UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MAURI SERGIO ALVES PALMA

EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS:
TRATAMENTO E REDUÇÃO DA GERAÇÃO

São Paulo

2018

MAURI SERGIO ALVES PALMA

EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS:
TRATAMENTO E REDUÇÃO DA GERAÇÃO

Versão Original

Texto sistematizado apresentado à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
para o Concurso de Livre Docência junto ao
Departamento de Tecnologia Bioquímico-
Farmacêutica

São Paulo

2018

Aos meus pais, Cornelio (*in memoriam*) e Alexandrina.

À minha esposa, Eliane.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelas bolsas e auxílios concedidos desde o início de minha carreira docente e que tornaram possível a realização dos meus trabalhos de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado concedidos a mim e aos alunos que orientei e que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Giovanni Brunello (*in memorian*), meu orientador de mestrado, que possibilitou o meu ingresso na carreira docente na USP e por sua confiança em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Giudici, meu orientador de doutorado, que me ensinou muito e me apoiou em diversas ocasiões.

Ao Prof. Dr. João Carlos Monteiro de Carvalho e Prof. Dr. Sunao Sato, pelo apoio, incentivo, paciência e por sua confiança em meu trabalho.

Ao Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo apoio institucional.

Ao Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP, pelo uso de suas instalações.

Ao Centro de Estudos de Sistemas Químicos (CESQ), pelo apoio instrumental, além da atenção e suporte de professores e técnicos.

Ao Instituto de Química da USP pelo apoio através de seus docentes e funcionários que nos auxiliaram na realização de diversas etapas de nossas pesquisas ao longo dos anos.

Às secretárias e funcionários técnicos do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela atenção e profissionalismo.

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

RESUMO

PALMA, M. S. A. Efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas: tratamento e redução da geração. 2018, 275 f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Palavras-chave: efluentes, indústrias bioquímico-farmacêuticas, fenol, intensificação de processos.

Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas são muito variados e, assim, suas características são muito distintas dos efluentes de outros segmentos industriais. O seu tratamento adequado é um desafio, particularmente devido à presença de fenóis, fármacos e subprodutos com atividade biológica, em especial antibióticos, os quais propiciam o surgimento de microrganismos resistentes a eles, quando lançados ao meio ambiente em baixas concentrações, da ordem de parte por bilhão, ou menos. Inicialmente, são discutidos os resultados referentes ao emprego da extração líquido-líquido na recuperação de fenóis em processo acoplado a um processo de abatimento de emissão de CO₂ por absorção em soluções aquosas de fenolato de sódio. Em seguida, são discutidos os resultados referentes à adsorção de fenol em biomateriais de baixo custo (quitina, quitosana e queratina), abundantes nos resíduos da agroindústria. A seguir, são discutidos os resultados referentes ao tratamento enzimático de fenóis com a enzima tirosinase, que é amplamente presente na natureza e, assim, sustentável e de baixo custo. A seguir, são discutidos os resultados referentes ao tratamento dos antibióticos doxiciclina e enrofloxacina pelo processo oxidativo avançado de Fenton, que é um processo simples, razoavelmente eficiente e que pode ser utilizado como um processo intermediário no tratamento de efluentes complexos. Os resultados dos processos aplicados à recuperação de fenóis por extração líquido-líquido, adsorção de fenol em biomateriais, oxidação enzimática de fenóis e oxidação química de antibióticos pelo processo Fenton, mostram que estes processos apresentam grande potencial de aplicação industrial, devido ao seu baixo custo e simplicidade técnica para implementação. Finalmente, são discutidos os resultados referentes à redução da geração de resíduos e efluentes através da aplicação dos princípios da Intensificação de Processos (PI) à síntese de fármacos e seus intermediários. Para tanto, foram utilizados microrreatores, que devido ao aumento substancial da conversão, rendimento e seletividade das reações químicas, há uma redução substancial da geração de resíduos. Acredito que estes poucos resultados apresentados reflitam as vertentes das minhas linhas de pesquisa.

ABSTRACT

PALMA, M. S. A. **Effluents of biochemical-pharmaceutical industries: treatment and reduction of generation.** 2018, 275 f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Keywords: effluents, biochemical-pharmaceutical industries, phenol, intensification of processes.

Effluents of biochemical-pharmaceutical industries are diverse and, thus, its characteristics are very different of the effluent from other industries. The appropriate treatment of the effluents of biochemical-pharmaceutical industries is a challenge, particularly due to the presence of phenols, pharmaceuticals and pharmaceutical intermediates, which usually present biological activity, especially antibiotics, which promote the development of microorganisms resistant to them, when released to the environment at low concentrations of part per billion or less. Initially, results on the use of liquid-liquid extraction in the recovery of phenols in a process coupled to the CO₂ emission reduction by absorption in sodium phenoxide aqueous solutions are discussed. Following, results on the adsorption of phenol in biomaterials (chitin, chitosan and keratin), abundant in agro-waste are discussed. Then, results on the enzymatic treatment of phenols with tyrosinase enzyme, which is widely present in nature and, thus, low-cost and sustainable, are discussed. Next, results regarding the treatment of the antibiotics doxycycline and enrofloxacin with the advanced oxidative process Fenton, are discussed. The Fenton process is a reasonably efficient and simple process that can be used as an intermediate process in the treatment of complex effluents. The results of the processes applied to the recovery of phenol by liquid-liquid extraction, adsorption of phenol in biomaterials, enzyme oxidation of phenols and chemical oxidation of antibiotics by the Fenton process, show that these processes present high potential for industrial application, due to their common characteristics of low cost and simplicity for industrial implementation. Finally, the results are discussed in relation to the reduction of waste generation through application of the principles of Process Intensification (PI) to the synthesis of pharmaceuticals and their intermediates. To that, micro reactors were used, which due to the substantial increase in reactant conversion, product yield and selectivity, there is a substantial reduction of waste generation. I think these few results presented reflect the strands of my research lines.

TRABALHOS ANEXADOS

BORGHI, A. A.; PALMA, M. S. A. Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 25-40, 2014.

(ANEXO 1)

BORGHI, A. A.; OLIVEIRA-NASCIMENTO, L.; STEPHANO, M. A.; SOUZA, P. M.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Cytotoxicity of Doxycycline effluent generated by the Fenton Process. **The Scientific World Journal**, v. 2014, Article ID 439461, 2014. Doi:10.1155/2014/439461.

(ANEXO 2)

FRADE, V. M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Batch and fed-batch degradation of Enrofloxacin by the Fenton process. **Chemical Engineering & Technology**, v. 40, n. 4, p. 663-669, 2017.

(ANEXO 3)

PIGATTO, G.; SILVA, R. M. G.; MARIOTTINI, G. L.; OLIVEIRA, V. M.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A. Genotoxic effect of phenol on the roots of onion allium cepa. **Asian Journal of Ecotoxicology**, v. 8, n. 4, p. 609-615, 2013.

(ANEXO 4)

PIGATTO, G.; LODI, A.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A. Chitin as biosorbent for phenol removal from aqueous solution: equilibrium and thermodynamic studies. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 70, p. 131-139, 2013.

(ANEXO 5)

CONVERTI, A.; NAKAGAWA, M.; PIGATTO, G.; LODI, A.; POLAKIEWICZ, B.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A. A new kinetic and thermodynamic approach to phenol biosorption by chitosan and keratin. **Environmental Engineering and Management Journal**, v. 14, n. 5, p. 1231-1240, 2015.

(ANEXO 6)

PALMA, M. S. A.; HORN, H.; ZILLI, M.; PIGATTO, G.; CONVERTI, A. A new enzymatic process for the treatment of phenolic pollutants. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 56, p. 653-662, 2013.

(ANEXO 7)

PIGATTO, G.; LODI, A.; ALIAKBARIAN, B.; CONVERTI, A.; SILVA, R. M. G.; PALMA, M. S. A. Phenol oxidation by mushroom waste extracts. A kinetic and thermodynamic study. **Bioresource Technology**, v. 143, p. 678-681, 2013.

(ANEXO 8)

PALMA, M. S. A.; SHIBATA, C.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A. Batch Liquid-Liquid Extraction of Phenol from Aqueous Solutions. **Chemical Engineering and Technology**, v. 33, p. 39-43, 2010.

(ANEXO 9)

PALMA, M. S. A.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A. Batch phenol removal from methyl isobutyl ketone by liquid-liquid extraction with chemical reaction. **Chemical Engineering and Processing**, v. 46, p. 764-768, 2007.
(ANEXO 10)

SHIBATA, C. T.; PALMA, M. S. A. Recovery of Priority Pollutants from Aqueous Solutions through Liquid-Liquid Extraction with Simultaneous Treatment of Acid Gases. **Chemical Engineering Transactions**, v. 18, p. 285-290, 2009.
(ANEXO 11)

SHIBATA, C. T. **Estudo da absorção de gases ácidos em solução aquosa de fenolato de sódio em processo semibatelada**. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
(ANEXO 12)

PIGATTO, G. **Aplicação da Tirosinase Vegetal no Tratamento de Efluentes e Verificação da Genotoxicidade do Efluente Tratado em Células Vegetais**. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.
(ANEXO 13)

MIYAGUTI, R. M. **Oxidação enzimática de soluções fenólicas com tirosinase imobilizada em quitosana** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.
(ANEXO 14)

CHAVITA, A. C. **Estudo da remoção de fenóis de soluções aquosas através da adsorção em quitosana e degradação enzimática por tirosinase** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.
(ANEXO 15)

BORGHI, A. A. **Oxidação química de cloridrato de doxiciclina pelo processo Fenton**. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.
(ANEXO 16)

FRADE, V. M. F. **Oxidação química de enrofloxacin pelo processo Fenton**. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.
(ANEXO 17)

FRADE, V. M. F.; DIAS, M.; TEIXEIRA, A. C. S.; PALMA, M. S. A. Environmental contamination by fluoroquinolones. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 41-54, 2014.
(ANEXO 18)

BORGHI, A. A.; SILVA, M. F.; ARNI, S. A.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Doxycycline degradation by the oxidative Fenton process. **Journal of Chemistry**, v. 2015, Article ID 492030, Doi: 10.1155/2015/492030.
(ANEXO 19)

SILVA, R. R. O. **Reação da 2,4-tiazolidinadiona com benzaldeído em batelada e microrreator capilar.** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017.
(ANEXO 20)

PINHEIRO, D. S. **Transposição da síntese do (z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em batelada para microrreator em fluxo contínuo.** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017.
(ANEXO 21)

VIEIRA, R. O. **Química em fluxo com alternativa ao processo batelada na reação da 2,4-tiazolidinadiona com p-metoxibenzaldeído.** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.
(ANEXO 22)

PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. D. O.; CALVO, P. V. C.; SILVA, M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate. **Chemical Engineering & Technology**, 2018, **ACEITO PARA PUBLICAÇÃO.**
(ANEXO 23)

MERFELS, C. A. **Synthesis of pioglitazone in batch and utilizing micro reactors.** Dissertação de Mestrado – Johannes Gutenberg-Universitaet, Mainz, Alemanha, 2018.
(ANEXO 24)

HARES JUNIOR, S. J. **Desenvolvimento de técnicas analíticas baseadas em tlc para identificação e quantificação dos reagentes intermediários e finais da rota sintética da rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar.** Projeto Pós Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.
(ANEXO 25)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS.....	13
1.2	TRATAMENTO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS ...	23
1.3	REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS.....	32
2	RECUPERAÇÃO DE FENÓIS DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO E ABSORÇÃO DE CO₂.....	35
2.1	REMOÇÃO DE FENÓIS DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO	36
2.2	REMOÇÃO DE FENÓIS DE SOLVENTES ORGÂNICOS	44
2.3	RECUPERAÇÃO DE FENÓIS DE FENOLATOS	56
3	REMOÇÃO DE FENOL POR ADSORÇÃO EM QUITOSANA, QUITINA E QUERATINA	63
3.1	ASPECTOS GERAIS: OCORRÊNCIA E USOS DA QUITOSANA, QUITINA E QUERATINA	64
3.2	INTRODUÇÃO À MODELAGEM MATEMÁTICA DA ADSORÇÃO.....	67
3.3	REMOÇÃO DE FENOL DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR ADSORÇÃO	69
4	DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA DE FENÓIS	77
4.1	ASPECTOS GERAIS: OCORRÊNCIA E USOS DA TIROSINASE.....	78
4.2	OXIDAÇÃO DE FENOL COM TIROSINASE SOLÚVEL	81
4.3	OXIDAÇÃO DE FENOL COM TIROSINASE IMOBILIZADA	88
5	DEGRADAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PELO PROCESSO FENTON.....	94
5.1	ANTIBIÓTICOS NO MEIO AMBIENTE: ORIGEM, OCORRÊNCIA E MITIGAÇÃO	95
5.2	DEGRADAÇÃO DA DOXICILINA E ENROFLOXACINA PELO PROCESSO FENTON	99
6	REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIA BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS.....	104
6.1	INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS: APLICAÇÃO À REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES EM INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS	105
6.2	SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD).....	108
7	TRABALHOS EM ANDAMENTO	113
8	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	115
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	116
	ANEXOS.....	135

APRESENTAÇÃO

Este texto tem por finalidade apresentar o trabalho envolvendo o tratamento e redução da geração de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas no qual temos participado desde o meu ingresso como Prof. Dr. do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, em 2004.

Ao longo do texto, nossas contribuições, na forma de tese, dissertações e artigos científicos, são evidenciadas em negrito, com a correspondente citação apresentada como anexo. No caso de tese, dissertação ou de artigo em avaliação, por uma questão de espaço, foram apresentados como anexos apenas o resumo dos mesmos.

Não temos por objetivo exaurir o tema em termos de citações bibliográficas e sim de posicionar de forma racional os tópicos mais importantes, segundo a visão do autor, com as referências mais relevantes e que propiciem ao leitor ter uma visão clara e ampla do tema, além de permitir a busca rápida e eficiente por referências complementares mais específicas.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS

Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas são misturas muito variadas devido ao fato de o número de fármacos, processos, matérias primas, catalisadores e solventes ser muito diversificado (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013).

Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas são provenientes de 5 atividades básicas: A) Pesquisa e desenvolvimento, B) Síntese química e bioquímica, C) Extração de produtos naturais, D) Fermentação e E) Preparação e dosagem de medicamentos (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013; DE OLIVEIRA JUNIOR, 2013; JAMES et al., 2014; LARSSON, 2014; YAKUBU, 2017). Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas conterão, principalmente, resíduos dos fármacos que são por elas produzidos, além de subprodutos das reações de síntese e resíduos de todos os reagentes, solventes e catalisadores utilizados no processo. Os fármacos residuais devem receber atenção especial em relação aos demais poluentes químicos, visto que são desenvolvidos para serem persistentes, mantendo suas propriedades químicas para servir a um propósito terapêutico. Os efeitos dos fármacos em organismos aquáticos podem ser em qualquer nível biológico: células, órgãos, organismos, população, e ecossistemas (BILA; DEZOTTI, 2003).

Pesquisa e Desenvolvimento

A pesquisa e desenvolvimento nas indústrias bioquímico-farmacêuticas podem ser subdivididos nas áreas química, biológica e farmacêutica. Assim, as matérias primas utilizadas na pesquisa e os efluentes gerados nas indústrias bioquímico-farmacêuticas variam muito. Esta área é a mais importante da indústria bioquímico-farmacêutica, pois, o desenvolvimento de um novo fármaco é um processo caro, complexo e de alto risco. Estima-se que para cada 10^6 novas moléculas sintetizadas na busca por um novo fármaco, apenas uma tem potencial para se tornar um medicamento comercial (MADOERY, 2017). Por outro lado são necessários cerca de 10 anos e US\$ 10^7 para se introduzir um novo medicamento no mercado após a síntese e patenteamento da molécula orgânica com atividade biológica desejada, desta forma, restando cerca de 10 anos para a recuperação dos recursos investidos pela empresa farmacêutica.

Como exemplos típicos de contaminantes de efluentes resultantes de pesquisa e desenvolvimento farmacológicos, citam-se: solventes halogenados e não-halogenados, produtos químicos orgânicos, radionuclídeos, produtos naturais, biomassa, oxidantes, ácidos,

bases, etc. (LINNINGER; MALCOLM, 2006; BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013). De um modo geral, quase a totalidade das matérias primas não utilizadas em pesquisa e desenvolvimento são descartadas nos efluentes, resíduos e emissões. Embora este volume de efluentes seja significativo, ainda é pequeno em comparação àqueles gerados nos processos industriais de síntese química, bioquímica, fermentação e de extração de produtos naturais.

Síntese Química e Bioquímica

A maior parte dos medicamentos é produzida industrialmente através da síntese química e bioquímica, que consiste, tipicamente, de várias reações em reator de batelada, seguidas de etapas de separação e de purificação (LINNINGER; MALCOLM, 2006; BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013).

O tempo de utilização de um reator e demais equipamentos auxiliares, na produção de um determinado produto é bastante variável. Uma linha de produção tanto pode ser exclusiva para um produto, como também ser utilizada por tempo determinado. Ao final de cada batelada de produção todos os equipamentos de processo são cuidadosamente limpos para então serem utilizados na fabricação de um novo produto. Os produtos farmacêuticos devem atender especificações rígidas de qualidade e são produzidos através de uma grande variedade de reações químicas, processos de recuperação e purificação de produtos, recuperação de matérias primas, solventes e catalisadores.

A síntese química e bioquímica de produtos farmacêuticos, bem como as etapas de recuperação e de purificação, utilizam grandes quantidades de solventes.

A síntese química e bioquímica, fermentação e extração de produtos naturais, são sempre seguidas de etapas rígidas de purificação dos fármacos. A Figura 1 mostra esquematicamente a produção de fármacos para a síntese química seguida de purificação.

Devido à variedade de operações, matérias primas e de solventes utilizados na síntese química, o mesmo ocorre com os efluentes gerados, que são usualmente complexos. A síntese orgânica gera efluentes que contêm reagentes, subprodutos de reação e produto residual em meio aquoso ou de solvente.

O uso de solventes no processo, bem como aqueles provenientes da limpeza dos equipamentos, vazamentos, filtrados, lavadores de gases, etc., resulta na alta concentração de solventes nos efluentes.

Figura 1 – Etapas de produção de um processamento batelada típico (Adaptado de Linninger e Malcom, 2006).

Após a síntese do fármaco há necessidade da sua purificação que deve seguir regulação estrita controlada e validada por órgãos governamentais. A purificação, que separa o fármaco de reagentes não reagidos, subprodutos, solventes e catalisadores, consiste, usualmente, de uma série de etapas físicas e químicas, sendo as principais a destilação, a extração líquido-líquido, filtração, osmose reversa, precipitação, cristalização, recristalização, troca iônica, absorção, purificação cromatográfica, secagem, etc.

Quanto aos efluentes gerados uma planta químico-farmacêutica operando com processos batelada pode gerar centenas de diferentes correntes de efluentes devido às diversas campanhas de produção.

A Figura 2 mostra um exemplo de síntese em indústria químico-farmacêutica para uma reação em 7 etapas.

Figura 2 - Balanço material esquemático da síntese de um fármaco (Adaptado de Shehada et al., 2016).

A relação entre a massa total de resíduos, efluentes e emissões geradas e a massa de produto produzido é o fator ambiental, E , de Sheldon (SHELDON, 2007). Alguns valores típicos de E para diversos ramos industriais estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Fator E para diversas indústrias químicas (SHELDON, 2007)

Segmento Industrial	Produção Anual (t)	Fator E	Geração Anual de Resíduos (t)
Refinação de petróleo	$10^6 - 10^8$	0,1	$10^5 - 10^7$
Comodities químicas	$10^4 - 10^6$	< 1 - 5	$10^4 - 5 \times 10^6$
Química fina	$10^2 - 10^4$	5 - 50	$5 \times 10^2 - 5 \times 10^5$
Bioquímico-farmacêutico	$10 - 10^3$	25 - 100	$2,5 \times 10^2 - 10^5$

A Tabela 2 mostra que a indústria bioquímico-farmacêutica é a maior geradora de resíduos por tonelada de produto, no entanto, é a menor geradora em termos absolutos.

A Figura 4 mostra que 62% dos materiais são solventes e que o fator $E = 136$, sem reciclagem do solvente, e $E = 55$, com reciclagem dos solventes, sendo estes os materiais mais utilizados na síntese química de fármacos, conforme já relatado anteriormente (CONSTABLE; GONZALEZ; HENDERSON, 2007).

Há poucas informações na literatura acerca da caracterização e quantificação dos fármacos contidos em efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas.

A Tabela 2 mostra alguns resultados publicados.

Tabela 2 – Concentração de fármacos em efluentes tratados de indústrias bioquímico-farmacêuticas (LARSSON, 2014; GOTHWAL; SHASHIDAR, 2016).

País	Fármaco	Concentração (mg/L)	Função
China	Oxitetraciclina	1.065	Antibiótico
Índia	Ácido salicílico	2.270	Anti-inflamatório
Noruega	Bacitracina	250 kg/Batelada	Antibiótico
China	Estrogêneos	51×10^{-6}	Hormônio
Índia	Ciprofloxacina	31	Antibiótico
China	Oxitetraciclina	19,5	Antibiótico
Croácia	Sulfaguanidina	1,1	Anti-inflamatório
China	Penicilina G	44	Antibiótico
Taiwan	Sulfametoxazol	1,34	Antibiótico
Índia	Ciprofloxacina	14, 31	Antibiótico
USA	Metaxolona	3,8	Relaxante muscular
Coreia do Sul	Lincomicina	43,9	Antibiótico
Israel	Venlafaxina	$11,2 \times 10^{-3}$	Antidepressivo
Espanha	Venlafaxina	$2,6 \times 10^{-3}$	Antidepressivo

A Tabela 2 mostra que as concentrações nos efluentes podem ser muito elevadas o que vai depender da eficiência e controle dos métodos de tratamento. A Tabela 2 mostra também mostra que os fármacos apresentados são também os mais consumidos: antibióticos (BORGHI; PALMA, 2014 – ANEXO 1; FRADE; PALMA, 2014 – ANEXO 18), anti-inflamatórios e hormônios (BILA; DEZOTTI, 2003; BILA et al., 2007).

Nos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas tratados biologicamente foram identificadas bactérias resistentes aos antibióticos produzidos por aquelas indústrias. Lateef (2004) relata a presença de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*, nos efluentes tratados de uma indústria bioquímico-farmacêutica, as quais apresentaram alta resistência à amoxicilina, nitrofurantoina, cotrimoxazol, augmentin, ácido nalidíxico, tetraciclina, ofloxacina, gentamicina, cloxacilina. Esta alta resistência evidenciou a produção de β -lactamases pelas bactérias. Outros estudos mais recentes (TAHARANI et al., 2015; MARATHE et al., 2016; TAHARANI et al., 2018) ampliaram o número de bactérias identificadas em efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas.

Extração de Produtos Naturais

A extração de produtos naturais utiliza como matérias primas, biomassa, como, por exemplo, raízes, folhas e glândulas de animais, para obter produtos farmacêuticos, que correspondem a 25% da produção das indústrias bioquímico-farmacêuticas (LINNINGER; MALCOLM, 2006; BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013). Como exemplos de produtos farmacêuticos obtidos de produtos naturais, citam-se: taxol, morfina e pilocarpina (BART; PILZ, 2011).

Uma característica fundamental destes processos é a pequena quantidade relativa de produto em relação à biomassa que o contém, da ordem de 0,01% (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013).

São usualmente utilizados, no processo de extração, solventes clorados, cetonas e álcoois, além de produtos químicos auxiliares, como, por exemplo, amônia, ácidos e bases para controlar o *pH* e favorecer a extração. Os processos de extração de produtos naturais geram efluentes orgânicos e aquosos com alta concentração de solventes, além de biomassa e sais.

Fermentação

O processo de fermentação é, usualmente, realizado em batelada e as etapas posteriores consistem da recuperação do produto e purificação.

A recuperação do produto é feita através da extração com solvente ou filtração, que remove o produto e os sólidos, respectivamente. A purificação do produto é usualmente realizada através de extração com solvente, precipitação, troca iônica e adsorção cromatográfica.

As etapas de extração com solvente utilizam usualmente álcoois, tolueno, acetona, acetatos ou cloreto de metileno na recuperação do produto através de processos de extração adicionais, precipitação ou cristalização.

Os processos fermentativos usualmente geram grandes volumes de efluentes contendo solventes. Os efluentes líquidos contendo solventes provêm das operações de recuperação e purificação do produto (filtrado) e limpeza dos equipamentos. Os efluentes aquosos provêm do meio fermentativo e consistem, basicamente, de resíduos de matérias primas e biomassa. Também são gerados rejeitos sólidos que provêm do bolo de filtração. Os processos fermentativos são utilizados, por ex., na produção de proteínas recombinantes, anfotericina e L-asparaginase (JOZALA et al., 2016) e vacinas (TAPIA et al., 2016).

Preparação e Dosagem de Medicamentos

As operações e dosagens consistem na fabricação de comprimidos, cremes, emulsões, etc. a partir dos fármacos produzidos por síntese química, bioquímica, fermentação ou obtidos por extração de produtos naturais com o objetivo de regular a absorção do fármacos no organismo (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2013).

A preparação e dosagem de medicamentos são provavelmente as operações que menos geram efluentes nas indústrias bioquímico-farmacêuticas (ZANOWIAK, 2011).

Das 5 atividades das indústrias bioquímico-farmacêuticas relacionadas anteriormente, as atividades industriais de síntese química, bioquímica, fermentação e de extração de produtos naturais, são as que geram maior quantidade de efluentes e, deste total, 80 a 90% em massa são constituídos por solventes (CONSTABLE; GONZALEZ; HENDERSON, 2007; DUNN, 2012).

Caraterização dos Efluentes de Indústrias Bioquímico-Farmacêuticas

As características dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas não podem ser generalizadas visto que são muito variáveis em função do grande número de fármacos produzidos em processo batelada e ainda à sazonalidade das produções que dependem da demanda do mercado. Outro fator importante a ser considerado é o alto custo dos fármacos que normalmente são patenteados e o segredo industrial é fundamental para sobrevivência da indústria. Com isto posto as informações relativas às produções de fármacos são muito escassas na literatura aberta. Na Tabela 3 abaixo são discriminadas algumas características físico-químicas dos efluentes de algumas indústrias bioquímico-farmacêuticas.

A Tabela 3 mostra uma grande variação nos valores dos parâmetros apresentados. A menor variação foi para a salinidade que variou de 0,02 a 0,03 mg/L, cerca de 50%. A maior variação foi para a DQO que variou de 80 a 500.000 mg/L, 6.250 vezes e a menor variação foi para a DO, 1,3 vezes. Ainda devemos ressaltar os resultados para a amônia, fosfato, nitrato e zinco, para os quais os valores variaram de 0 a 650, 0 a 25, 0 a 9,5 e 0 a 2,62 mg/L, respectivamente.

Tabela 3 – Características físico-químicas de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas.

Parâmetro	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Condutividade	-----	-----	-----	0,015 – 0,026 0,2 – 200 ^c	-----	-----	-----
pH	1,87 – 4,4	0,9 – 1,2	2,21 – 7,41	-----	-----	4,7 -7,2	1 – 8
T	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25 – 80
Turbidez	-----	-----	-----	-----	200 – 3.000	40 -120	-----
DBO ^d	950 – 4.050	-----	-----	-----	1.000 – 6.500	22 – 60	500 - 2500
DO	-----	-----	-----	-----	-----	3,0 – 3,8	-----
DQO	1488 – 6818	17.160 – 53.500	160 – 37.500	100 – 500.000 ^c	2.000 – 6.000	80 – 110	1.000 – 10.000
TDS	1.371 – 7.314	-----	1.165 – 83.350	-----	-----	134 - 277	-----
TS	1.542 – 6.736	-----	-----	-----	1,8 – 3,5	-----	-----
TSS	56 – 656	-----	-----	-----	-----	30 – 70	200 - 500
TOC	-----	-----	60 – 14.050	486 – 1484	-----	-----	-----
Alcalinidade	-----	-----	105 – 485	-----	-----	30 – 40	-----
Amônia	0 – 198,8	532 – 650	-----	-----	1 – 4	-----	-----
Bário	-----	-----	-----	-----	-----	0,04 – 0,06	-----
Cádmio	-----	-----	-----	-----	-----	0,02 – 0,05	-----
Cálcio	44,8 - 112	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Chumbo	-----	-----	-----	-----	-----	0,01 – 0,04	-----
Cloretos	100 – 5.000	-----	-----	1,10 – 23,9	-----	10 – 18	-----
Cobre	-----	-----	-----	-----	-----	0,15 – 0,28	-----
Fenóis	116,7 – 210	-----	-----	-----	12 – 22	-----	-----
Ferro	1,0 – 14,4	-----	-----	-----	1,5 – 3,0	0,20 – 0,34	-----
Fosfatos	0 – 1,2 ^a	25 – 43 ^a	-----	-----	3 – 5	0,08 – 0,16	50 – 250 ^a
Manganês	-----	-----	-----	-----	-----	0,07 – 0,21	-----
NH ₃ -N	-----	-----	< 1 - 475	-----	-----	-----	-----
Nitratos	0 – 9,5	-----	2.900 ^b	1,19 – 1,67	0,5 – 1,0	1,52 – 3,31	-----
Óleos	34,5 – 12.332	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SO ₂	1,4 - 36	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Sulfatos	128 – 1.726	-----	53,46	0,94 – 6,98	-----	7 – 14	-----
TKN	21,3 – 572	745 – 1.065	5,6 – 3.315	15,1 – 26,3	-----	-----	500 – 1.500
Zinco	-----	-----	-----	-----	0	1,75 – 2,62	-----

Todas unidades em mg/L, exceto: T (°C), condutividade (mS/cm), NTU = Nephelometric turbidity units. TKN = nitrogênio total determinado pelo método de Kjeldahl. Ref.: (1) Gohary, Elela e Aly (1995), (2) Gulmez et al. (1998), (3) Kabdasli, Gurel e Tunay (1999), (4) Deschamps et al. (2012), (5) De Oliveira Junior (2013), (6) James et al. (2014), (7) Guo, Qi e Liu (2017). ^a Fósforo total (mg/L), ^b NO₃-N (mg/L), ^c Perez et al. (2017). ^d Pode ser superior a 10.000 mg/L (VENKATARAMANI, 1995).

Solventes

Os solventes orgânicos utilizados no processo são originados nas etapas de purificação do produto por destilação, extração líquido-líquido, cristalização e filtração (LINNINGER; MALCOLM, 2006). Alguns solventes típicos são a acetona, metanol, etanol, isopropanol, THF, álcool amílico e MIBK. Os custos gerados com o tratamento de efluentes devido à utilização de grandes quantidades de solventes, no processo de produção, purificação, recuperação e limpeza dos equipamentos, podem inviabilizar a fabricação do produto.

Para reduzir estes custos, algumas alternativas para substituir os solventes tradicionais são:

- utilização de soluções aquosas de detergentes para limpeza de equipamentos;
- limpeza com jateamento;
- substituição do solvente por outro de menor custo ou de características físico-químicas mais adequadas (maior solubilidade do produto, menor volatilidade, etc);
- modificação do processo de forma a reduzir o uso de solvente;
- remoção e, quando possível, recuperação do solvente dos efluentes através de uma operação unitária como, por exemplo, destilação, extração líquido-líquido ou arraste com vapor.

Os poluentes presentes em maior concentração nos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas são solventes orgânicos. A Tabela 4 e Figura 3 mostram a composição típica de efluentes (não considerando a água) de indústrias Bioquímico-Farmacêuticas (VENKATARAMANI, 1995).

Os 5 solventes orgânicos listados na Tabela 4 estão presentes, relativamente aos outros, em concentrações que correspondem a cerca de 70% da quantidade total dos poluentes presentes nos efluentes. Para estas concentrações a recuperação é adequada e pode ser superior a 90%. Uma grande variedade de solventes orgânicos é utilizada nas indústrias bioquímico-farmacêuticas para a recuperação e purificação dos produtos em processos fermentativos, extração de produtos naturais, limpeza e esterilização. Na Tabela 5 está mostrada uma relação destes solventes, e que também estão presentes nos efluentes das respectivas indústrias.

Tabela 4 – Composição química média (sem água) dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas

Solvente	(%) m/m
Acetona	26,6
Metanol	22,3
CH ₂ Cl ₂	12,1
HCl	8,9
Xileno	7,5
Amônia	6,3
MIBK	2,9
H ₂ SO ₄	2,7
Outro	10,7

MIBK – metil isobutil cetona

Figura 3 - Composição química média (sem água) dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas

Tabela 5 – Solventes utilizados em indústrias bioquímico-farmacêuticas

Processo/Operação	Solventes	Referência Bibliográfica
Limpeza e Esterilização	Fenol	Enzminger (1995)
Fermentativo	Acetatos (Amila, Butila, Ciclohexila e Furfurila), Cetonas (Acetona, DMCH, MCH, MIBK), Álcoois (Butanol, 2-etil hexanol, metanol, MCOH), benzeno, CMDE, clorofórmio, dicloreto de etileno, ftalato de dimetila, oxalato de dietila, tolueno, xileno	Enzminger (1995) Ridgway e Thorpe (1983) Venkataramani (1995)
Extração de Produtos Naturais	Acetato de etila, acetona, benzeno, clorofórmio, dicloroetano, solventes clorados, 1,4-dioxano	Enzminger (1995) Ridgway e Thorpe (1983) Venkataramani (1995)
Síntese Química	Acetato de etila, cloreto de metileno, isopropanol, metil etil cetona, MIBK, piridina, THF	Gulmez et al. (1998)

DMCH: dimetilciclohexanona; MCH: metilciclohexanona; CMDE: 2-cloro-2 metóxi-dietil éter; THF: tetrahidrofurano; MCOH: metilciclohexanol; MIBK: metilisobutilcetona

Dentre todos os poluentes acima citados os que merecem maior atenção inicial e nos motivaram a desenvolver pesquisas visando a sua remoção dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas estão os fenóis (DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013). Por outro

lado, dentre os fármacos sintetizados industrialmente e, por este motivo, estão presentes nos efluentes, são particularmente preocupantes os antibióticos, pois em baixa concentração promovem o aumento da resistência de bactérias a eles. Por este motivo, incluímos em nossa pesquisa a remoção/degradação da doxiciclina (BORGHI; PALMA, 2014 – ANEXO 1; YAKUBU, 2017) e da enrofloxacin (FRADE et al., 2017 – ANEXO 3; GOTHWAL; SHASHIDHAR, 2016).

1.2 TRATAMENTO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS

As indústrias bioquímico-farmacêuticas geram efluentes complexos e o seu tratamento não pode ser generalizado para todos os efluentes (GOHARY; ELELA; ALY, 1995; VENKATARAMANI, 1995; GULMEZ et al., 1998; KABDASLI; GUREL; TUNAY, 1999; RADJENOVIC; PETROVIC; BARCELO, 2007; DESCHAMPS et al., 2012; DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013; YAKUBU, 2017).

Em geral o tratamento de efluentes pode ser físico, químico, bioquímico ou biológico, ou uma combinação destes. Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas usualmente têm altos valores de Demanda Bioquímica de Oxigênio - DBO (superiores a 10.000 mg/L) e de Demanda Química de Oxigênio - DQO (superiores a 30.000 mg/L) e, apesar disso, são quase sempre passíveis de tratamento biológico (VENKATARAMANI, 1995; GOHARY; ELELA; ALY, 1995).

Tratamento Biológico de Efluentes de Indústrias Bioquímico-Farmacêuticas

Os efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas são usualmente tratados biologicamente devido ao seu baixo custo e estabilidade do processo, gerando efluentes com pequena variação de composição (GUO et al., 2017), tendo como desvantagem principal o grande volume dos biorreatores. Os tratamentos biológicos podem ser aeróbios ou anaeróbios, em batelada, fluxo, com ou sem recirculação, ou uma combinação deste processos (METCALF, 2014).

El-Gohary et al. (1995) estudaram a degradação biológica aeróbia de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas combinados com esgoto na proporção 1:8 e testaram o processo de lodo ativado, filtro biológico de leito fixo e aeração. O melhor arranjo foi o de

aeração, ou filtro biológico, seguido por tratamento de lodo ativado, resultando em um efluente com características adequadas para lançamento no meio ambiente.

Gulmez et al. (1998) estudaram a degradação anaeróbia de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas combinados com o efluente de indústria alimentícia e determinaram que o melhor arranjo consistia de aeração do efluente químico, misturado com o efluente alimentício na proporção 1:100, seguido de tratamento anaeróbio.

Kabdasli et al. (1999) estudaram o tratamento dos efluentes de 3 indústrias bioquímico-farmacêuticas, produtoras de paracetamol, omeprazol e mefenoxalona e testaram combinações de tratamento biológico aeróbio, diluição com água e oxidação por Fenton. Aqueles autores constataram que os efluentes oriundos da síntese do paracetamol foram totalmente biodegradáveis; os efluentes do omeprazol foram degradados biologicamente após um pré-tratamento químico por Fenton e diluição; os efluentes da mefenoxalona não foram biodegradados em nenhum caso, mesmo após diluição ou pré-tratamento químico.

Radjenovic et al. (2007) estudaram a degradação biológica aeróbia de 22 fármacos incluindo analgésicos, antiulcerígenicos, psiquiátricos, antiepilépticos, antibióticos, β -bloqueadores, diuréticos, antihipoglicemiantes e reguladores lipídicos, em processo de lodo ativado em biorreator de membrana, e constataram que a eficiência de remoção de 19 fármacos foi maior no biorreator de membrana; para 2 fármacos o processo de lodo ativado foi mais eficiente e para 1 fármaco (o antiepiléptico carbamazepina) não foi removido por nenhum dos dois processos.

Tratamento Avançado

Após o tratamento biológico ou secundário, a qualidade dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas, certamente não atenderá a legislação ambiental e, por este motivo, será necessário um tratamento posterior avançado terciário, que poderão ser um dos apresentados a seguir ou uma combinação deles (GUO et al., 2017): coagulação e sedimentação, flotação, adsorção, processos oxidativos avançados – POAs (oxidação com ar úmido – WAO, oxidação com água supercrítica – SCWO, Fenton, oxidação fotocatalítica, oxidação por ultrassom, oxidação eletroquímica, ozonização), separação por membrana (microfiltração – MF, ultrafiltração – UF, osmose reversa – RO, eletrodialise – ED), um segundo tratamento biológico ou oxidação enzimática (BA; KUMAR, 2017). Me estenderei um pouco mais em 2 processos que estudei ao longo de minha carreira no FBT/FCF/USP, sendo eles a adsorção, oxidação enzimática e processo oxidativo avançado de Fenton.

Adsorção

A adsorção é um método de tratamento terciário simples, barato e de fácil implantação na remoção de fármacos de efluentes após o tratamento biológico. O adsorvente tradicional e amplamente utilizado é o carvão ativado, que pode ter diversas origens (AHMED, 2017; DARWEESH; AHMED, 2017), bem como outros materiais de menor custo como argilas, quitosana, quitina, e resíduos agro-industriais (ANDRADE et al., 2018). São bastante promissores para a implantação industrial o carvão ativo na remoção de quinolonas, tetraciclina e penicilinas (AHMED; HAMEED, 2017), atenolol, paracetamol, sulfametoxazol e doxiciclina (AHMED, 2018), ciprofloxacina e norfloxacina (DARWEESH, AHMED, 2017), argilas na remoção de ibuprofeno, naproxeno e carbamazepina, compostos de quitosana na remoção de diclofenaco, tetraciclina e dorzalamida (ANDRADE et al., 2017), entre outros.

Tratamento Enzimático

O tratamento enzimático de efluentes contendo fármacos restringe-se até o momento às enzimas tirosinase e lacase, ambas são polifenoloxidasas que degradam moléculas orgânicas que contenham fenol, como por exemplo, o acetaminofeno (paracetamol). A Figura 4 mostra o mecanismo reacional da oxidação enzimática do acetaminofeno.

Figura 4 – Oxidação enzimática de acetaminofeno por tirosinase a seus metabólitos 3-hidroxi acetaminofeno e acetaminofeno-o-quinona (BA; KUMAR, 2017).

A lacase e a tirosinase são muito promissoras e pouco estudadas no tratamento de fármacos fenólicos, e são consideradas “verdes”, pois são amplamente presentes na natureza, em particular frutas e legumes, podem ser sintetizadas por bactérias, e utilizam oxigênio como cofator auxiliar para sua ação catalítica (ZAIDI et al., 2014).

Processo Fenton

Deschamps et al. (2012) estudaram o tratamento dos efluentes reais de 2 indústrias produtoras dos antibióticos amoxicilina, norfloxacin, sulfaguanidina e sulfadiazina. O efluente da amoxicilina foi tratado por hidrólise com o aumento do *pH* em processo batelada. Os efluentes da norfloxacin, sulfaguanidina e sulfadiazina foram tratados biologicamente em processo contínuo. Aqueles autores obtiveram reduções de Carbono Orgânico Dissolvido - DOC de 36 a 85% para os 3 efluentes, o que comprova que o processo Fenton é eficiente, porém é um tratamento intermediário que necessita de tratamentos posteriores para se atingir os limites máximos de concentração de emissão.

Borghi et al. (2015) (ANEXO 19) estudaram a degradação da doxiciclina de soluções aquosas e obtiveram uma redução de 98,5% da concentração do fármaco e de 40% da concentração de carbono orgânico total, (TOC) utilizando H_2O_2 e Fe^{2+} em concentração de 611 e 25 mg/L, respectivamente, e temperatura de 35°C, em processo batelada.

Oturan et al. (2014) fizeram uma revisão da literatura para o período de 1990 a 2012 sobre diferentes tipos de POAs (químico, fotoquímico, sonoquímico e eletroquímico) e verificaram que o processo Fenton ainda era o mais utilizado no tratamento de efluentes industriais contendo poluentes orgânicos, mas já havia um aumento no número de estudos com os processos Foto-Fenton, que são também baratos e mais eficientes do que o processo Fenton.

Pouran et al. (2015) fizeram uma revisão da literatura sobre a aplicação do processo Foto-Fenton na degradação de moléculas recalcitrantes incluindo vários fármacos e alguns efluentes reais de indústrias farmacêuticas e hospitais. Foram verificadas reduções de concentração de 60%, para a mitoxantrona, e de 100% para a sulfadiazina e sulfatiazol; a redução de TOC variou de 73%, para amoxicilina, a 84%, para um efluente real. Desta forma, constatamos que a redução de concentração do fármaco não significa sua mineralização e sim a formação de novas moléculas orgânicas que podem ser tóxicas. **Borghi et al. (2014) (ANEXO 2)** determinaram a citotoxicidade a células L929 e MIC (concentração inibitória

mínima) dos resíduos da degradação da doxiciclina pelo processo Fenton e constataram que os resíduos não tinham características antibióticas, embora a TOC residual fosse de 60%.

Perez et al. (2017) estudaram a degradação de 60 efluentes reais de uma indústria químico-farmacêutica através do processo Fenton e por oxidação eletroquímica e constataram que o processo Fenton reduziu a Demanda Química de Oxigênio - DQO dos efluentes de 20 a 87%, comparável ao processo eletroquímico, porém, muito mais barato.

Mirzaei et al. (2017) fizeram uma revisão da literatura sobre a aplicação dos processos Fenton, Foto-Fenton e Fenton com catálise heterogênea no tratamento de fármacos em efluentes sintéticos e reais de indústrias bioquímico-farmacêuticas e farmacêuticas (preparação e dosagem de medicamentos).

Os fármacos estudados foram a amoxicilina, ibuprofeno, sulfametoxazol, paracetamol, diclofenaco, tetraciclina, benzaífabrato, carbamazepina, fluoroquinolona, cloranfenicol, dipirona, hormônios e metronidazol. Constataram remoções de fármacos de 76 a 99,6%, redução de TOC 30 a 43%, redução de DOC de 53%, DQO, 40 a 87%, e DBO, 85%. Aqueles autores sugerem que o processo Fenton é muito promissor e deve ser mais amplamente utilizado como auxiliar no tratamento de efluentes industriais, visto que não mineralizam totalmente os fármacos, podendo ser gerados subprodutos também tóxicos.

Frade et al. (2017) (ANEXO 3) estudaram a degradação da enrofloxacin pelo processo Fenton em batelada e batelada alimentada, com o objetivo de verificar se no ensaio descontínuo alimentado de longa duração haveria redução substancial da concentração do fármaco e da TOC ao longo de vários dias. Constataram que ao final dos ensaios batelada a menor concentração residual de enrofloxacin foi 10,3 mg/L e a redução da TOC de 58%. Nos ensaios de longa duração a concentração residual de enrofloxacin não foi alterada significativamente e a redução de TOC atingiu um valor de 40%. Comprovaram que o processo Fenton é rápido para degradar o fármaco, porém não o mineraliza completamente, restando subprodutos orgânicos que devem ter sua toxicidade avaliada.

O processo Fenton tem vantagens e desvantagens. As vantagens compreendem operação a temperaturas e pressões próximas da ambiente, geram poucos resíduos, visto que o H_2O_2 se decompõe em H_2O e O_2 . O hidróxido de ferro gerado é pouco tóxico, os reagentes são baratos e os equipamentos e operação são simples e, principalmente, pela geração de radicais hidroxila que são muito reativos e não seletivos. As desvantagens compreendem a sensibilidade à presença de sequestradores do radical hidroxila e decomposição do H_2O_2 , como cátions e ânions inorgânicos e orgânicos, normalmente presentes nos efluentes industriais (GUO et al., 2017).

Fenóis nos Efluentes de Indústrias Bioquímico-Farmacêuticas

O fenol, ou hidroxibenzeno, e vários de seus derivados são altamente tóxicos e estão presentes na lista de poluentes prioritários da Environmental Protection Agency (THEODORE et al., 2008), totalizando 11 compostos fenólicos das 129 substâncias presentes naquela lista. Um número significativo de poluentes orgânicos encontrados no meio ambiente são fenóis (ROSATTO et al., 2001). Os fenóis são produtos empregados comumente em processos industriais e são muito encontrados em efluentes industriais (LIN et al., 1999). Os fenóis estão presentes nos efluentes de indústrias produtoras e usuárias de fenóis, como as indústrias bioquímico-farmacêuticas. A única empresa fabricante de fenol no Brasil produz 165.000 ton/ano de fenol. Do total do fenol produzido, vende-se ao mercado interno cerca de 60%. Os restantes 40% são utilizados na sua produção de nylon, ácido salicílico e bisfenol A (JORNAL DE PLÁSTICOS, 2003). Assim, o mercado brasileiro consome cerca de 165.000 t/a de fenol, não considerando as importações do produto. A maior parte do fenol produzido no mundo, que era de $7,78 \times 10^6$ t/a em 2001, era utilizada na produção de bisfenol A (39%), resinas fenólicas (27%), caprolactama (16%), alquilfenóis (5%), 2,6-xilenol (3%) e anilinas (2%), além de outros produtos, incluindo os fármacos, (8%) (ANONYMOUS, 2002).

A concentração de fenóis em efluentes industriais pode variar de 10 a 300 mg/L, mas pode chegar a 4.500 mg/L em efluentes de processos de síntese nos quais os fenóis sejam reagentes, como na produção de resinas fenólicas (AL-KHALID; EL-NAAS, 2012).

Os fenóis na natureza podem causar, de forma direta ou indireta, sérios problemas como, inibição do crescimento ou matar organismos aquáticos em baixas concentrações (5 a 25 mg/L), dependendo da temperatura e da maturidade do organismo, além de causar sabor desagradável na água potável tratada com cloro, formando clorofenóis (THEODORE et al., 2008).

Devido a sua toxicidade para o homem e organismos aquáticos, a legislação brasileira impõe baixos limites de concentração em efluentes industriais tratados. O Decreto Estadual no. 8468 DE 8/9/1976 fixa a concentração máxima de fenóis em efluentes industriais para lançamento em rios classe 1, 2 e 3 em 1 ppb; para rios classe 4 o limite máximo é de 1 ppm. Por outro lado, a Resolução CONAMA 430/2011, limita o teor máximo de fenóis totais (substâncias que reagem com 4-aminoantipirina), para lançamento em corpos de água doce, em 0,5 ppm.

De Oliveira Júnior et al. (2013) relatam que a genotoxicidade e mutagenicidade dos efluentes e uma indústria bioquímico-farmacêutica, através do teste de micronúcleos, se deveu à alta concentração de fenóis (22 mg/L) detectados naqueles efluentes. **Pigatto et al. (2013)**

(ANEXO 4) também constatarem a genotoxicidade do fenol aquoso em concentrações de 0,01 a 1 mg/L, utilizando o teste com *Allium cepa*.

As técnicas de tratamento de efluentes fenólicos, atualmente disponíveis, se aplicam às mais variadas concentrações. Por outro lado, os efluentes industriais são muito complexos e cada estudo de viabilidade de tratamento deve ser realizado de maneira isolada (FREIRE et al., 2000).

Considerando-se apenas os efluentes fenólicos as várias técnicas possíveis podem ser divididas em dois grupos genéricos: métodos de destruição e de recuperação (MOHAMMADI et al., 2014).

Alguns dos métodos de destruição compreendem o tratamento biológico, incineração, oxidação química, eletroquímica, fotoquímica e oxidação com ar úmido (WAO), enquanto os métodos de recuperação compreendem a destilação, destilação com arraste a vapor, extração líquido-líquido, adsorção, extração em fase sólida (SPE), osmose reversa (RO) e nanofiltração (NF). Na Tabela 6 estão apresentados alguns métodos de destruição e de recuperação com as concentrações iniciais mais apropriadas.

Tabela 6 – Processos de recuperação e de destruição de fenóis baseados na concentração inicial (Adaptado de Mohammadi et al., 2014).

Concentração do efluente (mg/L)					
Alta		Média		Baixa	
Processo	Concentração	Processo	Concentração	Processo	Concentração
Incineração	> 15.000	Extração Líquido-líquido	20 – 500	Oxidação química e eletroquímica	50
Destilação	> 3.000	Adsorção	300 – 3.000	Oxidação foto-catalítica	50
Extração Líquido-líquido	3.000 – 6.000	WAO	-----	SPE	10 – 90
Pervaporação	< 10.000	Emulsão	300 – 3.000	Biodegradação	< 50
Extração líquida com membrana	> 5.000	-----	-----	Ozonização	50
Adsorção	< 4.000	-----	-----	RO/NF	0,5 - 750

OBS.: WAO = oxidação com ar úmido; SPE = extração em fase sólida; RO = osmose reversa; NF = nanofiltração.

Tratamento Biológico de Fenóis

O tratamento biológico é o tratamento mais promissor, mais utilizado e mais barato na remoção de muitos produtos orgânicos, incluindo os fenóis (AL-KHALID; EL-NAAS, 2012) mostraram que inúmeros estudos foram publicados abordando diversos aspectos do desenvolvimento e aplicação da degradação biológica e bioquímica de fenóis utilizando diferentes tipos de microrganismos e reatores. Em relação aos processos físico-químicos, os biológicos são preferidos na degradação de fenóis devido à possibilidade da mineralização completa das moléculas a óxidos, carbonatos, nitratos, sulfatos, etc. Atualmente os efluentes fenólicos são majoritariamente tratados biologicamente por ser um processo barato, estável, facilmente controlado e ambientalmente muito pouco agressivo. A biodegradação dos fenóis é feita por bactérias e fungos que já foram amplamente estudados, no entanto, algas também podem biodegradar os fenóis, porém foram pouco estudadas. A grande vantagem ambiental na utilização de algas reside no fato de as algas, ao contrário das bactérias e fungos, serem fotossintetizantes gerando O_2 na metabolização de matéria orgânica, inorgânica ou CO_2 . Os microrganismos já estudados compreendem, entre outros, *Pseudomonas putida*, *Actinobacter*, *Sphingomonas*, *Ewingella americana*, *Alcaligenes faecalis* e *Ochrobactrum* de forma isolada ou em consórcios.

Os reatores já estudados compreendem, entre outros, reator batelada sequencial, filme fixo, filtro biológico, coluna recheada e leito fluidizado. As concentrações iniciais chegaram a 5000 mg/L de fenol e eficiências de remoção usuais de 100%.

Para pesquisas futuras são interessantes a busca por novos microrganismos e/ou consórcios e novos reatores que possibilitem o aumento da concentração inicial dos fenóis e maior taxa de reação de forma a diminuir o volume dos biorreatores, que são muito maiores do que nos processos usuais de biossíntese industrial. Al-Khalid e El-Naas (2012) sugerem que o uso de enzimas em vez de microrganismos simplificaria a operação e o controle do processo.

Tratamento de Fenóis por Adsorção

Os carvões ativados são os preferidos na remoção de fenóis de efluentes (AHMARUZZAMAN, 2008), mas o seu uso geral é restrito devido ao alto custo dos carvões apesar das altas capacidades de adsorção e de recuperação.

Vários adsorventes provenientes de resíduos industriais podem ser substitutos adequados e baratos aos carvões ativados, havendo de se considerar ainda que esta prática

favorece o tratamento de resíduos industriais através da reutilização e valorização de resíduos sólidos, que seriam utilizados no tratamento de efluentes fenólicos.

Dentre estes novos adsorventes de baixo custo incluem-se argilas, sílicas, zeólitas, quitina, quitosana, queratina, turfa, biomassa, resíduos industriais e da agricultura (LIN; JUANG, 2009). Dentre os biomateriais merecem destaque a quitina (**PIGATTO et al., 2013 - ANEXO 2**), quitosana e queratina (**CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6**; DENISOVA et al., 2016). A quitina e a queratina são enormes problemas ambientais, pois, a quitina se origina do exoesqueleto de crustáceos e insetos, enquanto a queratina constitui quase a totalidade de penas e pelos de aves e animais, principalmente de origem agroindustrial de criação intensiva (PADILHA et al., 2006).

A quitosana pode ser obtida por desacetilação da quitina em um processo simples e desta forma adquire características de adsorção específicas além de outros usos importantes.

Tratamento Enzimático de Fenóis

As fenoloxidasas (tirosinase, lacase e peroxidase) são enzimas naturais que oxidam fenóis e são promissoras no desenvolvimento de processos enzimáticos para aplicação industrial no tratamento de efluente fenólicos. A tirosinase e a lacase têm a vantagem sobre a peroxidase por necessitarem apenas de oxigênio atmosférico para promoverem a oxidação, enquanto a peroxidase necessita de H_2O_2 (BA; KUMAR, 2017).

A tirosinase promove a degradação total de fenóis em condições otimizadas de concentração inicial de fenol, temperatura, *pH* e de atividade enzimática tanto na forma livre (ROMANOVSKAYA et al., 2009; **PALMA et al., 2013 – ANEXO 7**), imobilizada (GIRELLI et al., 2006; SHESTERENKO et al., 2012) ou até mesmo livre originária de resíduos agrícolas (**PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 8**).

Tratamento de Fenóis pelo Processo Fenton

O processo Fenton e os demais processos oxidativos avançados (POAs) são adequados para poluentes orgânicos persistentes (POP) e recalcitrantes. O fenol e compostos fenólicos estão muito presentes em efluentes e, por este motivo, o fenol é usualmente estudado como poluente modelo e padrão nos vários tipos de processos de degradação.

Deve ser considerado ainda que o fenol é um POP e bactericida, visto que nos tratamentos biológicos são necessários longos períodos de aclimação dos microrganismos e

oscilações bruscas de concentração inicial dos fenóis pode eliminar completamente os microrganismos do tratamento. Suzuki et al. (2015) estudaram a oxidação do fenol por radiação UV, ozônio e O_3 -UV- TiO_2 e obtiveram até 100% de oxidação do fenol, mas não relataram a mineralização. Gumos e Akal (2016) usando o processo Fenton convencional obtiveram 51% de degradação do fenol e 59% de mineralização. Várias aplicações do processo Fenton em leito fluidizado foram relatadas no tratamento de efluentes industriais (SEGURA et al., 2016) e foi comprovada a mineralização completa de fenóis.

Tratamento de Fenol por Extração Líquido-Líquido

A extração líquido-líquido é uma técnica tradicional e amplamente utilizada na remoção e recuperação de fenóis de efluentes industriais (MOHAMMADI et al., 2014). A extração líquido-líquido é vantajosa sobre as outras técnicas de remoção/recuperação de fenóis para concentrações superiores a 1000 mg/L e pode se tornar rentável para concentrações superiores a 10.000 mg/L (KENTISH; STEVENS, 2001). O processo como um todo consiste de 3 etapas: (a) extração do fenol do efluente aquoso com um solvente adequado (PALMA et al., 2010 – ANEXO 9), (b) remoção do fenol do solvente da etapa (a), e (c) recuperação do fenol do solvente da etapa (b). A recuperação do fenol do solvente da etapa (a) pode ser feita por uma nova extração, destilação ou reação química (PALMA et al., 2007 – ANEXO 10). A recuperação do fenol do solvente da etapa (b) pode ser feita por reação química (SHIBATA; PALMA, 2009 – ANEXO 11). A concentração residual do fenol e do solvente no efluente tratado pode ainda exceder os limites máximos permitidos pela legislação e, neste caso, tratamentos posteriores, usualmente biológicos são necessários.

1.3 REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS

A redução da geração, ou prevenção da poluição, consiste de métodos que proporcionam a redução ou eliminação da geração de poluentes na fonte (DO VALLE, 2010).

A escala de prioridades no gerenciamento de resíduos está esquematizado na Figura 5, na qual está incluída a redução da geração como a maior prioridade.

Figura 5 – Escala de prioridades no gerenciamento de resíduos (adaptado de Do Valle, 2010).

A prevenção e redução da geração de efluentes em indústrias bioquímico-farmacêuticas pode ser implementada, dentre outras abordagens, através de (a) substituição de materiais, (b) modificação do processo, (c) segregação dos efluentes e (d) recuperação e reciclagem de solventes (BREMS; LAPKIN; BAYENS, 2013). É necessário considerar que métodos gerais não se aplicam à indústria bioquímico-farmacêutica devido ao controle rígido de qualidade e de fabricação imposto pelos órgãos de controle. Desta forma, modificações no processo são muito difíceis de serem autorizadas e validadas.

A modificação dos processos nas indústrias bioquímico-farmacêuticas, com o objetivo de reduzir a geração de efluentes, pode ser alcançada através da aplicação dos princípios da Intensificação de Processos (PI).

A Intensificação de Processos compreende o desenvolvimento de novos processos, mais eficientes quanto ao consumo de materiais e de energia, mais limpos, mais seguros, com menor geração de resíduos e em equipamentos menores (STANKWIECZ; MOULIJN, 2000).

Detalhando melhor a definição do conceito de PI acrescentam-se as seguintes diretrizes (GERVEN; STANKWIECZ, 2009):

-Maximizar as taxas das reações desejadas, minimizar as taxas das reações não desejadas;

- Propiciar que cada molécula tenha o mesmo processamento, particularmente, energia, nas suas diversas formas e concentração;
- Aumentar os gradientes de quantidade de movimento, energia e de concentração;
- Maximizar sinergias combinando subprocessos como por exemplo, extração líquido-líquido com reação química, destilação com reação química, absorção com reação química ou reação química em um campo centrífugo;
- Considerar aspectos espaciais no choque das moléculas dos reagentes para aumentar a efetividade dos choques e diminuir a energia de ativação.

A redução dos tamanhos dos equipamentos diminui também a resistência ao transporte de massa e de transferência de calor, permitindo um meio mais homogêneo e que as taxas das reações químicas sejam controladas apenas pela cinética das reações e não por processo difusivo. Os reatores com tamanho da ordem de micrômetros são denominados microrreatores e sua operação deve ser em fluxo, pois permite obter produções maiores do que em batelada.

A homogeneização mais rápida do meio permitirá aumentar a conversão dos reagentes e a seletividade dos produtos. Os tempos médios de residência nos microrreatores em fluxo são da ordem de minutos, muito menores do que os tempos de reação, da ordem de horas, usuais nos processos em batelada.

A intensificação de processos envolve equipamentos e metodologias, ilustrados na Figura 6.

Figura 6 - Classificação dos equipamentos e métodos da intensificação de processos (Adaptado de Stankiewicz e Moulijn, 2000).

A indústria bioquímico-farmacêutica tem altíssimos custos na produção de grande número de produtos de altíssimo valor agregado que demandam em média 10 anos e 10^7 US\$ para chegar ao mercado e apenas 10 anos para ter retorno dos investimentos e gerar lucro.

A indústria bioquímico-farmacêutica é inovadora no desenvolvimento de novos fármacos, mas o processo produtivo usual em batelada é primitivo se comparado aos outros setores da indústria química. A PI na síntese química é feita pelo uso de microrreatores em fluxo que permitem a redução em anos para levar um novo medicamento ao mercado devido à redução drástica dos tempos de reação e de ampliação de escala de produção (GRUNDEMANN et al., 2012).

A aplicação da PI nas indústrias bioquímico-farmacêuticas promove a redução do consumo de energia e principalmente, a redução de matérias primas, devido ao aumento da conversão, rendimento e seletividade (DALLINGER; KAPPE, 2017).

2 RECUPERAÇÃO DE FENÓIS DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO E ABSORÇÃO DE CO₂

Neste capítulo serão apresentados alguns dos resultados e publicações decorrentes do auxílio individual à pesquisa financiado pela Fapesp n. 2004/09946-5 intitulado “Estudo da Recuperação de Poluentes Prioritários de Soluções Aquosas por Extração líquido-líquido com Tratamento Simultâneo de Gases Ácidos” que esteve em vigência de 01/11/2004 a 31/12/2006.

Neste projeto de pesquisa foi estudada a recuperação do fenol, o-cresol, p-clorofenol e p-nitrofenol de soluções aquosas e pesquisadas as condições mais apropriadas para este processo, que consistiu de 3 etapas: (a) remoção de cada fenol individualmente de solução aquosa por extração líquido-líquido; (b) remoção do fenol do extrato gerado na etapa (a) por extração líquido-líquido com reação química com NaOH aquoso, e (c) recuperação do fenol da solução aquosa gerada na etapa (b) através da reação com gases ácidos (CO₂, SO₂ e H₂S). As etapas (a) e (b) foram em batelada e a (c) em semibatelada. Foram estudadas: 1) a influência da temperatura, relação de fases, velocidade e tempo de agitação sobre o coeficiente de transporte de massa e a eficiência de remoção de cada fenol na etapa (a); 2) a influência da temperatura, velocidade e tempo de agitação e concentração de NaOH sobre o coeficiente de transporte de massa e a eficiência de remoção de cada fenol na etapa (b); 3) a influência da temperatura, velocidade de agitação, composição e vazão de gás sobre a

eficiência de recuperação de cada fenol e de retenção dos gases ácidos na etapa (c); 4) a modelagem matemática dos 3 processos.

Este projeto, se implantado industrialmente, permitirá a redução das emissões de CO₂, um dos gases responsáveis pelo efeito estufa, proveniente dos gases de combustão industriais e permitirá às empresas que pretenderem implantá-lo pleitear financiamento internacional, com base no conceito de “Crédito de Carbono” instituído pelo protocolo de Quioto.

Este projeto resultou na implantação do Laboratório de Tratamento e Valorização de Efluentes - LTVE, sob minha coordenação no Departamento de Tecnologia Bioquímico – Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, foi realizado o mestrado da aluna Cintia Tiemi Shibata (ANEXO 12), e publicados 3 artigos:

Batch phenol removal from methyl isobutyl ketone by liquid-liquid extraction with chemical reaction

PALMA, M. S. A.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A.

Chemical Engineering and Processing, v.46, p.764-768, 2007 (ANEXO 10)

Recovery of Priority Pollutants from Aqueous Solutions through Liquid-Liquid Extraction with Simultaneous Treatment of Acid Gases

SHIBATA, C. T.; PALMA, M. S. A.

Chemical Engineering Transactions, v.18, p.285-290, 2009 (ANEXO 11)

Batch Liquid-Liquid Extraction of Phenol from Aqueous Solutions

PALMA, M. S. A.; SHIBATA, C.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A.

Chemical Engineering and Technology, v.33, p.39-43, 2010 (ANEXO 9)

2.1 REMOÇÃO DE FENÓIS DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO

A extração líquido-líquido é, depois da destilação, a mais importante e utilizada operação unitária para transporte de massa e é amplamente utilizada em refinarias de petróleo, indústrias químicas, petroquímicas e alimentícias, hidrometalurgia, tecnologia nuclear, química analítica, operações de downstream em processos de síntese orgânica, bioquímicos, químico-farmacêuticos e de produção e purificação de biocombustíveis (LO et al., 1983; RYDBERG et al., 2004; AGUILAR; CORTINA, 2008; KISLIK, 2012). Em algumas situações

específicas é a alternativa viável à destilação, por exemplo, na separação de azeótropos ou de substâncias termicamente sensíveis e na remoção de substâncias tóxicas diluídas em efluentes aquosos (FRANK et al., 2008; PEREIRO et al., 2012). Neste último caso sua principal aplicação está na remoção de fenóis. A extração líquido-líquido é utilizada, juntamente com outras operações unitárias, como, por ex., a destilação, adsorção, precipitação, sedimentação, filtração, cristalização, entre outras, na recuperação e reciclagem de solventes e matérias primas em processos industriais.

A extração líquido-líquido é uma técnica de separação baseada na diferença de solubilidade de pelo menos um soluto entre duas fases líquidas parcialmente miscíveis (FRANK et al., 2008). Usualmente o soluto está originalmente dissolvido em uma fase aquosa e pode migrar desta fase para um solvente por um processo puramente difusivo ou com reação química. Usualmente o solvente é orgânico e puro, mas pode ser uma mistura de solventes ou um solvente aditivado com um composto que aumente o coeficiente de partição do soluto entre a fase aquosa e a fase solvente (LI et al., 2011).

Há outros processos baseados na extração líquido-líquido, dos quais se citam os processos com membrana (membrana polimérica, membrana líquida e membrana líquida suportada em sólidos), extração intensificada eletricamente, extração com transição de fases e extração com pressurização (FRANK et al., 2008; OTHMAN et al., 2017).

Equipamentos para Extração Líquido-Líquido

Quanto ao tipo de equipamento para extração líquido-líquido e ao modo de sua operação, é particularmente interessante a operação de extração líquido-líquido realizada em equipamento de até 2 estágios em processo batelada para o tratamento de pequenos volumes de soluções concentradas (1 a 5%). Desta forma podem-se obter altas eficiências de extração com menores quantidades de solvente, produzindo um extrato concentrado que facilitará a operação de separação do soluto do solvente. A operação industrial deste processo será também bastante simplificada em comparação aos demais processos de estágios múltiplos ou de contato diferencial, de modo contínuo. O processo em batelada (SEADER et al., 2011; GHOTLI et al., 2013) consiste das operações de mistura e de sedimentação (separação das fases). Na operação de mistura as duas fases são colocadas em contato com uma relação de fases, intensidade de agitação, tempo de agitação e temperatura adequadas. Na operação de separação a agitação é interrompida e, assim, as gotas de solvente, formadas na operação de

mistura, coalescem e formam uma fase orgânica. A separação adequada das fases será função do tempo, mantidas as demais variáveis constantes.

Seleção de Solventes

O solvente é o mais importante componente da extração líquido-líquido e a sua seleção é o aspecto mais importante a ser tratado na etapa de projeto do sistema de extração. A viabilidade técnica e econômica do processo por extração líquido-líquido depende prioritariamente da seleção e disponibilidade de um solvente puro (KIEZYK; MACKAY, 1971 e 1973; GREMINGER et al., 1982; CORREIA; CARVALHO, 2005; CORREIA et al., 2007; CHASIB, 2013; LIU et al., 2013; ABBASSIAN et al., 2015; WANG et al., 2016; OTHMAN et al., 2017) ou misto (MEDIR; MACKAY, 1975; MEDIR et al., 1985; LIAO et al., 2014) com propriedades físico-químicas e logísticas adequadas (Hampe, 1986; Frank et al., 2008).

As principais características físico-químicas do solvente a serem consideradas são: coeficiente de distribuição do soluto entre o solvente e a fase aquosa, solubilidade em água, tensão interfacial, viscosidade, temperatura de ebulição, calor latente de vaporização e diferença de densidade em relação à água. As principais propriedades logísticas são: preço, disponibilidade, toxicidade e compatibilidade com o processo industrial no qual este processo de recuperação se insere. O solvente selecionado deve apresentar altos valores de coeficiente de distribuição do soluto, tensão interfacial, temperatura de ebulição, calor latente de vaporização e diferença de densidade em relação à água; e baixos valores de solubilidade em água e de viscosidade. A seleção do solvente deve ser baseada em um compromisso das propriedades listadas de modo a se ter o menor custo global do processo.

O biodiesel tem um grande potencial de uso como solvente para a recuperação de butanol em meios de fermentação (ADHAMI et al., 2009) e de reagentes (metanol e etanol) e de glicerol nos processos de síntese do biodiesel por transesterificação de ácidos graxos com metanol e etanol (LEE et al., 2010; MESQUITA et al., 2011; MACHADO et al., 2011; ROMERO et al., 2012; MACHADO et al., 2012; BELL et al., 2013; MAZUTTI et al., 2013; BENETI et al., 2013; SILVA et al., 2013; ARDILA et al., 2013). As características peculiares dos componentes do biodiesel, ou seja, longas cadeias alifáticas de 16 a 18 carbonos com um a das extremidades polar, confere baixa solubilidade em água e também afinidade por solutos polares dissolvidos em água, como, por ex., fenóis, álcoois, aldeídos e ácidos carboxílicos (HAMPE, 1986).

Processo para Tratamento de Efluentes Fenólicos por Extração Líquido-Líquido

Um fluxograma típico de um processo de extração líquido-líquido está mostrado na Figura 7.

Figura 7 – Processo típico de recuperação de fenol de efluentes por extração líquido-líquido (PALMA et al., 2007 - ANEXO 10; SHIBATA; PALMA, 2009 - ANEXO 11; PALMA et al., 2010 - ANEXO 9).

Normalmente, há 3 operações básicas neste processo: (a) extração do soluto da corrente de alimentação gerando o extrato, que é rico no soluto e no solvente adicionado, e o refinado, que é rico em água e pobre no soluto; (b) recuperação do soluto do extrato, usualmente por uma segunda extração por solvente, destilação, evaporação ou reação química, gerando uma corrente de solvente, que é reciclada para o extrator, e uma corrente contendo majoritariamente o soluto; (c) recuperação do solvente contido no refinado, usualmente por uma destilação por arraste com vapor ou dessorção com um gás, gerando uma corrente de solvente, que é reciclada para o extrator, e um efluente contendo a alimentação original pobre em soluto. A operação de extração pode, conforme já dito anteriormente, ser realizada em equipamentos de estágios e de contato diferencial em processo batelada, semibatelada ou contínuo. Sempre será necessária a reposição de solvente porque sempre haverá perdas no processo. As 3 etapas deste processo foram estudadas por nosso grupo de pesquisa. Os resultados foram publicados por **Palma et al. (2007)** (ANEXO 10), referentes à segunda etapa do processo, extração líquido-líquido com reação química; **Shibata e Palma (2009)** (ANEXO 11), referentes às 3 etapas do processo e **Palma et al. (2010)** (ANEXO 11), referentes à primeira etapa, extração líquido-líquido sem reação química.

Processo de Transferência de Massa

O processo de transferência de massa em um sistema heterogêneo, principalmente no caso de vasos agitados, é extremamente complexo, sendo função da composição do sistema (soluto/solvente/fase aquosa), propriedades dos fluidos e características mecânicas (geometria, agitação, etc.) que regem o escoamento (QUADROS; BATISTA, 2003). O transporte de massa em sistemas bifásicos pode ser representado pelo modelo clássico baseado na teoria do filme (LEWIS; WHITMAN, 1924). A Figura 8 mostra uma representação da teoria do filme (LEVENSPIEL, 1999).

Figura 8 – Representação esquemática dos dois filmes em uma interface bifásica pela teoria do filme.

Para a operação descontínua (batelada) de extração em um tanque fechado, esquematizado na Figura 9, o balanço de massa do soluto A (fenol) é descrito pela eq. (1) (PALMA et al., 2010 - ANEXO 9):

$$\frac{d(\rho^I V^I x_A^I)}{dt} = - \frac{d(\rho^{II} V^{II} x_A^{II})}{dt} \quad (1)$$

Onde V^I e V^{II} são os volumes das fases I e II (m^3), x_A^I e x_A^{II} as concentrações do soluto, A, nas fases I e II (% mássica), ρ^I e ρ^{II} as densidades das fases I e II (kg/m^3) e t o tempo (s).

O fluxo de massa pode ser expresso por:

$$\frac{d(\rho^I V^I x_A^I)}{dt} = -KA(x_A^I - mx_A^{II}) \quad (2)$$

onde :

$$m = \frac{x_{A,eq}^I}{x_{A,eq}^{II}} \quad (3)$$

onde m é o coeficiente (adimensional) de distribuição de fenol entre as fases I e II, que depende das concentrações de fenol no equilíbrio, $x_{A,eq}^I$ e $x_{A,eq}^{II}$ (% mássica). K_L^I é o coeficiente global de transporte de massa (m/s) e A é a área interfacial para transporte de massa (m²).

A área interfacial específica para transporte de massa, a (m⁻¹), é definida pela relação entre A e V^{II} :

$$a = \frac{A}{V^{II}} \quad (4)$$

Desta forma, os coeficientes de transporte de massa acoplados à área interfacial, KA , e à área interfacial específica Ka , que são expressos em m³/s e s⁻¹, respectivamente, podem ser correlacionados pela expressão (5):

$$Ka = \frac{KA}{V^{II}} \quad (5)$$

Considerando o sistema diluído e substituindo as eqs. (4) e (5) na eq. (2) fornece:

$$\frac{dx_A^I}{dt} = -\frac{KaV^{II}}{V^I} \left[x_A^I \left(1 + m \frac{\rho^I V^I}{\rho^{II} V^{II}} \right) - m \frac{\rho^I V^I}{\rho^{II} V^{II}} x_{A,in}^I - m C_{A,in}^{II} \right] \quad (6)$$

Sendo: C_A^{I0} e C_A^{II0} as concentrações iniciais do soluto nas fases I (aquosa) e II (orgânica) (% mássica), respectivamente.

Definindo β como a relação entre os volumes das fases II e I:

$$\beta = \frac{V^{II}}{V^I} \quad (7)$$

e substituindo na eq. (6), obtemos:

$$\frac{dx_A^I}{dt} = -Ka\beta \left[x_A^I \left(1 + m \frac{\rho^I}{\rho^{II}\beta} \right) - m \frac{\rho^I}{\rho^{II}\beta} x_{A,in}^I - m x_{A,in}^{II} \right] \quad (8)$$

Integrando a eq. (1) para o balanço de massa do fenol na fase orgânica obtemos:

$$x_A^{II} = \frac{x_{A,in}^I - x_A^I}{\beta} \frac{\rho^I}{\rho^{II}} + x_{A,in}^{II} \quad (9)$$

A integração numérica das eqs. (8) e (9), considerando que não haja fenol no solvente no início do processo, $C_A^{II0} = 0$, permite obter a concentração de fenol na fase orgânica em função do tempo através do ajuste do modelo matemático aos resultados experimentais, sendo o único parâmetro de ajuste, o coeficiente de transporte de massa global acoplado à área interfacial específica, Ka .

Figura 9 – Esquema do equipamento experimental para os ensaios de extração líquido-líquido de fenol de soluções aquosas. A = vaso agitado, B = agitador mecânico, C = termômetro, D = amostrador, E = válvula, F = banho termostatizado, G = *pH*metro, H = condutivímetro (PALMA et al., 2010 - ANEXO 9).

As variáveis que mais influenciaram o processo foram a velocidade de agitação e a relação de fases, enquanto a temperatura teve influência menor para os valores estudados (10, 20 e 30°C), com uma tendência a apresentar melhor resultado a 20°C. As Figuras 10 e 11 mostram os resultados para a influência da velocidade de agitação e relação de fases. Na

Tabela 7 estão mostradas as condições experimentais dos ensaios e os resultados de coeficientes de transporte de massa.

Tabela 7 - Condições experimentais dos ensaios e os resultados de coeficientes de transporte de massa acoplado à área interfacial, KA , e à área interfacial específica, Ka (PALMA et al., 2010 – ANEXO 9).

Ensaio	N (rpm)	β	T (°C)	$x_{A,in}^I$ (%m/m)	$KA \times 10^5$ (m ³ /s)	$Ka \times 10^2$ (s ⁻¹)
1	400	0,092	20	1,1	2,0	4,0
2	500	0,19	30	0,84	11	11
3	300	0,092	30	0,89	1,4	2,8
4	400	0,092	30	0,80	2,7	5,4
5	500	0,092	30	0,76	4,0	8,0
6	500	0,19	10	0,73	2,5	2,5
7	500	0,19	20	0,72	8,0	8,0

Figura 10 – A) Verificação da influência da velocidade de agitação ($\beta = 1/10$, $\beta_{corr} = 1/10,9$, $T = 30^\circ\text{C}$): (-----) $N = 300$ rpm, $x_{A,in}^I = 0,89\%$; (—) $N = 400$ rpm, $x_{A,in}^I = 0,80\%$; (....) $N = 500$ rpm, $x_{A,in}^I = 0,76\%$; B) Verificação da influência da relação de fases ($T = 30^\circ\text{C}$, $N = 500$ rpm): Δ ($\beta = 1/5$, $\beta_{corr} = 1/5,2$, $x_{A,in}^I = 0,785\%$); $\times$ ($\beta = 1/10$, $\beta_{corr} = 1/10,9$, $x_{A,in}^I = 0,76\%$) (PALMA et al., 2010 – ANEXO 9).

A Figura 10A mostra que, como esperado, a melhor mistura do meio com o aumento da velocidade de agitação, N , diminui o tempo necessário para atingir o equilíbrio, de cerca de 25 min para $N = 300$ rpm, para 10 min para $N = 400$ rpm. Este resultado está de acordo com os valores crescentes de Ka (Tabela 7), o que deve ser consequência da redução do tamanho das gotas de solvente dispersas na fase aquosa, associada com o aumento da velocidade tangencial nas extremidades das pás e com o aumento da Número de Reynolds. Por outro lado, os diferentes valores de concentração final de equilíbrio do fenol na fase solvente foram devidos aos valores ligeiramente diferentes de $x_{A,in}^I$.

A análise dos resultados da Figura 10B mostra que o equilíbrio é atingido logo em 10 min para ambos os ensaios, devido, provavelmente, à elevada temperatura e velocidade de agitação. Os resultados da modelagem matemática ajustaram-se muito bem aos resultados experimentais. Os valores de KA para $\beta = 1/5$ e $1/10$ foram, respectivamente, 10×10^{-5} e $4,0 \times 10^{-5}$ m³/s, resultando para os coeficientes volumétricos de transporte de massa: $Ka =$

$10 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, para $\beta = 1/5$, e $Ka = 8,0 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, para $\beta = 1/10$. Estes resultados mostram que ambos os sistemas têm comportamento hidrodinâmico muito próximos, com praticamente a mesma característica de dispersão da fase orgânica.

O modelo matemático, baseado no balanço material das fases e na equação do fluxo de massa entre fases, mostrou-se adequado para descrever o processo. Não se observou influência significativa da relação de fases no coeficiente de transferência de massa volumétrico Ka . A temperatura e o grau de agitação afetam a velocidade do processo de transferência de massa. Observou-se uma forte dependência do coeficiente de transferência de massa, Ka , com a velocidade de agitação.

2.2 REMOÇÃO DE FENÓIS DE SOLVENTES ORGÂNICOS

A transferência de massa com reação química em sistemas bifásicos (gás-líquido e líquido-líquido) é de grande importância industrial e tem ampla aplicação na síntese de produtos químicos (DORAISWAMY; SHARMA, 1984; SHARMA, 1993), como, por ex., a extração de compostos de enxofre do petróleo e suas frações, hidrólise/saponificação de ésteres, remoção de ácidos graxos de gorduras, nitração de compostos aromáticos, oxidação/alquilação de compostos orgânicos, polimerização em emulsão, etc.

A extração líquido-líquido com reação química tem também aplicações ambientais, como, por ex., na recuperação de ácido tartárico e málico (MALMARY et al., 1993), ácido fórmico (MALMARY et al., 1994), ácido oxálico (BARNES et al., 1999; MALMARY et al., 1994), ácido aconítico (MALMARY et al., 1995; MALMARY et al., 2000), ácido trans-aconítico (BARNES et al., 2000), ácido láctico (MALMARY et al., 2000), ácidos monocarboxílicos (BOURAQADI et al., 2007), ácido propiônico (KESHAV et al., 2009).

Os aspectos cinéticos das reações líquido-líquido e gás-líquido são tratados de forma semelhante, ou seja, são reações em sistemas bifásicos, e serão discutidos sucintamente a seguir.

O transporte de massa do reagente *A*, dissolvido na fase 1, para a fase 2, onde reage quimicamente com *B* dissolvido nesta fase, pode ser dividida em 4 etapas (ASTARITA, 1967): (1) Difusão do reagente *A* (soluto) do seio da fase 1 para a interface entre as duas fases (as concentrações do reagente na interface são consideradas as de equilíbrio); (2) Difusão do reagente *A* da interface para a fase 2; (3) Reação de *A* com *B*; 4) Difusão dos reagentes e produtos de reação dentro da fase 2 devido a gradientes de concentração provocados pela reação química. As etapas 2, 3 e 4 podem ocorrer simultaneamente e influenciam-se

mutuamente. Se a etapa 1 for controladora da taxa do transporte de massa, a taxa global não será influenciada pela taxa da reação química e o processo comporta-se como puramente difusivo.

A estes fenômenos devem-se acrescentar os efeitos da agitação e mistura do meio (que aumentará o transporte de massa por convecção), a velocidade e reversibilidade da reação e, finalmente, a ocorrência da reação somente em uma fase ou ambas. Quanto à velocidade da reação esta pode ser classificada em (1) instantânea, (2) rápida, (3) lenta e (4) muito lenta (DORAISWAM; SHARMA, 1984). Pode-se afirmar que para uma reação instantânea o processo de transporte de massa será puramente difusivo e que para uma reação muito lenta o processo será controlado pela taxa da reação. Aqueles autores e outros (DANCKWERTS, 1970; LEVENSPIEL, 1999) desenvolveram modelos para várias condições relativas entre velocidades de reação, transporte de massa difusivo e localização das reações químicas.

A difusão com reação química em sistemas bifásicos pode ser representada, dentre outros, pelo modelo clássico baseado na teoria do filme (LEWIS, 1954) ou pelo modelo de Higbie (1935), baseado na teoria da penetração. O primeiro trata da difusão em regime permanente e o segundo em regime transiente. Por simplificação considerando que apenas A se difunde, podemos definir 8 casos descritos por:

Caso 1: reação instantânea e baixa concentração de B.

Caso 2: reação instantânea e alta concentração de B.

Caso 3: reação rápida e baixa concentração de B.

Caso 4: reação rápida e alta concentração de B.

Caso 5: reação lenta e baixa concentração de B.

Caso 6: reação lenta e alta concentração de B.

Caso 7: reação muito lenta e resistência ao transporte de massa nos dois filmes.

Caso 8: reação muito lenta e sem resistência ao transporte de massa nos dois filmes.

Estes 8 casos estão esquematizados na Figura 11.

Figura 11 – Perfis de concentração dos reagentes A e B na interface entre a fase 1 e fase 2 (Adaptado de Levenspiel, 1999).

A equação de conservação da massa para uma espécie química A que está dissolvida em uma fase líquida e se difunde para uma segunda fase líquida, aonde reage com uma espécie química dissolvida na segunda fase, no caso unidimensional, pode ser expressa por:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + u \frac{\partial C_A}{\partial x} = D_A \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} + r_A \quad (10)$$

onde C_A = concentração de A (mol/L), u = velocidade do escoamento (m/s), D_A = difusividade de A (m^2/s), r_A = taxa de consumo de A (mol/L s), t = tempo (s) e x = direção do transporte de massa, ortogonal à interface (m). A eq. (10) pode ser simplificada para um filme estagnado, para o qual $u = 0$, condição que se aplica para a teoria do filme e teoria da penetração. Adicionalmente, para a teoria do filme, para a qual se admite regime permanente, o termo de acúmulo é nulo.

Em um sistema bifásico haverá 2 filmes de espessuras δ_{L1} e δ_{L2} , nos quais se encontram as resistências totais ao transporte de massa, que ocorre apenas por difusão molecular, e fora dos filmes os fluidos são mantidos com composição uniforme e constante por agitação. O soluto A, que está diluído na fase 1, é pouco solúvel na fase 2, que contém o soluto B, e a reação entre A e B ocorre exclusivamente na fase 2. Admite-se ainda que na fase 2, B e os produtos de reação estão diluídos e são insolúveis na fase 1. Considera-se que a reação entre o soluto A e o reagente B é irreversível e que é de ordem m em relação a A e de ordem n em relação a B:

A cinética desta reação é dada por:

$$r_A = k_{mn} C_A^m C_B^n \quad (12)$$

onde k_{mn} = constante da taxa de reação de ordem global $m+n$ ($\text{L}^{n+m-1} \text{mol}^{1-m-n} \text{s}^{-1}$), C_B = concentração de B (mol/L).

Assumindo-se o modelo do filme as equações de conservação da massa, eq. (10), para os dois componentes fornecem para o filme da fase 1:

$$\frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} = 0 \quad (13)$$

Condições de contorno: 1) $x = 0$, $C_A = C_{A,i}^I$ (na interface, fase 1)
 2) $x = -\delta_{L1}$, $C_A = C_A^I$ (no corpo da fase 1)

Visto que B é insolúvel na fase 1 e que a reação (11) ocorre apenas na fase 2, o processo de transporte de massa na fase 1 é puramente difusivo.

Os balanços materiais para o filme da fase 2 fornecem:

$$D_A \cdot \frac{\partial^2 C_A}{\partial x^2} - k_{mn} C_A^m C_B^n = 0 \quad (14)$$

Condições de contorno: 1) $x = 0$, $C_A = C_{A,i}^{II}$ (na interface, fase 2)
 2) $x = \delta_{L2}$, $C_A = C_A^{II}$ (no corpo da fase 2)

$$D_B \frac{\partial^2 C_B}{\partial x^2} - b k_{mn} C_A^m C_B^n = 0 \quad (15)$$

Condições de contorno: 1) $x = \delta_{L2}$, $C_B = C_B^{II}$ (no corpo da fase 2)
 2) $x = 0$, $dC_B/dx = 0$ (gradiente de C_B na interface)

onde D_B = difusividade de B (m^2/s).

A integração da eq. (13) mostra que o perfil de concentração de A no filme da fase 1 é linear. A solução numérica das eqs. (14) e (15) foi obtida por Van Krevelen e Hoftijzer (1954) e os resultados são expressos em termos do fator de aumento, E , número adimensional de Hatta, Ha , e do fator de aumento para uma reação infinitamente rápida, E_i . O fator de aumento, E , é igual à razão entre a taxa de transporte de massa com reação química, R_A , e a taxa de transporte de massa sem reação química:

$$E = \frac{R_A a}{k_L^{II} a (C_{A,i}^{II} - C_A^{II})} \quad (16)$$

onde a = área interfacial/volume do meio (m^2/m^3), R_A = fluxo de A ($mol/m^2 \cdot s$), k_L^{II} = coeficiente de transporte de massa na fase 2 (m/s).

O número de *Hatta* é definido por:

$$Ha = \frac{1}{k_L^{II}} \left[\left(\frac{2}{m+1} \right) k_{mn} D_A (C_{A,i}^{II})^{m-1} C_B^{II} \right]^{1/2} \quad (17)$$

Para uma reação de segunda ordem ($m=n=1$), a eq. (17) é simplificada a:

$$Ha = \frac{[k_{1,1} D_A C_B^{II}]^{1/2}}{k_L^{II}} \quad (18)$$

O fator de aumento para uma reação infinitamente rápida, E_i , é definida por:

$$E_i = 1 + \frac{D_B C_B^{II}}{D_A C_{A,i}^{II}} \quad (19)$$

No regime de reação lenta, o processo é essencialmente de transporte de massa por difusão, praticamente não havendo reação no filme líquido, apenas no seio do líquido. Neste regime, caracterizado por $0,02 < Ha < 0,3$, tem-se $E \cong 1$ e a velocidade de transporte de massa para $C_A^{II} = 0$, ou seja, o corpo da fase 2 não oferece resistência ao transporte de massa, é dada por:

$$R_A a = k_L^{II} a C_{A,i}^{II} \quad (20)$$

No regime de reação entre lenta e rápida a reação é rápida o suficiente para que uma parte substancial de A reaja no filme e a concentração no seio do líquido seja praticamente nula. Tal regime é caracterizado por $0,3 < Ha < 3$ e a taxa de transporte de massa é dada por (EDWARDS, 2008):

$$R_A a = E k_L^{II} a C_{A,i}^{II} \quad (21)$$

$$E = 1 + E_i \cdot \left[1 - \exp \left(-\frac{1}{E_i} \right) \right] \left[\exp \left(1 - \frac{2}{Ha} \right) \right] \quad (22)$$

No regime de reação rápida, A reage completamente no filme, com a simplificação adicional de que a difusão de B não é limitante do processo, tem-se, nestas condições, $3 < Ha < E_i/2$ e a taxa de transporte de massa é expressa por:

$$R_A a = H a k_L^{II} a C_{A,i}^{II} \quad (23)$$

No regime de reação instantânea, a taxa de transporte de massa é controlada pelas taxas de difusão de A e B até a frente de reação. Nesta condição $Ha > 10E_i$ e a taxa de transporte de massa é dada por:

$$R_A a = E_i k_L^{II} a C_{A,i}^{II} \quad (24)$$

Considerando que haja resistência ao transporte de massa nos dois filmes, da fase 1 e fase 2, e que a reação seja rápida o suficiente para ocorrer somente nos filmes e em regime permanente, o transporte de massa pode ser representado pelas seguintes expressões:

$$R_A a = k_L^I a (C_A^I - C_{A,i}^I) = k_L^{II} a (C_{A,i}^{II} - C_A^{II}) \quad (25)$$

$$R_A a = K_L^I a (C_A^I - C_A^{II}/m) = K_L^{II} a (m C_A^I - C_A^{II}) \quad (26)$$

onde $m = C_{A,i}^I / C_{A,i}^{II} = C_{A,eq}^I / C_{A,eq}^{II}$ e K_L^I e K_L^{II} são os coeficientes globais de transporte de massa em termos das concentrações das fases 1 e 2, respectivamente.

As eqs. (25) e (26) permitem escrever a taxa do transporte de massa com reação química em termos das resistências ao transporte de massa. Se consideramos as resistências nos dois filmes e adicionalmente a resistência no seio da fase 2 para uma reação de segunda ordem, obtemos a seguinte expressão sugerida por Levenspiel (1999):

$$R_A a = \frac{C_A^I - C_A^{II}}{\frac{1}{k_L^I a} + \frac{1}{Em k_L^{II} a} + \frac{1}{k_{1,1} C_B^{II} a}} \quad (27)$$

A resistência global ao transporte de massa é dada por:

$$\frac{1}{K_L^I a} = \frac{1}{k_L^I a} + \frac{1}{Em k_L^{II} a} + \frac{1}{k_{1,1} C_B^{II} a} \quad (28)$$

onde $k_{I,I}$ = constante da taxa de reação de segunda ordem.

O transporte de massa com reação química instantânea entre duas fases líquidas foi estudada por Grosjean e Sawistowski (1980), que determinaram os coeficientes individuais e global na extração do ácido propiônico, dissolvido em tolueno, para uma fase aquosa onde reagia com NaOH. Foi utilizado um reator batelada, no qual a área interfacial era bem definida, e verificou-se a influência da velocidade do agitador e a concentração de NaOH sobre os coeficientes de transporte de massa. Também verificaram a aplicabilidade de modelos da literatura aos seus resultados.

Mhaskar e Sharma (1975) desenvolveram um modelo para o caso de transporte de massa com reação química em ambas as fases. Asai et al. (1983) obtiveram uma correlação para o transporte de massa sem reação química em vaso agitado com área interfacial conhecida para 30 sistemas bifásicos em função das propriedades físico-químicas das fases e da intensidade de agitação. Esta informações são necessárias para se discriminar com mais precisão a influência da difusão na cinética da extração líquido-líquido com reação química.

Os coeficientes de transporte de massa são os parâmetros de processo mais importantes e, em princípio, devem ser determinados experimentalmente, embora algumas correlações gerais tenham sido publicadas. Para o transporte de massa entre fases líquidas em tanques agitados os valores de k_L têm, usualmente, valores em uma faixa relativamente estreita, ao redor de $3 \cdot 10^{-5} - 10^{-4}$ m/s. No entanto, a taxa do transporte de massa depende da área interfacial, que varia em uma faixa maior do que os coeficientes de transporte de massa; valores práticos de a situam-se entre 10^2 e $8 \cdot 10^4$ m²/m³. Experimentalmente é mais fácil se determinar o parâmetro agrupado $k_L a$, cujos valores variam ao redor de $3 \cdot 10^{-3} - 8$ s⁻¹ (DORAISWAMY; SHARMA, 1984). A área interfacial líquido-líquido também pode ser determinada experimentalmente por um método de extração com reação química, desde que a cinética da reação seja conhecida ou previamente determinada em um reator líquido-líquido com área conhecida (SHARMA; DANCKWERTS, 1970; WOEZIK; WESTERTERP, 2000; QUADROS; BAPTISTA, 2003).

A recuperação de fenol de soluções aquosas foi estudada por **Palma et al. (2007) (ANEXO 10)**, **Palma et al. (2010) (ANEXO 9)** e **Shibata e Palma (2011) (ANEXO 11)**. Aquele estudo consistia das 3 etapas mostradas na Figura 7, na qual, a operação de recuperação do fenol do solvente (etapa B) foi realizada por duas operações consecutivas. Na primeira o fenol era extraído do solvente com uma solução aquosa de NaOH, gerando

fenolato de sódio insolúvel no solvente. Esta reação pode ser considerada irreversível e instantânea (ZHA et al., 1994):

Esta reação é muito importante e utilizada na recuperação de fenóis de efluentes (LIU et al., 2013; LIAO et al., 2014; ABBASSIAM et al., 2015; OTHMAN et al., 2017).

Palma et al. (2007) (ANEXO 10) estudaram e fizeram a modelagem matemática do processo de extração de fenol dissolvido em MIBK por reação química com NaOH aquoso em vaso agitado. O esquema do processo e do equipamento experimental está mostrado na Figura 12.

Palma et al. (2007) (ANEXO 10) verificaram a influência da temperatura, concentração de NaOH e velocidade de agitação sobre a eficiência de remoção de fenol, que chegou a 97,6%. Concluíram que o modelo proposto foi adequado para representar os resultados obtidos e que o coeficiente de transporte de massa acoplado à área interfacial aumentava com a temperatura e velocidade de agitação, enquanto que a concentração de NaOH não influenciou o processo.

Figura 12 – Equipamento experimental nos ensaios de extração líquido-líquido com reação química em batelada **Palma et al. (2007) (ANEXO 10)**.

Contrariando a hipótese de Zha et al. (1994), Bizek et al. (1992), que estudaram a extração de fenol de solventes orgânicos empregando soluções aquosas de NaOH,

demonstraram que o fenol alcançou concentrações de equilíbrio com a fase aquosa na presença do íon OH^- , resultante da hidrólise do fenolato de sódio.

Para a operação de extração em batelada em um vaso agitado, o balanço de massa do soluto A (fenol) e o fluxo de transporte de massa com reação química são relacionados por:

$$\frac{d(\rho^I V^I x_A^I)}{dt} = -K_L^I A(x_A^I - x_{A,Res}^I) \quad (30)$$

onde V^I = volume da fase I (orgânica) (m^3), x_A^I = concentração do soluto, A, na fase I (% mássica), ρ^I = densidade da fase I (kg/m^3), t = tempo (s), K_L^I = coeficiente global de transporte de massa com reação (m/s), A = área interfacial de transporte de massa (m^2) e $x_{A,Res}^I$ = concentração residual de fenol na fase orgânica em equilíbrio com a fase aquosa (% mássica).

Integrando-se a eq. (30) obtém-se a eq. (31) que expressa o modelo adotado no trabalho (PALMA et al., 2007 – ANEXO 10):

$$x_A^I = \exp \left[\ln(x_{A,in}^I - x_{A,eq}^I) - \frac{K_A t}{V^I} \right] + x_{A,Res}^I \quad (31)$$

onde $x_{A,in}^I$ = concentração inicial de fenol na fase orgânica (% mássica), $x_{A,eq}^I$ = $x_{A,Res}^I$ = concentração de fenol na fase orgânica no equilíbrio (% mássica), O coeficiente global de transporte de massa (com reação) acoplado à área interfacial, K_A , foi obtido através do ajuste do modelo matemático do processo aos dados experimentais de concentração de fenol na fase orgânica em regime dinâmico. Foram fixadas a relação de fase 1/1 (0,5 L de cada fase) e a concentração inicial de fenol no MIBK, $x_{A,in}^I = 14,4\%$ em massa. A menor concentração utilizada de NaOH na fase aquosa (5,5% em massa) corresponde à massa de NaOH necessária para reagir com fenol contido na fase orgânica com um excesso de 10%. Os resultados para se verificar a influência da concentração de NaOH aquoso e da temperatura estão mostrados na Figura 13. A análise dos resultados da Figura 13A mostra que há uma concentração residual de fenol na fase orgânica, da ordem de 0,4 a 0,6%. Embora a reação seja considerada irreversível e instantânea a existência do resíduo parece contradizer esta afirmação, compatível com as observações de Bizek et al. (1992).

Figura 13 – A) Verificação da influência da concentração de NaOH (x_A^{II} inicial = 14,4 %, $N = 800$ rpm, $T = 20^\circ\text{C}$); B) Verificação da influência da temperatura (concentração de NaOH na fase aquosa de 5,5%, $N = 400$ rpm) Palma et al. (2007) (ANEXO 10).

A análise dos resultados da Figura 13B mostra que há uma tendência de aumento da concentração de fenol residual na fase orgânica com o aumento da temperatura. Aparentemente, e considerando que a reação seja reversível, o aumento da temperatura favorece a reação inversa de formação de fenol a partir da reação do fenolato de sódio com a água.

Os resultados para se verificar a influência da velocidade de agitação estão mostrados na Figura 14, juntamente com os resultados da modelagem matemática.

Embora os resultados sejam muito próximos e alguma imprecisão das análises cromatográficas deva ser considerada, observou-se coerência nos resultados. Aparentemente a resistência ao transporte de massa, devido a efeitos difusivos, é desprezível para valores de N entre 600 e 800 rpm. A Tabela 7 mostra os resultados de coeficientes globais de transporte de massa acoplado à área interfacial, KA .

A Figura 15 mostra os resultados de coeficientes globais de transporte de massa em função da velocidade de agitação.

A análise dos resultados da Figura 15 mostra que há o crescimento de KA com a velocidade de agitação de $N = 400$ para $N = 600$ rpm; para valores maiores de N não houve variação significativa de KA . Esta observação confirma o fato de que a resistência difusiva pode ser desprezada, neste processo e nas condições estudadas, para os valores de agitação superiores a 600 rpm.

Figura 14 – Verificação da influência da velocidade de agitação (concentração de NaOH na fase aquosa de 5,5%, $T = 20^{\circ}\text{C}$) (PALMA et al., 2007 - ANEXO 10).

Tabela 7 – Resultados de coeficientes globais de transporte de massa (concentração de NaOH na fase aquosa de 5,5%, $T = 20^{\circ}\text{C}$) (Palma et al., 2007 - ANEXO 10).

N (rpm)	KA (m^3/s)
400	$1,25 \times 10^{-2}$
500	$4,80 \times 10^{-2}$
600	$6,50 \times 10^{-2}$
800	$6,70 \times 10^{-2}$

Figura 15 – Verificação da influência da velocidade de agitação nos coeficientes globais de transporte de massa (Palma et al., 2007 - ANEXO 10).

O modelo matemático, baseado no balanço material das fases e na equação do fluxo de massa entre fases, mostrou-se adequado para descrever o processo, desde que considerada a concentração de fenol residual na fase orgânica associada à condição de equilíbrio. Observaram-se influências significativas da temperatura e da velocidade de agitação no processo e consequentemente sobre o coeficiente global de transporte de massa. Estes resultados são promissores para a utilização industrial, visto que em tempos inferiores a 5 min atingiram-se concentrações residuais extremamente baixas. A extração líquido-líquido, como ferramenta para recuperação de fenol, ainda é muito importante e novos solventes continuam

sendo pesquisados. Particularmente interessante é a reutilização de solventes descartados nos processos industriais.

Liu et al. (2013) estudaram a recuperação de fenol de soluções aquosas com cumeno (isopropilbenzeno) que é um intermediário da síntese industrial do fenol. Embora o coeficiente de distribuição do fenol entre o cumeno e a solução aquosa seja muito baixo, por volta de 1, este solvente apresenta outras vantagens com o baixo custo, baixa solubilidade em água, alta estabilidade química, disponibilidade no processo de síntese do fenol e reutilização no processo de extração, após a remoção do fenol por reação química. Aqueles autores determinaram que o tempo de extração do fenol aquoso pelo solvente (etapa 1 do processo mostrado na Figura 9) é inferior a 20 min, semelhante ao determinado por **Palma et al. (2010) (ANEXO 9)**, 15 min. A recuperação do fenol do solvente foi feita com solução aquosa de NaOH e determinaram que para uma solução aquosa com 4% de NaOH a eficiência foi de 97%; para concentrações maiores de NaOH não obtiveram aumento da eficiência de remoção de fenol. **Palma et al. (2007) (ANEXO 10)** também obtiveram 97% de eficiência de remoção do fenol do solvente MIBK, porém com 6,5% de NaOH aquoso.

Wang et al. (2016) utilizaram alcatrão de coqueria para remover fenóis de solventes aquosos e obtiveram 90% de eficiência em 5 min a 50°C. Na recuperação do fenol do solvente utilizaram solução aquosa de NaOH 15% com eficiência superior a 90% e com 5 reutilizações do solvente recuperado.

2.3 RECUPERAÇÃO DE FENÓIS DE FENOLATOS

A recuperação dos fenóis das soluções aquosas de fenolato de sódio geradas na remoção dos fenóis dos solventes orgânicos por soluções de NaOH (etapa B, Figura 9) pode ser feita através da acidificação da solução de fenolato de sódio com absorção de CO₂ (gás ácido) havendo liberação do fenol através da seguinte reação rápida e irreversível de 2^a. ordem (BRIGGS; THOMPSON, 1961; ROSS; MUSTAFA, 1973; SADA et al., 1977; MUSTAFA; EL AMIN, 1988):

A absorção é uma das mais importantes técnicas de uso industrial utilizada na purificação de emissões gasosas, além de diversas aplicações em processos industriais (KOHL, 1985). O princípio desta operação baseia-se no transporte de massa de pelo menos

um componente de uma mistura gasosa para uma fase líquida, através da interface entre ambas, colocada em contato com ela. A absorção pode se dar por efeito puramente difusivo como, por exemplo, na absorção de amônia de uma mistura gasosa através da lavagem com água, na qual a amônia é muito solúvel, ou pode ocorrer simultaneamente com reação química como na absorção de CO_2 em soluções aquosas de NaOH , ou de fenolato de sódio, formando Na_2CO_3 . Alguns processos contínuos baseados neste princípio já foram utilizados industrialmente em coquearias na década de 1930, mas apresentavam elevados custos operacionais devido ao modo de operação e problemas de corrosão, não solucionados adequadamente naquela época (KOHL, 1985).

As reações químicas tendem a aumentar a velocidade do transporte de massa, porque aumenta a diferença de concentração do soluto entre as fases, visto que o fluxo de massa é diretamente proporcional à diferença de concentração do soluto entre as fases.

A redução, em particular, das emissões industriais de CO_2 irá de encontro às legislações ambientais cada vez mais restritivas, em vista do pronunciado aumento da temperatura média global (FELIPETTO, 2007).

A operação de absorção pode ser realizada de vários modos: contínuo (único estágio, múltiplos estágios ou contato diferencial), semicontínuo ou batelada. O processo semicontínuo realizado em tanque agitado (solução em batelada e mistura gasosa escoando) parece bastante promissor, tecnicamente e economicamente, para aplicações industriais, pois, podem-se obter altas eficiências de redução das emissões gasosas e altos rendimentos de regeneração dos fenóis com baixos custos operacionais. A eficiência do processo e o rendimento da reação química podem ser otimizados através do estudo das variáveis operacionais, temperatura, velocidade de agitação, composição e vazão do gás. Os custos da implantação industrial deste processo poderão ser reduzidos em relação a outros, visto que os equipamentos previstos consistem de tanques agitados, linhas de transferência e bombas, presentes em indústrias bioquímico-farmacêuticas e correlatas típicas e que poderiam ser utilizados nos períodos ociosos da produção.

O CO_2 é liberado, dentre outras atividades, na queima de combustíveis fósseis nas indústrias químicas em geral e na produção de etanol por fermentação.

O mercado de carbono é o mecanismo que consiste em comprar direitos de emissão de gases do efeito estufa (CO_2 , CH_4 , N_2O , O_3 , hidrocarbonetos fluorados, etc.) (FELIPETTO, 2007). O nome deste mercado deve-se ao fato de os gases de efeito estufa serem compostos principalmente de CO_2 . Este mercado está hoje organizado no princípio dos Mecanismos de Desenvolvimento Limpo (MDL), criados pelo protocolo de Quioto (1997).

Os projetos passíveis de participar do mercado de carbono são de 2 tipos: projeto de redução de emissão de gases de efeito estufa e projeto de sequestro de carbono ou “poços” de carbono através de reflorestamento. Entre os projetos realizados ou em andamento no Brasil, pode-se citar os aterros sanitários com recuperação de biogás gerado na estocagem de lixo e plantação de eucaliptos (CALESTINI, 2012).

Processo de Transferência de Massa

A modelagem matemática deste processo é ainda mais complexa do que para o caso da capítulo anterior (2.2) devido ao fato do surgimento de 4 fases e em regime dinâmico. Os produtos da reação dregeneração do fenol encontram-se em um sistema contendo gás, fenolato de sódio residual (totalmente solúvel), fenol livre sobrenadante e parcialmente solubilizado, carbonato de sódio sólido e também dissolvido, visto que as solubilidades do fenol e do carbonato de sódio são, aproximadamente, 11 e 31 g/100g água ($T=30^{\circ}\text{C}$), respectivamente (LIDE, 2007).

Para a operação semicontínua de absorção em tanque agitado, o balanço de massa do soluto (CO_2), envolvendo as duas fases, é expresso pela equação (32):

$$n_{\text{CO}_2}^E - n_{\text{CO}_2}^S = RA \quad (32)$$

onde $n_{\text{CO}_2}^E$ e $n_{\text{CO}_2}^S$ são as vazões molares de entrada e de saída do soluto no reator (mol/s); R = taxa de absorção do soluto (mol/m²s); A = área interfacial (m²).

A taxa de absorção pode ser expressa por (DORAISWAMY; SHARMA, 1984):

$$R = C_{A,i}^I \sqrt{D_A k_2 C_B^{II}} \quad (33)$$

onde $C_{A,i}^I$ = concentração de equilíbrio do gás dissolvido na interface (mol/L); D_A = difusividade do gás dissolvido no líquido (m²/s); k_2 = constante da taxa da reação de 2^a. ordem (L/mol s); C_B^{II} = concentração de B (fenolato de sódio) no corpo do líquido (mol/L). A expressão (33) é válida para a situação na qual C_B^{II} tem valor constante ao longo da reação.

Com as expressões (32) e (33) é possível estimar a área interfacial A do sistema quando o gás absorvido é puro.

Shibata e Palma (2009) (ANEXO 11) utilizaram o equipamento esquematizado na Figura 17 para estudar a absorção de CO_2 em soluções de fenolato de sódio e determinaram a

influência da velocidade de agitação, temperatura e vazão do gás na eficiência de absorção do CO_2 .

Figura 17 – Equipamento experimental para estudos de absorção de CO_2 em soluções aquosas de fenolato de sódio (SHIBATA; PALMA, 2009 - ANEXO 11).

O reator agitado, A, é de vidro com volume útil de 1L, encamisado para aquecimento ou resfriamento. Este reator tem tampas com 5 entradas, uma para o agitador, B, indicador de temperatura, C, alimentação de fenolato de sódio aquoso e alimentação de CO_2 em misturas com N_2 , através do dispersor, D. No fundo há uma válvula, E, para amostragens e retirada separada das fases aquosa e de fenol. O gás é alimentado ao reator proveniente do cilindro, F, e sua vazão é regulada através da válvula de agulha, G, sua temperatura é controlada pelo banho termostático, H, e vazão indicada pelo rotâmetro, J. Será instalado um saturador com água, I. A vazão de saída do gás do reator é indicada pelo rotâmetro, K. Após o rotâmetro, K, será instalado um borbulhador, L, contendo NaOH aquoso para reter o CO_2 remanescente. Amostras do gás podem de saída podem se feitas através da válvula, M, e seringa com agulha, N. A temperatura no reator era controlada pela circulação de água pela camisa proveniente do banho termostático,

Os ensaios para determinação da influência da temperatura, vazão de gás e velocidade de agitação foram realizados alimentando ao reator 0,5 L de solução aquosa de fenolato de sódio a 23,35% em massa, também utilizado por Ross e Mustafa (1973).

Os resultados para se verificar a influência da velocidade de agitação, temperatura e vazão estão mostrados na Figura 18.

A análise dos resultados da Figura 18A mostra que a taxa de absorção cresce com a velocidade de agitação, N ; a influência é pequena para o aumento de N de 100 para 300 rpm e bastante pronunciada para o aumento de 300 para 600 rpm. Os valores finais observados de TA foram 0,75, 1,0 e 2,0 LCO₂/h para $N = 100, 300$ e 600 rpm, respectivamente. O crescimento de TA com a agitação deve-se ao aumento da área superficial das bolhas e do tempo de residência do gás no líquido.

Observou-se o crescimento inicial das taxas de absorção, sendo que o regime permanente de operação era atingido em 15 a 20 min de ensaio.

O crescimento inicial de TA deveu-se ao fato de o reator estar inicialmente cheio de ar e não da mistura gasosa de CO₂ em N₂. Quando se promovia a purga do reator com o gás de trabalho, não se observava o crescimento inicial de TA . Aparentemente, esta perturbação deve-se à diferença de densidades do ar e da mistura gasosa de trabalho.

A análise dos resultados da Figura 18B mostra que a taxa de absorção cresce com a temperatura, passando de 2,0, para $T = 20^{\circ}\text{C}$, para 2,5 LCO₂/h, para $T = 40^{\circ}\text{C}$. Com o aumento da temperatura a taxa de absorção cresce devido ao aumento da difusividade do CO₂ no líquido e da constante da taxa da reação, embora a solubilidade do CO₂ diminua. Além disso, a tensão interfacial diminui com o aumento da temperatura, promovendo a diminuição do tamanho das bolhas e o aumento da área interfacial. A viscosidade do meio também diminui com o aumento da temperatura tornando mais eficiente a agitação, visto que a velocidade de agitação era mantida constante durante o ensaio.

A análise dos resultados da Figura 18C mostra que a taxa de absorção cresce com a vazão de alimentação. No entanto, ao se considerar uma nova variável a taxa de absorção específica ($TA_{\text{ESP}} = TA/Q_E$), observa-se que a eficiência do processo é maior para as vazões menores, como mostrado na Figura 18D.

Figura 18 – A) Influência da velocidade de agitação na taxa de absorção, TA ($T = 20^\circ\text{C}$, Q_E (vazão de alimentação do gás) = 7,0 L/h); B) Influência da temperatura na taxa de absorção, TA ($N = 600$ rpm, $Q_E = 7,0$ L/h); C) Influência da vazão de alimentação na taxa de absorção, TA ($T = 20^\circ\text{C}$, $N = 600$ rpm); D) Influência da vazão de alimentação na taxa de absorção específica, TA_{ESP} ($T = 20^\circ\text{C}$, $N = 600$ rpm). Mistura gasosa de 75% v/v de CO_2 em N_2 , $P_{\text{atm}} = 700$ mmHg (SHIBATA; PALMA, 2009 - ANEXO 11).

Para as condições mostradas na Figura 18 estimou-se a área superficial do sistema com base na taxa de absorção média e nas equações (32) e (33).

A Tabela 8 mostra os valores dos parâmetros necessários para esta estimativa.

Tabela 8 – Parâmetros para estimativa da área superficial ($T = 25^\circ\text{C}$) (SHIBATA; PALMA, 2009 - ANEXO 11).

Parâmetro	Valor	Referência
$C_{A,i}^I$ (mol/L)	$3,3 \times 10^{-2}$	Danckwerts (1970)
D_A (m^2/s)	$1,71 \times 10^{-9}$	Sada et al. (1977)
k_2 (L/mol s)	20,2	Sada et al. (1977)
C_B^{II} (mol/L)	0,43	Experimental

Com estas informações determinou-se $A = 60,3 \text{ cm}^2$. Considerando o diâmetro das bolhas igual ao do tubo de alimentação (0,3 cm), estimou-se também o número de bolhas igual a 213. O volume do meio é de 1,5 L, assim, a área superficial específica é $4 \text{ m}^2/\text{m}^3$, o que é extremamente baixo para aplicações práticas.

Não foram encontrados na literatura valores dos parâmetros listados na Tabela 8 a 20°C, temperatura do ensaio. A 20°C a área superficial estimada seria um pouco menor do que a obtida. Observaram-se influências significativas da temperatura, velocidade de agitação e vazão de alimentação no processo. O equipamento e o sistema testado permitem determinar a área superficial através do método de reação química. A taxa de absorção pode ser aumentada significativamente com o aumento da vazão de alimentação. Estes resultados são promissores para a utilização industrial, visto que soluções básicas residuais, além de fenolato de sódio, podem ser utilizadas na absorção dos gases de combustão industriais.

A absorção de CO₂ em soluções aquosas de fenolato de sódio é um processo muito interessante para implantação em indústrias usuárias e produtoras de fenóis, visto que haveria um tratamento simultâneo de remoção de fenóis dos efluentes, abatimento da emissão de CO₂, proveniente da queima de combustíveis utilizados na geração de vapor, e recuperação dos fenóis para reuso na própria empresa ou venda, além da geração de Na₂CO₃, também para uso próprio ou venda.

No entanto, atualmente há uma preocupação global com a redução da emissão de gases do efeito estufa, particularmente o CO₂, proveniente da queima de combustíveis fósseis em indústrias e da geração de energia em termelétricas. Por este motivo, publicações recentes buscam por solventes, ou misturas de solventes, com grande capacidade de absorção de CO₂ e que sejam facilmente regenerados e reutilizados, o que não é possível com o fenolato de sódio.

Derks et al. (2006) estudaram a absorção de CO₂ em soluções aquosas de piperazina em concentrações de 0,6 a 1,5 M e determinaram uma constante da taxa de segunda ordem de 280 L/mol s a 25°C. Cabe lembrar que a constante da taxa de absorção de CO₂ em solução aquosa de fenolato de sódio é de 20,2 L/mol s, na mesma temperatura (SADA et al., 1977). Yokozeki et al. (2008) determinaram a solubilidade do CO₂ em 18 líquidos iônicos e obtiveram até 27% (mássico) de concentração de CO₂ no líquido, em equilíbrio. Puxty et al. (2009) determinaram a solubilidade do CO₂ em 76 aminas em solução aquosa e obtiveram até 0,6 mol CO₂/mol de MEA (monoetanolamina 30% mássico em solução aquosa), o que equivale a 37% (mássico) de CO₂. Park et al. (2017) determinaram a solubilidade do CO₂ em 7 piperidinas substituídas em soluções aquosas e obtiveram 45% (mássico) de CO₂ em solução aquosa de piperidina 30%.

3 REMOÇÃO DE FENOL POR ADSORÇÃO EM QUITOSANA, QUITINA E QUERATINA

Neste capítulo serão apresentados alguns dos resultados e publicações decorrentes do auxílio individual à pesquisa financiado pela Fapesp n. 2005/60587-9 intitulado “Estudo da Remoção de Fenóis de Soluções Aquosas através da Adsorção em Quitosana e Degradação Enzimática por Tirosinase”, que esteve em vigência de 01/11/2006 a 31/12/2008.

Neste trabalho foi estudada a remoção de fenol de soluções aquosas por adsorção nos biomateriais quitosana, quitina e queratina. Foram determinadas a influência da temperatura, *pH* e concentração inicial de fenol na eficiência de remoção do fenol em regime dinâmico e permanente, isotermas de adsorção e cinética de adsorção em cada adsorvente, sendo ajustados modelos matemáticos aos resultados obtidos.

No âmbito dos capítulos 3 e 4 foram realizados o trabalho de doutorado da aluna Gisele Pigatto (**ANEXO 13**), com duplo doutoramento com a Universidade de Genova; mestrados dos alunos Rafael Mitsuo Miyaguti (**ANEXO 14**) e Alexandre Camargo Chavita (**ANEXO 15**), e publicados 5 artigos:

A new kinetic and thermodynamic approach to phenol biosorption by chitosan and keratin

CONVERTI, A.; NAKAGAWA, M.; PIGATTO, G.; LODI, A.; POLAKIEWICZ, B.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A.

Environmental Engineering and Management Journal, v. 14, n. 5, p. 1231-1240, 2015 (**ANEXO 6**)

Chitin as biosorbent for phenol removal from aqueous solution: equilibrium and thermodynamic studies

PIGATTO, G.; LODI, A.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A.

Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, v. 70, p. 131-139, 2013 (**ANEXO 5**)

Phenol oxidation by mushroom waste extracts. A kinetic and thermodynamic study

PIGATTO, G.; LODI, A.; ALIAKBARIAN, B.; CONVERTI, A.; SILVA, R. M. G.; PALMA, M. S. A.

Bioresource Technology, v. 143, p. 678-681, 2013 (**ANEXO 8**)

A new enzymatic process for the treatment of phenolic pollutants

PALMA, M. S. A.; HORN, H.; ZILLI, M.; PIGATTO, G.; CONVERTI, A.

Brazilian Archives of Biology and Technology, v. 56, p. 653-662, 2013 (**ANEXO 7**)

Genotoxic effect of phenol on the roots of onion allium cepa

PIGATTO, G.; SILVA, R. M. G.; MARIOTTINI, G. I.; OLIVEIRA, V. M.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A.

Asian Journal of Ecotoxicology, v. 8, n. 4, p. 609-615, 2013 (**ANEXO 4**)

3.1 ASPECTOS GERAIS: OCORRÊNCIA E USOS DA QUITOSANA, QUITINA E QUERATINA

A quitosana é um polímero catiônico, produzido através da desacetilação da quitina, encontrada, por exemplo, no exoesqueleto de artrópodes, como o camarão, caranguejos, lagostas, krill e formigas. As quitinas são compostas por uma mistura de unidades de β -(1,4)-2-acetamido-2-desoxi-d-glucopiranosose e unidades de β -(1-4)-2-acetamino-2 desoxi-d-glucopiranosose, podendo variar de acordo com a fonte de sua obtenção (LI et al., 2004). Para a desacetilação da quitina dois caminhos distintos podem ser tomados: (A) através da adição de solução de NaOH 50% m/m seguido de aquecimento a 110°C por 5h (NO; MEYERS, 2000); (B) por degradação parcial com enzimas específicas (YOMOTA et al., 1993; OTTOY et al., 1996). O segundo tratamento é mais apropriado para a produção industrial da quitosana, visto que é necessário um padrão rígido de qualidade. Ambos os processos disponibilizam grupos amina da cadeia, que na sua forma natural estão ligados a grupos acetila. Como esta remoção não é total na cadeia, ou seja, alguns complexos, como a amina-acetila permanecem ligados, não podemos considerar o polímero quitosana como regular, mas um composto formado de grupos parcialmente desacetilados (ADATI, 2006), como mostra a Figura 19. Em meio ácido a quitosana age como um floculante e coagulante sendo capaz da adsorver partículas, metais e moléculas presentes na solução, que podem ser retirados da solução através de filtração. A adsorção em quitosana ocorre pela presença dos grupos amina, disponíveis para interações de Van der Waals. A capacidade de adsorção é proporcional à área superficial (externa e dentro dos poros) das partículas de quitosana. Esta determinação é usualmente feita pelo método tradicional BET (JUANG; JU, 1997), baseado nas isotermas de adsorção de N_2 . A quitosana apresenta vantagens se utilizada no tratamento de efluentes, pois apresentam valores de Demanda Química de Oxigênio (DQO) e Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO) menores

do que os flocculantes usualmente utilizados, como por exemplo, os Polieletrólitos e Celulose Polianiônica. Outras vantagens da quitosana são o seu baixo custo, atoxicidade e origem renovável.

Figura 19 – Estruturas moleculares da quitina e quitosana.

A solubilidade da quitosana é diretamente proporcional ao seu grau de desacetilação, de 1 a 40% de desacetilação o polímero é insolúvel, com níveis de desacetilação maiores que 40%, o polímero passa a ser solúvel (PETER, 1995).

Struszyk (2002a,b,c) fez uma revisão da bibliografia sobre propriedades e produção, aplicações e aspectos de biodegradação e de bioatividade da quitina e da quitosana. Nestes trabalhos são abordadas as definições e os métodos analíticos de importantes propriedades, como grau de desacetilação, massa molar média, viscosidade, solubilidade e propriedades catiônicas. As aplicações da quitosana são amplas compreendendo o tratamento de água e de efluentes, tratamento de papel, produtos farmacêuticos e médicos, cosméticos, biotecnologia, agricultura, alimentos, têxteis e membranas.

Rinaudo (2006) fez uma revisão da literatura sobre as propriedades e aplicações da quitina e da quitosana. A quitina é utilizada no tratamento de efluentes contendo complexos de tiosulfato de prata e actinídeos. A quitosana também é muito utilizada no tratamento de efluentes, como, por exemplo, na remoção de íons metálicos e no tratamento de água como flocculantes e na eliminação de odor e cor.

Takahashi et al. (2005) estudaram a adsorção de p-quinona em quitosana e verificaram a influência da massa molar, grau de desacetilação, *pH* e temperatura neste processo. A remoção da p-quinona é fundamental no processo de oxidação de fenol com tirosinase, pois a p-quinona inativa a enzima. Aqueles autores determinaram que a massa molar e o grau de desacetilação influenciam pouco o processo para valores de até $1,2 \times 10^6$ g/gmol e de 83 a 89%, respectivamente. A eficiência do processo cresceu com o *pH* variando de 4,0 a 7,5 e estabilizou-se para valores maiores. A temperatura teve a maior influência provocando um aumento de cerca de 10 vezes nas concentrações adsorvidas ao se aumentar a temperatura de 10 para 55°C.

A queratina é uma proteína secundária com forma tridimensional de α -hélice (α -queratina) ou de folhas β -pregueadas (β -queratina), constituídas de cerca de 15 aminoácidos, principalmente do aminoácido cisteína (NORLEN, 2006). Essas estruturas ocorrem porque os aminoácidos da queratina interagem entre si através de pontes de hidrogênio e ligações covalentes bissulfito (-S-S-) denominadas ligações cisteídicas. A queratina é bastante abundante na natureza, principalmente em pelos e penas. Foram relatadas algumas utilizações da queratina na remoção de metais pesados de efluentes industriais (TOUAIBIA; BENAYADA, 2005).

Banat e Asheh (2000) estudaram a adsorção de fenol em penas de galinhas em processo batelada e verificaram a influência do *pH*, temperatura, concentração inicial de fenol e concentração de adsorvente na cinética e isotermas de adsorção. Determinaram que o equilíbrio é atingido em 25h, e que a adsorção cresce com o *pH*, temperatura, concentração inicial de fenol e concentração de adsorvente. A 20°C, *pH*=8,0, concentração inicial de fenol de 50 ppm, concentração de adsorvente de 10 mg/L a capacidade de adsorção de fenol foi de 5,0 mg/g.

Banat e Asheh (2001) estudaram a adsorção de fenol em penas de galinhas em processo contínuo em coluna recheada de leito fixo e verificaram a influência da altura do leito, vazão e concentração de fenol na entrada sobre a concentração de fenol na saída. Verificaram que o tempo de “breakthrough” cresce com a altura do leito, com a diminuição da vazão e com a diminuição da concentração de fenol na entrada. A remoção de fenol aumentou com a vazão e com a concentração de fenol na entrada.

Padilha et al. (2006) abordaram aspectos referentes ao processo de geração, destino e formas de tratamento dos resíduos sólidos e líquidos no abate e processamento de frangos de uma empresa alimentícia do sul do Brasil. Em uma das unidades desta empresa geram-se

18.500 kg/dia de penas, correspondendo a 21% do total de resíduos sólidos e líquidos gerados. A principal destinação das penas é a fabricação de ração animal.

A queratina é um adsorvente de origem natural e uma das proteínas com a mais sofisticada estrutura molecular que a natureza poderia produzir (RAJABINEJAD et al, 2016). Devido ao crescente interesse por biopolímeros de fontes renováveis, muitos trabalhos aplicados e científicos relativos à extração de queratina foram publicados.

Ahmaruzzaman (2008) fez uma revisão da literatura sobre a adsorção de fenóis em biomateriais e resíduos de baixo custo, num total de 34 produtos, e verificaram que a capacidade máxima de adsorção determinada pelas isothermas de Freundlich, variou de 0,002 mg/g para a casca de arroz, 19,5 mg/g para penas de galinhas (queratina bruta), 158 mg/g para carvão de petróleo tratado com *KOH*. Como referência relatou que para o carvão ativo comercial a máxima capacidade de adsorção era de 322, 5mg/g.

3.2 INTRODUÇÃO À MODELAGEM MATEMÁTICA DA ADSORÇÃO

O processo de adsorção de um soluto, dissolvido em um líquido, na superfície de um sólido é estudado com base em resultados experimentais de concentração de soluto em regime dinâmico e de concentração do soluto em equilíbrio com o adsorbato. Os resultados de concentração de equilíbrio são denominados Isothermas de Adsorção.

Isothermas de Adsorção

A adsorção física em camadas múltiplas sobre uma superfície sólida é tradicionalmente descrita pela equação de *Freundlich* (FREUNDLICH, 1906):

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \quad (34)$$

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)}{C_{ads}} \quad (35)$$

onde C_0 = concentração inicial de soluto na fase líquida (mg/L); C_{ads} = concentração de adsorvente na fase líquida (mg/L); C_e = concentração do soluto na fase líquida que está em equilíbrio com o adsorbato na fase sólida (mg/L); q_e = concentração de soluto na fase sólida (adsorbato) que está em equilíbrio com o soluto na fase líquida (mg/g); K_F = constante de

Freundlich ($\text{mg}^{1-1/n} \text{ L}^{1/n} \text{ g}^{-1}$); n = parâmetro empírico relacionado com a intensidade de adsorção.

O modelo de *Langmuir* (LANGMUIR, 1918), se baseia na suposição de adsorção em monocamada sobre uma superfície sólida que dispõe de um número finito de sítios ativos idênticos e homogêneos é descrito pela eq. (36):

$$q_e = \frac{q_0 K_L C_e}{1 + K_L C_e} \quad (36)$$

onde q_0 = capacidade de adsorção do soluto no sólido em uma monocamada (mg/g); K_L = constante de *Langmuir* que está relacionada com a energia de adsorção (L/mg).

O modelo de Dubinin e Radishkevich (1947), ou modelo D-R, que se baseia na teoria do potencial de adsorção de Polanyi e na teoria de preenchimento de microporos de Dubinin, é descrito pela eq. (37):

$$q_e = q_s \exp(-\beta \varepsilon^2) \quad (37)$$

$$\beta = \frac{1}{(2E)^2} \quad (38)$$

$$\varepsilon = RT \ln \left(1 + \frac{1}{C_e} \right) \quad (39)$$

onde q_s = capacidade máxima de adsorção no equilíbrio (mg/g); β = coeficiente de atividade (mol^2/kJ^2); E = energia livre média de adsorção (kJ/mol); ε = potencial de Polanyi (kJ/mol); R = constante dos gases ideais ($8,314 \times 10^{-3} \text{ kJ/mol K}$); T = temperatura (K).

A terceira isoterma tradicional é a de Temkin e Pyzev (1940) dada pela eq. (40):

$$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(K_T C_e) \quad (40)$$

onde b_T = constante da isoterma de Temkin (g kJ/mg mol); K_T = constante de ligação no equilíbrio e corresponde à máxima energia de ligação (L/mg).

Adsorção em Regime Dinâmico e Cinética de Adsorção

A cinética de adsorção pode ser estudada com base nos modelos clássicos de Lagergren (1898), Ho e Mackay (1998) e de Weber e Morris (1963).

A forma linearizada do modelo de pseudo-primeira ordem de Lagergren pode ser descrita pela eq. (41):

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t \quad (41)$$

onde q_t = concentração de adsorbato (mg/g) no tempo t (s); k_1 = constante da taxa de adsorção de pseudo-primeira ordem (s^{-1}).

O modelo de pseudo-segunda ordem de Ho e Mackay (1998) pode ser escrita em sua forma linearizada pela eq. (42);

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (42)$$

onde k_2 = constante da taxa de adsorção de pseudo-segunda ordem ($g/mg \text{ h}^{-1}$).

Para elucidar a natureza da etapa controladora da adsorção, usualmente é utilizado o modelo de difusão intrapartícula (WEBER; MORRIS, 1963), descrita pela eq. (43):

$$q_t = k_{id} t^{\frac{1}{2}} + C \quad (43)$$

onde k_{id} = constante da taxa de difusão intrapartícula ($mg/g \text{ h}^{-0,5}$); C = constante de ajuste do modelo (mg/g).

3.3 REMOÇÃO DE FENOL DE SOLUÇÕES AQUOSAS POR ADSORÇÃO

A adsorção de fenol em quitosana, queratina e quitina foi estudada por nosso grupo de pesquisa (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

Pigatto et al. (2013) (ANEXO 5) estudaram a adsorção de fenol, de soluções aquosas, em quitina e determinamos a influência da temperatura, T (15 a 50°C), concentração inicial de fenol, C_0 (10,4 a 90,8 mg/L) e pH (2,0 a 10,0) nas isotermas de adsorção e na cinética de adsorção, mantendo fixa a concentração de adsorvente, C_{ads} (4,0 g/L). Para o processo em equilíbrio foram ajustados os modelos de *Freundlich* (eq. 34), *Langmuir* (eq. 36), *Dubinin* e *Raduschkevich* (eq. 37) e *Temkin* (eq. 40) às isotermas experimentais. No estudo da cinética do processo de adsorção foram ajustados os modelos de Lagergren (eq. 41), Ho e Mackay (eq.

42) e Weber e Morris (eq. 43). Ainda foram determinados os parâmetros termodinâmicos da adsorção considerando a inativação dos sítios de adsorção.

Converti et al. (2015) (ANEXO 6) estudaram a adsorção de fenol, de soluções aquosas, em quitosana e queratina e determinamos a influência da temperatura, T (20 a 50°C), concentração inicial de fenol, C_0 (10 a 90 mg/L) e pH (5,0 a 10,0) nas isotermas de adsorção e na cinética de adsorção, mantendo fixa a concentração de adsorvente, C_{ads} (10 g/L). Foram testados os mesmos modelos utilizados por **Pigatto et al. (2013) (ANEXO 5)**.

Efeito do pH na Capacidade de Adsorção

Os resultados de capacidade de adsorção (concentração de equilíbrio do adsorbato, q_e) na quitosana e queratina estão mostrados na Fig. 20 e Tabela 9, como função do pH . (**PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6**).

Figura 20 – Influência do pH na concentração de equilíbrio do adsorbato (mg/g). $T = 30^\circ\text{C}$; $C_0 = 50$ mg/L; $C_{ads} = 10$ g/L (Quitosana e queratina); $C_{ads} = 4,0$ g/L (Quitina).

Tabela 9 – Influência do pH na concentração de equilíbrio do adsorbato (mg/g). $T = 30^\circ\text{C}$; $C_0 = 50$ mg/L; $C_{ads} = 10$ g/L (Quitosana e queratina); $C_{ads} = 4,0$ g/L (Quitina).

pH	Quitosana	Queratina	Quitina
2,0	-----	-----	8,85
3,0	0,45	0,87	-----
4,0	0,84	1,12	6,80
5,0	1,51	2,64	-----
6,0	2,10	4,31	6,24
7,0	2,48	4,52	-----
8,0	2,72	4,37	7,70
9,0	2,40	3,73	-----
10,0	1,52	0,73	8,26

A Figura 20 e Tabela 9 mostram que a capacidade máxima de adsorção da quitosana e queratina são de 2,72 e 4,52 mg/g em pH 8 e 7, respectivamente. Para meios mais ácidos ou básicos a capacidade de adsorção de ambos adsorventes diminui substancialmente. A quitina tem comportamento inverso ao da quitosana e queratina, pois, a capacidade de adsorção é mínima para pH s neutros e máximas para pH s ácidos e básicos. A maior capacidade de adsorção foi de 8,8 mg/g em pH 2,0. O comportamento da quitosana e da queratina podem ser explicados através dos valores de seus pK_a s, em conjunto com o pK_a do fenol e do pH do meio. A quitosana tem $pK_a = 6,3$ (PANOS et al., 2008), os grupos $-NH_2$ de sua estrutura tem $pK_a > 10$ e o fenol tem $pK_a = 9,8$ (LIDE, 2007). Em $pH = 10$ a quitosana tem carga negativa, os grupos $-NH_2$ não estão ionizados e o fenol está ionizado na forma de fenolato. Desta forma, há uma influência significativa de repulsão eletrostática entre o fenolato e a quitosana

e o par de elétrons desemparelhados da amina no orbital sp^3 . Esta repulsão diminui com o pH , porque a fração de fenolato diminui.

Para $pH < 6,3$ ($pH < pKa$ da quitosana) o fenol não está ionizado e as aminas estão protonadas. Nesta condição as forças de repulsão entre o fenol e a quitosana diminuem, promovendo um aumento da capacidade de adsorção. Uma situação intermediária favorável ocorre para $6,3 < pH < 9,9$, resultante destas tendências opostas, que são minimizadas para $pH = 8,0$, segundo os resultados experimentais mostrados na Figura 20 e Tabela 9.

Quanto ao comportamento da queratina sabe-se que o seu ponto isoelétrico é 4,0 (OZDEMIR; SEZGIN, 2006), e apresentou capacidade máxima de adsorção para $6,0 < pH < 8,0$. Provavelmente isto ocorreu devido à maior exposição de grupos $-NH_2$ e $C=O$, os quais se ligam por atração de Van der Waals com o fenol. Coincidentemente, o melhor pH para a quitosana e queratina é por volta de 8,0.

Quanto à quitina, para baixos valores de pH , os grupos $-NH-$ estão protonados, enquanto o fenol não está dissociado e é uma molécula polar. É possível que haja atração eletrostática entre o anel aromático do fenol, devido a sua alta densidade eletrônica, com os grupos $-NH-$ protonados. Em pH s básicos deve haver uma forte atração eletrostática entre o fenolato e os hidrogênios ácidos dos grupos $-NH-$. Um comportamento similar foi observado por Dursun e Kalayci (2005), que obtiveram $q_e = 8$ mg/g em pH 2 com uma baixa concentração de adsorvente ($C_{ads} = 1$ g/L), enquanto Milhome et al. (2009) obtiveram $q_e = 3$ mg/g com excesso de quitina ($C_{ads} = 10$ g/L).

Efeito da Concentração Inicial de Fenol na capacidade de Adsorção

Os resultados de capacidade de adsorção como função da concentração inicial de fenol estão mostrados na Figura 21.

Figura 21 – Influência da concentração inicial de fenol na capacidade de adsorção em equilíbrio. Quitosana e queratina: $T = 30^\circ C$; $pH = 8,0$, $C_{ads} = 10$ g/L; Quitina: $T = 25^\circ C$; $pH = 2,0$, $C_{ads} = 4$ g/L

(PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

A Figura 21 mostra que a capacidade de adsorção cresce com a concentração inicial de fenol, como consequência do aumento do número de atrações entre o soluto e os sítios ativos do adsorvente. Os valores máximos de capacidade mostrados na Figura 21 são 8,2, 4,7 e 12,5 mg/g para a queratina, quitosana e quitina, respectivamente. Como as inclinações das curvas não mudaram para C_0 até 90 mg/L, evidencia-se que os adsorventes ainda não estão saturados. Li et al. (2009) obtiveram valores muito inferiores aos obtidos neste trabalho (1,9 a 2,5 mg/g) em condições distintas ($T = 30^\circ\text{C}$; $pH = 7,0$, $C_{\text{ads}} = 0,8$ g/L).

Dursun e Kalayci (2005) obtiveram q_e máximo 21,5 mg/g para $pH = 1$ partindo de uma solução inicial de fenol 300 mg/L, $T=40^\circ\text{C}$ e concentração de quitina 1 g/L. Conforme observado em nosso trabalho, Dursun e Kalayci (2005) não atingiram a saturação da quitina. Estes resultados são muito promissores para aplicação industrial da quitina no tratamento de efluentes fenólicos, visto que, uma concentração de fenol 300 mg/L é um valor bastante elevado na prática industrial.

As capacidades de adsorção relatadas são muito variadas devido às características do meio testado e dos adsorventes, particularmente importantes são o grau de desacetilação da quitosana, granulometria e porosidade, relacionadas com a área superficial e com o número de sítios disponíveis para adsorção. Quanto à queratina, que é um biopolímero ainda mais complexo, a variabilidade é ainda maior.

Isotermas e Cinética de Adsorção

Os ajustes dos modelos de isotermas e de cinética aplicados à adsorção de fenol em queratina, quitosana e quitina estão mostrados nas Tabelas 10 e 11.

A Tabela 10 mostra que os modelos de *Langmuir* e *Freundlich* se ajustaram muito bem aos resultados experimentais ($R^2 > 0,960$). Considerando que os dois modelos baseiam-se, respectivamente, nas hipóteses de a) adsorção em monocamada sobre uma superfície com um número finito de sítios homogêneos e b) adsorção reversível em multicamadas sobre uma superfície heterogênea, avaliamos que a adsorção do fenol deva ocorrer através de um processo intermediário entre os mecanismos de mono e multicamadas e que a superfície dos adsorventes pode ser considerada semi-homogênea. O parâmetro n (intensidade de adsorção) do modelo de Freundlich ($n > 1$) confirma que a adsorção do fenol em quitosana e queratina é bastante favorável. Neste aspecto os dois adsorventes são muito parecidos, pois $n = 1,18$ e $1,19$ para a quitosana e queratina, respectivamente, e $2,18$ para a quitina. O melhor

desempenho da queratina e quitina é confirmado pelo parâmetro K_F , constante de adsorção, cujo valor foi de 0,19, 1,34 e 1,58 para a quitosana, queratina e quitina, respectivamente.

Os valores dos parâmetros n e K_F obtidos para a quitosana são próximos aos encontrados na literatura, apesar das diferenças nas condições experimentais ($n = 1,54$, $K_F = 0,10$) (MILHOME et al., 2009).

A Tabela 11 mostra que o modelo de pseudo-segunda ordem apresentou o melhor ajuste aos resultados experimentais dos tres adsorventes ($0,994 \leq R^2 \leq 0,999$). Por outro lado, o modelo de pseudo-primeira ordem permitiu estimar valores de q_e praticamente coincidentes aos valores experimentais.

Estes resultados sugerem que a cinética de adsorção do fenol pela quitosana e queratina pode ter sido controlada quimicamente. Esta hipótese contradiz a avaliação anterior de adsorção física, baseada nas isotermas de adsorção. A primeira etapa da cinética de adsorção pode ter sido predominantemente química no início e, posteriormente, física, com as moléculas de adsorbato se difundindo nos poros do adsorvente (MILHOME et al., 2009).

Yan (2006) estudou a influência do pH (2 a 7), concentração inicial de fenol (20 a 80 ppm) e temperatura (25, 35 e 45°C) na adsorção de fenol em quitosana em regime dinâmico e no equilíbrio. A maior remoção de fenol, da ordem de 85%, foi obtida para $pH = 4,0$; para valores diferentes de 4,0 as remoções caíram, sendo da ordem de 50% para valores de pH 2,0 e 7,0. O aumento da concentração inicial de fenol (de 20 para 80 ppm) provoca um aumento da concentração de fenol adsorvido, de 8,0 para 25 mg/g, porém a queda na remoção de fenol aquoso (de 85 para 65%). A concentração de fenol adsorvido caiu de 25 para 20 mg/g com o aumento da temperatura de 25 para 45°C, ao se estudar soluções iniciais de concentração 80 mg/L. O estudo da cinética mostrou que o equilíbrio de adsorção foi atingido em 6 horas. Os resultados de cinética foram bem ajustados pelos modelos de pseudo 1ª. e de 2ª. ordem de Lagergren, sendo ligeiramente melhor para o último.

Tabela 10 – Modelos de isotermas aplicados à adsorção de fenol em quitosana, queratina e quitina. Quitosana e queratina: $T = 30^{\circ}\text{C}$, $pH\ 8,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 10\ \text{g/L}$. Quitina: $T = 25^{\circ}\text{C}$, $pH\ 2,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 4\ \text{g/L}$ (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

Tabela 11 – Parâmetros cinéticos da adsorção de fenol em quitosana, queratina e quitina. Quitosana e queratina: $T = 30^{\circ}\text{C}$, $pH\ 8,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 10\ \text{g/L}$. Quitina: $T = 25^{\circ}\text{C}$, $pH\ 2,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 4\ \text{g/L}$ (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

Efeito da Temperatura no Equilíbrio de Adsorção

O efeito da temperatura na capacidade de adsorção em equilíbrio para a quitosana e queratina não segue o modelo de *Arrhenius*, pois apresenta um máximo, o que, por analogia, concorda com os resultados de Roels (1983), que estudou a cinética de inativação de enzimas e, por este motivo, foi desenvolvido um modelo cinético baseado no equilíbrio de adsorção e inativação térmica dos sítios ativos. Os modelos matemáticos resultantes são descritos pelas eqs (43) e (44) (CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

$$K = \frac{q_e}{C_e} = A \exp\left(\frac{\Delta H_D^0}{RT}\right) \quad (43)$$

$$K = \frac{q_e}{C_e} = \frac{A}{B} \exp\left(\frac{\Delta H_I^0 - \Delta H_D^0}{RT}\right) \quad (44)$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln K \quad (45)$$

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 \quad (45)$$

onde: ΔH_D^0 = variação da entalpia de adsorção padrão (J/mol); ΔH_I^0 = variação da entalpia de inativação padrão (J/mol); ΔG_D^0 = variação da energia livre de adsorção padrão (J/mol); ΔS^0 = variação da entropia de adsorção padrão (J/mol K); A, B = constantes ajustáveis do modelo.

Os parâmetros termodinâmicos ΔH_D^0 e ΔH_I^0 são determinados a partir do ajuste dos modelos descritos pelas eqs (43) e (44) aos resultados experimentais de $\ln K$ versus $1/T$, mostrados na Figura 22. Os modelos se ajustaram muito bem aos resultados experimentais ($R^2 > 0,99$).

Figura 22 – Resultados experimentais dos modelos dados pelas eqs (43) e (44) para determinação dos parâmetros termodinâmicos ΔH_D^0 e ΔH_I^0 na adsorção de fenol em quitosana, queratina e quitina. Quitosana e queratina: $T = 30^\circ\text{C}$, $pH\ 8,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 10\ \text{g/L}$. Quitina: $T = 25^\circ\text{C}$, $pH\ 2,0$; $C_0 = 50\ \text{mg/L}$; $C_{\text{ads}} = 4\ \text{g/L}$ (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

A discussão detalhada dos parâmetros obtidos encontra-se na literatura (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 5; CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6).

Particularmente promissoras são as técnicas de funcionalização da quitosana visando aumentar a sua capacidade de adsorção e especificidade através de modificações da superfície.

Guibal et al. (2005) estudaram a degradação de p-nitrofenol (PNP) por paládio suportado em quitosana e verificaram a influência do pH , concentração de um agente redutor (formato de sódio), concentração do PNP e o tempo de residência, visto que era um sistema de escoamento contínuo. A degradação do PNP foi realizada com valores de pH variando de 2,2 a 5,0 sendo que o valor ótimo foi de 4,0. Para uma concentração de PNP de 50 mg/L verificou-se que a degradação não era significativa para valores de concentração de formato de sódio menores que 2 mM e que subia com a concentração para valores de até 9 mM. A eficiência de degradação caía significativamente com o aumento da concentração de PNP. Era máxima ($\approx 90\%$) para 50 mg/L.

Chen et al. (2006) estudaram a adsorção de fenol, m-cresol e m-catecol em quitosana ramificada com carboximetil- β -ciclodextrina (CCDC). Aqueles autores determinaram que a capacidade de adsorção da CCDC pelo fenol diminui com o pH e apresenta um valor máximo com a temperatura, sendo os valores ótimos de 3,0 e 30°C , respectivamente. A máxima capacidade de adsorção foi de aproximadamente 72 mg de fenol/g de CCDC, para uma concentração de fenol aquoso residual de 28 mg/L. A título de comparação, citamos aqui o

trabalho de Rhee et al. (1998), que determinaram uma capacidade de adsorção de fenol igual a 0,13 mg/L em quitosana solubilizada ($pH = 3,0$) para a mesma concentração de fenol aquoso residual. A adsorção em CCDC é 554 vezes maior do que para a quitosana.

Li et al. (2009) estudaram a adsorção de fenol, p-clorofenol e p-nitrofenol em quitosana funcionalizada com aldeído salicílico (CS-SA) e β -ciclodextrina (CS-CD). Utilizaram também um polímero da β -ciclodextrina com ligações cruzadas (EPI-CD). Verificaram a influência do pH , temperatura e a concentração de KCl , que altera a interação eletrostática entre os fenóis e os adsorventes. Determinaram as isotermas de adsorção e verificaram que a capacidade de adsorção caiu com o pH , como o aumento da temperatura e não se alterou com a concentração de KCl . As capacidades de adsorção foram muito superiores às da quitosana, sendo da ordem de 35 mg/g para o fenol em EPI-CD, 20 mg/g para o p-nitrofenol em CS-AS e de 60 mg/g para o p-clorofenol em CS-CD.

Nguyen e Juang (2015) estudaram a adsorção de fenol em quitosana modificada com histidina e *Saccharomyces cerevisiae* variando o pH (2 a 7), concentração inicial de fenol (25 a 250 mg/L) e T (25 a 40°C) e determinaram que a capacidade máxima de adsorção foi de 28,4 mg/g a 40°C e pH 2. Os modelos que melhor se ajustaram aos resultados experimentais foram o de Langmuir e pseudo-segunda ordem.

4 DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA DE FENÓIS

Neste capítulo serão apresentados alguns dos resultados e publicações decorrentes do auxílio individual à pesquisa financiado pela Fapesp n. 2005/60587-9 intitulado “Estudo da Remoção de Fenóis de Soluções Aquosas através da Adsorção em Quitosana e Degradação Enzimática por Tirosinase”, que esteve em vigência de 01/11/2006 a 31/12/2008, e do projeto universal CNPq, processo n. 470517/2008-5 intitulado “Oxidação Enzimática de p-nitrofenol de Soluções Aquosas com Tirosinase Imobilizada em Quitosana”, que esteve em vigência de 28/11/2008 a 28/02/2011.

Nestes trabalhos, além da remoção de fenol de soluções aquosas por adsorção nos biomateriais quitosana, quitina e queratina, descritos no capítulo anterior, foi estudada a oxidação enzimática de fenóis com tirosinase em 3 processos batelada distintos: a) tirosinase livre (fenol, o-cresol e p-nitrofenol), b) tirosinase bruta (fenol) e c) tirosinase imobilizada em quitosana (fenol, p-nitrofenol, p-cresol e p-clorofenol). No processo com tirosinase livre foi determinada a influência da temperatura, pH , concentração inicial de fenol, atividade

enzimática e velocidade de agitação. No processo com tirosinase bruta foi determinada a influência da temperatura, *pH*, concentração inicial de fenol e atividade enzimática. No processo com tirosinase imobilizada foi determinada a influência da atividade enzimática, formas de imobilização da tirosinase na quitosana e a reutilização da enzima imobilizada. Em todos os estudos a variável de resposta foi a concentração residual do fenol, que foi obtida em regime dinâmico e permanente.

4.1 ASPECTOS GERAIS: OCORRÊNCIA E USOS DA TIROSINASE

A tirosinase (EC 1.14.18.1) é uma polifenol oxidase presente em muitas bactérias, frutas, verduras, frutos do mar e em cogumelos (ZAIDI et al., 2014). É a responsável pelo escurecimento das frutas, quando estas têm seu tecido interno exposto ao oxigênio, atua numa faixa de *pH* de 5,0 a 8,0, são tetraméricas com peso molecular de 120 kDa e possuem em seus sítios ativos dois átomos de cobre. A tirosinase é usualmente obtida de fungos (HALAOULI et al., 2006), sendo a principal fonte o *Agaricus bisporus*, ou de bactérias (FAIRHEAD; MEYERS, 2012). A aplicação da tirosinase baseia-se na sua capacidade em oxidar fenóis e de promover ligações cruzadas entre moléculas (FACCIO et al., 2012). Estas aplicações estão discriminadas na Figura 23.

Figura 23 – Aplicação da tirosinase com base na oxidação de fenóis e formação de ligações cruzadas (Adaptado de Faccio et al., 2012).

A tirosinase tem sido amplamente utilizada na biotecnologia, como por ex., na síntese de aditivos para alimentos, síntese de fármacos, desenvolvimento de biossensores, entre outros (ZAIDI et al., 2014; FAIRHEAD; MEYERS, 2012; HALAOULI et al, 2006). No

entanto, a tirosinase é pouco estudada no tratamento de efluentes, apesar do seu enorme potencial e vantagens para esta aplicação (BA; KUMAR, 2017).

O mecanismo catalítico da tirosinase é usualmente definido na literatura como uma reação em duas etapas sucessivas sendo, a primeira, a hidroxilação de monofenóis a o-difenóis, seguida da oxidação dos o-difenóis a o-quinonas, que polimerizam espontaneamente a poli(o-quinonas), usando oxigênio em ambas as etapas (Figura 24).

Figura 24 – Reação catalítica da tirosinase com monofenol para formar o-quinona e poli(o-quinona). (BA; KUMAR, 2017).

No entanto, várias rotas e produtos intermediários podem ser formados durante a reação catalítica com compostos fenólicos. Conforme mostrado na Figura 4, que esquematiza as reações de formação de subprodutos do acetaminofeno. A formação de diversos subprodutos ocorre porque a tirosinase pode seguir 3 rotas catalíticas distintas em decorrência dos 2 átomos de cobre que a tirosinase contém nos sítios ativos e que podem estar presentes em 3 formas distintas. A forma “deoxy” (E deoxy) é a forma reduzida da enzima, na qual os dois átomos de cobre presentes no sítio ativo da tirosinase se apresentam como $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^+$. Na forma “met” (E met), os átomos de cobre no sítio ativo da enzima se encontram como $\text{Cu}^{2+} - \text{Cu}^{2+}$. Finalmente, a forma “oxy” (E oxy) é a forma oxidada da tirosinase, na qual o sítio ativo da enzima apresenta os dois átomos de cobre como $\text{Cu}^{2+} - \text{O}_2 - \text{Cu}^{2+}$, contendo ainda, dois átomos de oxigênio ligados entre os átomos de cobre (GARCIA-MOLINA et al., 2006).

Independentemente das rotas catalíticas, a tirosinase não é específica e catalisa a oxidação de compostos aromáticos fenólicos e, em menor grau, não-fenólicos (FAIRHEAD; MEYERS, 2012).

A reação de oxidação de fenóis promovida pela tirosinase consiste numa oxigenação inicial da enzima ($\text{E}_{\text{deoxy}} \rightarrow \text{E}_{\text{oxi}}$), esta por fim inicia a oxidação dos fenóis em dois ciclos mostrados na Figura 25 (BA; KUMAR, 2017).

De uma forma resumida a reação se processa sempre na presença da tirosinase atacando o oxigênio molecular, como mostrado nas eqs. (46) e (47) e na Figura 25.

Figura 25 - Ciclo catalítico da tirosinase obtida do fungo *Agaricus bisporus* formando o-quinona: (I) hidroxilação de monofenóis e (II) deshidroxilação de o-fenóis em o-quinonas. M = monofenóis e D = difenóis (BA; KUMAR, 2017).

A tirosinase, em relação a outras enzimas, que oxidam fenóis, como as polifenol peroxidases, tem como principal vantagem o uso de oxigênio atmosférico como cofator para sua ação catalítica e formação de poli(o-quinonas), que são facilmente removidas dos efluentes tratados por filtração ou precipitação, enquanto as polifenol peroxidases usam o peróxido de hidrogênio como cofator (BA; KUMAR, 2017), resultando em economia no processo global de tratamento de efluentes. O mais interessante quanto às reações envolvendo a tirosinase é o surgimento de oligômeros, que são semelhantes às melaninas, e por isso conferem coloração marrom à amostra, sendo assim possível quantificar em tempo real a degradação dos compostos fenólicos.

Embora ainda hajam poucas publicações sobre a aplicação de tirosinase na área ambiental, relativamente a outros tipos de processos, apesar do seu potencial, vários estudos apresentaram bons resultados utilizando tirosinase livre, solúvel no meio aquoso, e imobilizada em uma matriz sólida orgânica ou inorgânica (quitosana, sílica, polímeros, entre outros) (BA; KUMAR, 2017).

4.2 OXIDAÇÃO DE FENOL COM TIROSINASE SOLÚVEL

Vários trabalhos publicados trataram da remoção de fenóis com tirosinase livre, visando o tratamento de efluentes de indústrias produtoras ou que utilizam fenol como matéria prima. Alguns destes estudos estão discriminados na Tabela 10.

Tabela 10 – Tratamento de fenóis e anilinas por oxidação enzimática com tirosinase livre (Adaptado de Ba e Kumar, 2017).

Origem da tirosinase	Condição reacional	Poluente	Remoção (%)	t_F (min)	Referência
<i>Agaricus bisporus</i>	pH 8,0 $T = 25^\circ C$	10 fenóis	64 - 100 ^a	60 - 480	Atlow (1984)
<i>Agaricus bisporus</i>	pH 7,0 $T = 25^\circ C$	Fenol	100	40 - 120	Wada et al. (1993)
<i>Agaricus bisporus</i>	pH 7,0 $T = 25^\circ C$	12 fenóis 4 anilinas	0 - 100 ^b 79,6 - 100 ^c	120 - 480	Wada et al. (1995)
<i>Bacillus thuringiensis</i>	NI	Fenol 4-clorofenol 2,4-diclorofenol	60 80 100	NI	El-Shora; Metwally (2008)
<i>Streptomyces antibioticus</i>	pH 6,8 $T = 25^\circ C$	3-clorofenol 4-diclorofenol	20 - 100 50 - 100	NI	Marino et al. (2010)
<i>Agaricus bisporus</i>	pH 6,6 $T = 45^\circ C$	Fenol o-cresol p-nitrofenol	90	25 - 120	Palma et al. (2013) (ANEXO 7)
<i>Agaricus bisporus</i>	pH 6,5 $T = 30^\circ C$	Fenol	100 44,8 ^d	100	Pigatto et al. (2013) (ANEXO 8)

OBS.: ^a Tirosinase pura Sigma; ^b Meio reacional sem fenol; ^c Meio reacional com fenol; ^d Extrato bruto. Efluente aquoso da produção de azeite. t_F = tempo para atingir o final da reação; NI = não informado.

A Tabela 10 mostra que a remoção de fenóis e anilinas de soluções aquosas por oxidação enzimática com tirosinase pode atingir 100% em condições amenas de temperatura e pH e em tempos de reação bastante curtos (25 a 480 min). Estas condições operacionais são fundamentais quando se tem como proposta de trabalho de pesquisa no Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da FCF/USP, a disponibilização do conhecimento gerado na Universidade para as indústrias do estado de São Paulo.

O tratamento enzimático de fenóis com tirosinase livre pura foi estudado por nosso grupo de pesquisa (**PALMA et al., 2013 – ANEXO 7**). O objetivo daquele trabalho foi o de desenvolver um novo processo enzimático economicamente viável para aplicação industrial para tratar poluentes fenólicos utilizando tirosinase livre pura em vaso agitado padronizado utilizado em pesquisas anteriores. Foi estudada a influência da temperatura, T (15 a $45^\circ C$), pH (5,6, 6,6 e 7,6), concentração inicial de fenol, $C_{P,0}$ (50, 200, 200 e 400 mg/L), concentração enzimática, C_T (25, 50 e 75 U/mL) e velocidade de agitação, N (200, 300, 400, 500, 600 e 800

rpm) na concentração residual do fenol, C_P , eficiência de remoção do fenol, η , em regime dinâmico e em equilíbrio, além da velocidade inicial da reação, r_0 , e do tempo para atingir o final da reação, t_F . A Figura 26 mostra uma representação esquemática do equipamento experimental utilizado nos ensaios.

Figura 26 – Equipamento experimental utilizado nos ensaios de oxidação de fenóis de soluções aquosas com tirosinase livre. M: agitador mecânico; B: banho termostatzado; F: funil para alimentação de solução de fenol ou de enzima; R: reator de vidro encamisado (volume = 1 L); S: seringa para amostragem; T: termopar; V: válvula; P: bomba de ar (PALMA et al., 2013 – ANEXO 7).

Na Tabela 11 estão discriminadas as condições experimentais e também os principais resultados obtidos ao final dos ensaios, quase todos em equilíbrio.

Tabela 11 – Condições experimentais e resultados dos testes de oxidação no final dos ensaios (PALMA et al., 2013 – ANEXO 7).

Ensaio	T (°C) ^a	pH	N (rpm)	C_T (U/mL) ^c	C_P^o (mg (mg L ⁻¹))	t_F (min) ^a	η (%)	$-r_o$ (mg L ⁻¹ min ⁻¹) ^b
1	15	6.6	400	50	100	>500	~77	0.96
2	25	6.6	400	50	100	100	88.5	4.0
3	35	6.6	400	50	100	80	88.2	3.7
4 ^c	45	6.6	400	50	100	40	88.1	10.2
5	55	6.6	400	50	100	25	30.9	2.0
6	45	5.6	400	50	100	120	74.8	9.2
7	45	7.6	400	50	100	40	89.1	7.3
8	45	6.6	200	50	100	50	69.3	6.1
9	45	6.6	300	50	100	40	85.3	10.2
10	45	6.6	500	50	100	30	83.0	9.5
11	45	6.6	600	50	100	50	71.8	8.1
12	45	6.6	800	50	100	>200	~65	7.1
13	45	6.6	400	25	100	50	78.3	4.6
14	45	6.6	400	75	100	70	95.3	9.7
15	45	6.6	400	50	50	30	73.0	2.0
16	45	6.6	400	50	200	50	61.9	14.4
17	45	6.6	400	50	400	50	52.0	10.2
18 ^e	45	6.6	400	50	100	40	91.8	7.2
19 ^d	45	6.6	400	50	100	30	85.6	10.4

^aTempo para atingir o final da reação. ^bTaxa inicial da reação. ^cMelhores condições experimentais determinadas neste estudo. ^dEnsaio realizado com o-cresol. ^eEnsaio realizado com p-nitrophenol.

Este processo se mostrou reprodutível e os resultados permitiram avaliar adequadamente a influência das variáveis, as quais foram, naquele trabalho, pela primeira vez estudadas simultaneamente na oxidação de fenóis por tirosinase. As condições operacionais ótimas determinadas foram $N = 400$ rpm, $T = 45^\circ\text{C}$, $C_T = 50$ U/mL, $pH = 6,6 - 7,6$ e $C_P^0 = 100$ mg/L.

A influência de T pode ser verificada através dos resultados dos ensaios 1 a 5, mostrados na Tabela 11. A temperatura não influencia significativamente o processo na faixa de 25 a 45°C . O comportamento com ponto de máximo é usual em sistemas enzimáticos devido à estabilidade da estrutura terciária da enzima e foi observada para as enzimas carbonilesterases (CONVERTI et al. 2002), lipases (PASTORINO et al., 2004), dehidrogenases (HASMANN et al., 2007), proteases (VIANA et al., 2010) e oxidases (PORTO et al., 2006). Por outro lado, em temperaturas baixas, além da menor atividade da enzima, a mistura do meio é menos eficiente devido à menor viscosidade; com o aumento da temperatura, a mistura é mais eficiente e para temperaturas muito altas a enzima é inativada termicamente. Os resultados dos ensaios 5 a 7 mostram a influência do pH , que também apresentou um máximo para pH 6,6. Estes resultados sugerem que a enzima foi parcialmente inativada em pH s ácido e básico e teve máxima atividade em pH próximo do neutro (6,6). A influência da velocidade de agitação, N , pode ser verificada através dos resultados dos ensaios 8 a 12, que mostraram 400 rpm como a melhor condição operacional. O excesso de agitação pode ter inativado a enzima mecanicamente (COLOMBIE et al., 2001), enquanto a agitação insuficiente pode ter provocado o surgimento de pontos quentes no meio reacional, além da menor intensidade de choques entre as moléculas da enzima e do substrato. A influência da concentração enzimática, C_T , é mostrada através dos ensaios 4, 13 e 14, sendo para 50 U/mL a melhor concentração enzimática. Para baixa concentração a reação foi limitada, além de as o-quinonas formadas inativarem parcialmente a enzima. Para alta concentração enzimática, a enzima pode ter se agregado em clusters (dímeros, trímeros e oligômeros) indisponibilizando os sítios ativos para catálise. A influência da concentração inicial de fenol, C_P^0 , é mostrada pelos ensaios 4, 15, 16 e 17, sendo para 100 mg/L a melhor concentração de fenol. Para baixa concentração de fenol há relativamente muita enzima e o contrário para alta concentração de fenol. Assim as conclusões são as mesmas feitas para a concentração enzimática e o parâmetro mais importante é a relação C_T/C_P^0 . Atlow (1984) trabalhando com o mesmo sistema determinou que $C_T/C_P^0 = 1,2$ U/mL/mg/L foi a melhor relação. Em nosso trabalho C_T/C_P^0 variou de 0,75 (Ensaio 14) a 2,0 (Ensaio 4). A influência da natureza do fenol é evidenciada nos ensaios 4 e 18 (o-cresol *versus* fenol) e 4 a 19 (p-nitrofenol *versus* fenol).

A influência dos 3 fenóis é pequena, no entanto, considerando que a maior remoção foi obtida para o p-nitrofenol, sugere que a tirosinase tem maior afinidade por compostos mais hidrofílicos, lembrando que o momento dipolar do fenol, o-cresol e p-nitrofenol são 1,22, 1,35 e 5,43 D, respectivamente (LIDE, 2007).

Mais detalhes sobre os resultados deste processo encontram-se em **Palma et al. (2013) (ANEXO 7)**. Nas condições operacionais otimizadas, a concentração residual de fenol foi de 11,9 mg/L, correspondendo à eficiência de oxidação de 88,1%, e assim, não foi atingido o valor máximo permitido para descarga de efluentes industriais tratados, que é 0,5 mg/L, segunda a legislação (Decreto Estadual SP n. 8468 de 08/09/1976; Resoluções CONAMA 357 de 17/03/2005 e 430 de 13/05/2011). Portanto, estudos adicionais são necessários para se buscar aumentar a eficiência do processo de tratamento.

A qualidade do efluente tratado enzimaticamente pode ser melhorada, em termos de cor, remoção de sólidos solúveis (o-quinonas) e sólidos suspensos (poli(o-quinonas)), através da adição ao meio reacional de coagulantes catiônicos inorgânicos (ROMANOVSKAYA et al., 2009), ou orgânicos (WADA et al., 1993, 1995), como a quitosana.

A quitosana também pode ser utilizada como adsorvente, que já foi estudado por nosso grupo de pesquisa (**CONVERTI et al., 2015 – ANEXO 6**), mas pode ser mais eficiente como coagulante. Wada et al. (1995) obtiveram 90% de remoção de cor em processo enzimático semelhante ao estudado por nosso grupo, utilizando 40 a 90 mg/L de quitosana, como coagulante, e 700 mg/L, como adsorvente. Por outro lado, eficiências de remoção de 97 a 100% foram obtidas por Yamada et al. (2006) no tratamento enzimático de alquilfenóis utilizando quitosana em pó (70 a 200 μ m) como adsorvente de o-quinonas.

A remoção das o-quinonas também se dá através da reação com o par de elétrons livre do grupo $-NH_2$ da quitosana por reação nucleofílica formando ligações C-N (WADA et al., 1995).

Por outro lado, as o-quinonas, provenientes da reação enzimática do fenol, reagem com fenóis substituídos e anilinas e estes produtos reagem facilmente com o grupo $-NH_2$ da quitosana e são removidos do meio reacional por precipitação ou filtração. Desta forma a presença do fenol aumenta a remoção de fenóis substituídos e de anilinas.

A tirosinase de fungos é geralmente intracelular e produzida em pequenas quantidades, assim, haveria dificuldades práticas para produzi-la em maior quantidade e com baixo custo. A primeira dificuldade é a formação de melanina durante o processo de extração e purificação, a qual usualmente permanece ligada à tirosinase após a extração. A extração da

tirosinase do micélio é ainda mais complexa devido à presença de proateases, havendo a necessidade de adicionar inativadores das proteases (KANDA et al., 1996 apud HALAOULI et al., 2006)

A tirosinase pura tem alto custo (T3824-25KU - Sigma, R\$ 703,00), o que inviabiliza um processo industrial para tratamento de efluentes fenólicos e, desta forma, se deve buscar por formas de tornar o processo mais barato através, por ex., da obtenção e uso de extratos brutos de tirosinase de origem vegetal (ATLOW, 1984), tecido vegetal ou fungos *in natura* (KAMEDA et al., 2006).

O tratamento enzimático de fenóis com tirosinase livre bruta (extrato cru, pouco purificado) foi estudado por nosso grupo de pesquisa (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 8) e fez parte do Doutorado, com Dupla Titulação de uma aluna do grupo, intitulado “Aplicação da Tirosinase Vegetal no Tratamento de Efluentes e Verificação da Genotoxicidade do Efluente Tratado em Células Vegetais” (ANEXO 13), envolvendo o Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da FCF/USP e o Departamento de Engenharia Civil, Engenharia Química e Engenharia Ambiental da Universidade de Genova, Itália. A orientação na Universidade de Genova foi do Prof. Attilio Converti.

Neste trabalho foi estudada a influência da temperatura, T (10 a 60°C), pH (4,5 a 8,5), concentração inicial de fenol, $C_{P,0}$ (50 a 600 mg/L) e concentração enzimática inicial, C_T^0 (1,43 a 9,54 U/mL) na concentração residual do fenol, C_P , e na concentração residual da enzima, C_T , em regime dinâmico e em equilíbrio. Foram determinados os parâmetros termodinâmicos da oxidação do fenol e de inativação reversível da tirosinase. Neste estudo foram discriminados os efeitos do desdobramento reversível e da desnaturação irreversível da tirosinase. Por fim foi tratado um efluente real de uma indústria produtora de azeite da Itália e verificada a eficiência de uma combinação de tratamentos por adsorção em carvão ativo e enzimático na eficiência de remoção de fenóis.

Aspectos Cinéticos e Termodinâmicos do Processo Enzimático

Considerando que a oxidação do fenol é uma reação em uma única etapa o processo pode ser descrito pelo modelo de Michaelis-Menten:

$$r_o = r_{max} \frac{C_P^0}{K_m + C_P^0} \quad (48)$$

onde r_0 = taxa inicial da reação (mol/L s); $r_{\max}$ = taxa máxima da reação (mol/L s); C_P^0 = concentração inicial do fenol (substrato) (mol/L); K_m = constante de Michaelis-Menten = concentração de substrato para a qual $r_0 = r_{\max}/2$.

A inativação térmica da enzima pode ser descrita por uma relação de equilíbrio do desdobramento da enzima (K_1) seguido de uma etapa irreversível de desnaturação com cinética de primeira ordem (k_1). Para temperaturas menores que a temperatura ótima (T_{opt}) o equilíbrio é deslocado para a esquerda (a inativação da enzima é desprezível) e a taxa específica inicial de oxidação do fenol ($k_0 = r_0/C_P^0$) é descrita pela equação de Arrhenius. Por outro lado, para $T > T_{\text{opt}}$, o equilíbrio é deslocado para a direita (ROELS, 1983). Com estas suposições e substituindo K_1 na expressão do balanço material da enzima e aplicando a equação de Gibbs e de Michaelis-Menten, se obtém (CONVERTI et al., 2002):

$$k_o = \frac{A \exp(-E^*/RT)}{1 + B \exp(-\Delta H_1^0/RT)} \quad (49)$$

onde E^* = energia de ativação da atividade da tirosinase (J/mol); R = constante dos gases ideais (8,314 J/mol K); A, B = constantes do modelo; ΔH_1^0 = variação da entalpia padrão de equilíbrio da inativação (J/mol). A eq. (49) pode ser simplificada assumindo-se que a forma desdobrada da enzima é predominante de forma que $K_1 \propto T$:

$$k_o = \frac{A}{B} \exp\left(\frac{\Delta H_1^0 - E^*}{RT}\right) \quad (50)$$

E^* e ΔH_1^0 são determinados pelo ajuste da eq. (50) linearizada $\ln k_0 \times 1/T$, aos resultados experimentais.

A inativação térmica pode ser descrita por uma cinética de primeira ordem:

$$r_I = k_I C_T \quad (51)$$

onde r_I = taxa de inativação da enzima (mol/L s); k_I = constante da taxa de inativação (s^{-1}); C_T = atividade enzimática residual (U/mL).

Definindo-se o coeficiente de atividade, Ψ :

$$\Psi = \frac{C_T}{C_T^0} \quad (52)$$

Obtém-se a cinética de primeira ordem para inativação da enzima:

$$\ln \Psi = -k_I t \quad (53)$$

Assim k_I pode ser determinado com o ajuste dos resultados experimentais de $\ln \Psi$, para cada temperatura, em função de t .

Finalmente, o gráfico de $\ln k_I \times 1/T$, conforme Arrhenius:

$$k_I = A \exp\left(-\frac{E_I^0}{RT}\right) \quad (54)$$

Fornecerá E_I^0 , energia de inativação térmica irreversível (J/mol). Outro parâmetro importante para análise dos resultados da reação enzimática é o tempo de meia vida da atividade enzimática:

$$t_{1/2} = \ln \frac{2}{k_I} \quad (55)$$

Os resultados de concentração residual de fenol e da atividade enzimática residual estão mostrados na Figura 27.

Figura 27 – (A) Influência do pH na concentração residual de fenol. $T = 30^\circ\text{C}$; $C_T^0 = 9,54 \text{ U/mL}$; $C_P^0 = 100 \text{ mg/L}$. pH : (■) 4,5; (○) 5,5; (Δ) 6,5; (◇) 7,5; (x) 8,5. (B) Desnaturação irreversível da tirosinase. $T(^{\circ}\text{C})$: (○) 20; (□) 30; (x) 40; (▲) 50. $pH = 6,5$; $C_T^0 = 20,6 \text{ U/mL}$; $C_T^0 = 1\text{Mm}$ (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 8)

A Figura 27A mostra que para pH 5,5 a 7,5 o fenol teve remoção próxima de 100% em 100 min de reação, enquanto a Figura 1B mostra que a enzima praticamente não foi inativada a 20°C , porém chegou a 99% a 50°C em 5h. O comportamento da enzima frente ao pH já foi confirmado anteriormente para a tirosinase pura (PALMA et al., 2013 – ANEXO

7), comprovando assim que a enzima bruta tem ação enzimática semelhante, independente da origem. A inativação térmica da tirosinase apresentou um decaimento semelhante ao apresentado na literatura para a enzima extraída de *Agaricus bisporus* (LABUS et al., 2011; ZYNEK et al., 2011). Comparando com a enzima imobilizada a literatura mostra que a inativação é mais lenta, cerca de 80% a 50°C em 5h, o que amplia a possibilidade de utilização tecnológica da enzima (LABUS et al., 2015). A taxa inicial de oxidação do fenol alcançou um valor máximo de 2,60 mg/L min em pH 6,5, ou seja, no pH ótimo a remoção é máxima e o tempo para atingi-la é mínimo.

Os resultados cinéticos estão mostrados na Tabela 12.

Tabela 12 – Constante da taxa de inativação irreversível da tirosinase (k_I) e tempo de meia vida ($t_{1/2}$).

$$C_T^0 = 20,6 \text{ U/mL (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 8).}$$

$T (^{\circ}\text{C})$	20	30	40	50
$k_I (\text{h}^{-1})$	0,059	0,164	0,611	0,919
$t_{1/2} (\text{h})$	11,7	4,23	1,13	0,75

A Tabela 12 mostra que os valores de k_I foram cerca de 30 vezes maiores, enquanto os de $t_{1/2}$ 30 vezes menores, do que os obtidos por Labus et al. (2011), a 50°C. Por outro lado, foram praticamente coincidentes com os obtidos por Marin-Zamora et al. (2005, 2006). Esta variabilidade se deve à origem do *Agaricus bisporus* e ao protocolo de extração.

A energia de inativação térmica da enzima foi de 75,7 kJ/mol, que é menor do que os valores publicados para enzimas termoresistentes como, por ex., a glucose isomerase (235 kJ/mol) (ROELS, 1983). No entanto, mostra que a enzima apresenta uma significativa resistência térmica quando comparada com a glucose-6-fosfatodehidrogenase (51,7 kJ/mol) (HASMANN et al., 2007).

O extrato bruto de tirosinase promoveu uma redução de 44,8% da concentração de fenóis no efluente real, comprovando a viabilidade do seu uso no tratamento de efluentes industriais e com baixo custo. Maior detalhamento dos resultados deste trabalho se encontram na literatura (PIGATTO et al., 2013 – ANEXO 8).

4.3 OXIDAÇÃO DE FENOL COM TIROSINASE IMOBILIZADA

A tirosinase solubilizada tem sido estudada na remoção de micropoluentes e demonstram a sua aplicabilidade no tratamento de efluentes em diversas situações, discriminadas na Tabela 10 (FACCIO et. al., 2012). No entanto, para viabilizar a sua

aplicação industrial de forma econômica é necessário que o seu custo seja reduzido e sua estabilidade em meio aquoso aumentada através da imobilização em matrizes (orgânicas ou inorgânicas), insolubilização ou encapsulamento. Alguns estudos da aplicação da tirosinase não solubilizada estão discriminadas na Tabela 13 (BA; KUMAR, 2017).

Tabela 13 – Tratamento de fenóis por oxidação enzimática com tirosinase de *Agaricus bisporus* imobilizada, insolubilizada ou encapsulada (Adaptado de Ba e Kumar (2017)).

Base	Condição reacional	t_F (min) ^a	Poluente	Remoção (%)	Referência
Imobilização					
Ácido poliacrílico	$pH\ 7,0$ $T = 45^\circ C$	4320	7 fenóis	90 - 100	Tamura et al. (2010)
Esferas de poliacrilonitrila	$pH\ 5,0$ $T = 25^\circ C$	90	Vários Bisfenóis	90	Nicolucci et al. (2011)
Biosflica diatomácea e aminopropila	-----	720	3 Fenóis	70 - 90	Bayramoglu et al. (2013)
Quitosana	$pH\ 7,0$ $T = 25^\circ C$	≥ 750	Fenol	100	Sun e Payne (1996)
Quitosana	$pH\ 7,0$ $T = 45^\circ C$	60	Fenol, p-cresol p-clorofenol	90	Miyaguti (2011) (ANEXO 14)
Quitosana	$pH\ 7,0$ $T = 25^\circ C$	60	Fenol	100	Wada et al. (1993)
Magnetita	$pH\ 7,0$ $T = 25^\circ C$	60	Fenol	100	Wada et al. (1995)
Quitosana/Argila	$pH\ 7,0$ $T = 30^\circ C$	150	Fenol	100	Dincer et al. (2012)
Encapsulamento					
Alginatos	$pH\ 7,2$ $T = 25^\circ C$	60	Fenol	100	Romanoskaya et al. (2010)
Alginatos, Polivinil-caprolactama, Polivinilpirrolidona	-----	-----	Fenóis	≥ 50	Shesterenko et al. (2012)
Sflica híbrida	$T = 20^\circ C$	100	Fenol	90	Sani et al. (2011)
Quitosana	$pH\ 6,8$ $T = 25^\circ C$	11 dias	Bisfenol A	100	Kampmann et al. (2014)
CLEA ^b					
Tirosinase	$pH\ 6,0$ $T = 30^\circ C$	100	Fenol, p-cresol Bisfenol A	100	Xu et al. (2013)
Tirosinase Lacase	$pH\ 4,0 - 7,0$ $T = 20^\circ C$	120	Acetaminofeno	100	Ba et al. (2014)

OBS.: ^a Tempo para atingir o final da reação. ^b CLEA = *cross linked enzyme aggregates*.

A Tabela 13 mostra que a remoção de fenóis de soluções aquosas por oxidação enzimática com tirosinase imobilizada, insolubilizada ou encapsulada pode atingir 100% em temperaturas próximas à ambiente e pH s moderados, no entanto em tempos de reação que podem ser um pouco mais longos (30 a 180 min). Comparando estes resultados com aqueles obtidos para tirosinase livre (solúvel) mostrados na Tabela 10, vimos que o aumento da estabilidade da enzima e possibilidade de reutilização conseguidas com o seu aprisionamento

não alterou significativamente os tempos de reação, desde que desconsideremos os resultados de Sun e Payne (1996) e Tamura et al. (2010), 750 e 43210 min, respectivamente.

A Tabela 13 também mostra que os resultados de remoção de fenóis e tempo de reação obtidos em nosso grupo de pesquisa, 90% e 60 min, são menores do que os obtidos por Wada et al. (1993), Sun e Payne (1996) e Dincer et al. (2012), que são muito variados. Estas diferenças podem ser atribuídas às temperaturas mais baixas que aqueles autores utilizaram.

Agora, comparando os nossos resultados com os obtidos para outras matrizes e formas de aprisionamento, constatamos que apenas Shesterenko et al. (2012) obtiveram remoção por volta de 50% e que os tempos de reação eram todos maiores, exceto alguns resultados de Xu et al. (2013). Os resultados daqueles trabalhos são muito bons, visto que todos trabalharam com temperaturas próximas da ambiente, exceto Tamura et al. (2010). Esta análise comparativa mostra que os resultados obtidos em nosso grupo são semelhantes àqueles obtidos por outros autores que trabalharam com imobilização em quitosana.

Por outro lado, os nossos resultados são semelhantes aos obtidos com os trabalhos que utilizaram imobilização em outras matrizes e também pelas técnicas de encapsulamento e CLEA.

O tratamento enzimático de fenóis (fenol, p-cresol, p-clorofenol e p-nitrofenol) com tirosinase imobilizada em quitosana foi estudado por nosso grupo de pesquisa (**MIYAGUTI, 2011 – ANEXO 14**). O objetivo daquele trabalho foi o de aprimorar o processo de tratamento enzimático com tirosinase livre, realizado anteriormente por nosso grupo, visando diminuir os custos do processo, fundamentado na enzima, que é muito cara.

Foi estudada a forma de imobilização da tirosinase em quitosana (esfera, particulada e filme) e a concentração enzimática, C_T (40, 60 e 80 U/mL) na concentração residual dos fenóis, C_P , em regime dinâmico, e na velocidade inicial da reação. O equipamento experimental utilizado nos ensaios é o mesmo utilizado nos ensaios com tirosinase livre, mostrado na Figura 26. A Figura 28 mostra os principais resultados deste trabalho.

Figura 28 – A) Oxidação de fenol com tirosinase imobilizada em esferas e micropartículas de quitosana ($C_T = 23$ U/ml). B) Oxidação de fenol com tirosinase imobilizada ($C_T = 80$ U/ml). C) Influência da concentração enzimática na oxidação de fenol. D) Influência da concentração enzimática na oxidação de p-clorofenol. E) Influência da concentração enzimática na oxidação de p-cresol. F) Comparação da oxidação dos fenóis com tirosinase imobilizada ($C_T = 80$ U/mL) (MIYAGUTI, 2011 – ANEXO 14)

A Figura 28A mostra que a remoção do fenol com tirosinase imobilizada em micropartículas e esferas de quitosana foi de 86,8 e 66,7%, respectivamente. Nesses ensaios foi utilizado uma quantidade menor de enzima do que a utilizada nos ensaios com filme de quitosana (23 U/mL) e, por isso, a eficiência de remoção do fenol foi menor do que nos ensaios com concentração maior. O ensaio com micropartículas é mais eficiente do que os

com as esferas de quitosana devido a maior superfície de contato que as micropartículas possuem em relação às esferas de quitosana.

A Figura 28B mostra que a concentração residual do fenol foi reduzida de 93%, enquanto que no ensaio de reutilização do filme de quitosana a remoção foi de aproximadamente 55%. A eficiência foi muito menor em todos os ensaios de reutilização de tirosinase. É muito provável que as o-quinonas adsorvidas no filme de quitosana tenham também inativado parcialmente a enzima imobilizada.

A Figura 28C mostra que a remoção do fenol para concentrações enzimáticas de 40, 60 e 80 U/mL foram de 82,5, 88,5 e 92,2%, respectivamente. Ainda que os valores da concentração de fenol residual nos três ensaios sejam diferentes, os mesmos atingiram os valores de concentração final aproximadamente aos 60 min. Percebe-se também que a taxa de degradação de fenol nos ensaios com concentração enzimática de 60 e 80 U/mL são semelhantes, evidenciando que o aumento da concentração enzimática nessa faixa de valor não aumenta significativamente a taxa de degradação de fenol.

A Figura 28D mostra que na oxidação do p-clorofenol com concentração enzimática de 40, 60 e 80 U/mL as remoções foram de 79,1, 83,7 e 90%, respectivamente. Percebe-se a maior eficiência de oxidação nos ensaios com maior concentração enzimática, porém, esperava-se uma maior eficiência de oxidação para os valores de $C_T = 60$ e 80 U/mL.

A Figura 28E mostra que a remoção do p-cresol foi de 79, 80 e 87% nos ensaios com concentração enzimática de 40, 60 e 80 U/mL, respectivamente. Houve escurecimento do meio reacional de p-cresol devido à formação de o-quinonas. Ao contrário dos ensaios de oxidação de fenol e p-clorofenol, nos quais o meio aquoso tornava-se escuro após a oxidação da tirosinase, no ensaio de p-cresol o meio apresentou uma coloração marrom.

A Figura 28F mostra que nos ensaios de oxidação enzimática ($C_T = 80$ U/mL) do fenol, p-clorofenol e p-cresol apresentaram remoções de 92,2, 90 e 87,1%. A maior velocidade inicial de reação e a maior remoção foi observada para o fenol. Embora a diferença das eficiências entre os ensaios dos três compostos fenólicos nos três valores de concentração enzimática seja baixa, a tirosinase mostrou ser mais eficiente na degradação do fenol em todos os ensaios realizados comparativamente com o p-clorofenol e p-cresol.

Nos ensaios com o p-nitrofenol, tanto com a enzima livre em meio aquoso como imobilizada em quitosana, a tirosinase não foi eficiente na oxidação deste composto. A concentração do p-nitrofenol não se alterou no decorrer dos ensaios, evidenciando, desta forma, alguma incompatibilidade da enzima com o p-nitrofenol.

Não foi encontrado na literatura informação sobre a oxidação do p-nitrofenol por alguma enzima polifenol oxidase, como por exemplo, a tirosinase. Pelo contrário, de acordo com Teramoto *et al.* (2004), o grupamento nitro da molécula de p-nitrofenol é um forte receptor de elétrons fazendo com que o potencial redox da molécula seja muito alto. Dessa forma, é praticamente impossível que ocorra a oxidação enzimática do p-nitrofenol pela tirosinase. O grupo nitro do p-nitrofenol não permite que ocorra a hidroxilação do mesmo, uma das etapas fundamentais da oxidação de fenóis. Armand *et al.* (2005) estudaram a interação entre os átomos de cobre da enzima tirosinase e um substrato composto de p-nitrofenol, por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, com o objetivo de elucidar a atividade hidroxilase da enzima. Naquele estudo, o p-nitrofenol foi utilizado como um inibidor da enzima tirosinase.

Para concluir a tirosinase imobilizada em quitosana foi eficiente na degradação de fenol, p-clorofenol e p-cresol em soluções aquosas em vaso agitado, com eficiências remoção superiores a 85%. O processo mostrou ser rápido e reprodutível, porém, a tirosinase não foi eficiente na degradação do p-nitrofenol. Além disso, tecnologicamente, o estudo precisa ser aprimorado, pois a enzima é um produto caro, o processo de confecção de quitosana e imobilização enzimática são demorados e, no entanto, a reutilização da enzima imobilizada não manteve a alta eficiência dos primeiros ensaios.

A tirosinase possui maior eficiência em degradar o fenol, pois este não possui nenhuma substituição em seu anel aromático. O efeito dos substituintes do anel aromático do fenol exerce influência direta na atividade da enzima durante as reações de oxidação da tirosinase e, assim, todos os ensaios com p-clorofenol e p-cresol apresentaram eficiências de degradação menores do que as obtidas para o fenol.

O aumento da concentração enzimática não aumenta significativamente a eficiência de degradação dos fenóis. O processo pode não ser tecnologicamente aplicável como tratamento único de efluentes fenólicos, pois não foi alcançado nenhum índice de remoção de fenol maior que 93% e, portanto, não é útil para alcançar os níveis rígidos das legislações. Porém, o processo de tratamento enzimático pode ser aplicado como um tratamento intermediário de efluentes fenólicos.

5 DEGRADAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PELO PROCESSO FENTON

Neste capítulo serão apresentados alguns dos resultados e publicações decorrentes da linha de pesquisa “Degradação de antibióticos pelo processo Fenton” implantada no Departamento de Tecnologia Bioquímico-farmacêutica da FCF/USP em 2010 e ativa até hoje.

Esta linha de pesquisa foi criada com base nos conhecimentos adquiridos durante o meu estágio de Pós Doutorado no “Institute of Water Quality Control and Waste Management”, Technical University of Munich, Germany, no período de 01/04/2009 a 30/06/2010 sobre os temas “Fármacos e seus metabólitos: poluição do ciclo hidrológico e desenvolvimento de processos para sua redução” e “Estudo da cinética da oxidação da carbamazepina com peróxido de hidrogênio”.

Nesta linha de pesquisa foram desenvolvidos, até o momento, trabalhos sobre a oxidação dos antibióticos doxíciclina, oxitetraciclina, vancomicina e enrofloxacina pelo processo Fenton em batelada. Para este fim foram determinadas a influência da temperatura, *pH*, concentração inicial de íon ferroso, concentração inicial de peróxido de hidrogênio e relação entre a concentração de peróxido e íon ferroso, na concentração residual dos antibióticos, em regime dinâmico, e na concentração de carbono orgânico total, *TOC*, em equilíbrio no final da reação. Adicionalmente, foram determinados para a doxíciclina, a toxicidade dos resíduos dos produtos de reação gerados, e, para a enrofloxacina, foi testado o processo batelada alimentada. Em outros trabalhos decorrentes deste foi estudada a influência de sais inorgânicos na eficiência de degradação de doxíciclina e oxitetraciclina. No momento está em desenvolvimento a ampliação desta linha de pesquisa para incluir o processo Foto-Fenton em fluxo na degradação dos fármacos antihipoglicemiantes, Pioglitazona, Rosiglitazona e Lobeglitazona, que sintetizamos atualmente em processo batelada e em fluxo em microrreatores. Esta última linha de pesquisa tem apoio financeiro da Fapesp e é apresentada no Capítulo 6 deste texto.

Esta linha de pesquisa resultou na realização do mestrado dos alunos Alexandre Augusto Borghi (ANEXO 16) e Veronica Maria Fadário Frade (ANEXO 17), e publicação de 5 artigos:

Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment

BORGHI, A. A.; PALMA, M. S. A.

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.50, n.1, p.25-40, Jan/Mar, 2014 (ANEXO 1)

Environmental contamination by fluoroquinolones

FRADE, V. M. F.; DIAS, M.; TEIXEIRA, A. C. S.; PALMA, M. S. A.

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.50, n.1, p.41-54, Jan/Mar, 2014 (**ANEXO 18**)

Doxycycline degradation by the oxidative Fenton process

BORGHI, A. A.; SILVA, M. F.; ARNI, S. A.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A.

Journal of Chemistry, v. 2015, Article ID 492030 (**ANEXO 19**)

Cytotoxicity of Doxycycline effluent generated by the Fenton Process

BORGHI, A. A.; OLIVEIRA-NASCIMENTO, L.; STEPHANO, M. A.; SOUZA, P. M.;
CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A.

The Scientific World Journal, v. 2014, Article ID 439461, 2014 (**ANEXO 2**).

Batch and fed-batch degradation of Enrofloxacin by the Fenton process

FRADE, V. M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A.

Chemical Engineering & Technology, v. 40, n. 4, p. 663-669, 2017 (**ANEXO 3**)

5.1 ANTIBIÓTICOS NO MEIO AMBIENTE: ORIGEM, OCORRÊNCIA E MITIGAÇÃO

Uma grande quantidade de fármacos de diferentes classes é consumida anualmente em todo o mundo. Dentre eles se incluem antipiréticos, analgésicos, reguladores lipídicos, antibióticos, antidepressivos, agentes quimioterápicos, drogas contraceptivas, além de drogas veterinárias (MIRZAEI et al., 2017).

De acordo com Gelband et al. (2015) entre os anos de 2000 e 2010 o consumo mundial de antibióticos aumentou aproximadamente de 50 bilhões para 70 bilhões de unidades padrão, que é uma medida de volume baseada na menor dose identificável dada a um paciente, dependendo do formato farmacêutico (pílula, cápsula ou ampola). A Figura 29 apresenta o consumo de antibióticos em alguns países.

Figura 29 - Consumo total de antibióticos em alguns países

Fonte: Adaptado de Gelband et al. (2015)

Os antibióticos mais consumidos na medicina veterinária no Brasil, em 2007, foram a penicilina, quinolonas e tetraciclina, sendo o consumo estimado de 169, 54 e 23 kg/dia, respectivamente (**BORGHI; PALMA, 2014 – ANEXO 1**).

Estudos demonstram que várias dessas substâncias são persistentes no meio ambiente, pois são desenvolvidas para ser resistentes, mantendo suas propriedades químicas o bastante para servir a um propósito terapêutico, sendo que cerca de 10 a 90% da dosagem de um fármaco é excretada de forma inalterada, não sendo completamente removidas no processo de tratamento de efluentes, chegando ao meio ambiente, principalmente no meio aquático, onde podem sofrer reações químicas, se acumular em vegetais e até mesmo gerar subprodutos tão ou mais tóxicos do que os fármacos originais (KÜMMERER *et al.*, 2000; BILA e DEZOTTI, 2003; KÜMMERER, 2009; PEREIRA *et al.*, 2012; WILDE *et al.*, 2017). No meio ambiente os produtos resultantes da oxidação das tetraciclina podem ser até mais tóxicos do que a tetraciclina original (BOXALL, 2004; KHETAN, COLLINS, 2007). Kummerer *et al.* (2000) determinaram que as fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina não eram biodegradáveis. Li *et al.* (2011) estudaram a degradação fotolítica da enrofloxacin e determinaram que a toxicidade de alguns intermediários da degradação eram mais tóxicos do que a enrofloxacin, mas no final do ensaio a toxicidade foi baixa.

A presença de antibióticos pode afetar os ecossistemas e promover a resistência bacteriana, que é favorecida pelas baixas concentrações dos antibióticos no meio ambiente (YUAN et al., 2011; FINK et al., 2012). O aumento da resistência a antibióticos está aumentando no mundo e ameaça os avanços no combate a doenças infecciosas (LAXMINARAYAN, 2018).

Existem várias rotas de entrada de antibióticos no meio ambiente, como exemplificado na Figura 30. Basicamente, podem-se dividir os antibióticos em duas classes: os de uso humano e os de uso veterinário, que entram no ambiente, principalmente, como consequência do descarte, excreção e nos efluentes tratados (**FRADE; PALMA, 2014 – ANEXO 18**).

Figura 30 – Principais rotas de entrada de antibióticos no meio ambiente (**FRADE; PALMA, 2014 – ANEXO 18**).

A contaminação ambiental por fármacos também pode se dar através do lodo gerado no tratamento biológico, que é disposto em aterros. Antibióticos, que são desenvolvidos para atuar contra bactérias, costumam ser pouco biodegradáveis, permanecendo intactos após este tipo de tratamento. Diversos tipos de medicamentos, como as fluoroquinolonas (**FRADE; PALMA, 2014 – ANEXO 18**), possuem baixa afinidade com a água e permanecem preferencialmente adsorvidos no solo ou lodo, que pode ser lixiviado e contaminar águas subterrâneas e/ou superficiais, e, desta forma, pode contaminar água potável. Quando o fármaco permanece no solo, ele pode ser acumulado em vegetais, e chegar à cadeia alimentar (IKEHATA *et al.*, 2006; KÜMMERER, 2009; HOMEM; SANTOS, 2011).

Um exemplo de antibiótico que permanece adsorvido no lodo após o tratamento biológico são as fluoroquinolonas, que podem ser até 85% removidas no tratamento

biológico, e são transferidas para o solo quando o lodo é utilizado como fertilizante (GUINEA et al., 2009).

Os tratamentos convencionais de efluentes e para água potável são inefficientes na remoção ou destruição de fármacos, se tornando necessário o desenvolvimento de processos novos e mais efficientes na remoção deste tipo de poluente (HOMEM; SANTOS, 2011).

Altos valores de eficiência na degradação de contaminantes orgânicos podem ser obtidos através dos processos oxidativos avançados (POAs), que podem ser definidos como uma oxidação em fase aquosa baseada em espécies altamente reativas de oxigênio, como os radicais hidroxila (NEYENS; BAYENS, 2003; PIGNATELLO et al., 2006; WANG; XU, 2012).

Os POAs são caracterizados por uma grande variedade de reações radicalares, que envolvem combinações de reagentes, como ozônio, peróxido de hidrogênio e óxidos metálicos, além de fontes auxiliares de energia, como radiação ultravioleta, corrente elétrica, radiação gama e ultrassom. Alguns exemplos de POAs são: processo UV/H₂O₂ (fotólise), Fenton (Fe⁺²/H₂O₂), γ -radiólise, sonólise e oxidação heterogênea utilizando dióxido de titânio e radiação ultravioleta. Quando o agente oxidante é suficientemente forte, como os radicais hidroxila, uma completa mineralização dos poluentes em dióxido de carbono, água e sais inorgânicos pode ser obtida, ou pelo menos a conversão em poluentes orgânicos altamente oxidados, que podem ser mais suscetíveis a degradações posteriores (LOURES et al., 2013; OTURAN; AARON, 2014; BABUPONNUSAMI; MUTHUKUMAR, 2014).

A maior vantagem associada ao processo Fenton é a simplicidade na operação, empregando reagentes de baixo custo e não tóxicos ao ambiente nas condições empregadas, podendo-se trabalhar em condições ambientes de temperatura e pressão, havendo ainda a possibilidade do uso de energia solar, o que pode acarretar em uma redução nos custos do processo, principalmente quando se opera em larga escala. As principais desvantagens desse processo são referentes à necessidade de remoção do Fe⁺² (Decreto nº 8468/76, Art. 18) que limita a concentração de Fe⁺² em 15 mg/L nos efluentes tratados; necessidade de controle do pH, pois o excesso de H⁺ pode reagir com os radicais hidroxila, diminuindo a eficiência do processo, e em pH básico ocorre a precipitação do ferro sob a forma de hidróxido insolúvel; após total oxidação de Fe⁺² a Fe⁺³, o processo é interrompido (no caso do processo Fenton, sem a utilização de radiação UV); compostos que contenham Cl⁻ têm baixas eficiências de degradação, uma vez que pode ocorrer a formação de radicais de cloro, que são menos reativos que o radical hidroxila. Ânions inorgânicos usualmente diminuem a eficiência do

processo Fenton, através do sequestro dos radicais $\bullet\text{OH}$, enquanto os cátions metálicos usualmente aumentam a eficiência do processo (KUMAR, 2011).

Vários fármacos foram estudados recentemente e comprovam a aplicabilidade e alta eficiência de remoção pelo processo Fenton, sendo alguns deles o acetaminofeno (BRIONES et al., 2014), dipirona, ciprofloxacina (GIRI; GOLDER, 2014, 2015), cafeína (OLIVEIRA et al., 2015), fenotiazina (WILDE et al., 2017), paracetamol (GONZALEZ et al., 2016), 5-flurouracila (GOVERNO et al., 2017), tetraciclina (JAAFARZADEH et al., 2015), doxiciclina (BORGHI et al., 2015 – ANEXO 19; BOLOBAJEV et al., 2016), ofloxacina (PI et al., 2014), norfloxacina (SANTOS et al., 2015) e enrofloxacin (FRADE et al., 2017 – ANEXO 3).

5.2 DEGRADAÇÃO DA DOXICILINA E ENROFLOXACINA PELO PROCESSO FENTON

A degradação da doxiciclina pelo processo Fenton foi estudada por nosso grupo de pesquisa (BORGHI et al., 2015 - ANEXO 19). Os objetivos daqueles trabalhos foram determinar as melhores condições operacionais, em processo batelada, de modo a obter a menor concentração residual de doxiciclina e de TOC. Também foram determinados os produtos de degradação através de análises em HPLC-MS, a citotoxicidade dos resíduos a células L 929 (ATCC-CCL 1) e a concentração inibitória mínima, MIC, com *Escherichia coli* ATCC 25922.

Foram estudadas as influências da temperatura, T , (0 a 40°C), concentração inicial de peróxido de hidrogênio, $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}_2}$, (100 a 900 mg/L) e concentração inicial de íon ferroso, $\text{C}_{\text{Fe}^{2+}}$, (5 a 120 mg/L), segundo um planejamento fatorial composto central rotacional (DCCR). Com base nas condições operacionais determinadas pelo planejamento DCCR foi feito um estudo paramétrico para cada variável independente estudada. O equipamento experimental utilizado nos ensaios está esquematizado na Figura 31.

Figura 31 – Equipamento experimental utilizado nos ensaios de oxidação de (I) doxiciclina pelo processo Fenton. A = béquer contendo 200 mL de solução de doxiciclina 100 mg/L; B = banho termostaticado; C = agitador mecânico; D = termopar; E = pHmetro. (II) enrofloxacin. F = = béquer contendo 800 mL de solução de enrofloxacin 100 mg/L (**BORGHI, 2013 - ANEXO 16**)

Os resultados foram tratados usando o software Statistica versão 12 (Statsoft, Tulsa, OK, USA), que mostrou apenas a concentração de peróxido como tendo significância estatística na concentração residual de doxiciclina. Os resultados de TOC no final dos ensaios tiveram redução máxima de 30% e não foram influenciados significativamente por nenhuma das variáveis independentes. A melhor condição operacional, que minimizou a concentração residual de doxiciclina (1,1 mg/L em 60 min de reação) correspondeu a $C_{\text{Fe}^{2+}} = 28,3$ mg/L, $C_{\text{H}_2\text{O}_2} = 738$ mg/L e $T = 35^\circ\text{C}$. Esta condição operacional foi determinada através das derivadas parciais da equação do modelo de superfície gerado pelo software Statistica:

$$C_{\text{Dox,R}} = 0.625 - 3.995X_1 + 0.015X_1^2 - 7.536X_2 + 9.341X_2^2 - 4.540X_3 + 2.875X_3^2 + 1.844X_1X_2 + 2.676X_1X_3 + 0.783X_2X_3 \quad (55)$$

onde X_1 , X_2 e X_3 são as variáveis codificadas do íon ferroso, peróxido de hidrogênio e temperatura, respectivamente; $C_{\text{Dox,R}}$ = concentração residual de doxiciclina (mg/L).

O alto valor de TOC indica que, embora a doxiciclina tenha praticamente desaparecido com degradação de 99%, ainda havia moléculas orgânicas no meio reacional ao final dos ensaios, evidenciando que a doxiciclina foi transformada quimicamente. Para tentar identificar estes produtos de degradação foram feitas análises em HPLC-MS de diversas amostras durante os ensaios em tempos de reação de 30 a 600 s. Algumas destas estruturas moleculares sugeridas para estes compostos de degradação estão mostradas na Figura 32.

Figura 32 – Estruturas moleculares da doxiciclina (A) e seus produtos de degradação com massas molares 104 g/gmol (B), 399 g/gmol (C), 154 g/gmol (D) e 502 g/gmol (E) (BORGHI et al., 2015 - ANEXO 19).

A doxiciclina desapareceu em 10 min de reação, mostrando que o processo Fenton é muito rápido na decomposição do antibiótico. Yuan et al. (2011) estudaram a degradação da doxiciclina com o processo UV e UV/ H_2O_2 e também determinaram o produto de massa molar 104 g/gmol (ácido propanodióico) e 186 g/gmol, detectado em nosso trabalho, mas para o qual não sugerimos uma estrutura molecular. As estruturas C e D também foram sugeridas por Jeong et al. (2010), enquanto nós sugerimos a estrutura E.

A avaliação da citotoxicidade frente a células L929 e MIC (BORGHI et al, 2014 – ANEXO 2) mostraram que os resíduos perderam suas características antibióticas. Estes resultados sugerem que este processo poderia ser implantado industrialmente no tratamento de efluentes contendo doxiciclina ou outros antibióticos da família das tetraciclina. Não foi

encontrado na literatura nenhum trabalho sobre a degradação da doxiciclina pelo processo Fenton, no entanto, com o objetivo de contextualizar nossa pesquisa, trazemos a seguir alguns resultados publicados com outros processos oxidativos avançados. Cao et al. (2018) obtiveram 90% de oxidação de tetraciclina a 25°C com o processo baseado em Fe^0 (Fe de valência zero). Spina-Cruz et al. (2018) obtiveram 100% de remoção de doxiciclina em 10 min de reação com o processo UV/ H_2O_2 . Jiang et al. (2018) trabalhando como processo persulfato ativado com nano partículas de Fe^0 imobilizado em matriz de carbono obtiveram 97,7% de remoção de tetraciclina em 10 min de reação.

A degradação da enrofloxacin pelo processo Fenton também foi estudada por nosso grupo de pesquisa (FRADE et al., 2017 - ANEXO 3). O objetivo daquele trabalho foi o de determinar as melhores condições operacionais, em processo batelada e batelada alimentada de longa duração, de modo a obter a menor concentração residual de enrofloxacin e de TOC. Foi estudada no processo batelada a influência da temperatura T , (0, 8,0, 20,0, 32,0 e a 40,0°C), concentração inicial de peróxido de hidrogênio, $C_{\text{H}_2\text{O}_2}$, (100, 262, 500, 738 e 900 mg/L) e concentração inicial de íon ferroso, $C_{\text{Fe}^{2+}}$, (5,0, 28,3, 62,5, 96,7 e 120 mg/L), segundo um planejamento fatorial composto central rotacional (DCCR). Com base nas condições operacionais determinadas pelo planejamento DCCR foi feito um estudo paramétrico para cada variável independente estudada. O equipamento experimental utilizado nos ensaios está esquematizado na Figura 31.

Os resultados foram tratados usando o software Statistica versão 12 (Statsoft, Tulsa, OK, USA), que mostrou apenas a concentração de íon ferroso como tendo significância estatística na concentração residual de enrofloxacin. Os resultados de TOC no final dos ensaios tiveram redução máxima de 54%, nos ensaios em batelada, e de 58% nos ensaios batelada alimentada após 4 dias de reação, mosrado na Figura 33.

Figura 33 – Resultados de concentração residual de enrofloxacin, C_E , (A) e TOC (B) durnate o ensaio batelada alimentada de longa duração ($C_{\text{Fe}^{2+}} = 28,3 \text{ mg/L}$, $C_{\text{H}_2\text{O}_2} = 738 \text{ mg/L}$ e $T = 32^\circ\text{C}$)

(FRADE et al., 2017 - ANEXO 3)

Os resultados de TOC não foram influenciados significativamente por nenhuma das variáveis independentes estudadas.

A melhor condição operacional, que minimizou a concentração residual de enrofloxacin (10,0 mg/L em 40 min de reação) correspondeu a $C_{Fe^{2+}} = 28,3$ mg/L, $C_{H_2O_2} = 738$ mg/L e $T = 32^\circ\text{C}$. Esta condição operacional foi determinada através das derivadas parciais da equação do modelo de superfície gerado pelo software Statistica:

$$C_E = 37.721 + 15.050X_1 + 14.041X_1^2 - 2.067X_2 - 0.5X_2^2 + 4.46X_3 - 2.723X_3^2 + 4.472X_1X_2 + 9.91X_1X_3 + 3.949X_2X_3 \quad (56)$$

onde X_1 , X_2 e X_3 são as variáveis codificadas do íon ferroso, peróxido de hidrogênio e temperatura, respectivamente; C_E = concentração residual de enrofloxacin (mg/L).

Como no caso da oxidação da doxiciclina, apesar da elevada remoção de enrofloxacin (90%) acredita-se que haja produtos de degradação orgânicos que podem ser tóxicos.

Uma comparação direta com os resultados publicados na literatura não foi possível porque os processos e/ou antibióticos eram diferentes. No entanto, para exemplificar citamos as referências a seguir. Guinea et al. (2009) obtiveram redução de DQO de até 80% e de TOC de 50%, o que comprova a formação de compostos recalcitrantes. Fink et al. (2012) obtiveram até 50% de remoção de enrofloxacin em 720 min. Por outro lado, **Borghi et al. (2015) (ANEXO 19)** obtiveram resultados melhores para a doxiciclina pelo processo Fenton em batelada (99% de remoção) o que sugere que a doxiciclina é mais facilmente atacada pelo radical $\bullet\text{OH}$ e os seus produtos de degradação são menos estáveis e que o processo Fenton é influenciado pela estrutura química do antibiótico.

Giri e Golder (2014 e 2015) estudaram a degradação da fluoroquinolona ciprofloxacina, que é semelhante à enrofloxacin, pelo processo Fenton, e obtiveram 74,4, 47,1 e 37,9% de remoção da ciprofloxacina, DQO e TOC, respectivamente, em 30 min de reação e 25°C , na condição operacional otimizada. Aqueles autores também constataram que muitos produtos de oxidação eram recalcitrantes.

Pi et al. (2014) estudaram a degradação da ofloxacina pelo processo Fenton e obtiveram 95% de remoção do fármaco em 60 min de reação a 25°C , e identificaram alguns subprodutos de oxidação e concluíram que o radical $\bullet\text{OH}$ ataca o grupo piperazinil e o $-\text{F}$, justamente os grupos funcionais que dão atividade antibiótica à ofloxacina e também às fluoroquinolonas em geral.

Santos et al. (2105) estudaram a degradação da norfloxacin pelo processo Fenton e obtiveram 60% de remoção do fármaco e 55% de redução da TOC em 60 min de reação a 25°C.

Jiang et al. (2016) estudaram a degradação da enrofloxacin pelo processo radical sulfato e obtiveram 100% de remoção do fármaco em 350 min de reação a 60°C.

6 REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIA BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS

Neste capítulo serão apresentados alguns dos resultados e publicação decorrente do auxílio individual a pesquisa financiado pela Fapesp n. 2014/07757-2 intitulado “Microrreatores na Síntese de Fármacos”, que esteve em vigência de 01/09/2014 a 28/02/2017, que contou com a colaboração do Prof. Hans-Joerg Bart (Department of Separation and Science Technology, Technical University of Kaiserslautern, Alemanha). A colaboração com Prof. Bart resultou na sua vinda ao Brasil para proferir palestras sobre microextratores e extração de fármacos de origem vegetal e também na realização de estágios de 4 alunos do nosso grupo de pesquisa no laboratório do Prof. Bart na Alemanha, onde foram desenvolvidos trabalhos experimentais com os temas “Raman spectroscopy of continuous flow in microchannels”, Characterization of a microcontactor for solvent extraction process – mass transfer and hydrodynamic charactersitics”, “Different methods in microbubble production” e “Installation and testing of a DN 100 mixer-settler system”.

Os objetivos deste trabalho foram sintetizar, determinar as melhores condições operacionais, cinética e parâmetros termodinâmicos das reações, caracterizar os intermediários farmacêuticos derivados da 2,4-tiazolidinadiona em processo batelada e transpor estas reações para o processo em fluxo em microrreatores capilares.

Neste trabalho foram determinadas (A) no processo batelada: a influência de solventes, catalisadores, concentração do catalisador, temperatura e tempo de reação na conversão, rendimento, seletividade do produto e cinética das reações; (B) no processo em fluxo no microrreator: temperatura (acima da temperatura de ebulição normal dos solventes, através de pressurização do reator) e tempo médio de residência do escoamento. As melhores condições operacionais determinadas no processo batelada foram o ponto de partida para os ensaios em fluxo no microrreator.

Esta linha de pesquisa resultou, até o momento, na realiação dos mestrados dos alunos Renan Rodrigues de Oliveira Silva (**ANEXO 20**), Danilo da Silva Pinheiro (**ANEXO 21**) e

Rodrigo de Oliveira Vieira (**ANEXO 22**) estão em andamento 3 mestrados, que serão concluídos em 2018, dos alunos Edson Nascimento dos Santos Junior, Gabriela Consolini e Marcio José de Aguiar. Até o momento, o seguinte artigo, versando sobre esta linha de pesquisa, foi aceito para publicação:

Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate

PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. D. O; CALVO, P. V. C.; SILVA, M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A

Chemical Engineering & Technology, 2018 (**ANEXO 23**)

Um segundo artigo está sendo redigido e outros 4 estão em planejamento com base nas dissertações de mestrado em fase de conclusão.

6.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS: APLICAÇÃO À REDUÇÃO DA GERAÇÃO DE EFLUENTES EM INDÚSTRIAS BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICAS

A indústria bioquímico-farmacêutica tem uma importante posição no mercado mundial e é inovadora no desenvolvimento de novos fármacos, mas o processo produtivo usual em batelada é primitivo se comparado aos outros setores da indústria química (DALLINGER; KAPPE, 2017). Um importante avanço no seu processo produtivo seria a aplicação dos princípios da Intensificação de Processos (PI) e consequente redução do consumo de energia, matérias primas e geração de resíduos. Na síntese química a Intensificação de Processos é feita pelo uso de microrreatores em fluxo e podem, assim, reduzir em anos o tempo necessário para levar um novo medicamento ao mercado (GRUNDEMANN; SCHOENITZ; SCHOLL, 2012; HESSEL et al., 2013).

O microrreator é um dispositivo tubular de metal, vidro, quartzo, cerâmica, silicone, etc, ou outro material com resistência química e mecânica adequadas para o processo químico, com dimensões da ordem de 10 a 150 μm , no qual podem ser realizadas reações em fluxo (WIRTH, 2013). Os microrreatores permitem explorar a operação em novas condições de processo (“New Process Windows”) que se baseia na realização de reações em condições extremas de temperatura, pressão e de concentração, que levariam a condições explosivas se realizadas em processos usuais batelada. A síntese orgânica está sendo muito beneficiada com

a Tecnologia de Microrreatores (TMR) visto que mais de 70% das sínteses estudadas nos últimos anos se mostraram mais eficientes em microrreatores (HESSEL et al., 2013).

Os microrreatores apresentam várias vantagens em relação ao reator batelada, como: pequeno tempo de mistura devido às pequenas distâncias para difusão (WATTS; WILES, 2012); alta conversão e seletividade; altos coeficientes de transferência de calor de até 60.000 W/m²K, devido à alta relação superfície/volume, enquanto que para os reatores batelada são da ordem de 100 W/m²K (YAO et al., 2015); segurança; aumento substancial das taxas de reação; menor tempo para ampliação de escala industrial, o que, nos microrreatores pode ser feito através da paralelização de microrreatores (*numbering-up*), onde a condição operacional otimizada de um único microrreator é mantida para todos os microrreatores operando em paralelo, e não por aumento do volume do meio reacional (*scale-up*) (HESSEL et al., 2013); menor consumo de energia; construção modular e compacta flexível à demanda; produção multipropósito como os reatores batelada; qualidade do produto melhorada devido às análises in-line e alteração rápida das variáveis operacionais (WILES; WATTS, 2014; MANDITY et al., 2015); as reações ocorrem em regime permanente com alta reprodutibilidade; agilidade na determinação de parâmetros cinéticos (SHIRAZI; ROLANDO, 2012; DE MIRANDA et al., 2013; ZHANG et al., 2016); usar solventes voláteis à altas temperaturas, mantendo-os líquidos com elevadas pressões, o que facilita a sua remoção no final da reação, e solventes em condição supercrítica; ativar reações fotoquímicas em microrreatores de vidro ou quartzo (STOUTEN et al., 2013); podem ser utilizados na pesquisa e desenvolvimento de produtos e processos e na produção industrial (BRITTON; RASTON, 2017); muitos ensaios podem ser realizados com pequenas quantidades de reagentes, da ordem de mg/ensaio, e em pouco tempo, da ordem de minutos/ensaio. A principal desvantagem do uso de microrreatores é na impossibilidade de operar com sólidos, pois obstruiriam os capilares.

A TMR permite a realização de sínteses completas incluindo etapas intermediárias de purificação, introdução de reagentes ao longo do processo e construção de mini plantas completas de síntese e, desta forma, atender a produção industrial. Estas características da TMR são particularmente interessantes para a indústria bioquímico-farmacêutica (BRITTON; RASTON, 2017). A empresa químico-farmacêutica Lonza demonstrou que alguns microrreatores operando em paralelo são suficientes para produzir alguns de seus produtos em escala industrial e atender a demanda comercial por aqueles produtos (HESSEL et al., 2013).

O mercado de fármacos é muito expressivo e cresce rapidamente. São comercializados 4549 fármacos no mundo, dos quais apenas 2830 no Brasil, sendo que 745 têm venda anual superior a US\$ 100 milhões, cada um. Do total de fármacos comercializados no Brasil 546

são genéricos (ANVISA, 2017) e tem crescido rapidamente no mundo, sendo observado no Brasil o maior crescimento, de 17% em 2017. Os medicamentos genéricos correspondem a US\$ 436 bilhões e representam 35% do comércio mundial de medicamentos (MADOERY, 2017). A implantação efetiva da TMR na indústria químico-farmacêutica nacional possibilitaria (1) aumento da produção, redução de custos e maior participação no mercado mundial de medicamentos; (2) maior participação no desenvolvimento de novos fármacos.

Algumas dezenas de fármacos já foram sintetizados em microrreatores de múltiplas etapas, dentre os quais citam-se: Atazanavir, Ibuprofeno, Edolac, Vildagliptin, Spirangien, Artemisinina, Rolispan, Aliskiren, Rufinamida, Tamoxifen, entre outros (FILIPONNI; BAXENDALE, 2016; HARSANYI et al., 2017; OGASAWARA; HAYASHI, 2017; BRITTON; RASTON, 2017). No entanto, considerando a existência de milhares de fármacos, muito trabalho ainda deve ser feito para aumentar a eficiência de produção nas indústrias bioquímico-farmacêuticas no Brasil, visto que ainda nenhum processo em fluxo contínuo foi instalado.

A indústria bioquímico-farmacêutica tem características de baixa demanda, alto valor agregado, reações em múltiplas etapas, reagentes e produtos perigosos ou muito tóxicos, baixo rendimento, prazo de patente (GRUNDEMAN et al., 2012) para gerar retorno de elevados investimentos, necessidade de redução substancial do tempo entre síntese da molécula com atividade farmacológica e a sua produção industrial, simplificação e redução do número de etapas de *scale-up*. Estas necessidades da indústria bioquímico-farmacêutica podem ser satisfeitas através da síntese em fluxo contínuo em microrreatores (GUTMANN et al., 2015; PORTA et al., 2016; FANELLI et al., 2017).

Dois aspectos interconectados são muito importantes na aplicação da PI, sendo elas (1) a miniaturização dos reatores e (2) processo em fluxo. As vantagens são, em princípio, as mesmas, tanto para os microrreatores quanto para a operação em fluxo.

As vantagens da operação em fluxo em microrreatores sobre o processo batelada são a principal motivação da indústria bioquímico-farmacêutica na síntese de APIs. Alguns exemplos de processos industriais em fluxo são os da síntese da Flucitosina, Diazepam, Atropina, JAKZ quinase, Rufinamida, Evacetrapib e Galantamina (DALLINGER; KAPPE, 2017). Muitas indústrias bioquímico-farmacêuticas pesquisam e aplicam a TMR em vários processos produtivos como, por ex., Novartis Pharma, GlaxoSmith Kline, Johnson & Johnson, Lonza, Bayer e Eli Lilly. Várias outras aplicações são feitas no setor químico por empresas como BASF, Dow, Clariant, SK-Chemicals, Ampac, Phoenix, DSM e Alfa Laval (MITIC; GERNAEY, 2015).

6.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD)

Este trabalho teve como objetivo estudar a síntese de derivados da 2,4-tiazolidinadiona (TZD) em processo batelada e transpor a síntese para o processo em fluxo em microrreator. Foram estudadas as reações da TZD com os aldeídos arílicos benzaldeído e p-hidroxibenzaldeído e foram testados vários solventes (metanol, etanol, n-propanol e outros) e vários catalisadores (piperidina, pirrolidina, trietilamina, dietilamina, di-n-btilamia, entre outros).

A reação mais empregada para a síntese de derivados da TZD é a condensação de Knoevenagel (PRATAP *et. al*, 2011), na qual um composto carbonílico e um grupo metileno ativado, reagem formando um aduto e a seguir uma segunda etapa ocorre a eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação da ligação C=C (CUNHA; SANTANA, 2012).

Os derivados da TZD, ou glitazonas, apresentam atividade biológica, uma vez que a TZD afeta genes e a indução destes genes apresentam diferentes atividades, por isso houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la para síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes (MOHANTY *et al.*, 2015), dentre elas o tratamento de doenças inflamatórias, assim como no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e também como agente antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV (MISHRA *et al.*, 2015). Informações obtidas na base de dados THONSON REUTERS IntegritySM em 21/07/2017, associam a TZD ao tratamento de Alzheimer, aterosclerose, câncer de bexiga, diabetes, doença de Crohn, colite ulcerativa e obesidade.

O esquema da reação da TZD com aldeídos arílicos está mostrado na Figura 34.

Figura 34 – Esquema da reação do benzaldeído (D) com TZD (E) gerando o derivado da TZD (DTZD)

A maior parte dos estudos para criação de fármacos a partir da TZD estão relacionados ao tratamento da diabetes, porém algumas moléculas apresentaram alta toxicidade e não chegaram a ser comercializadas. Entre 1997 e 1999 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a comercialização de 3 glitazonas, a troglitazona (REZULIN®), rosiglitazona (AVANDIA®) e pioglitazona (ACTOS®). Contudo foi constatado posteriormente que a troglitazona e rosiglitazona provocaram alguns efeitos adversos como insuficiência cardíaca, necrose hepática, anemia, entre outros. Por esses motivos, em 2000 elas foram descontinuadas e retiradas do mercado. Entretanto novos estudos foram feitos para a rosiglitazona e em 2014 ela voltou a ser comercializada em alguns países, incluindo os Estados Unidos (LUO et al., 2010; MALIK; PRASAD, 2012; RANČIĆ et al., 2013; ROY et al., 2013; LEE et al., 2017). Mais recentemente foi desenvolvida na Korea a lobeglitazona (DUVIE®) que também vem apresentando bons resultados no tratamento de diabetes tipo 2 (LEE et al., 2017).

O nosso grupo de pesquisa concluiu, até o momento, os trabalhos de mestrado envolvendo a reação da TZD com benzaldeído (**ANEXO 20**), p-hidroxibenzaldeído (**ANEXO 21**) e p-metóxi-benzaldeído (**ANEXO 22**) e sua transposição do processo batelada para o processo em fluxo em microrreator.

Para comparar os processos batelada e em fluxo criamos o parâmetro, n , número de microrreatores com vazão molar, $\dot{m}_{MR}$, para que tenham a mesma vazão média de uma batelada, $\dot{m}_B$. A definição de n é dada por:

$$n = \frac{\dot{m}_B}{\dot{m}_{MR}} \quad (57)$$

onde $\dot{m}_B$ e $\dot{m}_{MR}$ são calculados pelas eqs. (58) e (59):

$$\dot{m}_B = \frac{C_f V_B}{t_B} \quad (58)$$

$$\dot{m}_{MR} = F C_{out} \quad (59)$$

onde C_f = concentração molar do produto no final da batelada (mol/L); V_B = volume do reator batelada (L); t_B = tempo de uma batelada (s); F = vazão volumétrica no processo em fluxo (L/s); C_{out} = concentração molar do produto na saída do microrreator (mol/L). Para se poder comparar os dois processos também é necessário que haja equivalência entre o tempo de

reação no processo batelada (t_B) com o tempo de permanência do fluido escoando pelo microrreator, o qual pode ser o tempo espacial $\tau = V_{MR}/F$, onde V_{MR} = volume do microrreator, ou o tempo médio de residência no microrreator, t_m , que é calculado a partir da distribuição dos tempos de residência do fluido escoando no microrreator (LEVENSPIEL, 1999). Se o escoamento no microrreator for pistonado, sem dispersão axial, o tempo espacial será igual ao tempo médio de residência, $\tau = t_m$, e, assim, a comparação entre os dois processos será possível. A dispersão axial no microrreator é usualmente descrita pelo modelo de tanques agitados ideais em série ou pelo modelo de dispersão (FOGLER, 2016). O primeiro assume que o escoamento pode ser descrito pelo número de tanques agitados ideais em série, N_t ; para $N_t > 5$ a dispersão axial é pequena e para $N_t > 50$ o escoamento é pistonado, sem dispersão axial. O modelo de dispersão assume que haja alguma dispersão axial em um escoamento pistonado e é descrito pelo número adimensional de *Peclet*, eq. (60):

$$Pe = \frac{uL}{D} \quad (60)$$

onde u = velocidade média de escoamento (m/s); D = coeficiente de dispersão axial (m²/s); L = comprimento do microcanal (m).

O escoamento no microrreator é laminar e, assim, D pode ser estimado pela eq. (61):

$$D = D_{AB} + \frac{u^2 d_h^2}{192 D_{AB}} \quad (61)$$

onde D_{AB} = difusividade do soluto no solvente (m²/s); d_h = diâmetro hidráulico do microcanal (m). Para $Pe > 10$ o escoamento tem pouca dispersão e há uma correlação entre os 2 modelos, $N_t = Pe/2$; para $Pe > 100$ o escoamento é pistonado. O microrreator tem curvas de 90 e 180° e elas promovem mistura radial e, conseqüentemente, escoamento pistonado, que é caracterizado pelo número adimensional de *Dean*, De , definido pela eq. (62):

$$De = \frac{u d_h}{\nu} \left(\frac{d_h}{2R} \right)^{0.5} = Re \left(\frac{d_h}{2R} \right)^{0.5} \quad (62)$$

onde ν = viscosidade dinâmica do solvente (m²/s); R = raio de curvatura do capilar (m); $Re = u d_h / \nu$ = número de Reynolds. Para $De > 10$ a mistura radial nas curvas é significativa favorecendo o escoamento pistonado.

Na Tabela 14 estão mostradas as características do escoamento no microrreator.

Tabela 14 – Comparação das principais características dos canais de mistura e de reação ($F = 0,1$ a $1,0$ mL/min).Solvente: etanol. $T = 78^\circ\text{C}$ (PINHEIRO et al., 2018 – ANEXO 23).

	$V \times 10^6$ (L)	$A_c \times 10^6$ (m ²)	$d_h \times 10^6$ (m)	L (m)	$u \times 10^3$ (m s ⁻¹)	Re	$D \times 10^5$ (m ² s ⁻¹)	Pe	De
^a Mixing channel	106	0.200	285	0.536	8.33 – 83.3	3.9 – 39	1.12 – 112	400 – 40	3.0 – 30
^b Reaction channel	894	0.485	595	1.844	3.4 – 34.4	3.4 – 34.4	0.83 – 83.0	764 – 76.4	4.2 – 42

^a Mixing channel: dimensões 1240 x 161 μm , raio de curvatura dos capilares 244 μm , número de curvas de 180° 32; ^b Reaction channel: dimensões 1240 x 391 μm , raio de curvatura dos capilares 198 μm , número de curvas de 180° 78; V = volume; A_c = área da secção reta; d_h = diâmetro hidráulico; L = comprimento do microcanal; u = velocidade média do escoamento; Re = número de Reynolds (Eq. 62); D = coeficiente de dispersão axial (Eq. 61); Pe = número de Peclet (Eq. 60); De = número de Dean (Eq. 62). As difusividades da TZD e p-hidroxibenzaldeído em etanol foram estimadas pela correlação de Wilke and Chang (1955) a 78 and 160°C . Visto que as difusividades dos dois reagentes em etanol and *n*-propanol têm valores próximos, a difusividade da TZD em etanol ($D_{AB} = 2,63 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ at 78°C and $8,28 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ at 160°C) foi utilizada para calcular D .

A Tabela 14 mostra que $Re < 2100$, portanto, o escoamento é laminar: $Pe > 40$, indicando que o escoamento é pistonado; $3,0 \leq De \leq 42$, portanto, par altas vazões o escoamento tem mistura radial nas curvas, no entanto, como o microrreator tem 110 curvas, o escoamento será sempre pistonado, o que pode ser comprovado com os ensaios de distribuição de tempos de residência, DTR, mostrados na Figura 35A e com o resultado do ajuste do modelo de tanques agitados ideais em série, que forneceu $N_t = 140$.

Figura 35 – A) Distribuição dos tempos de residência em 2 micorretores capilares em série tendo 1 mL de volume cada um. $T = 25^\circ\text{C}$, $F = 100 \mu\text{L}/\text{min}$. Solvente: etanol. B) Comparação do processo batelada como processo em fluxo no microrreator. T = tempo de reação no processo batelada; τ = tempo médio de residência no microrreator. Y_p = rendimento do produto (PINHEIRO et al., 2018 – ANEXO 23).

A Figura 35B mostra que a 78°C os dois processos apresentam rendimentos próximos, o que era esperado porque a reação é lenta ($t_{1/2} > 10$ min), mas, segundo Roberge et al. (2005), mesmo neste caso o processo em fluxo no microrreator seria vantajoso devido à maior seletividade do produto e controlabilidade do processo. A 160°C o microrreator apresentou rendimentos da ordem de 74% para $\tau = 20$ min, o que é 4 vezes maior do que no processo

batelada para $t = 20$ min. A Tabela 15 mostra o número de microrreatores equivalente ao processo batelada.

Tabela 15 – Número de microrreatores em paralelo (n) com volume total de 2 mL, necessários para atingir a mesma vazão molar média ($1,00 \times 10^{-7}$ mol/s) que uma batelada após 8 h de reação, como função do tempo médio de residência (τ) e temperatura (T). Solvente: E = etanol; P = n-propanol (PINHEIRO et al., 2018 – ANEXO 23).

T (°C)	98		120		140		160	
τ (min)	E	P	E	P	E	P	E	P
2	3,1	2,6	1,4	1,2	0,73	0,63	0,43	0,40
4	2,3	2,6	1,4	1,3	0,73	0,73	0,51	0,47
8	2,4	2,8	1,5	1,4	0,85	0,93	0,70	0,63
12	2,4	2,8	1,5	1,6	0,98	1,2	0,89	0,82
16	2,8	3,1	1,7	1,7	1,2	1,3	1,2	1,0
20	3,0	3,3	2,0	1,9	1,5	1,5	1,4	1,3

A Tabela 15 mostra que a 98°C o número de microrreatores equivalente é próximo de 3, no entanto, a 160°C, pode chegar a 0,4, ou seja, 1 microrreator de 2 mL pode produzir o mesmo que uma batelada, cujo volume é de 60 mL. Assim, constatamos uma redução de volume de 30 vezes, o que comprova a intensificação do processo em fluxo no microrreataor. A Tabela 16 mostra os valores das constantes das taxas das reações de segunda ordem, a energia de ativação, E_a , e os parâmetros termodinâmicos entalpia, $\Delta H^\ddagger$, entropia, $\Delta S^\ddagger$, e energia livre, $\Delta G^\ddagger$, do estado de transição do complexo formado, segundo o modelo de Eyring.

Table 16 - Valores das constantes das taxas de segunda ordem (k), energia de ativação (E_a), entalpia ($\Delta H^\ddagger$), entropia ($\Delta S^\ddagger$) e energia livre do estado de transição do complexo formado ($\Delta G^\ddagger$) da reação da TZD com p-hidroxibenzaldeído em etanol e *n*-propanol em microrreator usando 0,053 M de piperidina como catalisador e concentrações equimolares dos dois reagentes (0,067 M) (PINHEIRO et al., 2018 – ANEXO 23).

T (°C)	$k \times 10^2$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	Etanol				<i>n</i> -Propanol				
		E_a^a (kJ mol ⁻¹)	$\Delta H^\ddagger_{b,b}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S^\ddagger_{b,b}$ (kJ mol ⁻¹ K ⁻¹)	$\Delta G^\ddagger_{c,c}$ (kJ mol ⁻¹)	$k \times 10^2$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	E_a^a (kJ mol ⁻¹)	$\Delta H^\ddagger_{b,b}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S^\ddagger_{b,b}$ (kJ mol ⁻¹ K ⁻¹)	$\Delta G^\ddagger_{c,c}$ (kJ mol ⁻¹)
78	0.381				104	0.140				118
90	0.429				106	0.179				121
98	0.724				108	0.473				122
110	0.676	38.3	35.1	-0.197	111	0.845	54.1	50.9	-0.192	125
120	1.33				113	1.09				127
140	2.25				117	2.65				130
160	4.53				118	3.75				134
78	0.294 ^d									
98						1.02 ^d				

^aValor estimado através do modelo de Arrhenius, ^bValor estimado através do modelo de Eyring, ^cValor estimado através da equação $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$, ^dValores obtidos no processo batelada.

A Tabela 16 mostra que as constantes da taxa para o n-propanol no processo batelada foram cerca de 3 vezes maior do que para o etanol, devido à maior temperatura de ebulição do n-propanol. No microrreator, nas mesmas temperaturas, as taxas no etanol foram maiores do que no n-propanol, enquanto E_a , $\Delta H^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta G^\ddagger$, foram menores, o que comprova que esta reação ocorre em condições mais amenas no etanol.

Os valores de $\Delta H^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta G^\ddagger$ obtidos através do ajuste modelo de Eyring mostram que o valor positivo de $\Delta H^\ddagger$, corresponde à maior energia do estado de transição; o valor negativo de $\Delta S^\ddagger$, significa que o complexo de transição é maior e mais ordenado do que os 2 reagentes. Por outro lado, o valor negativo de ΔS confirma que a reação é bimolecular. O valor positivo de $\Delta G^\ddagger$, mostra que a constante de equilíbrio entre o complexo no estado de transição e os reagentes é muito pequena, comprovando que o estado de transição tem concentração muito baixa. Esta afirmação pode ser constatada através da análise da eq. de van't Hoff:

$$K^\ddagger = \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (63)$$

onde $K^\ddagger$ = constante de equilíbrio do complexo do estado de transição.

7 TRABALHOS EM ANDAMENTO

Atualmente orientamos 4 alunos de pós-graduação e supervisionamos um Pós Doutorado em trabalhos envolvendo a síntese de intermediários da TZD e a síntese de fármacos em processo batelada e em fluxo em microrreatores. O projeto de doutorado intitulado “Síntese da Pioglitazona em batelada e microrreator capilar” está sendo desenvolvido pelo aluno Renan Rodrigues de Oliveira Silva desde 20/02/2018, usufruindo de bolsa Fapesp, no âmbito do auxílio individual a pesquisa financiado pela Fapesp n. 2017/12830-9 intitulado “Síntese da Pioglitazona, Rosiglitazona e Lobeglitazona em fluxo contínuo em microrreatores capilares” em vigência de 01/10/2017 a 30/09/2019. Este projeto, que conta com a colaboração dos Profs. Till Opatz (Johannes Gutenberg-University Mainz, Alemanha), que forneceu as rotas de síntese dos fármacos, e Prof. Hans-Joerg Bart (Technical University of Kaiserslautern, Alemanha), que desenvolverá os processos de purificação dos produtos intermediários por extração líquido-líquido em microextratores. No âmbito deste projeto recebemos de 01/10/2017 a 30/04/2018 o aluno de graduação Christian Adrian Merfels da Johannes Gutenberg-University Mainz, Alemanha, orientado do Prof. Opatz, para realizar os seus ensaios referentes ao seu programa de mestrado e nos auxiliar no

desenvolvimento de metodologias de síntese orgânica (**ANEXO 24**). O doutorando fará um estágio de 1 ano nos laboratórios dos Profs. Opatz e Bart, na Alemanha em 2019, para trazer conhecimentos e técnicas de novas rotas de síntese de fármacos e de purificação in-line com microextratores, dando continuidade ao estágio que já realizou no laboratório do Prof. Bart, em 2016. Os objetivos deste projeto, que dá continuidade ao projeto apresentado no Capítulo 6, são sintetizar, determinar as melhores condições operacionais, determinar a cinética das reações e caracterizar os fármacos Pioglitazona (Actos[®]), Rosiglitazona (Avandia[®]) e Lobeglitazona (Duvie[®]), utilizados comercialmente no tratamento de diabetes tipo 2, em processo batelada e transpor estas reações para o processo em fluxo em microrreatores capilares. Os procedimentos de síntese foram fornecidos pelo Prof. Opatz. As estruturas moleculares da Pioglitazona, Rosiglitazona e Lobeglitazona estão mostradas na Figura 36. Nesta Figura os dois anéis à esquerda são a parte da estrutura que já sintetizamos em nosso grupo de pesquisa através do auxílio Fapesp n. 2014/07757-2, concluído em 28/02/2017 e que corresponde a uma das etapas da síntese dos 3 fármacos. Esta linha de pesquisa resultou até o momento na apresentação e publicação de vários resumos em eventos. Os 3 projetos de mestrado são desenvolvidos no âmbito do auxílio Fapesp n. 2014/07757-2 e tratam da “Otimização da síntese de intermediários de fármacos com reagentes naturais: aplicação à reação da 2,4-tiazolidinadiona com vanilina e isovanilina”, pela aluna Gabriela Consolini”; “Microrreatores na síntese de derivados da 2,4-tiazolidinadiona com aldeídos acrílicos nitrados”, pelo aluno Edson Nascimento dos Santos Junior” e “Síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batela e microrreator capilar”, pelo aluno Marcio José de Aguiar. O Dr. Sylvio Hares Junior desenvolve o trabalho “Desenvolvimento de técnicas analíticas baseadas em TLC para identificação e quantificação dos reagentes intermediários e finais da rota sintética da rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar” (**ANEXO 25**).

Figura 36 – A) Estrutura molecular da Pioglitazona (YASMIN; JAYAPRAKASH, 2017); B) Estrutura molecular da Pioglitazona (YASMIN; JAYAPRAKASH, 2017); C) Estrutura molecular da Lobeglitazona (LEE et al., 2007).

8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os quatro processos de tratamento de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas que estudei até agora são ainda muito promissores, o que foi constatado pelo levantamento da literatura sobre cada um destes processos e apresentados neste texto.

Para a continuidade dos estudos e aplicação da extração líquido-líquido no tratamento de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas, acredito ser muito importante e promissor a remoção e recuperação de fármacos e de outros produtos químicos dos efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas, principalmente os fenóis, em vista da possibilidade do tratamento acoplado à absorção de CO₂ dos gases de combustão de combustíveis fósseis, utilizados na geração de vapor e de energia em indústrias químicas em geral.

A adsorção também é muito promissora na remoção e recuperação de fármacos e demais produtos químicos de indústrias químicas e bioquímico-farmacêuticas, haja vista, particularmente, o enorme problema ambiental decorrente de resíduos de queratina da agroindústria. Novamente, como no caso do tratamento de efluentes fenólicos por extração líquido-líquido, estariam sendo abordados 2 problemas ambientais simultaneamente e sinergicamente.

Acredito que o tratamento enzimático de efluentes perigosos seria a forma mais ecologicamente correta de tratar resíduos, visto que, enzimas importantes como as polifenoloxidades são de origem natural, sustentáveis, baratas e disponíveis.

O processo Fenton apesar de centenário é muito eficiente e barato, gera resíduos com baixa toxicidade e pode ser utilizado como tratamento intermediário de efluentes perigosos e concentrados. Eu continuo atuando no tratamento de efluentes pelo processo Fenton em paralelo à redução da geração de resíduos através da transposição dos processos de síntese em batelada para o processo e fluxo em microrreatores.

Por outro lado, atacando o problema ambiental com vistas a diminuir ou eliminar a geração de resíduos, a intensificação de processos, da qual abordei apenas uma de suas aplicações, a Tecnologia de Microrreatores, permite vislumbrar o futuro da indústria bioquímico-farmacêutica de uma forma inusitada.

As indústrias teriam equipamentos muito menores do que os tradicionais, produzindo com altíssima eficiência, material e energética, em espaços reduzidos, dentre muitas outras vantagens para o meio ambiente. Um projeto interessante que pretendo desenvolver a seguir é o de sintetizar os fármacos e oxidá-los pelo processo Fenton, fazendo desta forma o desenvolvimento de processos completos de síntese e tratamento dos seus resíduos.

Em resumo, o tratamento de efluentes de indústrias bioquímico-farmacêuticas apresenta inúmeras possibilidades a serem exploradas. Eu acredito que as 5 linhas de pesquisa que atuei desde meu ingresso no Departamento de Tecnologia Bioquímico-farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, em 2004, contribuíram com novos conhecimentos que podem ser aplicados na indústria bioquímico-farmacêutica e vou continuar contribuindo para esta grande área de aplicação de engenharia à resolução de problemas ambientais relacionados à área de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASSIAN, K.; KARGARI, A.; KAGHAZCHI, T. Phenol removal from aqueous solutions by a novel industrial solvent. **Chemical Engineering Communications**, v. 202, n. 3, p. 408-413, 2015.
- ADATI, H. K. **Preparação e avaliação das propriedades físico-químicas de membranas de quitosana para uso biomédico e farmacêutico**. 2006. 85 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- ADHAMI, L.; GRIGGS, B.; HIMEBROOK, P.; TACONI, K. Liquid-liquid extraction of butanol from dilute aqueous solutions using soybean-derived biodiesel. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 86, p. 1123-1128, 2009.
- AGUILAR, M.; CORTINA, J. L. **Solvent Extraction and Liquid Membranes – Fundamentals and Applications in New Materials**, 1st Ed., CRC-Press-Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida, USA, 2008, 368p.
- AHMARUZZAMAN, M. Adsorption of phenolic compounds on low-cost adsorbents: a review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 143, p. 48-67, 2008.
- AHMED, M. J. Adsorption of quinolone, tetracycline, and penicillin antibiotics from aqueous solution using activated carbons: review. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 50, p. 1-10, 2017.
- AHMED, M. J.; HAMEED, B. H. Removal of emerging pharmaceutical contaminants by adsorption in a fixedbed column: a review. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 149, p. 257-266, 2018.
- AL-KHALID, T.; EL-NAAS, M. H. (2012): Aerobic biodegradation of phenols: a comprehensive review. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 42, n. 16, p. 1631-1690, 2012.
- ANDRADE, J. R.; OLIVEIRA, M. F.; 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.
- Anonymous, Phenol. **Chemical Week**, v. 164, n. 2, p. 31, 2002.
- ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos Genéricos: Estatísticas e Listas**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>>. Acesso em: 07/06/2017.

- ARDILA, Y. C.; MACHADO, A. B.; PINTO, G. M.; MACIEL FILHO, R.; MACIEL, M. R. W. Liquid-liquid equilibrium in ternary systems present in biodiesel purification from soybean oil and castor oil at (298.2 and 333.2) K. **Journal of Chemical Engineering & Data**, v. 58, p. 605-610, 2013.
- ARMAND, W. J. W.; TEPPER, L. B.; CANTERS, G. W. Interaction between the type-3 copper protein tyrosinase and the substrate analogue p-nitrophenol studied by NMR. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 2, p. 567-575, 2005.
- ASAI, S.; HATANAKA, J.; UEKAWA, Y. Liquid-liquid mass transfer in an agitated vessel with a flat interface. **Journal of Chemical Engineering of Japan**, v. 16, n. 6, p. 463-469, 1983.
- ASTARITA, G. **Mass Transfer With Chemical Reaction**, 1st. Ed., Elsevier Publishing Company, Amsterdam, Netherlands, 1967, 188p.
- ATLOW, S. C.; APARO, L. B.; KLIBANOV, A. M. Dephenolization of industrial wastewaters catalyzed by polyphenol oxidase. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 26, p. 599-603, 1984.
- ATLOW, S. T.; BONADONNA-APARO, L.; KILBANOV, A. M. Dephenolization of industrial wastewater catalyzed by polyphenol oxidase. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 26, p. 599-603, 1984.
- BA, S.; HAROUNE, L. *et al.* Synthesis and characterization of combined cross-linked laccase and tyrosinase aggregates transforming acetaminophen as a model phenolic compound in wastewaters. **Science of the Total Environment**, v. 487, p. 748-755, 2014.
- BA, S.; KUMAR, V. V. Recent developments in the use of tyrosinase and laccase in environmental applications. **Critical Reviews in Biotechnology**, p. 1-14, 2017.
- BABUPONNUSAMI, A.; MUTHUKUMAR, K. A review on fenton and improvements to the fenton process for wastewater treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 2, p. 557-572, 2014.
- BANAT, F. A.; AL-ASHEH, S. Biosorption of phenol by chicken feathers. **Environmental Engineering and Policy**, v. 2, p. 85-90, 2000.
- BANAT, F. A.; AL-ASHEH, S. The use of columns packed with chicken feathers for the removal of phenol from aqueous solutions. **Adsorption Science & Technology**, v. 19, n. 7, p. 553-563, 2001.
- BARNES, N. G.; DOZ, M. B. G.; SÓLIMO, N. Liquid-liquid extraction of oxalic acid from aqueous solutions with tributyl phosphate and a mixed solvent at 303.15 K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 44, p. 430-434, 1999.
- BARNES, N. G.; DOZ, M. B. G.; SÓLIMO, N. Liquid-liquid extraction of trans-aconitic acid from aqueous solutions with tributyl phosphate and a mixed solvent at 303.15 K. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 39, p. 3364-3369, 2000.
- BART, H. J.; PILZ, S. **Industrial scale natural products extraction**, Weinheim: Wiley-VCH, 2011, 316p.
- BAYRAMOGLU, G.; AKBULUT, A.; ARICA, M. Y. Immobilization of tyrosinase on modified diatom biosilica: enzymatic removal of phenolic compounds from aqueous solution. **Journal of Hazardous Materials**, v. 244, p. 528-536, 2013.
- BELL, J. C.; MESSERLY, R. A.; GEE, R.; HARRISON, A.; ROWLEY, R. I.; WILDING, W. V. Ternary liquid-liquid equilibrium of biodiesel compounds for systems consisting of a methyl ester + glycerin + water. **Journal of Chemical Engineering & Data**, v. 58, p. 1001-1004, 2013.

- BENETI, S. C.; PRIAMO, W. L.; LANZA, M.; KUNITA, M. H.; MAZUTTI, M. A.; CARDOZO-FILHO, L.; OLIVEIRA, J. V. Determination of liquid-liquid equilibrium data for biodiesel containing ternary systems using near infrared technique. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 30, n. 1, p. 23-31, 2013.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.
- BILA, D.; MONTALVÃO, A. F.; AZEVEDO, D. A.; DEZOTTI, M. Estrogenic activity removal of 17 β -estradiol by ozonation and identification of by-products. **Chemosphere**, v. 69, p. 736-746, 2007.
- BIZEK, V.; HORACEK, J.; PROCHAZKA, J. Extraction of phenols: distribution of individual phenols between organic solvents and water or aqueous solvents. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 70, p. 341-349, 1992.
- BOLOBAJEV, J.; TRAPIDO, M.; GOI, A. Effect of iron ion on doxycycline photocatalytic and Fenton-based autocatalytic decomposition. **Chemosphere**, v. 153, p. 220-226, 2016.
- BORGHI, A. A.; OLIVEIRA-NASCIMENTO, L.; STEPHANO, M. A.; SOUZA, P. M.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Cytotoxicity of doxycycline effluent generated by the fenton process. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1-5, 2014.
- BORGHI, A. A.; SILVA, M. F.; ARNI, S. A.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Doxycycline degradation by the oxidative Fenton process. **Journal of Chemistry**, v. 2015, p. 1-9, 2015.
- BORGHI, A. A.; PALMA, M. S. A. Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 25-40, 2014.
- BOURAQADI, A. I.; ALBET, J.; KYUCHOUKOV, G.; MOLINIER, J. Model based on reaction in the aqueous phase for liquid-liquid extraction of monocarboxylic acids. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 46, p. 5192-5198, 2007.
- BOXALL, A. B. A. The environmental side effects of medication. **European Molecular Biology Organization Reports**, v. 5, n. 12, p. 1110-1116, 2004.
- BREMS, Y.; LAPKIN, A.; BAEYENS, J. Pollution prevention in the pharmaceutical industry. **International Journal of Sustainable Engineering**, v. 6, n. 4, p. 344-351, 2013.
- BRIGGS, D. K. H.; THOMPSON, G. H. Absorption of carbon dioxide in carbolates. **Journal of Applied Chemistry**, v. 11, p. 464-468, 1961.
- BRIONES, R. M.; LUNA, M. D. G.; SU, C.; LU, M. Factors affecting fenton oxidation of acetaminophen in a fluidized-bed reactor. **Journal of Environmental Engineering**, v. 140, n. 1, p. 77-83, 2014.
- BRITTON, J.; RASTON, C. L. Multi-step continuous-flow system. **Chemical Society Reviews**, v. 46, p. 1250-1271, 2017.
- CALESTINI, E. D. N. **A questão dos créditos de carbono e sua viabilidade econômica ambiental**. Dissertação de Mestrado – FFLCH – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.
- CAO, J.; XIONG, Z.; LAI, B. Effect of initial pH on the tetracycline (TC) removal by zero-valent iron: adsorption, oxidation and reduction. **Chemical Engineering Journal**, v. 343, p. 492-499, 2018.
- CHASIB, K. F. Extraction of phenolic pollutants (phenol and p-chlorophenol) from industrial wastewater. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 58, p. 1549-1564, 2013.

- CHEN, Q. Y.; XIAO, J. B.; CHEN, X. Q.; JIANG, X. Y.; YU, H. Z.; XU, M. The adsorption of phenol, m-cresol and m-catechol on a β -cyclodextrin derivative-grafted chitosan and the removal of phenols from industrial wastewater. **Adsorption Science & Technology**, v. 24, n. 7, p. 547-557, 2006.
- COLOMBIÉ, S.; GAUNAND, A.; LINDET, B. Lysozyme inactivation under mechanical stirring: effect of physical and molecular interfaces. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 28, p. 820-826, 2001.
- CONAMA, BRASIL, Resolução Nº 357/2005 - "Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências." - Data da legislação: 17/03/2005 - Publicação DOU nº 053, de 18/03/2005, págs. 58-63.
- CONAMA, BRASIL, Resolução Nº 430/2011 - "Dispõe sobre condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA." - Data da legislação: 13/05/2011 - Publicação DOU nº 92, de 16/05/2011, pág. 89.
- CONSTABLE, D. J. C.; JIMENEZ-GONZALEZ, C.; HENDERSON, R. K. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. **Organic Process Research & Development**, v. 11, p. 133-137, 2007.
- CONVERTI, A.; DEL BORGHI, A.; GANDOLFI, R.; LODI, A.; MOLINARI, F.; PALAZZI, E. Reactivity and stability of mycelium-bound carboxylesterase of *aspergillus oryzae*. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 77, p. 232-237, 2002.
- CONVERTI, A.; NAKAGAWA, M.; PIGATTO, G.; LODI, A.; POLAKIEWICZ, B.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A. A new kinetic and thermodynamic approach to phenol biosorption by chitosan and keratin. **Environmental Engineering and Management Journal**, v. 14, n. 5, p. 1231-1240, 2015.
- CORREIA, P. F. M. M.; CARVALHO, J. M. R. Salt effects on the recovery of phenol by liquid-liquid extraction with cyanex 923. **Separation Science and Technology**, v. 40, n. 16, p. 3365-3380, 2005.
- CORREIA, P. F. M. M.; FERREIRA, L. M.; REIS, M. T. A.; CARVALHO, J. M. R. A study on the selective recovery of phenol and formaldehyde from phenolic resin plant effluents by liquid-liquid extraction. **Solvent Extraction and Ion Exchange**, v. 25, n. 4, p. 485-501, 2007.
- CUNHA, S.; SANTANA, L. L. B. Condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v. 35, n. 3, p. 642-647, 2012.
- DALLINGER, D.; KAPPE, C. O. Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 7, p. 6-12, 2017.
- DANCKWERTS, P. V. **Gas-Liquid Reactions**, 1nd. Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 1970, 276p.
- DARWEESH, T. M.; AHMED, M. J. Adsorption of ciprofloxacin and norfloxacin from aqueous solution onto granular activated carbon in fixed bed column. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 138, p. 139-145, 2017.
- DECRETO Nº 8.468**, SÃO PAULO, – “Aprova o Regulamento da Lei nº 997, de 31 de maio de 1976, que dispõe sobre a prevenção e o controle da poluição do meio ambiente.” - Data da legislação: 08/09/1976 - Publicação na Casa Civil em 06/09/1976.
- DE MIRANDA, A. S.; GOMES, J. C.; RODRIGUES, M. T.; COSTA, I. C. R.; ALMEIDA, W. P.; LOPES, R. O.; MIRANDA, L. S. M.; COELHO, F.; SOUZA, R. O. M. A. Kinetic resolution of 5H-pyrrolo[1,2-

- a]imidazol-7-ol, 6,7-dihydro under continuous flow conditions: an intermediate for chiral ionic liquid synthesis. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 91, p. 77-80, 2013.
- DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.* Characterization and genotoxicity evaluation of effluente from a pharmacy industry. **Revista Ambiente & Água – An Interdisciplinary journal of Applied Science**, v. 8, n. 2, p. 34-45, 2013.
- DENISOVA, T.R.; GALIMOVA, R.Z.; SHAIKHIEV, I.G.; MAVRIN, G.V. Study of kinetic - thermodynamic aspects of phenol adsorption on natural sorption materials. **Research Journal Of Pharmaceutical Biological And Chemical Sciences**, v. 7, n. 5, p. 1765-1771, 2016.
- DERKS, P. W. J.; KLEINGELD, T.; AKEN, C. V.; HOGENDOORN, J. A.; VERSTEEG, G. F. Kinetics of absorption of carbon dioxide in aqueous piperazine solutions. **Chemical Engineering Science**, v. 61, p. 6837-6854, 2006.
- DESCHAMPS *et al.* Management of effluents and waste from pharmaceutical industry in Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4, p. 727-736, 2012.
- DINÇER, A.; BECERIK, S.; AYDEMİR, T. Immobilization of tyrosinase on chitosan–clay composite beads. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, p. 815-820, 2012.
- DORAISWAMY, L. K.; SHARMA, M. M. **Heterogeneous Reactions: Analysis, Examples, and Reactor Design**, 1st Ed., John Wiley & Sons, New York, USA, 1984.
- DO VALLE, C. E. **Qualidade Ambiental ISO 14000**, 1st Ed., Senac Rio, Rio de Janeiro, Brasil, 2010, 205p.
- DUBININ, M. M.; RADUSHKEVICH, L. V. Equation of the characteristic curve of activated charcoal. **Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR.: Physical Chemistry Section**, v. 55, p. 331-333, 1947.
- DUNN, P.J. The importance of green chemistry in process research and development. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1452–1461, 2012.
- DURSUN, A.; KALAYCI, C. S. Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies on the adsorption of phenol onto chitin. **Journal of Hazardous Materials**, v. B123, p. 151-157, 2005.
- EDWARDS, V. H. In: PERRY, R. H.; GREEN, D. W. **Perry's Chemical Engineers' Handbook**, 8th Ed., New York, USA, McGraw-Hill, p. 14-21, eq. (14-64), 2008.
- EL-SHORA, H. M.; METWALLY, M. Use of tyrosinase from bacillus thuringiensis for the decontamination of water polluted with phenols. **Asian Network for Scientific Information Biotechnology**, v. 7, p. 305-310, 2008.
- ENZMINGER, J. Pharmaceuticals. In: HIGGINS, T. E. **Prevention Pollution Handbook**, 1st Ed., Boca Raton, Florida, USA, CRC, 1995. cap. 22, p. 501-511.
- FACCIO, G.; KRUUS, K.; SALOHEIMO, M. et al. Bacterial tyrosinases and their applications. **Process Biochemistry**, v. 47, p. 1749-1760, 2012.
- FAIRHEAD, M.; THONY-MEYER, L. Bacterial tyrosinases: old enzymes with new relevance to biotechnology. **New Biotechnology**, v. 29, p. 183-191, 2012.
- FANELLI, F.; PARISI, G.; DEGENARO, L.; LUISI, R. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 520-542, 2017.

- FELIPETTO, A. V. M. **Mecanismo de Desenvolvimento Limpo Aplicado a Resíduos Sólidos – Conceito, Planejamento e Oportunidades**. IBAM, 2007.
- FILIPONNI, P.; BAXENDALE, I. R. The generation of a library of bromodomain-containing protein modulators expedited by continuous flow synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2000-2012, 2016.
- FINK, L.; DROR, I.; BERKOWITZ, B. Enrofloxacin oxidative degradation facilities by metal oxide nanoparticles. **Chemosphere**, v. 86, p. 144-149, 2012.
- FOGLER, H. S. **Elements of Chemical Reaction Engineering**, 5nd. Ed., Pearson Education, Inc., Kendallville, Indiana, USA, 2016, 992p.
- FRADE, V. M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Batch and fed-batch degradation of enrofloxacin by the fenton process. **Chemical Engineering & Technology**, v. 40, n. 4, p. 663-669, 2017.
- FRADE, V. M. F.; DIAS, M.; TEIXEIRA, A. C. S.; PALMA, M. S. A. Environmental contamination by fluoroquinolones. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 41-54, 2014.
- FRANK, T. C.; DAHURON, L.; HOLDEN, B. S.; PRINCE, W. D.; SEIBERT, A. F.; WILSON, L. C. **Liquid-Liquid Extraction and Other Liquid-Liquid Operations and Equipment**. In: PERRY, R. H.; GREEN, D. W. **Perry's Chemical Engineers' Handbook**, 8nd. Ed., New York, USA, McGraw-Hill, 2008, p. 15-1 a 15-105.
- FREIRE, R. S.; PELEGRINI, R.; KUBOTA, L. T.; DURAN, N. Novas tendências para o tratamento de resíduos industriais contendo espécies organocloradas. **Química Nova**, v. 23, p. 504-511, 2000.
- FREUNDLICH, H. M. F. Über die adsorption in lösungen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, v. 57A, p. 385-470. 1906.
- GARCIA-MOLINA, F.; MUNOZ, J. L.; GARCIA-RUIZ, P. A.; RODRIGUEZ-LOPEZ, J. N.; GARCIA-CANOVAS, F.; TUDELA, J. A further step in the kinetic characterisation of the tyrosinase enzymatic system. *Journal of Mathematical Chemistry*, v. 41, p. 393-406, 2006.
- GELBAND, H et al. **THE STATE OF THE WORLD'S ANTIBIOTICS 2015**. Washington, Dc: Center For Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015.
- GERVEN, T. V.; STANKIEWICZ, A. Structure, energy, synergy, time - the fundamentals of process intensification. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 5, p. 2465-2474, 2009.
- GHOTLI, R. A.; RAMAN, A. A. A.; IBRAHIM, S.; BAROUTIAN, S. Liquid-liquid mixing in stirred vessels: a review. **Chemical Engineering Communications**, v. 200, n. 5, p. 595-627, 2013.
- GIRELLI, A. M.; MATTEI, E.; MESSINA, A. Phenols removal by immobilized tyrosinase reactor in on-line high performance liquid chromatography. **Analytica Chimica Acta**, v. 580, p. 271-277, 2006.
- GIRI, A. S.; GOLDER, A. K. Ciprofloxacin degradation from aqueous solution by fenton oxidation: reaction kinetics and degradation mechanisms. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 4, p. 6738-6745, 2014.
- GIRI, A. S.; GOLDER, A. K. Decomposition of drug mixture in fenton and photo-fenton processes: comparison to singly treatment, evolution of inorganic ions and toxicity assay. **Chemosphere**, v. 127, p. 254-261, 2015.
- GIRI, A. S.; GOLDER, A. K. Fenton, photo-fenton, H_2O_2 photolysis, and TiO_2 photocatalysis for dipyrone oxidation: drug removal, mineralization, biodegradability, and degradation mechanism. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, p. 1351-1358, 2014.

- GOHARY, F. A. E.; ELELA, S. I. A.; ALY, H. I. Evaluation of biological technologies for wastewater treatment in the pharmaceutical industry. **Water Science Technology**, v. 32, n. 11, p. 13-20, 1995.
- GONZÁLEZ, G. C.; ORTIZ, I. B. R.; LABRADA, K. G.; PANEQUE, M. R.; ARDANZA, A. C.; PAZ, L. N.; HAZA, U. J. J. Improving degradation of paracetamol by integrating gamma radiation and Fenton processes. **Journal of Environmental Science and Health Part A**, v. 51, n. 12, p. 997-1002, 2016.
- GOTHWAL, R.; SHASHIDHAR, T. Occurrence of high levels of fluoroquinolones in aquatic environment due to effluent discharges from bulk drug manufacturers. **Journal of Hazardous Toxic and Radioactive Waste**, v. 21, n. 3, 2016.
- GOVERNO, M.; SANTOS, M. S. F.; ALVES, A.; MADEIRA, L. M. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, p. 844-854, 2017.
- GREMINGER, D. C.; BURNS, G. P.; LYNN, S.; HANSON, D. N.; KING, C. J. Solvent extraction of phenols from water. **Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development**, v. 21, p. 51-54, 1982.
- GROSJEAN, P. R. L.; SAWISTOWSKI, H. Liquid/liquid mass transfer accompanied by instantaneous chemical reaction. **Institution of Chemical Engineers**, v. 58, p. 59-65, 1980.
- GRUNDEMANN, L.; SCHOENITZ, M.; SCHOLL, S. Shorter Time-to-Market with Micro-Conti Processes. **Chemie Ingenieur Technik**, v. 84, n. 5, p. 685-693, 2012.
- GUIBAL, E.; VINCENT, T.; SPINELLI, S. Environmental application of chitosan-supported catalysts: catalytic hollow fibers for the degradation of phenolic derivatives. **Separation Science and Technology**, v. 40, p. 633-657, 2005.
- GUINEA, E.; BRILLAS, E.; CENTELLAS, F.; CANIZARES, P.; RODRIGO, M. A., SÁEZ, C. Oxidation of enrofloxacin with conductive-diamond electrochemical oxidation, ozonation and Fenton oxidation - a comparison. **Water Research**, v. 43, p. 2131-2138, 2009.
- GULMEZ, B.; OZTURK, I.; A. L. P, K.; ARIKAN, O. A. Common anaerobic treatability of pharmaceutical and yeast industry wastewater. **Water Science Technology**, v. 38, n. 4-5, p. 37-44, 1998.
- GUO, H.; KE, T.; GAO, N.; LIU, Y.; CHENG, X. Enhanced degradation of aqueous norfloxacin and enrofloxacin by UV-activated persulfate: Kinetics, pathways and deactivation. **Chemical Engineering Journal**, v. 316, p. 471-480, 2017.
- GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, O. Continuous-flow technology - a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 6688-6728, 2015.
- HALAOULI, S.; RECORD, E.; CASALOT, L. et al. Cloning and characterization of a tyrosinase gene from the white-rot fungus *Pycnoporus sanguineus*, and overproduction of the recombinant protein in *Aspergillus niger*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 70, p. 580-589, 2006.
- HAMPE, M. J. Selection of solvents in liquid/liquid extraction according to physico-chemical aspects. **German Chemical Engineering**, v. 9, p. 251-263, 1986.
- HARSANYI, A.; CONTE, A.; PICHON, L.; RABION, A.; GRENIER, S.; SANDFORD, G. One-step continuous flow synthesis of antifungal WHO essential medicine flucytosine using fluorine. **Organic Process Research & Development**, v. 21, p. 273-276, 2017.

- HASMANN, F. A.; GURPILHARES, D. B.; ROBERTO, I. C.; CONVERTI, A.; PESSOA JR., A. New combined kinetic and thermodynamic approach to model glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and stability. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 40, p. 849-858, 2007.
- HESSEL, V.; KRALISH, D.; KOCKMANN, N.; NOEL, T.; WANG, Q. Novel process windows for enabling, accelerating, and uplifting flow chemistry. **ChemSusChem**, v. 6, p. 746-789, 2013.
- HIGBIE, R. The rate of absorption of a pure gas into a still liquid during short periods of exposure. **Transactions of the American Institute of Chemical Engineers**, v. 31, p. 365-389, 1935.
- HO, Y. S.; MACKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process Biochemistry**, v. 34, p. 451-465, 1999.
- HOMEM, V.; SANTOS, L. Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices - a review. **Journal of Environmental Management**, v. 92, p. 2304-2347, 2011.
- IKEHATA, K.; NAGHASHKAR, N. J.; EL-DIN, M. G. Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation process: a review. **Ozone: Science and Engineering**, v. 28, p. 353-414, 2006.
- JAAFARZADEH, N.; KAKAVANDI, B.; TAKDASTAN, A.; KALANTARY, R. R.; AZIZI, M.; JORFI, S. Powder activated carbon/ Fe_3O_4 hybrid composite as a highly efficient heterogeneous catalyst for Fenton oxidation of tetracycline: degradation mechanism and kinetic. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 5, p. 84718-84728, 2015.
- JAMES, O. O. *et al.* Physico-chemical characteristics of pharmaceutical effluents from Sango industrial area, Nigeria. **Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences**, v. 3, n. 10, 2014.
- JEONG, J.; SONG, W.; COOPER, W. J.; JUNG, J.; GREAVES, J. Degradation of tetracycline antibiotics: mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes. **Chemosphere**, v. 78, p. 533-540, 2010.
- JIANG, C.; JI, Y.; SHI, Y.; CHEN, J.; CAI, T. Sulfate radical-based oxidation of fluoroquinolone antibiotics: kinetics, mechanisms and effects of natural water matrices. **Water Research**, v. 106, p. 507-517, 2016.
- JIANG, X.; GUO, Y.; ZHANG, L.; JIANG, W.; XIE, R. Catalytic degradation of tetracycline hydrochloride by persulfate activated with nano Fe^0 immobilized mesoporous carbon. **Chemical Engineering Journal**, v. 341, p. 392-401, 2018.
- JORNAL DE PLÁSTICOS. Notas Sintéticas. Disponível em: <http://www.jornaldeplasticos.com.br/jpjul03/pag02.html>. Acesso em: 26/6/2018.
- JOZALA, A. F. *et al.* Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, p. 51-63, 2016.
- JUANG, R. S.; JU, C. Y. Equilibrium sorption of copper(II) – ethylenediaminetetraacetic acid chelates onto cross – linked, polyaminated chitosan beads. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 36, p. 5403-5409, 1997.
- KABDASLI, I.; GUREL, M.; TUNAY, O. Pollution prevention and waste treatment in chemical synthesis processes for pharmaceutical industry. **Water Science Technology**, v. 39, n. 10-11, p. 265-271, 1999.
- KAMEDA, E.; LANGONE, M. A. P.; COELHO, M. A. Z. Tyrosinase extract from agaricus bisporus mushroom and its in natura tissue for specific phenol removal. **Environmental Technology**, v. 27, p. 1209-1215, 2006.

- KAMPMANN, M.; BOLL, S.; KOSSUCH, J. et al. Efficient immobilization of mushroom tyrosinase utilizing whole cells from *agaricus bisporus* and its application for degradation of bisphenol A. **Water Research**, v. 57, p. 295-303, 2014.
- KANDA, K.; SATO, T.; ISHII, S.; ENEI, H.; EJIRI, S. Purification and properties of tyrosinase isozymes from gill of *lentinus edodes* fruiting bodies. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 60, p. 1273-1278, 1996. In: HALAOULI, S.; RECORD, E.; CASALOT, L. et al. Cloning and characterization of a tyrosinase gene from the white-rot fungus *pycnoporus sanguineus*, and overproduction of the recombinant protein in *aspergillus niger*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 70, p. 580-589, 2006.
- KAPLAN, S. Review: pharmacological pollution in water. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 43, n. 10, p. 1074-1116, 2013.
- KENTISH, S.E.; STEVENS, G. W. Innovations in separations technology for the recycling and re-use of liquid waste streams. **Chemical Engineering Journal**, v. 84, n. 2, p. 149-159, 2001.
- KESHAV, A.; WASEWAR, K. L.; CHAND, S. Recovery of propionic acid from an aqueous stream by reactive extraction: effect of diluents. **Desalination**, v. 244, p. 12-23, 2009.
- KHETAN, S. K.; COLLINS, T. J. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to green chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2319-2364, 2007.
- KIEZYK, P. R.; MACKAY, D. Waste water treatment by solvent extraction, **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 49, p. 747-752, 1971.
- KIEZYK, P. R.; MACKAY, D. The Screening and selection of solvents for the extraction of phenol from water. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 51, p. 741-745, 1973.
- KISLIK, V. S. **Solvent Extraction: Classical and Novel Approaches**, 1st. Ed., Elsevier B. V., Amsterdam, Netherlands, 2012, 576p.
- KOHL, A. L.; RIESENFELD, F. C. **Gas Purification**, 4th. Ed., Gulf Publishing Company, Houston, USA, 1985, 900p.
- KUMAR, S. M. Degradation and mineralization of organic contaminants by Fenton and photo-Fenton process: review of mechanisms and effects of organic and inorganic additives. **Research Journal of Chemistry and Environment**, v. 15, n. 2, p. 96-112, 2011.
- KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment - a review - part I. **Chemosphere**, v. 75, p. 417-434, 2009.
- KÜMMERER, K.; AL-AHMAD, A.; MERSCH-SUNDERMANN, V. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. **Chemosphere**, v. 40, p. 701-710, 2000.
- LABUS, K.; TUREK, A.; LIESIENE, J.; BRYJAK, J. Efficient *agaricus bisporus* tyrosinase immobilization on cellulose-based carriers. **Biochemical Engineering Journal**, v. 56, p. 232-240, 2011.
- LAGERGREN, S. Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe. **Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar**, v. 24, p. 1-39, 1898.
- LANGMUIR, I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. **Journal of the American Chemical Society**, v. 40, p. 1361-1403, 1918.
- LARSSON, D. G. J. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v. 369, 2013.

- LATEEF, A. The microbiology of a pharmaceutical effluent and its public health implications. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 20, p. 167–171, 2004.
- LAXMINARAYAN, R. **The State of the World's Antibiotics in 2018**. Disponível em: <<https://cddep.org/wp-content/uploads/2018/06/RCP.Edinburgh.June2018.pdf>>. Acesso em: 21/07/2018.
- LEE, H. W.; AHN, J. B.; KANG, S. K.; AHN, S. K.; HA, D. C. Process development and scale-up of PPAR α/γ dual agonist Lobeglitazone sulfate (CKD-501). **Organic Process Research & Development**, v. 11, p. 190–199, 2007.
- LEE, M. J.; LO, Y. C.; LIN, H. M. Liquid-liquid equilibria for mixtures containing water, metanol, fatty acid methyl esters, and glycerol. **Fluid Phase Equilibria**, v. 299, p. 180–190, 2010.
- LEE, Y.; KIM, J. H.; KIM, S. R.; JIN, H. Y.; RHEE, E. J.; CHO, Y. M.; LEE, B. W. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness study patients. **Journal of Korean Medical Science**, n. 4, p. 60–69, 2017.
- LEVENSPIEL, O. **Chemical Reaction Engineering**, 3rd. Ed., John Wiley & Sons, New York, USA, 1999, 530p.
- LEWIS, J. B. The mechanism of mass transfer of solutes across liquid-liquid interface part I: the determination of individual transfer coefficients for binary systems. **Chemical Engineering Science**, v. 3, p. 248–259, 1954.
- LI, H.; DU, Y.; XU, Y. Adsorption and complexation of chitosan wet-end additives in papermaking systems. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 91, n. 4, p. 2642–2648, 2004.
- LI, J. M.; MENG, X. G.; HU, C. W.; DU, J. Adsorption of phenol, p-chlorophenol and p-nitrophenol onto functional chitosan. **Bioresource Technology**, v. 100, p. 1168–1173, 2009.
- LI, X.; WEI, C.; DENG, Z.; LI, M.; LI, C.; FAN, G. Selective solvent extraction of vanadium over iron from a stone coal/black shale acid leach solution by D2EHPA/TBP. **Hydrometallurgy**, v. 105, n. 3–4, p. 359–363, 2011.
- LI, Y.; NIU, J.; WANG, W. Photolysis of enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products. **Chemosphere**, v. 85, p. 892–897, 2011.
- LIAO, M.; ZHAO, Y.; NING, P.; CAO, H.; WEN, H.; ZHANG, Y. Optimal design of solvent blend and its application in coking wastewater treatment process. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, p. 15071–15079, 2014.
- LIDE, D. R. **Handbook of Chemistry and Physics**, 88nd. Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2007, 2640p.
- LIN, S.; JUANG, R. Adsorption of phenol and its derivatives from water using synthetic resins and low-cost natural adsorbents: a review. **Journal of Environmental Management**, v. 90, p. 1336–1349, 2009.
- LIN, S. H.; PAN, C. L.; LEU, H. G. Liquid membrane extraction of 2-chlorophenol from aqueous solution. **Journal of Hazardous Materials**, v. 65, p. 289–304, 1999.
- LINNINGER, A. A.; MALCOLM, A. Pollution Prevention for Batch Pharmaceutical and Specialty Chemical Process. In: KOROVISSI, E.; LINNINGER, A. A. **Batch Processes**, 1nd. Ed. Boca Raton, Florida, USA, Taylor & Francis, 2006. cap. 8, p. 255–301.
- LIU, J.; XIE, J.; REN, Z.; ZHANG, W. Solvent extraction of phenol with cumene from wastewater. **Desalination and Water Treatment**, v. 51, n. 19–21, p. 3826–3831, 2013.

- LO, T. C.; BAIRD, M. H. I.; HANSON, C. **Handbook of Solvent Extraction**, 1nd. Ed., John Wiley & Sons, New York, USA, 1983, 980p.
- LOURES, C. C. A.; ALCÂNTARA, M. A. K.; FILHO, H. J. I.; TEIXEIRA, A. C. S. C.; SILVA, F. T.; PAIVA, T. C. B.; SAMANAMUD, G. R. L. Advanced oxidative degradation processes: fundamentals and applications. **International Review of Chemical Engineering**, v. 5, n. 2, p. 102-120, 2013.
- LUO, Y.; MA, L.; ZHENG, H.; CHEN, L.; LI, R.; HE, C.; YANG, S.; YE, X.; CHEN, Z.; LI, Z.; GAO, Y.; HAN, J.; HE, G.; YANG, L.; WEI Y. Discovery of (Z)-5-(4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, a readily available and orally active glitazone for the treatment of concanavalin A-induced acute liver injury of BALB/c mice. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 1, p. 273-281, 2010.
- MACHADO, A. B.; ARDILA, Y. C.; OLIVEIRA, L. H.; AZNAR, M.; MACIEL, M. R. W. Liquid-liquid equilibrium study in ternary and quaternary systems present in biodiesel production from soybean oil at (298.2 and 333.2) K. **Journal of Chemical Engineering Data**, v. 57, p. 1417-1422, 2012.
- MACHADO, A. B.; ARDILA, Y. C.; OLIVEIRA, L. H.; AZNAR, M.; MACIEL, M. R. W. Liquid-liquid equilibrium study in ternary castor oil biodiesel + ethanol + glycerol and quaternary castor oil biodiesel + ethanol + glycerol + NaOH systems at (298.2 and 333.2) K. **Journal of Chemical Engineering Data**, v. 56, p. 2196-2201, 2011.
- MADOERY, C. CLARIVATE ANALYTICS. **Inovação e Saúde no Brasil**, 2017, São Paulo.
- MALIK, N.; PRASAD, D. N. Synthesis and antimicrobial evaluation of n-substituted-5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. **Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 209-214, 2012.
- MALMARY, G. H.; ALBERT, J.; PUTRANTO, A.; HANINE, H.; MOLINIER, J. Recovery of aconitic and lactic acids from simulated aqueous effluents of the sugar-cane industry through liquid-liquid extraction. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 75, p. 1169-1173, 2000.
- MALMARY, G. H.; FAIZAL, M.; BAKTI, J.; ACHOUR, D.; ALBERT, J.; MOLINIER, J. Recovery of carboxylic acids from dilute aqueous effluents through liquid-liquid extraction. **Afinidad**, v. 51, p. 361-363, 1994.
- MALMARY, G. H.; MONTEIL, F.; MOLINIER, J. R. Recovery of aconitic acid from simulated aqueous effluents of the sugar-cane industry through liquid-liquid extraction. **Bioresource Technology**, v. 52, p. 33-36, 1995.
- MALMARY, G. H.; MOURGUES, J. F.; BAKTI, J.; CONTE, T. S.; ACHOUR, D. Partition coefficients of tartaric and malic acids between dilute solutions and amine extractants dissolved in various diluents. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 38, p. 537-539, 1993.
- MANDITY, I. M.; OTVOS, S. B.; FULOP, F. Strategic application of residence-time control in continuous-flow reactors. **Chemistry Open**, v. 4, p. 212-223, 2015.
- MARATHE, N. P.; SHETTY, S. A.; SHOUCHE, Y. S.; LARSSON, D. G. J. Limited bacterial diversity within a treatment plant receiving antibiotic-containing waste from bulk drug production. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. 1-12, 2016.
- MARIN-ZAMORA, M. E.; ROJAS-MELGAREJO, F.; GARCIA-CANOVAS, F.; GARCIA-RUIZ, P. A. Cinnamic ester of D-sorbitol for immobilization of mushroom tyrosinase. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 80, p. 1356-1364, 2005.

- MARIN-ZAMORA, M. E.; ROJAS-MELGAREJO, F.; GARCIA-CANOVAS, F.; GARCIA-RUIZ, P. A. Direct immobilization of tyrosinase enzyme from natural mushrooms (*Agaricus bisporus*) on D-sorbitol cinnamic ester. **Journal of Biotechnology**, v. 126, p. 295-303, 2006.
- MARINO, S. M.; FOGAL, S.; BISAGLIA, M. et al. Investigation of streptomyces antibioticus tyrosinase reactivity toward chlorophenols. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 505, p. 67-74, 2010.
- MAZUTTI, M. A.; VOLL, F. A. P.; CARDOZO-FILHO, L.; CORAZZA, M. L.; LANZA, M.; PRIAMO, W. L.; OLIVEIRA, J. V. Thermophysical properties of biodiesel and related systems: (liquid + liquid) equilibrium data for soybean biodiesel. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 58, p. 83-94, 2013.
- MEDIR, M.; ARRLOLA, A.; MACKAY, D.; GLRALT, F. Phenol recovery from water effluents with mixed solvents. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 30, p. 157-159, 1985.
- MEDIR, M.; MACKAY, D. Extraction of phenol from water with mixed solvents. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 53, p. 274-277, 1975.
- MESQUITA, F. M. R.; FEITOSA, F. X.; SOMBRA, N. E.; AGUIAR, R. S. S.; SANT'ANA, H. B. Liquid-liquid equilibrium for ternary mixtures of biodiesel (soy-bean or sunflower) + glycerol + ethanol at different temperatures. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 56, p. 4061-4067, 2011.
- METCALF & EDDY. **Wastewater Engineering: Treatment and Resource Recovery**, 5nd. Ed., McGraw-Hill Education, New York, USA, 2014, 2018p.
- MHASKAR, R. D.; SHARMA, M. M. Extraction with reaction in both phases. **Chemical Engineering Science**, v. 30, p. 811-818, 1975.
- MILHOME, M. A. L.; KEUKELEIRE, D.; RIBEIRO, J. P.; NASCIMENTO, R. F.; CARVALHO, T. V.; QUEIROZ, D.C. Removal of phenol and conventional pollutants from aqueous effluent by chitosan and chitin. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2122-2127, 2009.
- MIRZAEI, A.; CHEN, Z.; HAGHIGHAT, F.; YERUSHALMI, L. Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogeneous fenton-type processes - a review. **Chemosphere**, v. 174, p. 665-688, 2017.
- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and evaluation of thiazolidinedione-coumarin adducts as antidiabetic, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Letters in Organic Chemistry**, v. 12, p. 429-445, 2015.
- MITIC, A.; GERNAEY, K. V. Process intensification tools in the small-scale pharmaceutical manufacturing of small molecules. **Chemical Engineering & Technology**, v. 38, n. 10, p. 1699-1712, 2015.
- MIYAGUTI, R. M. **Oxidação enzimática de soluções fenólicas com tirosinase imobilizada em quitosana**. 2011. 11 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- MOHAMMADI, S.; KARGARI, A.; SANAEIPUR, H.; ABBASSIAN, K.; NAJAFI, A.; MOFARRAH, E. Phenol removal from industrial wastewaters: a short review. **Desalination and Water Treatment**, p. 1-20, 2014.
- MOHANTY, S.; REDDY, S. G.; RAMADEVI, B.; KARMAKAR, A. C. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 4037-4049, 2015.

- MUSTAFA, H. M.; EL AMIN, H. M. The enhancement factors for the absorption of carbon dioxide into aqueous solutions of sodium phenoxide. **Journal of King Saud University - Engineering Sciences**, v. 14, n. 2, p. 183-197, 1988.
- NEYENS, E.; BAEYENS, J. A review of classic Fenton's peroxidation as an advanced oxidation technique. **Journal of Hazardous Materials**, v. 98, p. 33-50, 2003.
- NGUYEN, M. L.; JUANG, R. Improved biosorption of phenol using crosslinked chitosan beads after modification with histidine and *saccharomyces cerevisiae*. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 20, p. 614-621, 2015.
- NICOLUCCI, C.; ROSSI, S.; MENALE, C. et al. Biodegradation of bisphenols with immobilized laccase or tyrosinase on polyacrylonitrile beads. **Biodegradation**, v. 22, p. 673-683, 2011.
- NO, H. K.; MEYERS, S. P. Application of chitosan for treatment of wastewaters. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 163, p. 1-28, 2000.
- NORLÉN, L. Stratum corneum keratin structure, function and formation – a comprehensive review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 28, p. 397-425, 2006.
- OGASAWARA, S.; HAYASHI, Y. Multistep continuous-flow synthesis of (-)-oseltamivir. **Synthesis**, v. 49, p. 424-428, 2017.
- OLIVEIRA, T. D.; MARTINI, W. S.; SANTOS, M. D. R.; MATOS, M. A. C.; ROCHA, L. L. Caffeine oxidation in water by fenton and fenton-like processes: effects of inorganic anions and ecotoxicological evaluation on aquatic organisms. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 178-184, 2015.
- OTHMAN, N.; NOAH, N. F. M.; SHU, L. Y.; OOI, Z. Y.; JUSOH, N.; IDROAS, M.; GOTO, M. Easy removing of phenol from wastewater using vegetable oil-based organic solvent in emulsion liquid membrane process. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 25, p. 45-52, 2017.
- OTTOY, M. H.; VARUM, K. M.; CHRISTENSEN, B. E.; ANTHOSEN, M. W.; SMIDSRFD, O. Preparative and analytical size-exclusion chromatography of chitosans. **Carbohydrate Polymers**, v. 31, n. 4, p. 253-261, 1996.
- OTURAN, M. A.; AARON, J. Advanced oxidation processes in water/wastewater treatment: principles and applications. a review. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 44, n. 23, p. 2577-2641, 2014.
- ÖZDEMİR, G.; SEZGIN, Ö. E. Keratin-rhamnolipids and keratin-sodium dodecyl sulphate interactions at the air/water interface. **Colloids and Surfaces Biointerfaces**, v. 52, p. 1-7, 2006.
- PADILHA, A. C. M.; SILAVA, T. N.; SAMPAIO, A. Desafios de adequação à questão ambiental no abate de frangos: o caso da perdigão agroindustrial-unidade industrial de Serafina Corrêa-RS. **Teoria e Evidência Econômica - Passo Fundo**, v. 14, p. 109-125, 2006.
- PALMA, M. S. A.; HARALD, H.; MARIO, Z. et al. A new enzymatic process for the treatment of phenolic pollutants. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 56, p. 653-662, 2013.
- PALMA, M. S. A.; ZILLI, M.; PIGATTO, G.; CONVERTI, A. A new enzymatic process for the treatment of phenolic pollutants. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 56, p. 653-662, 2013.
- PALMA, M. S. A.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A. Batch phenol removal from methyl isobutyl ketone by liquid-liquid extraction with chemical reaction. **Chemical Engineering and Processing**, v. 46, p. 764-768, 2007.

- PALMA, M. S. A.; SHIBATA, C.; PAIVA, J. L.; ZILLI, M.; CONVERTI, A. Batch liquid-liquid extraction of phenol from aqueous solutions. **Chemical Engineering and Technology**, v. 33, p. 39-43, 2010.
- PAÑOS, I.; ACOSTA, N.; HERAS, A. New drug delivery systems based on chitosan. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 5, p. 333-341, 2008.
- PARK, D. J.; CHOI, J. H.; KIM, Y. E.; NAM, S. C.; LEE, K. B.; YOON, Y. Chemical absorption of carbon dioxide using aqueous piperidine derivatives. **Chemical Engineering & Technology**, p. 1-15, 2017.
- PASTORINO, L.; PIOLI, F.; ZILLI, M.; CONVERTI, A.; NICOLINI, C. Lipase-catalyzed degradation of poly(ϵ -caprolactone). **Enzyme and Microbial Technology**, v. 35, p. 321-326, 2004.
- PEREIRA, L. A.; JARDIM, I. C. S. F.; FOSTIER, A. H.; RATH, S. Ocorrência, comportamento e impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários em solos. **Química Nova**, v. 35, n. 1, p. 159-169, 2012.
- PEREIRO, A. B.; ARAÚJO, J. M.; ESPERANÇA, J. M. S. S.; MARRUCHO, I. M.; REBELO, L. P. N. Ionic liquids in separations of azeotropic systems - a review. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 46, p. 2-28, 2012.
- PÉREZ, J. F.; LLANOS, J.; SÁEZ, C.; LÓPEZ, C.; CAÑIZARES, P.; RODRIGO, M. A. Treatment of real effluents from the pharmaceutical industry: a comparison between Fenton oxidation and conductive-diamond electro-oxidation. **Journal of Environmental Management**, v. 195, 216-223, 2017.
- PETER, M. G. Applications and environmental aspects of chitin and chitosan. **Journal of Macromolecular Science: Pore and Applied Chemystre**, v. A 32, n. 4, p. 629-640, 1995.
- PI, Y.; FENG, J.; SONG, M.; SUN, J. Degradation potential of ofloxacin and its resulting transformation products during Fenton oxidation process. **Chinese Science Bulletin**, v. 59, n. 21, p. 2618-2624, 2014.
- PIGATTO, G.; LODI, A.; ALIAKBARIAN, B.; CONVERTI, A.; SILVA, R. M. G.; PALMA, M. S. A. Phenol oxidation by mushroom waste extracts. A kinetic and thermodynamic study. **Bioresource Technology**, v. 143, p. 678-681, 2013.
- PIGATTO, G.; LODI, A.; FINOCCHIO, E.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A. Chitin as biosorbent for phenol removal from aqueous solution: equilibrium and thermodynamic studies. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 70, p. 131-139, 2013.
- PIGATTO, G.; SILVA, R. M. G.; MARIOTTINI, G. L.; OLIVEIRA, V. M.; PALMA, M. S. A.; CONVERTI, A. Genotoxic effect of phenol on the roots of onion allium cepa. **Asian Journal of Ecotoxicology**, v. 8, n. 4, p. 609-615, 2013.
- PIGNATELLO, J. J.; OLIVEROS, E.; MACKAY, A. Advanced oxidation process for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry. **Critical Reviews in Environment Science and Technology**, v. 36, n. 1, p. 1-84, 2006.
- PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; CALVO, P. V. C.; SILVA, M. F.; CONVERTI, A.; PALMA, M. S. A. Microreactor technology as a tool for the synthesis of a glitazone drug intermediate. **Chemical Engineering & Technology**, p. 1-26, 2018.
- PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products. **Organic Process Research and Development**, v. 20, p. 2-25, 2016.

- PORTO, T. S.; PORTO, C. S.; CAVALCANTI, M. T. H.; LIMA FILHO, J. L.; PEREGO, P.; PORTO, A. L. F.; CONVERTI, A.; PESSOA JR., A. Kinetic and thermodynamic investigation on ascorbate oxidase activity and stability of a cucurbita maxima extract. **Biotechnology Progress**, v. 22, p. 1637-1642, 2006.
- POURAN, S. R.; AZIZ, A. R. A.; DAUD, W. M. A. W. Review on the main advances in photo-fenton oxidation system for recalcitrant wastewaters. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 21, p. 53-69, 2015.
- PRATAP, U. R.; JAWALE, D. V.; WAGHMARE, R. A.; LINGAMPALLE, D. L.; MANE, R. A. Synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by Knoevenagel condensation catalyzed by baker's yeast. **New Journal of Chemistry**, v. 35, p. 49-51, 2011.
- PUXTY, G.; ROWLAND, R.; ALLPORT, A.; YANG, Q.; BOWN, M.; BURNS, R.; MAEDER, M.; ATTALLA, M. Carbon dioxide postcombustion capture: a novel screening study of the carbon dioxide absorption performance of 76 amines. **Environmental Science & Technology**, v. 43, n. 16, p. 6427-6433, 2009.
- QUADROS, P. A.; BAPTISTA, C. M. S. G. Effective interfacial area in agitated liquid-liquid continuous reactors. **Chemical Engineering Science**, v. 58, p. 3935-3945, 2003.
- RADJENOVIC, J.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, p. 1365-1377, 2007.
- RAJABINEJAD, H.; BUCIȘCANU, I.; MAIER, S. Practical ways of extracting keratin from keratinous wastes and by-products: a review. **Environmental Engineering and Management Journal**, v. 15, n. 5, p. 1131-1147, 2016.
- RANCIC, M. P.; TRIŠOVIĆ, N. P.; MILČIĆ, M. K.; AJAJ, I. A.; MARINKOVIĆ, A. D. Experimental and theoretical study of substituent effect on ¹³C NMR chemical shifts of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 59-68, 2013.
- RHEE, S. J.; JUNG, M. W.; PAENG, K. J. Evaluation of chitin and chitosan as a sorbent in the preconcentration of phenol and chlorophenols in water. **Analytical Sciences**, v. 14, p. 83-97, 1998.
- RIDGWAY, K.; THORPE, E. E. Use Of Solvent Extraction In Pharmaceutical Manufacturing Processes. In: LO, T. C.; BAIRD, M. H. I.; HANSON, C. **Handbook of Solvent Extraction**, 1nd. Ed., New York, USA, John Wiley, 1983. cap. 19, p. 583-591.
- RINAUDO, M. Chitin and chitosan: properties and applications. **Progress in Polymer Science**, v. 31, p. 603-632, 2006.
- ROBERGE, D. M.; DUCRY, L.; BIELER, N.; CRETTON, P.; ZIMMERMANN, B. Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries?. **Chemical Engineering & Technology**, v. 28, n. 3, p. 318-323, 2005.
- ROELS, J. A. **Energetics and Kinetics in Biotechnology**, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, New York, USA, 1983, 330p.
- ROMANOVSKAYA, I. I.; SHESTERENKO, Y. A.; SEVAST'YANOV, O. V. Elimination of phenol with the use of tyrosinase of fungi. **Journal of Water Chemistry and Technology**, v. 31, n. 2, p. 135-138, 2009.
- ROMERO, L. A. F.; OLIVEIRA, M. B.; BATISTA, F. R. M.; BATISTA, E. A. C.; COUTINHO, J. A. P.; MEIRELLES, A. J. A. Liquid-liquid equilibria for ternary systems containing ethyl esters, ethanol and glycerol at 323.125 and 353.15 K. **Fuel**, v. 94, p. 386-394, 2012.

- ROSATTO, S. R.; FREIRE, R. S.; DURAN, N.; KUBOTA, L. T. Biossensores amperométricos para determinação de compostos fenólicos em amostras de interesse ambiental. *Química Nova*, v. 24, n. 1, p. 77-86, 2001.
- ROSS, T. K.; MUSTAFA, H. M. Absorption of carbon dioxide by sodium phenolic salt solution. **The Chemical Engineering Journal**, v. 5, p. 261-266, 1973.
- ROY, A.; DUMBARE, M. R.; PATIL, T. D.; BHANWASE, A. S.; DESHMUKH, R. D. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of 5-[4-(substituted)benzylidene or benzyl] thiazolidine-2,4-dione with Oral Antihyperglycemic Activity. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 4, p. 1882-1895, 2013.
- RYDBERG, J.; COX, M.; MUSIKAS, C.; CHOPPIN, G. R. **Solvent Extraction Principles and Practice**, 2nd. Ed., Marcel Dekker-Taylor & Francis Group, New York, USA, 2004, 760p.
- SADA, E.; KUMAZAWA, H.; AMANO, T.; KUDO, I.; KONDO, T. Absorption of carbon dioxide in aqueous solutions of sodium phenoxide. **The Chemical Engineering Journal**, v. 13, p. 41-44, 1977.
- SANI, S.; MUHID, M. N. M.; HAMDAN, H. Design, synthesis and activity study of tyrosinase encapsulated silica aerogel (TESA) biosensor for phenol removal in aqueous solution. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 59, p. 7-18, 2011.
- SANTOS, L. V. S.; MEIRELES, A. M.; LANGE, L. C. Degradation of antibiotics norfloxacin by Fenton, UV and UV/H₂O₂. **Journal of Environmental Management**, v. 154, p. 8-12, 2015.
- SEADER, J. D.; HENLEY, E. J.; ROPER, D. K. **Separation Processes Principles – Chemical and Biochemical Operations**, 3rd. Ed., John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, 2011, 848p.
- SEGURA, S.; BELLOTINDOS, L. M.; HUANG, Y.; BRILLAS, E.; LU, M. Fluidized-bed fenton process as alternative wastewater treatment technology - a review. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 67, p. 211-225, 2016.
- SHARMA, M. M.; DANCKWERTS, P. V. Chemical methods of measuring interfacial area and mass transfer coefficients in two-fluid systems. *British Chemical Engineering*, v. 15, n. 4, p. 522-527, 1970.
- SHARMA, M. M. Some novel aspects of multiphase reactions and reactors. **Transactions of the Institution of Chemical Engineers**, v. 71, p. 595-610, 1993.
- SHEHADA, S. A.; CLARK, J. H.; PAGGIOLA, G.; SHERWOOD, J. Tunable solvents: shades of green. **Chemical Engineering and Processing**, v. 99, p. 88-96, 2016.
- SHELDON, R. A. The E factor: fifteen years on. **Green Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 1273-1283, 2007.
- SHESTERENKO, Y. A.; SEVAST'YANOV, O. V.; ROMANOVSKAYA, I. I. Removal of phenols from aqueous solutions using tyrosinase immobilized on polymer carriers and inorganic coagulants. **Journal of Water Chemistry and Technology**, v. 34, n. 2, p. 107-111, 2012.
- SHIBATA, C.; PALMA, M. Recovery of priority pollutants from aqueous solutions through liquid-liquid extraction with simultaneous treatment of acid gases. **Chemical Engineering Transactions**, v. 18, p. 285-290, 2009.
- SHIRAZI, A. G.; ROLANDO, C. Kinetics screening of the N-alkylation of organic superbase using a continuous flow microfluidic device: basicity versus nucleophilicity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 8059-8063, 2012.

- SILVA, J. R. F.; MAZUTTI, M. A.; VOLL, F. A. P.; CARDOZO-FILHO, L.; CORAZZA, M. L.; LANZA, M.; PRIAMO, W. L.; OLIVEIRA, J. V. Thermophysical properties of biodiesel and related systems: (liquid-liquid) equilibrium data for *Jatropha curcas* biodiesel. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 58, p. 467-475, 2013.
- SPINA-CRUZ, M.; MANIERO, M. G.; GUIMARÃES, J. R. Advanced oxidation processes on doxycycline degradation: monitoring of antimicrobial activity and toxicity. **Environmental Science and Pollution Research**, 2018.
- STANKIEWICZ, A.I.; MOULIJN, J.A. Process intensification: transforming chemical engineering. **Chemical Engineering Progress**, v. 96, p. 22-33, 2000.
- STOUTEN, S. C.; NOEL, T.; WANG, Q.; HESSEL, V. A view through novel process windows. **Australian Journal of Chemistry**, v. 66, p. 121-130, 2013.
- STRUSZCZYK, M. H. Chitin and chitosan part I: properties and production. **Polimery**, v. 47, n. 5, p. 316-325, 2002. Chitin and chitosan part II: applications of chitosan. **Polimery**, v. 47, n. 6, p. 396-403, 2002. Chitin and chitosan part III: some aspects of biodegradation and bioactivity. **Polimery**, v. 47, n. 9, p. 619-629, 2002.
- SUN, W. Q.; PAYNE, G. F. Tyrosinase-containing chitosan gels: a combined catalyst and sorbent for selective phenol removal. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 51, p. 79-86, 1996.
- SUZUKI, H.; ARAKI, S.; YAMAMOTO, H. Evaluation of advanced oxidation processes (AOP) using O_3 , UV, and TiO_2 for the degradation of phenol in water. **Journal of Water Process Engineering**, v. 7, p. 54-60, 2015.
- TAHRANI, L.; SOUFI, L.; MEHRI, I.; NAJJARI, A.; HASSAN, A.; LOCO, J. V.; REYNS, T.; CHERIF, A.; MANSOUR, H. B. Isolation and characterization of antibiotic-resistant bacteria from pharmaceutical industrial wastewaters. **Microbial Pathogenesis**, v. 89, p. 54-61, 2015.
- TAHRANI, L.; MEHRI, I.; REYNS, T.; ANTHONISSEN, R.; VERSCHAEVE, L.; KHALIFA, A. B. H.; LOCO, J. V.; ABDENACEUR, H.; MANSOUR, H. B. UPLC-MS/MS analysis of antibiotics in pharmaceutical effluents in Tunisia: ecotoxicological impact and multi-resistant bacteria dissemination. **Archives of Microbiology**, v. 200, p. 553-565, 2018.
- TAKAHASHI, T.; IMAI, M.; SUZUKI, I. High-potential molecular properties of chitosan and reaction conditions for removing p-quinone from the aqueous phase. **Biochemical Engineering Journal**, v. 25, p. 7-13, 2005.
- TAMURA, A.; SATOH, E.; KASHIWADA, A.; MATSUDA, K.; YAMADA, K. Removal of alkylphenols by the combined use of tyrosinase immobilized on ion-exchange resins and chitosan beads. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 115, p. 137-145, 2010.
- TAPIA, F. *et al.* Bioreactors for high cell density and continuous multi-stage cultivations: options for process intensification in cell culture-based viral vaccine production. **Applied Microbiology & Biotechnology**, v. 100, p. 2121-2132, 2016.
- TEMKIN, M. I.; PYZHEV, V. Kinetics of ammonia synthesis on promoted iron catalysts. **Acta physicochimica U.R.S.S.**, v. 12, p. 327-356, 1940.
- TERAMOTO, H.; TANAKA, H.; WARIISHI, H. Degradation of 4-nitrophenol by the lignin-degrading basidiomycete *Phanerochaete chrysosporium*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 66, n. 3, p. 312-317, 2004.

- THEODORE, L.; WEISS, K. N.; MCKENNA, J. D.; SMITH, L.; SHARP, R. R.; SANTOLERI, J. J.; MCGOWAN, T. F. Waste Management. In: GREEN, D. W.; PERRY, R. H. **Perry's Chemical Engineer's Handbook**, 8nd. Ed. New York, USA, Mc Graw-Hill, 2008, p. 22.1–22.106.
- TOUAIBIA, D.; BENAYADA, B. Removal of mercury (II) from aqueous solution by adsorption on keratin powder prepared from Algerian sheep hooves. **Desalination**, v. 186, p. 75-80, 2005.
- VAN KREVELEN, D.W.; HOFTIJZER, P. J. Gas absorption. IV. Simultaneous absorption and chemical reaction. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique**, v. 67, p. 133-152, 1948. In: LEVENSPIEL, O. **Chemical Reaction Engineering**, 3rd. Ed., New York, John Wiley & Sons, 1999.
- VENKATARAMANI, E. S. Pollution Prevention In The Pharmaceutical Industry. In: FREEMAN, H. M. **Industrial Pollution Prevention Handbook**, 1nd. Ed. New York, USA, McGraw-Hill, 1995, p. 361-394.
- VIANA, D. A.; LIMA, C. A.; NEVES, R. P.; MOTA, C. S.; MOREIRA, K. A.; CAVALCANTI, M. T. H. et al. Production and stability of protease from *Candida guilliermondii*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 162, p. 830-842, 2010.
- WADA, S.; ICHIKAWA, E. L.; TATSUMI, K. Removal of phenols and aromatic amines from wastewater by a combination treatment with tyrosinase and a coagulant. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 45, p. 304-309, 1995.
- WADA, S.; ICHIKAWA, K.; TATSUMI, K. Removal of phenols from wastewater by soluble and immobilized tyrosinase. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 42, p. 854-858, 1993.
- WANG, A.; WANG, X.; WEI, C. Treatment of high-concentration phenolic wastewater by pyridine-coal tar complexation extraction system. **Desalination and Water Treatment**, v. 57, n. 51, p. 24417-24429, 2016.
- WANG, H.; YAO, H.; SUN, P.; PEI, J.; LI, D.; HUANG, C. Oxidation of tetracycline antibiotics induced by Fe (III) ions without light irradiation. **Chemosphere**, v. 119, p. 1255-1261, 2015.
- WANG, J. L.; XU, L. J. Advanced oxidation process for wastewater treatment: formation of hydroxyl radical and application. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 42, p. 251-325, 2012.
- WANG, N.; ZHENG, T.; ZHANG, G.; WANG, P. A review on fenton-like processes for organic wastewater treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 4, p. 762-787, 2016.
- WANG, T.; LIU, F.; GE, K.; FANG, M. Reaction kinetics of carbon dioxide absorption in aqueous solutions of piperazine, N-(2-aminoethyl) ethanolamine and their blends. **Chemical Engineering Journal**, v. 314, p. 123-131, 2017.
- WATTS, P.; WILES, C. Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis. **Journal of Chemical Research**, n. 4, p. 181-193, 2012.
- WEBER, W.; MORRIS, J. Kinetics of adsorption on carbon from solution. **Journal of the Sanitary Engineering Division**, v. 89, p. 31-60, 1963.
- WILDE, M. L.; SCHNEIDER, M.; KÜMMERER, K. Fenton process on single and mixture components of phenothiazine pharmaceuticals: Assessment of intermediaries, fate, and preliminary ecotoxicity. **Science of the Total Environment**, v. 583, p. 36-52, 2017.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. **Green Chemistry**, v. 16, p. 55-62, 2014.
- WILKE, C. R.; CHANG, P. Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions. **American Institute of Chemical Engineers Journal**, p. 264-270, 1955.

- WIRTH, T. **Microreactors in Organic Chemistry Catalysis**, 2nd. Ed., Wiley-VCH, 2013, 478p.
- WOEZIK, B. A. A.; WESTERTERP, K. R. Measurement of interfacial areas with the chemical method for a system with alternating dispersed phases. **Chemical Engineering and Processing**, v. 39, p. 299-314, 2000.
- XU, D. Y.; YANG, Z. Cross-linked tyrosinase aggregates for elimination of phenolic compounds from wastewater. **Chemosphere**, v. 92, p. 391-398, 2013.
- YAKUBU, O. H. Pharmaceutical wastewater effluent - source of contaminants of emerging concern: phytotoxicity of metronidazole to soybean (*Glycine max*). **Toxics**, v. 5, n. 10, p. 1-14, 2017.
- YAN, J. L. Study on the adsorption of phenol by chitosan from aqueous solution. **Chinese Journal of Polymer Science**, v. 24, n. 5, p. 497-502, 2006.
- YAO, X.; ZHANG, Y.; DU, L.; LIU, J.; YAO, J. Review of the applications of microreactors. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 47, p. 519-539, 2015.
- YOMOTA, C.; MIYAZAKI, T.; OKADA, S. Determination of the viscosimetric constants for chitosan and the application of universal calibration procedure in its gel permeation chromatography. **Colloid and Polymer Science**, v. 271, n. 1, p. 76-82, 1993.
- YOKOZEKI, A.; SHIFLETT, M. B.; JUNK, C.P.; GRIECO, L. M.; FOO, T. Physical and chemical absorptions of carbon dioxide in room-temperature ionic liquids. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 112, p. 16654-16663, 2008.
- YUAN, F.; HU, C.; HU, X.; WEI, D.; CHEN, Y.; QU, J. Photodegradation and toxicity changes of antibiotics in UV and UV/H₂O₂ process. **Journal of Hazardous Materials**, v. 185, p. 1256-1263, 2011.
- ZAIDI, K. U.; ALI, A. S.; ALI, S. A. *et al.* Microbial tyrosinases: promising enzymes for pharmaceutical, food bioprocessing, and environmental industry. **Biochemistry Research International**, v. 2014, p. 654-687, 2014.
- ZANOWIAK, P. Pharmaceutical Dosage Forms. In: FRITZ, U. *et al.* **Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry**, 7nd. Ed., Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 2011, v. 25, p. 1-33.
- ZHA, F. F.; FANE, A. G.; FELL, C. J. D. Phenol removal by supported liquid membranes. **Separation Science and Technology**, v. 29, n. 17, p. 2317-2343, 1994.
- ZHANG, S.; HAN, B.; GU, J.; WANG, C.; WANG, P.; MA, Y.; CAO, J.; HE, Z. Fate of antibiotic resistant cultivable heterotrophic bacteria and antibiotic resistance genes in wastewater treatment processes. **Chemosphere**, v. 135, p. 138-145, 2015.
- ZYNEK, K. *et al.* Effect of separation on thermal stability of tyrosinase from agaricus bisporus. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 16, p. 180-189, 2011.

ANEXOS