



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIDADE ACADÊMICA DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

ANNA KAROLINE FREIRES DE SOUSA

**REMOÇÃO DE FÁRMACOS POR ADSORÇÃO UTILIZANDO ARGILA
ORGANOFÍLICA COMERCIAL (CLOISITE 30B)**

CAMPINA GRANDE – PB
AGOSTO/2023

ANNA KAROLINE FREIRES DE SOUSA

**REMOÇÃO DE FÁRMACOS POR ADSORÇÃO UTILIZANDO ARGILA
ORGANOFÍLICA COMERCIAL (CLOISITE 30B)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para a obtenção do **título de Doutora em Engenharia Química**.

Orientadores:

Prof.^a Dr.^a Meiry Glauca Freire Rodrigues

Prof. Dr. Wagner Brandão Ramos

CAMPINA GRANDE – PB

AGOSTO/2023

S725r

Sousa, Anna Karoline Freires de.

Remoção de fármacos por adsorção utilizando argila organofílica comercial (cloisite 30b) / Anna Karoline Freires de Sousa - Sousa, 2023.
130 f.

Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Meiry Gláucia Freire Rodrigues, Prof. Dr. Wagner Brandão Ramos."

Referências.

1. Processos Químicos. 2. Argila Organofílica. 3. Cloisite 30B. 4. Adsorção. 5. Clorexidina. 6. Nistatina. 7. Isotermas. I. Rodrigues, Meiry Gláucia Freire. II. Ramos, Wagner Brandão. III. Título.

CDU 66.0(043)

ANNA KAROLINE FREIRES DE SOUSA

REMOÇÃO DE FÁRMACOS POR ADSORÇÃO UTILIZANDO ARGILA ORGANOFÍLICA COMERCIAL (CLOISITE 30B)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para a obtenção do título de Doutora em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **WAGNER BRANDAO RAMOS**
Data: 02/10/2023 14:33:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Wagner Brandão Ramos
Orientador
(PPGEQ/ UEAQ/CCT/UFCG)

Documento assinado digitalmente
 **MEIRY GLAUCIA FREIRE RODRIGUES**
Data: 28/09/2023 14:26:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Meiry Glauca Freires Rodrigues
Orientadora
(PPGEQ/ UEAQ/CCT/UFCG)

Documento assinado digitalmente
 **LUIS GONZAGA SALES VASCONCELOS**
Data: 28/09/2023 15:45:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luis Gonzaga Sales Vasconcelos
Examinador Interno
(PPGEQ/ UEAQ/CCT/UFCG)

Documento assinado digitalmente
 **ANTUSIA DOS SANTOS BARBOSA**
Data: 28/09/2023 14:42:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Pesq. Dra. Antusia Dos Santos Barbosa
Examinadora Interna
(PPGEQ/ UEAQ/CCT/UFCG)



Documento assinado digitalmente

GENARO ZENAIDE CLERICUZI

Data: 29/09/2023 08:03:39-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Genaro Zenaide Clericuzi
Examinador Externo
(DEQ/CT/UFPB)



Documento assinado digitalmente

EDILANIA SILVA DO CARMO

Data: 30/09/2023 21:28:59-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dra. Edilânia Silva Do Carmo
Examinadora Externa
(SEEPB)

Aprovado em: 30/08/2023

Dedico esta Tese ao meu avô querido que já se encontra no plano espiritual, Chico do Tiro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois na sua infinita bondade me segurou em seus braços durante toda caminhada, me guiou pelos melhores caminhos e me deu força para continuar a batalha e conquistar esse título.

A minha mãe, que em todos os momentos dessa vida esteve ao meu lado, me apoiando e me dando todo suporte que precisava para chegar até aqui.

Aos meus filhos queridos Athos e Bernardo, maiores incentivadores da luta para conquistar esse título. Meu combustível, minha força e minha garra são vocês.

A minha tia Gaia, que sempre foi meu maior exemplo de profissional, e aos meus 17 anos me apresentou a profissão de engenheira química.

A Elizabeth Holanda, pela presença, mentoria, incentivo e apoio durante a maior parte da minha vida. Me mostrando sempre como sou capaz de buscar e conquistar meus objetivos.

A minha melhor amiga Jeje, companheira de mais de 10 anos de caminhada, que esteve comigo durante a graduação, mestrado e doutorado. Sempre segurou minha mão nos momentos mais difíceis, me dando os empurrões necessários para que eu seguisse meu sonho de conquistar esse título.

A Bruno e Betina por toda paciência que tiveram. Por terem tornado meus dias mais leves, tranquilos e cheios de amor.

A Francisco, pela contribuição, parceria e disponibilidade durante o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus amigos do laboratório da Tess: Jasiel, Felipe, Nadja, Daiany, Alex, Uilly, Evandro, Jessé e Melke. Que me escutaram, aliviaram meus medos e me deram força diariamente. Vocês foram peça chave para eu ter conquistado esse título.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Wagner Brandão Ramos e Prof^a Dr^a. Meiry Gláucia Freire Rodrigues pela confiança, paciência e conhecimentos passados durante a formação da tese.

Ao Prof. Dr. Luis Gonzaga Sales Vasconcelos, Prof. Dr. Genaro Zenaide Clericuzi, Dr^a Antusia Dos Santos Barbosa e Dr^a Edilania Silva Do Carmo, pela participação na banca e contribuição com seus conhecimentos para a tese.

À CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado.

Meu agradecimento a todos que colaboraram de alguma forma para realização de mais uma etapa em minha vida.

RESUMO

Devido ao seu amplo consumo, os fármacos representam uma parcela cada vez maior desta classe de poluentes. Essas substâncias podem apresentar efeitos nocivos para a saúde humana e para os ecossistemas, principalmente devido ao seu potencial de bioacumulação e biomagnificação. Apesar da aplicação de tratamentos secundários, os efluentes ainda podem apresentar uma grande quantidade de contaminantes, que posteriormente são lançados em corpos hídricos. Este estudo teve como objetivo principal avaliar a remoção dos fármacos (Clorexidina e Nistatina) por meio de adsorção, utilizando a argila organofílica comercial Cloisite 30B. Além disso, buscou-se entender a afinidade de diferentes fármacos com o adsorvente mencionado, a fim de selecionar o sistema com a maior eficiência de remoção. A argila organofílica comercial Cloisite 30B foi caracterizada por difração de raios X e Espectroscopia na região do infravermelho. A capacidade de adsorção dos fármacos foi avaliada por meio de estudos de variação de pH, bem como testes de adsorção em condições controladas usando um planejamento fatorial 2^3 . O objetivo foi determinar as melhores condições para o processo, medindo a porcentagem de remoção (% Rem) e a capacidade de remoção no estado de equilíbrio (q_{eq}) como respostas. A cinética química foi determinada e ajustada utilizando modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem. Além disso, foram levantadas isotermas de equilíbrio de adsorção, que foram ajustadas aos modelos de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson. Os resultados obtidos demonstraram que o pH das soluções sintéticas contendo Clorexidina e Nistatina não afetou significativamente a porcentagem de remoção. Através do planejamento fatorial, identificou-se uma taxa de remoção de aproximadamente 95,77 % para a Clorexidina, e a análise estatística indicou que a porcentagem de remoção (% Rem) é influenciada apenas pela concentração inicial. Além disso, a capacidade de adsorção é impactada pelas variações na concentração inicial, no tempo e na interação entre essas duas variáveis. No caso da Nistatina, obteve-se uma taxa de remoção de cerca de 88,00 % e a análise estatística indicou que a porcentagem de remoção (% Rem) é influenciada apenas pela massa, enquanto a capacidade de adsorção é impactada pelas variações na concentração inicial, na massa e na interação entre essas duas variáveis. A investigação da cinética de adsorção revelou que a Clorexidina apresenta uma rápida taxa de adsorção, que se estabiliza em aproximadamente 8 minutos. Enquanto para

a Nistatina, o equilíbrio cinético ocorre em torno de 6 minutos. Após ajustes cinéticos, constatou-se que o modelo que melhor se ajusta tanto para a Clorexidina quanto para a Nistatina é o modelo de pseudo-segunda ordem, confirmando que o mecanismo de controle de velocidade é a adsorção química. A isoterma de Sips descreveu o equilíbrio da adsorção tanto para Clorexidina como para Nistatina evidenciando que o adsorvente utilizado é uma excelente alternativa para remoção de fármacos de efluentes contaminados.

Palavras-chave: Argila Organofílica, Cloisite 30B, Adsorção, Clorexidina, Nistatina, Isotermas.

ABSTRACT

Due to their widespread consumption, drugs represent an increasing share of this class of pollutants. These substances can have harmful effects on human health and ecosystems, mainly due to their potential for bioaccumulation and biomagnification. Despite the application of secondary treatments, effluents can still contain a large amount of contaminants, which are later released into water bodies. The main objective of this study was to evaluate the removal of drugs (Chlorhexidine and Nystatin) by means of adsorption, using the commercial organophilic clay Cloisite 30B. In addition, we sought to understand the affinity of different drugs with the mentioned adsorbent, in order to select the system with the highest removal efficiency. The commercial organophilic clay (Cloisite 30B) underwent X-ray Diffraction analysis (XRD) and Infrared Spectroscopy for its characterization. The adsorption capacity of the drugs was evaluated through pH variation studies, as well as adsorption tests under controlled conditions using a 2^3 factorial design. The objective was to determine the best conditions for the process, measuring the removal percentage (% Rem) and the removal capacity at steady state (q_{eq}) as responses. Chemical kinetics were determined and fitted using pseudo-first order and pseudo-second order models. Furthermore, adsorption equilibrium isotherms were constructed, which were fitted to the Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin and Redlich-Peterson models. The results obtained showed that the pH of the synthetic solution containing Chlorhexidine and Nystatin did not significantly affect the removal percentage. Through the factorial design, a removal rate of approximately 95.77 % was identified for Chlorhexidine, and the statistical analysis indicated that the removal percentage (% Rem) is influenced only by the initial concentration. Furthermore, the adsorption capacity is impacted by variations in initial concentration, time and the interaction between these two variables. In the case of Nystatin, a removal rate of about 88.00 % was obtained and the statistical analysis indicated that the removal percentage (% Rem) is influenced only by the mass, while the adsorption capacity is impacted by variations in concentration initial weight, the mass and the interaction between these two variables. The investigation of the adsorption kinetics revealed that Chlorhexidine has a fast adsorption rate, which stabilizes in approximately 6 minutes. As for Nystatin, kinetic equilibrium occurs around 30 minutes. After kinetic adjustments, it was found that the model that best fits both Chlorhexidine and Nystatin is the pseudo-second order model, confirming that the rate

control mechanism is chemical adsorption. The Sips isotherm described the adsorption equilibrium for both Chlorhexidine and Nystatin, showing that the adsorbent used is an excellent alternative for removing drugs from contaminated effluents.

Keywords: Organophilic Clay, Cloisite 30 B, Adsorption, Chlorhexidine, Nystatin, Isotherms

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Principais vias de contaminação no meio ambiente por fármacos.....	26
Figura 2 - Etapas da cinética de adsorção	35
Figura 3 - Isotermas de adsorção em solução aquosa.....	38
Figura 4 - Classificação das isotermas.....	39
Figura 5 - Estrutura argila esmectita.	46
Figura 6 - Esquema de troca de cátions em argila.	47
Figura 7 - Fluxograma para os testes de adsorção	52
Figura 8- Fluxograma dos testes de adsorção variando pH.....	53
Figura 9 - Fluxograma para os testes de cinética.....	54
Figura 10 - Fluxograma para isotermas de adsorção.....	55
Figura 11 – Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção).....	57
Figura 12 - Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).	58
Figura 13 – Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).....	59
Figura 14 – Gráfico da distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção).....	60
Figura 15 - Gráfico de distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).	61
Figura 16 – Gráfico da distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).....	62
Figura 17 - Gráfico da distribuição de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).	63
Figura 18 - Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais e adsorção).	64
Figura 19 - Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais, adsorção e fármacos).	65
Figura 20 – Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).....	66
Figura 21 - Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais e adsorção).	67

Figura 22- Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais, adsorção e fármacos).	68
Figura 23 - Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).	69
Figura 24 - Difratograma da argila Cloisite 30B.....	71
Figura 25 - Difratograma da argila Cloisite 30B após adsorção de Clorexidina e Nistatina	72
Figura 26 – Espectro na região do infravermelho da argila Cloisite 30B.....	74
Figura 27 – Gráfico de dispersão de %Rem da Clorexidina versus pH.....	76
Figura 28 - Gráfico de dispersão de %Rem Nistatina versus pH	78
Figura 29 - Gráfico de probabilidade normal dos efeitos para %Rem.....	86
Figura 30 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados	87
Figura 31 - Gráfico de Contorno - % de Remoção	88
Figura 32 - Gráfico de probabilidade normal para os efeitos padronizados	90
Figura 33 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados	91
Figura 34- Gráfico de Contorno - capacidade de adsorção qeq.....	92
Figura 35 - Gráfico de probabilidade normal dos efeitos para %Rem	94
Figura 36- Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados	95
Figura 37 - Gráfico de Contorno - % de Remoção	96
Figura 38 - Gráfico de probabilidade normal para os efeitos padronizados	98
Figura 39 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados	99
Figura 40 - Gráfico de Contorno - capacidade de adsorção qeq.....	100
Figura 41 – Cinética de adsorção da Clorexidina em Cloisite 30B.....	101
Figura 42 - Ajuste não-linear: pseudo-primeira	102
Figura 43 - Ajuste não-linear: pseudo-segunda ordem	103
Figura 44 – Cinética de adsorção da Nistatina em Cloisite 30B.....	104
Figura 45 - Ajuste não-linear pseudo-primeira ordem	106
Figura 46 - Ajuste não-linear de pseudo-segunda ordem	106
Figura 47 – Isoterma de adsorção da Clorexidina. (Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)	108
Figura 48 - Isoterma de adsorção da Clorexidina e ajuste dos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson.(Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)	109

Figura 49 - Isotherma de adsorção da Nistatina. (Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)	110
Figura 50 - Isotherma de adsorção da Nistatina e ajuste dos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson.(Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)	111

LISTA DE FIGURA

Tabela 1 - Trabalhos desenvolvidos no LABNOV com remoção de fármacos.....	20
Tabela 2 - Valores limite do fator de separação RI para o comportamento da adsorção.....	41
Tabela 3- Tabela de propriedades dos fármacos Clorexidina e Nistatina	49
Tabela 4 - Ângulos e distâncias interplanares para Cloisite 30B e Cloisite Na ⁺	71
Tabela 5- Principais bandas de absorção da região do infravermelho da argila Cloisite 30B	73
Tabela 6- Resultados obtidos para remoção da Clorexidina variando o pH.....	75
Tabela 7 - Análise do coeficiente de variação do ensaio de pH para Clorexidina	76
Tabela 8 - Resultados obtidos para remoção da Nistatina variando o pH.....	77
Tabela 9 - Análise do coeficiente de variação do ensaio de pH para Nistatina	78
Tabela 10 - Matriz para o planejamento fatorial 2 ³ para a Clorexidina	80
Tabela 11 - Resultados obtidos para o planejamento fatorial 2 ³ da Clorexidina	81
Tabela 12 - Matriz para o planejamento fatorial 2 ³ com os níveis superiores (1) e inferiores (-1) para a Nistatina	82
Tabela 13 - Resultados obtidos para o planejamento fatorial 2 ³ da Nistatina	83
Tabela 14 - Efeitos do planejamento experimental 2 ³ da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina	85
Tabela 15 - Efeitos do planejamento experimental 2 ³ da capacidade de adsorção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina	89
Tabela 16 - Efeitos do planejamento experimental 2 ³ da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina	93
Tabela 17 - Efeitos do planejamento experimental 2 ³ da capacidade de adsorção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina.	97
Tabela 18 - Resultados da porcentagem de remoção da cinética de adsorção de Clorexidina pela Cloisite 30B.....	102
Tabela 19 - Parâmetros obtidos para os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem para ensaios cinéticos	103
Tabela 20 - Resultados porcentagem de remoção da cinética de adsorção de Nistatina pela Cloisite 30B.....	105
Tabela 21 - Parâmetros obtidos para os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem nos ensaios para Nistatina	107

Tabela 22 - Parâmetros obtidos para as equações não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson para Clorexidina.....	109
Tabela 23 - Parâmetros obtidos para as equações não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson para Nistatina	111
Tabela 24 - Comparação do desempenho de adsorventes aplicados na remoção de fármacos.....	112

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
°C	Grau Celsius
CCT	Centro de Ciências e Tecnologia
C	Concentração Final
C ₀	Concentração Inicial
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
DE	Desreguladores endócrinos
d001	Distância basal entre os planos
DRX	Difração de Raio X
ETE	Estação de tratamento de efluentes
g	Gramas
h	Hora
L	Litro
LABNOV	Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais
min	Minutos
mmol	Milimol
ng	Nanograma
µg	Micrograma
mg.L ⁻¹	Miligramas por litro
pH	Potencial hidrogeniônico
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
qeq	Capacidade de remoção de corante no equilíbrio
RPM	Rotação por minuto
s	Segundo
UFMG	Universidade Federal de Campina Grande
%	Porcentagem
%Rem	Percentual de Remoção de Corante

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 JUSTIFICATIVA	19
1.2 ORIGINALIDADE	20
1.3 OBJETIVO GERAL	21
1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	23
2.2 EFLUENTES FARMACÊUTICOS	24
2.3 FÁRMACOS	27
2.3.1 Clorexidina	28
2.3.2 Nistatina	29
2.4 PROCESSOS DE TRATAMENTO DE EFLUENTES FARMACÊUTICOS	30
2.5 ADSORÇÃO	32
2.5.1 Cinética de adsorção	34
2.5.2 Isotermas de adsorção	37
2.6 ARGILAS	44
2.6.1 Argilas organofílicas	46
3. MATERIAIS E MÉTODOS	49
3.1 MATERIAIS	49
3.2 MÉTODOS	50
3.2.1 Caracterização	50
3.2.2 Ensaio de adsorção	51
3.2.3 Testes de adsorção variando o pH	53
3.2.4 Cinética de adsorção	53
3.2.5 Isotermas de adsorção	54
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
4.1 PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA	56
4.2 CARACTERIZAÇÃO	70
4.2.1 Difração de Raio X	70
4.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)	73
4.3 AVALIAÇÃO DO pH NA REMOÇÃO	75
4.4 ENSAIOS DE ADSORÇÃO	79
4.4.1 Clorexidina	79
4.4.2 Nistatina	82

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	84
4.5.1 Análise estatística Clorexidina	85
4.5.2 Análise estatística Nistatina.....	92
4.6 CINÉTICA DE ADSORÇÃO	100
4.6.1 Cinética Clorexidina	101
4.6.2 Cinética Nistatina	104
4.7 ISOTERMAS DE ADSORÇÃO	107
4.7.1 Isotermas Clorexidina.....	108
4.7.2 Isotermas Nistatina	110
4.8 COMPARAÇÃO DE RESULTADOS.....	112
5. CONCLUSÃO	114
5.1 PERSPECTIVAS	116
REFERÊNCIAS	117

1. INTRODUÇÃO

A partir da última década, o advento de tecnologias analíticas mais avançadas permitiu que substâncias químicas que apresentam baixas concentrações em corpos hídricos e efluentes fossem detectadas (Valcárcel et al., 2011; Rivera-Utrilla et al., 2013). Esses poluentes, denominados de contaminantes emergentes do meio ambiente, compreendem fármacos, hormônios, produtos de higiene pessoal, surfactantes, drogas ilícitas, entre outros compostos (Wilman et al., 2014; García-Mateos et al., 2015; Sotelo et al., 2014).

Contaminantes emergentes referem-se a compostos que não possuem uma legislação específica de monitoramento, e em baixas concentrações (ng.L^{-1} a $\mu\text{g.L}^{-1}$) podem acarretar efeitos adversos no ecossistema e na saúde humana. As substâncias que são chamadas de “contaminantes emergentes” são de origem natural ou sintética, e são extensa e diariamente consumidas no mundo, sendo utilizadas no tratamento medicinal e veterinário e como matéria-prima para a fabricação de outros produtos (Reichert et al., 2019).

Devido ao seu amplo consumo, os fármacos representam uma parcela cada vez maior desta classe de poluentes. Embora a sua detecção em ambientes aquáticos seja na ordem de nano a microgramas por litro (Huerta-Fontela; Galceran; Ventura, 2011), eles são continuamente introduzidos no meio ambiente, em especial nos mananciais de água. Essas substâncias podem apresentar efeitos nocivos para a saúde humana e para os ecossistemas, principalmente devido ao seu potencial de bioacumulação e biomagnificação (García-Mateos et al., 2015).

Os fármacos podem ser classificados como anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, antidepressivos, antiepiléticos, beta-bloqueadores, hipolipemiantes, antihistamínicos, entre outras classes. Dentre estes, os analgésicos e anti-inflamatórios são os medicamentos que apresentam maior frequência de detecção em efluentes domésticos, assim como os antibióticos. A remoção dos mesmos através de processos convencionais de tratamento muitas vezes não atinge índices satisfatórios. Apesar da aplicação de tratamentos secundários, os efluentes ainda podem apresentar uma grande quantidade de contaminantes, que posteriormente são lançados em corpos hídricos (Bueno et al., 2012).

Com isso, surge a adsorção por ser uma alternativa adequada, por sua simplicidade, confiabilidade e relação custo-eficácia na captura de contaminantes da

água de forma eficiente (Bhadra e Jhung, 2017). A adsorção possui algumas vantagens, quando comparado a outros métodos, incluindo: aplicabilidade em concentrações muito baixas, sendo adequada tanto para processos descontínuos e contínuos, facilidade de operação, possibilidade de regeneração e de reutilização do adsorvente e baixo custo de capital (Nasuhoglu et al., 2012).

Entre os adsorventes mais utilizados em processos industriais destaca-se o carvão ativado, devido à sua grande capacidade de adsorção para remoção de uma grande variedade de contaminantes orgânicos, inorgânicos e metais. A sua elevada área superficial, bem como sua estabilidade térmica são características favoráveis à sua utilização. No entanto, o uso extensivo de carvão ativado para remoção de contaminantes de efluentes industriais é caro, limitando sua grande aplicação para o tratamento de águas residuais. Desta forma, há um interesse crescente em encontrar adsorventes alternativos de baixo custo para a remoção (Royer et al., 2009

As argilas naturais e modificadas química e termicamente vêm sendo usadas para verificar a influência destas no processo de adsorção (Sousa et al., 2016).

A argila é um material natural, de textura terrosa ou argilácea, de granulação fina, com partículas de forma lamelar ou fibrosa (Souza Santos, 1989). Em sua forma natural, são constituídas de aluminossilicatos hidratados de partículas extremamente finas ($< 2 \mu\text{m}$), denominados de argilominerais, e são classificadas de acordo com as suas estruturas cristalinas e características químicas. As argilas esmectíticas, são compostas essencialmente do argilomineral montmorillonita, representante dos filossilicatos de camadas 2:1, duas camadas tetraédricas de sílica com uma camada octaédrica de alumina central (Murray, 2006)

As argilas betoníticas compostas predominantemente por argilas esmectíticas, geralmente montmorillonitas, possuem uma alta capacidade de troca de cátions. Isto é, os cátions dentro das lamelas cristalinas e, principalmente, os cátions interlamelares podem ser trocados por outros cátions presentes em uma solução aquosa sem que isso modifique a estrutura cristalina das argilas. A capacidade de troca catiônica é uma propriedade importante das argilas, pois pela troca de cátions pode-se modificá-las quimicamente influenciando diretamente sobre suas propriedades físico-químicas e possíveis aplicações tecnológicas (Mota, 2010).

A modificação química das argilas através de agentes orgânicos tem sido objeto de estudo nos últimos anos (Lee e Tiwari, 2012). Isso se deve ao fato das mesmas possuírem um potencial de aplicação em diversas áreas, como por exemplo,

na adsorção de compostos orgânicos de efluentes contaminados (Konig, 2012) e na síntese de nanocompostos poliméricos (Park; Ayoko; Frost, 2011). A síntese de argilas organofílicas baseia-se na troca iônica de seus cátions inorgânicos (trocáveis) por cátions orgânicos (sais quaternários de amônio) na sua cadeia, aumentando a distância interlamelar do mineral, o que facilitará a interação com outros compostos orgânicos (Menezes, 2009).

A investigação das condições operacionais no processo em batelada tem sido o foco de muitos trabalhos que visam a remoção de poluentes emergentes da água e outras matrizes aquosas, como efluentes domésticos e industriais, águas subterrâneas e de rios (Ahmed et al., 2015; Luo et al., 2014; Rivera-Utrilla et al., 2013). No que se refere à sua aplicação em maior escala, o processo contínuo exhibe uma vantagem sobre o conduzido em batelada, embora este último seja importante para fornecer dados sobre a cinética e os mecanismos que regem a adsorção (Reynel-Avila et al., 2015). O rápido desenvolvimento industrial nas últimas décadas, bem como o crescimento desordenado das cidades, aliado à falta de preocupação com o tratamento de resíduos ou o descarte inadequado destes, estão entre as principais fontes de liberação descontrolada de poluentes em efluentes aquáticos, os quais podem acarretar danos praticamente irreversíveis ao meio ambiente, a flora e a fauna nativas, e até mesmo afetar diretamente os seres humanos (Ghishelli & Jardim, 2007; Bila & Dezotti, 2007). Fármacos e poluentes orgânicos persistentes (POP), por exemplo, são classes de substâncias muito investigadas devido, principalmente, aos seus efeitos no meio ambiente (Bila e Dezotti, 2007).

1.1 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de novos e/ou altamente eficientes adsorventes ainda é o fator mais exigente para a remoção efetiva de compostos poluentes da água através da adsorção (Jung et al., 2015)

Diversas providências têm sido tomadas no intuito de minimizar a produção de resíduos e/ou de torná-los menos tóxicos. A adsorção é um processo de separação no qual certos componentes de uma fase fluida (gás ou líquido), denominados adsorvatos, são transferidos para a superfície de um sólido adsorvente, este processo está sendo usado com grande empregabilidade para eliminar contaminantes das

águas residuais. Esses materiais adsorventes são sólidos porosos, geralmente naturais, que possuem afinidade específica para determinado composto. Entre os materiais adsorventes se encontram uma variedade de argilas, madeiras, carvão ativado, géis, alumina e silicatos (Bezerra et al., 2011).

A pesquisa de novos materiais adsorventes que apresentam um baixo custo tem atraído à atenção de pesquisadores a fim de se obter a maior remoção de contaminantes. Uma forma eficiente de removê-los é por meio do processo de adsorção (Vimonses et al., 2009).

Considerando o exposto, o propósito deste estudo é empregar a argila Cloisite 30B, um adsorvente economicamente viável e que possui elevada eficiência se comparado a argilas na forma natural, para a remoção dos fármacos Clorexidina e Nistatina. Este estudo empregará um sistema de banho finito para conduzir a pesquisa, no qual os parâmetros ligados aos desfechos de cunho ambiental serão analisados com base na taxa de remoção percentual.

1.2 ORIGINALIDADE

Dentre as diversas pesquisas realizadas no Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais (LABNOV), alguns envolvem a aplicação de adsorventes para a remoção de fármacos, descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Trabalhos desenvolvidos no LABNOV com remoção de fármacos.

Adsorvente	Aplicação	Referências
ZIF-8, ZIF-67 e ZIF-8@ZIF-67	Remoção de Clorexidina	(Silva, 2022)
ZIF-8 sustentável	Remoção de Clorexidina	(Oliveira, 2022)
ZIF-8 sustentável	Remoção de Clorexidina	(Oliveira et al., 2023)
Argila organofílica comercial 30B	Remoção de Clorexidina e Nistatina	Este trabalho

Fonte: Própria autoria (2023)

Essa tese consiste em dar continuidade a linha de pesquisa do LABNOV e a contribuição será através da investigação da aplicação da argila organofílica comercial Cloisite 30B, devido ao seu desempenho de adsorção, mas também devido a

disponibilidade abundante, excelentes propriedades de adsorção, natureza não tóxica, grande potencial para troca iônica e devido ao seu baixo custo. Na literatura não se tem conhecimento de estudos utilizando a argila organofílica comercial Cloisite 30B para a remoção dos fármacos Clorexidina e Nistatina.

1.3 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a remoção de fármacos (Clorexidina e Nistatina) por adsorção utilizando argila organofílica comercial Cloisite 30B, com base na afinidade dos fármacos para seleção do sistema com maior potencial de remoção.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Abordar um estudo e monitoramento tecnológico da utilização da argila organofílica comercial Cloisite 30B para a adsorção de fármacos, usando patentes como fontes de informação utilizando a plataforma Questel Orbit®
- b) Determinar as propriedades da argila organofílica comercial Cloisite 30B por meio das técnicas de Difração de Raios-X e Espectroscopia na Região do Infravermelho.
- c) Avaliar a afinidade dos dois diferentes fármacos (Clorexidina e Nistatina) com argila organofílica comercial Cloisite 30B para seleção do sistema com maior potencial de remoção. Estudar a adsorção dos fármacos e avaliar da influência das variáveis: pH do meio, concentração inicial de fármaco em solução e tempo de contato.
- d) Determinar a cinética de adsorção da argila organofílica comercial Cloisite 30B com efluentes farmacêuticos (Clorexidina e Nistatina) e ajustar os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem.
- e) Realizar estudo de equilíbrio do processo de adsorção em sistema batelada com ajuste dos modelos matemáticos (Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson).

- f) Investigar as modificações ocorridas na argila organofílica comercial Cloisite 30B após o processo de adsorção dos fármacos (Clorexidina e Nistatina) por meio da difração de raios X.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O setor farmacêutico pode ser definido como um ramo da economia que congrega o conjunto de atividades envolvidas na produção, na comercialização e no transporte de farmoquímicos, medicamentos e preparações farmacêuticas. Caracteriza-se pela realização de importantes investimentos das indústrias em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e por sua base científica (Hasenclever et al., 2008; Vargas et al., 2010). Dada a importância de seus produtos para os sistemas de saúde, vários aspectos da dinâmica desse setor crescem em interesse para os países em tempos de crise, como no momento atual.

Em 2019, o mercado farmacêutico brasileiro ocupou a sétima posição em termos de faturamento no ranking das vinte maiores economias. Em moeda local, cresceu 10,74% em relação ao ano anterior (Sindusfarma, 2020). Variáveis disponíveis sobre o mercado farmacêutico nacional em publicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da própria indústria farmacêutica privilegiam a dimensão muito relevante do faturamento de distintas categorias de produtos farmacêuticos no país (Anvisa, 2019; Interfarma, 2019).

A indústria farmacêutica mundial utiliza 3000 diferentes compostos ativos para a fabricação de fármacos, e a expansão do uso de medicamentos se deve as vendas que não necessitam de prescrição médica, como os analgésicos e antitérmicos. Além desses medicamentos de uso contínuo como os antidepressivos, anticoncepcionais e os reguladores lipídicos também contribuem ativamente nas vendas (Montagner et al., 2017). Esse alto consumo de medicamentos é resultado de uma rede de fatores que envolve a automedicação, o incentivo da mídia, o fácil acesso aos fármacos e equívocos posológicos. Contribuem ainda as mudanças ou a descontinuidade do tratamento e as amostras-grátis da indústria farmacêutica (Alvarenga; Nicoletti, 2010).

Apesar do elevado consumo diário de medicamentos pela população mundial, observam que há difusa falta de orientação sobre o descarte desses produtos e o trato com a demanda específica de resíduos. Trata-se de um problema grave e capaz de atingir a saúde coletiva, pois os medicamentos contêm substâncias capazes de atingir a saúde ambiental e humana (Alvarenga; Nicoletti, 2010). O mais comum é o descarte dos medicamentos no lixo doméstico, que leva substâncias de alta interferência

ambiental para espaços em que sua contenção e manejo não são devidamente previstos. Com isso, o solo, a fauna e a flora são expostos à ação de substâncias que podem alterar drasticamente o seu equilíbrio (Eickhoff et al., 2009). Alguns dos principais efeitos humanos sentidos são a resistência bacteriana (Ghiselli; Jardim, 2007), que acarreta maior demanda de medicações e a nulidade ou baixa eficácia de muitos tratamentos.

2.2. EFLUENTES FARMACÊUTICOS

A poluição da água é um dos problemas ambientais mais indesejáveis do mundo e requer cuidados. Embora o Brasil esteja entre as 10 maiores economias do mundo, percebe-se que o serviço de saneamento no Brasil está obsoleto em relação a países com maior desenvolvimento social e econômico, países como Estados Unidos, Canadá e Japão possuem um índice de tratamento de esgoto de 90,0, 82,3 e 98,8 %, respectivamente (Who/Unicef, 2017). As estações de tratamento de água e esgoto foram projetadas visando a remoção de matéria orgânica a fim de atender as legislações vigentes, que no Brasil o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) estabelece resoluções para os padrões e disposição de lançamento de efluentes, sendo a última atualização feita em 2011 ao promulgar a resolução CONAMA n. 430/11 (Brasil, 2011).

Muitas estações possuem tecnologias aeróbias ou anaeróbias que são utilizadas no tratamento secundário, porém não possuem um tratamento terciário estabelecido e, por isso, não são capazes de eliminar, por exemplo, os contaminantes emergentes, sendo constantemente encontrados no efluente pós-tratado (Burns et al., 2018; Quesada et al., 2019; Starling et al., 2019). Como consequência, é crescente a preocupação sobre o destino desses contaminantes no ambiente, devido à baixa biodegradabilidade, extensa utilização em diversas atividades antrópicas, além dos seus potenciais efeitos ecotoxicológicos em exposição a longo prazo que ainda não são totalmente conhecidos (Bilal et al., 2019).

A literatura relata há várias décadas os efeitos causados pela exposição de diferentes organismos aos fármacos e desreguladores endócrinos (DE). A partir do fim dos anos 1970, as pesquisas que avaliaram a ocorrência desses compostos no meio ambiente começaram a ser intensificadas, notadamente nos países europeus e nos EUA (Hignite & Azarnoff, 1977; Halling-Sørensen et al., 1998). Tanto os dados brasileiros quanto os estudos estrangeiros demonstram grande variabilidade na

ocorrência dos fármacos e DE no esgoto sanitário bruto e tratado, o que possivelmente pode ser explicado pelo padrão de consumo diferenciado dessas substâncias. Diferentes países e regiões apresentam características bem distintas em termos de prevalência de doenças, de processos de tratamento de esgoto, de hábitos culturais ou até de restrições relacionadas ao mercado farmacêutico (Zuccato et al., 2006).

De acordo com Bound e Voulvoulis (2005), considerando que o medicamento foi consumido corretamente esse, causa no organismo do consumidor, uma série de reações ou alterações no decorrer do processo metabólico para que seja desenvolvida sua ação farmacológica e terapêutica, e no final da degradação metabólica são excretados pelo usuário. Essa excreção ocorre principalmente pela urina e pelas fezes, tendo fim em águas superficiais ou estações de tratamento de esgoto. Entretanto, nas ETEs a capacidade de tratamento destes componentes é limitada, percebendo-se que muitos dos compostos que adentram no tratamento persistem e são lançados no corpo d'água. Muitos estudos relatam a presença de compostos farmacologicamente ativos em rios (Martínez Bueno et al., 2010; Valcárcel et al., 2011), águas subterrâneas (Godfrey; Woessner; Benotti, 2007; Stuart et al., 2012), água potável (Gabarrón et al., 2016; Huerta-Fontela; Galceran; Ventura, 2011), plantas de tratamento de efluentes (Bueno et al., 2012; Rosal et al., 2010), além de oceanos, solo e sedimentos (Halling-Sorensen et al., 1998).

Gabarrón et al., (2016), em investigação sobre a presença de fármacos em amostras de água de uma estação de tratamento na Espanha, concluíram que as maiores concentrações encontradas foram de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios, com valores reportados acima de 100 ng.L⁻¹.

De forma geral, os fármacos investigados exibem concentrações na ordem de nano a microgramas por litro em matrizes ambientais, como estações de efluente doméstico, águas subterrâneas e águas de superfície, como rios e lagos (Caban et al., 2015; Gabarrón et al., 2016; Ginebreda et al., 2010; Kasprzykhordern; Dinsdale; Guwy, 2009).

No Brasil foram encontradas concentrações na ordem de ng.L⁻¹ de diclofenaco sódico e paracetamol em amostras de água coletadas na baía de Santos (Pereira et al., 2016). Stumpf et al., (1999) encontraram uma concentração de 0,8 µg L⁻¹ de diclofenaco em amostras de água do rio Paraíba do Sul, no estado do Rio de Janeiro. O uso subsequente do processo de lodo ativado apresentou uma clara vantagem em

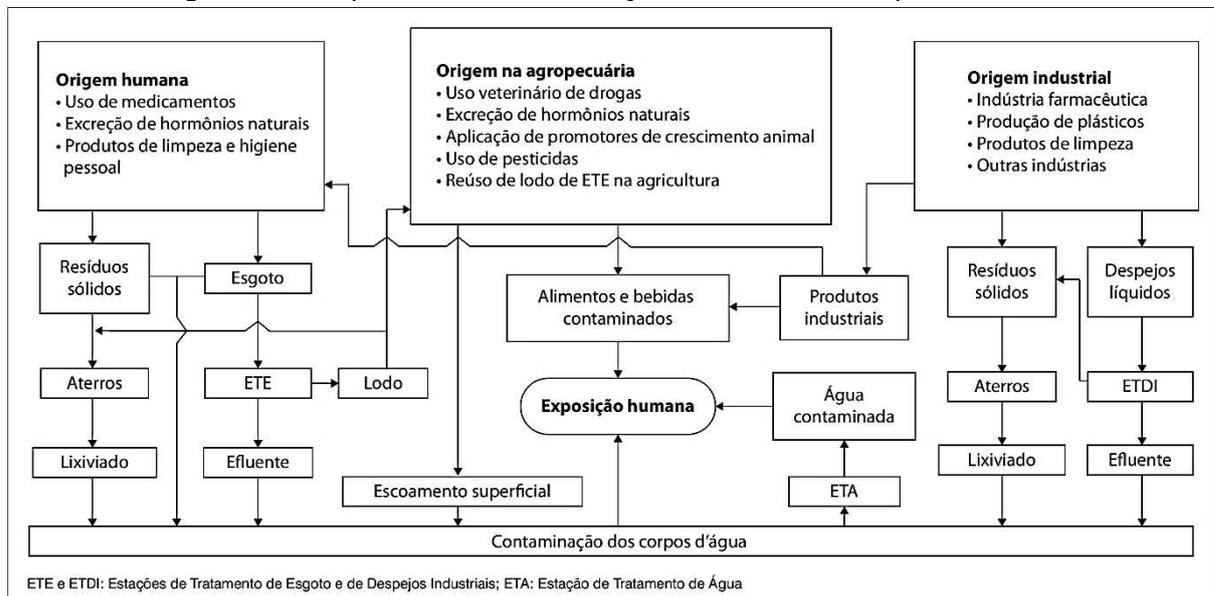
relação ao método biológico convencional, demonstrando taxas de remoção de 75% e 9%, respectivamente.

Golpe (2022), analisou amostras de lodo de esgoto, obtidas de diferentes ETEs no noroeste da Espanha de 2018 a 2021 que mostraram que a clorexidina era onipresente neste compartimento ambiental com concentrações entre 0,3 e 16 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Avaliação da eficiência de remoção da amoxicilina em amostras de água e efluentes, verificou-se que é possível obter remoção total desse antibiótico dependendo da tecnologia de tratamento avançado complementar utilizada, como os processos de fotólise (Zuccato et al., 2010) e fotocatálise heterogênea (Elmolla; Chaudhuri, 2011). Já na aplicação da adsorção como alternativa de tratamento, Putra et al., (2009) avaliaram a eficiência do processo com o uso de carvão ativado e relataram uma remoção próxima a 95%.

Há diversas rotas em que os fármacos podem percorrer até atingir o meio ambiente, a Figura 1 demonstra um sistema destes possíveis percursos (Aquino et al., 2013).

Figura 1 - Principais vias de contaminação no meio ambiente por fármacos.



Fonte: Aquino et al., (2013).

Observa-se que o destino final desses compostos é sempre a água potável, fazendo deles um resíduo de grande preocupação à saúde humana. Mulroy (2001), ressalta que 50% a 90% de uma certa dosagem de um determinado fármaco de uso humano, quando excretada, mantém-se no meio ambiente. Sendo que poucos destes compostos são degradados biologicamente ou quimicamente. Quanto ao uso no setor

veterinário, Halling-Sørensen et al., (1998), estima por cálculos que 70% a 80% das drogas aplicadas em fazendas são descartadas no meio ambiente. Fato que levou a Suécia e outros países a proibir o uso de antibióticos para crescimento de animais.

2.3 FÁRMACOS

Entre os contaminantes emergentes encontram-se os fármacos (analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, hormônios sintéticos, anestésicos, antidepressivos, e outros mais), medicamentos que são consideravelmente indispensáveis na melhoria de enfermidades tanto humanas quanto animais (Giger, 2002). De acordo com Heberer (2002), os fármacos de uso humano, drogas prescritas e não prescritas podem ser consumidas em casa, outras drogas controladas são aplicadas em clínicas e hospitais. Uma parcela destas são metabolizadas e excretadas na urina e nas fezes tendo como destino o sistema de coleta do esgoto. Muito utilizados, também, na medicina veterinária, os fármacos possuem um número representativo quando se é tratado de antibióticos e anti-inflamatórios (Fent et al., 2006).

Os fármacos distinguem-se de outros contaminantes emergentes, pois, podem se originar de diferentes moléculas complexas que variam em forma, estrutura, massa molar e função; são capazes de passar pelas membranas celulares e serem persistentes. Essas moléculas são absorvidas pelo corpo, difundidas e expostas a diversas reações metabólicas, que ocasionalmente, mudam a estrutura química; possuem baixa volatilidade e por isso, são distribuídos para o meio ambiente pelo meio aquoso e pela dispersão na cadeia alimentar (Ebele et al., 2017; Quesada et al., 2019).

A existência de diversas classes de fármacos, presentes em concentrações muito baixas e a exposição prolongada a essas baixas doses, pode provocar efeitos tóxicos crônicos que ainda não são totalmente conhecidos. A absorção de antibióticos pelas criações de gado, suinocultura e avicultura é variada, sendo que 30 a 90 % do composto ativo pode ser excretado e incorporado pelos solos e águas, acarretando efeitos adversos no ecossistema. (Bilal et al., 2019).

Algumas substâncias químicas, como aquelas encontradas nos antibióticos e anti-inflamatórios, podem passar pelo tratamento das estações de efluentes sem sofrerem degradação, contaminando corpos d'água e redes de abastecimento de

água. (Gautam et al, 2007). Essa ocorrência tem sido constante no ambiente aquático e em águas potáveis, levantando a relevância de seu impacto no meio ambiente e na saúde humana, já que tais compostos são persistentes e seus efeitos nocivos à biota (Kümmerer, 2003). Dentre as classe dos fármacos, as que apresentam menor eficiência de remoção em estações de tratamento de efluentes (ETE) (entre 30 % e 50 %) são os analgésicos, antibióticos, meios de contraste, reguladores lipídicos, β -bloqueadores e diuréticos (Deblonde, Cossu-Leguille, Hartemann, 2011).

Os fármacos possuem propriedades distintas como: baixa volatilidade, lipofilicidade, e, com muita frequência, baixa biodegradabilidade. Essas características fazem dos fármacos um composto de grande potencial para a bioacumulação e a resistência dessa classe no meio ambiente (Christensen, 1998). Fármacos residuais presentes em água potável tornam-se objeto de saúde pública, devido a seu efeito nocivo aos humanos quando relacionado ao consumo de longo prazo desta mistura com água para abastecimento público (Kümmerer, 2003)

2.3.1 Clorexidina

Um dos biocidas mundialmente mais utilizado como desinfetante e antisséptico e reconhecido como substância essencial pela Organização Mundial da Saúde é a Clorexidina.

A clorexidina foi desenvolvida, em 1940, nos laboratórios de pesquisa da "Imperial Chemical Industries Ltd., Macclesfield, England". Inicialmente projetada para ser utilizada como agente anti-viral, fracassou sendo abandonada pela ineficiência, mas foi redescoberta, anos mais tarde, como agente anti-bacteriano. A clorexidina é uma base forte mais estável na forma de sal. Os sais originalmente produzidos foram "chlorhexidine acetate" e "chlorhexidine hydrochloride", mas ambos apresentam baixa solubilidade em água e, por essa razão, foram substituídos com o passar do tempo, pelo "chlorhexidine digluconate" ou digluconato de clorexidina (Zehnder, 2006; Zamany; Safavi; Spångberg, 2003).

É um composto químico biguanídico catiônico com molécula simétrica, consistindo de dois anéis 4-clorofenil e dois grupos biguanida conectados por uma cadeia de hexametileno central (1,1'-hexametilenobis{5-(4-p-clorofenil) biguanida}) (Eropean, 2005; Martindale, 2007; Usp, 2003). Foi sintetizada em laboratório em 1954

por Davies, Francis, Martin, Rose e Swain e aprovada para uso nos Estados Unidos em 1976 (Silva et al., 2000).

Por se tratar de um material com caráter catiônico, apresenta incompatibilidade com preparações aniônicas inorgânicas como sulfato, carbonato e fosfato e orgânicos como os sabões, podendo resultar em turvação, precipitação e perda do poder antisséptico. Desta maneira, os tensoativos indicados para formulações com digluconato de clorexidina são os catiônicos, os anfóteros e os não-iônicos (British Codex, 1973; Bonacorsi et al., 2000; Martindale, 2007).

Segundo Lucietto (2014), a clorexidina (1,1'-hexametilenobis [5-(p-clorofenil)biguanida]), dentre os antissépticos de uso oral, é um dos agentes antimicrobianos mais potentes, é altamente eficaz e em geral é utilizado na forma de digluttonato de clorexidina por ter maior solubilidade em água e em pH fisiológico dissocia-se liberando o componente catiônico. O fator de bioconcentração deste antibiótico na biota aquática (BCF) não relata haver risco de seu bioacúmulo em meio aquático. Contudo, deve ser comentado que a quantidade deste produto em uso tem aumentado exageradamente, não só como enxaguatório bucal (marca Periogard da Colgate), como sanitizante veterinário, sanitizante de carnes, higienizante de equipamentos, e em outras formulações farmacológicas. Isto, sem dúvida, acarreta em maior liberação para o meio aquático e apesar de não se acumular neste meio, possivelmente se acumula em solos e um perigo maior se refere não propriamente a clorexidina, mas sim a um composto químico formado em sua decomposição, a p-cloroanilina. A p-cloroanilina apresenta riscos à saúde humana e ao meio ambiente (Anvisa, 2010), no que se refere à saúde humana é citada como possivelmente genotóxica, suspeita de causar disfunção endócrina e provável carcinógeno.

2.3.2 Nistatina

A nistatina (NYS) ($C_{47}H_{75}NO_{17}$) ou fungicidina (massa molar 926,13 g/mol) foi descoberta em 1950 por Hazen e Brown da divisão de laboratórios e pesquisa do departamento de saúde do Estado de Nova York, Estados Unidos da América (Hazen; Brown, 1950; Michel, 1972). Apesar de ser um fármaco que está disponível há mais de 50 anos no mercado, seu uso recente está associado ao aumento de casos de candidíases em pacientes imunocomprometidos, como em pacientes com neoplasias, AIDS e outras desordens sistêmicas (Groeschke et al., 2006; Ship et al., 2007).

A nistatina é um antifúngico poliênico, relativamente insolúvel na água e instável. É usada no tratamento das infecções causadas por *Candida* da mucosa, pele e trato intestinal (Yagiela, 1999). A nistatina tópica é a droga de escolha para o tratamento das infecções por *Candida* da cavidade oral. A nistatina pode causar leves e transitórios distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. A principal queixa associada à nistatina é seu gosto amargo, repugnante (Farias; Buffon; Cini, 2003).

A Nistatina, que se apresenta sob formulações tópicas, vaginais e suspensão, não tem praticamente absorção gastrointestinal. Sendo que passa a sua maior parte em forma não modificada, para as fezes, quando administrada por via oral, no caso da formulação de suspensão oral para o tratamento de candidíase oral. Para além disso, não é detectada qualquer concentração plasmática após administração tópica ou vaginal (Drugbank, 2022).

Apresenta-se na forma de pó higroscópico, de coloração amarela a marrom claro e odor semelhante a de cereais. Quando em suspensão aquosa a 3% (p/v) possui pH entre 6,0 e 8,0. Calor, luz e presença de oxigênio aceleram sua decomposição, mais fortemente quando em solução ou suspensão, pois começa a perder sua atividade logo após o preparo. Dessa forma, seu acondicionamento deve ser feito em recipiente hermeticamente fechado, protegido da luz e em temperatura em torno de 2 a 8 °C (Index Merck, 2006; Martindale, 1999; Groeschke et al., 2006; Usp 30, 2007).

2.4 PROCESSOS DE TRATAMENTO DE EFLUENTES FARMACÊUTICOS

Diante dos riscos associados à presença de fármacos no ambiente, não removidos por sistemas convencionais de tratamento, é premente necessidade de tecnologias que promovam a máxima remoção das substâncias recalcitrantes. Assim, o emprego de sistemas avançados de tratamento, incluindo membranas de filtração, reatores com membranas, processos oxidativos avançados (POAs) e adsorção, são citados na literatura (Jiang; Zhou; Sharma, 2013; Luo et al., 2014; Knopp et al., 2016; Garza-Campos et al., 2016).

Em relação a oxidação, embora a degradação total tenha sido alcançada, o processo produz uma taxa de mineralização indicando a formação de subprodutos que podem apresentar maior toxicidade do que os compostos originais. (Ganesan,

2019). O sistema de separação por membrana é difícil de aplicar, pois requer altas pressões operacionais, não pode tratar grandes volumes, e tem alto consumo de energia (Hartig, 2001). Dentre essas tecnologias, a adsorção é promissora devido à sua eficiência e simplicidade de operação. O custo relacionado ao processo de adsorção depende principalmente do adsorvente utilizado, e as argilas são consideradas potenciais adsorventes alternativos devido à sua abundância, alta especificidade área de superfície, baixo custo e capacidade de troca catiônica (Putra, 2009).

Análise de risco é o processo que envolve os passos: 1. Avaliação de risco (identificação e avaliação dos perigos ou danos); 2. Análise comparativa dos riscos associados que envolve a classificação dos danos; 3. O gerenciamento do risco que determina as opções e a tomada de decisões quanto ao manejo dos riscos; 4. Comunicação dos riscos. A Avaliação de Risco pressupõe a estimativa em probabilidade, ou seja, a estimativa da chance de um evento de risco ocorrer (Miller, 2007).

Os trabalhos sobre Análise de Risco Ambiental relacionados a fármacos tiveram impulso na década de 90. Entre os primeiros destacaram-se pesquisas na Dinamarca, na avaliação do risco ambiental que investigou um hormônio, etinilestradiol, um antibiótico, penicilina V e um antineoplásico, ciclofosfamida. Essa investigação estabeleceu premissas para a análise de risco como: volume do consumo do fármaco; destino da excreção referida como as águas residuárias; o fármaco eliminado como inalterado (desconhecimento do metabolismo) e a biodegradação de metabólitos conjugados. Embora tenha considerado os valores obtidos irrelevantes apontou para a necessidade de mais investigações e estas premissas foram determinantes para estudos futuros (Christensen, 1998).

A proteção ao meio ambiente é altamente complexa. Regulamentar e legislar sobre ela envolve um conjunto de conhecimentos científicos do estado da arte, das ciências sociais, de opiniões políticas e outros elementos que estabeleçam um diálogo entre todas as partes interessadas desde grupos populacionais, cientistas, até indústrias farmacêuticas. A regulamentação estabelece os riscos relacionados ao uso, armazenamento e destino dos produtos médicos (Kümmerer, 2004).

No Brasil, as diretrizes relacionadas à eliminação e ao destino apropriado de medicamentos são regulamentadas pela Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 306 – ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Esta resolução estabelece os

procedimentos técnicos para o tratamento de resíduos e serviços de saúde, supervisionados pela mencionada agência. Quando pertencentes ao grupo B, os medicamentos devem ser categorizados como resíduos químicos perigosos. Os resíduos líquidos têm a opção de serem descartados na rede de esgoto ou no corpo receptor. A avaliação da Concentração Ambiental Prevista (CAP), sua relação com a Concentração Ambiental Prevista Onde Não Existem Efeitos (CAPNE) e a definição dos limites considerados aceitáveis, como baixo, médio e alto risco, têm sido o foco das investigações nesse contexto.

2.5 ADSORÇÃO

A adsorção é uma operação de transferência de massa, a qual estuda a habilidade de certos sólidos em concentrar na sua superfície determinadas substâncias existentes em fluidos líquidos ou gasosos, possibilitando a separação dos componentes desses fluidos. Uma vez que os componentes adsorvidos concentram-se sobre a superfície externa, quanto maior essa superfície externa por unidade de massa sólida, tanto mais favorável será a adsorção. Por isso, geralmente os adsorventes são sólidos com partículas porosas (Ruthven, 1984).

A espécie que se acumula na interface do material é normalmente denominada de adsorvato ou adsorbato, e a superfície sólida na qual o adsorvato se acumula chama-se adsorvente ou adsorbente (Ruthven, 1984). Esse processo de migração do adsorvato, cuja força motriz é a diferença entre a concentração deste na solução e na superfície do material adsorvente (McCabe; Smith; Harriott, 1993), pode ocasionar a formação de mono ou multicamadas de moléculas adsorvidas (Yazidi et al., 2019). Quando as moléculas do adsorbato presentes na fase fluída atingem a superfície do adsorvente, a força residual, resultante do desequilíbrio das forças de Van der Waals agem na superfície da fase sólida, criam um campo de forças que atrai e aprisiona a molécula. Sempre a concentração de uma espécie na fase fluída é maior na interface do que no seu interior. A esta tendência de acumulação de uma substância sobre a superfície do sólido é dada o nome de adsorção (Ciola, 1981).

De acordo com a natureza das interações adsorvato-adsorvente formadas no decorrer do contato promovido, diferentes mecanismos podem ser propostos para elucidar o processo baseando-se em dois tipos principais: a fisissorção, ou adsorção

física, e a quimissorção, ou adsorção química (Ruthven, 1984). A adsorção física sugere que ela ocorre quando forças intermoleculares de atração das moléculas na fase fluida e da superfície sólida são maiores do que as forças atrativas entre as moléculas do próprio fluido (Claudino, 2003). Esse tipo de adsorção é rápido e reversível decorrendo da ação de forças de atração intermoleculares fracas entre o adsorvente e as moléculas adsorvidas (Foust et al., 1982). Deve-se acrescentar que, como não ocorre formação ou quebra de ligações, a natureza química do adsorbato não é alterada. Outra peculiaridade da fisissorção é a possibilidade de haver várias camadas de moléculas adsorvidas (Gomide, 1980; Vidal et al., 2012). Na adsorção química (quimissorção) uma única camada de moléculas, átomos ou íons, é unida na superfície do adsorvente, por ligações químicas. Esta ligação química gera a formação de uma monocamada sobre a superfície do adsorvente. A quimissorção é um processo irreversível, já que altera a natureza química do adsorbato (Ruthven, 1984). As características básicas de cada uma estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Comparação entre os aspectos dos mecanismos de fisissorção e quimissorção.

Adsorção física	Adsorção química
Sem dissociação das espécies adsorvidas	Pode envolver dissociação
Resultado favorável a baixas temperaturas	Possível a uma ampla faixa de temperatura
Baixo calor de adsorção	Alto calor de adsorção
Especificidade baixa	Especificidade alta
Sem transferência de elétrons	Com transferência de elétrons
Rápida e reversível	Lenta e irreversível

Fonte: Própria autoria (2023).

Os processos de adsorção são o resultado de uma interação entre diversas forças, abrangendo tanto a adsorção física quanto a química. Portanto, existem diversos elementos que exercem influência sobre o processo de adsorção.

Área superficial: A intensidade da adsorção é proporcional à área superficial específica, visto que a adsorção é um fenômeno de superfície. Para partículas maiores, a resistência à difusão é menor, e grande parte da superfície interna da partícula não é disponibilizada para adsorção (Sekar; Sakthi; Rengaraj, 2004).

Propriedades do adsorvente: A natureza físico-química do adsorvente é fator determinante, pois a capacidade e a taxa de adsorção dependem da área superficial

específica, porosidade, volume específico de poros, distribuição do tamanho de poros, dos grupos funcionais presentes na superfície do adsorvente e da natureza do material precursor (Domingues, 2005).

Propriedades do adsorvato: O tamanho da partícula é um fator que influencia no processo de adsorção, uma vez que sempre a velocidade adsortiva é dependente do transporte intrapartícula. A polaridade do adsorvato também influencia, uma vez que o adsorvato polar poderá apresentar maior afinidade pelo solvente ou pelo adsorvente, conforme a polaridade (Domingues, 2005).

Temperatura: Em processos de adsorção, a temperatura do sistema afeta principalmente a constante de velocidade de adsorção. Um aumento na temperatura pode ocasionar aumento de energia cinética e na mobilidade das espécies do adsorvato e ainda provocar aumento na taxa de difusão intrapartícula do adsorvato (Jimenez; Bosco; Carvalho, 2004).

O pH e o potencial de carga zero (PZC): O pH afeta a adsorção na medida em que determina o grau de distribuição das espécies químicas. A intensidade desse efeito pode ser maior ou menor conforme o adsorvente, uma vez que as cargas da superfície do adsorvente dependem da sua composição e das características da superfície (Oliveira et al., 2020).

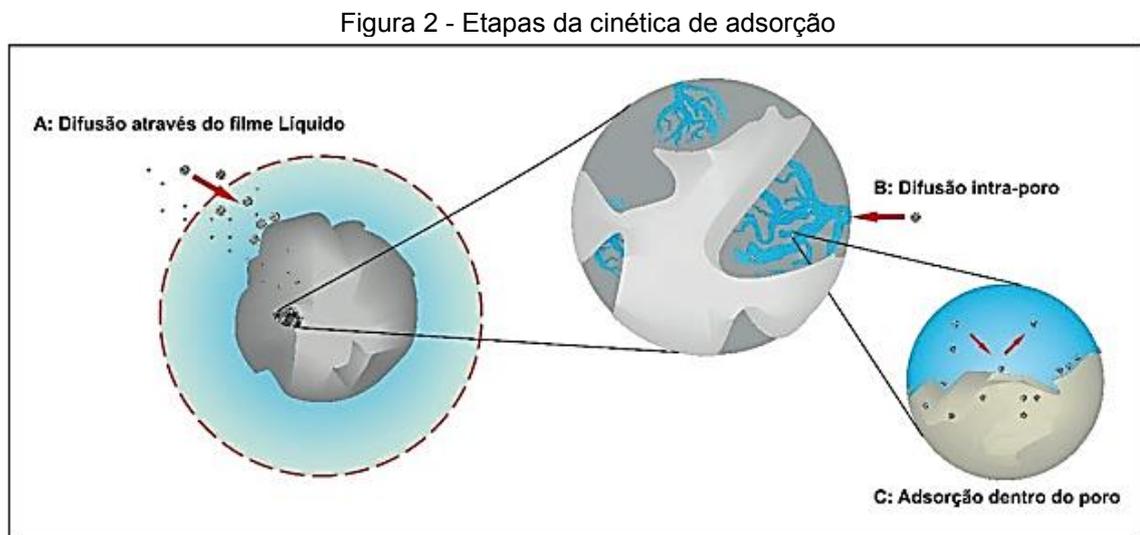
Algumas vantagens são apontadas pelo processo de adsorção são os seguintes: flexibilidade em termos de operação, alta qualidade no tratamento, viabilidade econômica em termos de custo inicial de consumo de produtos químicos no tratamento, e é um processo reversível com a possibilidade do adsorvente ser regenerado (Fu & Wang, 2011; Raval et al., 2016; Volesky, 2001).

2.5.1 Cinética de adsorção

Cinética de adsorção é expressa como a taxa de remoção do adsorvato na fase fluida em relação ao tempo, envolvendo a transferência de massa de um ou mais componentes contidos em uma massa líquida externa para o interior da partícula do adsorvente, de onde deverão migrar através dos macroporos até as regiões mais interiores dessa partícula (Vidal et al., 2014; Sarma et al., 2019; França, 2016; Dos Santos, 2019). Em princípio, a cinética de adsorção pode ser conduzida por diferentes processos (Inglezakis et al., 2019):

- a) Transferência de massa externa: a qual corresponde a transferências de moléculas da fase fluida para superfície externa da partícula adsorvente, por intermédio de uma camada de fluido que envolve a partícula;
- b) Difusão no poro: a qual é ocasionada pela difusão de moléculas no fluido para o interior dos poros;
- c) Difusão na superfície: a qual corresponde à difusão das moléculas totalmente adsorvidas ao longo da superfície do poro;

As etapas da cinética de adsorção estão descritas na Figura 2.



Fonte: Nascimento, 2020

A cinética de numerosos processos de adsorção de poluentes em meio aquoso tem sido investigada nos últimos anos. A grande maioria dos processos se ajusta ao modelo de pseudo-primeira ordem, enquanto outros se ajustam aos modelos de pseudo-segunda ordem.

É de suma importância a compreensão e os cálculos dos parâmetros cinéticos no processo de adsorção, pois a partir deles são obtidos a velocidade de adsorção, o tempo necessário para remover os contaminantes, a quantidade adsorvida do adsorbato e o tempo de residência do adsorbato na interface sólido-líquido (Ho e Mackay, 1999).

Modelo de pseudo-primeira ordem

Este modelo foi desenvolvido em 1898 por Langergren, e foi umas das primeiras equações utilizadas para a adsorção em superfícies sólidas em sistema de adsorção sólido/líquido. É usada com frequência em estudos de adsorção que apresentam soluto em solução líquida. Este modelo considera que a taxa de adsorção é diretamente proporcional ao número de sítios de adsorção livres, e ele baseando-se em interações reversíveis. O modelo cinético de pseudo primeira ordem é expresso pela equação de Langergren baseada na capacidade dos sólidos (Equação 1).

$$dq/dt = k(q_e - qt) \quad (1)$$

Onde: k: representa a constante da taxa de pseudo-primeira ordem (min^{-1});

q_e : representa a quantidades adsorvida por grama de adsorvente no equilíbrio (mmol/g);

qt : representa a quantidade adsorvida por grama de adsorvente no tempo t (mmol/g)

A Equação 2 representa a forma linearizada do modelo cinético de pseudo-primeira ordem, a partir da linearização da Equação 1.

$$\ln(q_e - qt) = \ln q_e - kt \quad (2)$$

Modelo de pseudo-segunda ordem

A cinética de pseudosegunda ordem inicialmente proposto por Blanchard em 1984 e difundido por Ho e McKay (1998) considera que a taxa de variação da captação do soluto com relação ao tempo é proporcional ao quadrado da diferença entre a quantidade adsorvida no equilíbrio e a quantidade adsorvida em qualquer tempo. A etapa limitante da adsorção para este modelo é a quimissorção.

A Equação 3 consiste na representação da equação de pseudosegunda ordem, na qual k_2 é a constante da taxa de adsorção de pseudosegunda ordem ($\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$) (Ho e McKay, 1999):

$$dq/dt = k_2 (q_e - q_t)^2 \quad (3)$$

Em que:

q_t : representa a quantidade de contaminante adsorvido por grama de adsorvente em um tempo t (min) (mg.g^{-1});

q_e : a quantidade de contaminante adsorvido por grama de adsorvente no equilíbrio (mg.g^{-1});

k_2 : a constante da taxa de adsorção de pseudo-segunda ordem (min^{-1});

t : o tempo (min)

Separando as variáveis de integração e integrando a Equação 3 nas condições iniciais de $q_t = 0$ e $t = 0$ e $q_t = q_t$ e $t = t$, obtemos a equação de pseudo-segunda ordem, em sua forma linear, que é definida pela Equação 4 (Sen Grupta et al., 2011; Tseng et al., 2014).

$$t/q_t = (1/k_2 q_e^2) + 1/q_e \cdot t \quad (4)$$

A capacidade de adsorção no equilíbrio (q_e) e a constante da velocidade de adsorção k_2 ($\text{g.mg}^{-1} . \text{min}^{-1}$) podem ser obtidos a partir da inclinação $1/q_e$ e interseção $1/(k_2 q_e^2)$ do gráfico de (t/q_t) versus t (Errais et al., 2011).

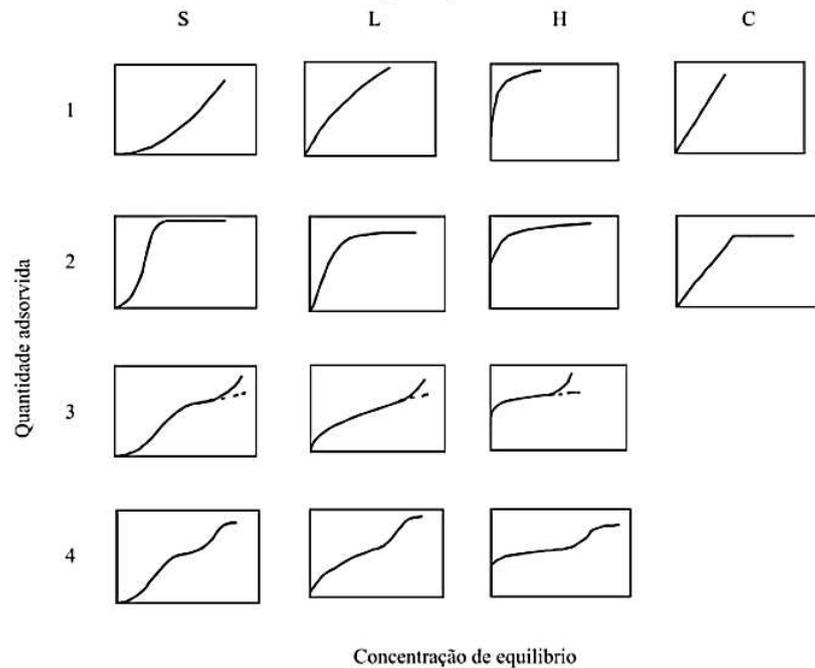
2.5.2 Isotermas de adsorção

As isotermas de adsorção descrevem a relação entre a quantidade de adsorvato retido na fase sólida no equilíbrio e a quantidade restante presente em solução, em condição de temperatura constante (Ruthven, 1984). O equilíbrio do processo é estabelecido quando, mantido o contato entre adsorvato (fase fluida) e adsorvente, as concentrações da solução e da interface sólido-líquido entram em equilíbrio, estado caracterizado pela igualdade entre taxas de adsorção e dessorção (Foo; Hamed, 2010).

Giles et al., (1960) fizeram uma classificação para as isotermas de adsorção em solução aquosa em quatro classes principais de acordo com a inclinação da porção inicial da curva, conforme apresentado na Figura 3. Os autores também

propuseram outras quatro subdivisões de acordo com a formação de um ou dois plateaus.

Figura 3 - Isotermas de adsorção em solução aquosa.



Fonte: Adaptado de GILES et al., 1960.

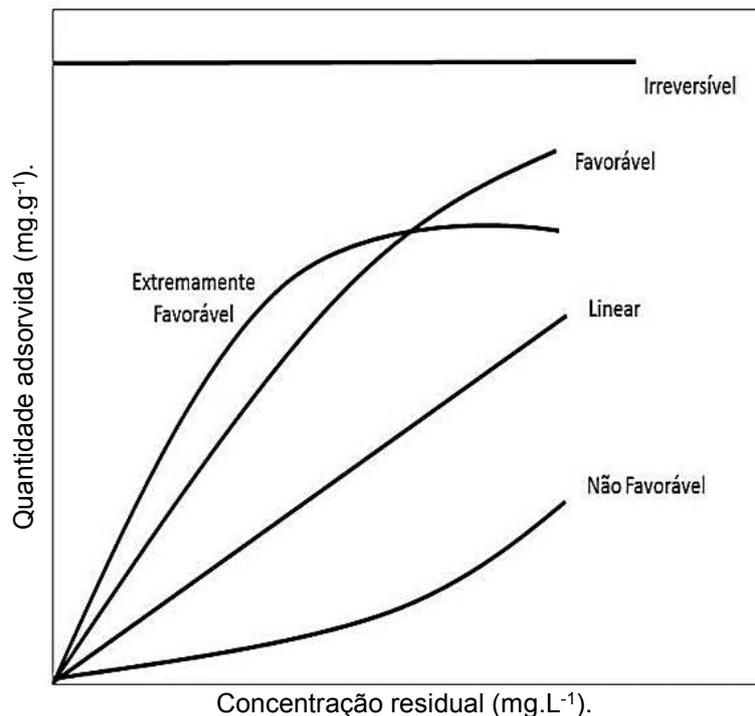
As classes foram nomeadas de isotermas S, L (tipo “Langmuir”), H (alta afinidade) e C (partição constante). Suas características são descritas a seguir:

- Isoterma S - Demonstra um início com inclinação que tende a verticalizar à medida que a concentração de soluto na solução aumenta, resultando em um aumento correspondente das moléculas adsorvidas. Isso sugere que a afinidade entre o adsorvente e o adsorvato em baixas concentrações é inferior à afinidade entre o soluto e o solvente.
- Isoterma L (Langmuir) - exibe uma curva côncava em relação ao eixo x. Manifesta uma inclinação que permanece constante à medida que a concentração do soluto na solução aumenta, indicando uma afinidade significativa do adsorvente pelo soluto em baixas concentrações e a redução da área de superfície disponível do adsorvente. As moléculas são adsorvidas à superfície, frequentemente com interações intermoleculares particularmente intensas.

- Isoterma H (alta afinidade, high affinity) – corresponde a um sistema em que as interações entre adsorvato e adsorvente são muito fortes, sendo associada a ocorrência de quimissorção. É caracterizada por uma inclinação inicial muito grande (vertical) seguida por uma região quase horizontal
- Isoterma C (partição constante, constant partition) – apresenta uma faixa inicial linear que indica a partição do adsorvato entre a solução e o sólido. Este tipo de isoterma é comum em adsorventes microporosos.

McCabe, Smith e Harriott (1993) fizeram uma avaliação gráfica das isotermas, conforme apresentado na Figura 4 de forma a classificá-las como: favorável, muito favorável, não favorável, linear e irreversível.

Figura 4 - Classificação das isotermas



Fonte: Adaptado de McCabe; Smith; Harriott, (1993).

Isoterma de Langmuir

O modelo de Langmuir, introduzido por Langmuir em 1918, propõe a formação de uma monocamada na superfície do material adsorvente. As principais suposições desse modelo são:

1. Cada sítio tem a capacidade de acomodar apenas uma molécula.
2. Todas as moléculas se adsorvem em locais específicos do adsorvente.
3. A energia de adsorção é uniforme em todos os sítios.
4. Quando moléculas ocupam sítios adjacentes a outras moléculas já adsorvidas, não ocorrem interações entre essas moléculas adsorvidas

É um dos modelos teóricos de isotermas mais simples e também um dos mais utilizados dado pela Equação 5.

$$q_e = \frac{q_{m\acute{a}x} \cdot K_L \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e} \quad (5)$$

Onde:

q_e é a quantidade adsorvida no equilíbrio (mg g^{-1})

$q_{m\acute{a}x}$ é a quantidade máxima adsorvida (mg g^{-1})

K_L é a constante de Langmuir no equilíbrio relacionada a afinidade dos sítios e a energia de adsorção (L mg^{-1})

C_e é a concentração da solução no equilíbrio (mg L^{-1}).

A isoterma de Langmuir, em diversos aspectos, mostra limitações, muitas delas atribuídas à heterogeneidade da superfície do adsorvente. Apesar disso, em várias situações, a equação se ajusta bem aos dados experimentais.

As propriedades da isoterma de Langmuir podem ser quantificadas por meio do fator de separação (R_L), também conhecido como parâmetro de equilíbrio, que é uma constante adimensional definida como descrito na Equação 6.

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L \cdot C_m} \quad (6)$$

onde C_m é a maior concentração inicial do soluto na solução (mg L^{-1}).

Ao analisar o fator R_L , é viável extrair informações cruciais sobre o processo de adsorção, permitindo determinar se o processo é vantajoso ou não. Essa avaliação pode ser conduzida conforme descrito na Tabela 2 (Chayid; Ahmed, 2015):

Tabela 2 - Valores limite do fator de separação R_L para o comportamento da adsorção

R_L	PROCESSO DE ADSORÇÃO
> 1	Não favorável
$= 1$	Linear
$0 < R_L < 1$	Favorável
$= 0$	Irreversível

Fonte: Chayid;Ahmed, 2015.

Isoterma de Freundlich

A isoterma de Freundlich é representada por uma equação empírica que prevê a existência de uma superfície em multicamadas e não a saturação da superfície baseada no processo de adsorção. Assim, utilizando esta equação uma possibilidade infinita de adsorção pode ocorrer (Allen et al., 2004; Soto et al., 2011). Ela corresponde a uma distribuição exponencial de vários sítios de adsorção com energias diferentes e assume que o aumento da concentração de adsorbato ocorre com o aumento da concentração de adsorbato na superfície adsorvente (Allen et al., 2003).

O modelo considera o sólido heterogêneo, ao passo que aplica uma distribuição exponencial para caracterizar os vários tipos de sítios de adsorção, os quais possuem diferentes energias adsorptivas (Freundlich, 1906). A equação da isoterma de Freundlich assume a forma da Equação 7.

$$q = K_F C^{1/n} \quad (7)$$

A equação acima pode ser expressa na forma linearizada tomando o logaritmo de cada lado, tornando-se a Equação 8.

$$\log q = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (8)$$

Em que:

q: quantidade de adsorção no equilíbrio (mg.g⁻¹);

C_e: concentração do adsorvato no equilíbrio (mg.L⁻¹);

1/n: constante relacionada a heterogeneidade da superfície;

K_F : constante de capacidade de adsorção de Freundlich (mg.g⁻¹ (mg.L⁻¹)^{-1/n}).

Assim, para a determinação dos parâmetros K_F e 1/n a partir de regressão linear, um gráfico de q versus log C_e fornecerá uma inclinação de 1 / n e um intercepto log K_F (Febrianto et al., 2009; Sousa Neto, 2012).

A teoria da isoterma de Freundlich é baseada na inexistência de um limite para a capacidade de adsorção, pois a quantidade adsorvida tende ao infinito por não prever a ocorrência de saturação. Dessa forma, ela se aproxima da Lei de Henry em baixas concentrações de soluto (El-Naas; Al-Zuhair; Alhaija, 2010). Além disso, ela prevê que a adsorção pode ocorrer em múltiplas camadas, pois considera que as superfícies sejam energeticamente heterogêneas. Para isotermas fortemente favoráveis, a equação de Freundlich geralmente apresenta um bom ajuste de dados experimentais, particularmente na adsorção sólido-líquido (McCabe; Smith; Harriott, 1993).

Isoterma de Sips

A isoterma de Sips descrita na Equação 9, é uma equação de três parâmetros que combina os modelos de Langmuir e Freundlich. Ela foi proposta por Sips em 1948 para estudar a distribuição energética nos sítios do sólido quando a adsorção das moléculas de adsorvato acontece em um sítio específico e sem interação entre eles (Sips, 1948). Sua contribuição ajuda a contornar a limitação de Langmuir para a adsorção em sistemas heterogêneos, além do aumento crescente da concentração de adsorvato associado à isoterma de Freundlich (Hamdaoui; Naffrechoux, 2007).

$$q_e = \frac{q_{\text{máx}} \cdot K_S \cdot C_e^\gamma}{1 + K_S \cdot C_e^\gamma} \quad (9)$$

Onde:

q_e é a quantidade adsorvida no equilíbrio (mg g^{-1})

$q_{\text{máx}}$ é a quantidade máxima adsorvida (mg g^{-1})

K_S é a constante de equilíbrio (L mg^{-1}) ^{γ}

C_e é a concentração do soluto no equilíbrio (mg L^{-1})

γ é o parâmetro de heterogeneidade do sistema.

Em baixas concentrações de adsorvato, ou seja, C_e próximo a zero, a equação se reduz a isoterma de Freundlich. Já em concentrações mais elevadas, o modelo prevê uma capacidade de adsorção em monocamada, característica da isoterma de Langmuir ($\lambda = 1$) (El-Naas; Al-Zuhair; Alhajja, 2010).

Isoterma de Redlich-Peterson

Isoterma de Redlich-Peterson A isoterma de Redlich-Peterson é uma equação empírica de três parâmetros, que combina elementos das isotermas de Langmuir e Freundlich. Dessa forma, seu mecanismo de adsorção é híbrido – o comportamento inicial tende ao modelo de Langmuir, porém, ele não assume que a adsorção seja restrita a uma monocamada ideal, se aproximando da principal premissa do modelo de Freundlich (Redlich; Peterson, 1959).

É descrita pela Equação 10 abaixo:

$$q_e = \frac{K_R.C_e}{1+a_R.C_e^\beta} \quad (10)$$

Onde:

q_e é a quantidade adsorvida no equilíbrio (mg g^{-1})

K_R (L g^{-1}) e a_R (L mg^{-1}) ^{β} são constantes da isoterma de Redlich-Peterson

C_e é a concentração do soluto no equilíbrio (mg L^{-1})

β é um expoente que varia entre 0 e 1.

Isoterma de Temkin

A isoterma de Temkin, desconsiderando concentrações extremamente baixas ou elevadas, é uma equação de dois parâmetros que tem como o princípio o calor de adsorção do processo, decrescendo linearmente com o aumento do recobrimento da superfície adsortiva (Liu, 2008). A expressão matemática do modelo é determinada pela Equação 11:

$$qe = \frac{RT}{b} \ln(a_T C_e) \quad (11)$$

Sendo:

qe: quantidade de soluto adsorvido no equilíbrio (mg/g);

R: constante universal dos gases (8,314 J/mol.K);

T: temperatura (K);

b: constante de Temkin em relação ao calor de sorção;

KT: constante de equilíbrio de ligação (L/mg);

Ce: concentração do adsorvato em solução, no equilíbrio (mg/L);

A equação linear da isoterma de Temkin é expressa pela Equação 12, segundo Borges (2011):

$$qe = K_T \ln C_e + B \quad (12)$$

B é a constante obtida a partir da expressão $B = RT/b$.

2.6 ARGILAS

A argila é definida como um solo natural que consiste em grãos finos minerais, que formam uma massa coerente e plástica quando misturados a quantidade apropriada de água e endurecem quando queimado ou seco (Guggenheim, 1995).

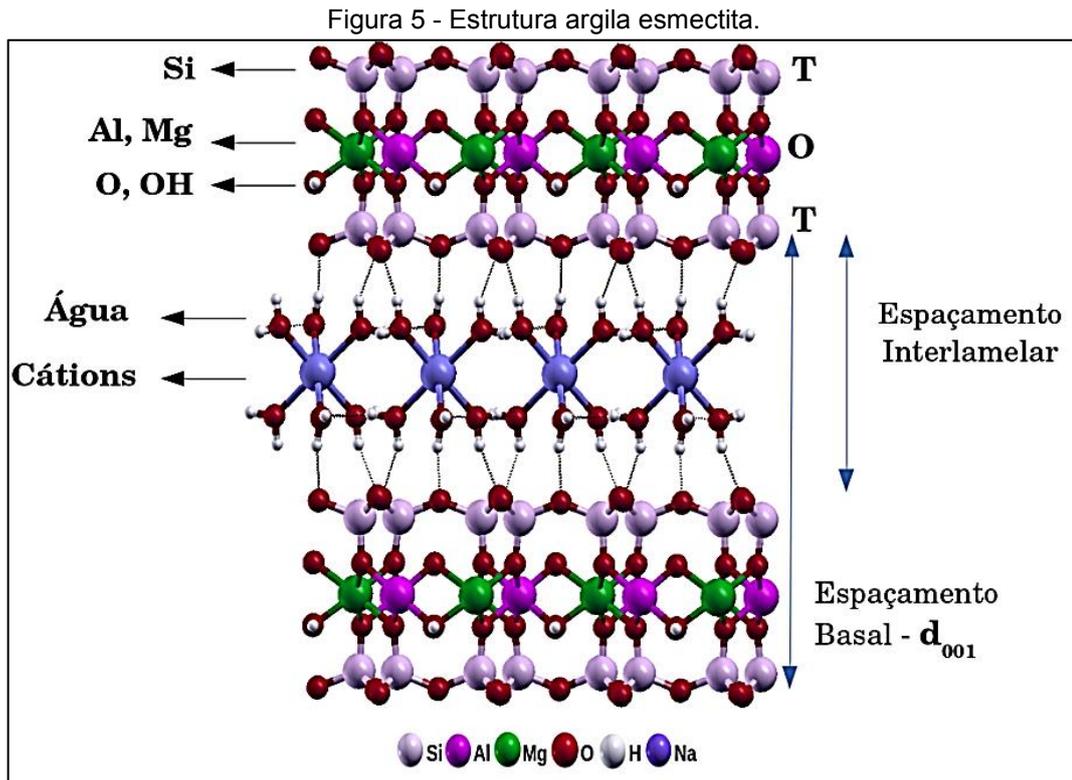
Argilas têm uma extensa gama de aplicações na indústria cerâmica devido ao seu comportamento plástico e refratário. Os minerais de argila são amplamente distribuídos na superfície da terra com tamanho de grão pequeno característico que afeta significativamente as propriedades físicas e químicas dos solos (Beddiar, 2017).

Argila contém propriedades especiais, incluindo adsorção, capacidade de troca catiônica, plasticidade, habilidades catalíticas, comportamento de inchaço e pode ter baixa permeabilidade devido ao seu pequeno tamanho de partícula e estrutura cristalina única (Bergaya, 2006).

As argilas são classificadas em vários tipos, como esmectitas, caulinita, illita, clorita e vermiculita, com base das diferenças em as estruturas em camadas (Nayak, 2007). O grupo da esmectita consiste em minerais montmorilonita, beidelita, a hectorita e a saponita, enquanto a argila de caulim consiste em caulinita, dickita, nacrita e alosita (Mackenzie, 1959).

A montmorilonita é o principal constituinte da bentonita. Tradicionalmente pode ser usado na perfuração de fluidos, fundição, barreiras líquidas, descoloração, catalisadores, cerâmicas, papel, tintas, plásticos e transportadores químicos devido a sua área quimicamente ativa, plasticidade e alta capacidade de troca catiônica. A bentonita consiste em K, Na, Ca e Al como elementos dominantes, mostrando uso característico como um catalisador e como adsorvente na forma de nanoargila (Sirait, 2017). As transformações de fase em argilas e seus minerais acompanhantes, como quartzo, feldspato, calcita e hematita, desempenham um papel fundamental na propriedades de produtos cerâmicos feitos de argila (Trindade, 2009).

Superfície de argila contém íons proeminentes, como Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+ , K^+ , NH_4^+ , Na^+ e SO_4^{2-} , Cl^- , PO_4^{3-} , NO_3^- . Esses íons podem ser trocados com outros íons facilmente sem afetar a estrutura do mineral de argila (Rafatullah, 2010; Bhattacharyya, 2008). Argila bentonita é principalmente composta por montmorilonita com composição química de SiO_2 , Al_2O_3 , CaO , MgO , Fe_2O_3 , Na_2O e K_2O . Compreende uma folha de alumina octaédrica ensanduichada entre duas camadas tetraédricas de sílica como apresentado na Figura 5. A carga negativa permanente da bentonita é atribuída ao substituição isomorfa de Al^{3+} por Si^{4+} na camada tetraédrica e Mg^{2+} para Al^{3+} na camada octaédrica. Esta carga negativa é equilibrada pela presença de cátions substituíveis (Ca^{2+} , Na^+ , etc.) na rede estrutura que aumenta a adsorção de poluentes catiônicos. O área de superfície, tamanho de poro e CEC da argila são as propriedades significativas que influenciam a sorção de íons pela argila (Hu, 2006; Hajjaji, 2009).



Fonte: Fonseca, (2016).

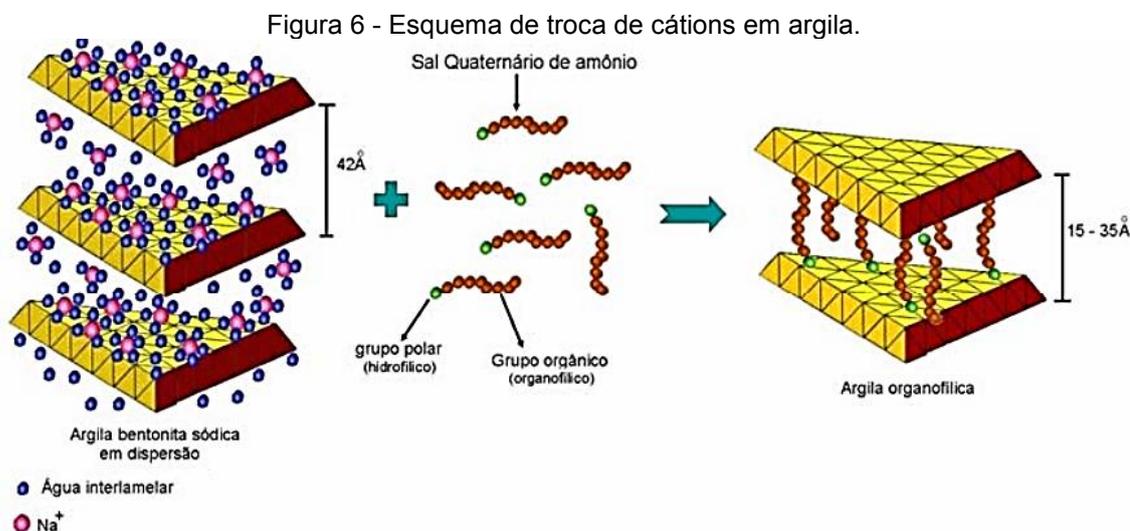
Propriedades adicionais importantes para a adequação da bentonita no indústria farmacêutica são partículas de tamanho pequeno, grande área de superfície, poder de expansão, formação de gel e capacidade de troca catiônica. Essas as propriedades são altamente influenciadas no tipo de cátions da camada intermediária de montmorilonita, geralmente Ca^{2+} e Na^+ . A montmorilonita é classificada seja como montmorilonita de sódio ou montmorilonita de cálcio no a base do cátion intermediário dominante sendo Na^+ ou Ca^{2+} . Bentonita contendo Na como um elemento principal tem um inchaço e gelificação relativamente altos propriedades (Luckham, 1999) que são os requisitos básicos da farmacopeia e são importante para fins farmacêuticos específicos, como suspensão e agentes desintegrantes de comprimidos (Shah, 2013).

2.6.1 Argilas organofílicas

As superfícies das argilas naturais são hidrofílicas e essa característica torna a argila natural um absorvente ineficaz na remoção de compostos orgânicos. Porém a inserção de moléculas orgânicas de surfactantes catiônicos entre as camadas estruturais da argila possibilita a modificação interlamelar, ocorrendo à expansão entre

os planos d(001), tornando-as assim, argilas organofílicas (Yuri, Ayoko E Kristof, 2011).

Na Figura 6 é descrito o processo de organofilização.



Fonte: Martins, (2007).

A síntese de bentonitas organofílicas é geralmente realizada com a técnica de troca de íons. Esta técnica tem por finalidade modificar as argilas através da substituição dos cátions trocáveis presentes entre as distâncias interlamelares da argila, onde geralmente, o sódio (Na⁺) é substituído, por ser mais facilmente trocável e possuir ligações monovalentes, por cátions orgânicos de sais quaternários de amônio, primários, secundários, terciários ou quaternários, com 12 ou mais átomos de carbono, o que facilita a captura dos compostos orgânicos de cadeias longas de carbono (Silva e Ferreira, 2008; Paiva, Morales e Valenzuela-Díaz 2008b; Xi, Mallavarapu e Naidu, 2010).

Os cátions quaternários de amônio frequentemente utilizados possuem a fórmula geral $[(\text{CH}_3)_3\text{NR}]^+$ ou $[(\text{CH}_3)_2\text{NRR}']^+$, onde R e R' são grupos de hidrocarbonetos, e dependendo da fórmula da molécula as argilas, podem ter diferentes propriedades e habilidades de sorção. Os cátions das moléculas do sal diminuem a tensão superficial da argila bentonítica quando dispersa em meios orgânicos (Lee e Tiwari, 2012).

O sal é adicionado a uma dispersão aquosa de argila bentonítica sódica altamente delaminada, cujas camadas encontram-se totalmente separadas, e a parte catiônica das moléculas do sal quaternário de amônio ocupa os sítios onde

anteriormente estavam os cátions sódio e as longas cadeias orgânicas situam-se entre as camadas dos argilominerais, passando a argila de hidrofílica para hidrofóbica, tornando-a seletiva a compostos orgânicos (Valenzuela-Díaz, 1994; Redding et al., 2002).

A preferência quanto ao uso de argilas do grupo esmectita, principalmente a montmorilonita (que compõem a bentonita) na preparação das argilas organofílicas, deve-se às pequenas dimensões dos cristais, à elevada capacidade de troca de cátions e a capacidade de inchamento em água que fazem com que a intercalação de compostos orgânicos utilizados na síntese seja rápida e 100% completa, no entanto, outras argilas também são utilizadas na síntese de argilas organofílicas (Paiva, Morales e Valenzuela-Díaz, 2008b).

Segundo a literatura, a utilização de argilas organofílicas na remediação ambiental de efluentes contaminados por compostos orgânicos tóxicos, inseticidas e herbicidas, metais pesados, acontece de forma eficiente (Yuri, Ayoko e Frost, 2011). Devido às suas características peculiares, nos últimos anos o volume de pesquisas e o desenvolvimento de argilas organofílicas têm crescido consideravelmente e, como resultado inevitável do seu processo de desenvolvimento muitas ideias têm surgido quanto ao seu potencial de aplicação (Oliveira, 2012).

Segundo Paiva (2009) as argilas organofílicas comerciais mais conhecidas são as utilizadas para produção de nanocompósitos poliméricos, preparadas a partir da bentonita e de diferentes sais quaternários de amônio. No Brasil empresas que produzem argilas organofílicas, as destinam para fins de descoramento de óleos, espessantes e filtros para fluido de perfuração.

Diante das conquistas na aplicação das organofílicas no controle da poluição, pesquisadores vêm investigando a possibilidade de regeneração das organofílicas após a saturação no processo de adsorção (Zhu et al., 2009), métodos como: degradação biológica, que consiste em utilizar bactérias e leveduras para degradar os poluentes orgânicos; dessorção química, utilizando solventes como acetonas na extração de benzenos; regeneração térmica, onde as organofílicas saturadas por compostos voláteis são aquecidas a uma determinada temperatura (Aktas e Cecen, 2007; Bouraada et al., 2008; Lin E Cheng, 2002).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

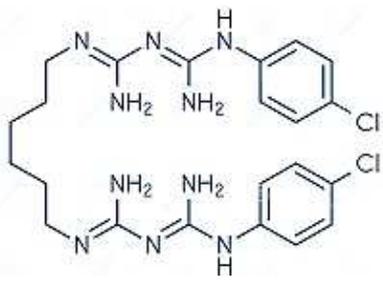
Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais, pertencente à Unidade Acadêmica de Engenharia Química do Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Federal de Campina Grande (LABNOV/UFCG).

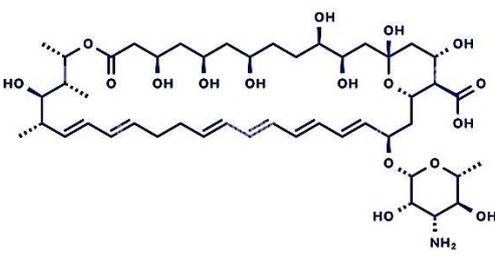
3.1 MATERIAIS

- Argila Cloisite 30B organofílica fornecida pela Southern Clay Products, Texas, EUA.
- Vidrarias: béquer, bureta, balão volumétrico, erlenmeyer, kitassato, pipeta graduada, proveta graduada.
- Peneira (200 mesh)
- Agitador mecânico (Marconi MA 147)
- Agitador mecânico (Fisaton, 713D)
- Balança analítica (Marte – Al 200 C)
- Agitador/Aquecedor – IKA
- Bomba a vácuo (Quimis – O 355 B)
- Espectrofotômetro de UV – Visível (Shimadzu, UV 1800)
- Mesa agitadora (Certomat® MO - B. Broun Biotech International)

As principais propriedades dos fármacos estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3- Tabela de propriedades dos fármacos Clorexidina e Nistatina

Características do Fármaco Clorexidina		Molécula Clorexidina
N° CAS	55-56-1	
Fórmula Química	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$	
Massa Molar	$505.45 \text{ g.mol}^{-1}$	
Ponto de Fusão	$134 \text{ }^\circ\text{C}$	
Solubilidade em água	$0.8 \text{ g/L (25}^\circ\text{C)}$	
Absorbância	260 nm	

Características do Fármaco Nistatina		Molécula Nistatina
N° CAS	1400-61-9	
Fórmula Química	C ₄₇ H ₇₅ NO ₁₇	
Massa Molar	926.09 g.mol ⁻¹	
Solubilidade em água	insolúvel	
Absorbância	279 nm	

Fonte: Própria autoria (2023).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Caracterização

3.2.1.1 Difração de Raio X (DRX)

Dentre as várias técnicas de caracterização de materiais, a técnica de difração de raios X é a mais indicada na determinação das fases cristalinas presentes em materiais cerâmicos. Isto é possível porque na maior parte dos sólidos (cristais), os átomos se ordenam em planos cristalinos separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X. Ao incidir um feixe de raios X em um cristal, o mesmo interage com os átomos presentes, originando o fenômeno de difração. A difração de raios X ocorre segundo a Lei de Bragg (Equação 13), a qual estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (característicos para cada fase cristalina):

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (A) \quad (13)$$

n: número inteiro λ : comprimento de onda dos raios X incidentes

d: distância interplanar

θ : ângulo de difração

Os materiais obtidos serão analisados por difração de raios X, utilizando difratômetro da SHIMADZU modelo XRD-6000 com fonte de radiação de CuKalfa,

voltagem de 40 KV e corrente de 30 mA. Os dados serão coletados na faixa de 2θ de 3 – 50 graus com velocidade de goniômetro de $2^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ com um passo de 0,02 graus e tempo por passo de 0,60 segundos. A análise será realizada no Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais (LABNOV) na Unidade Acadêmica de Engenharia Química (UAEQ/UFCG).

3.2.1.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) ou espectroscopia IV é extremamente útil para análise da presença de grupos químicos em diversos tipos de amostras, tem uma larga faixa de aplicações que vai desde a análise de moléculas pequenas até sistemas complexos como células e tecidos (Berthomieu e Hienerwadel, 2009). Ela é uma das espectroscopias vibracionais e sofreu grandes avanços principalmente pelo fato de que os espectrômetros de infravermelho são facilmente encontrados na maioria dos laboratórios de pesquisa, pela possibilidade de usar a amostra em estado sólido amorfo ou cristalino, soluções aquosas, solventes orgânicos, filmes, pastilhas de KBr e membranas (Mantsch e Chapman, 1995; Forato et. al., 1998a; Colnago, 1991).

Nas argilas são observadas através dessa técnica bandas de absorções características da presença de hidroxilas, de água adsorvida, das ligações Si-O-Si e da camada octaédrica. As análises de espectroscopia de absorção na região do infravermelho foram realizadas utilizando um espectrofotômetro de infravermelho (IV) da marca VERTEX 70 MODEL (Bruker) na região compreendida entre 4000 e 500 cm^{-1} . As análises foram realizadas com pastilhas preparadas a partir de 0,0070 g de argila e 0,10 g de KBr prensadas a 5 T durante 30s.

3.2.2 Ensaio de adsorção

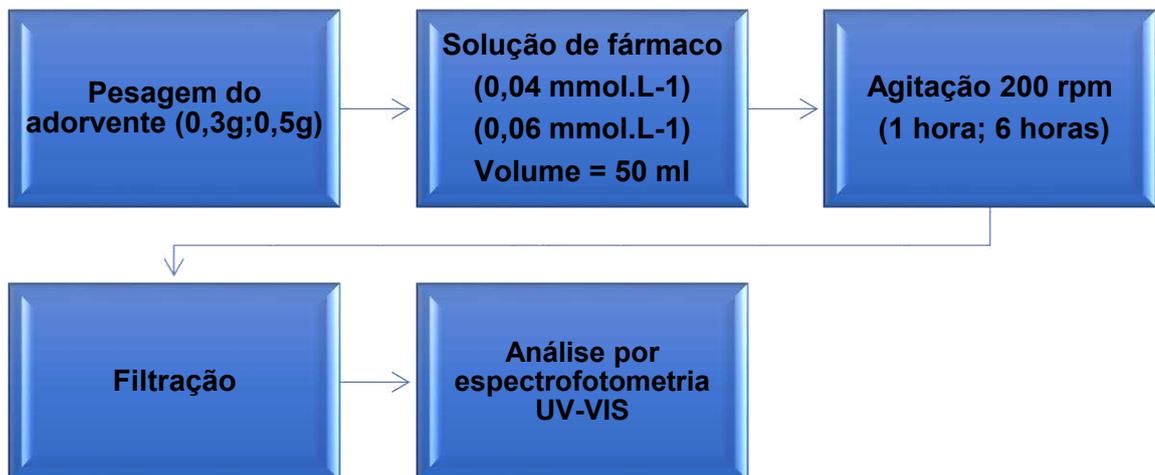
Os ensaios de adsorção foram realizados seguindo um planejamento fatorial 2^3 . Foram testados dois fármacos diferentes Clorexidina e Nistatina e um adsorvente (Cloisite 30B). Os fatores variáveis foram massa do adsorvente, concentração inicial do fármaco e tempo de contato entre o adsorvente e o adsorvato. Para cada fator foram usados dois níveis, superior (+) e inferior (-). As massas de adsorvente

utilizadas foram 0,3g e 0,5g, as concentrações iniciais foram 0,4 mmol.L⁻¹ e 0,6 mmol.L⁻¹ e os tempos 1 hora e 6 horas.

A argila organofílica (Cloisite 30B) foi adicionada a frascos de Erlenmeyer de 125 mL contendo 50 mL de solução de fármaco. As amostras foram mantidas sob agitação, à temperatura de 25 °C, numa mesa agitadora, a 200 rpm (Certomat® MO - B. Broun Biotech International), após decorridos os tempos de agitação, as amostras foram filtradas e em seguida analisadas por espectrofotometria UV-visível para avaliar a quantidade de Clorexidina e Nistatina removida por grama de argila.

Na Figura 7 abaixo descreve o fluxograma para a metodologia utilizada na realização dos testes de adsorção.

Figura 7 - Fluxograma para os testes de adsorção



Fonte: Própria autoria (2023)

A percentagem de remoção (%Rem) e a capacidade de adsorção (q_e) foram calculados utilizando as Equações 14 e 15, respectivamente:

$$\% \text{ Rem} = \left(\frac{C_i - C_f}{C_i} \right) * 100 \quad (14)$$

$$q_e = \frac{V}{m} * (C_i - C_f) \quad (15)$$

Em que: % Rem = Percentagem de remoção e o q_e = Capacidade de adsorção (mg de fármaco/g de argila organofílica); C_i = Concentração real inicial (mmol.L⁻¹); C_f

= Concentração final (mmol.L^{-1}); V = Volume de solução de fármaco (L); m = Massa da argila organofílica (g).

3.2.3 Testes de adsorção variando o pH

Nos ensaios foram utilizados frascos de erlenmeyer, previamente identificados com pH variando de 1 a 13, contendo 0,5 g de argila, 50 mL da solução de fármaco e com concentração de $0,06 \text{ mmol.L}^{-1}$. As condições experimentais foram agitadas, à temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$, em uma mesa agitadora, a 200 rpm durante 1 hora, após isso as amostras foram filtradas objetivando a retirada da matéria sólida e o filtrado conduzido à análise espectrofotométrica visível para avaliar a quantidade de fármaco removido por grama de argila organofílica.

Na Figura 8 abaixo descreve o fluxograma para a metodologia utilizada na realização dos testes de adsorção variando o pH.

Figura 8- Fluxograma dos testes de adsorção variando pH.



Fonte: Própria autoria (2023)

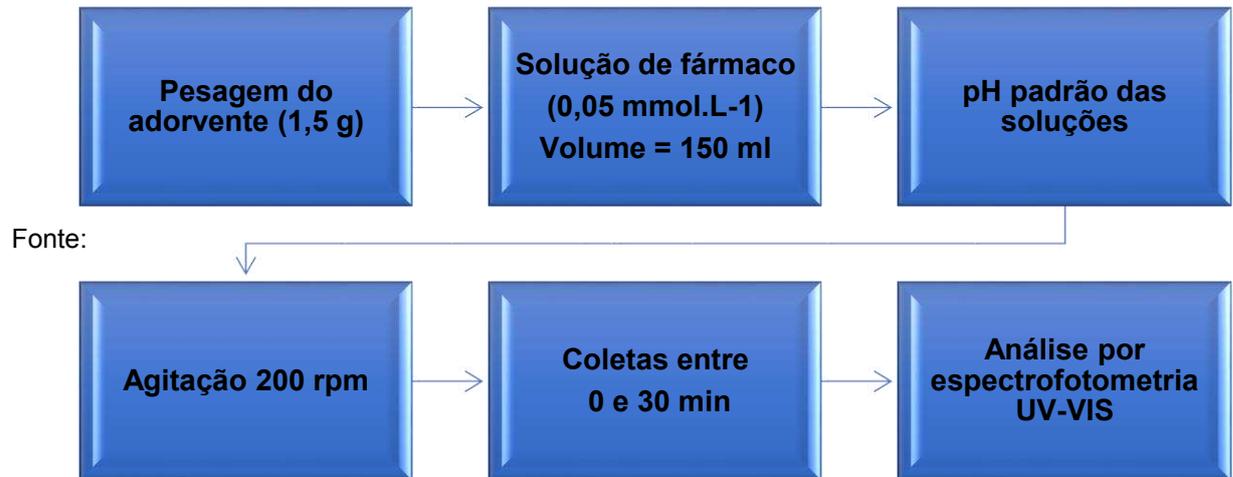
3.2.4 Cinética de adsorção

Os ensaios realizados utilizaram 150 mL da solução de fármaco com concentração $0,05 \text{ mmol.L}^{-1}$ e 1,5 g da argila organofílica em mesa agitadora com 200 rpm. O pH da solução foi mantido o mesmo da solução, pois foi identificado durante

os estudos anteriores que não há interferência significativa do mesmo no processo de adsorção. O intervalo do tempo foi entre 0 e 30 min. Os resultados foram obtidos em duplicata e a concentração dos fármacos final foi determinada por espectroscopia UV-Vis.

Na Figura 9 abaixo descreve o fluxograma para a metodologia utilizada na realização dos testes de cinética de adsorção.

Figura 9 - Fluxograma para os testes de cinética.



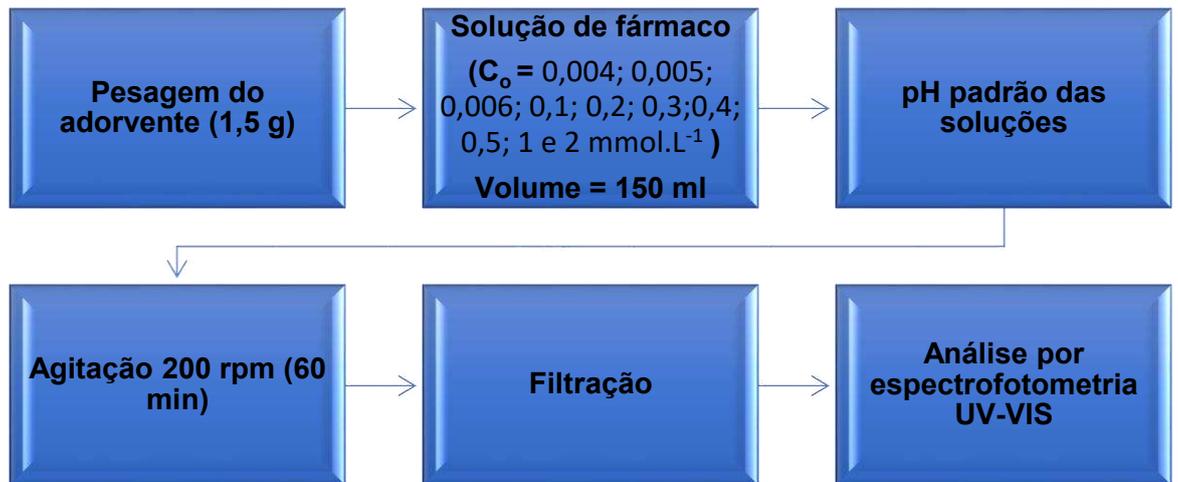
Própria autoria (2023)

3.2.5 Isotermas de adsorção

Na determinação da isoterma de adsorção várias soluções com diferentes concentrações de fármacos 0,004; 0,005; 0,006; 0,1; 0,2; 0,3;0,4; 0,5; 1 e 2 mmol.L⁻¹. O pH da solução obedeceu ao mesmo princípio mencionado anteriormente. Para os ensaios, as soluções ficaram em contato com as argilas durante um período de 60 minutos. Os ensaios realizados utilizaram 150 mL da solução e 1,5 g da argila organofílica em mesa agitadora com 200 rpm. Após o tempo estabelecido, a concentração dos fármacos final foi determinada por espectroscopia UV-Vis.

Na Figura 10 abaixo descreve o fluxograma para a metodologia utilizada na realização dos testes de isotermas de adsorção.

Figura 10 - Fluxograma para isothermas de adsorção.



Fonte: Própria autoria (2023)

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

A prospecção tecnológica objetiva antecipar as direções e velocidades das mudanças tecnológicas, possibilitando a detecção precoce da tecnologia emergente ou revolucionária (DE FALANI, 2019). No Brasil, a literatura sobre o tema ainda é reduzida e os termos mais utilizados são: prospecção, estudos do futuro e prospectiva. Enquanto que na língua inglesa já desenvolvem estudos desde 1950, dentre os termos mais usados: forecast (ing), foresight (ing) e future studies (TEIXEIRA, 2013).

A prospecção é um processo sistemático de exame a longo prazo da ciência, tecnologia, economia e sociedade, com o objetivo de identificar as potencialidades de pesquisas estratégicas e tecnologias emergentes que possuam propensão de gerar maiores benefícios sociais e econômicos (SECTES/CEDEPLAR, 2009).

Um dos principais objetivos da prospecção tecnológica é permitir que as organizações estejam preparadas para se adaptar às mudanças tecnológicas e aproveitar oportunidades de inovação. Isso envolve a identificação de tecnologias que possam otimizar processos internos, melhorar produtos ou serviços existentes, criar novos mercados ou até mesmo transformar radicalmente modelos de negócios.

Além disso, a prospecção tecnológica também ajuda a evitar ameaças decorrentes de tecnologias emergentes, permitindo que as empresas se antecipem a concorrentes ou a mudanças regulatórias que possam impactar negativamente suas operações.

Em resumo, a prospecção tecnológica é uma abordagem estratégica essencial para manter a competitividade e a relevância no mundo em constante evolução da tecnologia. Ela proporciona insights valiosos para guiar a tomada de decisões, direcionar investimentos em pesquisa e desenvolvimento e impulsionar a inovação contínua.

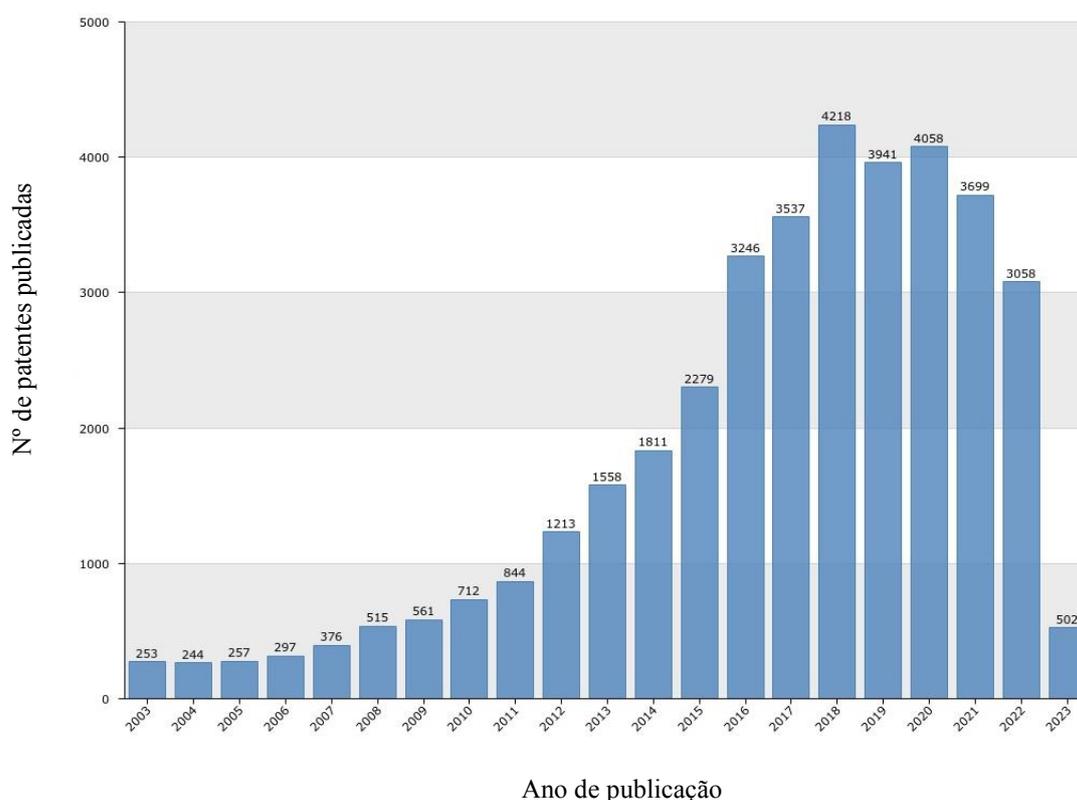
Dentro desse contexto, foi realizada uma busca empregando palavras-chave e/ou Classificação Internacional de Patentes (International Patent Classification – IPC) como entrada para a ferramenta Questel Orbit®. As buscas foram realizadas em três escalas diferentes. Macro utilizando como palavras-chave (águas residuais e adsorção), meso utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos)

e em escala micro utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).

Nos gráficos abaixo estão descritos os resultados e as discussões para os resultados obtidas para a pesquisa realizada.

Na Figura 11, é possível observar a evolução temporal das publicações das patentes relacionadas ao tema tratamento de águas residuais por meio da adsorção, durante o período de 2003 a 2023.

Figura 11 – Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção).



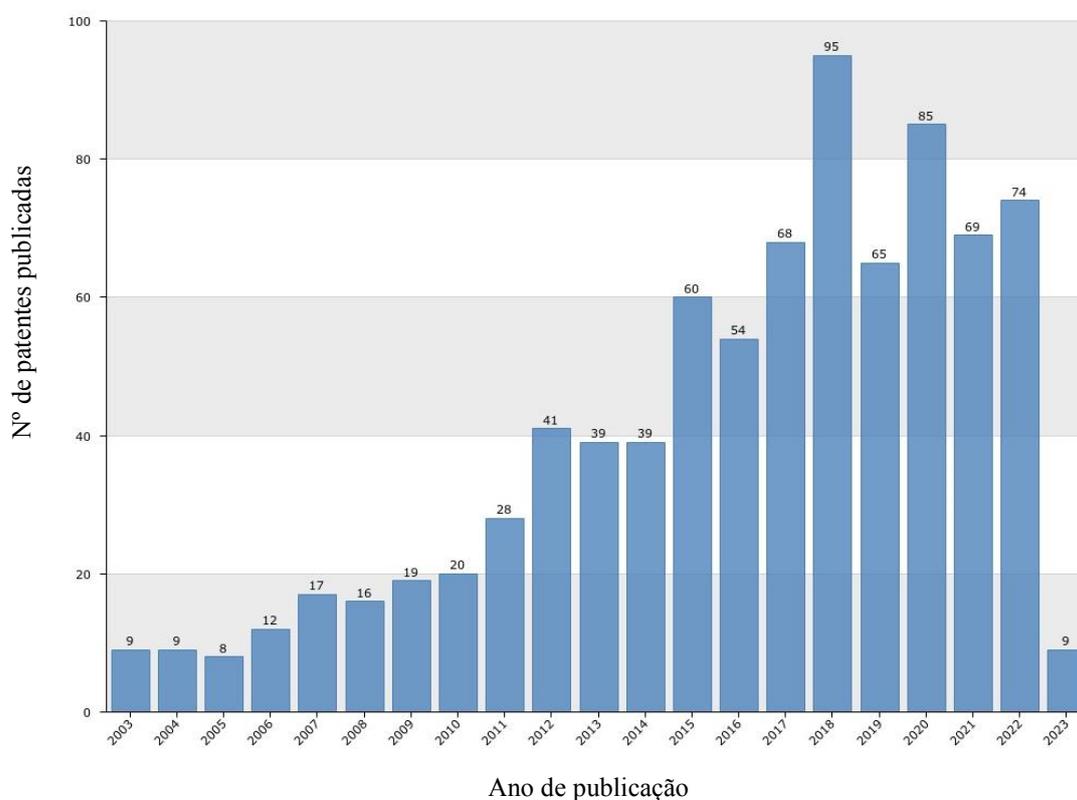
Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Analisando a Figura 11 é possível perceber que há um crescimento exponencial nas publicações de patentes utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção) entre os anos 2003 e 2023. Esse crescimento mostra-se expressivo no ano de 2016 superando em 70 % o número de publicações de patentes do ano de 2015. Esse fato pode indicar eventos importantes, como avanços tecnológicos, mudanças

regulatórias ou interesses comerciais crescentes em determinados períodos em relação ao tratamento de águas residuais por meio da adsorção.

Na Figura 12, é possível observar a evolução temporal das publicações das patentes relacionadas ao tema tratamento por meio da adsorção de águas residuais contendo fármacos, durante o período de 2003 a 2023.

Figura 12 - Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).



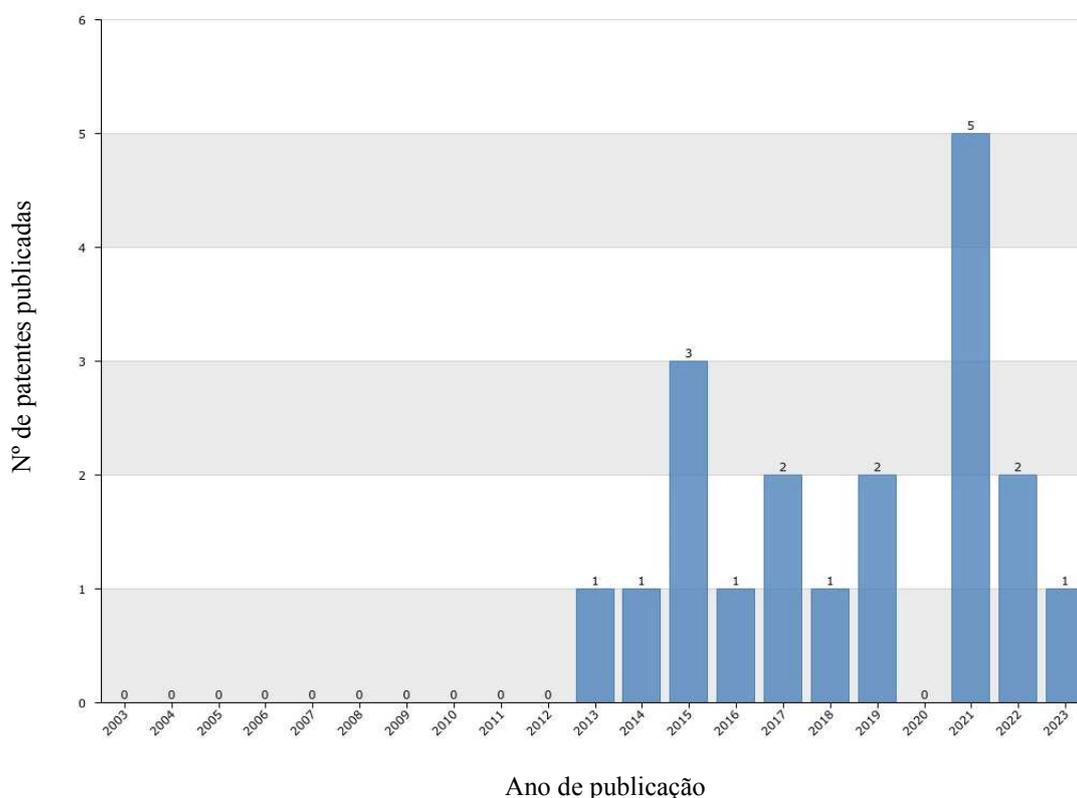
Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Observando os dados apresentados na Figura 12, é possível avaliar que em 2018 houve um salto em relação aos anos anteriores, de aproximadamente 72 % nas publicações de patentes relacionadas ao tema tratamento por meio da adsorção de águas residuais contendo fármacos. Fazendo um link entre a quantidade de patentes publicadas nesse ano e o país que mais publicou patentes em escala meso (China), pode-se possivelmente relacionar esse aumento expressivo ao fato de que em 2017 a China abriu sua primeira usina de tratamento de águas residuais industriais por meio da radiação (Tratamento de água, 2017). Provavelmente esse fato alavancou

pesquisas e desenvolvimento de tecnologia em torno do assunto, aumentando a necessidade de proteção a tais inovações.

Na Figura 13, é possível observar a evolução temporal das publicações das patentes relacionadas ao tema tratamento de águas residuais contendo fármacos por meio da adsorção utilizando argilas, durante o período de 2003 a 2023.

Figura 13 – Gráfico do número de patentes publicadas no período de 2003 a 2023 utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila)



Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

É possível observar na Figura 13, que ao restringir a pesquisa para uma escala micro, o número de patentes publicadas relacionadas ao tema tratamento de águas residuais contendo fármacos utilizando adsorção com argilas diminuiu significativamente. Além disso, é possível verificar que as invenções que englobam esse assunto só começam a ser depositadas a partir de 2013, sugerindo que antes disto o tema não era explorado mundialmente. Também se nota a ausência de publicações de patentes relacionadas ao tema no ano de 2020. Esse fato pode estar ligado ao período pandêmico inibindo as publicações no ano crítico devido a crise da saúde pública e os possíveis atrasos em processos de patenteamento.

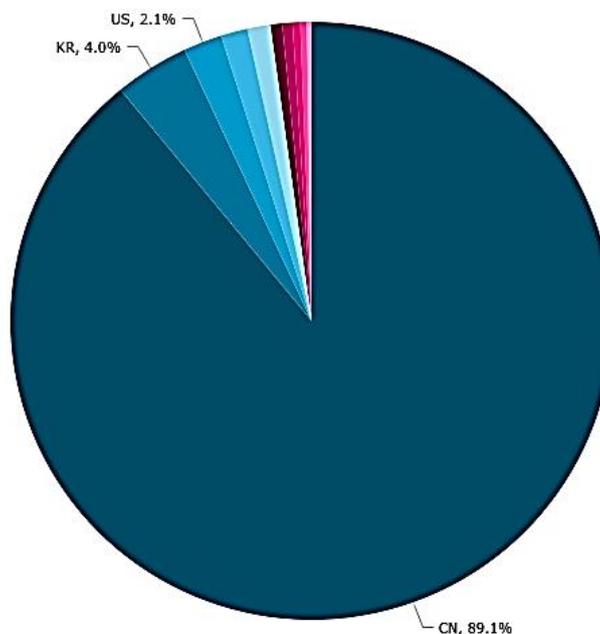
Posteriormente em 2021, é apresentado um aumento de 40% em comparação aos depósitos dos anos anteriores, podendo também estar relacionado a pandemia, devido ao aumento de consumo de fármacos e a necessidade de tecnologias resolutivas para o tratamento das águas contaminadas pelos mesmos.

De uma forma geral, analisando os três gráficos acima, pode-se observar ascensão no depósito de patentes relacionada ao tema nos últimos anos. Considerando o período de 18 meses entre o depósito de um pedido e sua publicação e a análise feita em blocos de 5 anos, seria necessária uma pesquisa posterior para concluir de forma segura essa afirmação.

Nas Figuras 14, 15 e 16, pode-se observar os resultados para os países que mais depositaram patentes relacionadas ao tema tratamento por meio da adsorção utilizando argilas, de águas residuais contendo fármacos. Essa pesquisa foi realizada em escalas macro, meso e micro entre os anos 2003 e 2023.

Na Figura 14 é possível observar a distribuição percentual de depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção).

Figura 14 – Gráfico da distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais e adsorção).



Fonte: IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Observando a Figura 14, é possível verificar que entre os anos de 2003 e 2023 em uma escala macro, a China foi a detentora do maior número de depósitos de patentes no mundo que estão relacionadas ao tema tratamento de águas residuais por meio da adsorção. Apresentando um percentual de depósitos de 89,1%, sendo seguida pela Coreia com um percentual de 4,9% e dos Estados Unidos com um percentual de 2,1%.

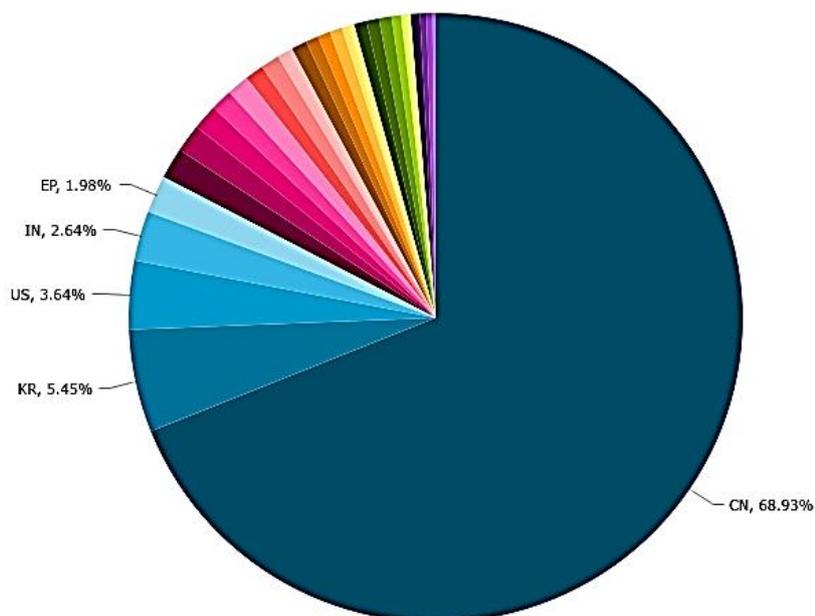
Esse fato pode estar relacionado com o caminho que a China está percorrendo para se tornar o maior mercado de tecnologia hídrica do mundo.

Prevê-se um crescimento anual de 10% do mercado nos próximos cinco anos em linha com as políticas e objetivos definidos pelo Governo chinês no seu XIV Plano Quinquenal.

É dada uma importância primordial ao tratamento e reutilização da água, sobretudo de águas residuais e ao investimento na modernização das instalações (Tratamento de água, 2022)

Na Figura 15, é possível observar a distribuição percentual de depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).

Figura 15 - Gráfico de distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).

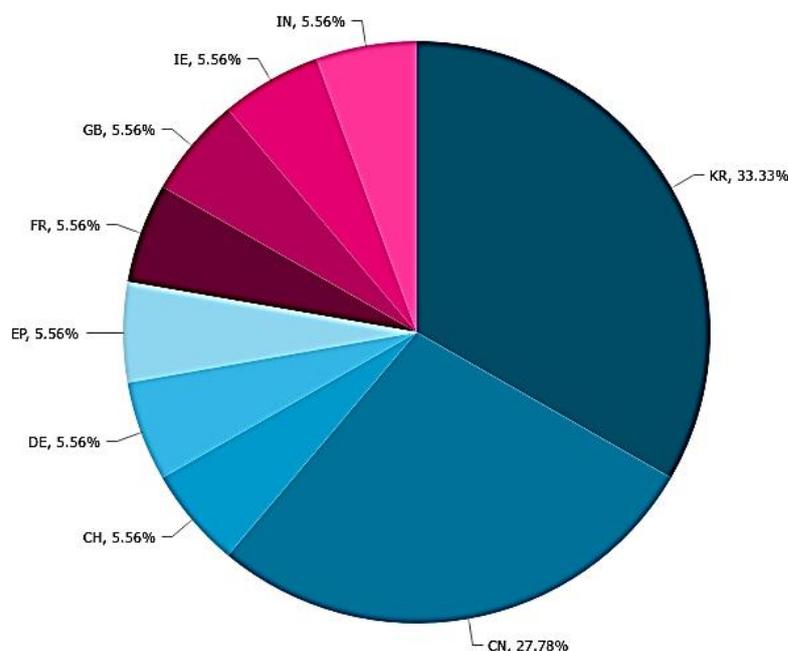


Observando a Figura 15, é possível verificar que para uma escala meso, apesar de haver uma diminuição no percentual, a China continua sendo o país com mais depósitos de patentes relacionadas ao tema tratamento por meio da adsorção de águas residuais contendo fármacos.

Para essa análise, a China apresenta um percentual de 68,93%, sendo seguida pela Coreia com um percentual de 5,45% e dos Estados Unidos, Índia e do Escritório Europeu de Patentes (EP) que juntos somam um percentual de 8,26%.

Na Figura 16, é possível observar a distribuição percentual de depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).

Figura 16 – Gráfico da distribuição percentual dos depósitos de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).



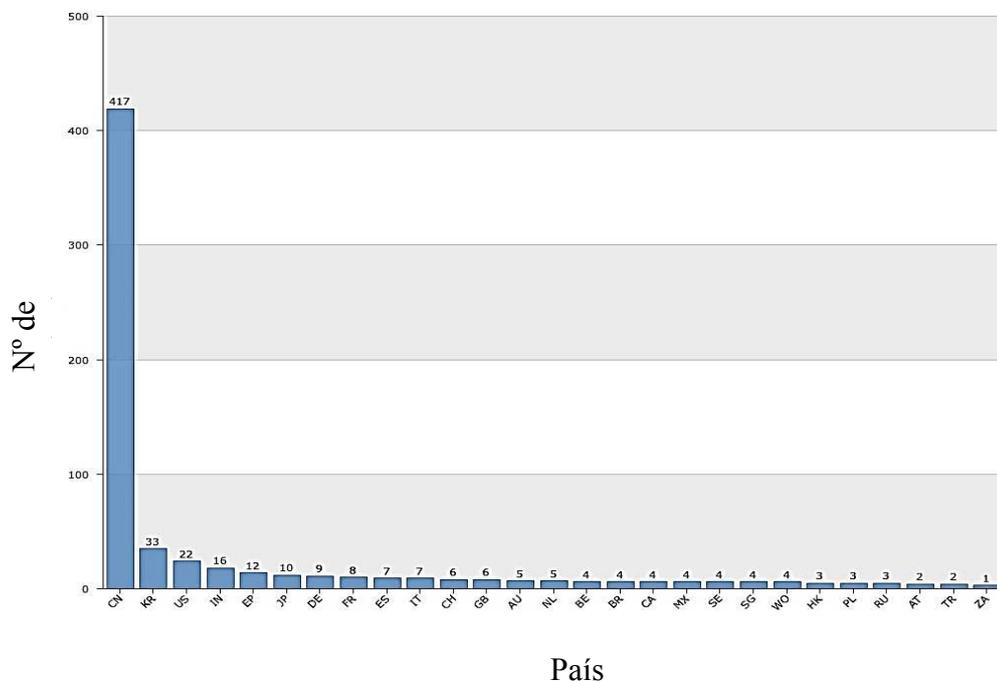
Fonte: IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Observa-se que ao restringir a pesquisa a uma escala micro, a China (27,78%) deixa de ocupar o primeiro lugar como país com maior porcentagem de depósitos de patentes relacionadas ao tratamento por meio da adsorção utilizando argilas de águas residuais contendo fármacos, ficando em primeiro lugar a Coreia (33,33%) país pertencente também ao continente asiático.

Além disso, também é possível verificar que ao contrário das escalas macro e meso, nessa pesquisa há a inserção de mais países como depositantes entre os anos de 2003 e 2023 sendo eles Suíça, Alemanha, Escritório Europeu de Patentes, França, Reino Unido, Irlanda e Índia todos com o mesmo percentual de 5,56%.

A Figura 17 representa a quantidade de patentes distribuídas por país quando é relacionada a pesquisa ao tratamento de águas residuais contando fármacos por meio da adsorção.

Figura 17 - Gráfico da distribuição de patentes por países utilizando as palavras-chave (águas residuais, adsorção e fármacos).



Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

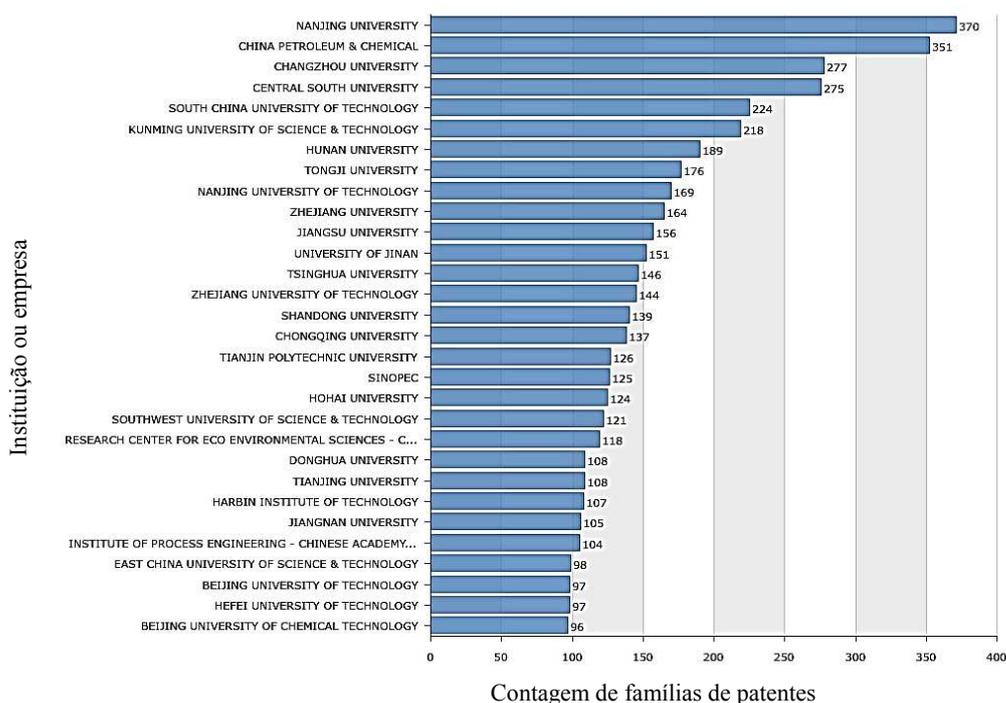
Analisando a Figura 17 acima, é perceptível que a China está em primeiro lugar em relação a proteção de suas inovações e tecnologias quando se trata da abordagem ao tema tratamento de águas residuais contando fármacos por meio da adsorção. É possível também avaliar a diferença entre a quantidade de patentes geradas pela China e a quantidade de patentes geradas pelo Brasil, observando-se que as publicações do Brasil equivalem a 1% das publicações da China. Vários fatores podem ser responsáveis por explicar esse fato, como por exemplo, o crescimento acelerado. O crescimento da China faz uma grande diferença, quando ela é comparada com qualquer outro país. Não apenas porque cria oportunidades de novos

negócios, mas porque o crescimento implica em forte investimento. E é o novo investimento que difunde produtividade e abre possibilidade de incorporar novas tecnologias (IEDI, 2011).

Nas Figuras 18, 19 e 20, demonstram-se os resultados relativos as instituições que desenvolveram tecnologias relacionadas ao tratamento por meio da adsorção utilizando argilas, de águas residuais contendo fármacos. Esses resultados foram analisados em uma escala macro, meso e micro entre os anos de 2003 e 2023.

Na Figura 18, estão apresentados os resultados em uma escala macro, relativos às instituições que desenvolveram tecnologias relacionadas ao tratamento por meio da adsorção de águas residuais.

Figura 18 - Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais e adsorção).



Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

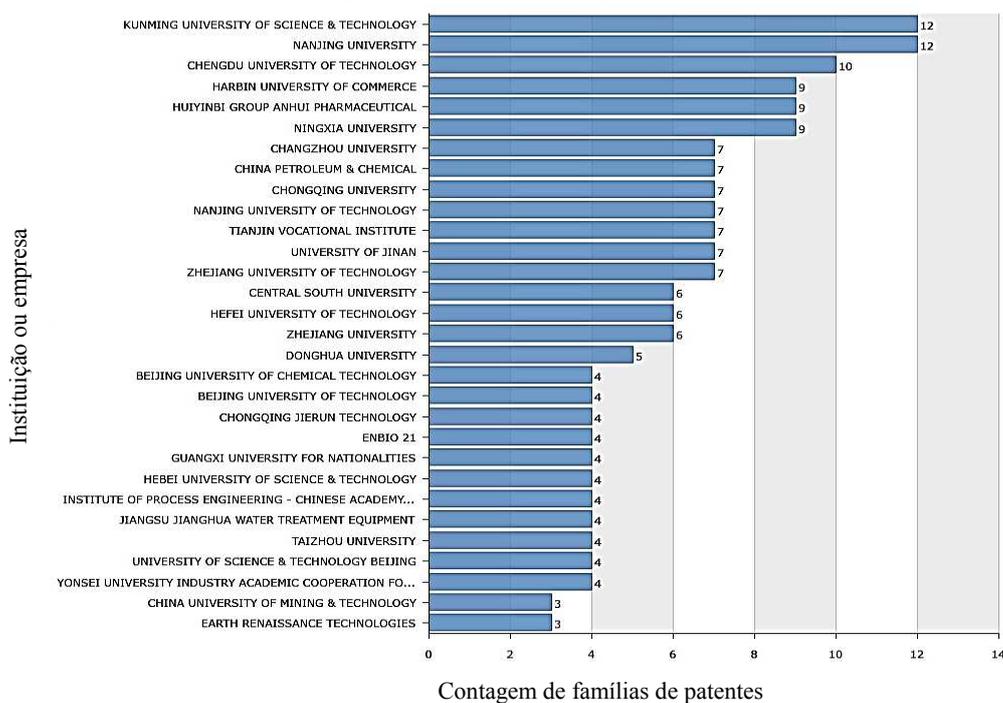
Analisando a Figura 18, é possível constatar que em sua maioria as instituições são de origem chinesa, ficando claro que se tratando de tecnologias que relacionam

o tratamento de águas residuais por meio da adsorção a instituição detentora do maior número de patentes depositadas entre os anos 2003 e 2023 é a Nanjing University.

A evolução da complexa política de C,T&I chinesa apresenta importantes pontos de reflexão para a política brasileira. Inicialmente, deve-se considerar que, na prática, a China realizou uma política bem contrastante com aquela adotada pela maior parte dos países em desenvolvimento nas últimas décadas, centrada fundamentalmente na tentativa de estimular o aproveitamento, particularmente por intermédio de novas empresas de base tecnológica, dos resultados das pesquisas advindas da infraestrutura de C&T. O sucesso chinês nessa linha deveu-se fundamentalmente às mudanças institucionais, que permitiram às universidades e aos institutos de pesquisa tornarem-se proprietários das novas empresas e, também, ao fato de o capital semente, em sua grande maioria (75%), ter vindo do governo, das grandes empresas públicas e privadas da capital e das próprias universidades (Cassiolato, 2013).

Na Figura 19 estão apresentados os resultados em uma escala meso, relativo as instituições que desenvolveram tecnologias relacionadas ao tratamento por meio da adsorção de águas residuais contendo fármacos.

Figura 19 - Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais, adsorção e fármacos).

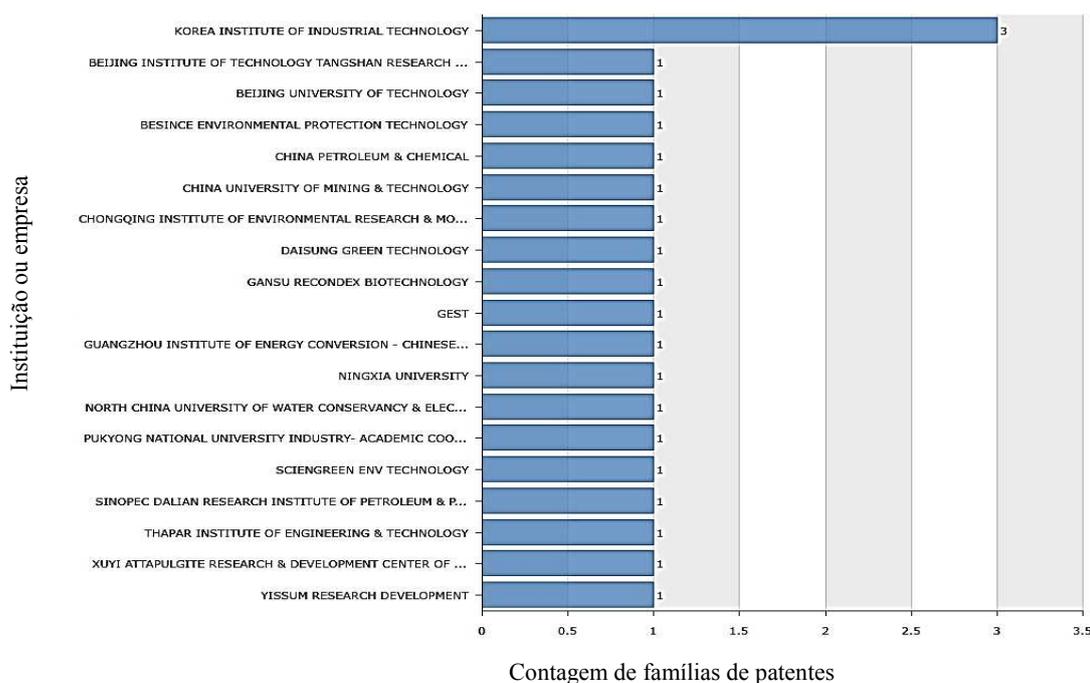


Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Analisando a Figura 19 é possível observar que mesmo restringindo o nível da pesquisa para uma escala meso, as instituições chinesas continuam sendo as que mais depositam patentes relacionadas ao tema, quando são utilizadas as palavras chave (águas residuais, fármacos e adsorção), ficando empatadas em primeiro lugar as instituições Kunming University Of Science & Technology e Nanjing University com 12 patentes depositadas cada uma, entre os anos 2003 e 2023.

Na Figura 20, estão apresentados os resultados em uma escala micro, relativo as instituições que desenvolveram tecnologias relacionadas ao tratamento por meio da adsorção utilizando argilas de águas residuais contendo fármacos.

Figura 20 – Gráfico da distribuição das patentes por instituição ou empresa para as palavras chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).



Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Observando a Figura 20 é possível verificar que utilizando as palavras chave (águas residuais, fármacos, adsorção e argila), e restringindo ainda mais o nível da pesquisa para uma escala micro, as instituições chinesas apesar de serem responsáveis por um grande número de depósito de patentes, ao contrário das

escalas macro e meso, deixam o primeiro lugar em depósito de patentes para uma instituição coreana, Korea Institute Of Industrial Technology.

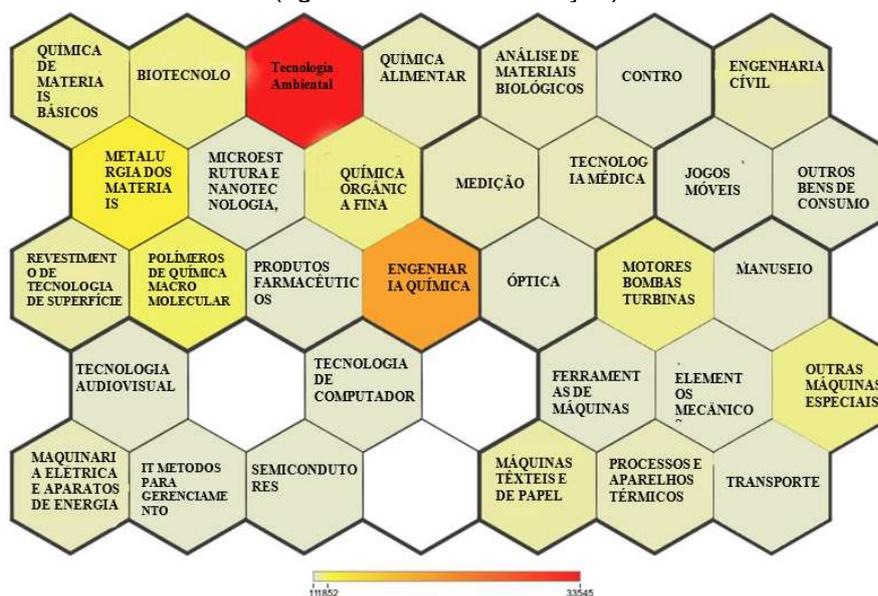
Desta forma, analisando de uma forma geral os dados obtidos pelos Gráficos 18, 19 e 20, também é possível concluir que a China tem como prática efetiva a proteção as suas invenções ou inovações e que há um grande investimento por parte governamental e empresarial a proteção das tecnologias desenvolvidas no país.

Outra tendência que pode ser observada nos três gráficos é a diferença entre o número de empresas e o número de instituições de ensino. A maior parte dos depositantes são instituições de ensino. Analisando de forma específica o Gráfico 20, é possível verificar que do total de patentes publicadas, 13 foram por instituições de ensino, representando mais de 60% do total de 21 patentes depositadas relacionadas ao tema tratamento por meio da adsorção utilizando argilas de águas residuais contendo fármacos.

Segundo Rodríguez, 2022 esses resultados mostram que as instituições acadêmicas são as maiores produtoras de tecnologia do que as empresas, sua proximidade pode ser atribuída à geração de interações universidade-empresa ou às oportunidades que os países apresentam em relação à transferência de tecnologia.

Na Figura 21, pode-se verificar a distribuição das patentes por Domínio Tecnológico relativa a pesquisa na plataforma Questel Orbit® em relação ao tema tratamento de águas residuais por meio da adsorção.

Figura 21 - Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais e adsorção).



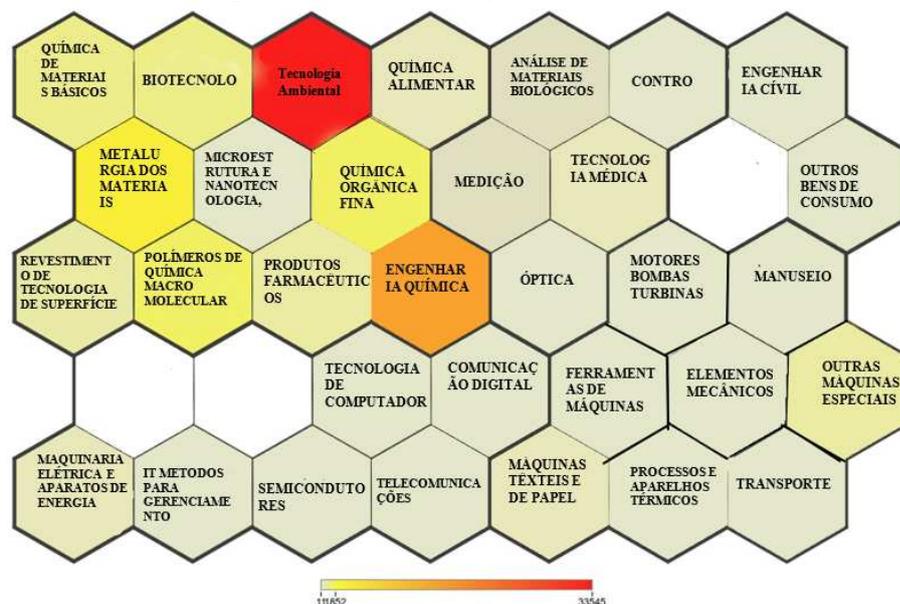
Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Analisando a Figura 21, é possível observar a concentração de patentes por área de conhecimento. A análise é realizada por meio da intensidade das cores nos hexágonos. Quanto mais forte a cor, mais patentes relacionadas ao tema foram publicadas naquela área especificada. Ou seja, as patentes em escala macro embasadas no tema tratamento de águas residuais utilizando como metodologia de tratamento a adsorção, estão concentradas em maior parte na área de tecnologia ambiental e em segundo lugar na área de engenharia química.

Essa concentração em torno destas duas áreas específicas pode ser explicada pois a tecnologia ambiental desempenha um papel fundamental na busca por soluções sustentáveis para os desafios relacionados à poluição e degradação dos recursos hídricos, enquanto a engenharia química é uma área que consegue abranger os mais diversos temas de estudos e desenvolvimentos de tecnologias, como a adsorção, sendo utilizada para diversas finalidades, desde purificação e separação de componentes até catálise e armazenamento de gases.

Na Figura 22, pode-se verificar a distribuição das patentes por Domínio Tecnológico relativa a pesquisa na plataforma Questel Orbit® em relação ao tema tratamento por meio da adsorção de águas residuais contendo fármacos.

Figura 22- Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais, adsorção e fármacos).

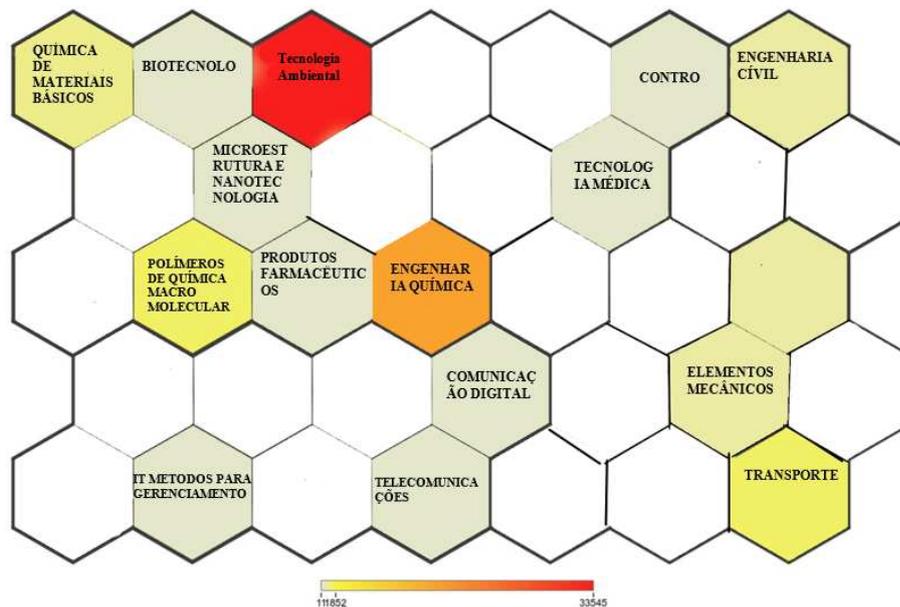


Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Analisando a Figura 22, é possível observar que a concentração de patentes por área de conhecimento para a escala meso é praticamente igual a concentração das áreas para escala macro, observada no Gráfico 21. Sendo as áreas de maior concentração tecnologia ambiental e engenharia química. Também foi observado que jogos móveis e tecnologia audiovisual deixaram de ser consideradas como áreas de concentração passando a considerar telecomunicações e comunicação digital. Além disto, em algumas áreas foram alterados os seus níveis de concentração.

Na Figura 23, pode-se verificar a distribuição das patentes por Domínio Tecnológico relativa a pesquisa na plataforma Questel Orbit® em relação ao tema tratamento de águas residuais contendo fármacos por meio da adsorção utilizando argilas.

Figura 23 - Gráfico da distribuição das patentes por Domínio Tecnológico para as palavras chave (águas residuais, adsorção, fármacos e argila).



Fonte: Adaptado de IP Business Intelligence da Questel Orbit Intelligence (2023)

Para a Figura 23, é possível observar uma distribuição da concentração de patentes por área, quando é relacionado o tema tratamento de águas residuais contendo fármacos por meio da adsorção utilizando argilas. Para essa análise em escala micro, observa-se uma diminuição na quantidade de áreas distribuídas em

relação as escalas macro e meso, porém, as áreas de maior concentração permanecem sendo tecnologia ambiental e engenharia química.

Em conclusão, os resultados evidenciam o avanço contínuo das tecnologias voltadas para a eliminação de fármacos presentes em águas residuais, sendo notável a robustez para essas inovações, as quais demonstram um elevado potencial de implementação em setores industriais diversos. No âmbito do progresso tecnológico, podemos afirmar que a prospecção no campo da remoção de substâncias farmacêuticas de águas residuais, através da abordagem de adsorção como método de tratamento, se configura como um campo de investigação altamente promissor. Esse otimismo é respaldado tanto pela crescente concessão de patentes nessa esfera quanto pelo considerável corpus de pesquisas que tem sido desenvolvido ao longo dos anos. É concebível que investigações futuras possam se revelar pertinentes para a concepção de novos processos e produtos, conferindo ainda mais relevância a esse campo de estudo.

4.2 CARACTERIZAÇÃO

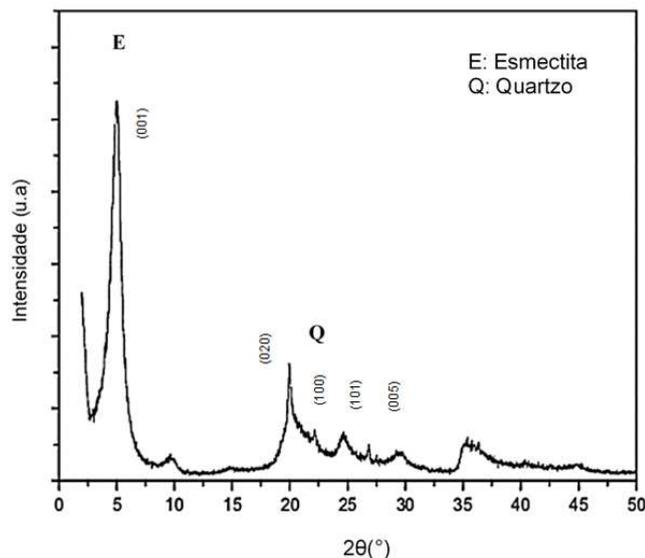
O adsorvente utilizado nesse trabalho (Cloisite 30B) foi caracterizado por duas técnicas diferentes: Difração de Raios X (XRD) e Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV). Os resultados obtidos para essas caracterizações estão dispostos abaixo.

4.2.1 Difração de Raio X

4.2.1.1 Caracterização antes da adsorção

Na Figura 24 está apresentado o difratograma para a argila Cloisite 30B.

Figura 24 - Difratoograma da argila Cloisite 30B



Na Figura 24 representada pelo difratograma de raio x da argila Cloisite 30B, é possível verificar que a mesma apresenta reflexão do grupo da esmeclita (E) e corresponde ao espaçamento basal (d_{001}) de 17,73 Å (1,773 nm). Esses valores estão de acordo com os valores encontrados na literatura relatado no trabalho de Leite, Raposo e Silva (2008) que caracterizou estruturalmente argilas bentoníticas importadas.

Observam-se também outros picos que são referentes a minerais não esmeclíticos como o quartzo que se apresenta como impureza (Wang et al., 2004; Xi et al., 2004).

A grande vantagem em escolher uma argila organofílica como adsorvente é que esta possui maior espaçamento basal em relação as argilas naturais, por exemplo. Esse aumento da distância interplanar é refletido no difratograma pela redução do ângulo de difração, e pode ser visualizado na forma do deslocamento dos picos de DRX para ângulos menores (Paiva, 2012).

Na Tabela 4 estão apresentados os ângulos e distâncias interplanares correspondentes a esses picos calculados pela lei de Bragg conforme Equação 9.

Tabela 4 - Ângulos e distâncias interplanares para Cloisite 30B e Cloisite Na⁺

Argila	2θ	d(nm)	Referências
Cloisite 30B	4,97	1,773	Este trabalho
Cloisite Na ⁺	7,10	1,241	Patrício et al.,2012

Fonte: Própria autoria (2023).

Estes resultados mostram que a argila Cloisite 30B apresenta distância interplanar (d_n) maior que a argila Cloisite Na^+ .

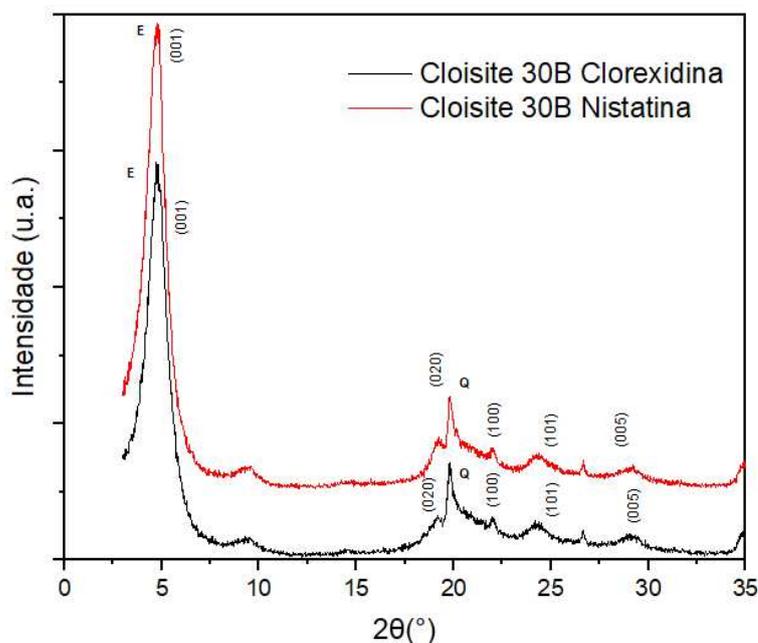
Isto evidencia que após a modificação com o surfactante houve um aumento da distância interplanar. Este aumento no valor da distância interplanar mostra que houve eficiência na intercalação do surfactante nas camadas da argila.

4.2.1.2 Caracterização após a adsorção

O adsorvente Cloisite 30 B foi caracterizado após o processo de adsorção dos fármacos Clorexidina e Nistatina.

Os resultados para a difração estão apresentados na Figura 25.

Figura 25 - Difratoograma da argila Cloisite 30B após adsorção de Clorexidina e Nistatina



De acordo com o difratograma da Cloisite 30B, Figura 25, verificou-se que a estrutura cristalina do DRX foi mantida após a adsorção com Clorexidina e com Nistatina. Pois, notou-se a presença de todos os picos que compõem a estrutura da Cloisite 30B. Reduções significativas das intensidades dos picos não foram verificadas, confirmando que a estabilidade química da Cloisite30B também foi mantida.

Após a adsorção de Clorexidina e Nistatina, o valor do espaçamento basal 1,773nm mudou para o valor de 1,855 nm tanto para Cloisite 30B Clorexidina como

para Cloisite 30B Nistatina, sugerindo que o processo não causou alterações significativas na cristalinidade e que a adsorção dos fármacos ficou restrita à superfície da Cloisite 30B.

4.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada para verificar as bandas de absorção características da argila Cloisite 30B.

Na Tabela 5 estão apresentadas as principais bandas encontradas com os seus respectivos modos vibracionais

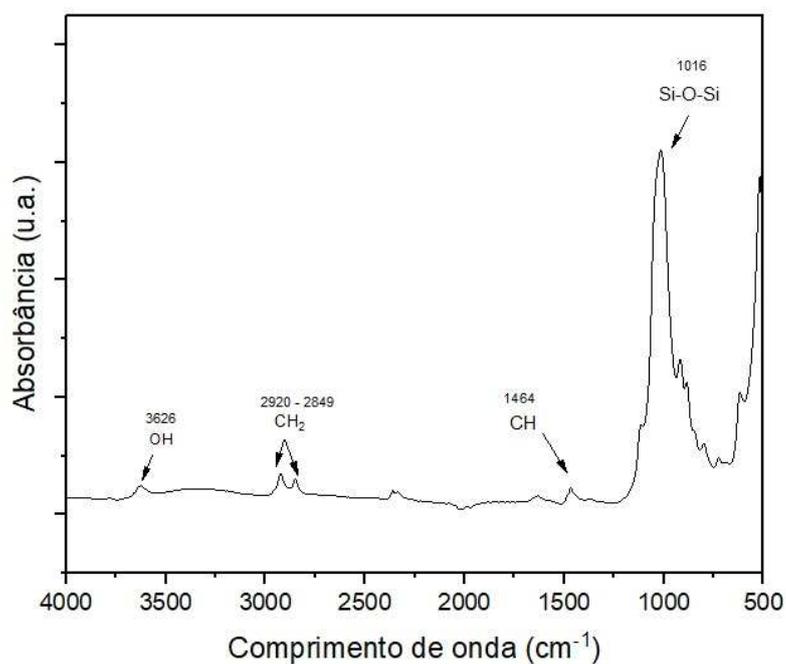
Tabela 5- Principais bandas de absorção da região do infravermelho da argila Cloisite 30B

Amostra	Bandas (cm⁻¹)	Modos Vibracionais
Cloisite 30B	3626	v(OH)
	2920 e 2849	vas(CH ₂) e vs (CH ₂)
	1464	δas(C-H)
	1016	Si-O-Si
	915 - 521	Si-O-Al

Fonte: Própria autoria (2023).

Na Figura 26 estão apresentados os espectros da região do infravermelho da argila Cloisite 30B.

Figura 26 – Espectro na região do infravermelho da argila Cloisite 30B



Os espectros no infravermelho da argila Cloisite 30B são apresentados na Figura 26 e Tabela 4. Observa-se uma banda próxima de 3626 cm^{-1} atribuída às vibrações de estiramento do grupo estrutural hidroxílico próprio da argila (Bora, Ganguli, Dutta, 2003; Madejová, 2003). Em aproximadamente 3400 cm^{-1} observam-se vibrações de estiramento do grupo OH referente à água adsorvida presente na esmectita (Madejová, 2003; Xi et al., 2005). O sal orgânico usado na organofilização da Cloisite 30B apresenta uma banda de estiramento C-H em 1464 cm^{-1} , característica dos cátions alquil amônio. As bandas em 2920 e 2849 cm^{-1} , Cloisite 30B, são correspondentes aos modos de vibração assimétrico e simétrico do grupo CH_2 respectivamente (Madejová, 2003; Kozak, Domka, 2003). As bandas próprias da montmorilonita são observadas para a amostra Cloisite 30B na região 1016 cm^{-1} , característica das ligações Si-O-Si, e entre $915\text{-}521\text{ cm}^{-1}$, correspondentes às camadas octaédricas do aluminossilicato (Mendioroz et al., 1987; Madejová et al., 2002).

4.3 AVALIAÇÃO DO pH NA REMOÇÃO

O estudo do pH do meio desempenha um papel crucial na análise dos processos de adsorção, uma vez que as mudanças no pH têm um efeito significativo no equilíbrio químico dos grupos iônicos presentes no adsorvente em estudo. Essas variações no pH exercem uma influência direta nas interações eletrostáticas envolvidas. Para investigar a influência do pH no processo de adsorção dos fármacos Clorexidina e Nistatina, uma série de experimentos foi conduzida em diversos valores de pH, abrangendo uma faixa de pH entre 1 e 13. A quantidade de argila Cloisite 30B utilizada foi mantida constante em 0,5 g, e a solução de Clorexidina e Nistatina, com uma concentração de 0,06 mmol.L⁻¹, foi empregada em uma quantidade de 50 ml de solução e o tempo de contato entre o adsorvente e o fármaco fixado em 1 hora. Cada ajuste de pH foi seguido por um ensaio de banho finito. Os resultados obtidos foram demonstrados pela porcentagem de remoção (%Rem).

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados para a remoção da Clorexidina variando o pH da solução.

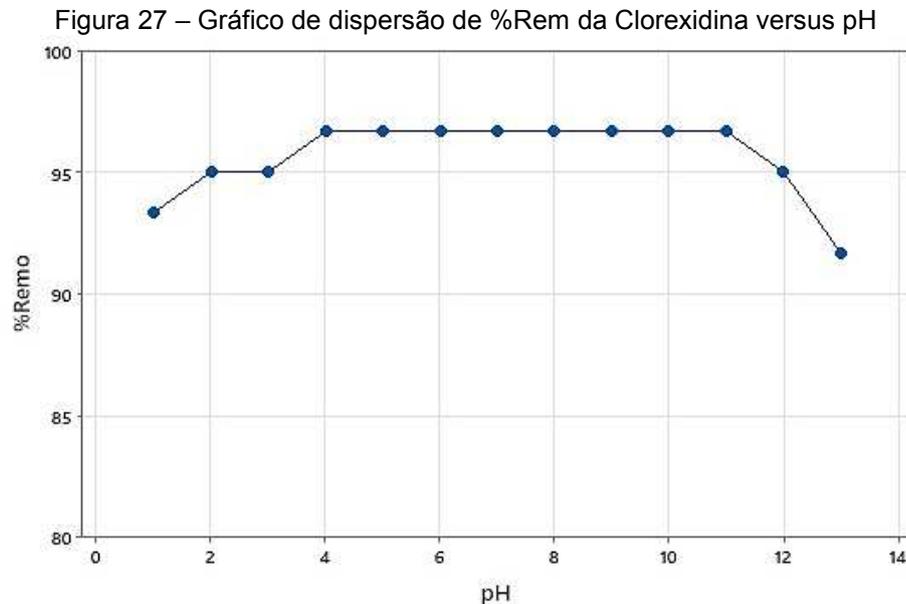
Tabela 6- Resultados obtidos para remoção da Clorexidina variando o pH

Nºensaio	pH	t (h)	m (g)	C_i (mmol.L ⁻¹)	C_{final} (mmol.L ⁻¹)	%Rem
E1	1	1	0,5	0,06	0,004	93,33
E2	2	1	0,5	0,06	0,003	95,00
E3	3	1	0,5	0,06	0,003	95,00
E4	4	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E5	5	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E6	6	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E7	7	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E8	8	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E9	9	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E10	10	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E11	11	1	0,5	0,06	0,002	96,67
E12	12	1	0,5	0,06	0,003	95,00
E13	13	1	0,5	0,06	0,005	91,67

Fonte: Própria autoria (2023).

Observando a Tabela 6 é possível verificar os resultados para a resposta %Rem de Clorexidina entre o pH 4 e o pH11 são constantes, sendo iguais a 96,67 %. Desta forma, verificou-se que não houve diferença significativa entre os percentuais de remoção de Clorexidina para os diferentes valores de pH testados.

Na Figura 27 estão apresentados os dados de dispersão da porcentagem de remoção %Rem Clorexidina versus pH.



Fonte: Própria autoria (2023).

Analisando o gráfico de dispersão da Figura 27, é possível identificar mais uma vez que não há variabilidade significativa para os resultados de porcentagem de remoção da Clorexidina.

Essa observação é corroborada com os resultados obtidos nos ensaios de pH dos fármacos através de uma análise do coeficiente de variação.

O coeficiente de variação é uma medida de dispersão empregada para estimar a precisão de experimentos e representa o desvio-padrão expresso como porcentagem da média. Como medida de dispersão, a principal qualidade do coeficiente de variação é a capacidade de comparar resultados de diferentes trabalhos que envolvem a mesma variável-resposta, permitindo quantificar a precisão das pesquisas (Kalil, 1977; Garcia, 1989).

Na Tabela 7 estão os resultados obtidos para análise da influência do pH na remoção da Clorexidina.

Tabela 7 - Análise do coeficiente de variação do ensaio de pH para Clorexidina

Contagem									
Variável	Total	Média	DesvPad	Variância	CoefVar	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda
%Rem	13	95,641	1,601	2,564	1,67	91,667	96,667	96,667	96,6667
Variável N de									
Moda									
%Rem	8								

Fonte: Minitab

Ao examinar os dados apresentados na Tabela 7, pode-se constatar que o valor para o coeficiente de variação é 1,67%, que indica que não há grande variabilidade entre os dados analisados. Ou seja, apesar de ter sido variado o pH das amostras, os resultados para %Rem não sofreram influência significativa dessa variação.

Benredouane, Berrama e Doufene (2016) conseguiram obter resultados similares ao investigar a adsorção da amoxicilina em carvão ativado produzido a partir de pedicelos de plantas. Não foi observado nenhum efeito significativo no percentual de remoção ao variar o pH de 2 a 9. A variação máxima na resposta foi de apenas 10%. Além disso, Aksu e Tunc (2005) relataram resultados consistentes reportando que não houve influência do pH na adsorção da penicilina G, outro antibiótico beta-lactâmico.

Pode-se notar que, embora não exista uma diferença estatisticamente relevante entre as taxas de remoção, há uma inclinação para redução na eficácia da remoção de Clorexidina quando são empregados níveis de pH extremos, ou seja, altamente ácidos ou altamente alcalinos. Isso é evidenciado pelos resultados obtidos em valores de pH 1,2, 3,12 e 13.

Na Tabela 8 estão apresentados os resultados para a remoção da Nistatina variando o pH da solução.

Tabela 8 - Resultados obtidos para remoção da Nistatina variando o pH

N°ensaios	pH	t (h)	m (g)	C_i (mmol.L⁻¹)	C_{final} (mmol.L⁻¹)	%Remo
E1	1	1	0,5	0,055	0,005	90,91
E2	2	1	0,5	0,055	0,002	96,36
E3	3	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E4	4	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E5	5	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E6	6	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E7	7	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E8	8	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E9	9	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E10	10	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E11	11	1	0,5	0,055	0,001	98,18
E12	12	1	0,5	0,055	0,004	92,73
E13	13	1	0,5	0,055	0,006	89,09

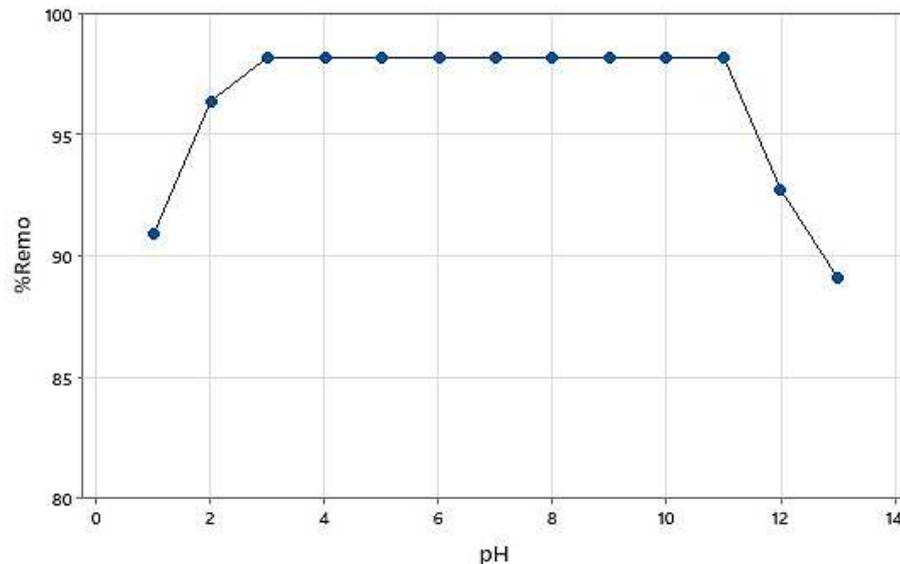
Fonte: Própria autoria (2023).

Analisando a Tabela 8, é evidente que os valores da porcentagem de remoção (%Rem) da Nistatina entre os pHs 3 e 11 são consistentes, mantendo-se em 98,18%.

Portanto, conclui-se que não houve diferença substancial nos índices de remoção da Nistatina para as diversas faixas de pH testadas.

Na Figura 28 estão apresentados os dados de dispersão da porcentagem de remoção %Rem da Nistatina versus pH.

Figura 28 - Gráfico de dispersão de %Rem Nistatina versus pH



Fonte: Própria autoria (2023).

De forma análoga a análise realizada para Clorexidina, foi calculado o valor para coeficiente de variação para a porcentagem de remoção %Rem da Nistatina.

Na Tabela 9 estão os resultados obtidos para análise da influência do pH na remoção da Nistatina.

Tabela 9 - Análise do coeficiente de variação do ensaio de pH para Nistatina

Contagem									
Variável	Total	Média	DesvPad	Variância	CoefVar	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda
%Rem	13	96,364	3,235	10,468	3,36	89,091	98,182	98,182	98,1818
Variável N de									
Moda									
%Rem	9								

Fonte: Própria autoria (2023).

Ao examinar os dados apresentados na Tabela 9, pode-se constatar que o valor para o coeficiente de variação é 3,36%, que indica que não há grande variabilidade entre os dados analisados. Ou seja, apesar de ter sido variado o pH das amostras, os resultados para %Rem não sofreram influência significativa dessa variação.

Portanto, é possível concluir que não há diferença estatisticamente significativa nos percentuais de remoção durante o processo de adsorção em Cloisite 30B para diferentes valores de pH, tanto no caso da Clorexidina quanto da Nistatina.

Segundo Órfão et al., 2006, o pH da solução tem um importante papel no processo de adsorção, uma vez que ele é capaz de alterar diretamente a carga superficial do adsorvente, e conseqüentemente a intensidade das interações eletrostáticas entre as moléculas do adsorvato e do adsorvente. Considerando, além disso, que o pH exerce uma influência sobre o processo de adsorção ao modificar as cargas das moléculas, a carga presente na superfície do adsorvente, a solubilidade do material e a estrutura tridimensional das moléculas alvo, pode-se presumir que no contexto deste estudo não ocorreram modificações em nenhum desses elementos. Isso resultou na manutenção da taxa de remoção constante para a maioria dos valores de pH testados, tanto para o composto farmacêutico Clorexidina quanto para a substância Nistatina. Para concluir as afirmações com segurança, poderiam ser realizados testes para verificar o potencial zero da argila Cloisite 30B, bem como dos fármacos utilizados.

Com base nos resultados obtidos, a condição de pH natural das soluções aquosas dos fármacos foi selecionada para dar continuidade às investigações de adsorção.

4.4 ENSAIOS DE ADSORÇÃO

Foram conduzidos ensaios de eliminação dos contaminantes emergentes por meio de um planejamento experimental do tipo fatorial 2^3 . A argila Cloisite 30B foi empregada como adsorvente, sendo as soluções sintéticas de Clorexidina e Nistatina utilizadas como adsorvato. No âmbito desse plano, os parâmetros manipulados incluíram o tempo, a quantidade de adsorvente (Cloisite 30B) e a concentração inicial da solução sintética, com variações conforme indicado na Tabela 9 e 10.

4.4.1 Clorexidina

Os dados abaixo referem-se aos resultados obtidos para o fármaco Clorexidina. A Tabela 10 descreve a matriz utilizada para desempenhar o planejamento fatorial 2^3

apresentando os níveis inferiores e superiores para os três fatores tempo(h), massa(g) e concentração inicial da solução contendo o fármaco (Ci).

Tabela 10 - Matriz para o planejamento fatorial 2^3 para a Clorexidina

MATRIZ						
N°ENSAIOS	t (h)	m (g)	Ci (mmol.L⁻¹)	t (h)	m (g)	Ci (r) (mmol.L⁻¹)
E1	-1	-1	-1	1	0,3	0,043
E2	1	-1	-1	6	0,3	0,043
E3	-1	1	-1	1	0,5	0,043
E4	1	1	-1	6	0,5	0,043
E5	-1	-1	1	1	0,3	0,057
E6	1	-1	1	6	0,3	0,057
E7	-1	1	1	1	0,5	0,057
E8	1	1	1	6	0,5	0,057
E9	0	0	0	3,5	0,4	0,051
E10	0	0	0	3,5	0,4	0,051
E11	0	0	0	3,5	0,4	0,051

Fonte: Própria autoria (2023).

Na Tabela 11, apresentam-se os resultados das análises para Clorexidina conduzidas com base no experimento fatorial 2^3 , utilizando a matriz de planejamento delineada na Tabela 10.

Tabela 11 - Resultados obtidos para o planejamento fatorial 2^3 da Clorexidina

RESULTADOS CLOREXIDINA				
Nºensaios	Abs	Cfinal (mmol.L⁻¹)	%Remo	qeq (mmol.g⁻¹)
E1	0,0681	0,0025	94,2353	0,0068
E2	0,0721	0,0026	93,8967	0,0067
E3	0,0728	0,0026	93,8374	0,0040
E4	0,0808	0,0029	93,1602	0,0040
E5	0,0812	0,0030	94,8146	0,0090
E6	0,0695	0,0025	95,5618	0,0091
E7	0,0681	0,0025	95,6512	0,0055
E8	0,0662	0,0024	95,7725	0,0055
E9	0,0703	0,0026	94,9825	0,0061
E10	0,0711	0,0026	94,9254	0,0061
E11	0,0818	0,0030	94,1617	0,0060

Fonte: Própria autoria (2023).

Ao examinar a matriz de planejamento experimental é possível observar que o experimento (E8) obteve o maior valor para porcentagem de remoção %Rem 95,77%. Pode-se concluir que esse resultado foi obtido ao utilizar uma maior quantidade de massa (0,5 g), uma concentração inicial mais elevada da solução contendo o fármaco (0,57 mmol.L⁻¹) e um período mais prolongado (6 h). Por outro lado, ao observar o ensaio (E4), no qual uma quantidade maior de massa (0,5 g) e um tempo mais longo (6 h) foram empregados, porém com uma concentração inicial menor da solução de Clorexidina (0,043 mmol.L⁻¹), obteve-se uma porcentagem de remoção de 93,1602% e uma capacidade de remoção de 0,0040 mmol de fármaco por grama de argila. Este ensaio apresentou a menor porcentagem de remoção, sugerindo que a concentração inicial pode desempenhar um papel significativo nesse experimento.

Para validar essa suposição de maneira precisa, uma análise estatística mais detalhada será conduzida posteriormente no estudo.

Analisando os resultados para a capacidade de adsorção qeq, foi possível analisar que os maiores valores são obtidos quando se utiliza uma menor quantidade de massa de adsorvente. E que há uma diminuição da capacidade de adsorção com o aumento da concentração do adsorvente. Esse fato também foi observado por outros autores na literatura. Nazari, Abolghasemi e Esmaili (2016) relataram o

mesmo resultado na adsorção do antibiótico cefalexina em carvão ativado preparado com casca de noz e Pouretedal e Sadegh (2014) para amoxicilina, além de outros antibióticos beta-lactâmicos, sendo adsorvidos com carvão ativado preparado com biomassa na adsorção.

Essa diminuição da capacidade de adsorção com o aumento da concentração de adsorvente pode ser explicada pelo fato de que, em concentrações muito elevadas de sólido, pode haver agregação das partículas do adsorvente e aumento na interação entre as mesmas, causando uma queda na eficiência de adsorção pelo excesso de área disponível (Sadaf; Bhatti, 2014). Além disso, há também o fato de que a capacidade de adsorção diminui em função do aumento da quantidade de sítios não utilizados (Nazari; Abolghasemi; Esmaili, 2016).

4.4.2 Nistatina

Os dados abaixo referem-se aos resultados obtidos para o fármaco Nistatina. A Tabela 12 descreve a matriz utilizada para desempenhar o planejamento fatorial 2^3 apresentando os níveis inferiores e superiores para os três fatores tempo(h), massa(g) e concentração inicial da solução contendo o fármaco (C_i).

Tabela 12 - Matriz para o planejamento fatorial 2^3 com os níveis superiores (1) e inferiores (-1) para a Nistatina

MATRIZ						
NºENSAIOS	t (h)	m (g)	C_i (mmol.L ⁻¹)	t (h)	m (g)	C_i (r) (mmol.L ⁻¹)
E1	-1	-1	-1	1	0,3	0,044
E2	1	-1	-1	6	0,3	0,044
E3	-1	1	-1	1	0,5	0,044
E4	1	1	-1	6	0,5	0,044
E5	-1	-1	1	1	0,3	0,067
E6	1	-1	1	6	0,3	0,067
E7	-1	1	1	1	0,5	0,067
E8	1	1	1	6	0,5	0,067
E9	0	0	0	3,5	0,4	0,056
E10	0	0	0	3,5	0,4	0,056
E11	0	0	0	3,5	0,4	0,056

Fonte: Própria autoria (2023).

Na Tabela 13, apresentam-se os resultados das análises para Clorexidina conduzidas com base no experimento fatorial 2³, utilizando a matriz de planejamento delineada na Tabela 12.

Tabela 13 - Resultados obtidos para o planejamento fatorial 2³ da Nistatina

RESULTADOS NISTATINA				
Nºensaios	Abs	Cfinal (mmol.L ⁻¹)	%Remo	qeq (mmol/g)
E1	0,1129	0,0070	84,0909	0,0062
E2	0,1081	0,0070	84,0909	0,0062
E3	0,0831	0,0060	86,3636	0,0038
E4	0,0768	0,0050	88,6363	0,0039
E5	0,1961	0,0130	80,5970	0,0090
E6	0,1748	0,0110	83,5820	0,0093
E7	0,1380	0,0090	86,5671	0,0058
E8	0,1144	0,0080	88,0597	0,0059
E9	0,1217	0,0080	85,7143	0,0060
E10	0,1218	0,0080	85,7143	0,0060
E11	0,1173	0,0080	85,7143	0,0060

Fonte: Própria autoria (2023).

Após os ensaios de banho finito utilizando como adsorvente argila Cloisite 30B e como adsorvato o fármaco Nistatina, foi possível analisar os dados obtidos através da Tabela 13 e constatar que o ensaio (E4) apresentou um maior valor para a porcentagem de remoção da Nistatina, 88,6363% e capacidade de adsorção de 0,0039mmol/g. Analisando a matriz do planejamento experimental é possível verificar que para esse resultado foi utilizado maior massa (0,5 g), maior tempo (6 h), e menor concentração inicial da solução contendo o fármaco (0,4 mmol.L⁻¹). Observando o ensaio (E5), onde foi utilizado menor massa (0,3g) e menor tempo (1 h) e maior concentração inicial da solução de Nistatina (0,67 mmol.L⁻¹), temos uma porcentagem

de remoção de 80,5970 % e uma capacidade de remoção de 0,0090 mmol de fármaco por grama de argila sendo este o ensaio que apresenta menor porcentagem de remoção. Analisando esse fato, podemos perceber que no experimento (E4) que foram usados os níveis superiores dos fatores massa e tempo, foi obtido maior valor para %Rem, mesmo usando o nível inferior para a concentração inicial. E de forma equivalente para o experimento (E5) foram utilizados os níveis inferiores dos fatores massa e tempo, obtendo menor valor para %Rem, mesmo utilizando o nível superior para concentração inicial, levando a sugerir de que a massa e tempo podem ser fatores significativos nesse experimento. De forma análoga para as suposições da Clorexidina uma análise estatística mais detalhada será conduzida posteriormente no estudo para validar essa suposição de forma assertiva.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar se existem efeitos significativos entre as respostas médias dos tratamentos, foi realizada o design de experimentos (DOE). Essa análise foi realizada com base no planejamento experimental 2^3 , utilizando como variáveis independentes a massa do adsorvente Cloisite 30B, o tempo de contato entre o adsorvente e o adsorvato e a concentração inicial das soluções sintéticas contendo os fármacos Clorexidina e Nistatina.

Foram realizados cálculos dos efeitos primários e das interações entre as variáveis, bem como a determinação dos coeficientes correspondentes para o modelo matemático. Além disso, foi conduzida uma Análise de Variância (ANOVA) para validar a solidez do modelo. A avaliação dos dados foi conduzida por meio do software MINITAB.

A variabilidade dos dados experimentais foi avaliada por meio da obtenção do coeficiente R^2 . Os valores ótimos das variáveis selecionadas foram explorados utilizando a abordagem da superfície de resposta. Nesse contexto, o teste F foi empregado para avaliar a significância estatística dos modelos obtidos, com um nível de confiança de 95%. Adicionalmente, na análise estatística, foram empregados o gráfico de Pareto, o gráfico de efeitos padronizados e também o gráfico de Pareto.

4.5.1 Análise estatística Clorexidina

Os dados abaixo mostram os resultados da influência das variáveis analisadas massa, tempo, concentração inicial e a interação entre elas para a resposta percentual de remoção (%Rem) e a capacidade de adsorção (qeq) da Clorexidina.

4.5.1.1 Porcentagem de remoção da Clorexidina (%Rem)

Na Tabela 14 estão os efeitos do planejamento experimental 2³ da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina.

Tabela 14 - Efeitos do planejamento experimental 2³ da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina

Fonte	GL	SQ	Contribuição	SQ(Aj.)	QM(Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	8	6,74281	94,14%	6,74281	0,84285	4,01	0,215
Linear	3	5,56563	77,70%	5,56563	1,85521	8,83	0,103
Massa	1	0,00271	0,04%	0,00271	0,00271	0,01	0,920
Tempo	1	0,00095	0,01%	0,00095	0,00095	0,00	0,953
Conc. Inicial	1	5,56197	77,65%	5,56197	5,56197	26,48	0,036
Interações de 2 fatores	3	1,15503	16,13%	1,15503	0,38501	1,83	0,372
Massa*tempo	1	0,11627	1,62%	0,11627	0,11627	0,55	0,534
Massa*conc. Inicial	1	0,44383	6,20%	0,44383	0,44383	2,11	0,283
tempo*conc.inicial	1	0,59494	8,31%	0,59494	0,59494	2,83	0,234
Interações de 3 fatores	1	0,01031	0,14%	0,01031	0,01031	0,05	0,845
massa*conc.inicial*tempo	1	0,01031	0,14%	0,01031	0,01031	0,05	0,845
Curvatura	1	0,01185	0,17%	0,01185	0,01185	0,06	0,834
Erro	2	0,42005	5,86%	0,42005	0,21003		
Total	10	7,16287	100%				

Fonte: Própria autoria (2023).

Os dados apresentados na Tabela 14 mostram efeito significativo ao nível de 5% de probabilidade apenas para o fator concentração inicial sobre a resposta porcentagem de remoção. Assim é válido afirmar que apenas o fator escolhido (concentração inicial) influenciou no resultado referente a porcentagem de remoção de Clorexidina.

A Equação 16 apresenta o modelo com os coeficientes dos fatores massa, tempo e concentração inicial e interação entre eles estatisticamente significativos obtidos pela regressão dos dados experimentais da Tabela 13.

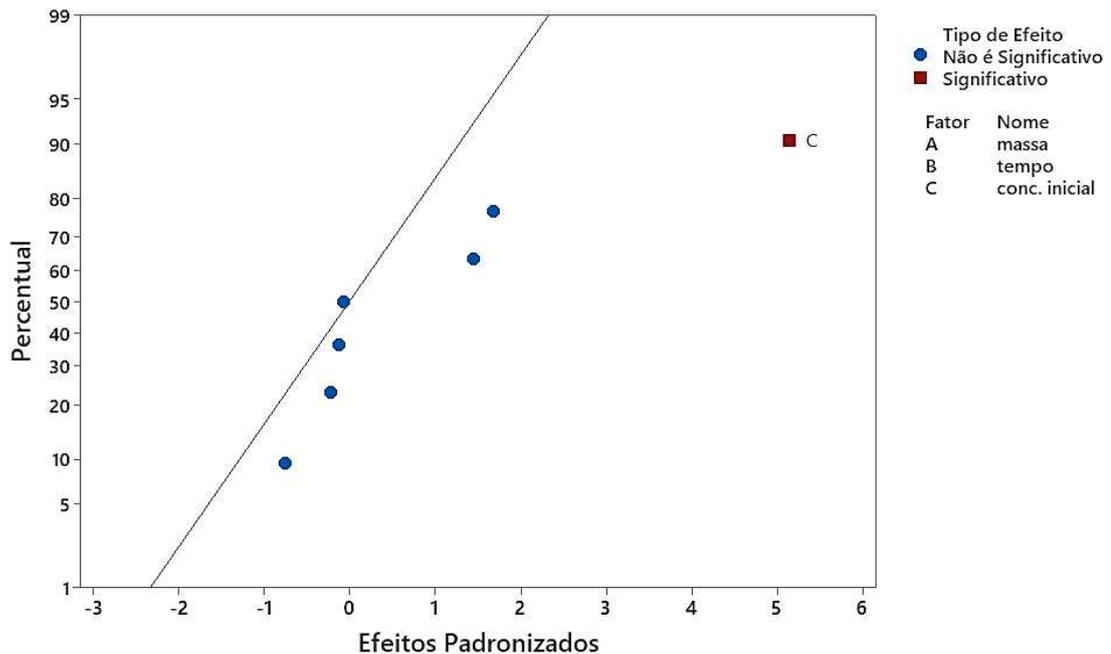
$$\begin{aligned} \%Rem = & 97,40 - 12,8 \text{ massa} - 0,64 \text{ tempo} - 6,9 \text{ conc. inicial} + 0,24 \text{ massa*tempo} + 28,6 \\ & \text{massa*conc. inicial} + 1,67 \text{ tempo*conc. inicial} - 1,44 \text{ massa*tempo*conc. inicial} + 0,074 \end{aligned} \quad (16)$$

Pt Ct

Com relação ao modelo, segundo a Tabela 13, o que mais se ajustou foi o modelo linear (valor de $p > 0,05$), conseguindo explicar 77,70% dos dados.

Na Figura 29 está apresentado o gráfico de probabilidade normal dos efeitos.

Figura 29 - Gráfico de probabilidade normal dos efeitos para %Rem



Fonte: Minitab

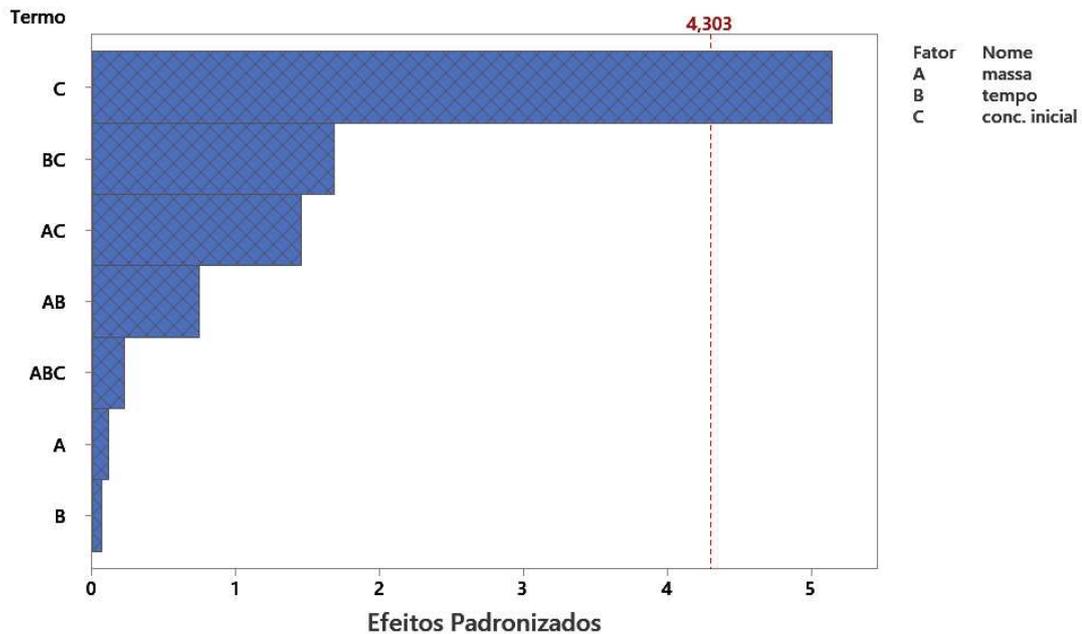
O gráfico de probabilidade normal dos efeitos mostra os efeitos padronizados em relação a linha de ajuste de distribuição. É possível observar que os efeitos que estão mais afastados de 0 são estatisticamente significativos ao nível de significância 0,05.

Nesse caso é possível observar que a concentração inicial denotada por C no gráfico é estatisticamente significativa no processo, além disso, também é possível

analisar que pela direção do efeito, a concentração inicial exerce um efeito padronizado positivo do lado direito do gráfico.

Na Figura 30 está apresentado o gráfico de Pareto para os efeitos padronizados.

Figura 30 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados

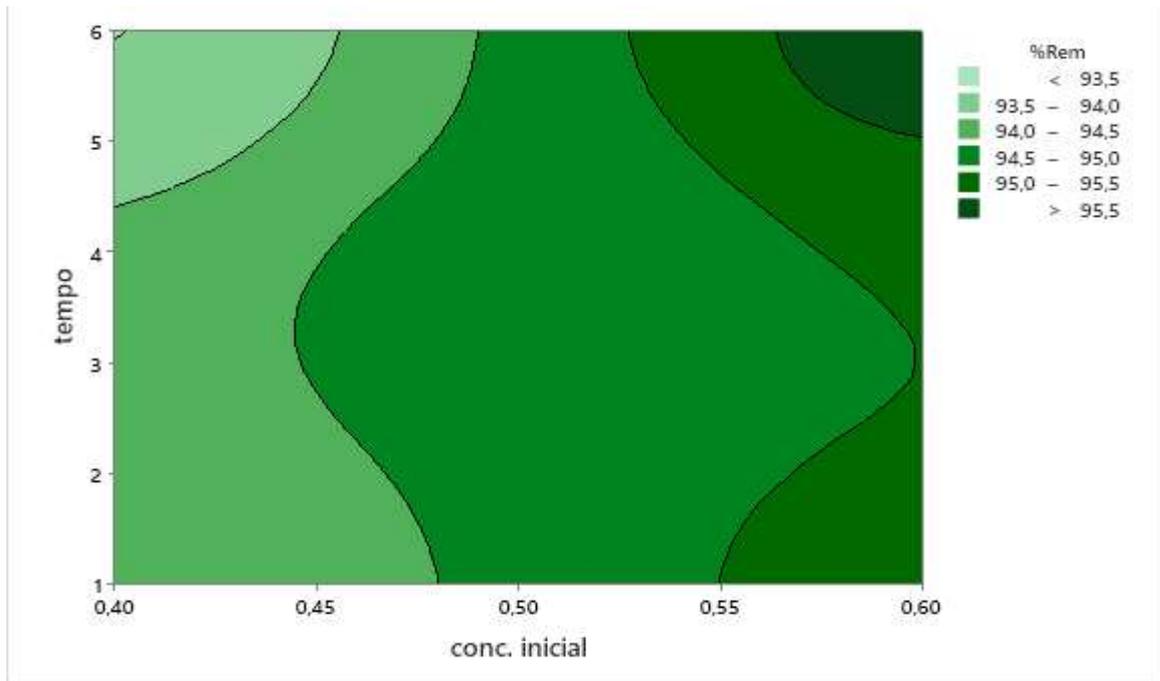


No gráfico da Figura 30 é possível observar os valores absolutos dos efeitos padronizados desde o maior efeito até o menor efeito, além da linha de referência para indicar que os efeitos são estatisticamente significativos.

Observando o gráfico para o modelo em questão, é possível observar que a única barra que cruza a linha de referência 4,303 é a barra da concentração inicial denotada por C. Esse resultado corrobora com os anteriores de que apenas a concentração inicial é uma variável significativa na resposta %Rem para o processo de remoção do fármaco Clorexidina, utilizando a argila organofílica Cloisite 30B como adsorvente.

Na Figura 31 está apresentado o gráfico de contorno para a resposta %Rem, variando o tempo e a concentração inicial.

Figura 31 - Gráfico de Contorno - % de Remoção



Fonte: Minitab

A partir da Figura 31 é possível avaliar como os valores de resposta ajustados se relacionam a duas variáveis contínuas com base em uma equação do modelo, fornecendo uma visão bidimensional em que todos os pontos que têm a mesma resposta estão ligados para produzir linhas de contorno de respostas constantes.

Dentro desta concepção foi possível observar que os melhores resultados estão localizados no lado superior direito, onde encontram-se porcentagens de remoção (%Rem) superiores a 95,5%.

4.5.1.2 Capacidade de adsorção (qeq)

Na Tabela 15 estão os efeitos do planejamento experimental 2^3 da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina

Tabela 15 - Efeitos do planejamento experimental 2^3 da capacidade de adsorção em função da massa de argila, tempo e concentração da Clorexidina

Fonte	GL	SQ	Contribuição	SQ(Aj.)	QM(Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	8	0,000027	99,99%	0,000027	0,000003	4016,40	0,000
Linear	3	0,000027	98,00%	0,000027	0,000009	10496,46	0,000
Massa	1	0,000000	0,00%	0,000000	0,000000	0,09	0,795
Tempo	1	0,000020	72,54%	0,000020	0,000020	23310,49	0,000
Conc. Inicial	1	0,000007	25,45%	0,000007	0,000007	8178,79	0,000
Interações de 2 fatores	3	0,000000	1,38%	0,000000	0,000000	147,63	0,007
Massa*tempo	1	0,000000	0,00%	0,000000	0,000000	0,70	0,492
Massa*conc. Inicial	1	0,000000	0,01%	0,000000	0,000000	2,52	0,253
tempo*conc.inicial	1	0,000000	1,37%	0,000000	0,000000	439,67	0,002
Interações de 3 fatores	1	0,000000	0,00%	0,000000	0,000000	0,51	0,548
massa*conc.inicial*tempo	1	0,000000	0,00%	0,000000	0,000000	0,51	0,548
Curvatura	1	0,000000	0,62%	0,000000	0,000000	198,39	0,005
Erro	2	0,000000	0,01%	0,000000	0,000000		
Total	10	0,000027	100%				

Fonte: Própria autoria (2023).

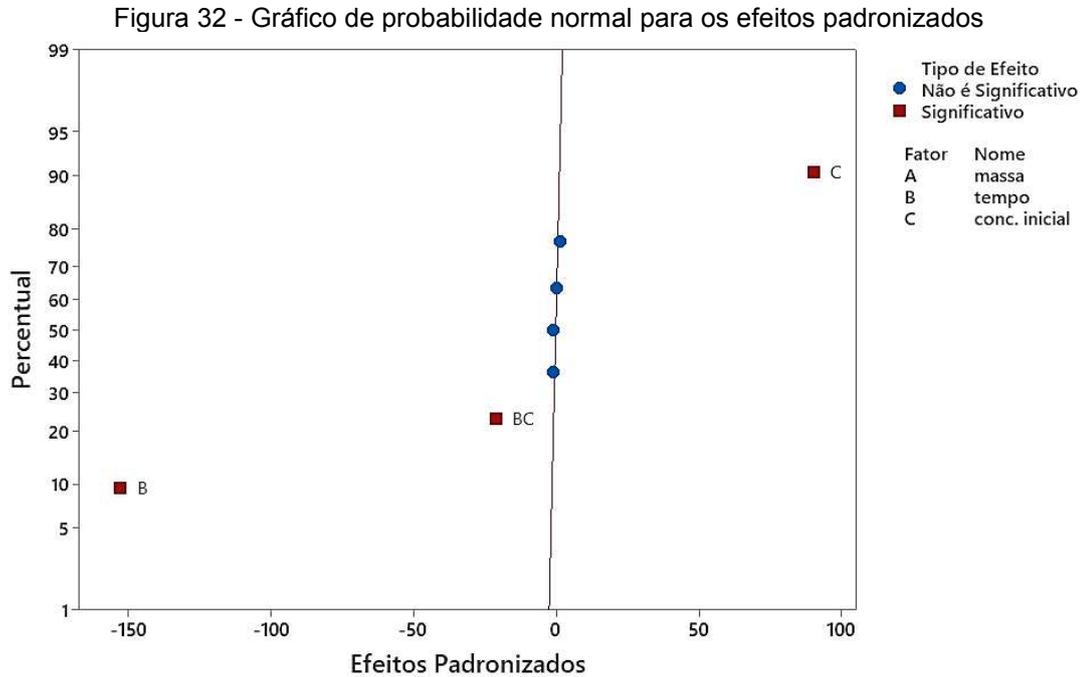
Os dados apresentados na Tabela 15 mostram efeito significativo ao nível de 5% de probabilidade para os fatores concentração inicial e tempo sobre a resposta capacidade de adsorção. Assim é válido afirmar que os fatores escolhidos (concentração inicial e tempo) influenciaram no resultado referente a capacidade de adsorção de Clorexidina.

A equação 17 apresenta o modelo com os coeficientes dos fatores massa, tempo e concentração inicial e interação entre eles estatisticamente significativos obtidos pela regressão dos dados experimentais da Tabela 14.

$$\begin{aligned}
 qeq = & 0,002811 - 0,001187 \text{ massa} - 0,000243 \text{ tempo} + 0,011303 \text{ conc. inicial} + \\
 & 0,000114 \text{ massa*tempo} + 0,00268 \text{ massa*conc. inicial} - 0,000748 \text{ tempo*conc. inicial} - \\
 & 0,000296 \text{ massa*tempo*conc. inicial} - 0,000279 \text{ Pt Ct}
 \end{aligned}$$

(17)

Com relação ao modelo, segundo a Tabela 15, o que mais se ajustou foi o modelo linear (valor de $p > 0,05$), conseguindo explicar 98,00% dos dados. Na Figura 32 está apresentado o gráfico de probabilidade normal dos efeitos.



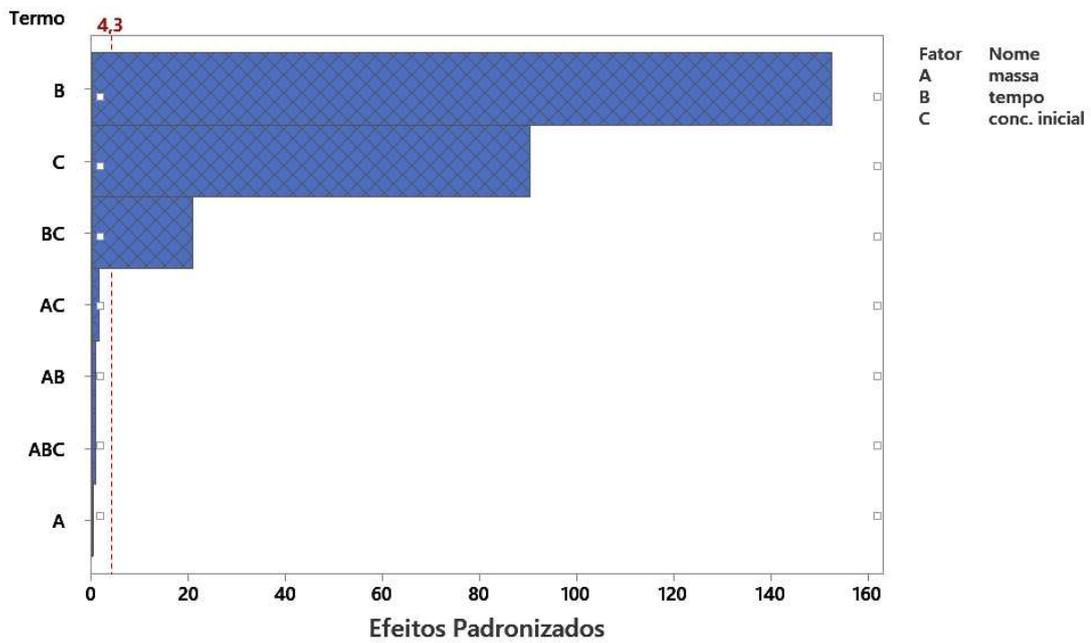
Fonte: Minitab

O gráfico de probabilidade normal dos efeitos mostra os efeitos padronizados em relação a linha de ajuste de distribuição. É possível observar que os efeitos que estão mais afastados de 0 são estatisticamente significativos ao nível de significância 0,05.

Nesta análise, é evidente que o tempo (representado por B), a concentração inicial (indicada como C) e sua interação (BC) apresentam significância estatística no processo. Além disso, ao considerar a orientação dos efeitos, nota-se que a concentração inicial demonstra um impacto padronizado positivo na porção direita do gráfico, enquanto o tempo exibe um efeito negativo na parte esquerda.

Na Figura 33 está apresentado o gráfico de Pareto para os efeitos padronizados.

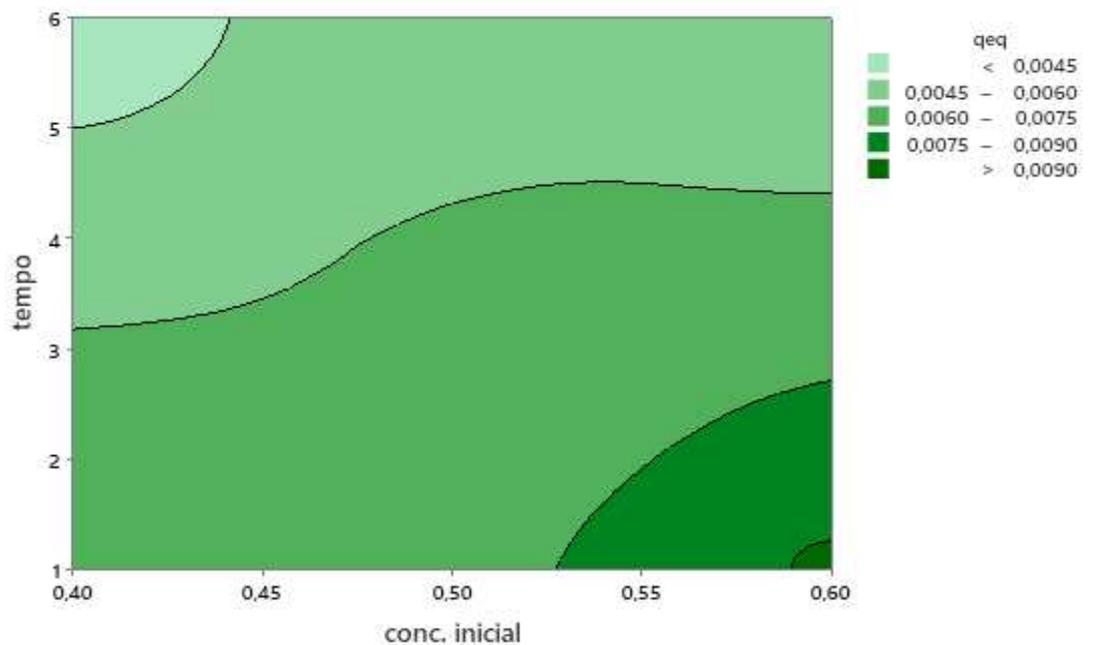
Figura 33 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados



No gráfico da Figura 33 é possível observar os valores absolutos dos efeitos padronizados desde o maior efeito até o menor efeito, além da linha de referência para indicar que os efeitos são estatisticamente significativos.

Observando o gráfico para o modelo em questão, é possível observar que três barras cruzam a linha de referência 4,3, barra do tempo denotada por B, a da concentração inicial denotada por C e a da interação entre eles denotada por BC. Esse resultado corrobora com os anteriores de que os três fatores são variáveis significativas na resposta capacidade de adsorção para o processo de remoção do fármaco Clorexidina, utilizando a argila organofílica Cloisite 30B como adsorvente.

Na Figura 34 está apresentado o gráfico de contorno para a resposta q_{eq} , variando o tempo e a concentração inicial.

Figura 34- Gráfico de Contorno - capacidade de adsorção q_{eq} 

Fonte: Minitab

Conforme mencionado anteriormente, o gráfico de contorno oferece a capacidade de examinar como os valores ajustados da resposta se relacionam entre duas variáveis contínuas, com base na equação do modelo.

Sob essa abordagem analisando a Figura 34, tornou-se evidente que os resultados mais favoráveis estão situados na região inferior direita. Nessa área, observa-se capacidades de adsorção superiores a 0,0090 mmol/g.

4.5.2 Análise estatística Nistatina

Os dados abaixo mostram os resultados da influência das variáveis analisadas massa, tempo, concentração inicial e a interação entre elas para a resposta percentual de remoção (%Rem) e a capacidade de adsorção (q_{eq}) da Clorexidina.

4.5.2.1 Porcentagem de remoção da Nistatina (%Rem)

Na Tabela 16 estão os efeitos do planejamento experimental 2^3 da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina.

Tabela 16 - Efeitos do planejamento experimental 2³ da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina

Fonte	GL	SQ	Contribuição	SQ(Aj.)	QM(Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	7	48,1576	96,45%	48,1576	6,8797	11,65	0,034
Linear	3	45,3533	90,84%	45,3533	15,1178	25,61	0,012
Massa	1	37,2643	74,64%	37,2643	37,2643	63,13	0,004
Tempo	1	5,6953	11,41%	5,6953	5,6973	9,65	0,053
Conc. Inicial	1	2,3937	4,79%	2,3937	2,3937	4,05	0,137
Interações de 2 fatores	3	2,3315	4,67%	2,3315	0,7772	1,32	0,413
Massa*tempo	1	0,0761	0,15%	0,0761	0,0761	0,13	0,743
Massa*conc. Inicial	1	1,6471	3,30%	1,6471	1,6471	2,79	0,193
tempo*conc.inicial	1	0,6083	1,22%	0,6083	0,6083	1,03	0,385
Curvatura	1	0,4728	0,95%	0,4728	0,4728	0,80	0,437
Erro	3	1,7710	3,55%	1,7710	0,5903		
Falta de ajuste	1	1,7710	3,55%	1,7710	1,7710		
Erro Puro	2	0,0000	0,00%	0,0000	0,0000		
Total	10	49,9285	100%				

Fonte: Própria autoria (2023).

Os dados apresentados na Tabela 16 mostram efeito significativo ao nível de 5% de probabilidade apenas para o fator concentração inicial sobre a resposta porcentagem de remoção. Assim é válido afirmar que apenas o fator escolhido (concentração inicial) influenciou no resultado referente a porcentagem de remoção de Clorexidina.

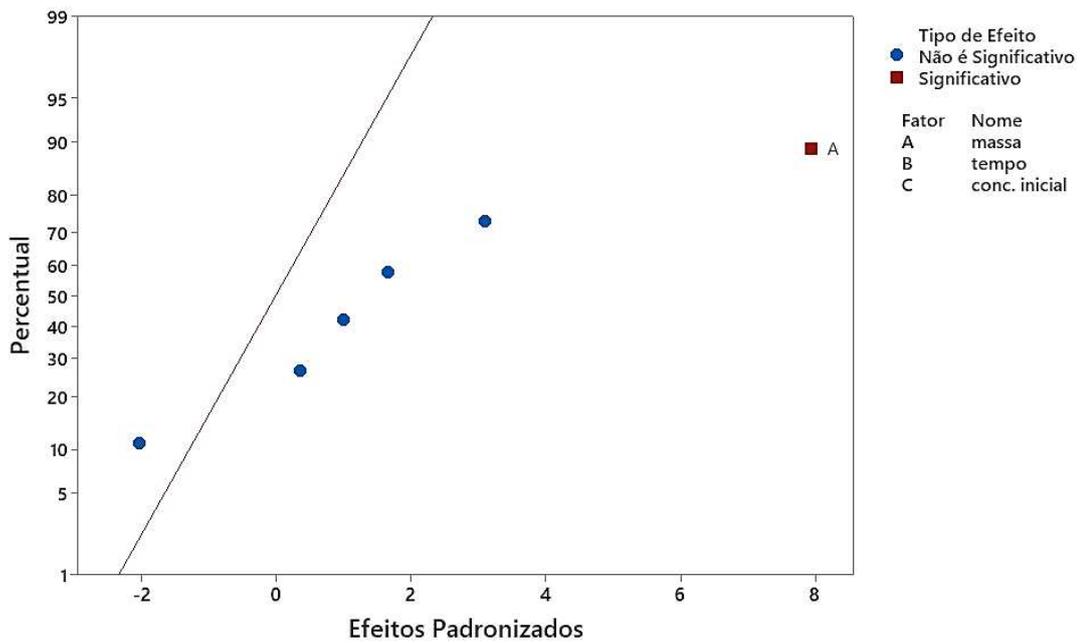
A Equação 18 apresenta o modelo com os coeficientes dos fatores massa, tempo e concentração inicial e interação entre eles estatisticamente significativos obtidos pela regressão dos dados experimentais da Tabela 15.

$$\%Rem = 89,72 - 2,5 \text{ massa} - 0,370 \text{ tempo} - 27,5 \text{ conc. inicial} + 0,39 \text{ massa*tempo} + 45,4 \text{ massa*conc. inicial} + 1,10 \text{ tempo*conc. inicial} + 0,466 \text{ Pt Ct} \quad (18)$$

Com relação ao modelo, segundo a Tabela 16, o que mais se ajustou foi o modelo linear (valor de $p > 0,05$), conseguindo explicar 90,84% dos dados.

Na Figura 35 está apresentado o gráfico de probabilidade normal dos efeitos.

Figura 35 - Gráfico de probabilidade normal dos efeitos para %Rem



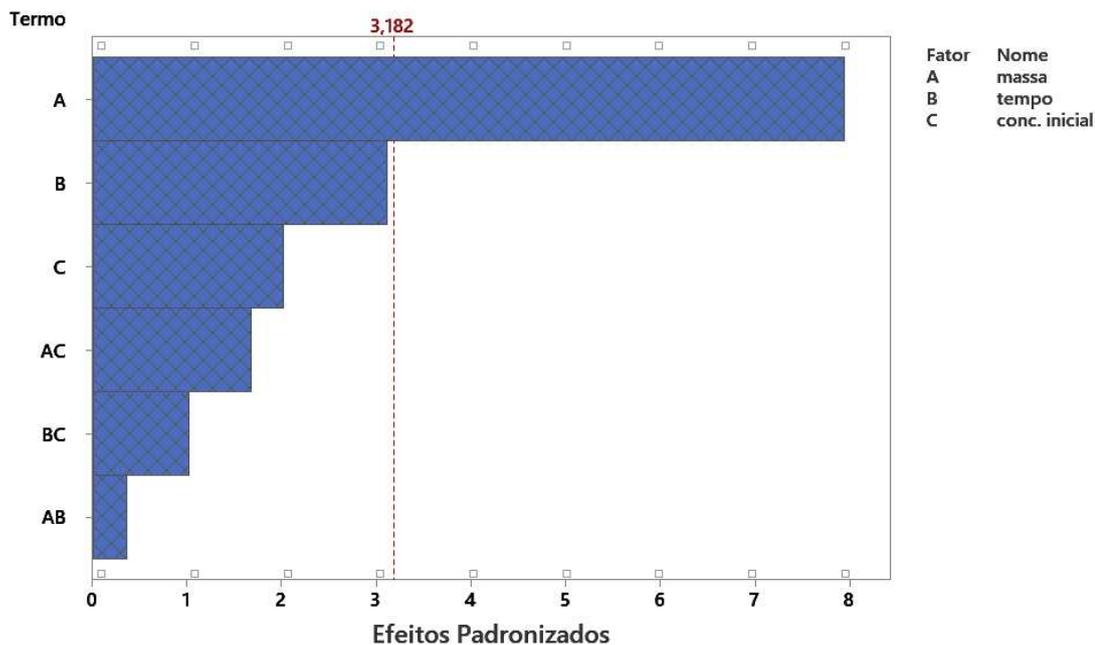
Fonte: Minitab

O gráfico de probabilidade normal dos efeitos mostra os efeitos padronizados em relação a linha de ajuste de distribuição. É possível observar que os efeitos que estão mais afastados de 0 são estatisticamente significativos ao nível de significância 0,05.

Nesse caso é possível observar que a massa denotada por A no gráfico é estatisticamente significativa no processo, além disso, também é possível analisar que pela direção do efeito, a massa exerce um efeito padronizado positivo do lado direito do gráfico.

Na Figura 36 está apresentado o gráfico de Pareto para os efeitos padronizados.

Figura 36- Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados

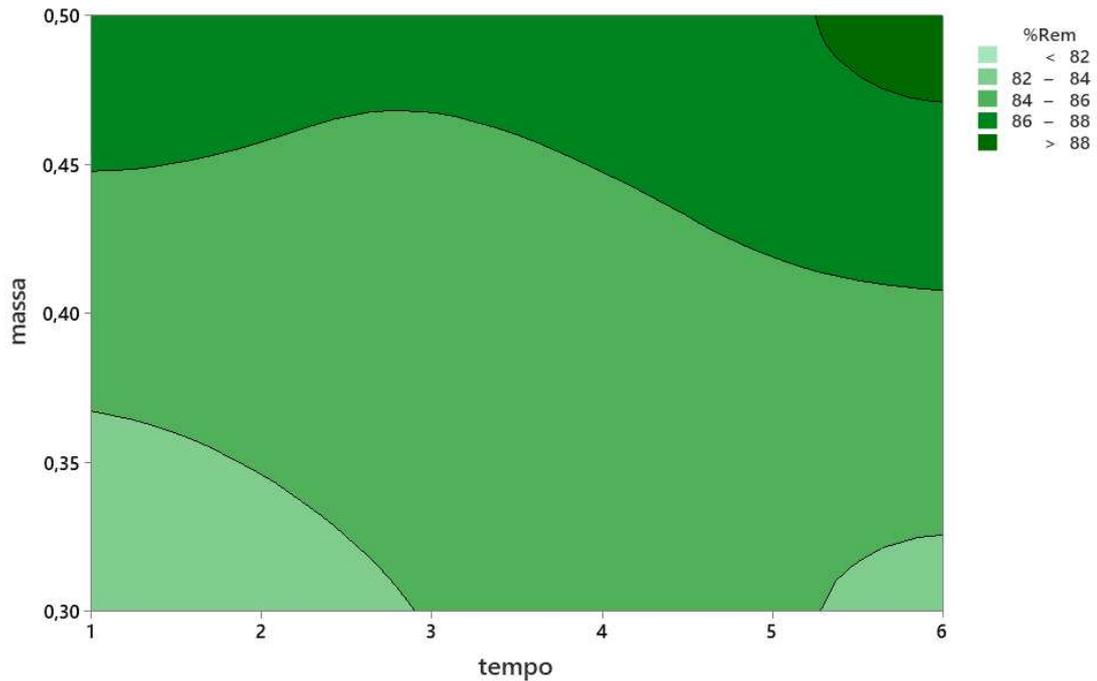


No gráfico da Figura 36 é possível observar os valores absolutos dos efeitos padronizados desde o maior efeito até o menor efeito, além da linha de referência para indicar que os efeitos são estatisticamente significativos.

Observando o gráfico para o modelo em questão, é possível observar que a única barra que cruza a linha de referência 3,182 é a barra da massa denotada por A. Esse resultado corrobora com os anteriores de que apenas a massa é uma variável significativa na resposta %Rem para o processo de remoção do fármaco Nistatina, utilizando a argila organofílica Cloisite 30B como adsorvente.

Na Figura 37 está apresentado o gráfico de contorno para a resposta %Rem, variando o tempo e a concentração inicial.

Figura 37 - Gráfico de Contorno - % de Remoção



Fonte: Minitab

A partir da Figura 37 é possível avaliar como os valores de resposta ajustados se relacionam a duas variáveis contínuas com base em uma equação do modelo, fornecendo uma visão bidimensional em que todos os pontos que têm a mesma resposta estão ligados para produzir linhas de contorno de respostas constantes. Dentro desta concepção foi possível observar que os melhores resultados estão localizados no lado superior direito, onde encontram-se porcentagens de remoção (%Rem) superiores a 88%.

4.5.2.2 Capacidade de adsorção (qeq)

Na Tabela 17 estão os efeitos do planejamento experimental 2^3 da porcentagem de remoção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina.

Tabela 17 - Efeitos do planejamento experimental 2^3 da capacidade de adsorção em função da massa de argila, tempo e concentração da Nistatina.

Fonte	GL	SQ	Contribuição	SQ(Aj.)	QM(Aj.)	Valor F	Valor-P
Modelo	7	0,000029	99,96%	0,000029	0,000004	1099,35	0,000
Linear	3	0,000028	97,83%	0,000028	0,000009	2510,56	0,000
Massa	1	0,000016	55,29%	0,000016	0,000016	4256,33	0,000
Tempo	1	0,000000	0,11%	0,000000	0,000000	8,33	0,063
Conc. Inicial	1	0,000012	42,44%	0,000012	0,000012	3267,00	0,000
Interações de 2 fatores	3	0,000000	1,61%	0,000000	0,000000	41,22	0,006
Massa*tempo	1	0,000000	0,00%	0,000000	0,000000	0,33	0,604
Massa*conc. Inicial	1	0,000000	1,56%	0,000000	0,000000	120,33	0,002
tempo*conc.inicial	1	0,000000	0,04%	0,000000	0,000000	3,00	0,182
Curvatura	1	0,000000	0,52%	0,000000	0,000000	40,09	0,008
Erro	3	0,000000	0,04%	0,000000	0,000000		
Falta de ajuste	1	0,000000	0,04%	0,000000	0,000000		
Erro Puro	2	0,000029	-0,00%	0,000000			
Total	10		10,00%				

Fonte: Própria autoria (2023).

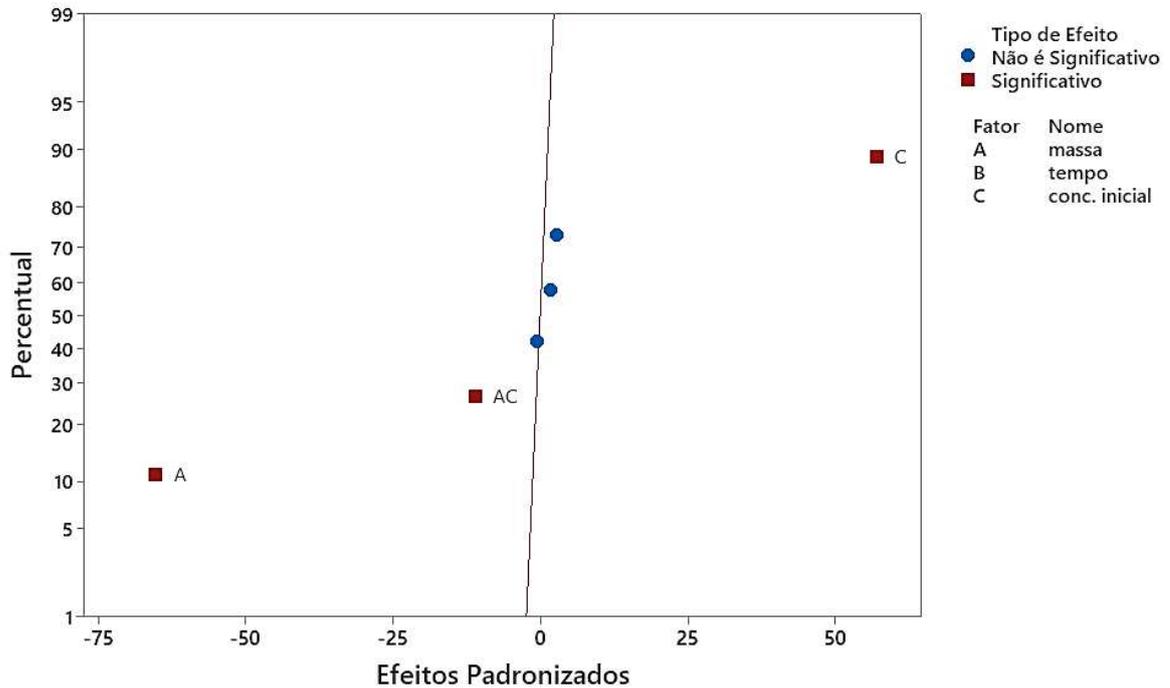
Os dados apresentados na Tabela 17 mostram efeito significativo ao nível de 5% de probabilidade para os fatores concentração inicial e tempo sobre a resposta capacidade de adsorção. Assim é válido afirmar que os fatores concentração inicial, massa de adsorvente e as interações entre eles influenciaram no resultado referente a capacidade de adsorção de Clorexidina.

A Equação 19 apresenta o modelo com os coeficientes dos fatores massa, tempo e concentração inicial e interação entre eles estatisticamente significativos obtidos pela regressão dos dados experimentais da Tabela 16.

$$\begin{aligned}
 q_{eq} = & 0,001080 - 0,00207 \text{ massa} - 0,000030 \text{ tempo} + 0,021350 \text{ conc. inicial} - 0,000050 \\
 & \text{massa*tempo} - 0,02375 \text{ massa*conc. inicial} + 0,000150 \text{ tempo*conc. inicial} - 0,000262 \\
 & Pt Ct
 \end{aligned}
 \tag{19}$$

Com relação ao modelo, segundo a Tabela 17, o que mais se ajustou foi o modelo linear (valor de $p > 0,05$), conseguindo explicar 97,83% dos dados. Na Figura 38 está apresentado o gráfico de probabilidade normal dos efeitos.

Figura 38 - Gráfico de probabilidade normal para os efeitos padronizados



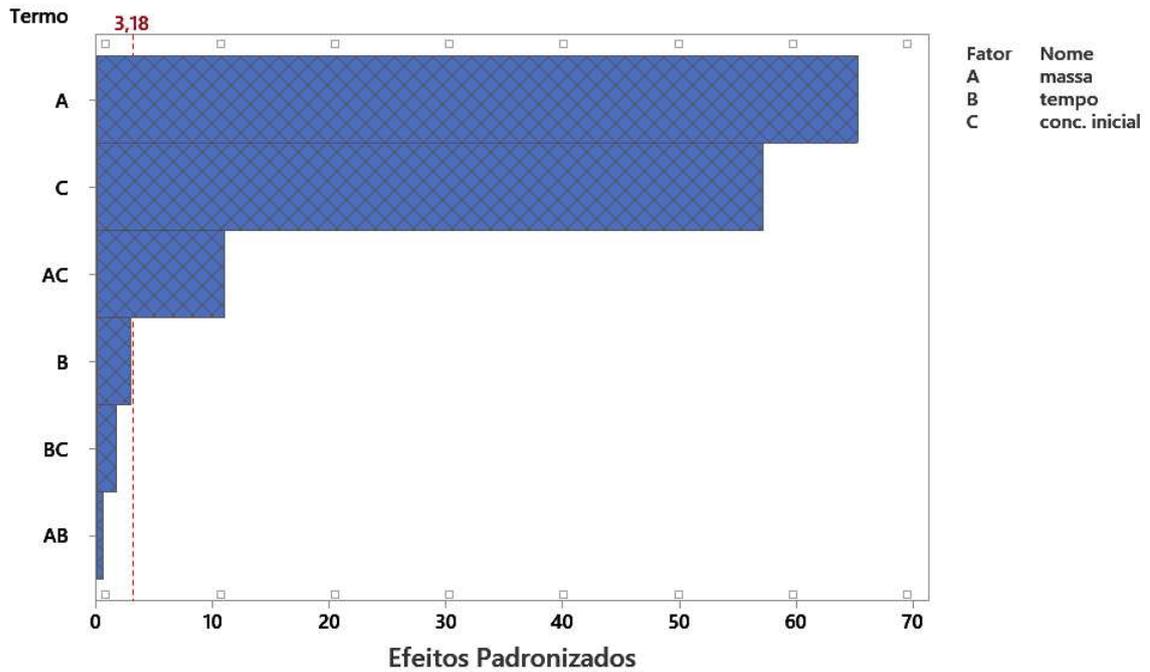
Fonte: Minitab

O gráfico de probabilidade normal dos efeitos mostra os efeitos padronizados em relação a linha de ajuste de distribuição. É possível observar que os efeitos que estão mais afastados de 0 são estatisticamente significativos ao nível de significância 0,05.

Nesta análise, é evidente observar na Figura 38 que a massa (representado por A), a concentração inicial (indicada como C) e sua interação (AC) apresentam significância estatística no processo. Além disso, ao considerar a orientação dos efeitos, nota-se que a concentração inicial demonstra um impacto padronizado positivo na porção direita do gráfico, enquanto a massa exibe um efeito negativo na parte esquerda.

Na Figura 39 está apresentado o gráfico de Pareto para os efeitos padronizados.

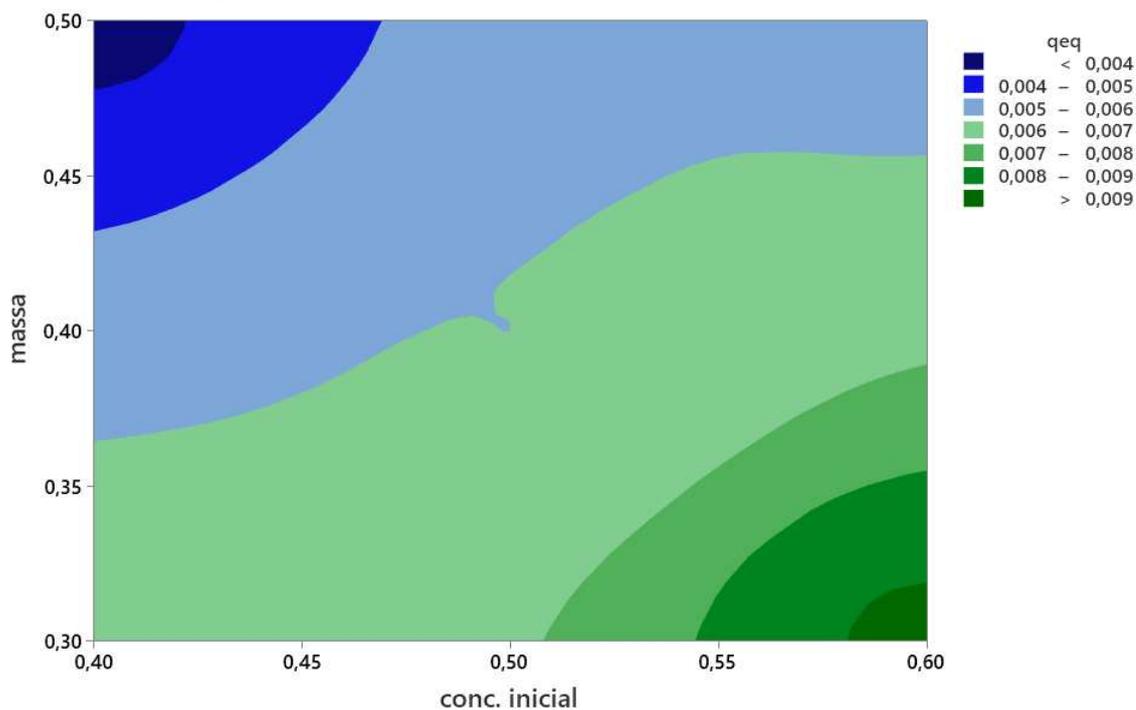
Figura 39 - Gráfico de Pareto para os efeitos padronizados



No gráfico da Figura 39 é possível observar os valores absolutos dos efeitos padronizados desde o maior efeito até o menor efeito, além da linha de referência para indicar que os efeitos são estatisticamente significativos.

Observando o gráfico para o modelo em questão, é possível observar que três barras cruzam a linha de referência 3,18, barra da massa denotada por A, a da concentração inicial denotada por C e a da interação entre eles denotada por AC. Esse resultado corrobora com os anteriores de que os três fatores são variáveis significativas na resposta capacidade de adsorção para o processo de remoção do fármaco Nistatina, utilizando a argila organofílica Cloisite 30B como adsorvente.

Na Figura 40 está apresentado o gráfico de contorno para a resposta q_{eq} variando a temperatura e a concentração inicial.

Figura 40 - Gráfico de Contorno - capacidade de adsorção q_{eq} 

Fonte: Minitab

Conforme mencionado anteriormente, o gráfico de contorno oferece a capacidade de examinar como os valores ajustados da resposta se relacionam entre duas variáveis contínuas, com base na equação do modelo.

Sob essa abordagem analisando a Figura 40, tornou-se evidente que os resultados mais favoráveis estão situados na região inferior direita. Nessa área, observa-se capacidades de adsorção superiores a 0,0090 mmol/g.

4.6 CINÉTICA DE ADSORÇÃO

A investigação da cinética de adsorção pode oferecer informações valiosas sobre o principal mecanismo que governa a transferência de massa durante o processo de adsorção. Nesse cenário, a literatura tem apresentado diversos modelos cinéticos. Nesse estudo serão analisados dois modelos entre os principais citados pela literatura a cinética de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem.

Após otimizada as condições do experimento através do planejamento experimental, foram utilizadas as condições ótimas de pH e concentração inicial para avaliar o comportamento cinético da adsorção de Clorexidina e Nistatina pela Cloisite

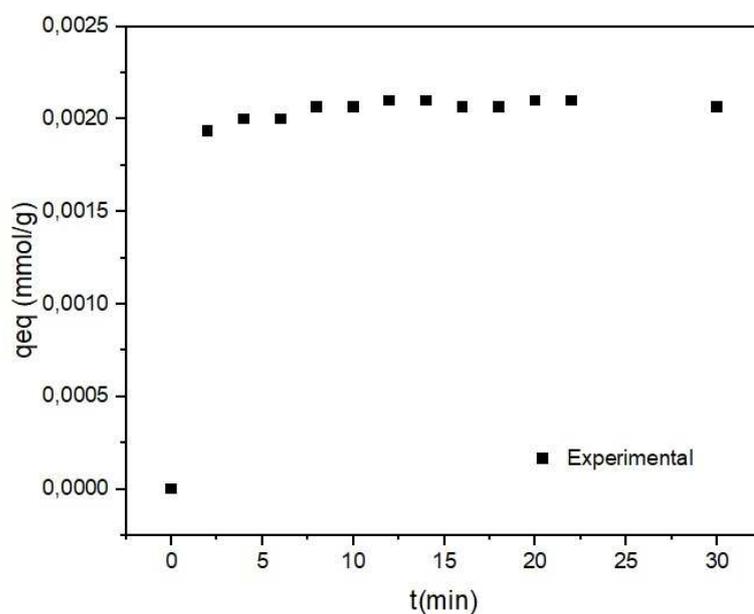
30B; sendo elas: pH 7,0; concentração de $0,06 \text{ mmol.L}^{-1}$ e massa da Cloisite 30B (1,5 g).

4.6.1 Cinética Clorexidina

Para analisar o mecanismo cinético que controla o processo de adsorção, a partir da análise dos dados experimentais, foram testados os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem em suas formas lineares.

Na Figura 41, está apresentada a cinética de adsorção para a Clorexidina pela argila Cloisite 30B

Figura 41 – Cinética de adsorção da Clorexidina em Cloisite 30B



Pode-se observar a existência de duas fases: uma inicial com uma adsorção extremamente rápida (2 min), a qual contribui para a capacidade total de adsorção seguida por uma fase de adsorção mais lenta até a estabilização da capacidade de adsorção, quando o equilíbrio é atingido (5 min).

Na tabela 18, apresenta-se os resultados da porcentagem de remoção encontrada de cada tempo.

Tabela 18 - Resultados da porcentagem de remoção da cinética de adsorção de Clorexidina pela Cloisite 30B

t (min)	%Remo
0	0,00
2	89,23
4	92,31
6	92,31
8	95,38
10	95,38
12	96,92
14	96,92
16	95,38
18	95,38
20	96,92
22	96,92
30	96,92

Fonte: Própria autoria (2023).

Na Tabela 18, fica evidente que o processo de adsorção acontece de forma extremamente rápida. Em 8 minutos, é possível alcançar uma remoção de 95,38% da Clorexidina, e esse índice mantém-se praticamente constante ao longo da cinética, apresentando uma flutuação de menos de 2% até o encerramento do período, sem observar mudanças significativas adiante.

Nas Figuras 42 e 43 estão apresentadas as modelagens cinéticas dos dados experimentais utilizando-se os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem para o fármaco Clorexidina.

Figura 42 - Ajuste não-linear: pseudo-primeira

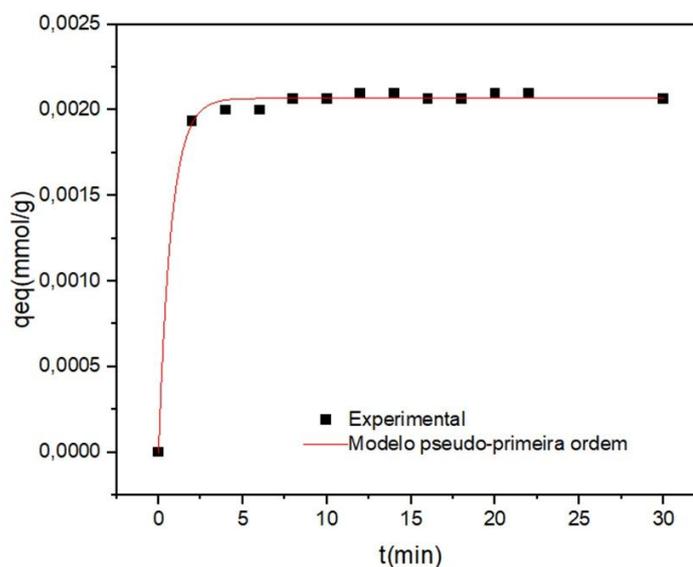
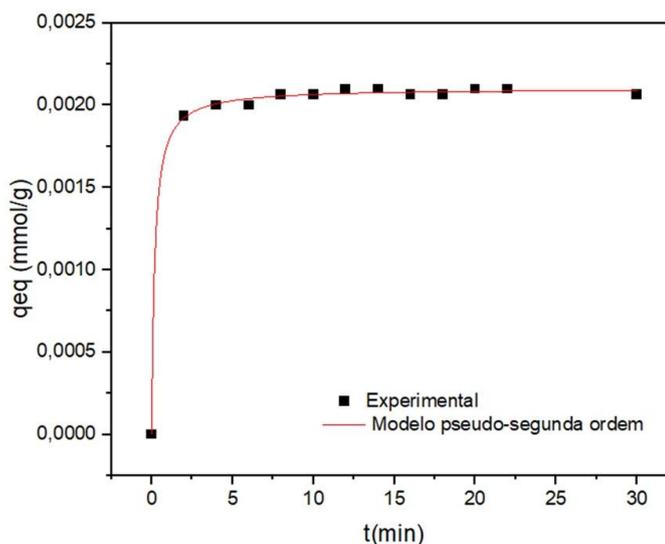


Figura 43 - Ajuste não-linear: pseudo-segunda ordem



Ambos os modelos propostos para analisar a cinética de adsorção demonstraram um ajuste satisfatório aos dados experimentais. A qualidade desse ajuste é comprovada pela concordância no padrão entre a curva experimental e a curva ajustada, assim como pela obtenção de um coeficiente de determinação de valor elevado, conforme indicado a seguir.

A Tabela 19 estão apresentados os parâmetros obtidos para os ajustes cinéticos para Cloisite 30B.

Tabela 19 - Parâmetros obtidos para os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem para ensaios cinéticos

Pseudo-primeira ordem		
Qeq	mmol g ⁻¹	0,00207±1,01254E-
k ₁	g mmol ⁻¹ min ⁻¹	1,32978±0,12005
R ²		0,9966
Pseudo-segunda ordem		
Qeq	mmol g ⁻¹	0,0021±8,94663E-6
k ₂	g mmol ⁻¹ min ⁻¹	2514,93365±360,53558
R ²		0,9987

Fonte: Própria autoria (2023).

Avaliando-se os valores dos coeficientes de determinação, R², apresentados na Tabela 19, tem-se que o modelo de melhor ajuste aos dados experimentais apesar da pequena diferença entre os valores, é o de pseudo-segunda ordem. Este modelo sugere que há partilha ou troca de elétrons entre adsorvato e adsorvente, logo há compartilhamento de elétrons entre o contaminante emergente Clorexidina com os

sítios de adsorção da argila Cloisite 30B. Streit et al., 2021, em seu estudo da adsorção dos fármacos PCM, ibuprofeno e cetoprofeno, afirmam que o modelo pseudo-segunda ordem é adequado para representar a adsorção de fármacos.

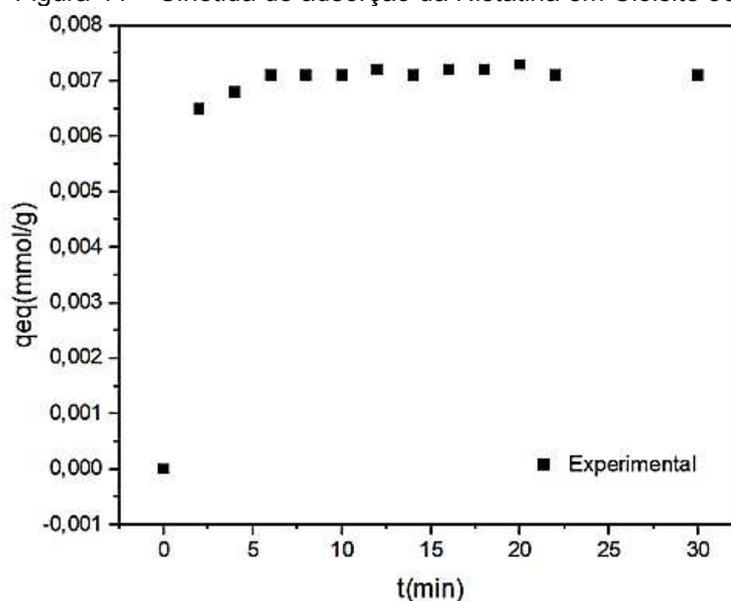
Os estudos cinéticos revelaram que o modelo de pseudo-segunda ordem forneceu os melhores ajustes dos dados experimentais, consequentemente, confirmando que o controle do mecanismo depende da quantidade da espécie química adsorvida na superfície do adsorvente e a quantidade adsorvida no estado de equilíbrio (Ho e Mckay, 1998).

4.6.2 Cinética Nistatina

Para analisar o mecanismo cinético que controla o processo de adsorção, a partir da análise dos dados experimentais, foram testados os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem em suas formas lineares.

Na Figura 44, está apresentada a cinética de adsorção para a Nistatina pela argila Cloisite 30B

Figura 44 – Cinética de adsorção da Nistatina em Cloisite 30B



De maneira similar à cinética observada para o fármaco Clorexidina, é possível identificar a presença de duas fases distintas: uma fase inicial caracterizada por uma adsorção rápida, que contribui para a capacidade total de adsorção; e uma fase

subsequente de adsorção mais gradual, culminando na estabilização da capacidade de adsorção quando o estado de equilíbrio é alcançado.

Na tabela 20, apresenta-se o resultado da quantidade adsorvida no tempo em minutos, assim como a porcentagem de remoção encontrada de cada tempo.

Tabela 20 - Resultados porcentagem de remoção da cinética de adsorção de Nistatina pela Cloisite 30B

t (min)	%Remo
0	0,00
2	84,42
4	88,31
6	92,21
8	92,21
10	92,21
12	93,51
14	92,21
16	93,51
18	93,51
20	94,81
22	92,21
30	92,21

Fonte: Própria autoria (2023).

Na Tabela 20 fica evidente que o processo de adsorção acontece de forma extremamente ágil. Em apenas 6 minutos, é possível alcançar uma remoção de 92,21 % da Nistatina, e esse índice mantém-se praticamente constante ao longo da cinética, apresentando um aumento de no máximo 2,74 % até o encerramento do processo chegando em sua porcentagem máxima nos 20 minutos, sem observar mudanças significativas adiante.

Nas Figuras 45 e 46 estão apresentadas as modelagens cinéticas dos dados experimentais utilizando-se o modelo de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem para o fármaco Nistatina.

Figura 45 - Ajuste não-linear pseudo-primeira ordem

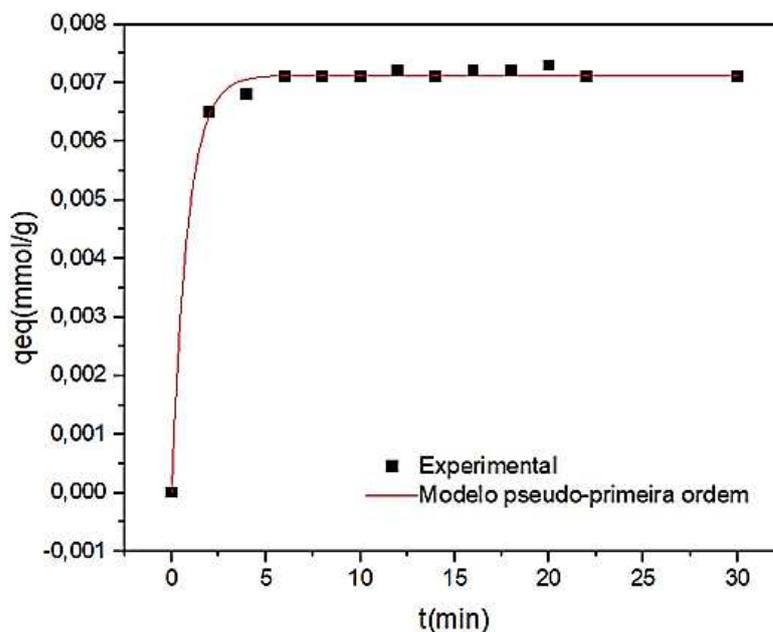
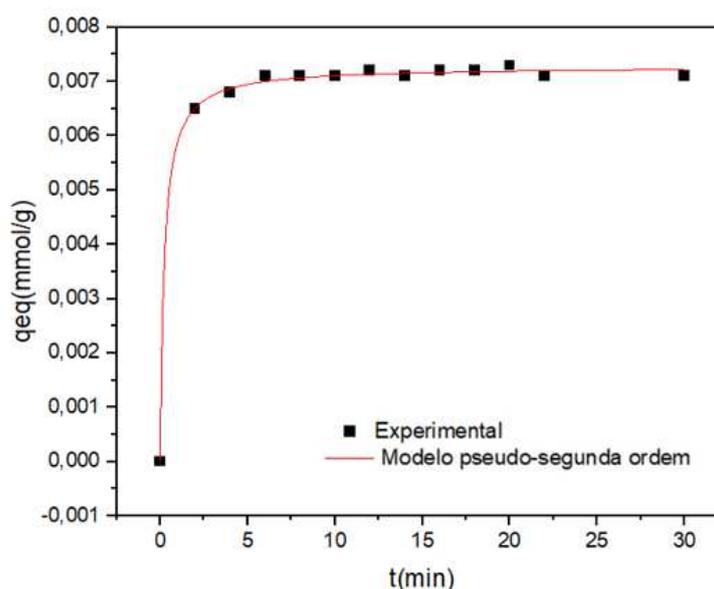


Figura 46 - Ajuste não-linear de pseudo-segunda ordem



Os dois modelos propostos para analisar a cinética de adsorção demonstraram uma adequada conformidade com os dados experimentais. Isso é evidenciado pela semelhança no comportamento entre as curvas experimental e ajustada, bem como pela obtenção de um coeficiente de regressão com um valor substancial, conforme detalhado abaixo.

Na Tabela 21 estão apresentados os parâmetros obtidos para os ajustes cinéticos para a Cloisite 30B.

Tabela 21 - Parâmetros obtidos para os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem nos ensaios para Nistatina

Pseudo-primeira ordem		
q _{eq}	mmol g ⁻¹	0,00713±3,22993E-5
k ₁	g mmol ⁻¹ min ⁻¹	1,17472±0,08056
R ²		0,99716
Pseudo-segunda ordem		
q _{eq}	mmol g ⁻¹	0,00727±3,243E-5
k ₁	g mmol ⁻¹ min ⁻¹	586,16983 ±73,13101
R ²		0,99859

Fonte: Própria autoria (2023).

A utilidade dos modelos cinéticos é determinada mediante uma análise gráfica e a avaliação criteriosa dos dados. Isso é feito por meio do exame do coeficiente de correlação da reta, representado por R², o qual é desejável que se aproxime do valor 1 para indicar que o ajuste dos dados a um determinado modelo é satisfatório. Ao examinar os coeficientes de determinação (R²) apresentados na Tabela 16 torna-se evidente que o modelo que oferece a melhor adaptação aos dados experimentais, apesar da discreta discrepância nos valores, é o de pseudo-segunda ordem. O q_{eq} calculado, apresentam uma boa concordância com os valores de q_{eq} experimental

Este modelo implica que ocorre transferência ou compartilhamento de elétrons entre o adsorvato e o adsorvente, sugerindo a presença de interações eletrônicas entre o contaminante emergente Nistatina e os sítios de adsorção presentes na argila Cloisite 30B

A análise cinética revelou o modelo de pseudo-segunda ordem apresentou o ajuste mais adequado aos dados experimentais, corroborando a conclusão de que o controle do mecanismo depende da quantidade da espécie química adsorvida na superfície do adsorvente e a quantidade adsorvida no estado de equilíbrio (Ho e Mckay, 1998).

4.7 ISOTERMAS DE ADSORÇÃO

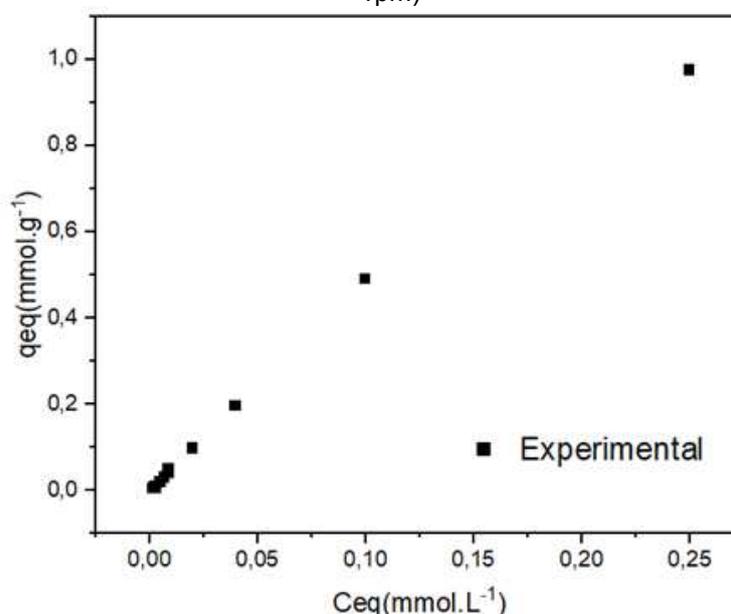
O estudo das isotermas foi realizado otimizando as condições dos experimentos previamente realizados. Foram utilizadas as condições ótimas de pH e tempo, variando as concentrações de 0,004; 0,005; 0,006; 0,1; 0,2; 0,3;0,4; 0,5; 1 e 2 mmol.L⁻¹. A partir dos resultados experimentais, os parâmetros das isotermas foram determinados usando os modelos de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-

Peterson, com o propósito de avaliar se a isoterma experimental segue o comportamento descrito por um desses modelos.

4.7.1 Isotermas Clorexidina

A avaliação do comportamento do processo de adsorção utilizando a argila Cloisite 30B variando a concentração do fármaco Clorexidina foi possível através das curvas de isotermas. A Figura 47 apresenta as curvas obtidas para o equilíbrio de adsorção da Cloisite 30B.

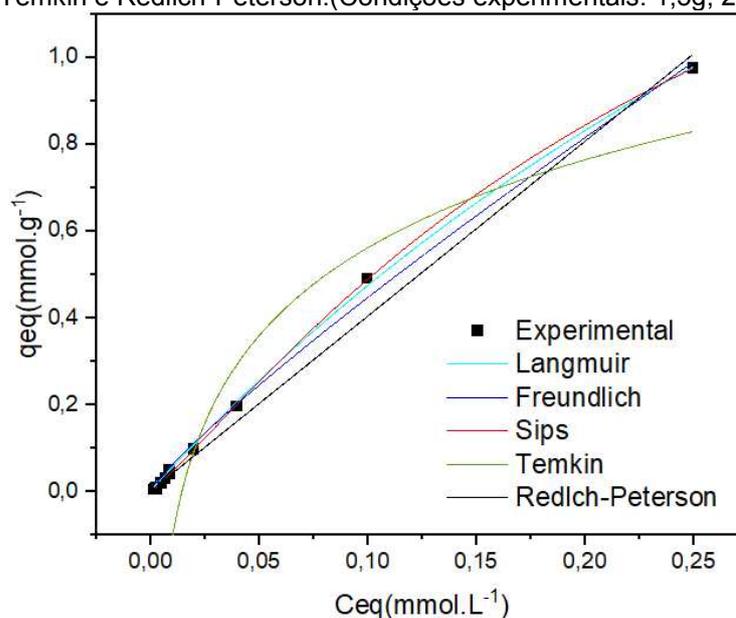
Figura 47 – Isoterma de adsorção da Clorexidina. (Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)



A forma da curva para a isoterma descrita na Figura 47, de acordo com a classificação de Giles (1960) pode ser considerada isoterma do tipo L1, caracterizada pela concavidade para baixo devido a diminuição da disponibilidade de sítios ativos. Neste caso, existe uma alta afinidade entre o adsorvente pelo soluto a baixas concentrações, indicando que ocorre a diminuição da disponibilidade dos sítios de adsorção com o aumento da concentração da solução (Coco, 2021).

Os resultados obtidos foram ajustados aos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson estão descritos na Figura 48.

Figura 48 - Isoterma de adsorção da Clorexidina e ajuste dos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson. (Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)



Após os ajustes foi possível obter os parâmetros para as equações dos modelos. Os parâmetros da equação nas formas não lineares foram ajustados usando ajuste não linear de curve no OriginPro, versão 8.0 ® (OriginLab Corporation, Northampton MA, EUA), e são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 - Parâmetros obtidos para as equações não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson para Clorexidina

Langmuir			Temkin		
Q _{max}	mmol g ⁻¹	3,37639±0,302	a	67,82135 ± 1,68847	
k _L	L.mmol ⁻¹	1,63157±0,19409	b	0,29287 ± 0,00351	
R _L		0,153638	R ²	0,87467	
R ²		0,99888	Redlich-Peterson		
Freundlich			K _R	L.g ⁻¹	4,02909 ± 0,02647
k _F	mmol g ⁻¹	3,29545 ± 0,16524	a	L mg ⁻¹	11,12609 ± 0
n		1,15173 ± 0,03799	β		221,85496 ± 0
R ²		0,99578	R ²		0,76302

Sips		
Q _{max}	mmol.g ⁻¹	2,09267± 0,11935
K _s	(L. mg ⁻¹) ^γ	4,29257±0,59559
γ		1,14914±0,02571
R ²		0,99977

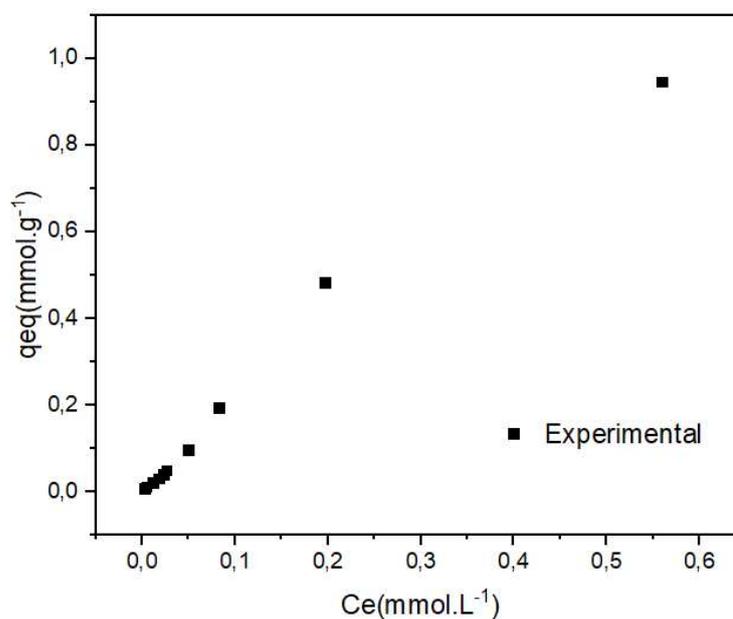
Os valores das constantes de adsorção bem como a sobreposição das curvas mostram que o modelo de Sips se ajusta melhor aos dados experimentais obtidos para a adsorção da Clorexidina utilizando a Cloisite 30B como adsorvente. Esse fato pode ser evidenciado observando que o valor do coeficiente de correlação, R² (0,99977) para o modelo de Sips foi o que mais se aproximou de 1.

Os valores de $n > 1$ e RL ($0 < RL < 1$) indicaram que o processo de adsorção foi favorável para a faixa de concentração estudada, permitindo prever que o processo é capaz de extrair quantidades relativamente altas mesmo em baixos níveis de concentração de adsorvato no fluido, confirmando a efetividade do adsorvente Cloisite 30B na remoção da Clorexidina. Além disso, para esse modelo admiti-se que a adsorção ocorre em monocamadas e que cada sítio ativo pode adsorver apenas uma molécula (Ruthven, 1984).

4.7.2 Isotermas Nistatina

A avaliação do comportamento do processo de adsorção utilizando a argila Cloisite 30B variando a concentração do fármaco Nistatina foi possível através de curvas de isotermas. As isotermas para o processo estão demonstradas no gráfico apresentado na Figura 49.

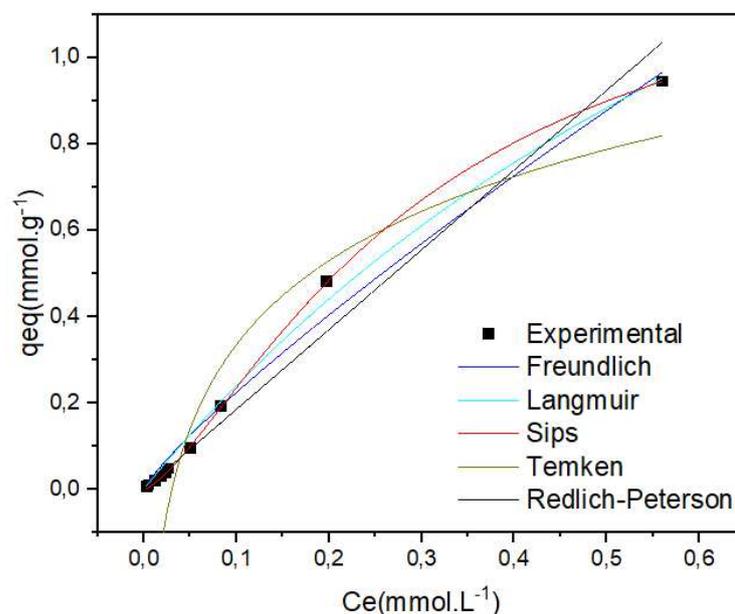
Figura 49 - Isoterma de adsorção da Nistatina. (Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)



Avaliando as curvas formadas pelos dados experimentais para Nistatina, é possível perceber que de acordo com a classificação de Giles (1960) podem ser consideradas isotermas do tipo L1, caracterizada pela concavidade para baixo devido a diminuição da disponibilidade de sítios ativos. Neste caso, existe uma alta afinidade entre o adsorvente pelo soluto a baixas concentrações, indicando que ocorre a diminuição da disponibilidade dos sítios de adsorção com o aumento da concentração da solução (Coco, 2021).

Os resultados obtidos foram ajustados aos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson estão descritos na Figura 50.

Figura 50 - Isotherma de adsorção da Nistatina e ajuste dos modelos não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson.(Condições experimentais: 1,5g, 25°C; pH=6; 200 rpm)



Após os ajustes foi possível obter os parâmetros para as equações dos modelos. Os parâmetros da equação nas formas não lineares foram ajustados usando ajuste não linear de curve no OriginPro, versão 8.0 ® (OriginLab Corporation, Northampton MA, EUA), e são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23 - Parâmetros obtidos para as equações não lineares de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson para Nistatina

Langmuir			Temkin		
Q _{max}	mmol g ⁻¹	2,67842±0,41118	a	32,88855 ± 0,82087	
k _L	L.mmol ⁻¹	0,98415 ±0,21599	b	0,28107 ± 0,00326	
R _L		0,27503	R ²	0,88164	
R ²		0,99371			
Freundlich			Redlich-Peterson		
k _F	mmol g ⁻¹	1,57867 ±0,08084	K _R	L.g ⁻¹	1,84834 ± 0,01393
n		1,17966±0,06632	a	L mg ⁻¹	2,62108 ± 0
R ²		0,98633	β		175,86003 ± 0
			R ²		0,69382
Sips					
Q _{max}	mmol.g-1	1,32957 ± 0,02427			
K _s	(L.mg ⁻¹) ^γ	5,5604 ± 0,39789			
γ		1,41343 ± 0,02294			
R ²		0,99985			

Os valores das constantes de adsorção mostram que o modelo Sips se ajusta muito bem aos dados experimentais obtidos para a adsorção da Nistatina utilizando a

Cloisite 30B. Esse fato pode ser evidenciado observando que o valor do coeficiente de correlação, R^2 (0,99985) para o modelo de Sips foi o que mais se aproximou de 1.

A isoterma de Sips faz a combinação das isotermas de Langmuir e de Freundlich onde, em baixas concentrações de adsorvato, o modelo se reduz efetivamente a uma isoterma de Freundlich, já em altas concentrações prevê uma capacidade de sorção em monocamada característica da isoterma de Langmuir (El-Naas; Al-Zuhair; Alhaija, 2010).

Os valores de $n > 1$ e RL ($0 < RL < 1$) indicaram que o processo de adsorção foi favorável para a faixa de concentração estudada, permitindo prever que o processo é capaz de extrair quantidades relativamente altas mesmo em baixos níveis de concentração de adsorvato no fluido, confirmando a efetividade do adsorvente Cloisite 30B na remoção da Nistatina.

4.8 COMPARAÇÃO DE RESULTADOS

A fim de comparar o desempenho da Cloisite 30B com estudos recentes, a Tabela 24 resume as propriedades de alguns adsorventes na remoção de fármacos.

Tabela 24 - Comparação do desempenho de adsorventes aplicados na remoção de fármacos.

Adsorvente	Cloisite 30B	ZIF-8
fármaco	Clorexidina	Clorexidina
Condições	Sistema batelada T = 25	Sistema batelada T = 25
Experimentais	°C, VA = 200 rpm	°C, VA = 200 rpm
% Rem	95,77	85,37
qeq (mmol/g)	0,0055	1,8576
Referência	Este trabalho	SILVA, 2022

Fonte: Própria autoria (2023).

A argila organofílica comercial Cloisite 30B apresenta desempenho competitivo, especialmente na remoção de Clorexidina, sugerindo que a argila organofílica comercial Cloisite 30B pode ser eficaz para o tratamento de água da indústria farmacêutica não apenas devido ao seu desempenho de adsorção, mas também devido a disponibilidade abundante, excelentes propriedades de adsorção, natureza não tóxica, grande potencial para troca iônica e devido ao seu baixo custo.

O valor de mercado atual encontrado para 500 g de argila organofílica comercial Cloisite 30B é de R\$ 750,00 enquanto o valor para 500 g do nanoadsorvente ZIF-8 é de R\$ 39.598,00.

Ao comparar os resultados de remoção da Clorexidina utilizando a argila organofílica comercial Cloisite 30B e o nanoadsorvente ZIF-8 da literatura (SILVA, 20022), evidencia-se valor superior de remoção (95,77 %), demonstrando que além de apresentar menor custo, também apresenta maior eficiência no processo de remoção do fármaco Clorexidina.

5. CONCLUSÃO

Após a realização dos experimentos, o estudo e a discussão dos resultados, foi possível chegar as seguintes conclusões para este trabalho:

- Com base na análise tecnológica explorada neste estudo, foi possível concluir que as publicações de patentes relacionadas ao tema remoção de fármacos de efluentes através do processo de adsorção se mostra crescente. Também foi possível concluir que a maior porcentagem de patentes publicadas é realizada por instituições e as empresas privadas ainda ficam atrás nas publicações. Concluiu-se através da análise que o país com maior número de publicações de patentes relacionadas ao tema é a China, seguido da Coréia do Sul e dos Estados Unidos, ficando o Brasil em 16° lugar com 4 publicações sobre o tema. Ao investigar as patentes divulgadas no período de 2003 a 2023, fica evidente que essa é uma esfera considerada de suma importância e estratégica.
- Foi comprovado por meio da técnica de caracterização do adsorvente Difração de Raios X que a argila Cloisite 30B faz parte do grupo das esmectitas. O valor para o espaçamento basal (d_{001}) de 1,773 nm está de acordo com os valores encontrados na literatura.
- Após adsorção da Clorexidina e Nistatina não houveram modificações, comprovado pela técnica de difração de raios X e evidenciado pelos valores do espaçamento basal de 1,855 nm tanto para o sistema (Cloisite 30B+Clorexidina) quanto para o sistema (Cloisite 30B+Nistatina).
- Os dados de FTIR confirmam bandas próprias da montmorilonita e bandas das camadas octaédricas. Além disso também existem bandas que mostram claramente a presença do cátion orgânico nas bentonitas sendo evidenciadas como bentonita organofílica.
- Analisando a influência do pH no processo de adsorção, foi possível verificar que os resultados para a resposta %Rem de Clorexidina entre o pH 4 e o pH11 foram constantes, sendo iguais a 96,67%. Para Nistatina os resultados para %Rem foram constantes e iguais a 98,18% entre o pH 3 e o pH 11. Desta forma, verificou-se que não houve diferença significativa entre os percentuais de remoção de Clorexidina para os diferentes valores de pH testados.

- Os efeitos dos parâmetros como tempo, massa e concentração inicial no processo de adsorção de fármacos foram estudados. O melhor resultado de remoção para Clorexidina foi obtido com uma porcentagem de remoção de 95,77 %. Para Nistatina, foi possível constatar que o maior valor para a porcentagem de remoção da Nistatina, 88,63 %.
- Conclui-se que a cinética ocorreu nos tempos iniciais do processo e revelou-se rápida cinética de adsorção. Modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem foram ajustados aos dados experimentais. Para os dois sistemas (argila Cloisite 30B+Clorexidina) e (argila Cloisite 30B+Nistatina) o modelo de pseudo-segunda ordem foi melhor ajustado.
- No estudo do equilíbrio, foram ajustados os modelos de Langmuir, Freundlich, Sips, Temkin e Redlich-Peterson aos dados experimentais de adsorção de fármacos (Clorexidina e Nistatina). O modelo de Sips foi o que melhor se ajustou.
- Por fim conclui-se que o material utilizado neste trabalho (argila organofílica comercial Cloisite 30B) possui características intrínsecas que o tornam um notável adsorvente para ser aplicado no tratamento de contaminantes farmacêuticos contidos em efluentes industriais.

5.1 PERSPECTIVAS

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho, têm-se como sugestões para trabalhos futuros:

- Realizar ciclos de regeneração e reciclabilidade para investigar quantas vezes a argila organofílica comercial poderá ser utilizada;
- Realizar uma análise de custo energético do processo de adsorção de fármacos;
- Realizar um estudo de viabilidade econômica do processo de adsorção de fármacos;
- Realizar um estudo para o escalonamento do processo (partir da escala de laboratório para escala piloto).

REFERÊNCIAS

- A.B. ALBADARIN, M.N. COLLINS, M. NAUSHAD, S. SHIRAZIAN, G. WALKER, C. M angwandi. Activated lignin-chitosan extruded blends for efficient adsorption of methylene blue. **Chemical. Engineering Journal**,v.307, pp. 264-272, 2017.
- A.K. F. SOUSA; G. E. L. JUNIOR; W. K. G. SEVERO; J. V. N. SILVA; A. S. BARBOSA; M. G. F. RODRIGUES. Avaliação do pH na remoção do corante azul 5G utilizando a argila chocobofe ativada acidamente. 11° Encontro brasileiro sobre adsorção, 2016.
- AHMED, M. B. et al. Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: Progress and challenges. **Science of The Total Environment**, v. 532, p. 112–126, 2015.
- AKSU, Z.; TUNC, O. D. Application of biosorption for penicillin G removal: Comparison with activated carbon. **Process Biochemistry**, v. 40, n. 2, p. 831–847, 2005.
- ALLEN, S. J.; GAN, Q.; MATTHEWS, R.; JOHNSON, P. A. Comparison of Optimised Isotherm Models for Basic Dye Adsorption by Kudzu. **Bioresource Technology**, v. 88, p. 143-152, 2003.
- ALLEN, S.J.; MCKAY, G.; PORTER, J.F. Adsorption isotherm models for basic dye adsorption by peat in single and binary component systems. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 280, p.322–333, 2004
- ALVARENGA, L. S. V.; NICOLETTI, M. A. Descarte Doméstico de Medicamentos e algumas considerações sobre o Impacto Ambiental. **Revista Saúde**, v. 4, n. 3, p. 34-39, 2010.
- ANTONELLI. R, MALPASS, G. R. P, SILVA, M. G. C., VIEIRA, M. G. A. Adsorption of ciprofloxacin onto thermally modified bentonite clay: Experimental design, characterization, and adsorbent regeneration, **Journal of Environmental Chemical Engineering**, V.8, p.6, 2020.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2010. Brasília: Anvisa, 2011.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2017. Brasília: Anvisa, 2018.
- ASFARAM, A., et al. Ultrasound-assisted binary adsorption of dyes onto Mn@ CuS/ZnS-NC-AC as a novel adsorbent: Application of chemometrics for optimization and modeling. **Jornal of Industrial Engineering Chemical**. 54, 377-388, 2017.
- BEDDIAR, L.; SAHNOUNE, F.; HERAIZ, M.; REDAOUI, D. Phase transformation and sintering of Algeria clay powder. **Acta Physica Polonica**, v. 131, p. 566–568, 2017.
- BENREDOUANE, S.; BERRAMA, T.; DOUFENE, N. Strategy of screening and optimization of process parameters using experimental design: application to

Amoxicillin elimination by adsorption on activated carbon. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 155, p. 128–137, 2016.

BERGAYA, F.; LAGALY, G. General introduction: clays, clay minerals, and clay science, **Development. Clay Science**. 1 (2006) 1–18.

BERTHOMIEU, C.; HIENERWADEL, R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. **Photosynth. Res.**, [S. l.], v. 101, n. 2-3, p. 157-170, 2009

BEZERRA, D. P.; OLIVEIRA, R. S.; VIEIRA, R. S.; CAVALCANTE Jr., C. L.; AZEVEDO, D. C. S. **Adsorption**, v.17, 235-246, 2011.

BHADRA, B. N. e JHUNG, S. H. A remarkable adsorbent for removal of contaminants of emerging concern from water: Porous carbon derived from metal azolate framework-6. **Journal of Hazardous Materials** 340, 179–188, 2017.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores Endócrinos No Meio Ambiente: Efeitos E Conseqüências. **Química. Nova**, v. 30, n.3, p. 651-666, 2007.

BILAL, M. et al. Emerging contaminants of high concern and their enzyme-assisted biodegradation – **A review. Environment International**, v. 124, p. 336-353, 2019.

BONACORSI, C.; DEVIENNE, K.F.; RADDI, M.S.G. Citotoxicidade in vitro de soluções de digluconato de clorexidina preparadas em farmácias de manipulação. **Revista Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 1, p. 125-132, 2000.

BORA, M., GANGULI, J. N., DUTTA, D. K., **Thermochim. Acta** 346 (2000) 169.

BORGES, A.J.da S. ADSORÇÃO DE ZINCO E COBALTO EM UM LATOSSOLO DOS TABULEIROS COSTEIROS DO RECÔNCAVO BAIANO. Orientador: Prof. Dr. Geraldo da Silva Vilas Boas. 2011. 120 f. Tese (Doutor em Geologia) - Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, 2011.

BOUND, J. P.; VOULVOULIS, N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. London: Centre for Environmental Policy, Imperial College London, 2005.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Resolução n. 430 – 2011. Brasília: CONAMA/MMA, 2011. 9 p.

BRITISH pharmaceutical codex 1973. London: Pharmaceutical Press, 1973. p.98.

BUENO, M. J. M. et al. Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: Two years pilot survey monitoring. **Environmental Pollution**, v. 164, p. 267–273, 2012.

BURNS, E. E. et al. Temporal and spatial variation in pharmaceutical concentrations in an urban river system. **Water Research**, v. 137, p. 72-85, 2018.

C. HARTIG, M. ERNST, M. JEKEL, Membrane filtration of two sulphonamides in tertiary effluents and subsequent adsorption on activated carbon, **Water Research**. V.35, p. 3998–4003, 2001.

CABAN, M. et al. Determination of pharmaceutical residues in drinking water in Poland using a new SPE-GC-MS(SIM) method based on Speedisk extraction disks and DIMETRIS derivatization. **Science of the Total Environment**, v. 538, p. 402–411, 2015.

CAGLAR, B; AFSIN, B; TABAK, A; EREN, E. Characterization of the cationexchanged bentonites by XRPD, ATR, DTA/TG analyses and BET measurement. **B. Chemical Engineering Journal**, v. 149, p. 242–248, 2009.

CHAYID, M. A.; AHMED, M. J. Amoxicillin adsorption on microwave prepared activated carbon from *Arundo donax* Linn: Isotherms, kinetics, and thermodynamics studies. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 3, n. 3, p. 1592–1601, 2015.

CHIAVELLI, H. G. R.; TORRECILHAS, A. R.; SELLA, M. R.; CARDOSO, M. A. P.; MARTIN, D. R. Remoção de fármacos por adsorção em carvão ativado granular e pulverizado em águas de abastecimento. IX Congresso Brasileiro de Engenharia de Produção, PR, 2019.

CHINA INAUGURA PRIMEIRA PLANTA DE TRATAMENTO DE EFLUENTES POR RADIAÇÃO. Tratamento de água, 2017. Disponível em: <https://tratamentodeagua.com.br/china-inaugura-primeira-planta-de-tratamento-de-efluentes-por-radiacao/>. Acesso em: 01 de Agosto de 2023.

CHINA PLANEJA SE TORNAR O MAIOR MERCADO DE TECNOLOGIA DE ÁGUA DO MUNDO. TRATAMENTO DE ÁGUA, 2022. Disponível em: <https://tratamentodeagua.com.br/china-planeja-se-tornar-o-maior-mercado-de-tecnologia-de-agua-do-mundo/>. Acesso em: 01 de Agosto de 2023

CHRISTENSEN V, PAULY D. Changes in models of aquatic ecosystems approaching carrying capacity. *Ecol Appl* 8(sp1):S104–S109

CHRISTENSEN, F. M. Pharmaceuticals in the environment - a human risk Regulatory toxicology and pharmacology, v. 28, p. 212-221, 1998.

CIOLA, R. Fundamentos da catálise. São Paulo: Moderna, Editora da Universidade de São Paulo, 1981.

CLAUDINO, A. **Preparação de carvão ativado a partir de turfa e sua utilização na remoção de poluentes**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2003.

COCO, N. M. **Análise experimental e numérica da remoção dos herbicidas ácido diclorofenoxiacético (2,4 d) e atrazina de efluentes líquidos**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2021.

COELHO, A. C. V.; SOUSA SANTOS, P.; Argilas especiais: Argilas quimicamente ativadas – Uma Revisão. *Química nova*, v. 30, p. 1282-1294, 2007.

COLNAGO, L. A. Desvendando os mistérios da vida molecular. *Ciência Hoje*, São Paulo, v. 13, p. 24-29, 1991

CRUZ-OLIVARES, J. et al. Modeling of lead (II) biosorption by residue of allspice in a fixed-bed column. **Chemical Engineering Journal**, v. 228, p. 21–27, 2013.

DE ANDRADE, J.R.; OLIVEIRA, M.F.; DA SILVA, M.G.C.; VIEIRA, M.G.A., Adsorption of pharmaceuticals from water and wastewater using nonconventional low-cost materials: a review, **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 57, p. 3103–3127, 2018.

DE FALANI, S Y A et al. A utilização da prospecção tecnológica no processo de desenvolvimento de produtos: uma revisão sistemática da literatura. IN: VIII CONBREPPO: Congresso Brasileiro de Engenharia de Produção: as Engenharias e a Indústria 4.0. / Adriano Mesquita Soares et al. (Org.). Ponta Grossa: APREPRO, 2019. p. 142.

DEBLONDE, T.; COSSU-LEGUILLE, C.; HARTEMANN, P. Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, p. 442– 448, 2011

DOMINGUES, V. M. F. **Utilização de um produto natural (cortiça) como adsorvente de pesticidas piretróides em águas**. 2005. 224 f. Dissertação (Mestrado em controle de qualidade) - Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Porto. 2005.

DURAN-JIMENEZ et al., Adsorption of dyes with different molecular properties on activated carbons prepared from lignocellulosic wastes by Taguchi method. **Microporous and Mesoporous Materials**, 99, p. 99-107, 2014.

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L. J. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. The feasibility of using combined TiO₂ photocatalysis-SBR process for antibiotic wastewater treatment. **Desalination**, v. 272, n. 1–3, p. 218–224, 2011.

EL-NAAS, M. H.; AL-ZUHAIR, S.; ALHAIJA, M. A. Removal of phenol from petroleum refinery wastewater through adsorption on date-pit activated carbon. **Chemical Engineering Journal**, v. 162, n. 3, p. 997–1005, 1 set. 2010.

ERRAIS, E.; DUPLAY, J.; DARRAGI, F.; RABET, I.; AUBERT, A.; HUBER, F.; MORVAN, G. Efficient anionic dye adsorption on natural untreated clay: Kinetic study and thermodynamic parameters. **Desalination** v. 275 p. 74–81, 2011.

EUROPEAN pharmacopoeia. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2005. v. 2, p.1258-1259.

FARIAS, N. C. ; BUFFON, M. M; CINI, R. In vitro da ação antifúngica do digluconato de clorhexidina e nistatina no controle do crescimento de candida albican. **Visão Acadêmica**, v. 4, n. 2, p. 83-88, 2003.

FEBRIANTO, J. et al. Equilibrium and kinetic studies in adsorption of heavy metals using biosorbent: A summary of recent studies. **Journal of Hazardous Materials**, v. 162, p. 616-645, 2009.

FENT, K, WESTON A. A., CAMINADA, D. Erratum to "Ecotoxicology of human pharmaceuticals". **Aquatic Toxicology**, 76, p. 122–159, 2006.

FIRAT, A. K.; WOON, W. L.; MADNICK, S. Technological Forecasting – A Review. CISL 2008-15. GROSSMAN, D.S. Putting technology on the road. **Research-Technology Management**, v.47, n.2, p.41-46. 2004.

FOO, K.Y.; HAMEED, B.H. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chemical Engineering Journal**, v. 156, n. 1, p. 2-10, 2010.

FORATO, L. A.; BERNARDES FILHO, R.; COLNAGO, L. A. Protein Structure in KBr Pellets by Infrared Spectroscopy. *Anal. Biochem.*, New York, v. 259, p. 136-141, 1998a.

FOUST, A. S. et al. *Princípios das Operações Unitárias*. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos, 1982.

FREUNDLICH, H. M. Over the adsorption in solution. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 57, p. 385-470, 1906.

GABARRÓN, S. et al. Evaluation of emerging contaminants in a drinking water treatment plant using electrodialysis reversal technology. **Journal of Hazardous Materials**, v. 309, p. 192–201, 2016.

GANESAN, S. et al. Absolute removal of ciprofloxacin and its degraded byproducts in aqueous solution using an efficient electrochemical oxidation process coupled with adsorption treatment technique. **Journal of Environmental Management**, v. 245, p. 409–417, 2019.

GARCÍA-MATEOS, F. J. et al. Removal of paracetamol on biomass-derived activated carbon: Modeling the fixed bed breakthrough curves using batch adsorption experiments. **Chemical Engineering Journal**, v. 279, p. 18–30, 2015.

GAUTAM R.; SAKLANI, A., JACHAK, SM. Indian medicinal plants as a source of antimycobacterial agents. *Jzthnopharmacol*, v. 110(2), p. 200-34, 2007.

GHISELLI, G. et al. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química nova**, v. 30, p. 695-706, 2007.

GILES, C. H. et al. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. **Journal of the Chemical Society**, v. 846, p. 3973–3993, 1960.

GINEBREDA, A. et al. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). **Environment International**, v. 36, p. 153–162, 2010.

GODFREY, E.; WOESSNER, W. W.; BENOTTI, M. J. Pharmaceuticals in OnSite Sewage Effluent and Ground Water, Western Montana. **Groundwater**, v. 45, p. 263–271, 2007.

GOLPE, M.C., CASTRO, G., RAMIL, M. *et al.* Chlorhexidine residues in sludge from municipal wastewater treatment plants: **Analytical and Bioanalytical Chemistry Research**, v. 414, p. 6571–6580, 2022.

GOMIDE, R. Operações Unitárias. São Paulo: Edição do autor, 1980.

GROESCHKE, J. *et al.* Stability of amphotericin B and nystatin in antifungal mouthrinses containing sodium hydrogen carbonate. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, p. 362-366, 2006.

GUGGENHEIM, S.; MARTIN, R. Definition of clay and clay mineral: joint report of the AIPEA nomenclature and CMS nomenclature committees. **Clay Clay Minerals**, v. 43 p. 255–256, 1995.

HAJJAJI, M.; EL ARFAOUI, H. Adsorption of methylene blue and zinc ions on raw and acid-activated bentonite from Morocco. **Applied Clay Science**, v. 46, p. 418–421, 2009.

HALLING-SORENSEN, B. *et al.* Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals substance in the environment - A review. **Chemosphere**, v. 36, p. 357–393, 1998.

HAMDAOUI, O.; NAFFRECHOUX, E. Modeling of adsorption isotherms of phenol and chlorophenols onto granular activated carbon. Part I. Two-parameter models and equations allowing determination of thermodynamic parameters. **Journal of hazardous materials**, v. 147, n. 1–2, p. 381–94, 2007.

HASENCLEVER, L. *et al.* Diagnóstico e papel dos laboratórios públicos na capacitação tecnológica e atividades de P&D da indústria farmacêutica brasileira. In: BUSS, P. M.; CARVALHEIRO, J. R.; CASAS, C. P. R. (Orgs.). Medicamentos no Brasil: inovação e acesso. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 199-231.

HAZEN E. L., BROWN, R. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science*, v. 112, n. 2911, p. 423, 1950.

HIGNITE, C.; AZARNOFF, D.L. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. **Life Sciences**, v. 20, n. 2, p. 337-341, 1977.

HO, Y.S.; MCKAY, G. Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by wood. **Process Safety and Environmental Protection**, v.76, p.183-191, 1998.

HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. **Water Research**, v. 45, p. 1432–1442, 2011.

HU, Q. *et al.* Adsorption study for removal of basic red dye using bentonite. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 45, p. 733–738, 2006.

IEDI, INSTITUTO DE ESTUDOS PARA O DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. Uma comparação entre a agenda de inovação da China e do Brasil, p-1, 2011.

INTERFARMA – ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. Guia Interfarma 2019. São Paulo: Interfarma, 2019.

JARDIM, N. S.; CONSONI, A. J.; AZEVEDO, R. D.; A'ALMEIDA, M. L. O.; VILHENA, A. Gerenciamento integrado do lixo municipal. Lixo municipal: manual de gerenciamento integrado, v. 2, p. 3-25, 2000.

JIMENEZ, R. S.; BOSCO, S. M.; CARVALHO, W. A. Remoção de metais pesados de efluentes aquosos pela zeólita natural escolcita – influência da temperatura e do pH na adsorção em sistemas monoelementares. **Química nova**, v. 27, p. 734-738, 2004.

JUNG, C. et al. Removal of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in water using carbon nanotubes: A review. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 27, p. 1-11, 2015.

KÜMMERER, K.; HENNINGER, A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 9, p. 1203-1214, 2003.

K.G. BHATTACHARYYA, S.S. GUPTA, Adsorption of a few heavy metals on natural and modified kaolinite and montmorillonite: a review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 140, p. 114–131, 2008.

KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A.J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. **Water Research**, v. 43, p. 363–380, 2009.

KONIG, Tom N.; SHULAMI, S.; RYTWO, G. Brine wastewater pretreatment using clay minerals and organoclays as flocculants. **Applied Clay Science**, v. 67-68, p. 119-124, 2012.

KOZAK, M., DOMKA, L., **Journal of Physics and Chemistry of Solids** v.65, p. 441, 2003.

KÜMMERER, K.; ALEXY, R.; HUTTIG, J.; SCHOLL, A. Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. **Water Research**, v. 38, p. 2111-2116, 2004.

LEE, S.M.; TIWARI, D. Organo and inorgano-organo-modified clays in the remediation of aqueous solutions: An overview. **Applied Clay Science**, v. 59-60, p. 84-102, 2012.

LEITE, I. F.; RAPOSO, C. M. O.; SILVA, S. M. L. Caracterização estrutural de argilas bentoníticas nacional e importada: antes e após o processo de organofilização para utilização como nanocargas. **Cerâmica**, v. 54, n. 331, 2008.

- LIU, Y.; LIU, Y. JR. Biosorption isotherms, kinetics and thermodynamics. *Separation and Purification Technology*, v. 21, p. 229-242, 2008
- LUCIETTO, G. M; MACHION, P. D. Avaliação do potencial do processo fenton na degradação de clorexidina presente em soluções aquosas. **Revista Educação**. v. 9, n.1(ESP), 2015.
- LUCKHAM, P.F.; ROSSI, S. The colloidal and rheological properties of bentonite suspensions, *Adv. Colloid Interface Sci.* 82 (1999) 43–92.
- LUO, Y. et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**, v. 473–474, p. 619–641, 2014.
- M. SIRAIT, N. BUKIT, N. SIREGAR, Preparation and Characterization of Natural Bentonite in to Nanoparticles by Co-precipitation Method, in: AIP Conference Proceedings 1801, AIP Publishing, p. 020006, 2017.
- MADEJOVÁ, J., JANEK, M., KOMADEL, P., HERBERT, H. J., MOOG, H. C., **Applied Clay Science**, v. 20, p. 255, 2002.
- MADEJOVÁ, J. FTIR Techniques in Clay Mineral Studies. *Vibration. Spectroscopy*, 31 (2003) 1.
- MANTSCH, H. H.; CHAPMAN, D. *Infrared Spectroscopy of Biomolecules*. New York: John Wiley & Sons, 1995.
- MARQUES, S.C.R. et al., Pharmaceuticals removal by activated carbons: Role of morphology on cyclic thermal regeneration. **Chemical Engineering Journal**, v. 321, p. 233-244, 2017.
- MARTINDALE. *The Complete Drug Reference*. 32. ed. Londres: Pharmaceutical Press, p. 386, 1999.
- MARTINDALE: *the complete drug reference*. 35th. ed. London: Pharmaceutical Press, p.1472-1475, 2007.
- MARTÍNEZ BUENO, M. J. et al. Pilot survey of chemical contaminants from industrial and human activities in river waters of Spain. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 90, n. 3–6, p. 321–343, 2010.
- MCCABE, W.L.; SMITH, J.C E HARRIOT, P. *Units operations of chemical engineering*. 5ª ed. Ed. McGraw Hill, p. 810-821,1993.
- MELO, J. *Desenvolvimento E Estudo Do Comportamento Reológico E Desempenho Mecânico De Concretos Asfálticos Modificados Com Nanocompósitos*. [s.l: s.n.].
- MENDIOROZ ,S., PAJARES, J. A., BENITO, J., PESQUERA , C., GONZÁLES, F., BLANCO, C., **Langmuir** 3 (1987) 676.

MENEZES, R. R.; SOUTO, P.M.; SANTANA, L.N.L.; NEVES, G.A.; KIMINAMI, R.H.G.A.; FERREIRA, H.C. Argilas Bentoníticas de Cubati. **Cerâmica**, v. 55, p.163-169, 2009.

MICHEL, G. W. Analytical profiles of drug substances, 1. ed. New Jersey: **Academic Press**, V.6, 1972.

MILLER, G. T. Ciência Ambiental. São Paulo: Thomson Learning, 2007,

MIMURA, A. M. S. et al. Aplicação da casca de arroz na adsorção dos íons Cu^{2+} , Al^{3+} , Ni^{2+} e Zn^{2+} . *Química Nova*, São Paulo, v. 33, n. 6, p.1279-1284, mar. 2010.

MONTAGNER, C. C. et al. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, v. 40, p. 1094-1110, 2017..

MOTA, M. F. **Síntese de argilas organofílicas com diferentes sais orgânicos**. 2010, 74p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química – Meio Ambiente) - Universidade Federal de Campina Grande, UFCG/PB, Paraíba.

MRR Rodríguez. **Síntese, caracterização físico-química e uso de nanopartículas de óxido de zinco para a remoção de alguns metais de águas contaminadas**. Mestrado Inovação Tecnológica e Biofarmacêutica) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2022.

MULROY A. Monitoring and analysis of water and wastes. **Water Environment Technology**, Alexandria, v. 13, n. 2 p. 32-36, 2001.

MURRAY, H. H.; Applied Clay Mineralogy. Developments in **Clay Science**, 1ª Ed., 2006.

NASUHOGLU, D.; RODAYAN, A.; BERK, D.; YARGEAU, V. Removal of the antibiotic levofloxacin (LEVO) in water by ozonation and TiO_2 photocatalysis. **Chemical Engineering Journal**, 189-190, 41-48, 2012.

NAYAK, P.S.; SINGH, B. Instrumental characterization of clay by XRF, XRD and FTIR, **Bulletin Materials Science**, v. 30, p. 235–238, 2007.

NAZARI, G.; ABOLGHASEMI, H.; ESMAIELI, M. Batch adsorption of cephalixin antibiotic from aqueous solution by walnut shell-based activated carbon. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 58, p. 357–365, 2016.

NYSTATIN: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00646> Acessado em: Julho de 2023.

OLIVEIRA, F. F.; MOURA, K. O.; COSTA, L. S.; VIDAL, C.B.; LOIOLA, A.R.; NASCIMENTO, R.F. Reactive Adsorption of Parabens on Synthesized Micro- and Mesoporous Silica from Coal Fly Ash: pH Effect on the Modification Process. **ACS Omega**, v. 5, p. 3346-3357, 2020.

DE OLIVEIRA, Heloísa Maria. **Síntese Sustentável da ZIF-8 a Partir de Licor-Mãe Reciclado e Aplicação na Adsorção do Fármaco Clorexidina**. 2022. 51p. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2022.

ÓRFÃO, J.J.M. et al. Adsorption of a reactive dye on chemically modified activated carbons Influence of pH. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 296, p. 480-489, 2006.

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R., BRANCIFORTI, M. C. & BRETAS, R. S. - BRAZ. J. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 29, p.751-762, 2012.

PARK, Y.; AYOKO, G. A.; FROST, R. L.; Application of organoclays for the adsorption of recalcitrant organic molecules from aqueous media. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 354, p. 292-305, 2011.

PATRÍCIO, A. C. L, SEM, XRF, XRD, Nitrogen Adsorption, Foster's Swelling and Capacity Adsorption Characterization of Cloisite 30 B. **Materials Science Forum**, v. 727-728, p.1581-1595, 2012.

PELÁEZ-CID, A. A.; VELÁZQUEZ-UGALDE, I.; HERRERAGONZÁLEZ, A. M.; GARCÍA-SERRANO, J. Textile dyes removal from aqueous solution using *Opuntia ficus-indica* fruit waste as adsorbent and its characterization. **Journal of Environmental Management**, v. 130, p. 90–97, 2013.

PEREIRA, C. D. S. et al. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment**, v. 548–549, p. 148–154, 2016.

POURETEDAL, H., SADEGH, N., Effective removal of amoxicillin, cephalexin, tetracycline and penicillin G from aqueous solutions using activated carbon nanoparticles prepared from vine wood. **Journal of Water Process Engineering**, v. 1, p. 64–73, 2014.

PUTRA, E.K. et al. Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: mechanisms, isotherms and kinetics. **Water Research**, v. 43, p. 2419-2430, 2009.

QUESADA, H. B. et al. Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative of removal by low-cost adsorbents: A review. **Chemosphere**, v. 222, p. 766- 780, 2019.

R. MACKENZIE, The classification and nomenclature of clay minerals. *Clay Minerals Bulletin*, v. 4, 52–66, 1959.

RAVAL, N.P.; SHAH, P.U.; SHAH, N.K. Adsorptive removal of nickel (II) ions from aqueous environment: A review. **Journal of Environmental Management**, v.179, p.1-20, 2016.

REDLICH, O.; PETERSON, D. L. A Useful Adsorption Isotherm. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 63, n. 6, p. 1024–1024, 1959.

REICHERT, G. et al. Emerging contaminants and antibiotic resistance in the different environmental matrices of Latin America. **Environmental Pollution**, v. 255, 13 p., 2019

REYNEL-AVILA, H. E. et al. Assessment of naproxen adsorption on bone char in aqueous solutions using batch and fixed-bed processes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 209, p. 187–195, 2015.

RIGOBELLO, S. E. **Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água**. 2012. 259 p. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

RIVERA-UTRILLA, J. et al. Activated carbon modifications to enhance its water treatment applications. An overview. **Journal of Hazardous Materials**, v. 187, n. 1–3, p. 1–23, 2011.

RIVERA-UTRILLA, J. et al. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. **Chemosphere**, v. 93, n. 7, p. 1268–1287, 2013.

ROSAL, A. R. et al. Removal of emerging pollutants in urban wastewater through biological treatment followed by ozonation. **Water research**, v. 44, p. 578–588, 2010.

ROYER, B.; CARDOSO, N. F.; LIMA, E. C.; VAGHETTI, J. C. P.; SIMON, N. M.; CALVETE, T. e VESES, R. C. Applications of Brazilian pine-fruit shell in natural and carbonized forms as adsorbents to removal of methylene blue from aqueous solutions—Kinetic and equilibrium study. **Journal of Hazardous Materials**, v. 164, 1213-1222, 2009.

RUTHVEN, Douglas. M. Principles of Adsorption & Adsorption Process. New York: John Wiley & Sons, 1984.

SABIO, E., GONZALEZ, E., GONZALEZ, J., GONZÁLEZ-GARCIA, C., RAMIRO, A., GANAN, J. Thermal regeneration of activated carbon saturated with p-nitrophenol. **Carbon**, v. 42 (11), p. 2285–2293, 2004.

SADAF, S.; BHATTI, H. N. Batch and fixed bed column studies for the removal of Indosol Yellow BG dye by peanut husk. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 45, p. 541–553, 2014.

SECTES/CEDEPLAR. Metodologia de Prospecção Tecnológica - Projeto Oportunidades ao Desenvolvimento sócio- Econômico e desafios da Ciência, Tecnologia e da Inovação em Minas Gerais. Belo Horizonte- MG: 2009.

SECTES/CEDEPLAR. Metodologia de Prospecção Tecnológica - Projeto Oportunidades ao Desenvolvimento sócio- Econômico e desafios da Ciência, Tecnologia e da Inovação em Minas Gerais. Belo Horizonte- MG: 2009.

SEKAR, M.; SAKTHI, V.; RENGARAJ, S. Kinetics and equilibrium adsorption study of lead (II) onto activated carbon prepared from coconut shell. **Colloid and Interface Science**, v. 279, p. 307-313, 2004.

SHAH, L.A. et al. Preparation and characterization of purified Na-activated bentonite from Karak (Pakistan) for pharmaceutical use. **Clay Minerals**, v. 48, p. 595–603, 2013.

SILVA, E.J.S.; GONÇALVES, R.G.; PONTES, F.S.C.; CELESTINO JR., A.F. Avaliação microbiológica da eficácia imediata de 04 agentes anti-sépticos utilizados na degermação das mãos. *Rev. Bras. Cir. Impl.*, v. 7, p. 20-27, 2000.
SINDUSFARMA – SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor. São Paulo: Sindusfarma, 2020.

SOUSA SILVA, Francisco Alex de. **Adsorção De Poluente Emergente Clorexidina Com Mofs: ZIF-8, ZIF-67 E Nanocompósito ZIF-8@ZIF-67**. 2022. 72p. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2022

SILVA, F. A. S. Synthesis of ZIF- 8@ZIF-67 core-shell and Removal of chlorhexidine. **Catalysis Research**, v. 2, n.1,2022.

SIPS, R. On the Structure of a Catalyst Surface. II. **The Journal of Chemical Physics**, v. 18, n. 5, p. 490–495, 1948.

SOTELO, J. L. et al. Analysis and modeling of fixed bed column operations on flumequine removal onto activated carbon: PH influence and desorption studies. **Chemical Engineering Journal**, v. 228, p. 102–113, 2013.

SOTELO, J. L. et al. Competitive adsorption studies of caffeine and diclofenac aqueous solutions by activated carbon. **Chemical Engineering Journal**, v. 240, p. 443–453, 2014.

SOUSA NETO, V. O. **Modificação química da casca do coco bruto (Cocos nucifera) para a remoção de Cu (II) e efluente sintético e industrial: estudo de isoterma de adsorção, cinética e coluna de leito fixo**. Tese (Doutorado em Saneamento Ambiental) – Universidade Federal do Ceará. 2012.

SOUZA SANTOS, P. Ciência e tecnologia de argilas. Ed. Edgard Blücher Ltda., v. 1, 2ª ed., p.408,1989.

STARLING, M. C. V. M. et al. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of Hazardous Materials**, v. 372, p. 17-36, 2019.

STREIT, A. F. M. et al. Adsorption of ibuprofen, ketoprofen, and paracetamol onto activated carbon prepared from effluent treatment plant sludge of the beverage industry, **Chemosphere**, Volume 262, 128322, 2021.

STUMPF, M. et al. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1–2, p. 135–141, 1999.

T HEBERER, H JÜRGENSEN, S JÜRGENSEN. Synthetic musks in the aquatic system of Berlin as an example for urban ecosystems G.G Rimkus (Ed.), *Synthetic Musk Fragrances in the Environment*, Springer, Heidelberg, 2002.

TAMON, H., SAITO, T., KISHIMURA, M., OKAZAKI, M., TOEI, R. Solvent regeneration of spent activated carbon in wastewater treatment. **Journal of chemical engineering of japan**, v. 23 (4), p. 426–432, 1990.

THE INDEX MERCK, 14 th ed. Whitehouse Station: Merck and CO., 2006, p. 6737

TOLEDO, T. V. et al. Remoção de cromo (VI) de soluções aquosas utilizando o compósito magnético calcinado hidrotalcita-óxido de ferro: estudo cinético e de equilíbrio termodinâmico. **Quimica Nova**, v. 36, p.419-425, 2012.

TRINDADE, M.; DIAS, M.; COROADO, J.; Rocha, F. Mineralogical transformations of calcareous rich clays with firing: a comparative study between calcite and dolomite rich clays from Algarve, Portugal. **Applied Clay Science**, v. 42, p. 345–355, 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 30 th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007.

USP DI 23: Drug information for the health care professional. – United States Pharmacopeia, 23rd ed. Greenwood Village, CO:MICRODEX Thonson Helthcare, 2003, p.786-788.

VALCÁRCEL, Y. et al. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. **Chemosphere**, v. 84, p. 1336–1348, 2011.

VARGAS, M. A. et al. Reestruturação na indústria farmacêutica mundial e seus impactos na dinâmica produtiva e inovativa do setor farmacêutico brasileiro. Anais do XV Encontro Nacional de Economia Política, São Luiz, 2010.

VIDAL, C. B. et al. BTEX removal from aqueous solutions by HDTMA-modified Y zeolite. **Journal of Environmental Management**, v. 112, p. 178-185, 2012

VIMONSES, V.; JIN, B.; CHOW, C. W. K.; SAINT, C. Enhancing removal efficiency of anionic dye by combination and calcination of clay materials and calcium hydroxide. **Journal of Hazardous Materials**, 171, p. 941-947, 2009.

VOLESKY, B. Detoxification of metal-bearing effluents: biosorption for the next century. **Hydrometallurgy**, v. 59, p. 203 -216, 2001.

WANG, C. C.; JUANG, L. C.; LEE, C. K.; HSU, T. C.; LEE, J. F.; CHAO, H. P. – The effects of exchanged cation, compression, heating and hydration on textural properties of bulk bentonite and its corresponding purified montmorillonite. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 280, p. 27-35, 2004.

WANG, Z. et al. Petroleum biomarker fingerprinting for oil spill characterization and source identification. In: Standard Handbook Oil Spill Environmental Forensics. Academic Press, p. 131-254, 2016.

WHO/UNICEF. Joint Monitoring Programme for Water Supply, Sanitation and Hygiene (JMP), 2017.

WILMAN A. Cabrera-Lafaurie, Félix R. Román, Arturo J. Hernández-Maldonado. Removal of salicylic acid and carbamazepine from aqueous solution with Y-zeolites modified with extraframework transition metal and surfactant cations: Equilibrium and fixed-bed adsorption. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 2, p.899-906, 2014.

WONG, K. T.; YOON, Y.; SNYDER, S. A.; JANG, M. Phenyl-functionalized magnetic palm-based powdered activated carbon for the effective removal of selected pharmaceutical and endocrine-disruptive compounds. **Chemosphere**, v. 152, p. 71-80, 2016.

XI, Y.; DING, Z.; HE, H.; FROST, R. L. Structure of organoclays – an x-ray diffraction and thermogravimetric analysis study. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 277, p. 116-120, 2004.

XI, Y.; DING, Z.; HE, H.; FROST, R. L.; Infrared spectroscopy of organoclays synthesized with the surfactant octadecyltrimethylammonium bromide. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 61, p. 515-525, 2005.

YAZIDI, A. et al. Monolayer and multilayer adsorption of pharmaceuticals on activated carbon: Application of advanced statistical physics models. *Journal of Molecular Liquids*, v. 283, p. 276-286, 2019.

YAGIELA, N. *Farmacologia e Terapêutica para Dentistas*. 3ª ed.; São Paulo. p. 447-498. 1999.

ZAMANY, A.; SAFAVI, K.; SPÅNGBERG, L. S. W. The effect of chlorhexidine as an endodontic disinfectant. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, p. 578-81, 2003. doi:10.1016/S1079-2104(03)00168-9.

ZEHNDER M. Root Canal **Journal Endod**, v. 32, p. 389-398, 2006.
doi:10.1016/j.joen.2005.09.014

ZUCCATO, E. et al. Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 179, n. 1–3, p. 1042–1048, 2010.

ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; FANELLI, R.; REITANO, G.; BAGNATI, R.; CHIABRANDO, C.; POMATI, F.; ROSSETTI, C.; CALAMARI, D. Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, occurrence, effects and control. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 13, n. 1, p. 15-21, 2006.