existam normas e legislações ambientais cada dia mais rígidas no que se refere ao descarte de resíduos, compostos tóxicos podem chegar aos ecossistemas naturais, assim como nas estações de tratamento de esgoto (ETEs), e ser causa de contaminação da biota e da cadeia alimentar (Silveira, *et al* 2013. Bernabeu, *et al* 2011).

Assim, pode-se dizer que existe um grande desafio quanto à redução da poluição do planeta, em especial, no que se refere a contaminantes orgânicos emergentes. A remoção de fármacos nas ETEs e ETAs (estações de tratamento de água), por tratamentos convencionais, não é eficiente, e a aplicação de processos como adsorção em carvão ativado, é pouco atraente, pois além de caros, promovem apenas a transferência de fase dos contaminantes, gerando um passivo de difícil disposição, além de requererem muito tempo para que se tenham resultados satisfatórios (Arruda, 2007).

Há, portanto, necessidade de tratamentos mais eficientes, que possam desativar quimicamente os contaminantes orgânicos. Neste contexto, a fotocatalise heterogênea é considerada há muito como uma tecnologia eficiente para a despoluição de meios contaminados. Esse processo baseia-se em reações redox capazes de mineralizar moléculas orgânicas. Trata-se de um processo de fácil gerenciamento, que pode ser adotado, também, como pré- ou pós-tratamento aos processos convencionais (Bayrri *et al*, 2013; Mahalakshmi *et al*, 2007).

Assim, os Processos Avançados de Oxidação (PAOs), e dentre eles, a fotocatalise heterogênea, constituem alternativas que têm sido propostas para a remediação de águas contaminadas e efluentes aquosos, pois são capazes de mineralizar a matéria orgânica. Na fotocatalise, reações redox são

desencadeadas pela irradiação de um catalisador sólido, o qual promove a oxidação de contaminantes (Bayrri *et al*, 2013; Mahalakshmi *et al*, 2007).

As vantagens da fotocatalise são a velocidade das reações de degradação, a possibilidade de tratamento *in situ*, além da associação com outras técnicas (como pré ou pós-tratamento), bem como, a reutilização do material fotocatalítico (Jardim, 2005; Liang *et al*, 2012). A fotocatalise heterogênea tem sido utilizada para mineralização de diferentes compostos orgânicos, como corantes (Cervantes *et al*, 2009), fármacos (Manisha *et al*, 2014), agrotóxicos (Davezza *et al*, 2012) entre outros.

Assim, neste trabalho optou-se por usar um sistema simples e de baixo custo, sintetizado em laboratório, para a degradação dos fármacos haloperidrol e fluoxetina, em meio aquoso, empregando como catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo analítico da degradação dos fármacos haloperidrol e fluoxetina, em meio aquoso, utilizando-se sistema fotocatalítico simples, desenvolvido em laboratório com radiação ultravioleta e semicondutor de dióxido de titânio e prata suportados em sílica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficiência da dopagem do catalisador com prata diante das reações de fotodegradação;
- Utilizar planejamento experimental para ajustar as condições operacionais para a identificação e a quantificação de haloperidrol e fluoxetina em meio aquoso por Cromatografia Líquida acoplada a Fonte de Ionização por Electrospray acoplada à Espectrometria de Massas em série (LC-ESI-MS/MS, do inglês *Liquid*

Chromatography with Electrospray Ionization with Mass Spectrometry tandem Mass Spectrometry);

- Acompanhar e avaliar a degradação dos fármacos haloperidol e fluoxetina por meio de LC-ESI-MS/MS.

3 Referencial teórico

3.1 Fármacos

Os fármacos abrangem um vasto grupo de compostos orgânicos os quais possuem diversos princípios ativos. Através da corrente sanguínea eles são distribuídos pelo sistema biológico exercendo seu propósito terapêutico (Brunton, 2011). Porém, eles são desenvolvidos para serem persistentes e, após seu uso e conforme seu descarte, podem permanecer em rios e lagos por muito tempo voltando a ter contato com o homem e ambiente. Alterando o equilíbrio dos ambientes aquáticos causando uma série de danos a biota (Bila, 2003). As principais formas de entrada dos fármacos no ambiente são através da eliminação pela urina após seu uso humano ou veterinário, em que podem manter uma parte de seu princípio ativo, e através do descarte de medicamentos vencidos (Bila, 2003). De acordo com suas propriedades físico-químicas, os fármacos podem ser biodegradados química ou biologicamente, ficar retidos nos tecidos vegetais ou irem para os compartimentos aquáticos, podendo chegar até a água potável (Fent, *et al* 2006). A figura 1 mostra as possíveis rotas destes fármacos no ambiente.

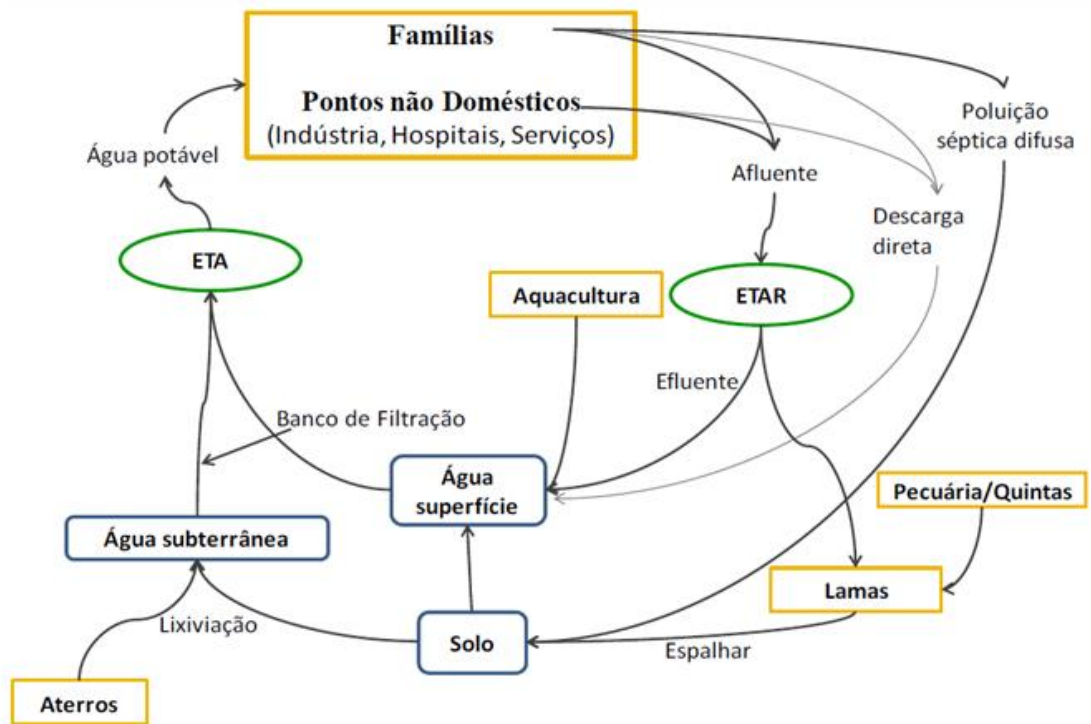


Figura 1. Origem e rotas possíveis dos fármacos no ambiente (Mompelat et al, 2009)

Alguns fármacos, como é o caso dos antidepressivos e antipsicóticos, são classificados como poluentes orgânicos emergentes, ou seja, são substâncias potencialmente tóxicas as quais seus efeitos no ambiente são pouco conhecidos. Porém apresentam riscos tanto ao ambiente como saúde humana, pois após exercerem seus propósitos terapêuticos podem manter-se biologicamente ativos (Fent, 2006; Lá Farré *et al*, 2008; Kuste *et al*, 2008). Pode-se citar como exemplo da ação dos fármacos no ambiente a disfunção do sistema endócrino, abortos espontâneos e disfunção metabólica em homens e animais (Kuster *et al*, 2005; Hoenicke *et al*, 2007; Billa, 2003; Ghiselli, 2007; Darbre *et al*, 2004). Assim, é de extrema importância que se tenha controle de descarte desses produtos, evitando-se que eles sejam depositados no ambiente já que possuem considerável toxicidade aos ecossistemas.

3.2 Classificação

A fluoxetina pertence a classe dos medicamentos antidepressivos sendo uma molécula apolar pouco solúvel em água. Seu mau uso pode acarretar

alguns efeitos adversos como disfunção sexual, tremor, insônia/sonolência, ansiedade, náuseas, vômito, palpitações, ganho ou diminuição de peso. Já o haloperidol pertence à classe dos medicamentos antipsicóticos. Possui uma molécula apolar com baixa solubilidade em água. Se utilizada incorretamente pode causar efeitos adversos como sedação, hipotensão, interferência na liberação do hormônio de crescimento, síndrome neuroléptica maligna (Benijts *et al*, 2001; Formulário Terapêutico Nacional, 2008).

3.3 Propriedades físico-químicas dos fármacos

As propriedades físico-químicas dos fármacos são determinadas de acordo com sua estrutura química e muitas delas influenciam a sua ação no organismo e no ambiente. A polaridade ou suas funções químicas, por exemplo, vão influenciar na interação do fármaco com o organismo alvo ou sua persistência nos tecidos vegetais. Assim como a solubilidade que determinará a hidrofiliabilidade e lipofiliabilidade, a estabilidade, o modo de decomposição no meio ambiente e Kow (coeficiente de partição octanol/água) (Jambhekar, 1995; Barreiro e Fraga, 2001).

A decomposição dos fármacos pode ocorrer por hidrólise (via química ou via enzimática), oxidação e decomposição fotoquímica. Eles também podem sofrer alterações na sua formulação por meio da ação do ambiente como calor, umidade e ação microbiana. Os fármacos são, em geral, ácidos ou bases fracas cujas formas, neutra e ionizada, se mantêm em equilíbrio quando em solução. A forma neutra é mais lipossolúvel, enquanto que a forma ionizada é relacionada ao seu pKa e ao pH do meio (Barreiro, 2001; Abdel-Rahman, 2004).

3.4 Processos avançados de oxidação (PAOs)

Os processos avançados de oxidação são técnicas que possuem alta eficiência de degradação de contaminantes orgânicos, por serem processos não seletivos podem degradar uma variedade de compostos como, por

exemplo, fármacos, corantes, agrotóxicos (Quero-Pastor *et al*, 2014; Thomas, *et al*, 2014; Grčić *et al*, 2014; Baranda *et al*, 2014; Pipi *et al*, 2014). Suas principais aplicações são no tratamento de águas superficiais, subterrâneas, residuais e tratamento de efluentes (Nogueira *et al*, 2007; Fatta-Kassinos *et al*, 2011).

Esses processos são baseados em processos físico-químicos em que a degradação do poluente pode ocorrer através de fotólise direta em que a luz é a única fonte capaz de destruir o contaminante, ou através da geração de agentes oxidantes, como os radicais hidroxilas ($\cdot\text{OH}$) o qual possui um alto potencial padrão de redução de +2,8 V frente ao eletrodo padrão de hidrogênio, alto o suficiente para mineralizar matéria orgânica a dióxido de carbono, água e íons inorgânicos. O radical hidroxila pode ser formado no meio reacional pela presença de fortes oxidantes como H_2O_2 ou O_3 , por oxidação eletroquímica, feixe de elétrons ou plasma (Paleologou *et al*, 2007; Guimarães *et al*, 2012).

Estes processos podem ser homogêneos ou heterogêneos quando na presença de catalisadores sólidos, e podem estar, ou não, na presença de luz como mostrado na tabela 1. (Nogueira *et al*, 2007; Jardim, 2005).

Tabela 1. Sistemas típicos de PAOs (Adaptado de Souza, 2010)

Processo	Homogêneo	Heterogêneo
Com irradiação	O_3/UV	Fotocatálise heterogênea
	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$	Semicondutor/ O_2/UV
	$\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$	
	$\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$	
Sem irradiação	O_3/HO^-	$\text{O}_3/\text{semicondutor}$
	$\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$	
	$\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$	

Das vantagens dos PAOs pode-se citar a alta capacidade de mineralização dos contaminantes orgânicos, cinética rápida, não necessitam de pós-tratamento, baixo custo operacional, consomem pouca energia e podem ser feitos *in situ*. (Muhammad, 2013).

O radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) é capaz de oxidar uma ampla variedade de compostos orgânicos e inorgânicos por ser altamente reativo. Assim, diferentes reações podem ocorrer na presença deste oxidante como, por exemplo, abstração de hidrogênio, adição eletrofílica, transferência eletrônica e reações radiculares (Nogueira *et al*, 2007).

3.5 Sistemas Heterogêneos

Dentre os Processos avançados de oxidação pode-se destacar a fotocatalise heterogênea, uma tecnologia eficaz no tratamento de água contaminada, cujo princípio se dá pela ativação de um catalisador sólido por luz solar ou artificial (Chong *et al*, 2010)

Estes catalisadores possuem duas regiões energéticas, uma banda de valência (BV) preenchida e uma banda de condução (BC) vazia. Quando um fóton incide sobre a superfície de um semicondutor com energia, igual ou maior que a energia de “*Band-gap*” um elétron é promovido da BV para a BC, gerando uma lacuna (h^+) na banda de valência. O *Band-gap* é a energia mínima necessária para promover um elétron de uma banda de menor energia para uma de maior energia. O elétron e a lacuna podem recombinar-se, liberando energia na forma de calor (Chong *et al*, 2010; Teixeira, 2004), similar a energia dos metais, ou pode gerar transferência de elétrons com outras espécies em solução. A eficiência da fotocatalise dependerá, além de outros fatores, da área superficial do semicondutor, ou seja, do tamanho de suas partículas. Algumas de suas vantagens, entre os demais processos oxidativos, é a velocidade em que as reações ocorrem por estarem na presença de catalisadores que são substâncias que aumentam a velocidade da reação sem sofrerem alteração química, geralmente não requerem outros reagentes, degradam os compostos em temperatura ambiente e podem ser ativados por luz solar (Liang, 2012; Mahalakshmi *et al*, 2007).

Existem estudos com diversos tipos de semicondutores aplicados para degradação de compostos orgânicos, como $\text{PdO}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{--Nd}_2\text{O}_3$, Fe_2O_3 e $\text{ZrO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, (Barrera *et al*, 2012. Liu *et al*, 2012). Porém o mais utilizado é o

dióxido de Titânio (TiO_2) devido a sua alta atividade na degradação desses compostos tóxicos e tratamentos de efluentes, assim como devido as suas vantagens como baixo custo, não toxicidade, insolubilidade em água, estabilidade em uma ampla faixa de pH e possibilidade de ativação com luz solar quando dopado com metais (Affan e Chaudhuri, 2013. Manisha e Gogate, 2014. Augugliaro et al, 2012).

Os materiais sólidos são classificados de acordo com sua condutividade elétrica, como sendo (Jardim, 2005):

- Condutores: onde os níveis de energia são contínuos e não há separação entre a BV e BC;
- Semicondutores: onde existe uma descontinuidade de energia entre as bandas, porém os elétrons, em algumas condições podem superá-la, sendo promovido da BV para a BC, gerando um par de elétrons/lacuna (e^-/h^+) e, com isso, apresentar condutividade elétrica;
- Não condutores: onde existe uma descontinuidade muito grande de energia entre as bandas, sendo impossível a promoção eletrônica.

Os semicondutores, como é o caso do TiO_2 , precisam de alguma forma de energia para se ativar. Então, quando irradiados com energia igual ou maior a energia de *Band-gap* ocorrerá a promoção de um elétron da banda de valência de menor energia, para a banda de condução de maior energia formando um par elétron-lacuna (h^+/e^-). Este par pode sofrer recombinação interna, ou migrar para a superfície do catalisador e, a partir daí, participar das reações de oxirredução para degradação de compostos orgânicos. As reações de oxidação ocorrerão entre a lacuna da banda de valência e H_2O , HO^- ou diretamente com o substrato orgânico a ser degradado. Já as reações de redução ocorrerão entre o elétron da banda de condução e O_2 ou H_2O_2 . Ambas as reações podem formar radical hidroxila ou degradarem diretamente o composto orgânico (Jardim, 2005; Flores, 2005).

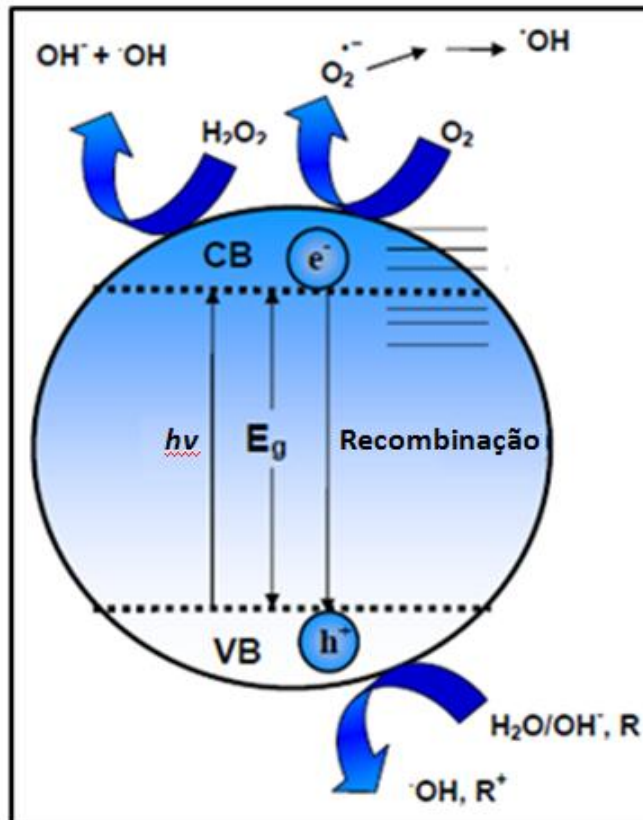


Figura 2. Mecanismo simplificado da fotoativação de um catalisador (Adaptado de Machado e França, 2008)

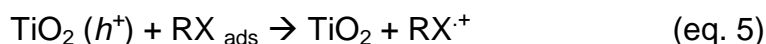
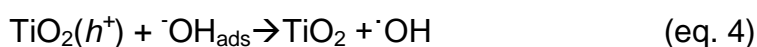
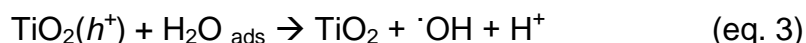
A partir da fotoativação de um catalisador, como o TiO_2 por exemplo, podem ocorrer várias reações simultâneas entre a superfície do material irradiada e o composto orgânico a ser degradado. Como pode ser visto na equação 1, o catalisador irradiado forma um par elétron-lacuna e a partir daí ocorrem as reações de oxi-redução (Machado e França, 2008; Liu *et al*, 2012).



Porem vale ressaltar que se houver recombinação interna entre a lacuna da BV e o elétron da BC, pode haver uma desativação do catalisador, através da liberação de energia térmica, como pode ser visto na equação 2 (Machado e França, 2008; Liu *et al*, 2012).



A partir da irradiação do catalisador, ocorre a geração de cargas, elétrons na BC e lacuna na BV, que podem reagir com espécies adsorventes como HO⁻ e H₂O na superfície do catalisador. Ainda, a lacuna da BV pode oxidar diretamente o composto orgânico, ou oxidá-lo indiretamente a partir da geração de radical hidroxila, conforme equações 3, 4 e 5 (Sauer *et al*, 2006).



3.6 Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas aplicada na determinação de fármacos

A combinação da cromatografia com o sistema de detecção por espectrometria de massas (MS) tem sido muito utilizada para a determinação de estruturas e moléculas orgânicas, devido a sua alta capacidade de separação em matrizes complexas (Lanças, 2009, Wang *et al*, 2014; Pedada *et al*, 2014). Esse acoplamento combina inúmeras vantagens como a alta seletividade e eficiência de separação cromatográfica, assim como as vantagens da espectrometria de massas como a obtenção de estrutura e massa molar (Vékey, 2001). As técnicas cromatográficas mais comumente acopladas a espectrometria de massas são a cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia líquida (CL). Também são utilizadas outras técnicas como a eletroforese capilar, a cromatografia em camada delgada e a cromatografia de permeação em gel, porém com menor frequência (Chiradia *et al*, 2008).

Atualmente o vasto emprego da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas se deve a inúmeros fatores como bons limites de detecção além da possibilidade de confirmação estrutural dos compostos

analisados, combinada à robustez do método. A espectrometria de massas é uma técnica utilizada para analisar massas de átomos, moléculas ou fragmento de moléculas (Jacomini *et al*, 2009).

O sistema de um espectrômetro de massas é composto, basicamente, por um sistema de injeção de amostra, uma fonte de íons, um separador ou filtro de massas, um detector e um sistema de obtenção de dados.

As formas de ionização mais utilizadas no momento no acoplamento LC-MS, as quais operam à pressão atmosférica são: Eletrospray (ESI, “*Electrospray Ionization*”) e Ionização Química à Pressão Atmosférica (APCI, “*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*”). Sendo que o eletrospray é, de longe a forma de ionização mais empregada, pois no sistema LC-MS/MS permite uma análise rápida e sensível, geralmente não causa fragmentação de íons moleculares sendo então recomendada para compostos polares e termicamente estáveis, como é o caso dos fármacos (Lanças, 2009. McMaster, 2005; Hernandez *et al.*, 2007).

Entre os analisadores de massas, os mais comuns são os magnéticos e eletrostáticos, quadropolos lineares, quadropolos íon trap e tempo de voo. (Lanças, 2009; Collins *et al*, 2006). O quadropolo é o analisador de massas mais utilizado, devido as suas vantagens como simplicidade, baixo preço quando comparado a outros, facilidade de ser entendido e operado (Lanças, 2009). Esse analisador é composto por quatro barras paralelas direcionadas ao feixe de íons as quais são aplicadas correntes contínuas gerando campo eletrostático oscilante. Entre os analisadores de massas do tipo quadropolo, o triplo quadropolo é muito utilizado devido a sua alta sensibilidade e seletividade (Harris, 2001; Vékey, 2001).

3.7 Planejamento experimental para otimização de experimentos

O planejamento experimental representa um conjunto de ensaios com critérios científicos e estatísticos, com o objetivo de determinar a influência de diversas variáveis nos resultados de um dado sistema ou processo. Ainda, de acordo com o que se deseja nos ensaios, o planejamento pode auxiliar na

determinação de variáveis mais influentes e atribuir valores a essas variáveis de modo a otimizar os resultados e minimizar variabilidade dos resultados (Hibbert, 2012).

O uso desta ferramenta traz diversas vantagens ao pesquisador como, a redução do número de experimentos, estudo simultâneo de diversas variáveis separando seus efeitos, determinação da confiabilidade dos resultados, representação do processo estudado através de expressões matemáticas e elaboração de conclusões a partir de resultados qualitativos (Guimarães, 2012; Hibbert, 2012).

Um planejamento muito utilizado é do tipo Box Behnken Design (BBD), o qual é caracterizado pelo delineamento com três níveis das variáveis sendo um planejamento fatorial fracionado, o que permite a construção de uma superfície de resposta podendo assim se avaliar a interação entre as variáveis assim como a falta de ajuste do modelo. O número de experimentos é dado por $N=2K(K-1) + C_0$, onde K é o número de variáveis e C_0 é o número de pontos centrais. A principal vantagem de se utilizar este tipo de planejamento é que ele evita condições extremas nos experimentos (Hibbert, 2012; Sakkas *et al*, 2010)

O planejamento experimental Box Behnken Design tem sido utilizado amplamente para a otimização de processos oxidativos avançados como, por exemplo, degradação de O-toluidina por foto-fenton, fármaco por fenton e eletro-fenton, corantes por fotocatalise eletroquímica (Masomboon *et al*, 2010; Su *et al*, 2012; Yue *et al*, 2014.),

4 Materiais e métodos

O procedimento experimental consistiu na síntese do catalisador $TiO_2/SiO_2/Ag$, a partir do método sol-gel, (Adaptado de Bernardes *et al*, 2011) para aplicação em sistema de degradação de fármacos em meio aquoso através de fotocatalise heterogênea. O monitoramento das reações foi feito empregando-se Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas em série (LC-MS/MS). A figura 1 ilustra, resumidamente, a síntese do trabalho.

O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Análise de Compostos Orgânicos e Metais (LACOM), na Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

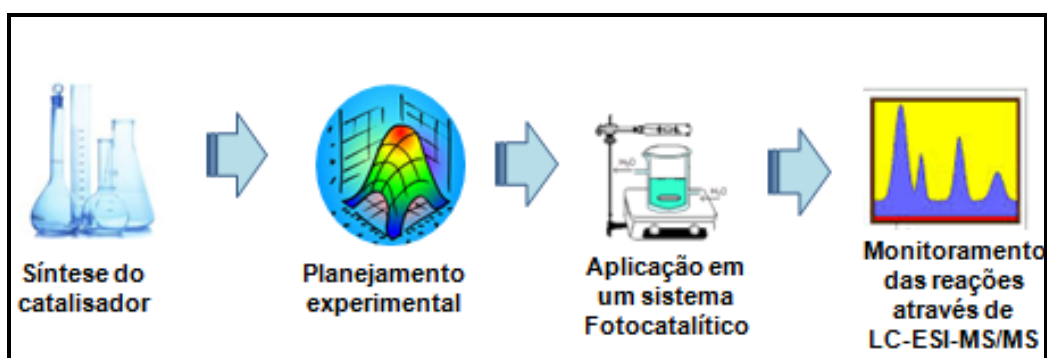


Figura 3. Síntese do trabalho proposto

4.1 Reagentes, solventes e materiais

- Todos os reagentes utilizados são de grau analítico p.a;
- Todos os solventes utilizados são de grau espectroscópico ou HPLC;
- Padrões analíticos: fluoxetina 90%, haloperidol 99%, amitriptilina 99%, aciclovir 95%, ácido acetilsalicílico 99,5%, cloridrato de bupivacaína 93%, cloridrato de flurazepam 99%, (Sigma Aldrich, SP, Brasil).

4.2 Instrumentação

- Sistema de Purificação de água Milli-Q Direct-Q UV3® Millipore (Millipore, Bedford, MA, USA);
- Cromatógrafo a Líquido Alliance Separations modelo 2695 Waters (Milford, MA, USA) equipado com amostrador automático, bomba

35 quaternária, sistema de desgaseificação, Detector MS, Micromass® Quatro Micro™ API Waters com fonte API, utilizando o modo de ionização por Electrospray, Sistema de aquisição de dados através do software Masslynx 4.0 Waters e coluna analítica XTerra® MS C18 3,5 μm 144 Å (50 \times 3 mm d.i.) (Waters, Milford, MA, USA);

- Lâmpada de vapor de mercúrio de baixa pressão de 125 W philips.
- Microscópio de Varredura Eletrônica JEOL JSM 6610 LV (Japão), operando a 20 kV

4.3 Preparação das soluções analíticas (solução padrão)

As soluções analíticas estoque, contendo 1000 mg L⁻¹ de cada fármaco (haloperidol e fluoxetina) foram preparadas em metanol grau HPLC partindo da dissolução do padrão sólido, armazenado em frasco âmbar e estocado a -18 °C. A partir das soluções estoques de 1000 mg L⁻¹ foram preparadas soluções trabalho, com uma mistura dos dois fármacos, de 4 mg L⁻¹ diluídas em água ultrapura. Estas soluções foram utilizadas para preparar as diluições as quais foram usadas para a otimização da separação cromatográfica e para a obtenção da curva analítica.

4.4 Solução aquosa dos fármacos

A solução aquosa utilizada durante os experimentos de degradação foi preparada em laboratório a partir da solução estoque de 1000 mg L⁻¹, através da fortificação de um litro de água ultrapura com fluoxetina e haloperidol, na concentração 4 mg L⁻¹ em pH 7.

4.5 Degradação da solução aquosa por fotocatalise heterogênea empregando $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$

O desenvolvimento experimental consistiu na implementação e adequação de um sistema fotocatalítico empregando-se catalisador de Dióxido de titânio e prata suportados em sílica, em suspensão na solução, para degradação de fármacos em meio aquoso e determinação analítica da porcentagem de remoção de cada fármaco por LC-ESI-MS/MS.

4.6 Sistema fotocatalítico

No processo fotocatalítico foi utilizado um sistema piloto de bancada em batelada desenvolvido em laboratório, o qual consiste de um fotoreator de vidro borosilicato com 8,3 cm de diâmetro, 15 cm de altura e volume de 250 mL sendo provido de lâmpada de vapor de mercúrio de baixa pressão de 125 W (sem o bulbo), sendo de 8 cm a distância entre a lâmpada e a superfície da solução, um agitador magnético com agitação de 3000 rpm e recirculação de água para manter a temperatura ambiente. Todo o sistema foi envolto em uma caixa de madeira para que não houvesse a dispersão de luz para fora do sistema (Figura 5). Em todos os ensaios foram utilizados o catalisador em suspensão, 200 mL de solução sintética contendo 4 mg L^{-1} de cada fármaco. O pH da solução, a massa de catalisador e o tempo de homogeneização foram estimados de acordo com o planejamento fatorial 3^k Box-Behnken.

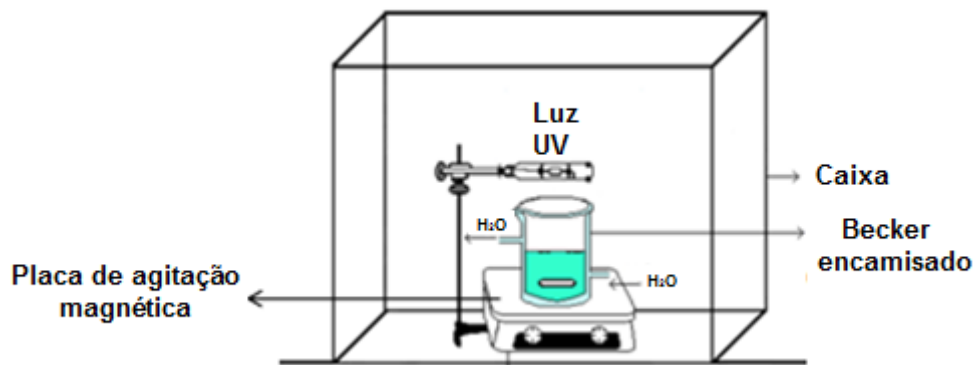


Figura 4. Reator fotocatalítico.

4.7 Teste de avaliação de temperatura

Foram feitos experimentos em que se fixaram massa de catalisador de $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ em 20 mg, pH 7 e tempo de reação de 10 minutos variando, então, a temperatura do sistema em cada experimento. Foram feitos 3 experimentos, cada um com uma temperatura fixada, as quais foram 10, 25 e 50 °C.

4.8 Tempo de meia vida

Foi feito um experimento para medir o tempo de meia-vida de cada fármaco. Onde foram utilizados 20 mg de $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ 0,1005 mol L^{-1} como catalisador, pH 7, temperatura de 25 °C, tempo de homogeneização e de reação de 15 minutos. Foram retiradas alíquotas de 2 em 2 minutos.

4.9 Teste de adsorção dos fármacos no catalisador

Foram feitos testes para avaliar a possível adsorção dos fármacos na sílica do material catalítico ($\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$) afim de avaliar se estes fármacos estavam sendo degradados ou se estariam retidos no catalisador. Primeiramente colocou-se a solução tratada por fotocatalise na centrífuga para deposição do catalisador. Após, descartou-se o sobrenadante e lavou-se o

catalisador com 5 mL de metanol, com posterior agitação em vórtex. Após, foi retirada uma alíquota da lavagem para análise cromatográfica. Ainda, foi feito o mesmo teste substituindo o metanol por 5 mL de acetato de etila.

4.10 Análise Estatística e ajuste do sistema fotocatalítico TiO₂SiO₂Ag

O ajuste do sistema fotocatalítico foi realizado através de um Planejamento Experimental 3^k – Box-Behnken Design, totalizando 15 experimentos onde foram variados tempo de homogeneização (TH), massa de catalisador e pH da solução. Em todos os experimentos foram utilizados 0,1005 mol L⁻¹ de TiO₂SiO₂Ag. Desta forma foram avaliados os efeitos e interações, bem como a verificação e validação do modelo que melhor se ajusta aos resultados obtidos pelos experimentos. Para a validação do modelo foi realizada análise de variância (ANOVA) usando o software STATISTICA 7 (StatSoft, Inc. 2004). O modelo escolhido envolveu todas as interações, linear e quadrática usando o modo MS erro puro e p valor ≤ 0,05.

4.11 Avaliação morfológica do catalisador

As análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectrometria dispersiva de energia (EDS) foram feitas no Centro de Microscopia da Zona-Sul (CEME-Sul), da Universidade Federal do Rio Grande – FURG, em um equipamento da JEOL JSM 6610 LV (Japão), operando a 20 kV. As amostras foram depositadas em um *stub* através de uma fita adesiva dupla face e em seguida foram recobertas com carbono. Para o recobrimento foi utilizada um equipamento da Dentun Vacuum, onde as amostras ficaram expostas por 120 s a uma corrente de 50 mA.

4.12 Condições do sistema cromatográfico LC-ESI-MS/MS

Foi empregado LC-ESI-MS/MS para monitorar a degradação dos fármacos. As condições cromatográficas empregadas para LC-ESI-MS/MS foram de acordo com o método descrito por Caldas, *et al.* 2013.

A fase móvel foi composta por água acidificada com 0,1% de CH₃COOH (a) e metanol (b). A eluição foi feita no modo gradiente, variando de 80% de A para 10% de A em 20 minutos, retornando-se as condições iniciais em 20,5 minutos, permanecendo nessa condição até 25 minutos para acondicionamento da coluna. A temperatura da coluna utilizada foi de 30 °C e, o volume de injeção de 10 µL. A vazão foi de 0,2 a 0,4 mL min⁻¹ até 20 minutos, voltando as condições iniciais 0,5 minutos depois. Foi utilizado nitrogênio como gás de nebulização e dessolvatação, gerado a partir do ar pressurizado em gerador de nitrogênio NG-7 (Aquila, Etten-Leur, NL). A vazão do gás nebulizador foi 50 L h⁻¹ e a vazão do gás de dessolvatação foi 350 L h⁻¹.

Para a detecção pelo modo MS-MS, foi empregado argônio como gás de colisão (White Martins, Rio Grande), com a pressão de 3,5 mbar na cela de colisão. As condições ótimas para a voltagem do capilar, temperatura da fonte e temperatura de dessolvatação foram 4 kV, 100 °C e 350 °C, respectivamente.

Tabela 2. Condições empregadas para a detecção dos fármacos por LC-ESI-MS/MS

Composto	Ion precursor – Ion produto (m/z)	ESI	Voltagem do Cone (V)	Energia de colisão (eV)
Fluoxetina	310,2>43.4		30	10
	310,2>148.8	ESI+	25	9
Haloperidol	376>165		30	21
	376,4>123	ESI+	35	25

* O fármaco Fluoxetina encontra-se na forma de cloridrato.

4.13 Curva Analítica

As curvas analíticas para os fármacos foram construídas com um total de oito níveis de concentração, 0,0005; 0,001; 0,005; 0,01; 0,05; 0,1; 0,5 a 1,0 mg L⁻¹ para o LC-ESI-MS/MS. Cada solução foi injetada três vezes no equipamento e o gráfico da área do pico *versus* a concentração foi obtido com auxílio do software do equipamento.

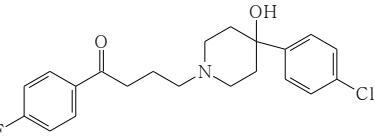
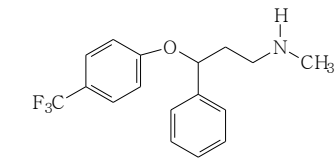
4.14 Tomada de alíquota

Para a caracterização das amostras e determinação da eficiência de degradação do sistema sob condições diversas, foram coletadas alíquotas iniciais, antes do tratamento (variando pH, massa de catalisador e tempo de homogeneização, de acordo com planejamento fatorial) bem como durante e após a execução do experimento. Todas as amostras foram filtradas usando um filtro de PTFE 0,45 µm, Millipore, Millex®. As amostras foram congeladas para cessar as reações até o momento da análise cromatográfica.

4.15 Fármacos selecionados para estudo

A solução sintética, usada durante os experimentos de degradação, foi preparada através da adição de 4 mg L⁻¹ de cada fármaco (haloperidol, fluoxetina) em água destilada. Os fármacos fluoxetina e haloperidol foram selecionados para estudo de acordo com a disponibilidade de padrões no laboratório, por pertencerem a classes e grupos químicos diferentes (Tabela 3), podendo assim haver uma diferença nas respostas de degradação. Além disso, os mesmos fazem parte do RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e são medicamentos muito utilizados na cidade do Rio Grande, de acordo com pesquisa feita nos hospitais da cidade.

Tabela 3. Propriedades físico-químicas dos fármacos selecionados para estudo.

Estrutura	Massa molecular	Classe Química	Classe terapêutica	Solubidade em água	Log _{K_{ow}}	pKa
<p>Haloperidol</p> 	375,9 g/mol	Butirofenonas Fenilbipiridina	Antipsicótico	46.10 ⁻³ g L ⁻¹	3,7	8,6
<p>Fluoxetina</p> 	309,32g/mol	Fenilpropilamina	Antidepressivo	1,7.10 ⁻³ g L ⁻¹	3,8	9,8

5 Resultados e discussões

5.1 Degradação da solução aquosa contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina por Fotocatálise Heterogênea empregando TiO₂SiO₂Ag/UV

5.1.1 Otimização do processo fotocatalítico utilizando planejamento fatorial fracionado Box-Behnken

A fim de conhecer as variáveis significativas nas reações fotocatalíticas, otimizar e reduzir o número de experimentos, foi aplicado um planejamento fatorial fracionado 3^k Box-Behnken. O planejamento foi aplicado para os fármacos fluoxetina e haloperidol por pertencerem a classes químicas diferentes e assim, havendo a possibilidade de terem comportamentos diferentes perante as reações. A Tabela 4 mostra os níveis e os códigos das variáveis independentes, massa de catalisador (A), pH (B) e tempo de homogeneização (C) aplicadas no planejamento.

As condições experimentais aplicadas no planejamento experimental podem ser visualizadas na Tabela 4 e seus respectivos resultados de degradação na Tabela 5. A partir destes resultados pode-se dizer que o processo fotocatalítico obteve valores significativos de degradação no tempo de reação de 10 minutos.

A Tabela 6 mostra os valores de efeitos e estimativas de efeitos obtidos por planejamento experimental para a degradação dos fármacos. As respostas dos respectivos experimentos foram avaliadas com 95 % de significância e p-valor = 0,05, evitando que algum parâmetro significativo fique de fora. Ou seja, sendo o valor de $p \leq 0,05$ os resultados são significativos.

Os resultados mostram que a interação entre as variáveis BC não mostrou nenhum efeito significativo para a degradação tanto de haloperidol quanto para fluoxetina, quando é feita uma alteração a partir do menor nível para o maior nível das variáveis independentes. No que diz respeito à resposta a degradação da fluoxetina as variáveis A^2 e C^2 , não tiveram efeito significativo.

Tabela 4. Níveis das variáveis independentes aplicados ao planejamento experimental Box-Behnken 3^k .

Variáveis Independentes	Código	Variáveis codificadas (níveis)		
		Menor -1	Central 0	Maior +1
Massa do catalisador (mg)	A	10	20	30
pH	B	5	7	9
Tempo de homogeneização (min)	C	0	5	10

Tabela 5. Matriz do planejamento experimental para os fármacos em estudo. Onde, massa de catalisador (A), pH (B), tempo de homogeneização (C)

Testes	A)	B)	C)	Y ₁ ,degradação do haloperidol (%)			Y ₁ ,degradação da fluoxetina (%)		
				Valor	Valor	Erro	Valor	Valor	Erro
				Observado	Predito	relativo	Observado	Predito	relativo
1	10	5	5	69,9	73,1	4,7	97,6	88,6	9
2	30	5	5	39,6	45,3	14,4	63,2	69,4	6,2
3	10	9	5	62,7	57,1	9,0	91,9	83,9	8,0
4	30	9	5	84,4	81,1	3,9	86,0	93,2	7,0
5	10	7	0	63,4	67,4	6,2	48,6	61,2	12,6
6	30	7	0	51,1	52,7	3,0	78,1	75,7	2,4
7	10	7	10	67,8	66,3	2,3	93,9	96,1	2,2
8	30	7	10	81,2	77,2	4,9	84,5	71,6	12,9
9	20	5	0	63,2	55,4	12,3	75,0	71,3	3,7
10	20	9	0	62,9	65,3	3,7	85,7	80,9	4,8
11	20	5	10	68,3	67,1	1,7	80,1	86,7	6,6
12	20	9	10	70,3	76,8	9,5	90,7	96,3	5,6
13	20	7	5(0)	51,3	50,7	1,1	76,3	76,1	0
14	20	7	5(0)	51,3	50,7	1,1	75,5	76,1	0,9
15	20	7	5 (0)	51,3	50,7	1,1	75,5	76,1	0,9

Tabela 6. Estimativas dos efeitos para o planejamento experimental para a degradação dos fármacos

Variável	Haloperidol			Fluoxetina		
	Efeito	Erro relativo.	<i>p</i>	Efeito	Erro relativo.	<i>p</i>
A	-1,88	0,410	0,044	-5,07	0,332	0,004
B	9,842	0,410	0,001	9,568	0,332	0,001
C	11,69	0,410	0,001	15,43	0,332	0,0004
A ²	13,13	0,604	0,002	2,087	0,488	0,060
B ²	13,72	0,604	0,002	15,26	0,488	0,001
C ²	17,23	0,604	0,001	-1,53	0,488	0,088

AB	26,00	0,580	0,005	14,25	0,469	0,001
AC	12,85	0,580	0,002	19,48	0,469	0,0005
BC	1,133	0,580	0,195	0,113	0,469	0,8312

As equações 6 e 7, descrevem o modelo quadrático de segunda ordem para as variáveis dependentes degradação de haloperidol e fluoxetina, respectivamente, como uma função das variáveis independentes que mostram algum efeito frente ao planejamento feito. Os dados de ANOVA para degradação de haloperidol e fluoxetina podem ser vistos nas Tabelas 7 e 8, respectivamente. Tendo em conta os resultados desta análise, pode se verificar que os modelos gerados são preditivos e adequados para o processo de otimização porque o valor do teste F calculado é significativo quando comparado com valores do teste de F tabelado, a qual é gerado pelo software. Além disso, nota-se que os valores para o erro relativo são pequenos, o que torna o planejamento adequado (Tabela 5). Assim, ambos os modelos gerados, os quais são representados pelas equações 6 e 7 foram empregados para gerar as respectivas superfícies de resposta (Figura 6 e 7).

Degradação do haloperidol (%)

$$50,73 - 0,94 A + 4,92 B + 5,85 C + 6,56 A^2 + 6,86 B^2 + 8,61 C^2 + 13,00 AB + 6,42 AC \quad (\text{eq. 6})$$

Degradação da fluoxetina (%)

$$76.18 - 2.50 A + 4.78 B + 7.718 C + 7.614 B^2 + 7.13 AB - 9.74 AC \quad (\text{eq.7})$$

Tabela 7. Análise de Variância (ANOVA) para haloperidol

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Media quadrática	Teste F
Regressão	2158,221	8	269,77	6,87
Resíduo	235,778	6	39,29	
Graus de liberdade	235,103	4	-	
Erro puro	0,675	2	-	
Total	2079,913	14		

Coeficiente de regressão: ($R = 0,88$; $F_{0,95,8,6} = 4,14$)

Tabela 8. Análise de variância (ANOVA) para fluoxetina

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Media quadrática	Teste F
Regressão	1509,710	6	251,62	2,96
Resíduo	680,106	8	85	
Graus de liberdade	679,665	6	-	
Erro puro	0,441	2	-	
Total	2189,613	14		

Coeficiente de regressão: ($R = 0,87$; $F_{0,95,8,6} = 3,45$)

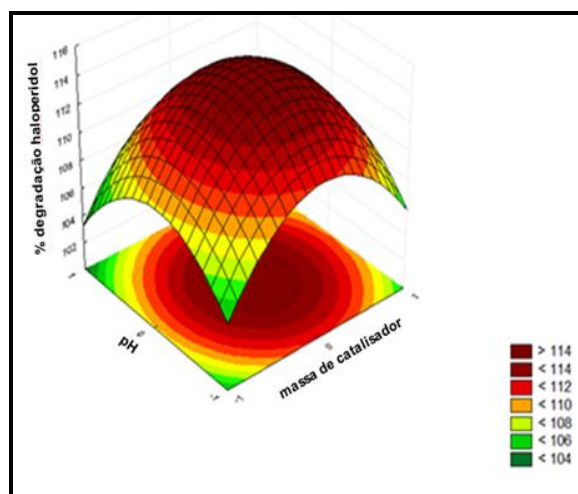


Figura 5. Superfície de resposta para a degradação de haloperidol

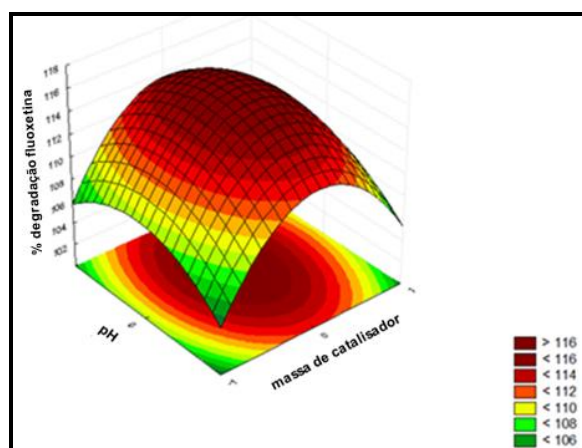


Figura 6. Superfície de resposta para a degradação de fluoxetina

5.2 Principais fatores que afetam a eficiência de degradação nas reações de fotocatalise

Vários fatores podem influenciar a eficiência da degradação de compostos orgânicos. Entre eles, pode-se destacar a massa de catalisador que influencia no processo de adsorção/dessorção, propriedades do solvente e do soluto, comprimento e estrutura da cadeia. Além disso, fatores externos afetam o processo de adsorção, tais como o pH, temperatura e agitação (Clausen e Takashima, 2007).

Os resultados apresentados nas Figuras 6 e 7 mostram que a melhor condição para a massa do catalisador é de 20 mg. Ainda, aumentando a concentração do catalisador, ocorre um aumento do número de partículas irradiadas e, conseqüentemente, a taxa de geração de elétrons livres, até atingir uma concentração crítica, em que todas as partículas são iluminadas (Gogate, 2004). A partir deste ponto, o aumento da concentração de catalisador aumenta a opacidade do sistema reacional, causando uma diminuição da penetração da luz na solução, levando a uma diminuição da eficiência do processo. Além disso, o ponto de taxa máxima de reação vai depender de fatores como as condições reacionais, natureza e concentração do contaminante.

O pH do meio tem um efeito complexo sobre as taxas de degradação fotocatalítica que, geralmente, depende do tipo de poluente, bem como o ponto de carga zero (PCZs) do semicondutor, ou seja, entre a interação eletrostática da superfície do catalisador e poluente (Gogate, 2004; Dingwang, 1998). Para alguns poluentes, que são fracamente ácidos, a taxa de oxidação aumenta em pH mais baixo, devido a um aumento no grau de adsorção sob condições ácidas (Muhammad, 2000; Keiichi *et al*, 2000; Gogate, 2004). Alguns poluentes que estão sujeitos a hidrólise em condições alcalinas podem ser decompostos em certo intervalo de pH e mostram um aumento da taxa de oxidação fotocatalítica com um aumento do pH (Gogate, 2004). Neste caso, a degradação de halperidol e fluoxetina mostrou-se eficiente em pH mais alto, como 7 e 9. Isto ocorre porque a fluoxetina e haloperidol são compostos ligeiramente básicos que dificilmente tendem a dissociar-se, tendo pKa de 9,8 e 8,6; respectivamente. Ainda, mediu-se o pH da solução durante as reações e pode-se notar que o mesmo manteve-se constante.

Em um estudo prévio Bernardes e colaboradores demonstraram que o método sol-gel de síntese de catalisador é capaz de conduzir à síntese de TiO_2 dopado com diferentes metais sob a forma cristalina de anatase, sua fase mais ativa (Bernades *et al*, 2011). Desta forma, como neste trabalho foi empregado o mesmo método acredita-se que as altas taxas de degradação está relacionada à possível forma cristalina anatase do TiO_2 . Ainda, a dispersão do TiO_2 sobre a sílica, distribui de uma forma mais uniforme seus sítios ativos, aumentando a área de superfície do catalisador. O que causa um aumento na quantidade de OH radicalar na superfície do material fotocatalítico. Além disso, a utilização de sílica pode melhorar o processo de absorção química do catalisador. Ainda, sua dopagem com prata, também tem efeitos sobre a atividade fotocatalítica por promover o processo de transferência de elétrons, reduzir a possibilidade de reações de recombinação reforçando a separação de elétrons-lacuna e possibilidade de ativação por luz solar. (Mo, 1995; Martins *et al*, 2007; Hagen, 2006; Subramanian *et al*, 2001).

Vale ressaltar também, que a temperatura reacional é um fator importante para o processo. Estando entre 20 – 80°C a temperatura ideal, as reações fotocatalíticas tornam a técnica economicamente atrativa, pois além de

poder ser utilizada luz solar, essa temperatura é consideravelmente menor do que em outros tipos de processos. Quando a temperatura cai, por exemplo, entre $-20 - 0^{\circ}\text{C}$, a taxa global da reação decai consideravelmente, ocorrendo um acréscimo na energia de ativação. Esse fenômeno é explicado pela maior dificuldade de dessorção dos produtos, ou seja, a dessorção passa a ser a etapa limitante. Por outro lado, com temperaturas acima de 80°C a adsorção dos reagentes assume o papel de etapa limitante já que o processo é altamente exotérmico, o que também reduz a taxa global da reação. (Gogate, 2004; Russel, 1994)

5.3 Testes de degradação em condições reacionais variadas

Foram testadas diferentes concentrações de prata na síntese do catalisador, assim como a eficiência de luz solar, artificial e ausência de luz nos sistemas. Foram fixados pH 7, tempo de reação e de homogeneização de 10 minutos e temperatura de 25°C . Os resultados podem ser vistos na Tabela 9.

Tabela 9. Eficiência da degradação para diferentes concentrações do material fotocatalítico.

Sistema	Fluoxetina	Haloperidol
	degradação (%)	degradação (%)
1	98	72
2	90	85
3	99	95
4	100	95
5	99	3
6	75	7
7	99	85
8	50	8
9	99	95

1. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2/\text{UV}$
2. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}/\text{UV}$ com $0,050 \text{ mol L}^{-1}$ de Ag
3. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}/\text{UV}$ com $0,100 \text{ mol L}^{-1}$ de Ag
4. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}/\text{UV}$ com $0,201 \text{ mol L}^{-1}$ de Ag
5. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}/\text{Luz solar}$
6. Sistema somente com luz solar sem catalisador
7. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}/\text{luz solar}$ $0,201 \text{ mol L}^{-1}$ de Ag
8. Sistema $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ $0,201 \text{ mol L}^{-1}$
9. Catalisador comercial Degusa P25 (20 mg)/UV

Pode-se notar que para a fluoxetina, todos os experimentos tiveram bons resultados de degradação acima de 90%, com exceção dos sistemas 6 e 8, descritos na tabela 9. A fluoxetina possui uma estrutura relativamente instável e não linear, fazendo com que seu empacotamento não seja tão perfeito, e por isso, as interações sejam mais fracas. Outros fatores que contribuem para a baixa estabilidade desta molécula são a ligação éter e a amina secundária, as quais degradam facilmente em meio aquoso (Carey e Sundberg, 2007).

Já o haloperidol, teve porcentagens de degradação acima de 90% com exceção dos processos 1, 5, 6 e 8 descritos na tabela 9. Este fármaco possui uma estrutura mais estável quando comparado com a fluoxetina. Seu empacotamento permite uma maior interação de suas estruturas entre si. Ainda, a carbonila e a amina terciária protegida pelos carbonos em volta torna o haloperidol mais estável (Carey e Sundberg, 2007). Em contrapartida, para o haloperidol, a radiação solar utilizando TiO_2SiO_2 não foi efetiva quando comparado com o ensaio utilizando luz solar e prata. Isso se deve ao fato de que catalisadores dopados com metais aumentam a atividade das reações fotocatalíticas, pois metais nobres podem realçar a separação elétron-lacuna, ampliar a adsorção de luz na faixa do visível realçando a excitação eletrônica (Zhaoxia *et al*, 2011; Hongyun *et al*, 2013), sendo esta uma grande vantagem do sistema, a utilização de luz natural para degradação de compostos.

Para ambos os fármacos a ausência de luz não se mostrou eficiente já que o catalisador necessita ser ativado com algum tipo de energia para que tenha um melhor rendimento (Machado, 2008; Mo, 1995).

Tanto para fluoxetina quanto para haloperidol, os sistemas utilizando diferentes concentrações de prata tiveram boas porcentagens de degradação, podendo assim se optar pela concentração mais baixa do metal. Os sistemas utilizando prata dopada no catalisador aumenta a formação de sítios oxidantes e conseqüentemente a eficiência do sistema.

Pode-se notar que as degradações foram satisfatórias quando utilizado o catalisador comercial Degusa P 25, porém a utilização do catalisador sintético $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ tem a vantagem de poder ser ativado com luz solar, como dito anteriormente, o que diminui os gastos com o sistema.

As Figuras 8 e 9 mostram os perfis cromatográficos para fluoxetina e haloperidol, antes e após as reações fotocatalíticas com os melhores resultados de degradação quando utilizado catalisador de $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $0,201 \text{ mg L}^{-1}$ de Ag.

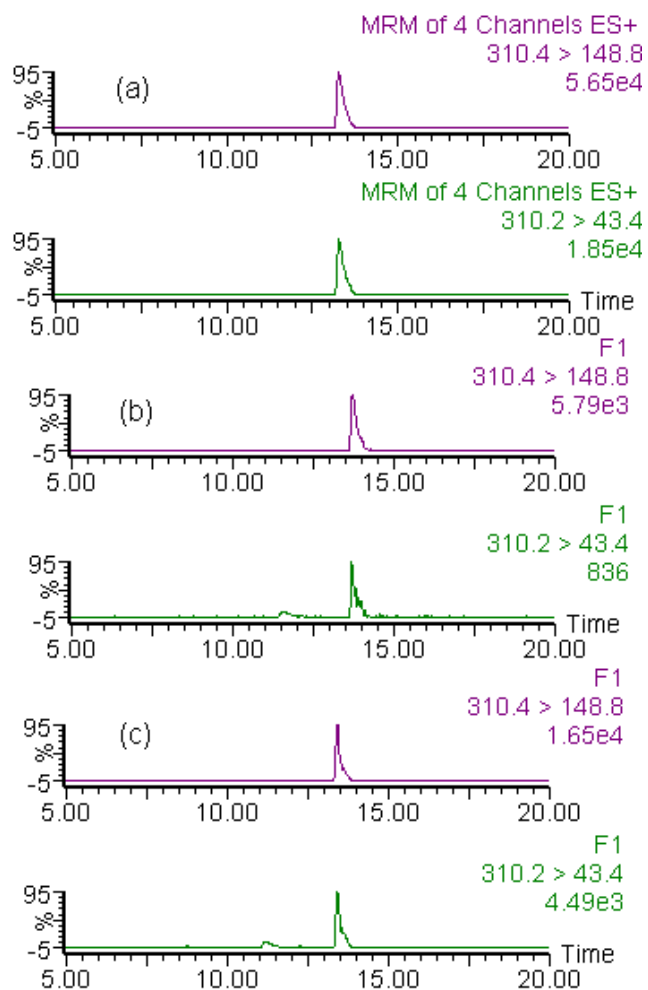


Figura 7. Perfil cromatográfico da fluoxetina (a) padrão 1 mg L⁻¹, (b) amostra inicial antes do tratamento fotocatalítico, diluída 4x, (c) amostra final após tratamento fotocatalítico com 0,201 mg L⁻¹ de TiO₂SiO₂Ag, pH 7 e 10 minutos de reação.

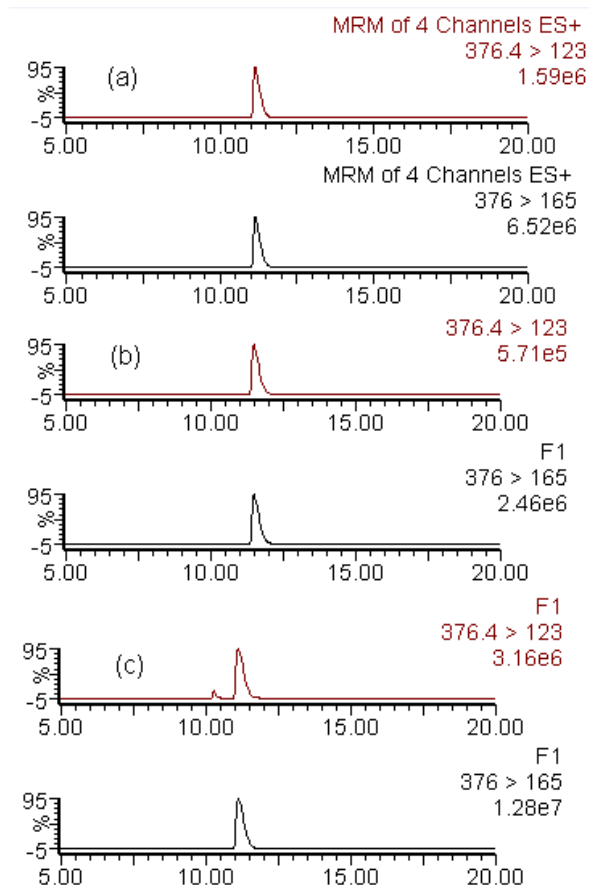


Figura 8. Perfil cromatográfico do haloperidol (a) padrão 1 mg L^{-1} , (b) amostra inicial antes do tratamento fotocatalítico diluída 4x, (c) amostra final após tratamento fotocatalítico com $0,201 \text{ mg L}^{-1}$ de $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$, pH 7 e 10 minutos de reação.

5.4 Espectros de massas de varredura utilizando LC-ESI-MS/MS antes e após o tratamento fotocatalítico

Durante os experimentos foi realizada a infusão direta no espectrômetro de massas das soluções iniciais e finais dos tratamentos com e sem prata. A Figura 10 mostra o espectro de varredura adquirido no modo *scan* antes das reações fotocatalíticas, onde é possível observar os picos de massas referentes a razão m/z da fluoxetina (m/z 310) e do haloperidol (m/z 376). Empregando o catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ percebe-se a ausência dos picos referentes aos íons moleculares da fluoxetina e do haloperidol no espectro de massas (Figura 11), enquanto que com o catalisador TiO_2SiO_2 (Figura 12)

estes foram detectados, demonstrando a menor eficiência no processo sem a prata.

No espectro de varredura no modo *scan* foram detectados outros íons, e para estes, possíveis estruturas foram propostas. Como fragmentos característicos da degradação da fluoxetina sugerem-se a estrutura correspondente os íons de razão m/z 71 e m/z 87. Da mesma forma, para o haloperidol onde propõem a estrutura para os íons m/z 377, m/z 153 e m/z 96.

De acordo com a literatura (Petrovic e Barceló, 2007; Weinmann *et al*, 2001), estes fármacos podem se degradar nos demais produtos indicados nas Figuras 11 e 12, sendo a fluoxetina (fragmento de m/z 310) desmetilada a norfluoxetina, seu principal metabólito ativo. Ainda, quando submetidos a o-desalquilação, tanto a fluoxetina como a norfluoxetina, podem formar o composto p-trifluormetilfenol, o qual é posteriormente metabolizado a ácido hipúrico (Brunton, 2007; DrugBank).

Os fragmentos, característicos da norfluoxetina, p-trifluormetilfenol e ácido hipúrico, não foram identificados no espectro de massas de varredura. Estes fragmentos, mesmo se formados, são provavelmente degradados a compostos menores, devido a boa eficiência do processo catalítico.

O haloperidol possui como principais metabólitos o 4-(4-cloro fenil)-4-hidroxi piridina (fragmento de m/z 153) e o haloperidol reduzido (fragmento de m/z 377) que é um produto hidroxilado formado pela redução do grupo ceto, podendo ser novamente oxidado em haloperidol (Brunton, 2007).

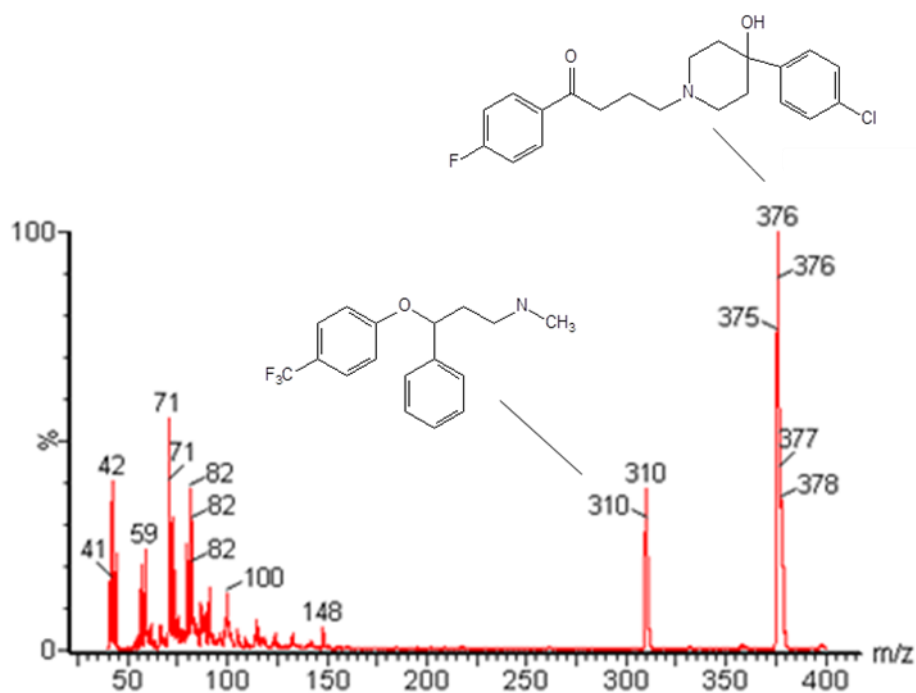


Figura 9. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina antes da reação fotocatalítica. (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L⁻¹ (diluída 4 x) de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO₂SiO₂Ag com 0,201 mol L⁻¹ de Ag)

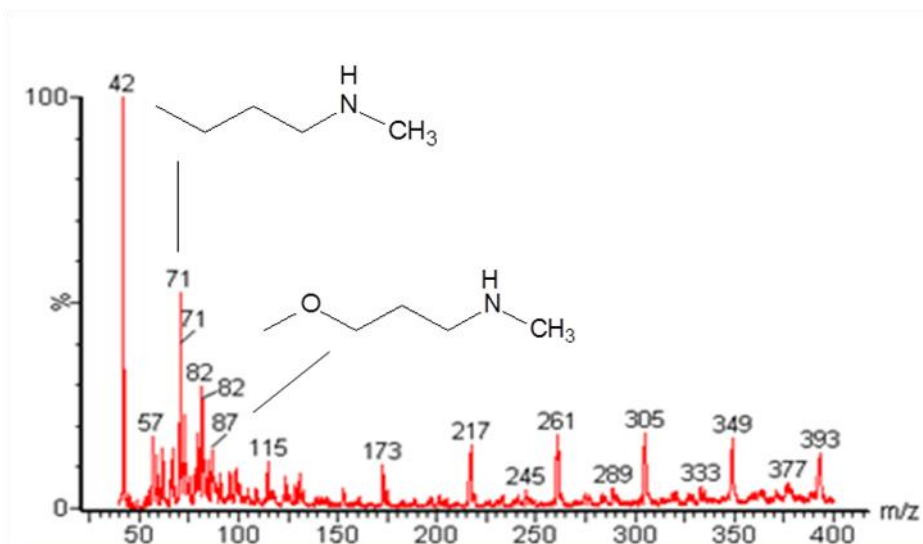


Figura 10. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina após reação fotocatalítica (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L⁻¹ de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO₂SiO₂Ag com 0,201 mol L⁻¹ de Ag).

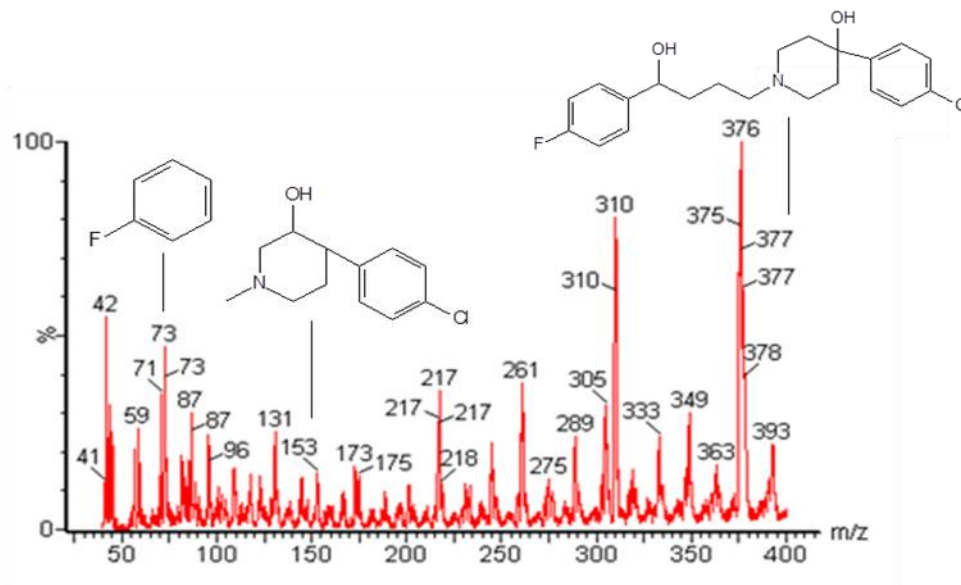


Figura 11. Espectro de massas de varredura (m/z) contendo os fármacos haloperidol e fluoxetina após reação fotocatalítica (condições reacionais: 200 mL de solução com 4 mg L⁻¹ de cada fármaco, pH 7, 20 mg de TiO₂SiO₂).

5.5 Testes de adsorção dos fármacos no catalisador

Tabela 10. Índice de retenção dos fármacos do material catalítico após lavagem com MeOH e ACN

	haloperidol	Fluoxetina
% de degradação - metanol	97	98
% de degradação - acetato de etila	99	99
% de retenção – metanol	3	1
% de retenção - acetato de etila	0,5	0,8

A atividade fotocatalítica de um material está relacionada com o composto que se pretende degradar. Desta forma, pode-se considerar que a adsorção de compostos orgânicos na superfície do catalisador é um importante

mecanismo a ser considerado. Pode-se considerar neste caso, alguns fenômenos envolvidos na interação da prata com os analitos, como por exemplo: formação de complexos com ligações insaturadas, interações com grupos funcionais polares como OH, NH₂ e CO₂H. Ligações múltiplas entre átomos de carbono, densidade eletrônica e impedimento estéreo são importantes na interação do analito com a sílica, tendendo a formar complexos mais estáveis. Em contrapartida, compostos com ligações múltiplas isoladas que possuem maior restrição estérea e menor densidade eletrônica, tendem a ser menos retidos na sílica (Kaneti *et al*, 2002; Andreão *et al*, 2010).

Pode se observar que não há alterações nas porcentagens de degradação (tabela 10) para ambos os fármacos podendo-se concluir que não houve adsorção dos contaminantes na superfície do catalisador e que o mesmo degrada com eficiência os compostos em estudo.

5.6 Análise morfológica do catalisador

O uso de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a Espectrometria dispersiva de energia (EDS) são de grande importância na caracterização de materiais. Estas análises permitem correlacionar as propriedades texturais e morfológicas com a atividade fotocatalítica (Bernardes *et al*, 2011; Jang *et al*, 2014).

A MEV foi utilizada para verificar a morfologia do catalisador e sua possível alteração após as reações de fotocatalise. Na figura 13 (a), pode-se notar que a textura dos sólidos apresenta cristais de formas irregulares e heterogêneas, com aglomerados nas áreas claras. Já a figura 13 (b) apresenta uma modificação quando comparada a figura 13 (a), sugerindo um aspecto denso com uma tendência de aglomeração de partículas, indicando uma pequena adsorção de compostos orgânicos, utilizados na fotocatalise, na superfície do material. Já no espectro EDS pode-se observar que a espécie predominante no catalisador é a sílica. Ainda, os resultados indicam picos referentes a prata e titânio, evidenciando a incorporação destes metais no catalisador através do processo sol-gel.

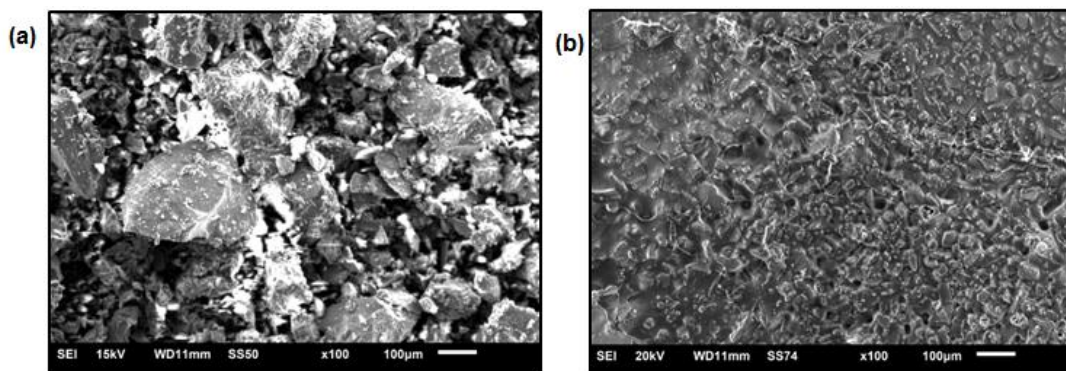


Figura 12. (a) imagem de MEV, aumentada 100x, para o catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $1,005 \text{ mol L}^{-1}$ de prata, antes do tratamento fotocatalítico, (b) imagem de MEV, aumentada 100x, para o catalisador $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $1,005 \text{ mol L}^{-1}$ de prata, após o tratamento fotocatalítico.

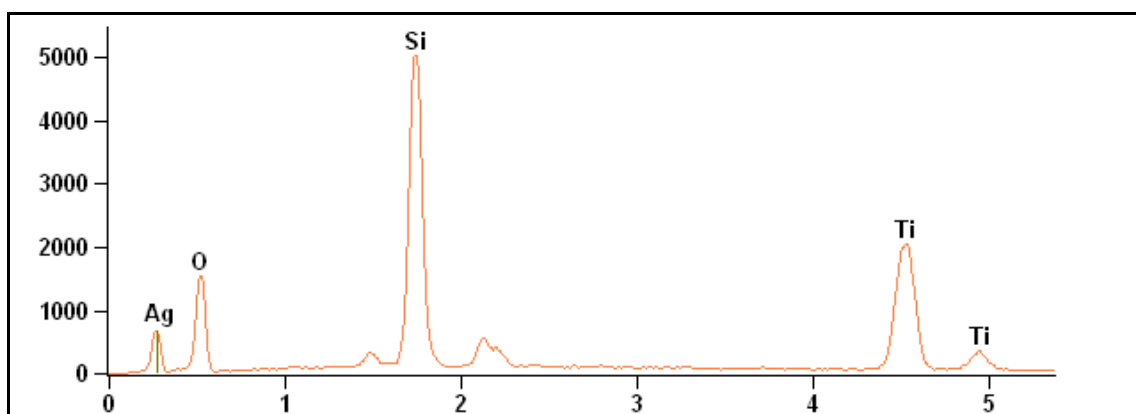


Figura 13. Espectro EDS do $\text{TiO}_2\text{SiO}_2\text{Ag}$ com $1,005 \text{ mol L}^{-1}$ de prata, antes do tratamento fotocatalítico

6 Conclusões

Diante dos objetivos propostos neste trabalho, envolvendo a aplicação de sistema fotocatalítico simples para a degradação de contaminantes orgânicos em meio aquoso pode se concluir que o mesmo foi efetivo, uma vez que houve grande taxa de degradação dos compostos estudados quando

utilizadas condições ideais de pH, massa de catalisador e temperatura. Ainda, os catalisadores dopados com prata tiveram ótimos resultados para degradação dos fármacos em estudo devido as vantagens da dopagem catalítica com metais como o aumento da formação de sítios oxidantes do TiO_2 e a ampliação da adsorção de luz no visível, podendo assim se utilizar luz solar na degradação dos contaminante, sendo esta sua principal vantagem, a diminuição de gastos do sistema.

O uso do planejamento experimental mostrou-se adequado, pois se pode conhecer a interação entre as variáveis assim como reduzir o número de experimentos e, conseqüentemente, diminuindo a geração de resíduos. Ainda as superfícies de resposta geradas demonstraram que nas melhores condições reacionais, houve uma boa taxa de degradação dos fármacos.

Por fim, os resíduos gerados durante os experimentos foram devidamente rotulados e estocados para que posteriormente se tenha um destino adequado.

7 Referências bibliográficas

Abdel-Rahman, S.; Kauffman, R. E. **The integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics: understanding dose-response.** Review Pharmacological Toxicological, v. 44, p.111-136, 2004.

Affam, A. C.; Chaudhuri, M.; **Degradation of pesticides chlorpyrifos, cypermethrin and chlorothalonil in aqueous solution by TiO₂ photocatalysis.** Journal of Environmental Management, v. 130, p. 160 – 165, 2013.

Andreão, P. S. S; Giacomini, R. A.; Stumbo, A. M.; Waldman, W. R.; Braz-Filho, R. **Utilização e recuperação de sílica gel impregnada com nitrato de prata.** Química Nova, v. 33, p. 212 - 215, 2010.

Arruda, T. L.; Jardim, W. F. **Tratamento de água subterrânea contaminada com compostos organoclorados usando ferro elementar e o reagente de fenton.** Química. Nova, v. 30, p. 1628 -1632, 2007.

Augugliaro, V.; Bellardita, M.; Loddo, V.; Palmisano, G.; Palmisano, L.; Yurdakal, S. **Overview on oxidation mechanisms of organic compounds by TiO₂ in heterogeneous photocatalysis.** Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews, v. 13, p. 224 – 245, 2012.

Baranda, A. B.; Fundazurib, O.; Marañoña, I. M. **Photodegradation of several triazidic and organophosphorus pesticides in water by pulsed light technology.** Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, v. 286, p. 29-39, 2014.

Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** Porto Alegre: Artmed, p. 29-35, 2001.

Barrera, A.; Tzompantzi, F.; Lara, V.; Gómez, R. **Photodegradation of 2,4-D over PdO/Al₂O₃-Nd₂O₃ photocatalysts prepared by the sol-gel method.** Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, v. 227, p. 45– 50, 2012.

Bayarri B.; Giménez J.; Maldonado M.I.; Malato, S.; Esplugas. S. **2,4-Dichlorophenol degradation by means of heterogeneous photocatalysis. Comparison between laboratory and pilot plant performance.** Chemical Engineering Journal, v. 232, p. 405 – 417, 2013.

Bernabeu, A.; Vercher, R.F.; Santos-Juanes, L.; Simón, P.J.; Lardín, C.; Martínez, M.A.; Vicente, J.A.; González, R.; Llosá, C.; Arques, A.; Amat, A.M. **Solar photocatalysis as a tertiary treatment to remove emerging pollutants from wastewater treatment plant effluents.** Catalysis Today, v. 161, p. 235-240, 2011.

Bernardes, A. A.; Bulhosa, M. C. S.; Gonçalves, F. F.; D'Oca, M. G. M.; Wolke, S. I. **Materiais SiO₂-TiO₂ para a degradação fotocatalítica de diuron.** Química Nova, v. 34, p. 1343-1348, 2011.

Benijts, T.; Vercammen, J.; Dams, R.; Tuan, H. P.; Lambert, W.; Sandra, P.; **Stir bar sortive extraction-thermal desorption-capillary gas chromatography-mass spectrometry applied to the analysis of polychlorinated biphenyls in human sperm.** Journal of Chromatography B, v. 775, p. 137-142, 2001.

Bila, D.M.; Dezotti, M. **Fármacos no meio ambiente.** Química Nova, v. 26, p. 523-530, 2003.

Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L.; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Godman e Gilman.** 11 Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007.

Brunton, L. L. **As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 Ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2011.

Caldas, S. S.; Bolzan, C.M.; Guilherme, J R; Silveira, M. A. K.; Escarrone,; Primel, E. G . **Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: method development and survey**. Environmental Science and Pollution Research International, v. 2013, p. 5855-5863, 2013.

Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; **Advanced organic chemistry**. 5. Ed. New York: Springer, 2007.

Cervantes. T. N. M; Zaia. D.A.M.; Santana. H.; **Estudo da fotocatalise heterogênea sobre Ti/TiO₂ na descoloração de corantes sintéticos**. Química Nova, v. 39, p.2423-2428, 2009.

Chiradia, M. C.; Collins, C. H.; Jardim, C. S. F. **O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos**. Química Nova, V, 31, p. 623-636, 2008.

Chong, M. N.; Jin, B.; Chow, C. W. K.; Saint, C. **Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review**. Water Research, v. 44, p.2997-3027, 2010.

Clausen, D. N.; Takashima, K. **Efeitos dos parâmetros operacionais na fotodegradação do azo corante direct red na interface dióxido de titânio/água**. Química Nova, v. 30, p.1896-1899, 2007.

Collins, C.H.; Braga, G.L.; Bonato, P.S. **Fundamentos de Cromatografia**. Campinas: Editora da Unicamp, 2006.

Darbre, P. D.; Aljarrah, A.; Miller, W. R.; Coldham, N. G.; Sauer, M. J.; Pope, G. S. **Concentrations of parabens in human breast tumours.** Journal of Applied Toxicology, v. 24, p. 5-13, 2004.

Davezza, M.; Fabbri, D.; Pramauro, E.; Bianco A. P. **Photocatalytic degradation of bentazone in soil washing wastes containing alkylpolyoxyethylene surfactants.** Chemosphere, v. 86, p. 335–340, 2012.

Dingwang. C.; Ajay, K. R. **Photodegradation kinetics of 4-nitrophenol in TiO₂ suspension.** Water Research, v. 32, p. 3223 – 3234, 1998.

Fatta-Kassinos, D.; Vasquez, M. I.; Kümmerer, K. **Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes–Degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency.** Chemosphere, v. 85, p. 693–709, 2011.

Fent, K.; Weston, A. A.; Caminada, D. **Erratum to Ecotoxicology of human pharmaceuticals.** Aquatic Toxicology, v.76 p.122–159, 2006.

Flores, A. R.; Parsons, L. M.; Pavelka, M. S. Jr. **Characterization of novel Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium smegmatis mutants hypersusceptible to beta-lactam antibiotics.** Journal of Bacteriology, v. 187, p. 1892-1900, 2005.

Formulário terapêutico nacional 2008. Rename 2006 / Ministério da Saúde, Brasília, p. 897, 2008.

Ghiselli, G.; Jardim, W. F. **Interferentes endócrinos no ambiente.** Química Nova. v, 30, p. 695-706 , 2007.

Gogate, P. R.; Pandit, A. B. **A review of imperative technologies for wastewater treatment I: oxidation technologies at ambient conditions.** Advances in Environmental Research, v. 8, p. 501 – 551, 2004.

Grčić, I.; Papić, S.; Mesec, D.; Koprivanac, N.; Vujević, D. **The kinetics and efficiency of UV assisted advanced oxidation of various types of commercial organic dyes in water.** Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. v. 273, p. 49-58, 2014.

Guimarães, J. R.; Gasparini, M. C.; Maniero, M. G.; Mendes, C. G. N. **Stripped sour water treatment by advanced oxidation processes.** Journal of Brazilian Chemistry Society, v. 23, p. 1680-1687, 2012.

Guimarães, B. S. **Desenvolvimento de processos oxidativos avançados para degradação de agrotóxicos em meio aquoso.** p. 121, Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Rio Grande- FURG, 2012.

Hagen, J.; **Industrial catalysis. A practical Approach.** 2 Ed, Germany: Wiley-VCH, p. 99 -113. 2006.

Harris, D. C. **Análise Química Quantitativa.** 5. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001.

Hermann, J. **Heterogeneous photocatalysis: state of the art and the present applications** . Topics in Catalysis, v. 34, p. 49-65, 2005.

Hernandez, F.; Sancho, J. V.; Guerrero, M. I. C. **Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS.** Trends in Analytical Chemistry, v. 26, p. 466-485, 2007.

Hibbert, D. B. **Experimental design in chromatography: A tutorial review.** Journal of Chromatography B, v. 910, p. 2-13, 2012.

Hoenicke, R.; Oros, D. R.; Oram, J. J.; Tabersk, K. M. **Adapting an ambient monitoring program to the challenge of managing emerging pollutants in the San Francisco Estuary.** Environmental Research. v. 105, p. 132-144, 2007.

Hongyun, Y.; Chen, F.; Jiao, Y.; Zhang, J. **The role of interfacial lattice Ag⁺ on titania based photocatalysis.** Applied Catalysis B: Environmental, v. 130, p. 218– 223, 2013.

Jacomini, A. E.; Camargo, P. B.; Avelar, W. E. P.; Bonato, P. S. **Determination of ametryn in river water, river sediment and bivalve mussels by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.** Journal Brazilian Chemistry Society, v. 20, p. 107-116, 2009.

Jambhekar, S. S. **Biopharmaceutical properties of drug substances.** Principles of medicinal chemistry. 4 Ed. Media: Williams e Wilkins, p.12-24, 1995.

Jang, H. J.; Kim, J. M.; Choi, C. Y. **Elemental analysis of sunflower cataract in Wilson's disease: A study using scanning transmission electron microscopy and energy dispersive spectroscopy.** Experimental Eye Research, v. 121, p. 58-65, 2014.

Jardim, W. F.; Teixeira, C. P. **A Processos Oxidativos Avançados Conceitos Teóricos, caderno temático.** 3 Ed. São Paulo: UNICAMP, 2005.

Kaneti, J.; Smet, L. C. P. M.; Boom, R.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. **Computational Probes into the Basis of Silver Ion Chromatography. II. Silver(I)-Olefin complexes.** The Journal of Physical Chemistry A. v. 106, p. 11197-11204, 2002.

Keiichi. T.; P, Kanjana.; H, Teruaki. **Photocatalytic degradation of organochlorine compounds in suspended TiO₂.** Water Research, v. 34, p. 327–333, 2000.

Konstantinou, I. K.; Albanis, T. A. **TiO₂-assisted photocatalytic degradation of azo dyes in aqueous solution: kinetic and mechanistic investigation, a review.** Applied Catalysis B: Environmental, v, 49, p, 1-14, 2004.

Kuster, M.; De Alda, M. J. L.; Hernando, M. D.; Petrovic, M.; Martín-Alonso, J.; Barceló D. **Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progesterones and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain).** Journal of Hydrology. v. 358, p. 112-123, 2008.

Kuster, M.; De Alda, M. J. L.; Barceló D. **The Handbook of Environmental Chemistry.** 5 Ed. Berlin: Springer-Verlag, p. 1-24, 2005.

Lá Farré, M.; Pérez, S.; Kantiani, L.; Barceló, D. **Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment.** Trends in Analytical chemistry. v. 27, p. 991-1007, 2008.

Lanças, F. M. **A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”?** Scientia Chromatographica, v.1, p. 35 - 61, 2009.

Liang, W.; LI, J.; Jin, Y. **Photo-catalytic degradation of gaseous formaldehyde by TiO₂/UV, Ag/TiO₂/UV and Ce/TiO₂/UV.** Building Environmental, v. 51, p. 345-350, 2012.

Liu, W.; Zeng, F.; Jiang, H.; Zhang, X.; Li, W. **Composite Fe₂O₃ and ZrO₂/Al₂O₃ photocatalyst: Preparation, characterization, and studies on the photocatalytic activity and chemical stability.** Chemical Engineering Journal, v. 180, p. 9 – 18, 2012.

Machado, A. E.; França, M. D. **Characterization and evaluation of the efficiency of TiO₂/Zinc Phthalocyanine nanocomposites as photo catalysts**

for wastewater treatment using solar irradiation. International Journal of Photoenergy, v. 2008, pg. 12, 2008.

Masomboon, N.; Chen, C.; Anotaic, J.; Lu, M. **A statistical experimental design to determine o-toluidine degradation by the photo-Fenton process.** Chemical Engineering Journal. v. 159. p. 116-122, 2010.

McMaster, M.C. **LC/MS: A Practical User's Guide**, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2005.

Mahalakshmi, M.; Arabindoo, B.; Palanichamy, M.; Murugesan, V. **Photocatalytic degradation of carbofuran using semiconductor oxides.** Journal of Hazard Materials, v.143, p. 240-245, 2007.

Manisha, V. B.; Gogate. P. R. **Degradation of diclofenac sodium using combined processes based on hydrodynamic cavitation and heterogeneous photocatalysis.** Ultrasonics Sonochemistry, v. 21, p. 1035 – 1043, 2014.

Martins, T. S.; Hewer, T. L. R.; Freire, R. S. **Cério: propriedades catalíticas, aplicação tecnológicas e ambientais.** Química Nova, v. 30, p. 2001-2006, 2007.

Mo, S-D.; Ching, W. Y. **Electronic and optical properties of three phases of titanium dioxide: Rutile, anatase, and brookite.** Physical Review. v. 51,p. 13023-13032, 1995.

Mompelat, S.; Le Bot, B.; Thomas, O. **Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water.** Environment International. v, 35, p. 803-814, 2009.

Muhammad. S. V.; P. D, Allen. **TiO₂-assisted photocatalysis of lead-edta.**Water. Research, v.34, p. 952-964, 2000.

Muhammad, T.; Gokce, T. G. **Solar assisted photo degradation of wastewater by compound parabolic collectors: Review of design and operational parameters.** Renewable and Sustainable Energy. Reviews, v.24, p. 534–543, 2013.

Nogueira, R. F. P.; Trovò, A. G.; Silva, M. R. A.; Villa, R. D. **Fundamentos e aplicações ambientais dos processos fenton e foto-fenton.** Química Nova, v. 30, p.400-408, 2007.

Paleologou, A.; Marakas, H.; Xekoukoulotakis, N. P.; Moya, A.; Vergara, Y.; Kalogerakis, N.; Gikas, P.; Mantzavinos, D. **Disinfection of water and wastewater by TiO₂ photocatalysis, sonolysis and UV-C irradiation.** Catalysis Today. v. 129, p. 136, 2007.

Pedada, K. K.; Zhou, X.; Jogiraju, H.; Carroll, T. R.; Geldenhuys, J.; Lin, L.; Anderson, D. J. **A quantitative LC–MS/MS method for determination ofthiazolidinedione mitoNEET ligand NL-1 in mouse serum suitablefor pharmacokinetic studies.** Journal of Chromatography B, v. 945, p. 141-146, 2014.

Petrovic, M.; Barceló, D. **LC-MS for identifying photodegradation products of pharmaceuticals in the environment.** Trends in Analytical Chemistry, v. 25, p. 486 - 393, 2007.

Pipi, A. R. F.; Sirés, I.; Andrade, A. R.; Brillas, E. **Application of electrochemical advanced oxidation processes to the mineralization of the herbicide diuron.** Chemosphere, v. 109, p. 49-55, 2014.

Quero-Pastor, M.; Valenzuela, A.; Quiroga, J. M.; Acevedo, A. **Degradation of drugs in water with advanced oxidation processes and ozone.** Journal of Environmental Management, v. 137, p. 197-203, 2014.

Russel, J. B.; **Química Geral**; Trad. 2 Ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, v. 2, 1994.

Sakkas, V. A.; Islam, Md. A.; Stalikas, C.; Albanis, T. A. **Photocatalytic degradation using design of experiments: A review and example of the Congo red degradation.** Journal of Hazardous Materials, v. 175, p.33 – 44, 2010.

Sauer, T. P.; Casaril, L.; Oberziner, A. L.B.; José, H. J.; Fátima, R.; Moreira, P.M. **Advanced oxidation processes applied to tannery wastewater containing Direct Black 38—Elimination and degradation kinetics.** Journal of Hazardous Materials B, v. 135, p. 274–279, 2006.

Silveira, M. A. K. ; Caldas, S. S. ; Guilherme, J. R ; Costa P. F; Guimarães B.S.; Cerqueira, M. B. R.; Soares, B. M.; Primel, Ednei G. **Quantification of Pharmaceuticals and Personal Care Product Residues in Surface and Drinking Water Samples by SPE and LC-ESI-MS/MS.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 24, p. 1385-1395, 2013.

Souza, B. M. de. **Avaliação de processos oxidativos avançados acoplados com carvão ativado granulado com biofilme para reuso de efluentes de refinaria de petróleo.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

Su, C.; Chang, A.; Bellotindos, L. M.; Lu, M. **Degradation of acetaminophen by Fenton and electro-Fenton processes in aerator reactor.** Separation and Purification Technology, v. 99. p. 8-13, 2012.

Subramanian, S.; E.Wolf, P. V. Kamat. **Semiconductor-Metal Composite Nanostructures. To What Extent Do Metal Nanoparticles Improve the Photocatalytic Activity of TiO₂ Films.** Journal of Physical Chemistry, v. 105, p. 11439 - 11446, 2001.

Thomas, S.; Sreekanth, R.; Sijumon, V. A.; Aravind, U. K.; Aravindakumar, C. T. **Oxidative degradation of Acid Red 1 in aqueous médium.** Chemical Engineering Journal, v. 244, p. 473-482, 2014.

Vékey, K. **Mass spectrometry and mass-selective detection in chromatography.** Journal of Chromatography A, v. 921, p. 227-236, 2001.

Zhaoxia, J.; Ismail, M. N.; Callahan Jr. Pandowo, E.; Cai, Z., Goodrich, T. L.; Katherine, S. Z.; Warzywoda, J.; Sacco Jr, A. **The role of silver nanoparticles on silver modified titanosilicate ETS-10 in visible light photocatalysis.** Applied Catalysis B: Environmental, v. 102, p. 323–333, 2011.

Wang, L.; Xub, Y.; Liang, L.; Diao, C.; Liu, X.; Zhang, J.; Zhang, S. **LC–MS/MS method for the simultaneous determination of PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide in rat plasma and its application to pharmacokinetic study.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 97, p. 1-8, 2014.

Weinmann, W.; Stoertzel, M.; Vogt, S.; Wendt, J.; **Tune compounds for electrospray ionisation / in-source collision-induced dissociation with mass spectral library searching.** Journal of Chromatography A, v. 926, p. 199-209, 2001.

www.drugbank.ca/drugs/DB00472. Acessado em maio, 2014.

Yue, L.; Wang, L.; Shi, F.; Guo, J.; Yang, J.; Lian, J.; Luo, X. **Application of response surface methodology to the decolorization by the electrochemical process using FePMo₁₂O₄₀ catalyst.** Journal of Industrial and Engineering Chemistry. In press, 2014.

8 Apêndices

Apêndice 1.

Preparação do catalisador

A síntese do catalisador foi realizada empregando o método sol-gel descrito por Bernardes *et al*, 2011. Para isso colocou-se um Becker em banho de óleo em aquecimento, quando a temperatura do banho se estabilizou em 50° C, foi adicionado no becker 4,32 g do surfactante Tween 20 e 18,5 mL de etanol. Após a solubilização total do Tween 20 foi adicionado 3,2 mL de Tetraetil-ortosilicato (TEOS), 10 minutos depois foi adicionado AgNO₃. Foram feitos 3 experimentos distintos, com 0,050 mol L⁻¹ de AgNO₃, 0,10 mol L⁻¹ de AgNO₃ e 0,20 mol L⁻¹ de AgNO₃ cada um. Em seguida, adicionou-se 2,1 mL de isopropóxido de titânio (Tilp). A solução ficou sobre aquecimento, no banho de óleo, por 48 horas. Após, foi centrifugada por 5 minutos e rotação de 300 rpm e lavada com etanol. Por fim, a solução foi evaporada com o auxílio de nitrogênio.

Apêndice 2.

Teste fotocatalítico com variação de temperatura

Foram feitos testes fixando pH 7, tempo de homogeneização e reacional em 10 minutos, 20 mg de catalisador TiO₂SiO₂Ag com 0,201 mol L⁻¹ de Ag e variando a temperatura. Foram utilizadas temperaturas de 10, 25 e 50 °C. Os resultados podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1A. Avaliação de diferentes temperaturas para degradação de fluoxetina e haloperidol

Temperaturas	10°C	25°C	50°C
	% de degradação		
Fluoxetina	100	100	100
Haloperidol	12	95	78

Pode-se notar que quando utilizadas temperaturas acima de 25°C, o sistema é mais efetivo, havendo uma melhora na degradação dos fármacos. Uma vez que altas temperaturas melhoram a energia de ativação do sistema. A energia de ativação é a energia mínima necessária para que reagentes se transformem em produtos (Hermann, 2005). Assim, não havendo a necessidade de temperaturas muito altas para a reação ocorrer, o sistema pode ser ativado com temperaturas menores as quais podem ser atingidas com luz solar, diminuindo os custos do sistema.

Apêndice 3.

Tempo de meia vida para fluoxetina e haloperidol

A taxa de degradação fotocatalítica depende de inúmeros fatores, como intensidade de radiação, tipo de catalisador, pH, presença de íons inorgânicos, concentração de reagentes orgânicos, etc. (Konstantinou, 2004). Assim, com os resultados dos testes catalíticos, foi possível estimar o tempo de meia-vida dos fármacos fluoxetina e haloperidol, que está relacionado com a atividade do catalisador. As informações foram obtidas através da equação 1.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \quad (\text{eq.1})$$

Onde: K é a constante da taxa de reação.

Tabela 2A. Tempo de meia vida para fluoxetina e haloperidol

Composto	$t_{1/2}$ prático (s)	K	R ²
Haloperidol	180,6	0,230	0,9996
Fluoxetina	79,8	0,552	0,9999

As leis de velocidade têm grande importância prática, já que tendem a ser precisas sobre o desenvolvimento da reação, e podem ser aplicadas no sentido de viabilizar um melhor rendimento das reações sob condições otimizadas. Para um mesmo contaminante, maior deve ser a taxa de degradação quanto maior forem seus sítios ativos (Konstantinou, 2004).

Apêndice 4.

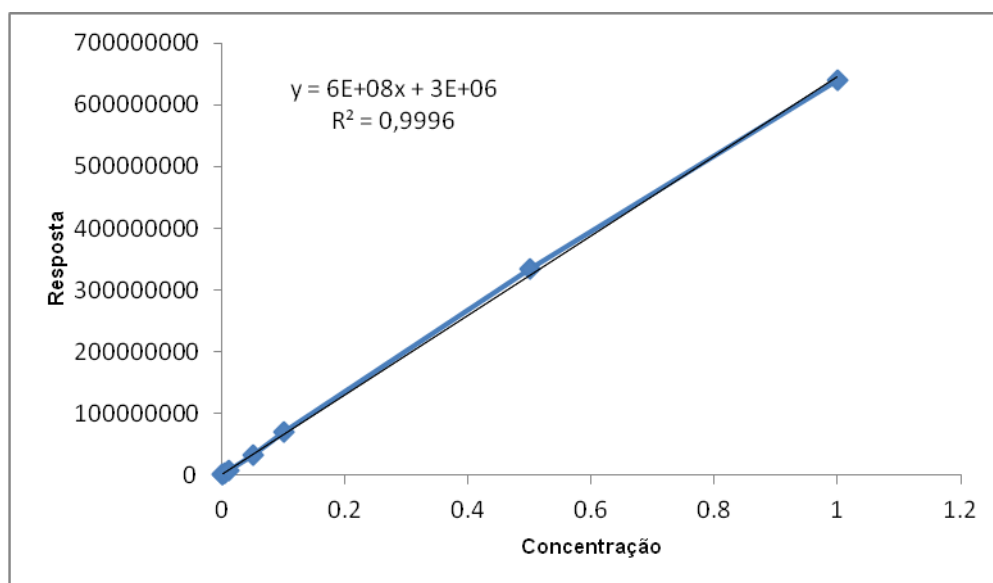


Figura 1A: Curva analítica haloperidol

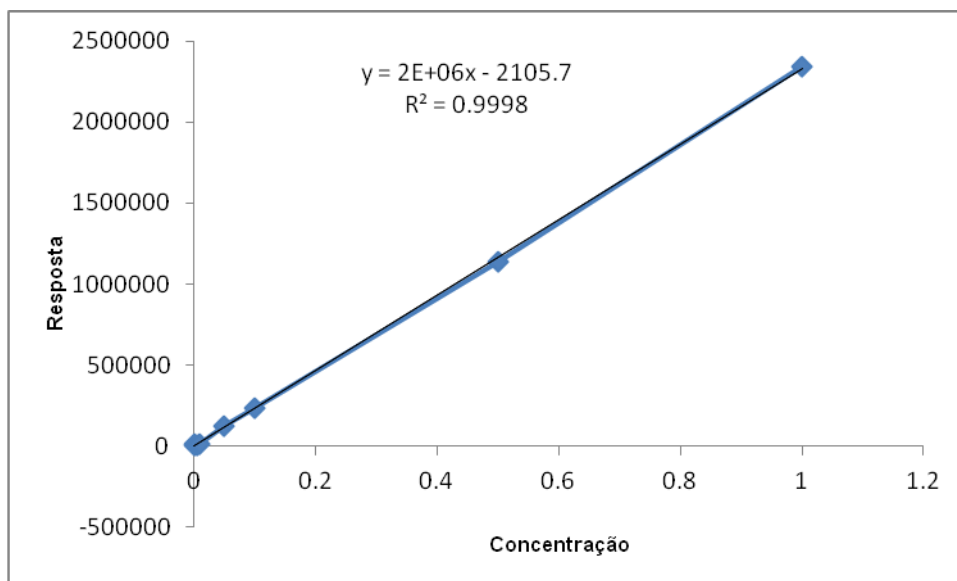


Figura 2A: Curva analítica fluoxetina