

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA
IGOR SANTOS SILVA

RECUPERAÇÃO DE ACETONITRILA PROVENIENTE DE ANÁLISES
LABORATORIAIS DE UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

FORMIGA-MG
2019

IGOR SANTOS SILVA

RECUPERAÇÃO DE ACETONITRILA PROVENIENTE DE ANÁLISES
LABORATORIAIS DE UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Engenharia Química do UNIFOR-
MG, como requisito parcial para a obtenção do
título de bacharel em Engenharia Química.
Orientador: Antônio J. dos Santos Júnior

FORMIGA-MG

2019

Igor Santos Silva

RECUPERAÇÃO DE ACETONITRILA PROVENIENTE DE ANÁLISES
LABORATORIAIS DE UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Engenharia Química do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Antônio José dos Santos Júnior

Prof. M.e. Antônio J. dos Santos Júnior

Orientador

Fernando César Silva Lage

Prof. M.e. Fernando César Silva Lage

UNIFOR-MG

Rodrigo Duarte Silva

Prof. Dr. Rodrigo Duarte Silva

UNIFOR-MG

Formiga, 04 de novembro de 2019

RESUMO

Atualmente os valores aplicados na área de pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica são os maiores mundialmente quando se é considerado indústria química, visto que o investimento é alto ao se tratar de reagentes e equipamentos. Diversas são as formas adotadas por empresas do ramo a fim de reduzir custos com o setor que é reconhecido por gerar custos a companhia até que seja desenvolvido algum produto e o mesmo comercializado. Outra preocupação no ramo da indústria química é o tratamento dos resíduos gerados, sejam eles líquidos, sólidos ou gasosos. Com a fiscalização crescente ao longo dos anos, tanto de instituições governamentais e não governamentais, as empresas se viram obrigadas a criar sistemas de gerenciamento e tratamento de seus resíduos que demandam investimentos e tempo. Visto que as empresas buscam alternativas para redução de custos no setor de pesquisa e desenvolvimento além do tratamento de seus resíduos, o presente trabalho tem como finalidade de aplicar uma metodologia de recuperação de acetonitrila, um solvente orgânico utilizado como fase móvel e diluente em análises de fármacos em geral através de destilação e secagem, com a finalidade de sua reutilização em uma indústria farmacêutica do Centro-Oeste de Minas Gerais. A metodologia aplicada foi obtida a partir de autores diversos de modo a obter um produto com maior grau de pureza, atendendo a necessidade que se tem ao se tratar de cromatografia.

Palavras-chaves: Recuperação. Acetonitrila. Solvente Orgânico.

ABSTRACT

Currently the values applied in the research and development area of the pharmaceutical industry are the highest worldwide when considering the chemical industry, as the investment is high in the case of reagents and equipment. There are several ways adopted by companies in the industry in order to reduce costs with the sector that is recognized for generating costs to the company until a product is developed and marketed. Another concern in the chemical industry is the treatment of waste generated, whether liquid, solid or gaseous. With increasing scrutiny over the years by both governmental and non-governmental institutions, companies have been forced to set up waste and waste management and waste management systems. Since companies are looking for cost reduction alternatives in the research and development sector beyond the treatment of their waste, the present work aims to apply a methodology for the recovery of acetonitrile, an organic solvent used as a mobile phase and diluent in analysis of waste. drugs in general through distillation and drying for reuse in a pharmaceutical industry in the Midwest of Minas Gerais. The applied methodology was obtained from different authors in order to obtain a product with a higher degree of purity, meeting the need for chromatography.

Keywords: Recovery. Acetonitrile. Organic solvent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cromatografia em papel	16
Figura 2 – Arraste das moléculas	17
Figura 3 –Aparato utilizado por Tswed	18
Figura 4–Técnica de cromatografia em papel	18
Figura 5 – Esquema de um cromatógrafo líquido.....	20
Figura 6 – Esquema de um cromatógrafo gasoso.....	21
Figura 7 – Sistema de destilação simples	28
Figura 8 – Sistema de destilação fracionada.....	30
Figura 9 – Barrilete de descarte.....	31
Figura 10 – Coluna de destilação.....	32
Figura 11 – Interior da coluna utilizada.....	33
Figura 12 – Handy Step.....	33
Figura 13 – Cromatógrafo gasoso.....	35
Figura 14 – Cromatógrafo líquido.....	35
Figura 15 – Colunas Cromatograficas.....	36
Figura 16 – Tratamento das amostras.....	36
Figura 17 – Filtragem das amostras.....	37
Figura 18 – Padrão 1 Replica 1.....	39
Figura 19 – Padrão 1 Replica 2.....	39
Figura 20 – Padrão 1 Replica 3.....	40
Figura 21 – Padrão 1 Replica 4.....	40
Figura 22 – Padrão 1 Replica 5.....	41
Figura 23 –Amostra 2.....	43
Figura 24 –Amostra 1.....	44
Figura 25 – Padrão 1 Replica 1.....	45
Figura 26 – Padrão 1 Replica 2.....	45
Figura 27 – Padrão 1 Replica 3.....	46
Figura 28 – Padrão 1 Replica 4.....	46
Figura 29 – Padrão 1 Replica 4.....	47
Figura 30 – Amostra 1.....	50
Figura 31 – Amostra 2.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	22
Tabela 2	22
Tabela 3	24
Tabela 4	25
Tabela 5	26
Tabela 6	27
Tabela 7	29
Tabela 8	41
Tabela 9	42
Tabela 10	44
Tabela 11	47
Tabela 12	48
Tabela 12	50

Lista de Quadros

Quadro 1	22
Quadro 2	26
Quadro 3	27

Lista de Gráficos

Gráfico 1	43
Gráfico 2	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CL: Cromatografia Líquida

CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência

DPR: Desvio padrão relativo

ETE: Estação de tratamento de efluentes

FE: Fase estacionaria

FM: Fase móvel

GC: Cromatografia gasosa

CG: Cromatografia gasosa

GLPC: Cromatografia de partição gás-líquido

HPA: Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

IFA: Insumo farmaceutico ativo

POE: Poluentes orgânicos emergentes

TLC: Cromatografia de camada fina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1 OBJETIVOS	14
1.1 Objetivo geral.....	14
1.2 Objetivos específicos.....	14
2 JUSTIFICATIVA	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Características e histórico da cromatografia	16
3.1.1. Cromatografia em papel	17
3.1.2. Cromatografia líquida de alta eficiência	19
3.1.3. Cromatografia Gasosa	20
3.2 Impactos ambientais causados por solventes	21
3.3 Indústria Farmacêutica.....	25
3.4 Classes de Solventes Residuais	26
3.5 Destilação.....	29
3.6 Reaproveitamento de Solventes.....	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Amostragem	31
4.2 Instrumentação	32
4.2.1. Coluna de Destilação Fracionada.....	33
4.2.2. Handy Step.....	34
4.2.3. Cromatógrafo Gasoso	35
4.2.4. Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência	35
4.2.5. Colunas Cromatográficas	36
4.3 Preparo das amostras e padrão	37
4.3.1. Diluição das Amostras e padrão.....	38
4.4 Parâmetros Cromatográficos	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 Processo de Destilação.....	40
5.2 Curva de Calibração de Acetonitrila	40
5.3 Avaliação do Produto Obtido	44
5.4 Utilização da Acetonitrila Obtida	45
5.5 Comparação Entre Injeções da Amostra	50

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
7 REFERÊNCIAS	51

INTRODUÇÃO

A contaminação do meio ambiente natural pelas indústrias teve início com a Revolução Industrial no século XIX, e dessa época em diante o problema teve um crescimento exponencial, provocando inúmeras catástrofes ambientais que tiveram enorme repercussão local, regional e global. Ocorre que nos processos industriais os recursos naturais são empregados como insumos que contaminam o meio ambiente. O processo, além de gerar problemas de contaminação que afetam a saúde humana, pode também provocar escassez de recursos naturais que são utilizados sem uma previsão da sua possibilidade de esgotamento (DIAS, 2019, p.57).

De acordo com Lins (2015), o grande crescimento das tecnologias, a ampla concorrência nas empresas a um nível global, as pressões de partes interessadas em relação à saúde e retornos financeiros da organização na busca por lucros são fatores considerados em qualquer tipo de planejamento estratégico, isto já há um bom tempo. Entretanto a variável socioambiental tem tomado um alto nível de relevância pelas organizações, equilibrando lucro e a preservação do meio ambiente, para evitar multas e indenizações que afetam a visibilidade da empresa e a lucratividade.

Segundo Lenardão, Freitag, Dabdoub, Batista, Silveira (2002), a necessidade de controlar e descartar adequadamente os subprodutos e de utilizar os solventes de maneira a minimizar os danos ambientais tornou evidente tanto para a sociedade, como para o meio científico, que a melhor forma de minimizar resíduos e evitar os custos associados aos mesmos, é prevenir a poluição e ter conhecimento prévio de um plano de gerenciamento para os subprodutos e resíduos que são gerados pelos mesmos.

Cassini, Pereira, Keller (2013), a acetonitrila é obtida como subproduto da produção de fibras e resinas de acrílico provenientes da fabricação de automóveis, eletrodomésticos e eletrônicos. Seu valor teve um acréscimo de cinco vezes mais na Europa em meados de 2008, sendo que tal ocorrido foi impulsionado devido à redução de 80% de sua produção devido à crise econômica que afetou a produção dessas fibras. Além do fator custo que é de grande significância, a toxicidade está dentre uma das preocupações com o uso da mesma, pois, a acetonitrila é absorvida quando em contato com o trato gastrointestinal, pele e pulmões, podendo causar efeitos prejudiciais devido a sua degradação em cianeto.

A destilação é uma operação unitária usual para separar componentes de uma mistura, através da diferença de volatilidade entre componentes, sendo utilizada em diversos

segmentos industriais que visam a separação de componentes. A destilação pode ser convencional, fracionada ou a vácuo. O tipo mais usual para separação de uma mistura contendo solventes orgânicos visando sua recuperação é a destilação fracionada que tem como objetivo uma maior concentração do composto de interesse (SOUZA, 2009).

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral aplicar uma metodologia para recuperar acetonitrila proveniente das análises executadas nos equipamentos de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em um laboratório de pesquisa e desenvolvimento de uma indústria farmacêutica. Para tal, foram propostos os seguintes objetivos específicos:

1.2 Objetivos específicos

- Selecionar as metodologias utilizadas no laboratório geradoras de resíduos que contém apenas acetonitrila como solvente orgânico, água e resíduos fármacos, coletando-se seus respectivos descartes;
- Utilizar o método de nitazoxanida para solventes residuais, avaliando a recuperação de acetonitrila.
- Recuperar acetonitrila proveniente de descartes de uma indústria farmacêutica através de técnicas de destilação fracionada e secagem.

2 JUSTIFICATIVA

As despesas operacionais de um laboratório inibem muitas vezes o investimento em tecnologias e estrutura por não se obter lucro diretamente a partir de análises envolvendo controle de qualidade, porém, ao se tratar de laboratório de pesquisa e desenvolvimento o cenário é outro, pois, ao se tratar de desenvolver novos produtos a fim do aumento do portfólio é necessário que haja material e equipamentos de ponta.

Um dos principais reagentes utilizados no desenvolvimento de medicamentos é a acetonitrila, a qual possui um grande valor comercial de modo que em diversas universidades e empresas já ocorre a sua recuperação, de modo a reduzir custos.

O descarte indevido de poluentes líquidos em rios e mananciais vão além de multas para as empresas, as mesmas perdem credibilidade com a sociedade e com órgãos de fiscalização, acarretando assim em uma empresa mau vista por fornecedores e clientes.

O tratamento de solventes orgânicos em estações de tratamento além da geração de custos a empresa, gera também sobrecarga da mesma, causando assim aumento no tempo de estadia do efluente na ETA, implicando assim em maiores custos de operação com a mesma.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

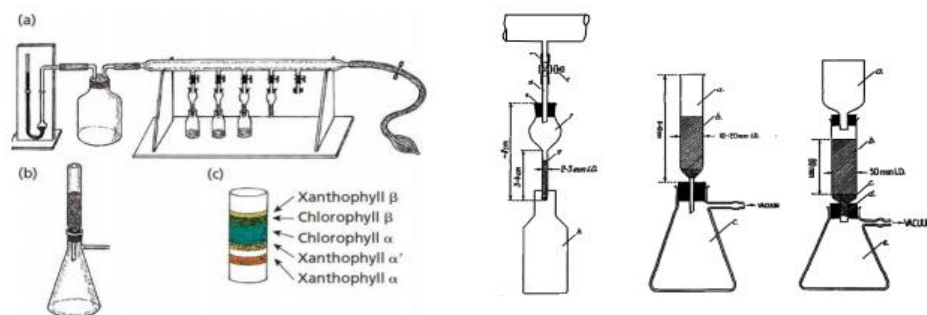
3.1 Características e histórico da cromatografia

De acordo com Skoog, West, Holler, Crouch (2014), a cromatografia é difícil de ser definida pois, sua denominação tem sido aplicada em diversos sistemas e técnicas, porém seguem um mesmo conceito que envolve uma fase móvel e uma estacionária por onde os componentes de uma mistura migram em determinados tempos.

Segundo Pacheco (2014), em 1906 Tswett definiu e descreveu detalhadamente a cromatografia, publicando dois artigos no qual demonstrara o aparato construído para realizar a separação de pigmentos de plantas através de colunas utilizando solventes. Mesmo que Tswett tenha realizado experimentos com plantas na publicação de seus artigos, ele cita que o procedimento pode ser realizado com outros compostos.

A FIG. 1 ilustra o aparato utilizado por Tswett durante o experimento com pigmentos de árvores. Ele obteve colorações diferentes devido à adsorção diferencial dos pigmentos corados, que percolavam com velocidades diferentes e emergiam separadamente da coluna.

Figura 1 Aparato de Tswett

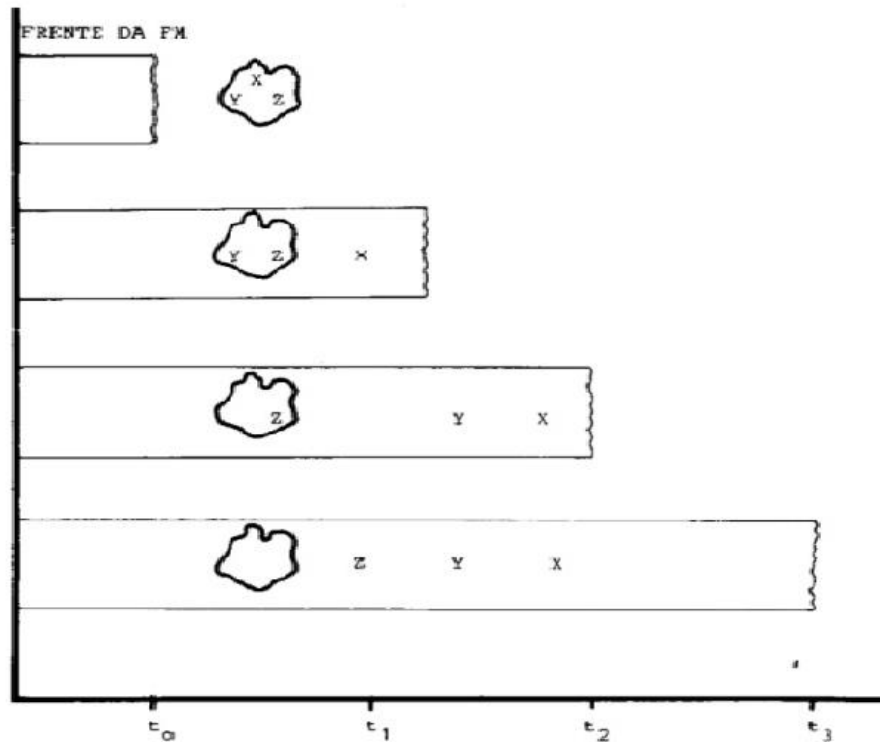


Fonte: PACHECO, 2014

Segundo Collins, Braga e Bonato (2014), uma amostra constituída por moléculas X, Y e Z é injetada na coluna e adsorvida pela FE (Fase Estacionária). Com a passagem da FM (Fase Móvel), X, Y e Z dividem-se entre FM e FE diferencialmente e a amostra é fracionada. No instante $T=0$ a FM ainda não retira nada da amostra da FE. A partir de $T=0$ ocorrem interações e a molécula X é retirada, sendo dissolvida pela FM e arrastada para longe da FE. O fato de as moléculas não serem arrastadas simultaneamente indica, ou que elas não se encontram retidas com a mesma intensidade na FE, ou que elas não possuem a mesma afinidade pela FM.

Na FIG. 2 demonstra-se uma ilustração do respectivo caso, em que ocorre a separação de componentes da amostra

Figura 2 – Arraste de Componentes de uma Amostra



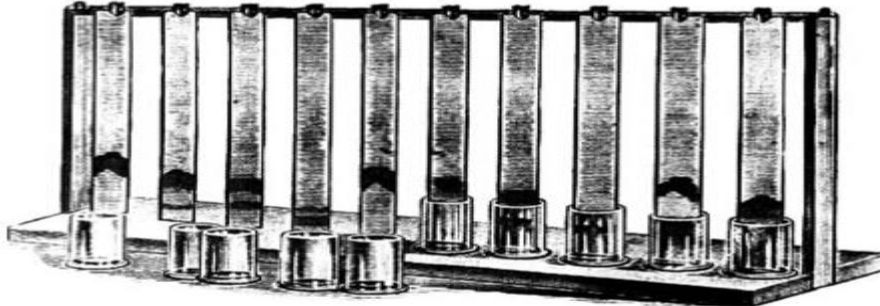
Fonte: COLLINS,2014

3.1.1. Cromatografia em papel

Também conhecida como cromatografia em camada delgada ou camada fina, a cromatografia em papel teve seu desenvolvimento inicial para a identificação da “composição” de sais inorgânicos por F.F. Runge em 1834. Sua grande obra foi um livro publicado em 1851. Também no meio do século 19, C.F. Schönbein e F. Goppelschröder introduziram separações feitas em tiras de papel, aplicando um tipo de desenvolvimento ascendente e supuseram que a subida observada foi devido à “ação capilar”, similar à ascendência de seiva em uma árvore. As separações aplicando o desenvolvimento circular com água e uma camada de gelatina espalhada sobre uma placa de vidro foram descritas em 1889 por Beyer (COLLINS, 2009, p. 8).

A FIG. 3 mostra o sistema utilizado por C.F. Schonbein e F. Goppelscroder, aplicando tiras de papel de modo ascendente.

Figura 3 – Experimento em Cromatografia em Papel



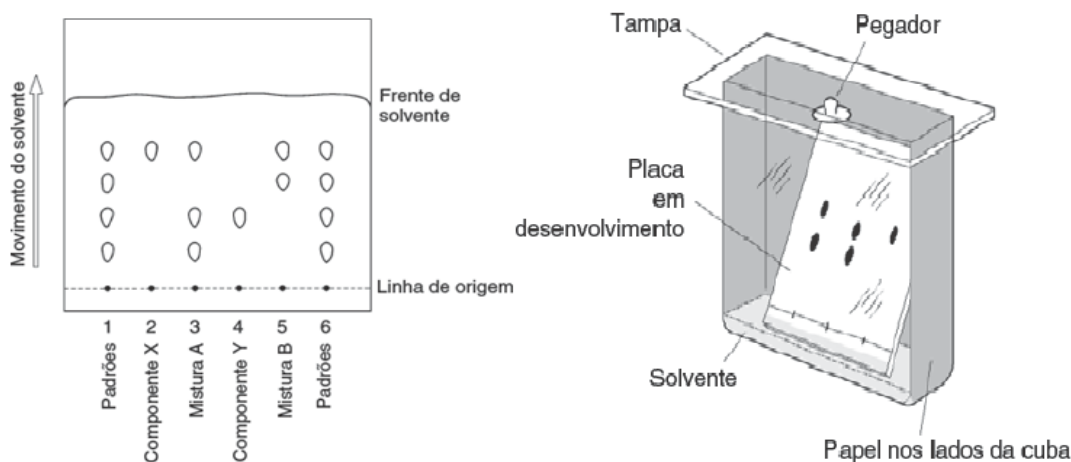
Fonte: COLLINS, 2009

Segundo Vogel (2017), a técnica de CCD (Cromatografia em camada fina) deixou de ser uma das práticas de análises semiquantitativas e se tornou uma técnica em que se pode obter resultados quantitativos muito confiáveis, passando a ser uma técnica instrumental como as demais formas de cromatografia. Tal técnica é utilizada em diversos laboratórios, acarretando na redução dos gastos. É utilizada principalmente em análises farmacêuticas e ambientais.

A forma mais simples de cromatografia em papel é a cromatografia ascendente, que utiliza uma tira de papel de comprimento e largura variáveis em função da cuba cromatográfica a ser utilizada (marca-se com lápis 2 cm de uma das bordas no papel e também se marca o ponto de chegada da fase móvel, seguindo o padrão de 10 cm de distância, aplicando padrão e amostras com distâncias entre 1,5 a 2 cm entre as mesmas). O papel deve ser suspenso no sentido vertical (COLLINS, BRAGA e BONATO, 2014).

A FIG. 4 a seguir demonstra o procedimento da técnica e aparatos utilizados.

Figura 4 – Aparato Utilizado Para Realizar TLC



Fonte: VOGEL, 2017

3.1.2. Cromatografia líquida de alta eficiência

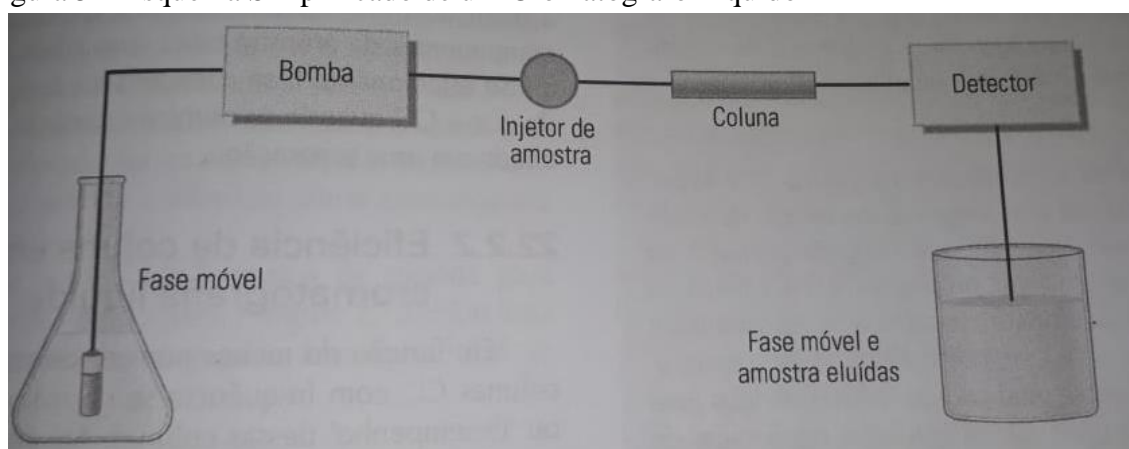
Em 1941, Martin e Synge publicaram um trabalho importantíssimo no qual descreveram a cromatografia por partição (cromatografia líquido-líquido). Eles aplicaram à cromatografia o conceito já bem conhecido em outros processos de separação, de altura equivalente a um prato, e anteciparam o surgimento de duas técnicas cromatográficas pressurizadas, a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida de alta eficiência (COLLINS, BRAGA e BONATO, 2014).

Outros desenvolvimentos na década de 1960, por Karr e colaboradores, Jentoft e Gouw, Huber e Hulsman, Snyder, Kirkland e outros, aperfeiçoaram os sistemas de bombeamento e detecção de cromatografia líquida de alta eficiência, comprovando a eficiência do uso desses equipamentos, operados com fase móvel líquida sob pressão e com métodos de detecção sensíveis (COLLINS, BRAGA e BONATO, 2014).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) usa pressões elevadas para forçar a passagem do solvente através de colunas fechadas que contêm partículas muito finas, capazes de proporcionar separações muito eficientes (com alta resolução). O dispositivo para a CLAE consiste em um amostrador automático, um sistema de distribuição de solvente, uma válvula de injeção de amostra, uma coluna de alta pressão, um espectrômetro de massa, que atua como um detector, um detector de absorvância feito com um conjunto de fotodiodos, e um computador para controlar o sistema e apresentar os resultados. A coluna está inserida em um forno cuja porta é normalmente fechada para manter a temperatura constante (HARRIS, 2016).

A cromatografia líquida pode ser realizada de várias maneiras, porém, os mais modernos laboratórios de análises usam um sistema de CL (Cromatografia Líquida), mostrado na FIG. 5. Esse sistema, conhecido como cromatógrafo líquido, em geral inclui um suporte e uma fase móvel líquida que é depositada em uma coluna por meio de uma bomba. Em aplicações analíticas, um dispositivo de injeção aplica amostras à coluna, enquanto um detector monitora e mede os analitos à medida que deixam a coluna (DAVID S. HAGE).

Figura 5 – Esquema Simplificado de um Cromatógrafo Líquido



Fonte: DAVID S. HAGE, J. D. C. 2013

3.1.3. Cromatografia Gasosa

Na cromatografia a gás, o analito gasoso é transportado através da coluna por uma fase gasosa móvel, conhecida como gás de arraste. Na cromatografia de partição gás-líquido, a fase estacionária é um líquido não volátil que recobre a coluna internamente ou um suporte sólido finamente dividido. Na cromatografia de adsorção gás-sólido, o analito é diretamente adsorvido sobre as partículas sólidas da fase estacionária (HARRIS, 2016).

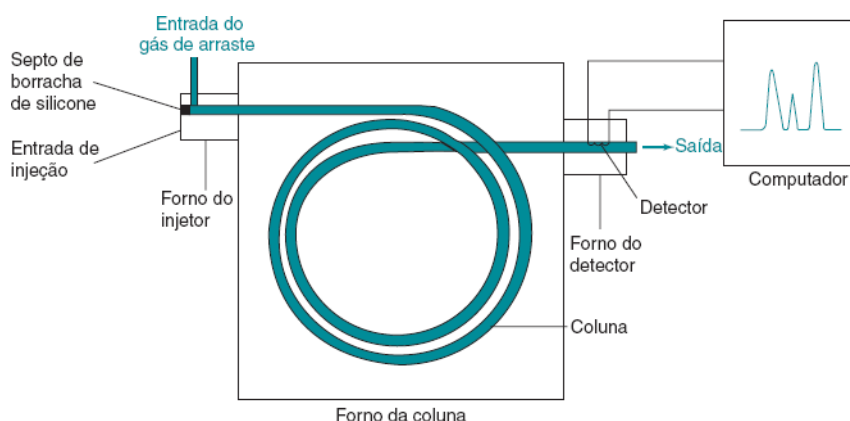
Os primeiros experimentos que podem ser classificados como Cromatografia Gasosa foram conduzidos por Martin e James em 1951 para a separação de ácidos graxos de baixo peso molecular. O mecanismo de separação usado era a partição e o procedimento foi descrito por Martin e colaboradores como cromatografia de partição gás-líquido. O desenvolvimento rápido da técnica deveu-se ao fato de que a maior parte da teoria já havia sido desenvolvida uma década antes por Martin e Synge para descrever a cromatografia de partição em fase líquida. Muitos cientistas perceberam logo o potencial da partição em fase gasosa para resolver problemas de separação de sistemas complexos e o desenvolvimento do trabalho nesta direção foi rápido nos laboratórios da *British Petroleum* e da *Shell*. O primeiro

cromatógrafo comercial chegou ao mercado em 1955 e, hoje, a cromatografia com fase gasosa é uma das técnicas de separação mais utilizadas nos laboratórios analíticos (VOGEL, 2017).

Em 1991, surgiu a cromatografia gasosa bidimensional abrangente (GC×GC), com a finalidade de se obter uma melhor separação de componentes que têm dificuldades em sua separação, através da contribuição genial do professor John Phillips e seu grupo de pesquisa. Apesar dos poucos anos de vida da técnica GC×GC, esta já tem experimentado várias fases de desenvolvimento. Em um momento inicial, houve certa resistência à aceitação da GC×GC, o que levou a um lento desenvolvimento nos primeiros anos. Alguns fatores que contribuíram para isso podem ser citados, como a fragilidade das primeiras interfaces, informações sobre os analitos fornecidas apenas pelo uso de detectores de ionização em chama (FID, “*flame ionization detector*”), o grande número de dados gerados por esta técnica a cada análise e a dificuldade de tratamento manual dos mesmos (ZINNI, 2009).

A FIG. 6 ilustra um cromatógrafo a gás em que uma amostra líquida volátil ou gasosa é injetada. O gás de arraste pode ser He, N_2 ou H_2 .

Figura 6 – Esquema Simplificado de Cromatógrafo Gasoso



Fonte: VOGEL, 2017

3.2 Impactos ambientais causados por solventes

De 1997 para 2002 observou-se um crescimento de 26,4% no número de empresas industriais no país. Nesse período o valor de crescimento industrial foi de R\$ 174 bilhões para R\$ 334 bilhões. Os investimentos em aquisição, produção própria e melhoria de máquinas e equipamentos industriais, no conjunto das empresas que investiram em controle ambiental, saltaram de R\$ 10,5 bilhões, em 1997, para R\$ 22,1 bilhões, em 2002. Em 1997, apenas 3.823 empresas efetuaram investimentos em controle ambiental. Esse número subiu para 6.691 empresas em 2002, o que representou um aumento de 75,0%, marca bem superior ao crescimento do número de empresas no mesmo período, cerca de 26,4% (BRASIL,2007, p. 4).

Atualmente existem diversas pesquisas para atender à demanda de indústrias mais limpas. Sendo assim, a Química Verde chega com um novo conceito que surgiu para maximizar as reações e reduções de subprodutos indesejáveis e descartáveis. Cada vez mais a Química Verde vem sendo estudada pela sociedade científica, governos e indústrias (NOWACKI, 2014).

A química verde é definida como desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente. Este conceito, que também pode ser atribuído à tecnologia limpa, já é relativamente comum em aplicações industriais, especialmente em países com a indústria química bastante desenvolvida e que apresentam controle rigoroso na emissão de poluentes e vem gradativamente sendo incorporado ao meio acadêmico no ensino e pesquisa (FERREIRA; RODRIGUES; CRUZ, 2011).

De acordo com Nowacki (2014), entre os passos para a química verde estão a redução de solventes e auxiliares e o uso de substâncias auxiliares como agentes de separação, cujo descarte possa acontecer sem impacto ao meio ambiente.

Segundo Sanseverin (1999), a questão ecológica é um assunto de grande relevância para a sociedade atual. Quando o assunto está envolto com a indústria química o mesmo pode definir a sobrevivência da empresa no cenário global. Uma forma de se adequar às tendências mundiais é a implantação do sistema de gestão ambiental ISO-14000, que tomou proporções mundiais entre as empresas de diversos segmentos.

A TAB. 1 relata a geração de subprodutos provenientes de processos químicos industriais.

Tabela 1 – Subprodutos Gerados em Processos Químicos

Setor Industrial	Tonelada por Produto	Razão Kg Subprodutos/ Kg de Produto
Refinamento de Petróleo	$10^6 - 10^8$	~ 0,1
Indústria Química de Base	$10^4 - 10^6$	< 1-5
Química Fina	$10^2 - 10^4$	5-50
Farmacêutica	$10^1 - 10^3$	25-100 +

Fonte: SANSEVERIN, 1999

Os subprodutos gerados pela maioria das análises físico-químicas, que necessitam diluir as substâncias com algum tipo de solvente, são encontrados no estado físico líquido, com as mais complexas composições químicas. Esses mesmos subprodutos, que também

podem ser chamados de resíduos líquidos de laboratório, são classificados como resíduos perigosos de classe I, segundo a NBR1000 (PENATTI e GUIMARÃES 2011).

Os principais solventes orgânicos utilizados em análises de CLAE em laboratórios de indústria farmacêutica são descritos na TAB. 2, assim como algumas de suas propriedades.

Tabela 2 – Propriedades de Solventes Orgânicos Utilizados em CLAE.

Solvente	Acidez da ligação de H	Basicidade da ligação de H	Dipolar	Índice de Polaridade (P')	Força eluente (sílica nua)
Alcanos	0	0	0	0	≤0,01
Tolueno	17%	83%	0%	2,4	0,22
Metil <i>t</i> -butil éter	0%	~60%	~40%	~2,4	0,48
Clorofórmio	43%	0%	57%	2,7	0,26
Dietil éter	0%	64%	36%	2,8	0,43
Diclorometano	27%	0%	73%	3,1	0,3
2-Propanol	36%	40%	24%	3,9	0,6
Tetraidrofurano (THF)	0%	49%	51%	4,0	0,53
Acetato de etila	0%	45%	55%	4,4	0,48
Metanol (CH ₃ OH)	43%	29%	28%	5,1	0,7
Acetona	6%	38%	56%	5,1	0,53
Acetonitrila (CH ₃ CN)	15%	25%	60%	5,8	0,52
Água	43%	18%	39%	10,2	—

Fonte: HARRIS ,2016

Poluentes orgânicos emergentes (POE) ou simplesmente contaminantes emergentes referem-se a qualquer composto químico presente numa variedade de produtos comerciais como medicamentos, produtos de uso veterinário, embalagens de alimentos, produtos de higiene, agrotóxicos, etc., ou ainda qualquer micro-organismo, que podem ser encontrados em matrizes ambientais e biológicas, que não são usualmente monitorados ou que ainda não possuem legislação regulatória correspondente, mas que apresentam risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente (SILVA, COLLINS 2011, p.665).

As principais classes de poluentes orgânicos emergentes são descritos no Quadro 1 citando exemplos sobre os mesmos.

Quadro 1 – Clases de Fármacos e Seus Exemplos

Classe	Exemplos
Produtos farmacêuticos	
Antibióticos (uso humano ou veterinário)	clorotetraciclina, eritromicina, sulfametoxazol, lincomicina, trimetoprim
Analgésicos e anti-inflamatórios	ácido acetilsalicílico, diclofenaco, paracetamol, cetoprofeno, acetoaminofeno, ibuprofeno
Drogas de uso psiquiátrico	diazepam, fluoxetina, carbamazepina, paroxetina

Reguladores lipídicos e seus metabólitos	benzafibrato, ácido clofibríco, ácido fenofibríco
β -Bloqueadores	atenolol, propranolol, metoprolol, betaxolol
Meio de contrastes de raio-X	iopamidol, diatrizoato, iopromida, lomeprol
Contraceptivos	etinilestradiol, desogestrel, mestranol
Produtos de higiene pessoal	
Fragrâncias	almíscares nitrados, policíclicos e macrocíclicos
Protetores solares	benzofenonas, parabenos
Repelentes de insetos	N, N-dietiltoluidina
Antissépticos	triclosano, clorofeno
Interferentes endócrinos	
Retardantes de chama	difenil éteres polibromados (PBDE)
Aditivos industriais	ácido etilendiaminotetra-acético (EDTA), ácido nitriloacético (NTA)
Surfactantes (não iônicos)	alquilfenóis lineares, carboxilados (SPC) e etoxilados (APEO), compostos perfluorados
Aditivos de gasolina	metil-t-butil éter (MTBE)
Inibidores de corrosão	benzotriazóis, benzotiazóis
Hormônios naturais	17 β -estradiol, progesterona, testosterona, estrona
Agrotóxicos	atrazina, clordano, dieldrin, hexaclorobenzeno
Hidrocarbonetos poliaromáticos (PAH)	benzo[a]pireno, fluoranteno, antraceno, naftaleno
Bifenilas policloradas (PCB)	3,3',4,4'- tetraclorobifenil (PCB 77), 3,4,4',5-tetraclorobifenil (PCB 81)
Ftalatos	dietilftalato, dibutilftalato
Dioxinas e Furanos	2,3,7,8-Tetracloro-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD)
Drogas de abuso	anfetaminas, cocaína, tetra-hidrocanabinol, 3,4- metilenodioximetanfetamina (MDMA)

Fonte: SILVA, COLLINS 2011

A TAB. 3 apresenta perigos associados à presença de poluentes do solo, dentre eles os solventes orgânicos.

Tabela 3 – Poluentes Encontrados no Solo

Perigo	Poluente
Ingestão direta de solo contaminado (jardineiros, crianças, animais ou através do consumo de vegetais não-lavados)	As, Cd, Pb, CN ⁻ , Cr ⁺⁶ , Hg, HPAs, dioxinas, fenóis.
Inalação de poeiras e substâncias voláteis presentes no solo	Solventes orgânicos (tolueno, benzeno e xilenos), Hg, partículas ricas em metais (finos de catalisador).
Consumo de colheitas contaminadas (pessoas e animais), e consumo de animais contaminados (pessoas e animais) ao longo da cadeia alimentar	As, Cd, Hg, Pb, Sr, HPAs
Fitotoxicidade	SO ₄ ⁻² , Cu, Ni, Zn, CH ₄ , Cr, B
Toxicidade para a biota do solo	SO ₄ ⁻² , SO ₃ ⁺² , Cl ⁻ , fenóis, óleos minerais, solventes orgânicos
Incêndios e explosões	CH ₄ , S, carvão e poeiras de coque, petróleo cru
Contato das pessoas com os contaminantes durante demolições e preparação de terrenos.	HPAs, fenóis.
Contaminação da água	CN ⁻ , SO ₄ ⁻² , sais metálicos, hidrocarbonetos, solventes, surfactantes, esgotos

Fonte: MARIANO, 2001.

3.3 Indústria Farmacêutica

Segundo R. Norris Shreve (2008), o desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorreu paralelamente ao progresso da medicina. A fabricação de drogas se tornou possível graças a uma indústria em que os químicos, os farmacêuticos e os engenheiros químicos especializados são desafiados a descobrir mais e melhores produtos para o benefício da humanidade.

O desenvolvimento da indústria farmacêutica está intimamente associado ao desenvolvimento da farmacologia, reconhecida como ciência distinta da fisiologia e da biologia, a partir de 1846, e ministrada pela primeira vez como disciplina independente por Rudolf Buchhheim no curso de medicina da Universidade de Dorpat (hoje Tartu, na Estônia). Em 1860, ele criou o primeiro laboratório de farmacologia experimental (WONGTSCHOWSKI, 2002).

Uma das características da indústria farmacêutica brasileira é a concentração de sua estrutura de oferta, controlada por um conjunto limitado de empresas de grande porte,

primordialmente de capital estrangeiro, que têm desempenhado um papel de liderança no nível de classes terapêuticas específicas, mantendo parcela significativa do mercado. Isto significa a reprodução interna de características de concentração presentes na indústria mundial (CUNHA, 2009).

A TAB. 4 demonstra os indicadores de produção, importação e exportação de fármacos no Brasil nos meses de janeiro e fevereiro de 2019.

Tabela 4 – Volume de Exportação e Importação de Produtos Farmacêuticos no Brasil

Farmoquímicos (F) e Adjuvantes Farmacotécnicos (AF)			
Em milhões de US\$			
Produção Local Estimada			
	F	AF	Total
Mês			
Janeiro	54,6	18,4	73,0
Fevereiro	121	36,6	157,6
Exportações			
Janeiro	38,2	12,9	51,1
Fevereiro	84,2	25,6	109,8
Importações			
Janeiro	241,9	8,7	250,6
Fevereiro	441,4	16,3	457,7

Fonte: ABIQUIF, 2019

3.4 Classes de Solventes Residuais

Solventes de classe 1 são aqueles com um alto nível de toxicidade e causam um efeito nocivo ao meio ambiente, devendo assim não serem utilizados na fabricação de medicamentos. Porém caso seja de extrema necessidade a utilização de algum tipo desses solventes para produzir algum tipo específico de medicamento, seus níveis precisam ser limitados como mostrado na TAB.5 (ICH, 2011, p. 5, tradução nossa).

Tabela 5 – Solventes Classe 1 e Seus Limites de Concentração

Solvente	Limite de concentração (ppm)	Observação
Benzeno	2	Cancerígeno
Tetracloroeto de carbono	4	Tóxico e perigoso ambientalmente
Dicloroetano	5	Tóxico
1,1 Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1 Tricloroetano	1500	Nocivo ao meio ambiente

Fonte: ICH, 2011, tradução nossa.

Os solventes da classe 2 são aqueles que seu uso em produtos farmacêuticos é limitado pois possuem uma toxicidade peculiar, podendo ser permitida uma exposição (PDEs) de aproximadamente 0,1 mg por dia (ICH, 2011, p. 6, tradução nossa).

A TAB.6 demonstra dados em relação a acetonitrila e outros solventes em relação ao seu limite aceitável em fármacos.

Tabela 6 – Solventes Classe 2 e Limites de Concentração

Solventes	PDE (mg/dia)	Limite de Concentração (ppm)
Acetonitrila	4,1	410
Clorobenzeno	3,6	360
Clorofórmio	0,6	60
Cumeno	0,7	70
1,2 dimetoxietano	1,0	100
Diclorometano	6,0	600
N, N-dimetilacetamina	10,9	1090
N, N-dimetilformamida	8,8	880
1,4 dioxano	3,8	380
2- etoxietanol	1,6	160
		conclusão
Etilenoglicol	6,2	620
Formamida	2,2	220
Metanol	30,0	3000
2-metoxietanol	50,0	50
Metilbutil cetona	50,0	50
Metilciclohexano	11,8	1180
N-Metilpirrolidona	5,3	530
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200
Sulfolano	1,6	160
Tetrahidrofurano	7,2	720
Tetralina	1,0	100
Tolueno	8,9	890
1,1,2-Tricloroetano	0,8	80
Xileno	21,7	2170
N,N-dimetilacetamida	10,9	1090
N,N-dimetilformamida	8,8	880
1,4 dioxano	3,8	380
2-etoxietanol	1,6	160

Fonte: ICH, 2011, tradução nossa.

Os solventes classe 3 são aqueles com baixo potencial tóxico e em contrapartida não colocam em risco a saúde humana em níveis admitidos para medicamentos. Os solventes que

se enquadram nessa classe estão listados no QUADRO 2. Eles possuem uma toxicidade menor tanto em estudos prolongados quanto a curto prazo e são livres de genotoxicidade. Uma quantidade aceitável e sem justificativas desses solventes, seria aproximadamente 50 miligramas por dia, podendo ser utilizadas quantidades a mais desde que se respeite as boas práticas de fabricação (ICH, 2011, p. 7, tradução nossa).

Quadro 2 - Solventes Classes 3 e Exemplos

Solventes	
Ácido acético	Etanol
Acetona	Pentano
Anisole	Acetato de etilo
1-Butanol	1-Pentanol
2-Butanol	Éter etílico
3-Metil-1-butanol	1-propanol
Acetato de butilo	Formato de etila
Metil-etil-cetona	2-Propanolol
Éter terc-butilmetílico	Ácido fórmico
Metilisobutil cetona	Acetato de propila
Sulfóxido de dimetilo	Heptano
2-Metil-1-propanol	Acetato de isopropilo
Acetato de isopropilo	Acetato de metilo

Fonte: ICH, 2011, Tradução nossa.

Os solventes residuais classe 4, identificados no QUADRO 3, não contém dados toxicológicos, pois não possuem riscos de toxicidade, sendo assim não possuem limites determinados, podendo ser usados no fabrico de excipientes ou medicamentos. Seu uso deve ser justificado com seus níveis residuais usados nos produtos farmacêuticos (ICH, 2011, p. 8, tradução nossa).

Quadro 3 - Solventes Classes 4 e Exemplos

Solventes	
1,1-dietoxipropano	Metilisopropil cetona
1,1-Dimetoximetano	Metiltetra-hidrofurano
2,2-Dimetoxipropano	Éter de petróleo
Isooctano	Ácido tricloroacético
Ácido trifluoroacético	Éter isopropílico

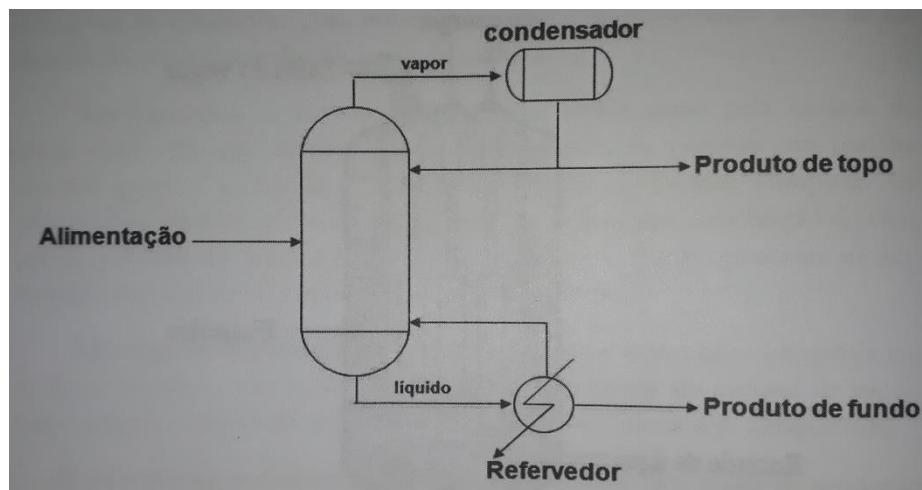
Fonte: ICH, 2011, Tradução nossa.

3.5 Destilação

De acordo com Gauto, Rosa (2011), a destilação consiste na separação de componentes de uma mistura devido a sua diferença de volatilidade. No processo de separação ocorre a transferência de massa do líquido quando em contato com o vapor. O líquido e o vapor contêm os mesmos componentes, porém, em diferentes quantidades.

A FIG. 7 ilustra um sistema de destilação simples que é composto pelo destilador, onde ocorre a transferência de massa dos componentes, um condensador, responsável por efetuar troca térmica a fim de obter a mudança de fase do vapor e um refeedor, que tem a finalidade de aquecer o líquido da saída a fim de retorna-lo para dentro do destilador.

Figura 7 – Esquema Simplificado de Destilação



Fonte: GAUTO, ROSA 2011

Segundo Blackadder, Nedderman (2004), a operação unitária de destilação se baseia na característica de equilíbrio líquido-vapor. Para que o equilíbrio ocorra é comum uma diferença de composição entre as fases de uma mistura, com as exceções dos azeótropos. Mistura azeotrópica é aquela que entra em ebulição sem que ocorra mudanças na composição, não sendo possível a separação simples.

A TAB. 7 fornece formas de separação de misturas homogêneas de acordo com o estado físico na qual se encontram.

Tabela 7 - Formas de Separação de Compostos

Sólidos	Fluídos	Sólidos-Fluídos
Cristalização Fracionada Fusão Fracionada	Adsorção Destilação Fracionada Coluna de Retificação Liquefação Fracionada Separação por Membranas S Solidificação Fracionada	Cromatografia Destilação Simples Ebulição do Solvente Evaporação Lavador de Gases

Fonte: MATOS, 2015

3.6 Reaproveitamento de Solventes

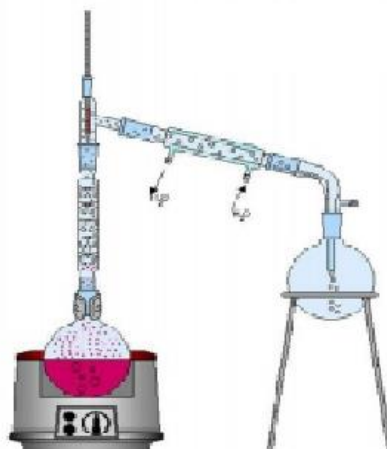
O gerenciamento de resíduos químicos em laboratórios de ensino e pesquisa no Brasil começou a ser amplamente discutido nos anos de 1990, sendo de vital importância para as grandes instituições geradoras, incluindo as Universidades (AFONSO, NORONHA, FELIPE, FREIDINGER, 2003, p.602).

A recuperação de solventes é uma das principais atividades para minimizar o desperdício desses materiais. Tentando diminuir o uso de solvente in natura, vários pesquisadores vêm desenvolvendo métodos cada vez mais eficientes para o reaproveitamento desses compostos. Em muitos casos é possível recuperar o solvente com a pureza necessária para retornar ao processo de produção (LATYKI, 2017, p.16).

O método mais utilizado e que apresenta melhores resultados para a purificação de solventes é a destilação fracionada. Esta técnica tem por finalidade a separação de misturas de líquidos voláteis e se baseia no ponto de ebulição, que é característico para cada substância química, ou seja, a diferença existente entre os pontos de ebulição dos componentes da mistura permite que eles sejam separadas (CARUBELLI; PERON, 2014, p.3).

A FIG. 8 ilustra o sistema de destilação fracionada descrito acima. Tal sistema tem acoplado a ele um condensador que é responsável por efetuar trocas térmicas com o vapor destilado a fim obter o composto na sua forma líquida.

Figura 8 – Sistema de Destilação Fracionada Utilizado em Laboratórios



Fonte: CARUBELLI, PERON 2014

Segundo Prado (2003), existem reações orgânicas conduzidas por catalisadores sólidos juntamente com irradiação por micro-ondas ou que utilizam fluidos supercríticos a fim de não utilizarem solventes orgânicos. A utilização de água em condições extremas, com temperaturas acima de 200°C formando um fluido supercrítico, possibilita a solubilização de moléculas apolares e de compostos orgânicos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A acetonitrila é o solvente orgânico mais utilizado no laboratório de pesquisa e desenvolvimento e controle de qualidade da empresa alvo de estudo deste trabalho, aqui denominada PB. Sua principal finalidade é a utilização como fase móvel em análises de rotina de cromatografia líquida e gasosa além de ser utilizada como diluente de fármacos.

A destinação dos resíduos provenientes do total de 20 equipamentos dos laboratórios é a estação de tratamento de efluente (ETE), que recebe diariamente cerca de 150 litros de resíduos líquidos, provenientes dos laboratórios. Dentre os principais resíduos estão os solventes orgânicos que são: acetonitrila, etanol e metanol.

A fim de aliviar a sobrecarga da ETE este trabalho aplica a metodologia que visa a recuperação de acetonitrila, através da técnica de destilação fracionada, e secagem utilizando sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4).

4.1 Amostragem

Para realização do experimento foi necessário efetuar a limpeza dos barriletes que armazenam os resíduos diariamente. Feito isso, foram separados para coleta os equipamentos que utilizaram como solvente apenas a acetonitrila em diferentes proporções, de modo que ao efetuar a coleta a amostra só teria em sua composição: acetonitrila, solução tampão a base de sulfato e fosfato além de resíduos fármacos, provenientes das análises de separação.

Foram coletados 5 litros do resíduo em um barril de plástico como mostrado na FIG. 9, que foi encaminhado para o laboratório de Operações Unitárias do Centro Universitário de Formiga UNIFOR-MG. A amostra foi submetida à destilação fracionada. Após a etapa de destilação as amostras foram armazenadas em frascos âmbar, um frasco contendo 30 gramas de sulfato de sódio anidro e um frasco com o recuperado puro. Posteriormente foram armazenadas em um congelador a -10°C .

Figura 9 – Barrilete de Coleta dos Resíduos Provenientes de HPLC



Fonte: Autor Próprio

Após o armazenamento as amostras foram submetidas a análises de cromatografia gasosa por injeção líquida a fim de comparar o resultado obtido com um padrão específico de acetonitrila. A amostra foi também utilizada como fase móvel de análise de fármacos a fim de avaliar se houve mudança no tempo de retenção durante a injeção.

4.2 Instrumentação

Para efetuar o procedimento foi utilizada a coluna de destilação fracionada com recheio modelo MD020 da marca Ecoeducacional, e para verificação dos resultados foram utilizados equipamentos de cromatografia gasosa marca Agilent Technologies, modelo 7890

B, e cromatógrafo líquido da marca Agilent Technologies, modelo 1290. Os dois equipamentos utilizados para verificação da eficiência da separação atendem às normas de qualidade para boas práticas de fabricação descritas na resolução 17/2010 da ANVISA, que estabelece diretrizes de qualificação anual para equipamentos laboratoriais a fim de fornecer resultados com maior confiabilidade.

4.2.1. Coluna de Destilação Fracionada

Para efetuar a separação da mistura, foi utilizado o módulo didático para ensaios de destilação, modelo MD020A-925390 da marca Ecoeducacional. O tempo de aquecimento da mistura foi de 2 horas com o aumento gradativo da temperatura até 76,5°C. A taxa de refluxo foi nula após o aquecimento da coluna permanecer estável. Para isolar a coluna a mesma contém um sistema de vácuo que trabalha em -600 mmHg, evitando assim trocas térmicas com o ambiente externo.

A FIG. 10 ilustra o módulo ao todo, composto por refulvedor, bomba a vácuo, condensador, e a coluna composta por 7 módulos de coleta manual.

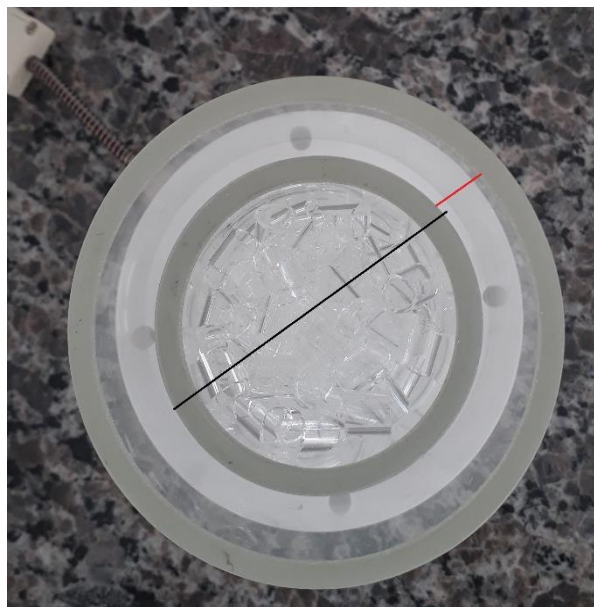
Figura 10 – Módulo de Destilação Utilizado Para Realização do Experimento



Fonte: Autor Próprio.

A FIG. 11 demonstra o interior da coluna, sendo que a mesma é composta por dois tubos de vidro, um dentro do outro, a fim de isolar termicamente o tubo interior do tubo exterior com o vácuo obtido pela bomba. Dentro do tubo interno há a presença de pérolas de vidro furadas a fim de se ter uma maior troca térmica do vapor.

Figura 11 – Interior do Módulo e Suas Respectivas Divisões



Fonte: Autor Próprio.

4.2.2. Handy Step

Visto que para efetuar a análise no cromatógrafo gasoso seria necessária a diluição de pequenos volumes, utilizou-se o pipetador eletrônico *handy step* da marca BrandTech, modelo: 705002, que tem como principal característica pipetar volumes pequenos.

A FIG. 12 ilustra o pipetador eletrônico *handy step* que foi utilizado durante o preparo da amostra.

Figura 12 – Pipetador Automatico Utilizado Para Efetuar Diluições na Amostra



Fonte: Fishersci,(2019)

4.2.3. Cromatógrafo Gasoso

Na metodologia de análise para verificar a separação dos componentes da mistura, foi utilizado um cromatógrafo a gás da marca Agilent Technologies do modelo 7890 B, utilizando gás Hélio como gás de arraste, munido de amostrador automático com resfriador de amostras, forno de colunas com controlador de temperatura e detector por ionização de chama, que é ilustrado na FIG.13.

Figura 13 – Cromatógrafo Gasoso



Fonte: Agilent Technologies (2019)

4.2.4. Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência

A fim de avaliar as características do produto obtido da separação, o mesmo foi utilizado como fase móvel na análise de produto acabado do fármaco que aqui será denominado X, utilizando o cromatógrafo líquido da marca Agilent, modelo: 1290, ilustrado na FIG. 14. O mesmo é constituído por quatro módulos, sendo a bomba que trabalha até 1200bar, forno que possui sistema de controle automático da temperatura, detector responsável por receber os sinais provenientes da separação e o amostrador com sistema de *sample cooler*.

Figura 14 – Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência

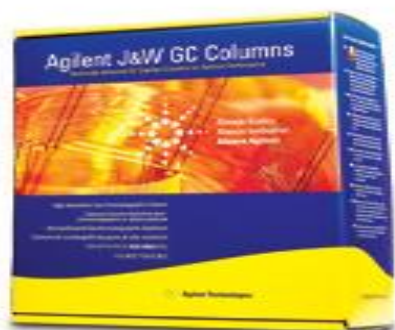


Fonte: Agilent Technologies (2019)

4.2.5. Colunas Cromatográficas

Para utilização dos métodos de avaliação e comprovação as colunas utilizadas no cromatógrafo gasoso e líquido foram DB-624 (75m x 0,53m x 3,0 μ m) e Hypersil BDS Phenomenex C18 (100mm x 4,6mm x 3 μ m) respectivamente, ilustradas na FIG. 15.

Figura 15 – Colunas Cromatográficas Utilizadas no Experimento



Fonte: Agilent Technologies (2019)

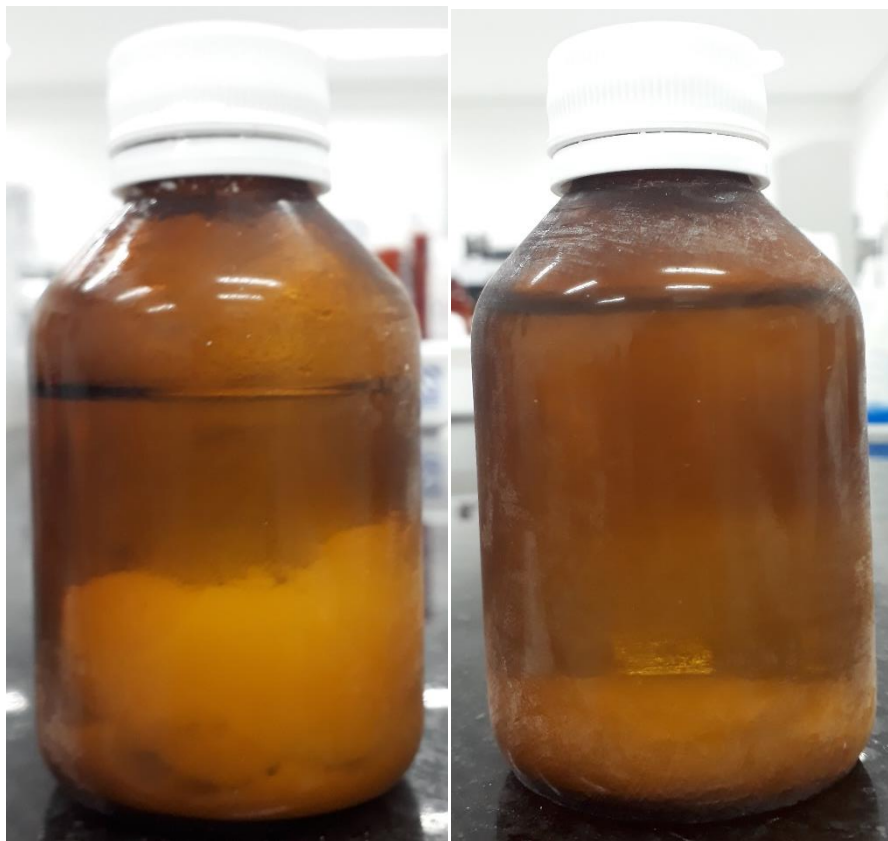
4.3 Preparo das amostras e padrão

Após a realização do procedimento de destilação da mistura o produto foi armazenado em frasco âmbar de 250ml e levado para o laboratório.

Foram coletadas duas amostras que foram submetidas a tratamentos diferentes. A amostra 1 foi congelada à temperatura de -14°C , e à amostra 2 foram adicionados 30g de sulfato de sódio anidro, ambas ilustradas pela FIG.16, respectivamente.

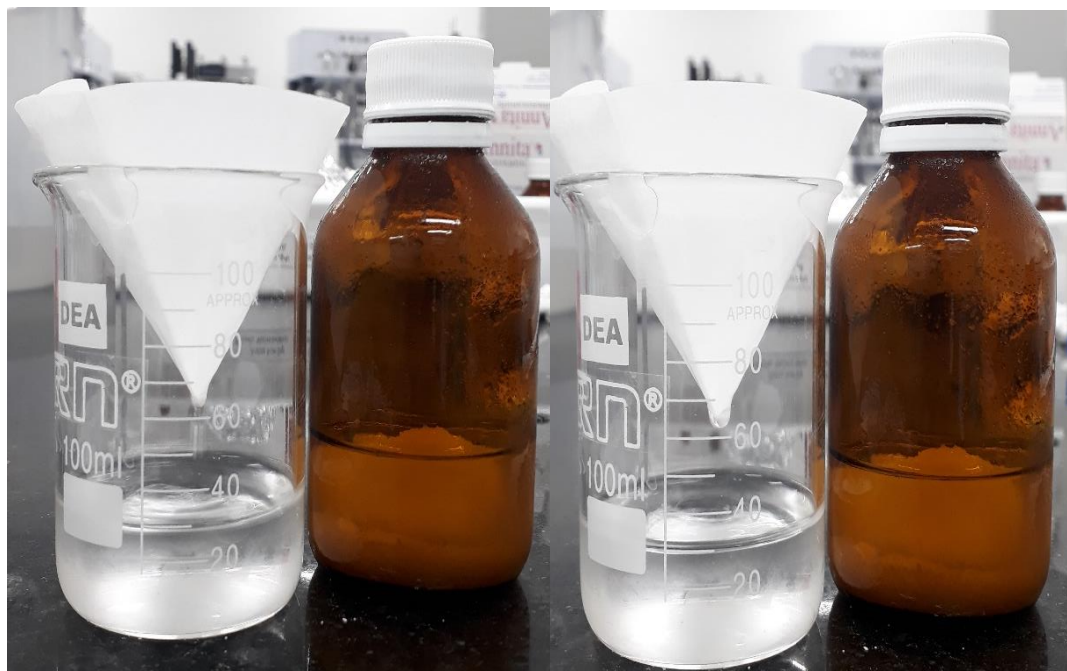
Após um período de 24 horas no congelador, as amostras foram submetidas à filtração com papel filtro qualitativo a fim de evitar impurezas como o próprio sal utilizado para absorção da água, ilustrada na FIG. 17.

Figura 16 – Tratamento das Amostras



Fonte: Autor Próprio

Figura 17 – Filtragem Efetuada nas Amostras



Fonte: Autor Próprio.

4.3.1. Diluição das Amostras e padrão

Para se obter uma boa escala e resolução foi preparado um padrão a partir da acetonitrila grau HPLC na concentração de 5000 ppm, seguindo padrão já utilizado pela empresa, e as amostras também foram diluídas a fim de se obter a concentração de 5000 ppm. Para efetuar tais diluições foi utilizado dimetilsulfóxido como diluente.

A diluição foi necessária devido a alta sensibilidade do equipamento (GC), visto que ao se injetar o padrão altamente concentrado o pico principal não elui de forma simétrica.

Experimentalmente para o padrão transferiu-se 1,79 ml de acetonitrila a 99.8% para balão de 5 ml e completou-se o volume com diluente, formando assim uma solução estoque. Em seguida foi transferido uma alíquota de 500 μ l para balão de 25ml, e completou-se o volume com diluente, ao final foi transferido para *vial* e injetado no cromatógrafo gasoso.

Para se obter a mesma concentração das amostras em relação ao padrão o procedimento de diluição foi semelhante, transferindo-se 1,79 ml de cada amostra para balões de 5ml e completando o volume com diluente, obtendo assim uma solução estoque. Em seguida foi transferido uma alíquota de 500 μ l para balão de 25ml e o volume completado com diluente, em seguida foi transferido para um *vial* cada amostra e injetado.

Todos os cálculos de concentração foram baseados na conversão de volume em massa através da densidade da acetonitrila, sendo esta de 786kg/m^3 , de acordo com as especificações do fabricante.

4.4 Parâmetros Cromatográficos

Para se efetuar a injeção em CG, foi utilizado o método para solventes de nitazoxanida, que apresenta condições ideais para verificação do solvente a ser analisado por apresentar ponto de ebulição e solubilidade compatíveis com o método. Com o método já estabelecido foi possível efetuar a injeção utilizando o software *OpenLab*®, que é responsável pelos comandos do CG. Utilizou-se os seguintes parâmetros:

- Detector: FID
- Temperatura do Injetor: 140°C
- Temperatura do Detector: 280°C
- Gás de Arraste: Hélio
- Fluxo: 4,0 ml/min.
- Fluxo do detector – Hidrogênio: 40,0 ml/min.
- Fluxo Ar Sintético: 400,0 ml/min.
- Fluxo de Complementação: 30,0 ml/min.
- Coluna: DB-624 (75m x 0,53m x $3,0\mu\text{m}$)
- Split: 5:1
- Volume de Injeção: $10\mu\text{l}$

Para análise do medicamento X por cromatografia líquida, foi utilizado também o software *OpenLab*®, responsável pelos comandos do equipamento. Utilizou-se os seguintes parâmetros cromatográficos, tendo como fase móvel o gradiente entre duas fases móveis, sendo que a fase móvel B foi composta totalmente por solvente orgânico. Os parâmetros cromatográficos foram os seguintes:

- Detecção: 205 nm
- Coluna: Hypersil BDS Phenomenex C18 (100mm x 4,6mm x $3\mu\text{m}$)
- Temperatura do forno: 40°C
- Fluxo: 1,1 ml/min.
- Volume de injeção: $10\mu\text{l}$
- Fase Móvel A: Tampão fosfato de potássio pH 4,4
- Fase Móvel B: Acetonitrila

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

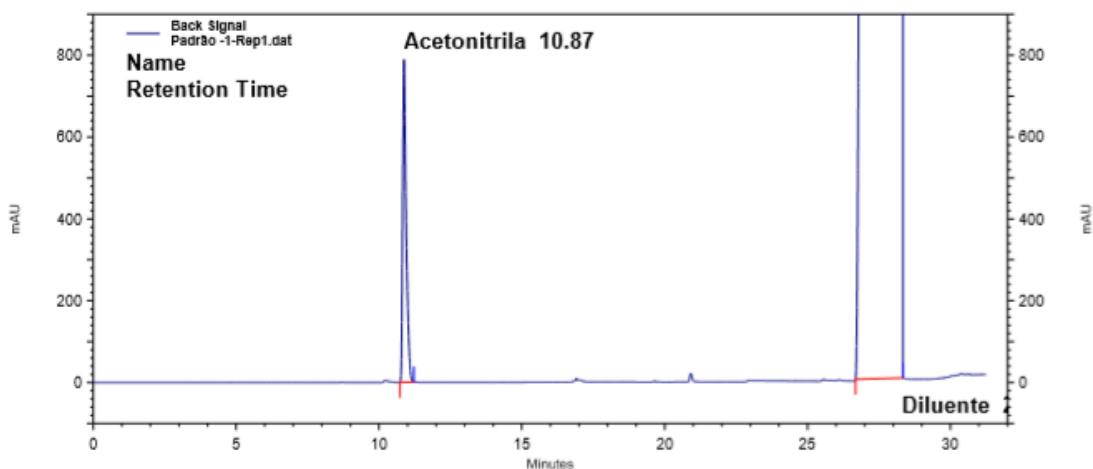
5.1 Processo de Destilação

O processo de destilação ocorreu durante aproximadamente 2 horas e o volume de acetonitrila coletado foi de 500 ml. Visto que a finalidade era avaliar de forma qualitativa a recuperação de acetonitrila, as composições do resíduo bruto coletado foram desprezadas, sendo efetuada apenas a separação dos efluente dos equipamentos que continham resíduos de acetonitrila, água, fármacos e sais.

5.2 Curva de Calibração de Acetonitrila

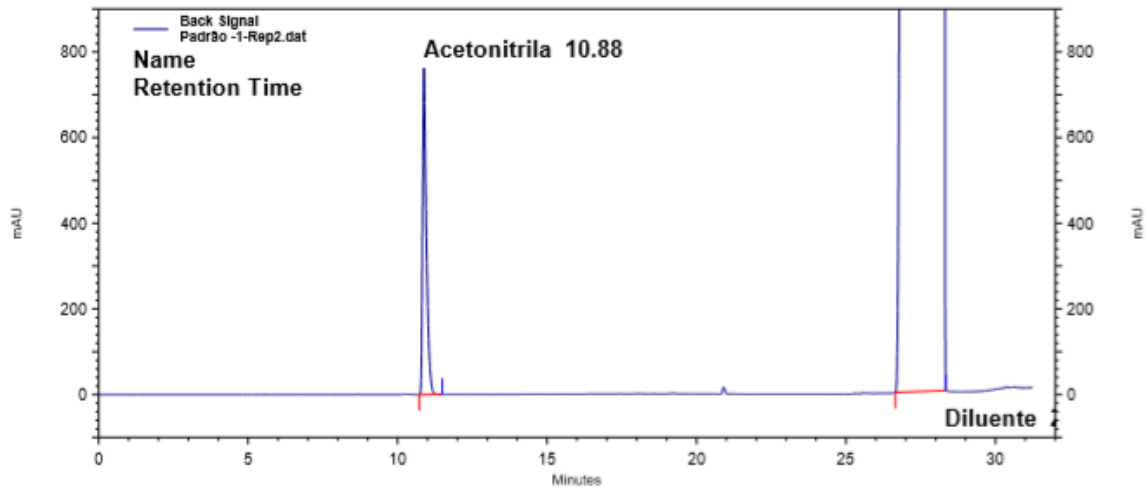
Para se avaliar o resultado da metodologia aplicada foi injetado um padrão de acetonitrila em quintuplicada para se efetuar a calibração e 2 amostras de acetonitrila recuperada no cromatógrafo gasoso. As FIG. 18,19,20,21 e 22 apresentam os cromatogramas dos padrões.

Figura 18 – Réplica 1 Padrão



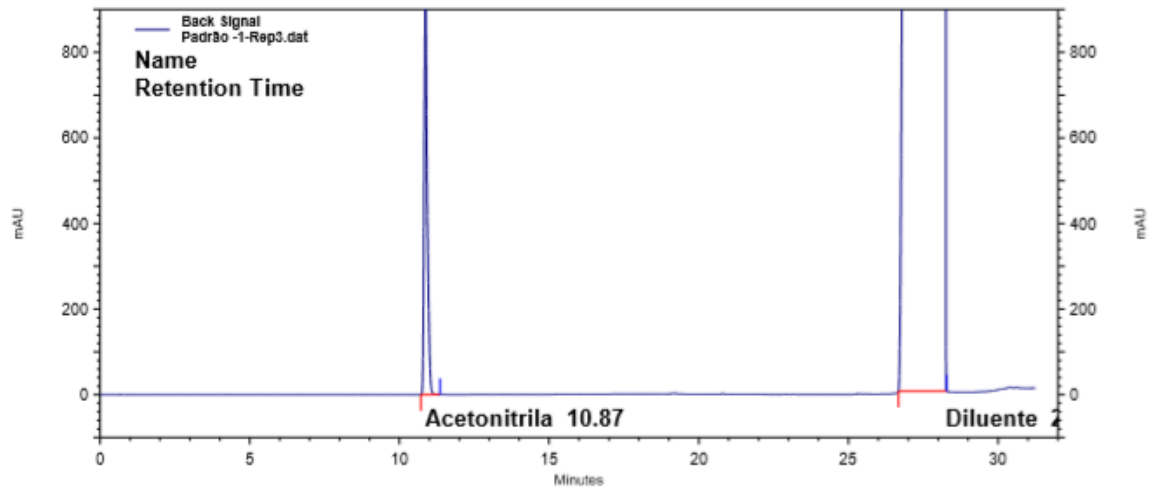
Fonte: Autor Próprio

Figura 19 – Réplica 2 Padrão



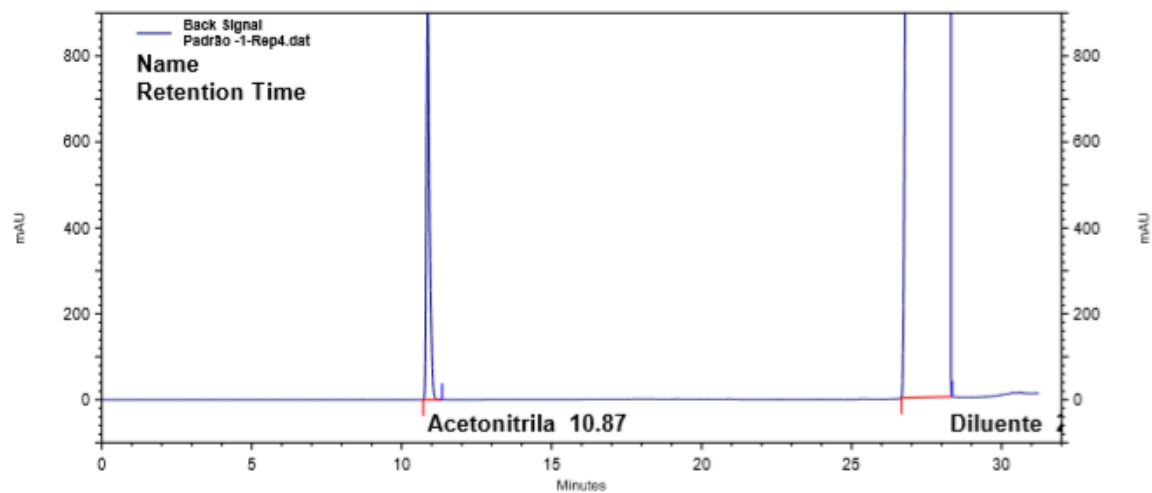
Fonte: Autor Próprio

Figura 20 – Réplica 3 Padrão



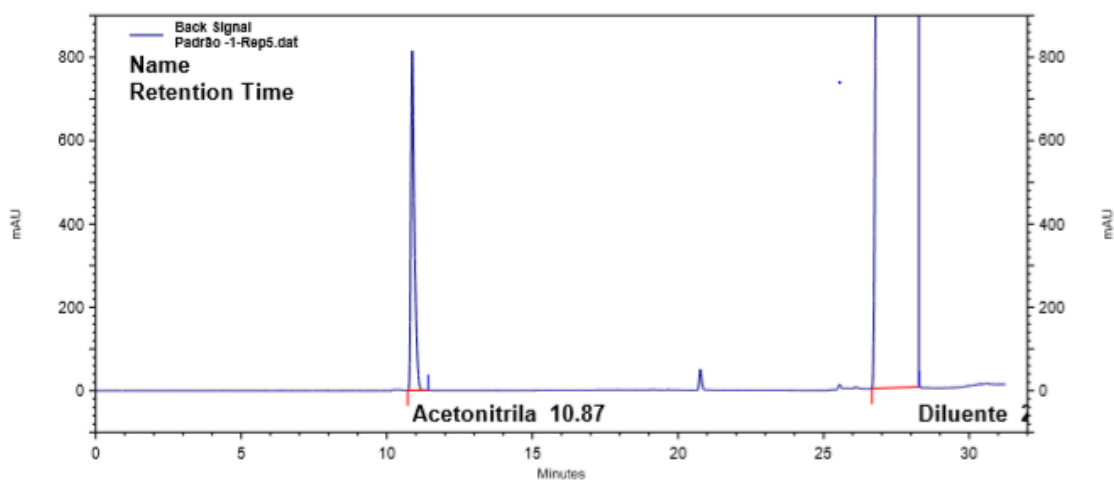
Fonte: Autor Próprio

Figura 21 – Réplica 4 Padrão



Fonte: Autor Próprio

Figura 22 – Réplica 5 Padrão



Fonte: Autor Próprio

A TAB. 8 apresenta os dados obtidos durante a injeção das 5 réplicas do padrão, sendo que os mesmos são parâmetros cromatográficos utilizados diariamente durante análises de rotina na empresa, sendo os mesmos: área, assimetria, pratos teóricos, tempo de retenção e resolução.

Tabela 8 – Parâmetros Obtidos nos Padrões

Padrão de Acetonitrila						
Réplica	Nome do Analito	Área (abs mAU)	Tempo de Retenção	Assimetria (USP)	Pratos Teóricos (USP)	Resolução (USP)
1	Acetonitrila	51677218	10,87	1,63	38041	27,19
2	Acetonitrila	51906916	10,88	1,69	34520	26,78
3	Acetonitrila	52119572	10,87	1,44	53715	26,27
4	Acetonitrila	52265800	10,87	1,47	54200	27,34
5	Acetonitrila	52253417	10,87	1,63	40250	25,85

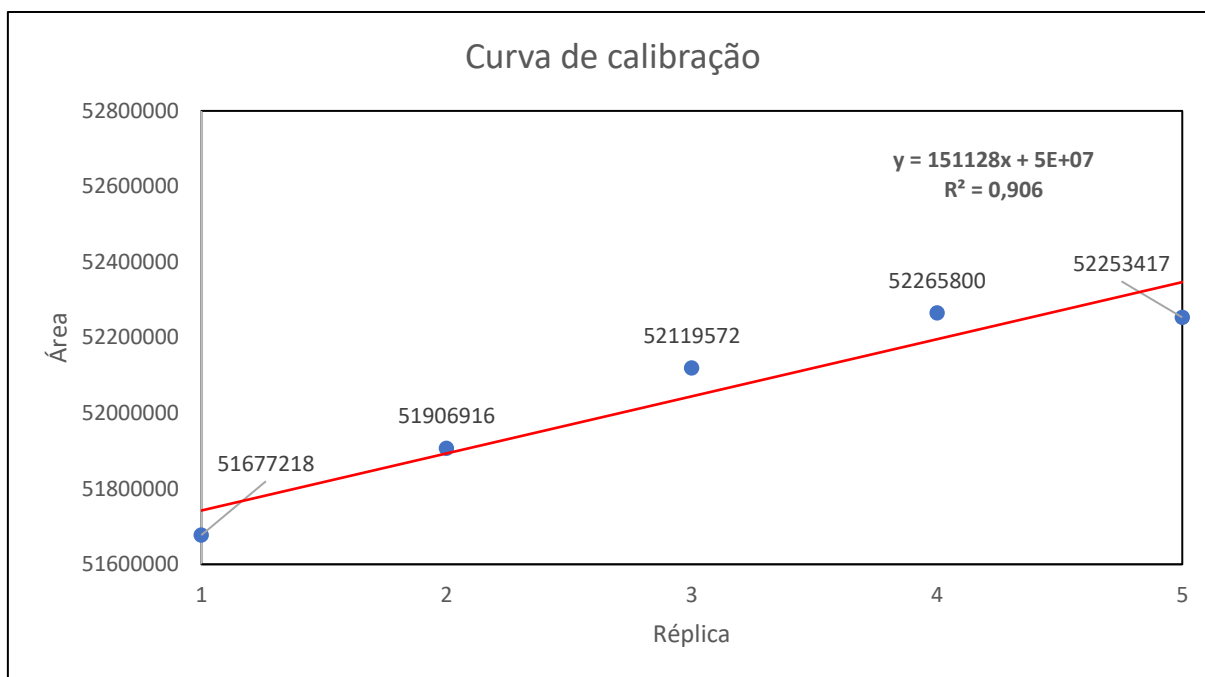
Fonte: Autor Próprio

Através dos cromatogramas anteriores foi possível a detecção do composto em questão, a acetonitrila, para posteriormente se obter a curva de calibração.

Os dados demonstrados na TAB. 8 fornecem o tempo de retenção do ativo que se refere ao tempo gasto para o pico eluir na coluna, a assimetria do pico em relação as suas bandas, o número de pratos teóricos, que é a capacidade de separação da coluna devido ao seu recheio ser compactado prato a prato e a resolução, que é a separação entre o pico do ativo e o diluente utilizado.

A partir das áreas obtidas no padrão se obteve a curva de calibração utilizada para comparar com as áreas obtidas nas amostras. Essa curva é mostrada no GRAF. 1 gerado pelo software Excel, com o intuito de demonstrar junto com o valor de DPR que não houve variação significativa entre as injeções do padrão.

Gráfico 1 – Curva de calibração de Acetonitrila



Fonte: Autor Próprio

O valor obtido de R^2 foi de 0,906, sendo considerado um valor bom, tendo em vista que o máximo a ser atingido pelo mesmo é de 1. Isso implica que as réplicas apresentaram pouca variação entre si.

Para se verificar a dispersão dos resultados obtidos em relação aos padrões foi calculado através do Excel, o desvio padrão relativo das áreas obtidas, demonstrado na TAB. 9.

Tabela 9 – Desvio Padrão Relativo da Curva de Calibração

Replica	Área Padrão (abs mAU)
1	51677218
2	51906916
3	52119572
4	52265800
5	52253417
Média	52044584,6
DPR	0,48

Fonte: Autor Próprio

Ao se tratar da dispersão dos resultados envolvendo cromatografia gasosa o DPR pode variar até 15% de acordo com o método utilizado, sendo este o método para solventes

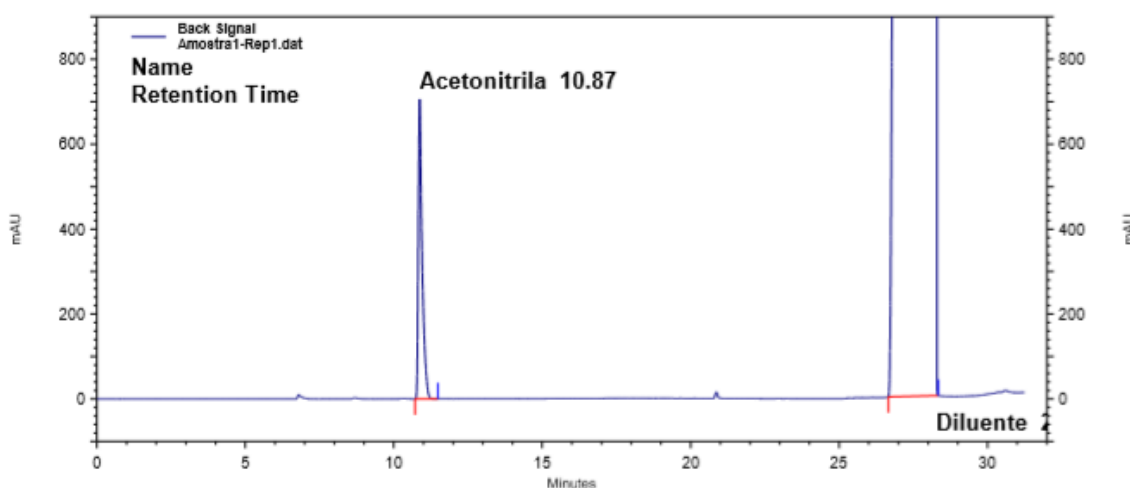
residuais na matéria prima de nitazoxanida. Sendo assim, o valor de DPR se demonstra excelente, sendo que o mesmo apresentou valor de 0,48% comparando-se com o limite de 15 % que é o limite superior neste caso.

5.3 Avaliação do Produto Obtido

Após ter sido aplicada a metodologia às amostras, as mesmas também foram injetadas em cromatógrafo gasoso para comparação com os padrões. A amostra 2, que foi apenas congelada, apresentou o resultado de 93,59% de pureza, demonstrado na TAB.10. Em termos de reutilização deste produto para fins analíticos em HPLC e GC não seria possível, pois tais equipamentos requerem aproximadamente 99% de pureza dos solventes de utilização.

A FIG. 23 demonstra a detecção da amostra 2 que foi comparada com o padrão.

Figura 23 – Amostra 2



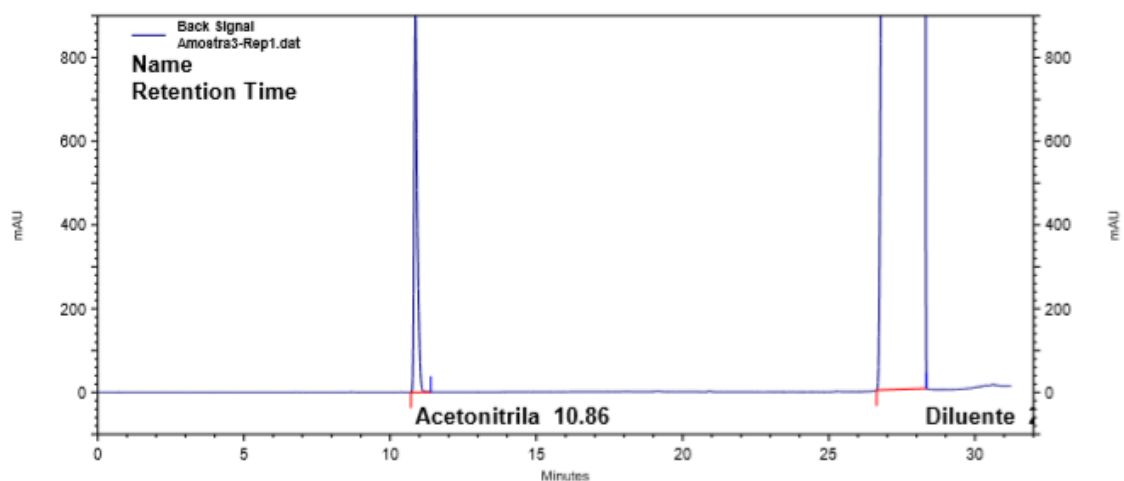
Fonte: Autor Próprio

A amostra 1, que foi submetida ao tratamento distinto da amostra 2, apresentou o resultado de 99,56% de pureza, como mostrado na TAB.10. O resultado obtido nessa amostra se demonstra satisfatório, visto que a finalidade é a recuperação do solvente em questão, sendo que após a aplicação da metodologia o solvente obtido pode ser utilizado em cromatógrafos gasosos e líquido.

Ao se aplicar o sulfato de sódio na amostra que ainda contém uma parcela de água, o mesmo funciona como secante devido as suas características de absorção de moléculas de água. Sendo assim, ao se utilizá-lo, a parcela de água que ainda era presente na amostra foi absorvida, aumentando a pureza da acetonitrila recuperada.

A FIG. 24 demonstra a detecção da amostra 1 que foi comparada com o padrão.

Figura 24 – Amostra 1



Fonte: Autor Próprio

Os resultados obtidos a partir da injeção das amostras 1 e 2 são descritos na tabela 10, que apresenta os parâmetros cromatográficos aplicados à rotina de análises e a concentração de cada amostra.

Tabela 10 – Comparativo dos Resultados Obtidos

Resultados Obtidos							
Amostra	Nome do Analito	Área (abs mAU)	Tempo de Retenção	Assimetria (USP)	Pratos Teóricos (USP)	Resolução (USP)	Concentração (%)
1	Acetonitrila	51816499	10,86	1,51	53279	27,9	99,56
2	Acetonitrila	48709496	10,87	1,87	38443	26,47	93,59

Fonte: Autor Próprio

Segundo Ponte (2013), numa destilação de acetonitrila e água, os dados da literatura remetem uma separação em percentagem mássica de 84% de acetonitrila para 16% de água.

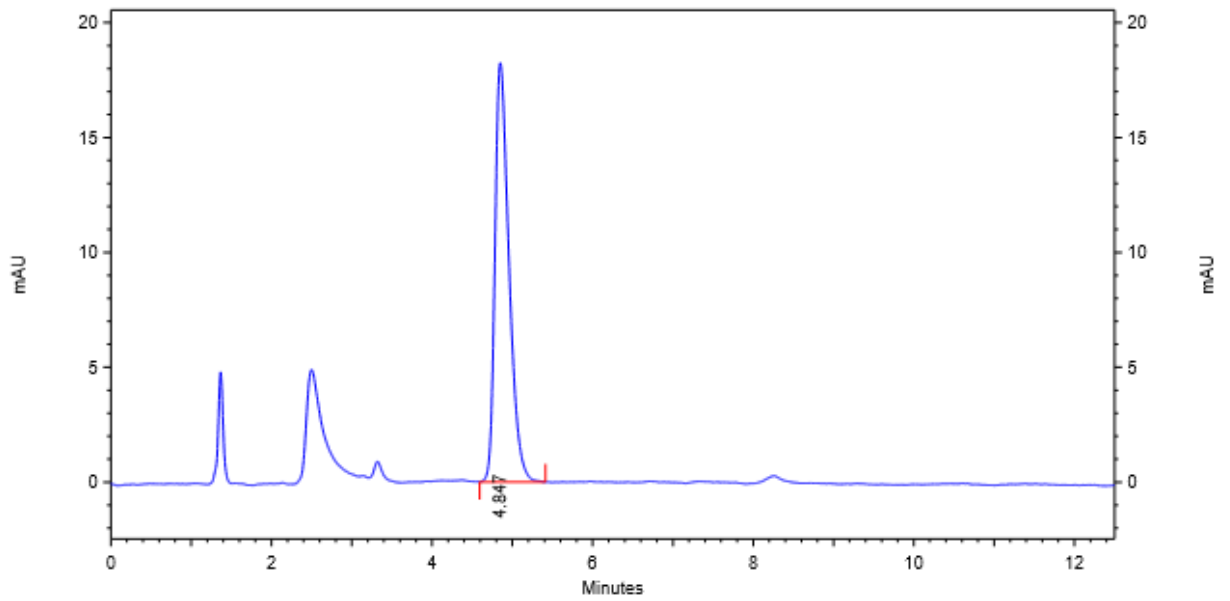
5.4 Utilização da Acetonitrila Obtida

Com o intuito de averiguar a qualidade do produto obtido, o mesmo foi utilizado durante análise de doseamento do medicamento X.

A mesma amostra foi injetada utilizando acetonitrila in-natura diretamente do fabricante e acetonitrila recuperada, com intuito de avaliar a eluição do pico principal do ativo e observar se houve a eluição de picos secundários provenientes da acetonitrila recuperada.

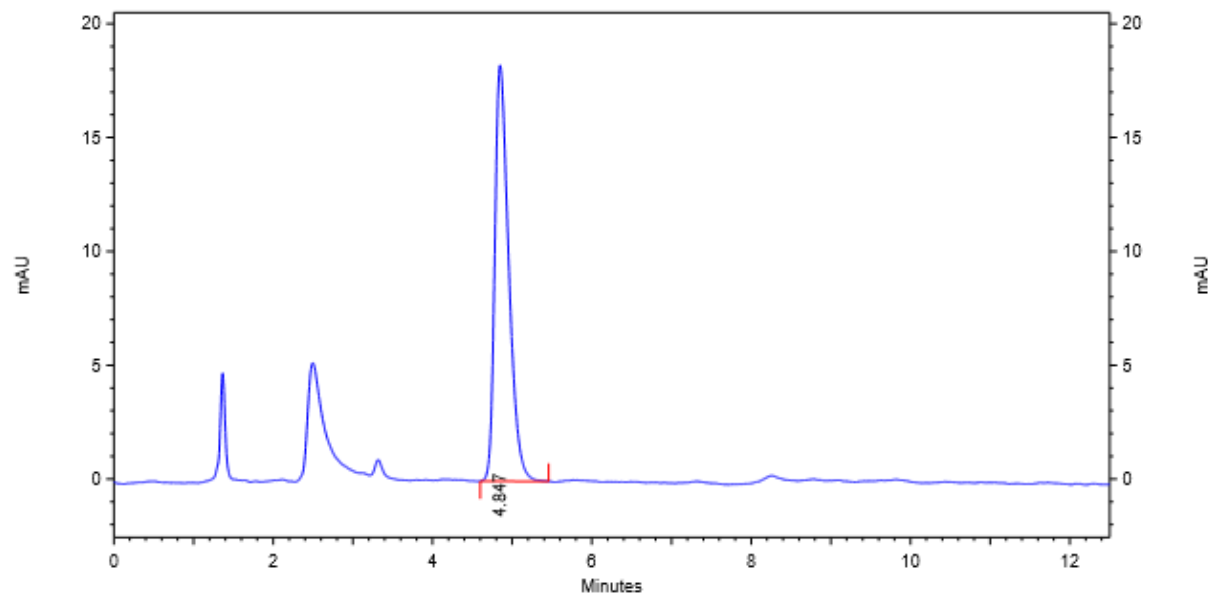
As FIG. 25, 26, 27, 28 e 29 são os cromatogramas obtidos através da injeção em quintuplicata do padrão.

Figura 25 – Réplica 1 Padrão



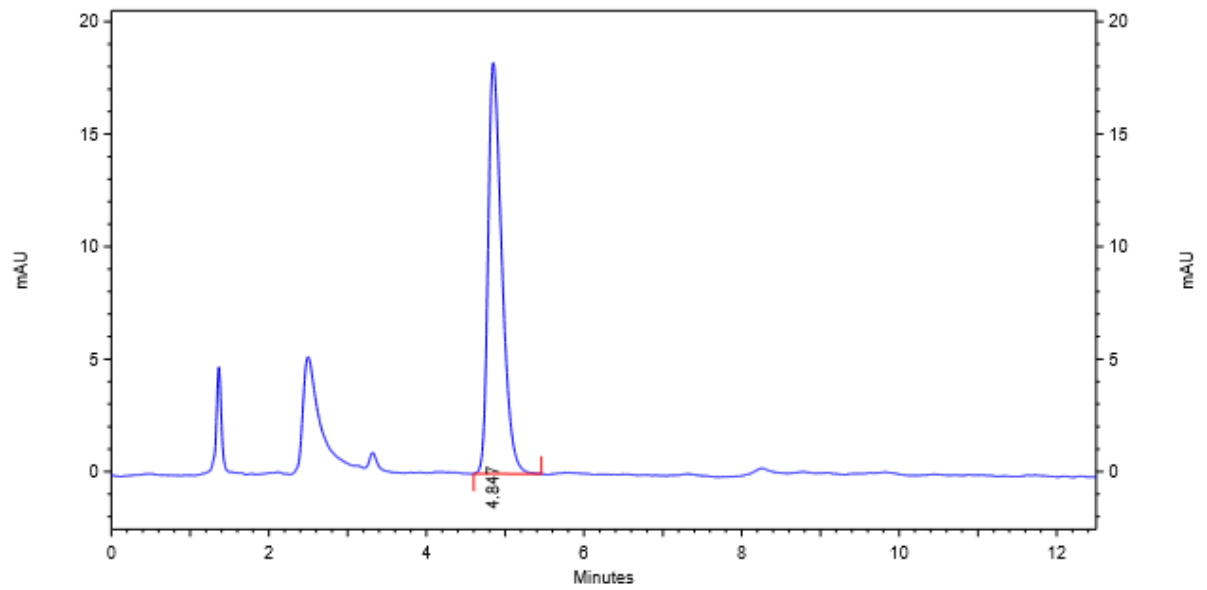
Fonte: Autor Próprio

Figura 26 – Réplica 2 Padrão



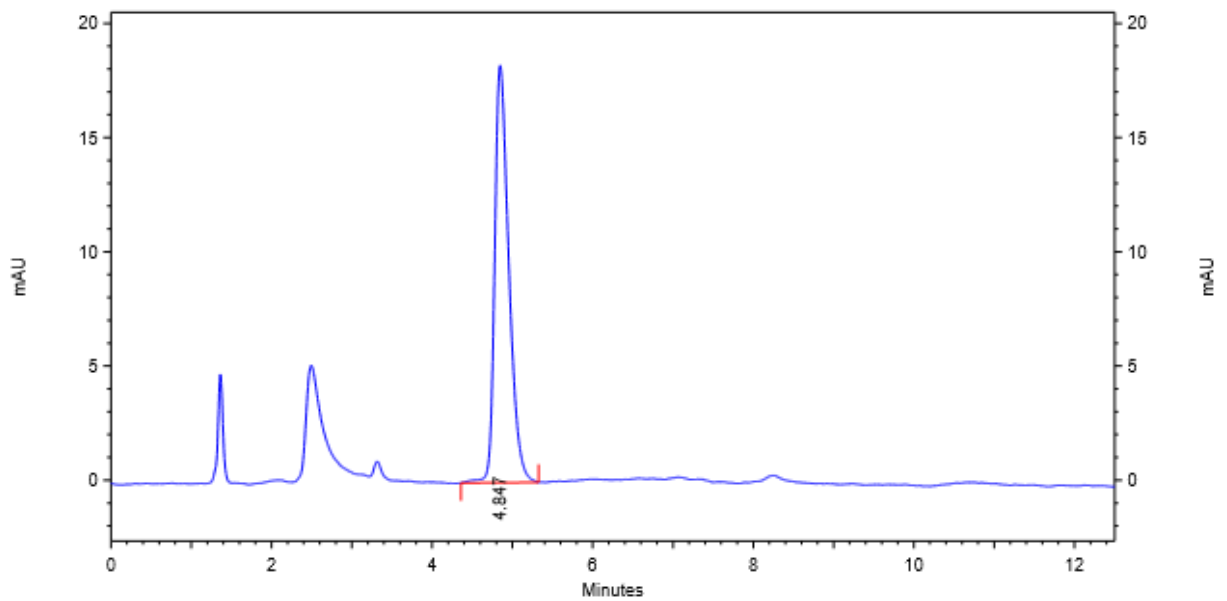
Fonte: Autor Próprio

Figura 27 – Réplica 3 Padrão



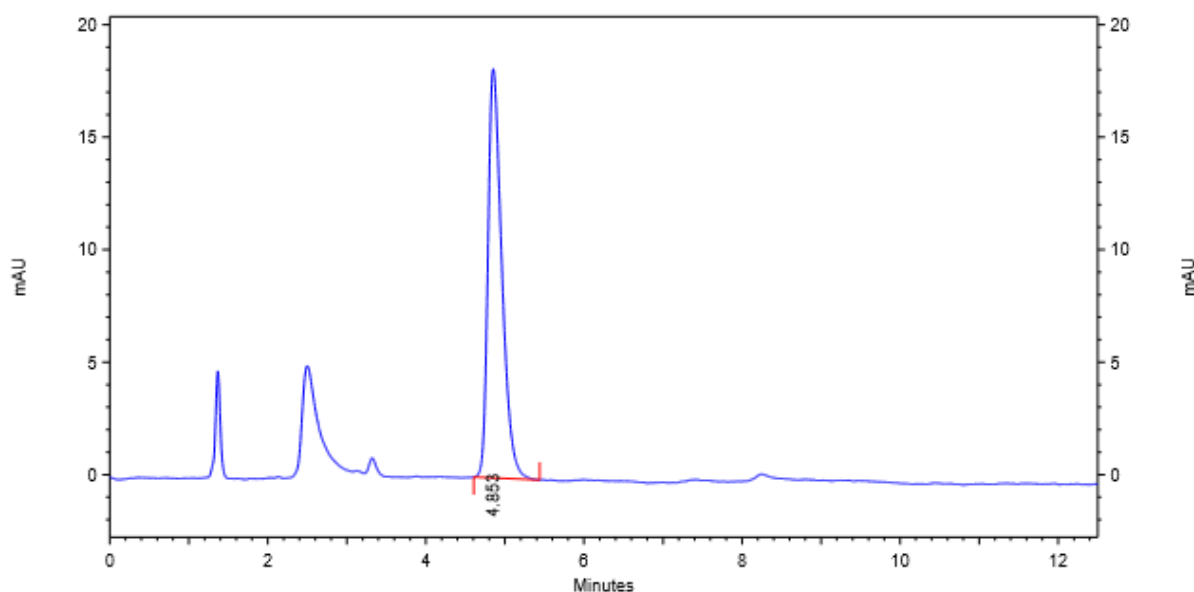
Fonte: Autor Próprio

Figura 28 – Réplica 4 Padrão



Fonte: Autor Próprio

Figura 29 – Réplica 5 Padrão



Fonte: Autor Próprio

A TAB.11 fornece os resultados obtidos pela análise cromatográfica tais como: área do pico, tempo de retenção, assimetria, número de pratos teóricos, e altura do pico.

Tabela 11 – Resultados Obtidos dos Padrões

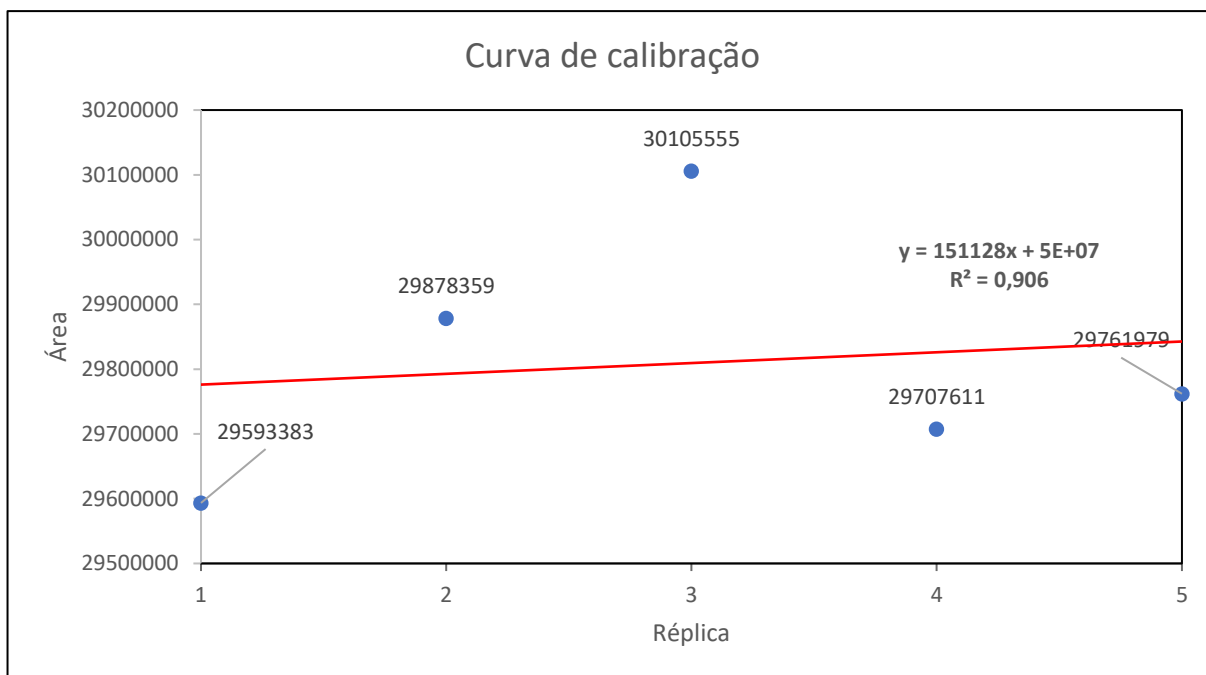
Padrão do Medicamento X					
Réplica	Área (abs mAU)	Tempo de Retenção	Assimetria (USP)	Pratos Teóricos (USP)	Altura do Pico
1	29593383	4,85	1,45	3663	2450032
2	29878359	4,85	1,48	3629	2452460
3	30105555	4,85	1,45	3647	2452212
4	29707611	4,85	1,46	3662	2439930
5	29761979	4,85	1,5	3647	2446961

Fonte: Autor Próprio

Nota-se que não houve variação dos tempos de retenção entre as réplicas, o número de pratos teóricos se mostra eficiente sendo que o mínimo é de 2000, a assimetria do pico, que é responsável pela avaliação entre as bandas do pico, pode variar até 2%, de acordo com o método, diferentemente da cromatografia gasosa que pode variar até 15%, isto se da devido a injeção por cromatografia líquida ser menos sensível que a cromatografia gasosa.

Através das áreas obtidas pelo padrão de calibração foi possível gerar a curva de calibração através do software Excel, demonstrado no GRAF. 2.

Gráfico 2 – Curva de Calibração do Medicamento X.



Fonte: Autor Próprio

O valor obtido de R^2 foi de 0,906, sendo considerado um valor bom tendo em vista que o máximo a ser atingido pelo mesmo é de 1, isso implica que as réplicas apresentaram pouca variação entre si.

Para se avaliar a dispersão do resultado obtido pelo padrão foi calculado o valor de DPR entre as réplicas do padrão. Este apresentou o valor de 0,65, sendo um valor considerado bom visto que pelo método o valor limite é de 2% entre réplicas. O resultado obtido é demonstrado na TAB. 12.

Tabela 12 – Desvio Padrão Relativo Entre as Réplicas do Padrão

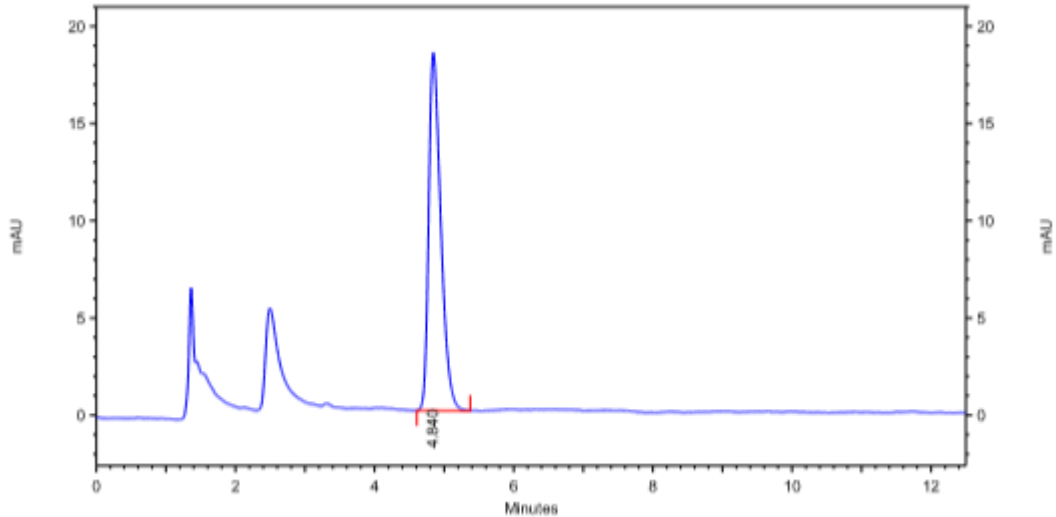
Replica	Área Padrão (abs mAU)
1	29593383
2	29878359
3	30105555
4	29707611
5	29761979
Média	29809377,4
DPR	0,65

Fonte: Autor Próprio

5.5 Comparação Entre Injeções da Amostra

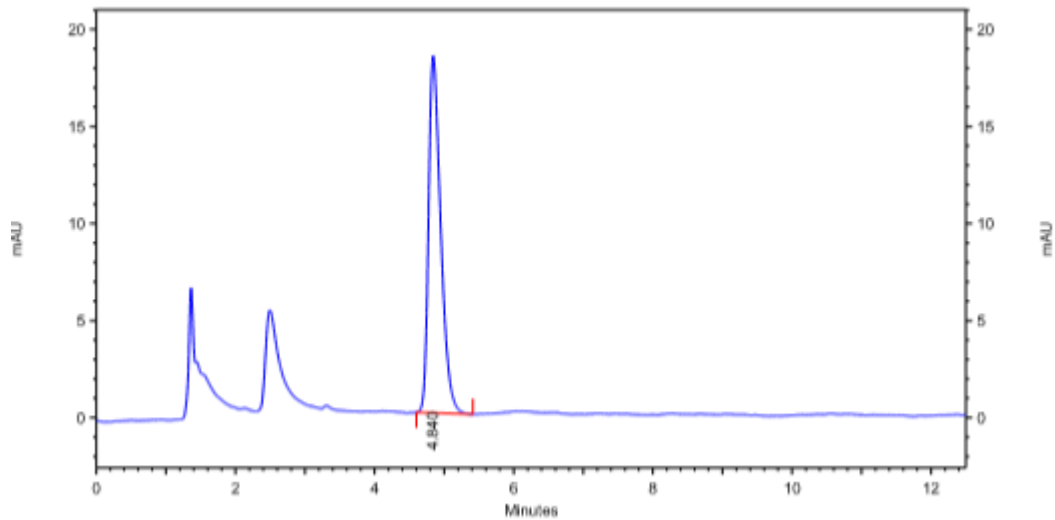
As FIG. 30 e 31 ilustram o cromatograma obtido a partir da injeção da amostra utilizando acetonitrila in-natura e acetonitrila recuperada com o auxílio de sulfato de sódio respectivamente.

Figura 30 – Amostra Utilizando Acetonitrila In-Natura.



Fonte: Autor Próprio

Figura 31 – Amostra Utilizando Acetonitrila Recuperada.



Fonte: Autor Próprio

Os valores obtidos através das injeções são descritos na TAB. 13, fornecendo um comparativo entre as injeções do medicamento X, utilizando-se acetonitrila recuperada. Avaliando o tempo de retenção, área, assimetria, pratos teóricos e concentração.

Tabela 13 – Comparativo de Resultados Entre Injeções da Amostra

Resultados Obtidos						
Amostra	Nome do Analito	Área (abs mAU)	Tempo de Retenção	Assimetria (USP)	Pratos Teóricos (USP)	Concentração (%)
1	Ativo X	29875716	4,85	1,51	3639	99,23
2	Ativo X	30037682	4,80	1,49	3642	99,78

Fonte: Autor Próprio

A amostra 2 apresentou pouca variação em relação ao tempo de retenção, isso ocorreu devido a troca da acetronitrila, como havia pouca quantidade não foi possível estabilizar a coluna por mais tempo.

Em relação ao valor de assimetria, pratos teóricos e concentração, comparando-se com os valores obtidos pela amostra 1, a variação foi pequena, podendo-se assim dizer que a acetoneitrila recuperada se mostra eficiente, podendo ser aplicada a outros métodos.

Durante o levantamento de dados para constituição da metodologia, as pesquisas realizadas não demonstraram nenhuma avaliação de método, apenas citando a recuperação ou não do solvente em questão.

Alguns autores efetuam a recuperação apenas por secagem com sulfato de sódio. Em alguns casos o resíduo separado para recuperação é decantado. Já em outros casos a recuperação procedeu a partir de destilação fracionada, porém a avaliação do método não é descrita pelos autores, através de cromatografia e a sua utilização.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste trabalho, demonstrou-se a capacidade de recuperação de um dos solventes orgânicos mais utilizados ao se trabalhar com cromatografia e em processos de síntese de insumos farmacêuticos.

Visto que a metodologia aplicada foi adaptada, unindo 2 métodos distintos, a mesma, demonstrando-se eficaz, uma vez que pôde ser avaliada através de análises criteriosas em cromatografia gasosa e injeção de amostra em cromatografia líquida, utilizando acetonitrila recuperada.

É importante ressaltar que para se obter valores de viabilidade para o processo é necessário que ocorra avaliação preliminar das composições de resíduo que seria descartado na estação de tratamento para posterior tratamento. Além disso, faz-se necessária a avaliação do tempo gasto com mão de obra e custo com energia.

Levando em consideração as perspectivas futuras em relação a este trabalho devem-se ser consideradas a possibilidade de implementação de um estudo de caso, relacionando a utilização de acetonitrila recuperada em relação a acetonitrila in-natura, para métodos de pesquisa de degradação em medicamentos.

No contexto que envolve a relação econômica da recuperação deve ser levado em consideração que apesar de se ter um gasto com a recuperação, haverá a diminuição do tratamento com esse tipo de resíduo na estação de tratamento.

Com a aplicação da técnica as empresas a usarem a mesma tendem a ter uma preocupação ambiental maior, podendo além de economizar utilizar como marketing verde, chamando atenção de seus clientes com essa técnica.

7 REFERÊNCIAS

ABIQUIF. Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos. **Mercado mês a mês**. Disponível em: <http://abiquifi.org.br>. Acesso em: 02 maio 2019

AFONSO, J. C.; NORONHA, L. A.; FELIPE, R. P.; FREIDINGER N. **Gerenciamento de Resíduos laboratoriais: Recuperação de Elementos e Preparo para Descarte Final**. Rio de Janeiro, 2003.

BLACKADDER, D. A.; NEDDERMAN, R. M. **Manual de Operações Unitárias**. São Paulo: Editora Hemus, 2004.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Investimento em Controle Ambiental das Indústrias no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2007.

CARUBELLI, C. R.; PERON, A. P. **Vantagens Ambientais e Econômicas da Recuperação de Solventes Utilizando a Técnica de Destilação Fracionada**. Lavras: Congresso de Iniciação Científica CONEX, 2014.

CASSINI, S. T. A; ANTUNES, P. W. P; KELLER, R. Validação de Método Analítico Livre de Acetonitrila Para Análises de Microcistinas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Vitória: **Química Nova**, v. 36 n. 8, p. 1208-1213, jun. 2013.

COLLINS, C. H. Nascimento da Cromatografia. **Scientia Chromatographica**, p. 8, 2009.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de Cromatografia**. Campinas : Editora da unicamp, 2014.

CUNHA, A. M. **Relatório de Acompanhamento Setorial: Complexo de Saúde Campinas**, 2009.

DAVID S; HAGE, J. D. C. **Química Analítica e Análise Quantitativa**. São Paulo: Pearson , 2013

DIAS, R. **Gestão Ambiental: Responsabilidade Social e Sustentabilidade**. São Paulo: Editora Atlas S.A., 2019.

FERREIRA, M. N.; RODRIGUES, M. M.; CRUZ, W. O. **Recuperação de Solventes Orgânicos das Aulas Experimentais nos Laboratórios de Ensino**. São Luís: Congresso Brasileiro de Química, 2011.

FISHER SCIENTIFIC. Equipamentos e Instrumentos de Laboratorio. Disponível em: <https://www.fishersci.com/us/en/home.html>. Acesso em: 19 outubro 2019

GAUTO, M. A.; ROSA, G. A. **Processos e Operações Unitárias da Indústria Química**. Rio de Janeiro: Editora Ciência Moderna LTDA, 2011.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. Nova York : LTC, 2016.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Impurities: Guideline for residual solvents Q3C (R6)**. 2016. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6Step_4.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2019.

LATYKI, B. L. **Comparação Entre os Métodos de Recuperação de Solvente Industrial por Destilação Simples e Fracionada**. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, 2017.

LENARDÃO, E. J; FREITAG, R. A; DABDOUB, M. J; BATISTA, A. C. F; SILVEIRA, C. C. **Green Chemistry: Os 12 Princípios da Química Verde e Sua Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa**. São Paulo, v. 26 n. 1, p. 123-129, jun. 2002.

LINS, L. S. **Introdução a Gestão Ambiental Empresarial: Abordando Economia, Direito, Contabilidade e Auditoria**. São Paulo: Editora ATLAS S.A, 2015

MARIANO, J. B.; **Impactos Ambientais do Refino de Petróleo**. Rio de Janeiro, 2001. Mestrado de Engenharia Eletrica – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.

MATOS, S. P. **Operações Unitárias: fundamentos, transformações e aplicações dos fenômenos físicos e químicos**. São Paulo: Editora Érica LTDA, 2015.

PACHECO, S. R.. História da Cromatografia Líquida. **Revista Virtual de Química**, p. 1239-1240, 2014

PENATTI, F. E.; GUIMARÃES, S. T. L. Avaliação dos Riscos Ambientais Causados Pela Disposição Incorreta de Resíduos de Laboratórios. **Geografia Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v.15, n. 1, p.44, jan./abr. 2011.

PONTE, Silvia Paula Bicudo da. **Reciclagem de Solventes Orgânicos não Halogenados: Recuperação de Acetonitrila de Resíduos de HPLC**. 2013. Dissertação PRADO, A. G. S. Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio. **Química Nova**, Brasília, v.26, n.5, pag. 742, fev./mar. 2003.

SANSEVERIN, A. M.. Síntese Orgânica Limpa, **Química Nova**, p. 102, 15 Junho 1999.

SHREVE, N. **Indústria de Processos Químicos**. 4º Edição. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 1, 2014.

SILVA, G. A. da; COLLINS, C. H. **Aplicações de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Para o Estudo de Poluentes Orgânicos Emergentes**: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Campinas: Editora Unicamp, 2011.

SKOOG, A. D.; WEST, M. D.; HOLLER, J. F.; CROUCH, R. S. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Editora Learning, 2014.

SOUZA, A. F. **Recuperação de Solventes dos Resíduos do Processo de Pintura na Indústria Moveleira**. 2009. Mestrado de Engenharia Ambiental – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2009

VOGEL, A. I. **Análise química quantitativa**. Rio de Janeiro: GEN/LTC, 2017.

WONGTSCHOWSKI, P. **Indústria Química Riscos e Oportunidades**. 2º Edição. ed. São Paulo: Edgar Blucher, v. 3, 2002.

WONGTSCHOWSKI, P. **Indústria Química Riscos e Oportunidades**. 2º Edição. ed. São Paulo: Edgar Blucher, v. 3, 2002.

ZINI, C. A. Cromatografia Gasosa Bidimensional: **Scientia Chromatographica** p. 32-33, 2009.