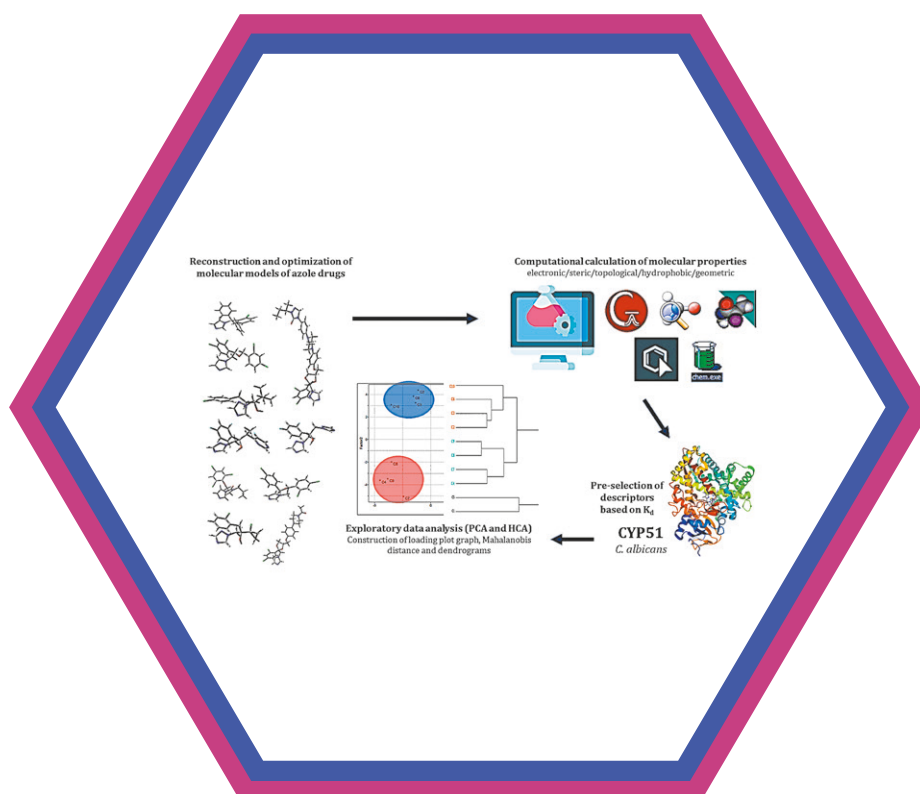


ANAIIS

8º Workshop do Mestrado Profissional
Instituto de Química
Universidade de São Paulo



Application of molecular modelling techniques, computational chemistry and chemometrics methods to assess azole drugs, commercially available and used in the treatment of fungal infections, to identify the relationships between chemical structure and calculated molecular properties.

Neto, W. R. S.; Pasqualoto, K. F. M.; Dos Santos, A. A.

Organização
e apoio:



*Workshop do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica da USP – AMPT
(8.: 2020 : São Paulo)*

Anais : vol. 1

© 2020 Alcindo A. Dos Santos, Henning Ulrich
Editora Edgard Blücher Ltda.

Blucher

Rua Pedroso Alvarenga, 1245, 4º andar
04531-934 – São Paulo – SP – Brasil
Tel 55 11 3078-5366
contato@blucher.com.br
www.blucher.com.br

Segundo Novo Acordo Ortográfico, conforme 5. ed.
do Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa,
Academia Brasileira de Letras, março de 2009.

É proibida a reprodução total ou parcial por quaisquer
meios, sem autorização escrita da Editora.

Todos os direitos reservados pela Editora
Edgard Blücher Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Angélica Ilacqua CRB-8/7057

Workshop do Programa de Mestrado Profissional
Tecnologia em Química e Bioquímica da USP – AMPT
(8.: 2020 : São Paulo)

Anais : vol. 1 [livro eletrônico] / organizado por
Alcindo A. Dos Santos, Henning Ulrich. – São Paulo :
Blucher, 2020.
117p.

Bibliografia
ISBN 978-65-5550-033-2 (impresso)
ISBN 978-65-5550-034-9 (eletrônico)

Open Access

1. Química 2. Bioquímica I. Dos Santos, Alcindo A.
II. Ulrich, Henning

20-4088

CDD 540

Índices para catálogo sistemático:
1. Química

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Reitor: Prof. Dr. Vahan Agopyan

Vice-Reitor: Prof. Dr. Antonio Carlos Hernandez

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Júnior

INSTITUTO DE QUÍMICA

Diretor: Prof. Dr. Paolo Di Mascio

Vice-Diretor: Prof. Dr. Pedro Vitoriano de Oliveira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação: Prof. Dr. Thiago Regis Longo Cesar da Paixão

Vice-Presidente da Comissão de Pós-Graduação: Prof. Dr. Frederico José Gueiros Filho

Presidente da Comissão Coordenadora do Mestrado Profissional: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

Vice-Presidente da Comissão Coordenadora do Mestrado Profissional: Prof. Dr. Henning Ulrich

COMISSÃO EXECUTIVA

Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos (IQ-USP)

Prof. Dr. Henning Ulrich (IQ-USP)

Prof. Dr. Amâncio Jorge Silva Nunes (IRI-USP)

Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri (IQ-USP)

Prof. Dr. Jorge César Masini (IQ-USP)

Prof. Dr. Koiti Araki (IQ-USP)

Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno (IQ-USP)

EQUIPE DE PRODUÇÃO E APOIO

IRI: Laboratório de Análise Internacional ‘Bertha Lutz’ e InnScid

Aimée Hanie Terra Ibrahim (Diretora do núcleo de Eventos – LAI/IRI USP)

Matheus Muzulon (Diretor do núcleo de Divulgação de Conteúdo – LAI/IRI USP)

Bianca Amanda Lopes de Oliveira (Membro do núcleo de Eventos – LAI/IRI USP)

Rúbia Haikal Moreira (Membro do núcleo de Eventos – LAI/IRI USP)

Marina Sujkowski Lima (Membro do núcleo de Eventos – LAI/IRI USP)

CAPA

Fillipe Ferreira Marques Santos (Membro do núcleo de Divulgação de Conteúdo – LAI/IRI USP)

REVISÃO CIENTÍFICA

Prof. Dr. Paulo R. H. Moreno (IQ-USP); Profa. Dra. Denise Petri (IQ-USP); Prof. Dr. Koiti Araki (IQ-USP); Profa. Dr. Telma M. Kaneko (FCF-USP); Dr. Alex Alavarse (Pós-doutorando IQ-USP); Dra. Patricia Di Vita (IQ-USP); Prof. Dr. Atualpa Braga (IQ-USP); Prof. Dr. Edenir Rodrigues (DQ-USCar); Dr. Abel de Oliveira (OGSC Consultoria); Prof. Dr. Omar A. El Seoud (IQ-USP); Profa. Dra. Daisy de Brito Rezende (IQ-USP), Marcio Henrique Zaim (Alchemy – Inovação, Pesquisa e Desenvolvimento).

EMPRESAS PARCEIRAS

3M do Brasil Ltda
Aché Laboratorios Farmaceuticos Ltda
Agilent Technologies Brasil Ltda
Aqualis Indústria & Comércio Ltda
Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A
CH5 Comércio e Serviços Em Análise Instrumental Ltda
Chromatox Laboratórios
Clariant S/A
Clínica Médica Spazio S/C
Compass Minerals América do Sul
Criar Pesquisas e Projetos Laboratoriais Ltda
Diversey Brasil Indústria Química Ltda
Dow Brasil Sudeste Industrial Ltda
Dynatech Industrias Quimicas Ltda
EMS S.A.
ETEC Cidade Tiradentes - Centro Paula Souza
Eurofarma Laboratórios S/A
Farma Service Bioextract Ltda
IFF Essências e Fragrâncias Ltda
Intercientífica Ltda
Kluber Lubrications Lubrificantes Especiais Ltda & Cia
Libbs Farmacêutica
Lorene Importação e Exportação Ltda
Methrom Brasil
Nova Analítica Importação e Exportação Ltda
Petrobras S/A
PMESP - Corpo de Bombeiros
Produquímica Indústria & Comércio S/A
Reichold do Brasil
Rhodia Solvay Group
Siegwerk Brasil Indústria de Tintas Ltda
SM Consultoria em Poliuretanos Ltda
Spice Indústria Química Ltda
United States Farmacopéia Brasil Ltda
Volkswagen do Brasil Industria de Veículos Automotores Ltda
Waterflows Bioquimica do Brasil Ltda
Waters Technologies Do Brasil Ltda

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Professor Dr. Alcindo A. Dos Santos (IQ-USP)

Professor Dr. Alexander Ulrich Henning (IQ-USP) – organizadores

MINI-REVIEW

EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS EM MEDICAMENTOS INALADOS POR VIA ORAL E NASAL

Ângela O. Francisco

Denise F. S. Petri

Paulo R. H. Moreno

RESENHAS

DELINEAMENTO E PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS MONTANDO UM EXERCÍCIO PRÁTICO

Abel de Oliveira

PLÁSTICOS: DOS INDISCUTÍVEIS BENEFÍCIOS ÀS INCONTESTÁVEIS QUESTÕES AMBIENTAIS

Adriano Antonio dos Anjos Neto

Adriele Ribeiro dos Santos

Alcindo A. Dos Santos

Alexandra Bazito Panariello

André Luís Stefanuto

Daniel Serrano Moço Lampiasi

Denise Freitas Siqueira Petri

Roberto Vagner Luiz

Rodolfo Lorençatto

NOTAS TÉCNICAS

ÉSTERES DE AÇUCARES, SUAS PROPRIEDADES E DIFERENCIAIS PARA APLICAÇÕES EM COSMÉTICOS

Mauricio da S. Baptista

Alexandra B. Panariello

SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE REAGENTES QUÍMICOS E CAPACITAÇÃO DE ROTULAGEM DE PRODUTOS QUÍMICOS NO SISTEMA GHS

Clayton da S. Santana

Reinaldo C. Bazito

Renato S. Freire

RESUMOS EXPANDIDOS

CORRELAÇÃO ENTRE MICROSCOPIA CONFOCAL RAMAN E DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS POR DIFRAÇÃO A LASER NA CARACTERIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INALATÓRIOS

Vinícius A. O. Delben

Denise F. S. Petri

ESTUDO DO USO DE PET NA PRODUÇÃO DE POLIURETANOS

Roberto V. Luiz

Frank H. Quina

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE POLÍMEROS NATURAIS MODIFICADOS NO AUMENTO DA CAPACIDADE DE CAMPO DE SOLOS ARENOSOS

Adriano A. A. Neto

Denise F. S. Petri

DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO PARA APLICAÇÃO FOLIAR

Keila C. Marques da Silva

Ana M. Costa Ferreira

AVALIAÇÃO IN SILICO DE FÁRMACOS AZÓLICOS DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS: ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE PROPRIEDADES MOLECULARES

Washington R. S. Neto
Kerly F. M. Pasqualoto
Alcindo A. Dos Santos

RESINA DE RESISTÊNCIA A UMIDADE PARA PAPEL E PAPEL CARTÃO EM CONTATO COM ALIMENTOS COM BAIXOS NÍVEIS DE EPICLORIDRINA E SEUS PRODUTOS DE HIDRÓLISE

Roberta de O. Motta
Koiti Araki

ESTRATÉGIAS PARA DETERMINAÇÃO DE CIANETO EM ÁGUAS POR ANÁLISE EM FLUXO E CROMATOGRAFIA DE ÍONS

Mikhael Kimitoshi Abe
Jorge Cesar Masini
Eduardo Simões

AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS COMO CONSERVANTES EM PRODUTOS COSMÉTICOS

Rosilene Machado
Paulo Roberto H. Moreno

SEGURANÇA QUÍMICA E PREVENÇÃO DE INCÊNDIOS EM INSTITUIÇÕES DE ENSINO E PESQUISA QUE UTILIZAM PRODUTOS QUÍMICOS: UMA PROPOSTA DE NORMATIVA PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

Marcelo Higino A. Silveira
Reinaldo C. Bazito

Prefácio

Esta é a 1ª edição dos “Anais do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica da USP – AMPT”. O Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP) pode ser considerado o berço da pós-graduação em química e bioquímica no Brasil, tendo acolhido pesquisadores de várias partes do mundo, que vieram para o país com a missão de formar as gerações futuras de profissionais dessas áreas em suas várias especialidades. A formação acadêmico-científica sólida, constante e consistente são os frutos da ação estratégica, bem coordenada e que contou com a participação de lideranças científicas visionárias e jovens doutores estrangeiros criativos e motivados. Esta tarefa bastante árdua e desafiadora (quase utópica), considerada a dimensão continental do Brasil e a ainda nascente rede de ensino superior na época, resultou na consolidação de uma sociedade científica numerosa, atuante e muito produtiva e na estruturação dos programas de pós-graduação como conhecemos hoje. Desde então, os mestres e doutores formados no IQ-USP, passaram a compor o quadro de docentes de muitas instituições brasileiras e estrangeiras. Estes docentes, com a melhor formação científica da época, passaram a propagar o papel de formação de novas gerações de químicos e bioquímicos em suas respectivas instituições, que aos poucos foram se tornando cada vez mais numerosas e atuantes em todos os papéis da formação academia de qualidade. Nas últimas 3 décadas, a criação de um grande número de novas universidades públicas resultou na abertura de vários programas de pós-graduação em todo o país. Consequentemente, houve um crescimento exponencial do número de profissionais nas áreas de química e bioquímica, de grande destaque pela qualidade das pesquisas que produzem.

Em consonância com o protagonismo que lhe é próprio, em 2012 o IQ-USP criou o Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica (MPT), com o objetivo de qualificar, especialmente, profissionais vinculados ao setor empresarial/industrial. Como uma das principais características, o novo Programa foi concebido para que profissionais pudessem conciliar suas atividades profissionais concomitantemente ao desenvolvimento dos projetos de pesquisa para as suas respectivas dissertações de mestrado (lato sensu). Dentre outras especificidades do Programa, os projetos-tema das dissertações dos alunos, em geral, são do interesse da própria empresa. Este modelo foi muito bem aceito pelo setor privado. Atualmente, o Programa conta com mais de 40 empresas parceiras, entre multinacionais, empresas de grande e pequeno porte e startups de vários setores. Desde sua criação, 24 alunos foram formados e, atualmente, o Programa conta com 22 matriculados. O nosso Programa é o único do país com este modelo de estruturação. A percepção de que as escolhas de estruturação e atuação têm sido corretas veio com sua segunda avaliação pela CAPES em que alcançou a nota máxima (5,0) para programas exclusivamente de mestrado. A rápida consolidação e sucesso do Programa se deve em parte às características inovadoras e complementares aos tradicionais programas de mestrado e doutorado acadêmicos.

Em função das características próprias dos alunos do Programa e dos outros profissionais envolvidos nesta cadeia de formação, atividades mais alinhadas com o setor produtivo foram criadas. Desde sua fundação, organizamos workshops anuais com foco central em palestras e materiais relacionados aos projetos desenvolvidos pelos alunos. As edições têm sido dinâmicas, pois estamos atentos aos constantes movimentos no setor produtivo, e, ainda, graças à ótima comunicação estabelecida entre os atores envolvidos. Como consequência, decidimos aumentar a

visibilidade das pesquisas desenvolvidas em nosso Programa de Pós-graduação e de nossos Workshops anuais com a criação de um mecanismo perene de divulgação técnico-científica. Assim surgiram os “Anais do MPT”, sendo esta a sua 1ª edição.

Os Anais contam com publicações de várias características, com foco especial nos temas específicos dos projetos sob investigação pelos atuais alunos do Programa. Estas publicações de caráter técnico-científico são do interesse para profissionais dos setores acadêmico e empresarial, além de ser mais uma atividade no processo de formação acadêmica de nossos alunos. Acreditamos que a leitura das publicações-fruto dos projetos em desenvolvimento no Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica do IQ-USP será uma fonte de inspiração e referência para o meio científico e empresarial.

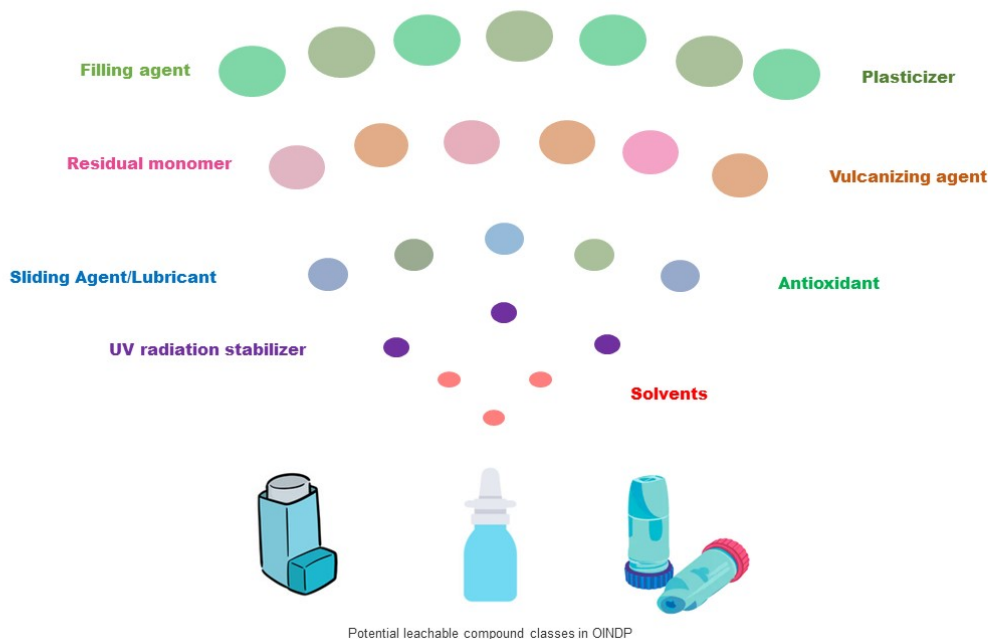
Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos – Coordenador

Prof. Dr. Henning Ulrich – Vice-Coordenador

Organizadores

P.S.: Profs. A. A. Dos Santos e H. Ulrich, agradecem ao Prof. Dr. Paulo Roberto Hrihorowitsch Moreno (IQ-USP), por seus comentários e sugestões sobre o texto.

Graphical Abstract



Leachable compounds from the packing material of orally inhaled and nasal drug products that can be hazardous to the human health.

EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS EM MEDICAMENTOS INALADOS POR VIA ORAL E NASAL

Ângela O. Francisco^{1,2*}, Denise F. S. Petri², Paulo R. H. Moreno^{2*}

¹ – Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., São Paulo - SP

² – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

angela.francisco@ache.com.br/angela.francisco@usp.br

Resumo: Lixiviáveis em produtos para uso inalatório nasal e oral têm sido amplamente avaliados devido à preocupação toxicológica associada à rápida absorção desta via de administração. A principal fonte de lixiviáveis nos medicamentos está relacionada aos aditivos empregados na manufatura das embalagens farmacêuticas. Para os dispositivos inalatórios de uso nasal ou oral, os principais componentes dos materiais de embalagem são polímeros, elastômeros e metais. Alguns compostos conhecidamente associados ao processo de manufatura destes dispositivos são previstos como casos especiais, sendo investigados como extraíveis e lixiviáveis nestes medicamentos. Entre estes compostos estão os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT). Os possíveis contaminantes esperados devido ao contato prolongado entre a formulação e o material de embalagem foram classificados de acordo com a categoria do polímero ou elastômero empregado. Uma visão geral sobre as legislações e guias internacionais que tratam dos medicamentos inalados por via oral e nasal e as legislações nacionais adotadas para os aditivos serão discutidos.

Palavras-chave: embalagens, extraíveis, lixiviáveis, produtos uso nasal, aditivos.

Extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products

Abstract: Leachables in orally inhaled and nasal drug products have been widely evaluated due to the toxicological concern associated with the rapid absorption of this route of administration. The main source of leachables in medicines is related to additives used in the manufacture of pharmaceutical packaging. For inhalation nasal or oral devices, the main components applied in packaging materials are polymers, elastomers, and metals. Some compounds associated with the manufacturing process of these devices are considered as “special cases” by United State Pharmacopeia, once represent high toxicological concern and have being investigated as extractable and leachable in these drugs. Such compounds are polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), *N*-nitrosamines and 2-mercaptobenzothiazole (2-MBT). The possible contaminants expected due to the prolonged contact between the formulation and the packaging material were classified according to the category of the polymer or elastomer used. An overview of regulations and international guidelines dealing with orally inhaled and nasal drug products and the national regulations applied for additives will be discussed.

Keywords: *packaging, extractables, leachables, OINDP, additives.*

Introdução

Medicamentos utilizam um sistema de embalagem para preservar e proteger o produto após sua fabricação, durante sua distribuição, armazenamento e uso. Alguns componentes provenientes do processo de manufatura do material de embalagem podem migrar para o produto farmacêutico, formando uma classe de impurezas conhecidas como lixiviáveis.¹ Quando os medicamentos são administrados a um paciente durante a terapia clínica, o paciente é exposto a estas substâncias lixiviáveis, que podem afetar adversamente a adequação do medicamento ao uso pretendido, incluindo a saúde do usuário, a qualidade do medicamento, sua estabilidade e eficácia.²

Estas substâncias tornam-se mais críticas, dependendo da via de administração, forma farmacêutica e probabilidade de interação com o material de embalagem. Em medicamentos inaláveis orais e nasais a presença destas impurezas apresentam um grau de preocupação elevado, tendo em vista que o fármaco é liberado diretamente para inalação, podendo apresentar ação local ou sistêmica de rápida absorção. Muitos dos medicamentos prescritos por esta via estão associados ao uso crônico, o que expõe o paciente às impurezas por muitos anos. Portanto, a identificação e quantificação destas substâncias são importantes, bem como a especificação dos limites seguros de exposição e estabelecimento de métodos para seu controle em rotinas de qualidade, quando aplicáveis.³

Medicamentos inalados por via nasal e oral, são desenvolvidos para liberar o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) diretamente no trato respiratório ou trato nasal, para tratar uma condição destes locais ou uma doença sistêmica. Exemplos destes medicamentos incluem inaladores de dose calibrada, inaladores de pó seco, soluções/suspensões para nebulização e sprays nasais.⁴ As embalagens utilizadas como dispositivos para esses medicamentos começaram de maneira relativamente simples, como exemplos frascos de vidros com conta-gotas de borracha para os olhos e uso nasal, que foram introduzidas nos anos 1950. Nesse período, houve um crescimento nos sistemas de administração das embalagens com o surgimento dos termoplásticos. Os primeiros termoplásticos em cena envolveram polietileno (e em menor grau poliestireno), dando início à natureza macia e flexível, em substituição aos antigos plásticos termorrígidos.⁵ Dessa maneira, dispositivos de liberação destes medicamentos podem ser compostos de polímeros, elastômeros, metais e outros materiais. Embalagens de poliestireno, polietileno ou polipropileno ainda são

amplamente utilizadas.⁶ Etiquetas, tintas e colas aplicadas em embalagens plásticas, que nestes casos são semipermeáveis também podem ser fontes de extraíveis orgânicos e lixiviáveis.⁴

A identificação dos lixiviáveis presentes numa formulação envolve um estudo de extração forçada, empregando solventes distintos, no material de embalagem. Essas substâncias que migram do material da embalagem para os solventes escolhidos, em condições previamente definidas, são os extraíveis. Os solventes apropriados devem apresentar características semelhantes à formulação do produto em estudo, podendo ser neste caso o medicamento ou o placebo, ou abranger uma ampla faixa de polaridade, pH e força iônica, considerando que esse estudo atenderá mais de uma formulação, onde a mesma embalagem é empregada. Desta forma, considera-se que os extraíveis obtidos serão os lixiviáveis em potencial. Esses compostos são as impurezas do material de embalagem, liberadas durante o prazo de validade dos medicamentos, para a formulação. Alguns desses compostos químicos são adicionados aos recipientes para fornecer propriedades específicas.⁷

Na literatura, encontra-se relatos de reclamações de consumidores sobre alterações na qualidade dos medicamentos devido à presença de contaminantes oriundos de lixiviação. Um desses exemplos de contaminação ocorreu em 2008 numa formulação de paracetamol, a qual foi associada à presença de 2,4,6-tribromoanisol (TBA), que causava um cheiro de mofo no produto e, em alguns casos, náusea no consumidor. O TBA é um produto de decomposição conhecido do 2,4,6-tribromofenol (TBP), um fumigante usado em paletes de transporte e armazenagem de materiais de embalagem.⁸ Outro caso ocorreu em 1998 com o medicamento Eprex®, onde houve aumento da incidência de aplasia pura de glóbulos vermelhos em pacientes com doença renal crônica tratados com epoetinas. Após uma investigação técnica, identificou-se compostos orgânicos lixiviados de rolhas de borracha não revestidas em seringas pré-preenchidas, contendo polissorbato 80, como a causa mais provável do aumento da incidência da doença associada ao Eprex.⁹

Alguns desses trabalhos abordam investigações sobre lixiviação de componentes do material de embalagem farmacêuticas, como por exemplo, a interação entre o medicamento e a embalagem, com ênfase no fenômeno da migração do plastificante ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP), presente em bolsas plásticas de PVC de uso parenteral contendo ciclosporina, um fármaco imunossupressor, e os aspectos toxicológicos inerentes.¹⁰ Outra abordagem foi o estudo de migração e quantificação de vários aditivos em embalagens de polipropileno, co-poliéster e poli-ciclo-olefinas,¹¹ ou a análise da lixiviação do aditivo Irganox 1010, proveniente do polietileno, em medicamento oftálmico.¹²

Em dispositivos para uso nasal, relatos como o da migração de vanilina para o medicamento, derivada do papelão da embalagem secundária, através do recipiente semipermeável de polietileno de baixa densidade para a solução de inalação do medicamento foi abordada. A vanilina está associada com a lignina, que é o principal componente da madeira de onde o papelão é derivado. Ainda considerando estes dispositivos, há relatos de lixiviação de substâncias aromáticas polinucleares (PNA's), provenientes de componentes elastoméricos das válvulas de inaladores de dose calibrada, que contribuiu para o aprofundamento das pesquisas envolvendo materiais e processos de fabricação dessas embalagens.⁴

Diante destes casos históricos de migração de substâncias, alguns compostos conhecidamente associados ao processo de manufatura dos dispositivos inalatórios de uso nasal e oral, são previstos como casos especiais, sendo investigados como extraíveis e lixiviáveis nestes medicamentos. Entre estes compostos temos os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) ou aromáticos polinucleares (PNAs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT).¹³

Tento em vista o papel que a presença de compostos extraíveis ou lixiviáveis tem na qualidade e segurança de um medicamento, o principal objetivo desse artigo é fazer uma revisão sobre as embalagens empregadas em medicamentos inalados por via oral e nasal, compostas geralmente por polímeros e elastômeros, e os possíveis contaminantes que podem ser encontrados pelo contato prolongado com a formulação medicamentosa. Adicionalmente, será feita uma análise comparativa das legislações e guias já existentes sobre este tópico.

Composição das embalagens utilizadas em medicamentos inalados por via oral e nasal (OINDP) e seus aditivos

Até o início dos anos 1970, os produtos farmacêuticos do tipo OINDP, como soluções e pós, eram embalados em vidro. O uso de elastômeros e materiais poliméricos na indústria médica reportam aos primeiros anos das próprias indústrias de borracha e plásticos. A utilidade potencial de elastômeros como componentes de embalagens foi reconhecida logo após a descoberta do processo de vulcanização. As propriedades únicas de borracha processada, incluindo elasticidade, penetrabilidade, resiliência, capacidade de agir como barreira de gás/vapor e compatibilidade química geral foram a força motriz para sua pronta adoção nas aplicações farmacêuticas do início do século 20, principalmente como tampas para frascos de vidro.⁴

As embalagens dos OINPD são planejadas para promover sua liberação diretamente no trato respiratório ou trato nasal, como exemplos temos inaladores de dose calibrada, inaladores de pó seco, soluções/suspensões para nebulização e sprays nasais. Os componentes dos dispositivos de liberação deste tipo de medicamento podem ser polímeros, elastômeros, metais e outros materiais.⁴ Embalagens de poliestireno, polietileno ou polipropileno são amplamente utilizadas.⁶ Etiquetas, tintas e colas aplicadas em embalagens plásticas, que nestes casos são semipermeáveis também podem ser fontes de extraíveis orgânicos e lixiviáveis.⁴

Os principais tipos de plásticos empregados na indústria farmacêutica como material de embalagem são: polietileno (PE) e polipropileno (PP), poli (tereftalato de etileno) (PET), policarbonato, poli (tetrafluoretileno) (PTFE), silicones e borracha (estireno-butadieno) (SBR), monômero de etileno propileno dieno (EPDM), butílica (isobutileno-isopreno).⁴ Alguns aditivos são introduzidos nos polímeros para melhorar as propriedades físicas (mecânicas, térmicas etc.) e químicas da embalagem, sendo eles os antioxidantes, estabilizadores da radiação ultravioleta (UV), plastificantes, estabilizadores térmicos, lubrificantes, foto iniciadores, entre outros. Podem também estar presentes nos materiais como subproduto da síntese, por exemplo oligômeros, contaminantes aditivos, como hidrocarbonetos poliaromáticos ou aromáticos polinucleares e produtos de reação como *N*-nitrosaminas. Todas essas entidades químicas podem migrar dos componentes da embalagem para a formulação do produto.^{4-14,15}

Na tabela 1 encontram-se listados os principais tipos de polímeros empregados nesse tipo de embalagem farmacêutica e a classificação dos aditivos, monômeros e solventes, de acordo com a Farmacopeia Americana (USP) e outras referências.

Tabela 1. Principais polímeros empregados em embalagens farmacêuticas para medicamentos inalados por via oral e nasal e os componentes adicionados na manufatura.^{4-16,17-18, 19}

Polímero	Componentes	USP ⁽¹⁾	CAS	Função
Poliamida	Melamina	-	108-78-1	Retardante de chama
Poliamida 6	Caprolactam	SR ⁽²⁾	105-60-2	Monômero
Policarbonato	Bisfenol A	SR ⁽²⁾	80-05-07	Monômero residual
	Cloreto de Metileno		75-09-2	Solventes
	Tolueno		108-88-3	
	Etilbenzeno		100-41-4	
	Cloro benzeno		108-90-7	
PE/PP/ Elastômero	Chimassorb [®] 944	-	71878-19-8	Estabilizadores de radiação UV
	Hostanox [®] SE	Aditivo Plástico 8	2500-88-1	Antioxidante não fenólico
	Irganox [®] PS 800	Aditivo Plástico 9	123-28-4	
	Irganox [®] OS 802	Aditivo Plástico 10	693-36-7	
PE/PP/EVA	Hostanox [®] 03	Aditivo Plástico 1	32509-66-3	Antioxidantes fenólicos
	Irganox [®] 1330	Aditivo Plástico 3	1709-70-2	
	Irganox [®] 3114	Aditivo Plástico 6	27676-62-6	
	Oleamida	Aditivo Plástico 12	301-02-0	Agente deslizante
	Erucamida	Aditivo Plástico 13	112-84-5	
	BHT	SR ⁽²⁾	128-37-0	Antioxidante
Ácido esteárico	SR ⁽²⁾	57-11-4	Lubrificante	
PE/PP/ EVA/ Elastômero	Irgafos [®] 168	Aditivo Plástico 5	31570-04-4	Antioxidantes fenólicos
Elastômero	Estearato de zinco	-	557-05-01	Auxiliar de processamento
	Carbonato de cálcio	-	471-34-1	Agente de preenchimento
	Óxido de magnésio	-	1309-48-4	Neutralizadores de halogênios
	Enxofre	-	7704-34-9	Agente de vulcanização

(1) Classificação do aditivo segundo a Farmacopeia Americana (USP)

(2) Substância relacionada

Tabela 1. Principais polímeros empregados em embalagens farmacêuticas para medicamentos inalados por via oral e nasal e os componentes adicionados na manufatura (continuação)

Polímero	Componentes	USP ⁽¹⁾	CAS	Função
PE/PP/ EVA/PVC/ Elastômero	Irganox [®] 1076	Aditivo Plástico 4	2082-79-3	Antioxidantes fenólicos
	Irganox [®] 1010	Aditivo Plástico 2	6683-19-8	
Olefinas cíclicas	Tinuvin [®] 622	Aditivo Plástico 11	65447-77-0	Estabilizadores de radiação UV
PVC Plastificado	DEHP	Aditivo Plástico 14	117-81-7	Plastificante
	DBP		84-74-2	
	Óleo de soja epoxidado	Aditivo Plástico 15	8013-07-8	Plastificante e estabilizador
	N,N'-Etileno-bis-estearamida	-	-	
PVC	Óleo de linhaça epoxidado	Aditivo Plástico 16	8016-11-3	Estabilizado
	Mistura de Bis(iso-octil tioglicolato) de di- <i>n</i> -octilestanho e Tris(iso-octil tioglicolato) de mono- <i>n</i> -octilestanho	Aditivo Plástico 18-	26401-97-8 26401-86-5	
	Benzoil estearoilmetano	1-Phenyleicosane-1,3-dione (benzoylstearoylmethane)	58446-52-9	

(1) Classificação do aditivo segundo a Farmacopeia Americana (USP)

(2) Substância relacionada

A interação entre o medicamento e o material plástico pode também promover a perda de ingredientes da formulação devido a sua absorção pela embalagem. Um outro tipo de interação possível, refere-se à situação em que uma substância lixiviada específica e um ingrediente do produto farmacêutico interagem quimicamente, resultando na decomposição do ingrediente e/ou inativação. Tais efeitos secundários incluem lixiviados ácidos ou básicos, cujo acúmulo promove uma alteração de especificação de pH, ou lixiviável que causa a formação de material particulado, e lixiviável cujo acúmulo tem um efeito espectral adverso (por exemplo, descoloração, alta absorvância no UV).²⁰

A maioria dos plásticos também contém impurezas, que podem ser o resultado de monômeros não polimerizados ou resíduos de materiais usados na sua fabricação.²¹⁻²³ Dessa maneira, os constituintes que podem ser encontrados em um material plástico podem ser classificados em 4 categorias: polímero, resíduos associados ao processo de polimerização, aditivos e qualquer substância auxiliar ao processamento (as quais são utilizadas para facilitar qualquer passo do processo).²² Todas essas categorias têm a capacidade de passar dos componentes da embalagem para a formulação do produto e assim, serem consumidas pelo paciente. Desta forma, a identificação das substâncias que possam lixiviar para uma formulação de OINDP ao longo da vida útil do medicamento, a fim de determinar suas identidades e toxicidades, é muito importante para estabelecer

os limites de especificação aceitáveis e criar propostas de monitoramento através de um protocolo para o controle de qualidade.

Casos especiais

Segundo a Farmacopeia Americana, algumas substâncias são obrigatórias de investigação como extraíveis e lixiviáveis nas embalagens de medicamentos inalados por via nasal e oral, devido à alta preocupação toxicológica associada. Estes componentes são conhecidamente empregados no processo de manufatura dos elastômeros, destacando-se os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) ou aromáticos polinucleares (PNAs), associados ao enchimento de negro de fumo. As *N*-nitrosaminas, formadas a partir de certos agentes de cura de enxofre, como tiurans, ditiocarbamatos, e o 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT), um acelerador de vulcanização, usado em certos elastômeros curados com enxofre.¹³

Tabela 2. Compostos alvos obrigatórios investigados como extraíveis e lixiviáveis em OINDP¹³

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs)/Aromáticos polinucleares (PNA's)	<i>N</i> -Nitrosaminas
Naftaleno	<i>N</i> -Nitrosodimetilamina (NDMA)
Acenaftileno	<i>N</i> -Nitrosodietilamina (NDEA)
Acenafteno	<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butilamina (NDBA)
Fluoreno	<i>N</i> -Nitrosomorfolina
Fenantreno	<i>N</i> -Nitrosopiperidina (NPIP)
Antraceno	<i>N</i> -Nitrosopirrolidina (NPyR)
Fluoranteno	
Pireno	
Benzoantraceno	
Criseno	
Benzo (b) fluoranteno	
Benzo (k) fluoranteno	
Benzo (e) pireno	
Benzo (a) pireno	
Indeno (123-cd) pireno	
Dibenzo (ah) antraceno	
Benzo (ghi) perileno	

Fontes de compostos potencialmente lixiviáveis em embalagens de medicamentos OINDP

Lixiviáveis são impurezas do material de embalagem, que irão migrar durante o prazo de validade dos medicamentos para a formulação. A velocidade e extensão dessa migração é determinada pelas propriedades do migrante do polímero, da formulação e pela temperatura. Migrantes passam através de lacunas entre moléculas de polímeros. Assim, a taxa e a extensão da migração dependem do tamanho e forma do migrante e do número de lacunas, que está relacionado com as propriedades do polímero como densidade, cristalinidade e grau de reticulação e ramificação. Importante também é a temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero, que determina a flexibilidade da molécula. Acima desta temperatura as cadeias poliméricas da fase amorfa adquirem mobilidade e podem sofrer mudanças conformacionais. Abaixo da T_g , o polímero está rígido e a chance de o

migrante encontrar um espaço suficientemente grande para passar é limitada. Acima da T_g o polímero assume um estado líquido-viscoso, o que aumenta a chance de migração. Em geral, quanto menor for a T_g do polímero, maior é a taxa de migração. Independentemente da T_g , quanto maior a temperatura, maior a flexibilidade do polímero e maior a taxa de migração.²³⁻²⁴

O contato desses polímeros com a formulação vai depender do tipo de embalagem utilizado. Para medicamentos OINDP, existem dois tipos de sistemas de embalagens mais elaborados, com vários pontos de contato. O primeiro é denominado MDI (*Metered Dose Inhaler*), medidor de dose calibrada, os recipientes são normalmente de alumínio para conter a formulação pressurizada, o que pode causar perda do medicamento através da adsorção no recipiente e catalisar degradação química. Recipientes revestidos na parte interna podem ser usados para substituir os recipientes de alumínio. Revestimentos comuns são polímero epóxi-fenólico, politetrafluoroetileno (PTFE), copolímero de etileno propileno perfluorado (FEP), polímero de perfluoroalcoialcano (PFA) e polietersulfona (PES). O *headspace* do contêiner é preenchido pelo vapor de propulsor, uma válvula é utilizada para medir a dose entregue ao paciente, geralmente composta de material polimérico e componentes elastoméricos para vedar a válvula junto ao recipiente atuador e bocal.⁴⁻²⁵

O segundo é chamado de DPI (*Dry Powder Inhaler*), inalador de pó seco, que pode ter algumas variações para dose única, multidose em reservatório, multidose baseado em blister ou cartucho de uso único, geralmente de um inalador descartável. Para os inaladores de dose única, a dosagem da formulação é pré-estabelecida e embalada em uma cápsula dura. No inalador multidose, um dispositivo de unidades múltiplas contendo uma tira de blister de folha metálica é preenchida com a formulação dosada.²⁵

Embora o DPI possa ser um sistema de embalagem mais complexo do que o MDI, o potencial para problemas de lixiviação é significativamente reduzido. Isso ocorre porque a formulação do medicamento no DPI é, por definição, um pó seco e, portanto, não contém sistemas de solvente, como os propelentes orgânicos e cossolventes na formulação MDI, que podem facilitar a lixiviação.⁴

Os sprays nasais e medicamentos para spray de inalação, são compostos por recipientes e tubos de plástico, com vedações elastoméricas. As formulações destes produtos são tipicamente de base aquosa e, portanto, apresentam um potencial de lixiviação reduzido em comparação com o medicamento MDI à base de solvente orgânico. As soluções e suspensões de inalação também são tipicamente de base aquosa e tipicamente embaladas em recipientes de plástico de dose unitária (por exemplo, polietileno de baixa densidade).⁴

Na tabela 3 estão descritas as fontes potenciais de extraíveis e lixiviáveis para os OINDP's por tipo de embalagem.

Tabela 3. Fontes potenciais de extraíveis e lixiviáveis de OINDP⁴

Fontes potenciais	MDI ⁽¹⁾	DPI ⁽²⁾	Solução inalatória, suspensão, e sprays	Spray nasal
Componentes metálicos (MDI componentes da válvula, recipiente etc.) <ul style="list-style-type: none"> Resíduos de agentes de limpeza e orgânicos de superfície Revestimento interno do recipiente 	X			
Componentes elastoméricos (anéis de vedação, selos etc.) <ul style="list-style-type: none"> Antioxidantes, estabilizadores, plastificantes Monômeros e oligômeros Produtos de reação secundária do processo de cura 	X	X	X	X
Componentes plásticos (componentes da válvula de MDI, bocais, recipientes de plástico) <ul style="list-style-type: none"> Antioxidantes, estabilizadores, plastificantes; Monômeros e oligômeros do material polimérico 	X	X	X	X
Pigmentos Auxiliares de processamento, como produtos químicos aplicados a superfícies de máquinas de processamento/fabricação ou diretamente para os componentes <ul style="list-style-type: none"> Agentes desmoldantes 	X	X	X	X
Lubrificantes Blisters ou cápsulas contendo doses individuais de medicamento <ul style="list-style-type: none"> Aditivos químicos 		X		
Adesivos e colas Rótulos, por exemplo etiquetas de papel em recipientes plásticos em solução para inalação			X	X

(1) Inalador de dose calibrada

(2) Inalador de pó seco

Contexto regulatório

No final dos anos 1980 a indústria e os órgãos reguladores dos OINDP perceberam que os componentes do sistema de suas embalagens poderiam produzir lixiviáveis no medicamento. Ao longo da maior parte da década de 1990, os fabricantes desses medicamentos desenvolveram de forma independente protocolos para detectar, identificar e relatar lixiviáveis e extraíveis, mas não havia uma orientação regulamentar definitiva.²⁶

Somente em 1998 o *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um guia de controle de qualidade para a indústria farmacêutica sobre medicamentos com embalagens MDI e DPI. Este guia fornece recomendações à indústria sobre o desenvolvimento e fabricação de aerossóis de inalação (MDI) e pós para inalação (DPI), de efeito local ou sistêmico. O mesmo está sendo revisado e possui nova versão, a qual ainda não está finalizada.²⁷

Na sequência, o FDA publicou um outro guia sobre os sistemas de embalagens para medicamentos de uso humano.²⁸ Esse documento faz considerações quanto ao tipo de proteção que a embalagem precisa oferecer com base na via de administração, compatibilidade, segurança e performance. Aborda medicamentos de uso inalatório nasal e oral, mas também injetáveis, oftálmicos, tópicos e orais. Para medicamentos com menor probabilidade de interação com o material de embalagem, como por exemplo orais sólidos e líquidos, pode-se considerar como uma referência apropriada, os aditivos indiretos alimentares empregados (Tabela 4), que neste caso são aceitáveis para a avaliação dos componentes do material de embalagem.

Tabela 4. Código de regulamentos federais (CFR) para substâncias permitidas em contato com alimentos²⁸

21 CFR	Descrição
Parte 174	Aditivos alimentares indiretos: Geral
Parte 175	Aditivos alimentares indiretos: adesivos e componentes de revestimentos
Parte 176	Aditivos alimentares indiretos: Componentes de Papel e papelão
Parte 177	Aditivos alimentares indiretos: polímeros
Parte 178	Aditivos alimentares indiretos: adjuvantes, auxiliares de produção e desinfetantes
Parte 180	Aditivos alimentares permitidos em alimentos ou em contato com alimentos em base provisória com estudos adicionais pendentes
Parte 182	Substâncias geralmente reconhecidas como seguras
Parte 186	Substâncias alimentares indiretas afirmadas como geralmente reconhecidas como seguras

No início dos anos 2000 a agência regulatória americana editou a normativa para documentação, fabricação e controle para os sprays nasais e solução/suspensão para inalação de efeito local ou sistêmico. Esta publicação estabelece informações para garantia da qualidade e características de desempenho destes medicamentos. A subseção III.G da normativa é o tópico que descreve as partes que compõem o sistema de embalagem: recipiente, vedação, bomba de atuação e a embalagem protetora, se aplicável, e a descrição dos aspectos importantes da formulação para obtenção de performance satisfatória do dispositivo. Menciona ainda os cuidados na seleção destas embalagens, visando minimizar ou eliminar os lixiviáveis e, quando necessário, controle no medicamento para identidade e concentração de lixiviáveis. Estes precisam ser correlacionados com o perfil de extraíveis obtidos para fins comparativos quanto ao aspecto qualitativo dos compostos e concentração. Os lixiviáveis devem ser monitorados até o prazo final de validade do medicamento. Cuidados de empacotamento como aplicação de uma embalagem protetora, para produtos em recipientes semipermeáveis, visando atenuar condições como entrada de contaminantes, perda de solvente, exposição ao oxigênio, ou lixiviação a partir de rótulos, tintas e componentes adesivos são previstos pela normativa.²⁹

Recentemente, o IPAC-RS (*International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation and Science*), revisou os requisitos para materiais utilizados para fabricação de OINDP.³⁰ Este documento descreve quais certificados de conformidade devem ser apresentados como requisitos para que o material atenda aos padrões reconhecidos como adequados para o uso em aplicação farmacêutica, faz menção sobre a condução do estudo de extração controlada, onde é necessário prever solventes de polaridade variável como isopropanol, hexano ou heptano e água, em pH diferentes, e cita os principais protocolos adotados neste tópico como, PQRI, ELSIE, BPSA e ISO 10993-18. Este documento descreve ainda as principais técnicas analíticas a serem empregadas nos estudos, cromatografia em fase líquida e a gás acoplada à espectrometria de massas. Na cromatografia a gás a investigação de compostos voláteis é realizada por *headspace* e compostos semivoláteis pela técnica de injeção direta, os compostos não-voláteis são avaliados por cromatografia em fase líquida. Para a análise elementar, aplica-se a técnica de Plasma por Acoplamento Indutivo (ICP), quando informações da composição não forem citadas pelo fabricante das embalagens ou forem insuficientes. Inclui também as listas positivas do FDA e uma lista de substâncias de grande preocupação, as quais não devem ser usadas, a menos que justificado.³⁰⁻³¹

Assim como nos Estados Unidos e Europa, o Brasil não possui legislações sobre aditivos permitidos específicos para embalagens farmacêuticas. As resoluções ANVISA que contêm as listas positivas de componentes, e as especificações permitidas destas substâncias que podem entrar em contato direto com alimentos são adotadas, conforme recomendação do FDA. Na sua primeira normativa consta uma lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos. Adicionalmente, foram inclusos os aditivos adicionados aos materiais plásticos para alcançar um efeito técnico no produto final, como por exemplo: antioxidantes, antiestáticos, espumantes, antiespumantes, agentes de cargas, modificadores de impacto, plastificantes, lubrificantes, estabilizantes, protetores UV, conservantes, endurecedores etc. Incluem-se nesta lista as substâncias utilizadas para proporcionar um meio adequado para a polimerização, por exemplo emolientes, agentes tensoativos, reguladores de pH e solventes.³²

Numa segunda legislação, foi considerada uma lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração destas embalagens e equipamentos plásticos, que prevê substâncias destinadas a serem submetidas a reações de polimerização, polímeros naturais ou sintéticos utilizados na fabricação de macromoléculas, substâncias utilizadas para modificar os compostos macromoleculares naturais ou sintéticos já existentes e a especificação da quantidade permitida para cada uma delas.³³ Recentemente foi publicada uma nova normativa que estabelece a lista positiva de aditivos destinados à elaboração de materiais plásticos e revestimentos poliméricos em contato com alimentos.³⁴ Esta legislação revoga a primeira normativa citada.³²

O ICH (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano), possui o guia ICH Q3E, que irá tratar sobre a avaliação, condução dos estudos e controle de extraíveis e lixiviáveis para produtos farmacêuticos e biológicos. Este guia está em processo de desenvolvimento e ainda não foi publicado, a previsão é estar disponível para consulta pública em Janeiro de 2023.³⁵

Em novembro de 2019, a ANVISA tornou-se membro do ICH. Desta forma, a perspectiva para condução dos estudos de Extraíveis e Lixiviáveis no Brasil é a publicação oficial do guia Q3E do ICH. Até o momento, segue-se o preconizado por grupos de trabalho como PQRI³⁶ e a farmacopeia Americana^{13-37,38}.

Conclusões

A interação entre os materiais que compõe a embalagem e a formulação, durante a vida útil do medicamento, pode levar ao aparecimento de impurezas denominadas lixiviáveis. Em medicamentos inaláveis orais e nasais (OINDP) a presença destas impurezas pode levar a grandes riscos para a saúde, uma vez que o medicamento, em conjunto com os lixiviáveis, é liberado diretamente no pulmão, podendo ser absorvido rapidamente tendo uma ação local ou distribuído de forma sistêmica. O tipo de formulação é o principal fator que define a migração de lixiviáveis.

Embora as embalagens do tipo DPI sejam mais complexas do que as para MDI, o potencial para problemas de lixiviação é significativamente reduzido, pois as formulações para DPI são compostas por um pó seco, as quais não empregam solventes, como os propelentes orgânicos e cossolventes utilizados nas formulações do tipo MDI. Os sprays nasais e medicamentos para spray de inalação são tipicamente de base aquosa, como as soluções e suspensões de inalação e, portanto, apresentam um potencial de lixiviação reduzido.

Os principais componentes utilizados na fabricação de embalagens em OINDP são polímeros, elastômeros e metais. Além dos resíduos de materiais da composição polimérica ou elastomérica, podem ser fonte de compostos lixiviáveis os aditivos utilizados para conferir propriedades específicas ou de proteção para o material. Para os elastômeros, e a maioria dos polímeros empregados na fabricação de embalagens para medicamentos OINDP, os principais compostos alvo foram listados com base em compêndios oficiais. Devido sua alta preocupação toxicológica, algumas substâncias, conhecidas empregadas na manufatura dessas embalagens, são tratadas como “casos especiais” na Farmacopeia Americana e devem ser investigadas obrigatoriamente como extraíveis e lixiviáveis, tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), as *N*-nitrosaminas e o 2-mercaptobenzotiazol.

Apenas no final dos anos 1980 que a indústria e os órgãos reguladores perceberam que os componentes do sistema de embalagens para os OINDP poderiam dar origem a lixiviáveis no medicamento. A partir de 1998 o *Food and Drug Administration* (FDA) deu início às publicações para recomendações à indústria sobre o desenvolvimento, fabricação e controle de qualidade de MDI e DPI. Em 1999 o guia sobre os sistemas de embalagens para medicamentos de uso humano foi publicado, e no início dos anos 2000 a mesma agência regulatória americana editou a normativa para documentação, fabricação e controle submetidas aos sprays nasais e solução/suspensão para inalação de efeito local ou sistêmico.

Assim como nos Estados Unidos e Europa, o Brasil não possui legislações específicas sobre aditivos permitidos para embalagens farmacêuticas, onde são utilizadas normas de embalagens alimentícias. As resoluções ANVISA contêm listas positivas de componentes que são permitidos nas embalagens que podem entrar em contato direto com alimentos, seguindo as mesmas recomendações internacionais.

A perspectiva para condução dos estudos de extraíveis e lixiviáveis no Brasil é a publicação oficial do guia do ICH Q3E que está em desenvolvimento, considerando que a ANVISA se tornou membro deste conselho em novembro de 2019. Até o momento, os estudos são conduzidos com base nos guias produzidos por grupos de trabalho como PQRI e a Farmacopeia Americana. Até a publicação do Guia, prevista para 2023, muitos estudos serão conduzidos no Brasil para definir as recomendações das substâncias lixiviáveis a serem pesquisadas nos medicamentos OINDP em

circulação no país, para elaborar uma proposta de inclusão de um capítulo específico na Farmacopeia Brasileira.

Agradecimentos

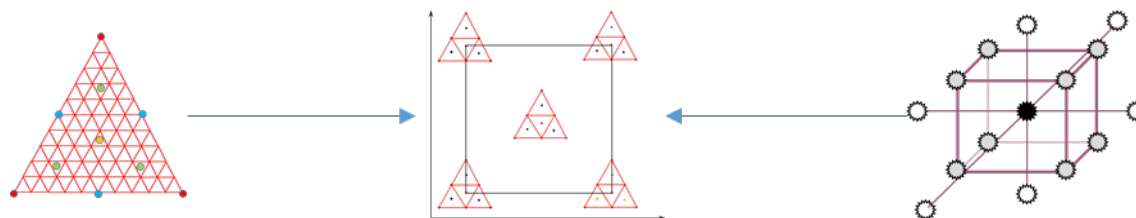
A.O.F agradece a parceria do Aché Laboratórios Farmacêuticos Ltda. para realização do seu Mestrado Profissional.

Referências

1. Jenke, D. et al.; *PDA J Pharm Sci and Tech* **2017**, *71*, 68.
2. Jenke, D. et al.; *PDA J Pharm Sci and Tech* (**2019**), doi:10.5731/pdajpst.2018.009761.
3. Sacha, G. et al.; *Pharm Develop and Tech* (**2010**), doi: 10.3109/10837450903511178.
4. Ball, D. et al.; *Leachables and Extractables Handbook*, 1th ed., Wiley & Sons: New Jersey, **2012**.
5. Dean, D. et al.; *Pharmaceutical Packaging Technologies*, 1th ed., Taylor & Francis: New York, **2000**.
6. Lockhart, H.; Paine, F.; *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products*, 1th ed., Springer Science Business Media Dordrecht: New York, **1996**.
7. Martinez, V. et al.; *BioProc Int* **2017**, *15*, 7.
8. Robinson, D. *Organic Proc Res & Dev* **2010**, *14*, 1073.
9. Boven, K. et al.; *Kidney Int* **2005**, *67*, 2346.
10. Monteiro, M.; Gotardo, M.; *Revista de Ciências Farm Bas e Apl* **2005**, *26*, 9.
11. Pouech, C. et al.; *Anal Bio Chem* **2014**, *406*, 1493.
12. Sigh, G. et al.; *J Pharma and Bio Analys* **2018**, *152*, 197.
13. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-D1C4D166-C281-45AA-893A-F324F3C79190_2_en-US © 2020 USPC, acessado em setembro/2020.
14. Lahimer, M. et al.; *Arabian J Chem* **2017**, *10*, 1938.
15. Li, B. et al.; *J Chromatog Sci* **2015**, *53*, 1026.
16. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-560BA7C5-176D-4976-8AB2-A051582B39C7_7_en-US?highlight=661.1, acessado em novembro/2019.
17. Nouman, M. et al.; *Polymer Deg and Stab* **2017**, *143*, 239.
18. Suhrhoff, T. et al.; *Marin Poll Bull* (**2015**), doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.11.054.
19. Jenke, D. *J Liq Chrom & Rel Tech* **2003**, *26*, 2417.
20. Jenke, D. *J Pharm Sci* **2007**, *10*, 2566.
21. Carrot, M.; Davidson, G.; *Royal Soc of Chem* **1998**, *123*, 1827.
22. Aulton, M.; *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 2th ed., Artmed: Porto Alegre, **2005**.
23. Brydson, J.; *Plastic Materials*, 7th ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, **1995**.
24. Canevarolo, S.; *Ciência dos Polímeros*, 2th ed., Artliber: São Paulo, **2002**.

25. Hou, S. et al.; *Asian J Pharm Sci* **2015**, *10*, 490.
26. Norwood, D. et al.; *Pharma Res* **2008**, *25*, 727.
27. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070573.pdf>, acessado em outubro 2020.
28. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070551.pdf>, acessado em outubro 2020.
29. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070575.pdf>, acessado em outubro 2020.
30. https://ad5a4c28-0460-4e72-b7af-0f1ef44f9e41.filesusr.com/ugd/932589_4ddd4088c47d472c866194b64ddafa82.pdf, acessado em outubro 2020.
31. <https://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table>, acessado em outubro 2020.
32. http://file.abiplast.org.br/download/2017/Res-RDC-17_17marco2008.pdf, acessado em novembro 2019.
33. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-56-de-16-de-novembro-de-2012.pdf/view>, acessado em novembro 2019.
34. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-326-de-3-de-dezembro-de-2019-231272617>, acessado em setembro 2020.
35. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3E_Business_Plan_2020_0710.pdf
36. <https://pqri.org/leachables-and-extractables>, acessado em outubro 2020
37. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-5B829ECA-165E-46C5-A244-3FF958BBC190_2_en-US?highlight=1663© 2019 USPC, acessado em outubro 2019.
38. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-080B9CD2-A445-44A2-A529-2CC7F86BCC64_1_en-US?highlight=1664© 2019 USPC, acessado em outubro 2019.

Graphical Abstract



Experiments are essential to generate human knowledge, which is essential for human life.
The creation of human knowledge is fully achieved if the experiment is well planned.
Optimal learning is achieved with practical experiences.

DELINEAMENTO E PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS MONTANDO UM EXERCÍCIO PRÁTICO*

Abel de Oliveira

OGSC Consultoria, Rua Ministro Godoi, 1186, Perdizes, São Paulo – SP, 05015-001, Brasil

aoliveiraquiet@gmail.com

*Resenha resultante da disciplina MPT6006: Delineamento e Análise Planejada de Experimentos

Resumo:

Delineamento de Experimentos (DdE) é particularmente útil no desenvolvimento planejado e organizado de uma avaliação experimental de algo novo. Na disciplina MPT6006 do Programa de Mestrado Profissional do IQ-USP esta técnica é oferecida de modo a tornar os alunos conhecedores dos conceitos e detalhes do DdE, bem como torná-los aptos no emprego da técnica no planejamento do trabalho experimental envolvido nas dissertações. Como complementação dos aspectos teóricos e conceituais fornecidos, foi construído um esquema experimental hipotético que gera dados que permitam aos alunos, exercitar a aplicação do DdE desde sua montagem até a análise estatística dos resultados obtidos, bem como diferentes cenários de abordagem do DdE, tais como Delineamentos Fatoriais Completo, Fracionados, Superfície de Resposta, Triagem e Misturas. A metodologia prática desenvolvida permite, inclusive, determinar modelos matemáticos para que os participantes possam experimentar diferentes propostas de modelagem e tipos de fatores tanto numéricos como não numéricos.

Palavras-chave: análise estatística, delineamento de experimentos, desenho de experimentos, planejamento experimental, DoE, DdE, Quimiometria

EXPERIMENTAL DESIGN AND PLANNING, SETTING A PRACTICAL EXERCISE

Abstract:

Design of Experiments (DoE) is particularly useful in the planned and organized development of an experimental evaluation of something new. In the MPT6006 class of the Professional MSc Program of IQ-USP this technique is offered in order to make the program's students aware of the concepts

and details of the DoE, as well as making them able to use the technique in planning the experimental work involved in their dissertation development. As a compliment to the theoretical and conceptual aspects provided, a hypothetical experimental scheme was created that generates data that allows the students to exercise the application of the DoE from the assembly to the statistical analysis of the results obtained, as well as different scenarios of approach to the DoE, such as Full Factorial Designs, Fractionated, Response Surface, Screening and Mixtures. The practical methodology developed allows to determine mathematical models so that the participants can experiment with different modeling proposals and types of factors, either numerical or non-numerical effects.

Keywords: statistical analysis, design of experiments, design of experiments, experimental planning, DoE, DdE, Chemometrics

INTRODUÇÃO

Delineamento de Experimentos (DdE) é uma técnica de planejamento de experimentos estatisticamente arquitetados, para que seja viável uma análise estatística subsequente ao planejamento e à realização dos ensaios, de modo que seja feita a quantidade indispensável de experimentos. Entende-se por indispensável, o número de experimentos que não sejam faltantes ou em excesso para que as conclusões do estudo em caso, sejam válidas e devidamente arranjadas para que o espaço experimental em consideração esteja uniforme e simétrico em relação à distribuição dos resultados dos experimentos concebidos. É extremamente aplicável no desenvolvimento de um conhecimento, investigação ou pesquisa de um evento novo ou pouco conhecido. Permite o planejamento experimental em uma ou mais etapas proporcionando no final do estudo uma visão organizada, simples, abrangente, progressiva e cíclica na busca de um conhecimento científico. Possibilita a formulação de um modelo de como se comporta o objeto de estudo. O DdE está fundamentado no método científico, o qual é baseado em várias observações de um evento experimental, visando a criação de um modelo que possibilite a expansão do conhecimento adquirido e que permita a previsão de novas situações experimentais. Uma das consequências naturais é a otimização do processo, seja buscando um Máximo ou Mínimo de uma ou mais respostas derivadas do estudo experimental. Tem sido muito utilizado em ciência aplicada e acadêmica com o objetivo de melhoria de processos em uma ampla escala de aplicações e campos de estudo de desenvolvimento.

Breve histórico do DdE

George Box, no final da década de 30 do século XX, foi um dos mais produtivos construtores do DdE¹. Até o advento dos computadores eletrônicos, um dos maiores obstáculos ao uso amplo de DdE, foi o montante elevado de cálculos exigidos, preponderantemente nos cálculos da análise estatística e o ajuste de modelos usando o método dos assim chamados mínimos quadrados. À partir dos anos 80 houve um avanço significativo nesse particular, porém, só depois do anos 90 e no começo do

século XXI quando programas amigáveis²⁻⁶, isto é, de mais fácil manuseio, que não requeriam que comandos complexos fossem escritos, mas, comandos por toque em botões eletrônicos e rotinas mais palatáveis, foi que o uso de técnicas de DdE difundiu-se mais plenamente. Ainda que até hoje persista uma resistência ao uso do DdE, por outras razões tais como desconhecimento das técnicas, falta de prática, critérios mal estabelecidos, busca de soluções superficiais e imediatas, resistência ao novo, conhecimento profundo (especialista), vocabulário não padronizado e principalmente mudança de cultura voltada para o planejamento, DdE passou a ser uma ferramenta fundamental para pesquisa e desenvolvimento. Mais recentemente o desenvolvimento de algoritmos chamados de D-Optimal só são viáveis com o uso de programas eletrônicos de computação que permitem iterações em frações de segundo. Algumas outras referências⁷⁻¹⁶ propiciam mais informações históricas e detalhes da teoria do DdE.

Fundamentos básicos do DdE

A construção planejada de um experimento requer basicamente o estabelecimento de fatores (ou seja, os parâmetros em investigação que são variados nas experiências) e as respostas (os resultados obtidos e determinados experimentalmente). A replicação de experimentos para determinar-se o erro experimental também é uma condição fundamental e obrigatória (outra barreira). Aparentemente contraintuitivo é o estabelecimento prévio de critérios de confiança, ou seja, antes de se fazer um conjunto de experimentos por DdE temos que propor que nível de confiança é desejado, 99, 95, 90 % ou outro. Para resolver esta questão, basta realizar-se alguns experimentos dentro do espaço experimental em várias réplicas e a partir desta medida de erro – usualmente por cálculo de variância – estabelece-se o critério de confiança.

Conhecendo-se os itens acima mencionados, o número indispensável de experimentos é dado por: $Q=N^f$, onde Q é a quantidade de experimentos e N o número de níveis para cada fator f . Podemos mencionar como exemplo o caso em que se deseja variar Temperatura de 100 a 200°C, Pressão de 2 a 4 atm e Concentração de Reagente A de 0,2 a 0,4 % (m/m), em uma reação em reator buscando o ótimo (máximo) de Rendimento (%), para dois níveis (máximo e mínimo). Assim, para cada um dos três fatores acima mencionados $Q = 2^3 = 8$ experimentos em um delineamento fatorial completo permitindo determinar um modelo polinomial, dito saturado, do tipo:

$$R = I + \beta_T \cdot T + \beta_P \cdot P + \beta_{CRA} \cdot CRA + \beta_{TP} \cdot T \cdot P + \beta_{TCRA} \cdot T \cdot CRA + \beta_{PCRA} \cdot P \cdot CRA + \beta_{TPCRA} \cdot T \cdot P \cdot CRA$$

Verifica-se que com 8 experimentos pode determinar-se 8 parâmetros (1 *Intercepto* e 7 β), mais parâmetros (por exemplo, para termos elevados ao quadrado) exigiram mais experimentos que requerem o uso de uma metodologia chamada de Superfície de Resposta¹⁵.

A tabela 1 ilustra o DdE resultante para $Q = 8$.

Tabela 1 – Exemplo da montagem de um DdE fatorial para um ensaio variando T, P e CRA e para a determinação experimental do rendimento R resultante de cada ensaio

Ensaio	T, °C	P, atm	CRA, %	R, %	T, °C	P, atm	CRA,	Notas			Obs.
	Níveis Não Codificados				Níveis Codificados						
1	100	2	0,2	Y ₁	-1	-1	-1	Fatorial Completo $Y_n(R) = f(X)$ = $f(T,P,CRA)$	Fat. Frac. mín.		Fatores nos Valores Mínimos
2	100	2	0,4	Y ₂	-1	-1	+1			Fat. Frac. máx	Fatores nos Valores Restantes
3	100	4	0,2	Y ₃	-1	+1	-1			Fat. Frac. máx	
4	100	4	0,4	Y ₄	-1	+1	+1		Fat. Frac. mín.		
5	200	2	0,2	Y ₅	+1	-1	-1			Fat. Frac. máx	
6	200	2	0,4	Y ₆	+1	-1	+1		Fat. Frac. mín.		
7	200	4	0,2	Y ₇	+1	+1	-1		Fat. Frac. mín.		
8	200	4	0,4	Y ₈	+1	+1	+1			Fat. Frac. máx	Fatores nos Valores Mínimos
9	250	3	0,3	Y _{9'}	0	0	0		Réplicas		
10	250	3	0,3	Y _{9''}	0	0	0				

Incluimos os assim chamados pontos centrais, nos quais podemos concentrar a execução de réplicas, ainda que não exclusivamente. Eventualmente outras réplicas podem ser realizadas nos demais pontos experimentais.

Por análise de variância (ANOVA) e tabelas de estatística F ou t testa-se a hipótese de que parâmetros β são zero ou não, comparando com o erro do experimento obtido através das réplicas e por ajuste com o melhor modelo polinomial proposto.

Dentro da família de DdE temos o caso dos delineamentos de mistura, que são muito específicos para aplicações em química. Detalhes a respeito de DdE de misturas são encontrados na literatura⁹. Em DdE de misturas a principal característica é que os fatores, chamados componentes q , sempre somam 1 (ou 100%). Geralmente são conhecidos por nomes como simplex, rede, grade ou centróides – os equivalentes aos pontos centrais dos delineamentos fatoriais. Nos centróides é passível de concentrar a execução de réplicas.

Critérios da montagem do exemplo para prática do curso de DdE e demais detalhes

O objetivo da parte prática é possibilitar aos participantes do curso a execução de um experimento para posterior análise e modelagem, sem que sejam requisitados recursos de laboratório ou semelhantes, o que tornaria a parte experimental muito laboriosa e ao mesmo tempo distraindo os participantes da atenção aos elementos fundamentais do planejamento experimental, DdE, análise e modelagem.

Pereira-Filho, E. R, Pereira, F. M. V., Lemos, S. G.¹⁷ desenvolveram um caso de experimento usando chocolates coloridos com o mesmo objetivo de uso em treinamento em um curso de DdE.

Desta forma foi elaborado um planejamento experimental a ser realizado em computador; eventualmente, poderia ser executado usando-se elementos físicos, na possibilidade de tempo disponível, combinando-se um DdE Fatorial Completo, Fatorial Fracionado, Delineamento de Misturas e de Metodologia de Superfície de Resposta, podendo ser avaliados em separado também.

Adicionalmente foi criado um delineamento D-óptimo para comparação com os DdE convencionais, para mostrar como é possível reduzir muito o número de experimentos sem perder qualidade na análise e modelagem.

Ilustrativamente o esquema experimental é apresentado na Figura 1.

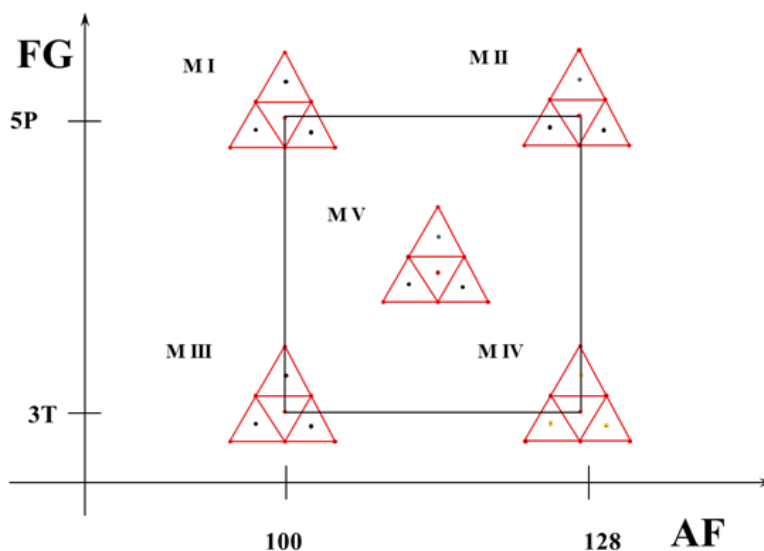


Figura 1 – Ilustração geométrica do DdE completo para o exercício prático apresentado

O DdE visa determinar o número de moedas que podem ser colocadas dentro de figuras geométricas de áreas distintas, como ilustrado na figura 2.

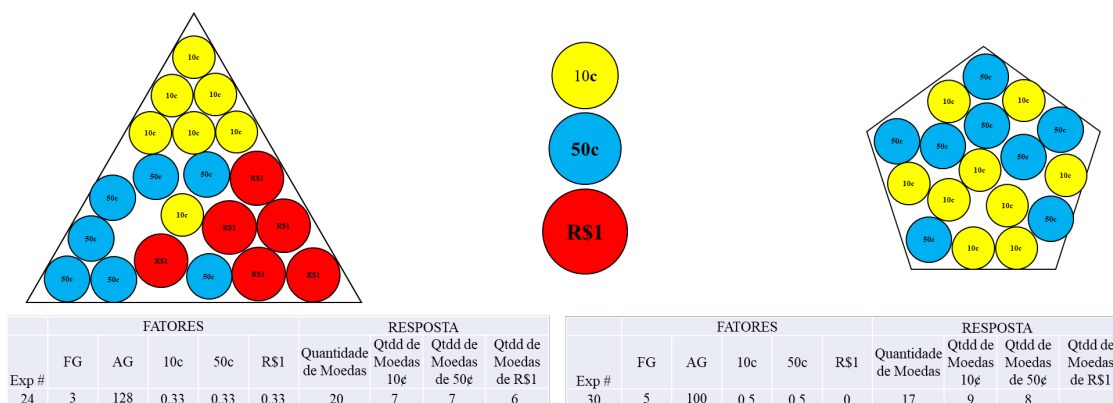


Figura 2 – Exemplo de resultados de experimentos efetuados, com ilustração das montagens obtidas.

Este experimento visa a obtenção de uma equação que permita calcular que condições de moedas, figuras geométricas e respectivas áreas permitem um arranjo com número máximo e mínimo de moedas que caibam nas figuras. Os resultados de ANOVA permitem apresentar para os participantes

que parâmetros estatísticos mínimos podem ser observados (R^2 , R^2_{aj} , Falta de Ajuste, $Prob>F$ e $>t$, etc.) e que critérios de decisão podem ser empregados e seguidos para verificar a qualidade e validade do experimento e do modelo resultante.

Os fatores dos experimentos foram assim definidos:

1. figuras geométricas (FG) são triângulos equiláteros e pentágonos (regulares);
2. áreas das figuras (AF) são de 100 e 128 cm²;
3. moedas de 10¢, 50¢ e R\$1 são as escolhidas;
4. as FG e as moedas são fornecidas na forma de desenhos eletrônicos;
5. para efeito de pontos centrais são ainda fornecidos quadrados de 100, 114 e 128 cm² e triângulos equiláteros e pentágonos com 114 cm²;

Os delineamentos de mistura foram propostos com 10 experimentos chamado de simplex de rede, grade e centróide, ilustrado como abaixo na figura 3;

Desta forma cada mistura em consideração necessita de 13 experimentos no total, sendo que o centróide considera três réplicas adicionais. O fatorial de FG e AF leva a $Q = 2^2 = 4$ experimentos mais 4 adicionais no ponto central com réplicas de 4 experimentos, com um total final de 8 ensaios. Desta forma o total da prática necessita de 104 experimentos (Figura 1). O DdE D-optimal foi construído com ajuda de software³ e necessita de 24 experimentos apenas! A análise do DdE com 104 experimentos versus o DdE D-optimal é realizada demonstrando que os modelos resultantes levam a resultados semelhantes, ou seja, vale a pena a realização de menos experimentos.

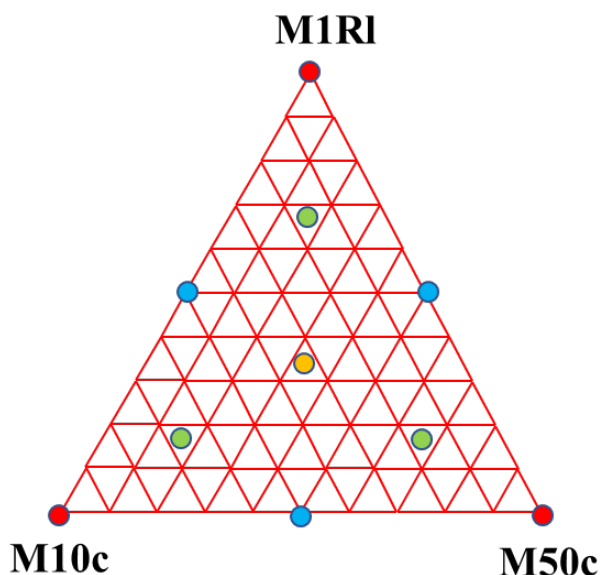


Figura 3 – Ilustração geométrica (gráfico ternário) do DdE de misturas para o exercício prático

A partir do conjunto macro dos experimentos com 104 ensaios pode-se segmentá-los em DdE de misturas unicamente (Figura 2), fatorial completo, fracionado e de metodologia de superfície de resposta (MSR ou DCC, delineamentos compostos no centro) como ilustra a figura 4.

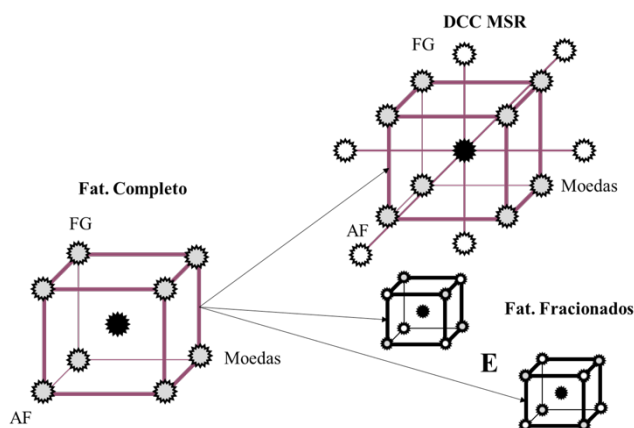


Figura 4 – Ilustração geométrica dos subgrupos de DdE fatoriais para o exercício prático

Resultados obtidos

As partes práticas foram efetuadas como acima descrito. Na tabela 2 são apresentados os estudos de casos avaliados, detalhando o número de experimentos. Na tabela 3 são detalhados os níveis dos fatores.

Tabela 2 – Número de experimentos dos DdE montados para cada caso: Fatorial Completo e Fracionado, de Misturas e Combinação de Fatorial com Mistura.

DdE #	Caso	Número de Experimentos					Total de Experimentos		
		Nos Limites Extremos dos Níveis	DCC	Pontos Centrais	Réplicas no Ponto Central				
I	Fatorial Completo	8	0	1	4		$2^3 + 4 = 8 + 4 =$	12	
II	Fatorial Fracionado com experimento com fatores no mínimo (---)	4	0	1	4		$2^2 + 4 = 8 + 4 =$	8	
III	Fatorial Fracionado com experimento com fatores no máximo (+++)	4	0	1	4		$2^2 + 4 = 8 + 4 =$	8	
IV	Fatorial com Delineamento Composto no Centro (DCC)	8	6	1	4		$2^3 + 6 + 4 = 8 + 6 + 4 =$	18	
	Delineamento de Misturas	Simplex Centróide			Réplicas no Centróide				
V	Misturas	9			4		$(3 * 4 * 5) / 6 + 3 =$	13	
	Delineamentos Combinados de Mistura e Fatorial	Nos Limites Extremos dos Níveis	Pontos Centrais	Réplicas no Ponto Central	Simplex Centróide	Réplicas no Centróide			
VI	Delineamento de Misturas e Fatorial Completo	4	1	4	9	4	$((3 * 4 * 5) / 6 + 3) * (2^2 + 4) = 13 * 8 =$	104	
VII	Delineamento de Misturas e Fatorial D-Optimal	gerado por algoritmo vide tabela z							24

Tabela 3 – Níveis dos fatores dos DdE montados para cada caso: Fatorial Completo e Fracionado, de Misturas e Combinação de Fatorial com Mistura. Ø M significa diâmetro da moeda M, em cm.

Caso		Níveis Fatoriais			Níveis DCC					
DdE #	Fatores	-	0	+	-α00	+α00	0-α0	0+α0	00-α	00+α
I	FG / AG / Ø M	3 / 100 / 2,2	4 / 114 / 2,5	5 / 128 / 2,8						
II	Fatorial FG / AG / Ø M	4 / 100 / 2,2	5 / 114 / 2,5	6 / 128 / 2,8						
III	FG / AG / Ø M	5 / 100 / 2,2	6 / 114 / 2,5	7 / 128 / 2,8						
IV	FG / AG / Ø M	6 / 100 / 2,2	7 / 114 / 2,5	8 / 128 / 2,8	3 / 114 / 2,5	5 / 114 / 2,5	4 / 100 / 2,5	4 / 128 / 2,5	4 / 114 / 2,2	4 / 114 / 2,8
	Delineamento de Misturas	Níveis dos Componentes								
V	10c / 50c / R\$1	0 a 1								
	Delineamentos Combinados de Mistura e Fatorial	Combinação dos acima								
VI										
VII										

Importante mencionar que todos os resultados de quantidade de moedas que podem caber nas figuras de áreas diferentes, são obtidos nos 104 experimentos do DdE # VII e utilizados nos DdE de I até VI para ilustrar os diferentes arranjos experimentais para serem apresentados aos participantes do curso. O DdE # VIII requer que alguns experimentos adicionais sejam determinados. O total de experiências é de 128.

A seguir apresentamos a estrutura de cada caso de DdE e os resultados obtidos.

Fatorial Completo e Fracionado

Na tabela 4 encontram-se os resultados obtidos para os experimentos dos casos I a IV descritos acima. S – s

Tabela 4 – Arranjo experimental e resultados para Fatorial Completo e Fracionado. Fat Frac 1 refere-se à fração fatorial ($\frac{1}{2} 2^3$) onde o experimento com todos os fatores no nível mínimo (– – –) é considerado. Fat Frac 2 refere-se à fração fatorial ($\frac{1}{2} 2^3$) onde o experimento com todos os fatores no nível máximo (+ + +) é considerado. Corridas de 15 a 16 são as réplicas no ponto central.

Corrida #	Padrão do DdE	FG	AF, cm ²	Ø Moedas, cm	Tipo de Moeda	Qtdd de moedas	Observações		
							Fatorial Completo	Fat Frac 1	Fat Frac 2
1	---	3	100	2,2	10c	16		Fat Frac 1	
2	---+	3	100	2,8	R\$1	10			Fat Frac 2
3	--+	3	128	2,2	10c	27		Fat Frac 1	
4	++	3	128	2,8	R\$1	15		Fat Frac 1	
5	+++	5	100	2,2	10c	18			Fat Frac 2
6	+++	5	100	2,8	R\$1	11		Fat Frac 1	
7	+++	5	128	2,2	10c	25			Fat Frac 2
8	+++	5	128	2,8	R\$1	14			Fat Frac 2
9	a00	3	114	2,5	50c	15			
10	A00	5	114	2,5	50c	18			
11	0a0	4	100	2,5	50c	16			
12	0A0	4	128	2,5	50c	20			
13	00a	4	114	2,2	10c	16			
14	00A	4	114	2,8	R\$1	9			
15	0	4	114	2,5	50c	18			
16	0	4	114	2,5	50c	17			
17	0	4	114	2,5	50c	18	Fatorial Completo	Fat Frac 1	Fat Frac 2
18	0	4	114	2,5	50c	17			

DCC

DdE de Misturas

Na tabela 5 encontram-se os resultados obtidos para os experimentos do caso V. Cada DdE de mistura com 13 corridas foram efetuados variando FG e AG.

Tabela 5 – Arranjo experimental e resultados para Fatorial Completo e Fracionado. Fat Frac 1 refere-se à fração fatorial ($1/2^3$) onde o experimento com todos os fatores no nível mínimo (---) é considerado. Fat Frac 2 refere-se à fração fatorial ($1/2^3$) onde o experimento com todos os fatores no nível máximo (+++) é considerado. Corridas de 15 a 16 são as réplicas no ponto central.

Corrida #	Quantidade de Moedas na Mistura			Descrição da FG e AG em questão			
				FG = 3	FG = 3	FG = 5	FG = 5
	10c	50c	RS1	AG = 100	AG = 128	AG = 100	AG = 128
			Qtdd de moedas	Qtdd de moedas	Qtdd de moedas	Qtdd de moedas	
1	1	0	0	16	27	18	25
2	0	1	0	15	21	15	21
3	0	0	1	10	15	11	14
4	0,5	0,5	0	15	22	17	21
5	0,5	0	0,5	13	18	14	19
6	0	0,5	0,5	12	17	13	17
7	0,666667	0,166667	0,166666667	15	22	16	21
8	0,166667	0,666667	0,166666667	14	21	15	20
9	0,166667	0,166667	0,666666667	14	18	15	21
10	0,333333	0,333333	0,333333333	14	20	15	18
11	0,333333	0,333333	0,333333333	15	20	14	20
12	0,333333	0,333333	0,333333333	14	20	15	19
13	0,333333	0,333333	0,333333333	15	19	15	18

DdE combinado Fatorial e Misturas

Na tabela 6 encontram-se os resultados obtidos para os 104 experimentos do caso VI descritos acima, onde considera-se o número total de experimentos indispensáveis para um Fatorial Completo de FG e AG, combinado com as Misturas das moedas.

Tabela 6 – Arranjo experimental e resultados para as 104 corridas de Fatorial combinado com Misturas

Corrida #	FG	AF	10c	50c	RS1	Qtdd de moedas	Corrida #	FG	AF	10c	50c	RS1	Qtdd de moedas	Corrida #	FG	AF	10c	50c	RS1	Qtdd de moedas
1	3	100	1	0	0	16	36	5	100	0,33	0,33	0,33	15	71	4	114	0	0,5	0,5	12
2	3	100	0	1	0	15	37	5	100	0,33	0,33	0,33	15	72	4	114	0,67	0,17	0,17	19
3	3	100	0	0	1	10	38	5	100	0,33	0,33	0,33	15	73	4	114	0,17	0,67	0,17	18
4	3	100	0,5	0,5	0	15	39	5	100	0,33	0,33	0,33	15	74	4	114	0,17	0,67	0,17	18
5	3	100	0,5	0	0,5	13	40	5	128	1	0	0	25	75	4	114	0,33	0,33	0,33	17
6	3	100	0	0,5	0,5	12	41	5	128	0	1	0	21	76	4	114	0,33	0,33	0,33	17
7	3	100	0,67	0,17	0,17	15	42	5	128	0	0	1	14	77	4	114	0,33	0,33	0,33	17
8	3	100	0,17	0,67	0,17	14	43	5	128	0,5	0,5	0	21	78	4	114	0,33	0,33	0,33	17
9	3	100	0,17	0,67	0,17	14	44	5	128	0,5	0	0,5	19	79	4	114	1	0	0	22
10	3	100	0,33	0,33	0,33	14	45	5	128	0	0,5	0,5	17	80	4	114	0	1	0	18
11	3	100	0,33	0,33	0,33	15	46	5	128	0,67	0,17	0,17	21	81	4	114	0	0	1	9
12	3	100	0,33	0,33	0,33	14	47	5	128	0,17	0,67	0,17	20	82	4	114	0,5	0,5	0	20
13	3	100	0,33	0,33	0,33	15	48	5	128	0,17	0,67	0,17	21	83	4	114	0,5	0	0,5	16
14	3	128	1	0	0	27	49	5	128	0,33	0,33	0,33	18	84	4	114	0	0,5	0,5	12
15	3	128	0	1	0	21	50	5	128	0,33	0,33	0,33	20	85	4	114	0,67	0,17	0,17	19
16	3	128	0	0	1	15	51	5	128	0,33	0,33	0,33	19	86	4	114	0,17	0,67	0,17	18
17	3	128	0,5	0,5	0	22	52	5	128	0,33	0,33	0,33	18	87	4	114	0,17	0,67	0,17	18
18	3	128	0,5	0	0,5	18	53	4	114	1	0	0	19	88	4	114	0,33	0,33	0,33	17
19	3	128	0	0,5	0,5	17	54	4	114	0	1	0	18	89	4	114	0,33	0,33	0,33	17
20	3	128	0,67	0,17	0,17	22	55	4	114	0	0	1	9	90	4	114	0,33	0,33	0,33	17
21	3	128	0,17	0,67	0,17	21	56	4	114	0,5	0,5	0	20	91	4	114	0,33	0,33	0,33	17
22	3	128	0,17	0,67	0,17	18	57	4	114	0,5	0	0,5	16	92	4	114	1	0	0	22
23	3	128	0,33	0,33	0,33	20	58	4	114	0	0,5	0,5	12	93	4	114	0	1	0	18
24	3	128	0,33	0,33	0,33	20	59	4	114	0,67	0,17	0,17	19	94	4	114	0	0	1	9
25	3	128	0,33	0,33	0,33	20	60	4	114	0,17	0,67	0,17	18	95	4	114	0,5	0,5	0	20
26	3	128	0,33	0,33	0,33	19	61	4	114	0,17	0,67	0,17	18	96	4	114	0,5	0	0,5	16
27	5	100	1	0	0	18	62	4	114	0,33	0,33	0,33	17	97	4	114	0	0,5	0,5	12
28	5	100	0	1	0	15	63	4	114	0,33	0,33	0,33	15	98	4	114	0,67	0,17	0,17	19
29	5	100	0	0	1	11	64	4	114	0,33	0,33	0,33	17	99	4	114	0,17	0,67	0,17	18
30	5	100	0,5	0,5	0	17	65	4	114	0,33	0,33	0,33	17	100	4	114	0,17	0,67	0,17	18
31	5	100	0,5	0	0,5	14	66	4	114	1	0	0	21	101	4	114	0,33	0,33	0,33	15
32	5	100	0	0,5	0,5	13	67	4	114	0	1	0	18	102	4	114	0,33	0,33	0,33	17
33	5	100	0,67	0,17	0,17	16	68	4	114	0	0	1	9	103	4	114	0,33	0,33	0,33	17
34	5	100	0,17	0,67	0,17	15	69	4	114	0,5	0,5	0	20	104	4	114	0,33	0,33	0,33	17
35	5	100	0,17	0,67	0,17	15	70	4	114	0,5	0	0,5	16							

DdE D-Optimal

Usando o algoritmo D-Optimal com o programa JMP da SAS³ chega-se ao arranjo experimental e resultados apresentados na Tabela 7 com 24 corridas.

Tabela 7 – Arranjo experimental e resultados DdE Fatorial combinado com Misturas gerado por algoritmo D-Optimal³

Corrida #	FG	AF	10c	50c	RS1	Qtdd de moedas
1	3	100	0	0	1	10
2	3	100	0	0,5	0,5	12
3	3	100	0	1	0	15
4	3	100	0,5	0,5	0	15
5	3	100	1	0	0	16
6	3	128	0	0	1	15
7	3	128	0	0,506282	0,493718	17
8	3	128	0	1	0	21
9	3	128	0,5	0	0,5	18
10	3	128	1	0	0	27
11	4	114	0,333333	0,333333	0,333333	17
12	4	114	0,333333	0,333333	0,333333	15
13	4	114	0,333333	0,333333	0,333333	17
14	4	114	0,333333	0,333333	0,333333	17
15	5	100	0	0	1	11
16	5	100	0	1	0	15
17	5	100	0,48315	0,51685	0	17
18	5	100	0,5	0	0,5	14
19	5	100	1	0	0	18
20	5	128	0	0	1	11
21	5	128	0	0,5	0,5	13
22	5	128	0	1	0	15
23	5	128	0,522494	0,477506	0	17
24	5	128	1	0	0	18

Análise Estatística e Discussão dos Resultados

Todas as análises e cálculos foram feitas através do uso do programa JMP da SAS³.

Em todos os casos considerados (vide tabela 4) os cálculos seguiram os seguintes critérios:

1. onde aplicável $\alpha = 0,05$;
2. a otimização do modelo seguiu na direção “Forward” com o valor limite P (P-value Threshold) para entrada de 0,1;
3. FAj é Falta de Ajuste;
4. à resposta Quantidade de Moedas aplicou-se a Transformada de raiz quadrada; isto foi determinado durante os cálculos para evitar valor < 0 para a resposta calculada.

Assim sendo as equações obtidas consideram equações elevadas ao quadrado, tal como:

$$\text{Resposta} = (I + \beta_i \cdot N_i + \beta_{ij} \cdot N_i \cdot N_j + \dots)^2$$

Exemplificando no caso IV (tabela 8) a equação é

$$\text{Qtdd de Moedas} = (4,080 + 0,356 \cdot \text{AF} - 0,535 \cdot \text{Ø M} - 0,398 (\text{Ø M})^2 + 0,338 \cdot \text{AF} \cdot \text{AG})^2;$$

Fatorial Completo e Fracionado

Na tabela 8 encontram-se resumidamente alguns resultados dos cálculos estatísticos e modelos para os experimentos dos casos I a IV, descritos anteriormente na tabela 4, e a extrapolação para valores de Máximo e Mínimo por iteração para o ótimo, chamado de Profiler no software em uso.

Tabela 8 – Cálculos estatísticos e coeficientes das equações para os experimentos dos casos I a IV. Valores Máximos e Mínimos estimados por otimização das equações estão incluídos.

Caso	I	II	III	IV
Resultados de Análise Estatística				
FAj Prob > F	0,7514	0,3063	0,18	0,0434
R ²	99,5	98,9	98,5	90,6
R ² _{aj}	99	98	97,4	88,1
ANOVA				
Prob > F	0,0001	0,0002	0,0004	0,0001
Resultados de Otimização para o Máximo e o Mínimo de Qtdd de Moedas				
Fatores	FG AF Ø M	FG AF Ø M	FG AF Ø M	FG AF Ø M
Valores	3 128 2,2	5 128 2,2	3 128 2,2	+ - 128 2,3
Máximo	27	32	29	25
Valores	3 100 2,8	3 100 2,8	5 100 2,8	+ - 106 2,8
Mínimo	10	7	9	9
Coefficientes das equações obtidas				
Intercepto	4,183	4,207	4,149	4,080
FG	0,009	0,271	-0,157	
AF	0,386	0,574	0,413	0,356
Ø M	-0,543	-0,637	-0,663	-0,535
Interações				
FG AF	-0,091			
Ø M AF	-0,102			
Curvatura				
(Ø M) ²	-0,116			-0,398
AF AF			0,338	0,338

Em linhas gerais nota-se:

1. o fatorial completo I resulta nos melhores parâmetros estatísticos e com uma equação com vários coeficientes; valores calculados e experimentais são muito próximos;
2. os fatoriais fracionados II e III, como esperado, não resultam em uma equação tão completa quanto o fatorial completo; os parâmetros estatísticos estão razoavelmente satisfatórios; nota-se que os resultados experimentais são próximos aos calculados;
3. o DCC IV não resulta nos melhores parâmetros, estatísticos e modelo; contém poucos coeficientes; por exemplo, FG não tem contribuição significativa ao modelo, o que indicaria que tanto faz ser triângulo ou pentágono a quantidade de moedas dentro da figura não é afetada;
4. os melhores valores de máximo e mínimo extrapolados por otimização das equações ocorrem no fatorial completo I, quando comparados com os resultados experimentais;

DdE de Misturas

Na tabela 9 encontram-se resumidamente alguns resultados dos cálculos estatísticos e modelos para os experimentos do caso V só de misturas (segundo a tabela 5) e a extrapolação para valores de Máximo e Mínimo.

Tabela 9 – Cálculos estatísticos e coeficientes das equações para os experimentos do caso V. Valores Máximos e Mínimos estimados por otimização das equações estão incluídos.

Caso	V			
Resultados de Análise Estatística				
E _{Aj} Prob > F	0,2655	0,1746	0,3875	0,2754
R ²	86	94	93	84
R ² _{aj}	78,8	92,1	89	76,2
ANOVA				
Prob > F	0,0018	0,0001	0,0001	0,0028
Resultados de Otimização para o Máximo e o Mínimo de Qtdd de Moedas				
Arranjo de FG e AG correspondentes	FG = 3	FG = 3	FG = 5	FG = 5
	AG = 100	AG = 128	AG = 100	AG = 128
Componentes	10c 50c R\$1	10c 50c R\$1	10c 50c R\$1	10c 50c R\$1
Quantidades	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
Máximo	16	26	19	25
Quantidades	0 0 1	0 0 1	0 0 1	0 0 1
Mínimo	11	15	11	14
Coefficientes das equações obtidas				
Puros				
10c	4,04	5,12	4,30	4,97
50c	3,92	4,54	3,91	4,48
R\$1	3,25	3,90	3,36	3,78
Interações				
10c R\$1		-0,78		
Scheffe				
50c R\$1 (50c-R\$1)	-3,04			
10c R\$1 (10c-R\$1)			-3,12	-5,36

Em linhas gerais nota-se:

1. não há falta de ajuste significativa para os modelos resultantes;
2. Prob > F (< 0,01) para os quatro subcasos do caso V indica um modelo estatisticamente válido;
3. o maior impacto deve-se ao tamanho das figuras (AG);
4. curiosamente, os termos de interação nos modelos com FG = 3 (triângulo) são ligeiramente diferentes, o que não ocorre com FG = 5 (pentágono);
5. os valores de R² abaixo de 90 refletem provavelmente a dificuldade em ajustar as moedas dentro das figuras, a depender do tamanho destes fatores;
6. os melhores valores de Máximo e Mínimo extrapolados por otimização das equações mostram que o máximo de moedas ocorre com o uso exclusivo de moedas de 10¢ e o mínimo com moedas de R\$1, como esperável;

DdE combinado Fatorial e Misturas e DdE D-Optimal

Na tabela 10 encontram-se resumidamente alguns resultados dos cálculos estatísticos e modelos para os experimentos dos casos VI e VII (segundo as tabelas 6 e 7) e a extrapolação para valores de Máximo e Mínimo.

Tabela 10 – Cálculos estatísticos e coeficientes das equações para os experimentos dos casos VI e VII. Valores Máximos e Mínimos estimados por otimização das equações estão incluídos.

Caso	VI	VII
Resultados de Análise Estatística		
FAj Prob > F	0,0001	0,8067
R ²	99,90	94,70
R ² _{aj}	99,89	92,90
ANOVA	0,0001	0,0001
Prob > F		
Resultados de Otimização para o Máximo e o Mínimo de Qtdd de Moedas		
Fatores e Componentes	FG AF 10c 50c R\$1	FG AF 10c 50c R\$1
Valores e Quantidades	3 128 0,42 0,34 0,24	3 128 0,43 0,25 0,32
Máximo	21	21
Valores e Quantidades	3 100 0 0,21 0,79	3 100 0 0,45 0,55
Mínimo	9	12
Coefficientes das equações obtidas		
FG	0,018	-0,119
AF	0,320	0,162
10c	4,596	4,415
50c	4,232	4,063
R\$1	3,262	3,408
Interações		
FG AF	-0,043	-0,200
10c 50c	-0,087	
10c R\$1	0,263	
50c R\$1	-0,413	
10c 50c R\$1	3,812	
AF 10c		0,116
Scheffe		
10c R\$1 (10c-R\$1)	-1,976	

Em linhas gerais nota-se:

1. não há falta de ajuste significativo para os modelos resultantes no caso do D-Optimal (caso VII, 24 corridas);
2. há indicação de falta de ajuste para os modelos resultantes no caso completo combinando Fatorial e Mistura (caso VI, 104 corridas);
3. Prob > F (< 0,0001) mostra que os modelos de VI e VII são estatisticamente muito bons;
4. os valores de R² estão acima de 90 e no caso VI estão muito próximos de 100;
5. os melhores valores de Máximo e Mínimo extrapolados por otimização das equações são bastante próximos entre si, isto é, entre o caso VI e VII, e comparando com os valores experimentais confirmatórios usando as condições calculadas, por exemplo, os máximos ocorrem com AG alta e com as moedas menores de 10c¢
6. os valores de FG e AG e as quantidades das moedas de 10c¢, 50c¢ e R\$1 nas misturas indicadas para os Máximos e Mínimos parecem estar em conformidade com os estudos anteriores I a V.

Conclusões

O uso do exercício prático na disciplina MPT 6006, desde 2018, tem se mostrado muito importante para que os participantes do curso completem o aprendizado das técnicas e conceitos de DdE e assim possam iniciar o uso da metodologia de DdE com mais confiança e efetividade.

Agradecimento

Agradeço ao Prof. Alcindo Dos Santos pelo convite para participar como autor, neste volume dos Anais do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia Química e Bioquímica do IQ-USP, através deste manuscrito e o suporte na sua confecção e seu processo de revisão.

Referências

1. Box, G. E. P., Hunter, W. G., Hunter, J. S., Statistics for Experimenters, John Wiley & Sons, New York, 2005.
2. Design-Expert, Stat-Ease Inc., <http://www.statease.com>.
3. JMP 15.2.1, SAS Institute Inc. <http://www.sas.com>.
4. MINITAB, Minitab Inc., <http://www.minitab.com>.
5. Statgraphics, Statpoint Technologies, <http://www.statgraphics.com>.
6. STATISTICA, StatSoft, <http://www.statsoft.com.br>.
7. Bruns, R. E., Scarminio, I. S. and Barros Neto, B., Eds., Statistical Design – Chemometrics, Elsevier, Amsterdam, 2006.
8. Cochran, W. G., Cox, G. M., Experimental Designs, John Wiley & Sons, New York, 2nd edition, 1957.
9. Cornell, J. A., Experiments with Mixtures, Models, and the Analysis of Mixture Data, Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 2002.
10. Cornell, J. A., How to Apply Response Surface Methodology: Volume 8, The ASQC Basic References in Quality Control: Statistical Technics, 1984.
11. Cox, D. R., Planning of Experiments, John Wiley & Sons, New York, 1958.
12. Cox, D. R., Snell, J., Applied Statistics, Chapman and Hall, London, 1984.
13. Khuri, A. I. - Response surface methodology and related topics - World Scientific Publishing Company 2006.
14. Montgomery, D. C., Design and Analysis of Experiments, John Wiley & Sons, New York, 1984.
15. Morgan, E., Chemometrics: Experimental Design, John Wiley & Sons, New York, 1991.
16. Snee, R., Hoerl, R., “Strategies for Formulations Development_ A Step-by-step Guide Using JMP”, SAS Institute, 2016.
17. Pereira-Filho, E. R, Pereira, F. M. V., Lemos, S. G., Chem. Educator, Vol. 14, No. 4, 2009.

Graphical Abstract



Plastics are essential to our lives, but changes are necessary throughout every step of plastic's lifecycle in order to be in harmony with the environment.

PLÁSTICOS: DOS INDISCUTÍVEIS BENEFÍCIOS ÀS INCONTESTÁVEIS QUESTÕES AMBIENTAIS*

**Adriano Antonio dos Anjos Neto, Adriele Ribeiro dos Santos, Alcindo A. Dos Santos
Alexandra Bazito Panariello, André Luís Stefanuto, Daniel Serrano Moço Lampiasi,
Denise Freitas Siqueira Petri, Roberto Vagner Luiz, Rodolfo Lorençatto**

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo – SP, Brasil

* Resenha resultante da disciplina MPT6013 Tópicos em Tecnologia Química e Bioquímica, 2º semestre / 2020.

Resumo

O plástico, em seu termo mais amplo, é um dos materiais mais versáteis e amplamente difundidos em todos os segmentos da sociedade, incluindo aplicações industriais gerais e específicas, materiais de alta tecnologia e materiais simples como os relacionados a embalagens, utensílios domésticos, tecidos, etc. Apesar dos indiscutíveis benefícios que estes materiais trouxeram, mais recentemente, questões ambientais relacionadas aos seus descartes e resíduos tem despertado grande preocupação com impactos que já são bastante severos. Além dos evidentes e visíveis impactos ambientais do descarte de materiais plásticos, mais recentemente uma outra questão tem agravado as preocupações relacionadas ao tema e correspondem aos “microplásticos” (partículas com diâmetro entre 5 mm e 1 nm), que estão amplamente distribuídos em todos os sistemas ambientais e organismos. Sem pretender esgotar o assunto, nesta Resenha, apresentamos um compilado de informações relacionadas a estes materiais, como formas de geração, distribuição e especialmente seus impactos em sistemas biológicos. Como uma das formas mais viáveis e versáteis de redução dos problemas ambientais relacionados aos plásticos, apresentamos algumas informações relacionadas à reciclagem.

Keywords: plásticos; polímeros; microplásticos; poluentes

PLASTICS: FROM INDISPUTABLE BENEFITS TO UNQUESTIONABLE ENVIRONMENTAL ISSUES

Abstract

Plastic, in its broadest term, is one of the most versatile, widely disseminated materials in all segments of society, including general and specific industrial applications, high-tech materials and simple materials such as those related to packages, household items, fabrics, etc. Despite the indisputable benefits that these materials have brought, more recently, environmental issues related to their disposals and waste have aroused great concern with impacts, which are already quite severe. In addition to the obvious and visible environmental impacts of the disposal of plastic materials, more recently another issue has aggravated the concerns related to the subject and corresponds to "microplastics" (particles with diameter between 5 mm and 1 nm), which are widely distributed in all environmental systems and organisms. Without intending to exhaust the subject, in this Review, we present a compilation related to these materials, such as forms of generation, distribution and especially their impacts on biological systems. As one of the most viable and veritable ways to reduce environmental problems related to plastics, we present some information related to recycling.

INTRODUÇÃO

Podemos começar perguntando, você sabe o que são plásticos? Provavelmente você dirá: Sim, é a embalagem usada em diversos produtos; é o material presente nos carros, brinquedos, muitos objetos de usos pessoal e doméstico, etc. Bem, na verdade, os plásticos são polímeros com propriedades que permitem que sejam aquecidos e moldados repetidamente. A palavra polímero vem do grego e significa, “muitas partes” (“*poli*” = muitos e “*mero*” = parte). Podemos encontrar polímeros na forma de fibras, elastômeros, termoplásticos (podem ser processados ou moldados várias vezes) e termorrígidos (podem ser processados ou moldados uma única vez). Os polímeros orgânicos são leves, moldáveis, versáteis e tem uma excelente relação custo/benefício, permitindo que sejam empregados em uma ampla variedade de segmentos. Estes fatores contribuíram grandemente para o desenvolvimento do setor industrial dos plásticos, a partir do início do século XX.

Uma breve história antes dos microplásticos ...

O primeiro marco da história dos polímeros é a patente de 1869 de John Wesley Hyatt. Em 1863 uma empresa que produzia bolas de bilhar ofereceu o prêmio de US\$ 10.000 para quem desenvolvesse um material que substituísse o marfim, pois o mesmo estava ficando escasso e envolvia o sacrifício de elefantes. Hyatt desenvolveu o celuloide, um material feito de nitrocelulose e canfora. Este material era moldável a quente e depois mantinha a forma, o que possibilitou não só a produção de bolas de bilhar, mas também a de muitos outros objetos.¹ Entretanto, o celuloide tinha dois problemas: a propriedade explosiva da nitrocelulose e a degradação da canfora com o tempo, comprometendo a segurança e durabilidade dos objetos, produzidos dele. Em 1907 Leo Hendrik Baekeland, considerado o “pai da indústria do plástico”, criou a baquelita para substituir a goma laca, que estava escassa. A goma laca é uma secreção liberada pela fêmea do besouro *Kerria lacca*, um inseto encontrado em florestas da Tailândia. A baquelita é resultante da reação entre fenol e formaldeído cuja patente data

de 1909.² As ligações cruzadas entre estes reagentes levam à formação de um termorrígido com excelentes resistências elétrica e térmica, o que possibilitou seu uso em utensílios domésticos (cabo de panela), telefones, rádios, brinquedos, etc, com longa durabilidade. Os objetos expostos nos museus dedicados a Baekeland ainda estão em perfeito estado, mesmo após 100 anos de fabricação.^{3,4}

Apesar do grande desenvolvimento industrial do início do século XX, os cientistas da época ainda não tinham clareza sobre a natureza dos polímeros, pois as teorias conhecidas para moléculas pequenas não se aplicavam bem ao comportamento dos polímeros. Então, em 1920, exatamente há 100 anos atrás, Hermann Staudinger publicou um trabalho explicando a formação dos polímeros através de reações de polimerização, nas quais os monômeros se ligavam quimicamente uns aos outros, formando macromoléculas.⁵ Era a primeira vez que os termos “polimerização” e “macromoléculas” estavam sendo introduzidos no meio acadêmico.⁶ Staudinger sofreu inúmeras críticas, mas resistiu a todas e provou com vários dados experimentais, como medidas de viscosidade, que havia uma nova classe de materiais com alta massa molar e propriedades diferentes das até então conhecidas.

A segunda Guerra Mundial demandava o desenvolvimento de novos materiais para a fabricação de paraquedas, cabos, materiais resistentes à corrosão, etc. No período entre 1920 e 1940, aproximadamente, foram desenvolvidos o acetato de celulose, que não era explosivo como a nitrocelulose, o poliestireno (BASF, Polystyrol[®]), a poliamida (DuPont, Nylon[®]), o polietileno (ICI), o politetrafluoretileno (Chemours, Teflon[®]), entre outros. Para se ter uma ideia, em 1939 a produção mundial de polímeros era de aproximadamente 100×10^6 kg e apenas 6 anos depois, (1945) já havia aumentado para 400×10^6 kg.⁷ Em abril de 1946, alguns meses depois do fim da segunda Guerra Mundial, ocorreu a primeira exposição nacional de plásticos (*First National Plastics Exposition, NPE*) no Grand Central Palace, em Nova Iorque. Foi um sucesso enorme porque as pessoas já usavam os objetos de plásticos no seu cotidiano e perceberam o conforto e facilidade que o plástico proporcionava. Hoje, o setor produtor de polímeros atende às demandas de muitos outros setores, tais como agrícola, aeroespacial,

automotivo, cosmético, alimentício, farmacêutico e médico, têxtil e calçadista, microeletrônico, brinquedos e ainda em atividades como tratamento de águas. Polímeros catiônicos são utilizados em estações de tratamentos de águas para formar flocos que se agregam às impurezas (negativamente carregadas) presentes na água residual, permitindo que sejam removidas por decantação ou flotação. Polímeros são também utilizados na produção de membranas empregadas na purificação de água e ainda na produção de caixas d'água, que antigamente eram feitas de amianto (banido por sua toxicidade crônica).

Como já dissemos, os plásticos são leves, moldáveis, versáteis e apresentam excelente relação custo/benefício. É muito difícil imaginar a vida sem plásticos! Em 2018, a produção mundial de plásticos foi de 360×10^9 kg, sendo as maiores demandas, por polipropileno e polietileno.⁸ Mas o que fazer com os objetos ou materiais plásticos depois de usá-los? O destino dos plásticos após seu uso é um problema global que está afetando vários ecossistemas. A degradação do plástico ou a produção de partículas pequenas de plástico (menores que 5 mm) gera o que denominamos de microplásticos. As sessões seguintes discutem a origem dos microplásticos, seus efeitos em organismos/sistemas vivos, caracterização dos microplásticos por técnicas espectroscópicas, a reciclagem dos plásticos como estratégia para mitigar os problemas ambientais e reflexões sobre a atuação humana na questão dos microplásticos.

Microplásticos: da origem aos impactos e sua determinação por FTIR

O termo microplástico foi cunhado pela primeira vez por Thompson e colaboradores⁹ para descrever o acúmulo de pedaços microscópicos de plástico em sedimentos e na coluna de águas europeias. A partir de então, a literatura abarca diversas tentativas de definir esses fragmentos, mas ainda não há uma definição abrangente, que englobe com precisão toda a complexidade do tema.¹⁰ Entretanto, a definição que foi mais bem aceita e difundida é a do Grupo de Especialistas em Aspectos Científicos da Proteção Ambiental Marinha (GESAMP), na qual os microplásticos são compreendidos como partículas de plástico com diâmetro entre 5 mm de diâmetro e 1 nm.¹¹ Tal definição foi sendo aprimorada e, atualmente, microplásticos

para além do tamanho, podem ser classificados com relação à sua origem, em primários ou secundários. Os microplásticos primários são aqueles intencionalmente confeccionados como partículas de pequeno tamanho para fins industriais, tais como *pellets* (empregados na fabricação de resinas) e esferas (utilizadas como esfoliantes em formulações de cremes cosméticos, como abrasivos em cremes dentais e em materiais de jateamento).¹¹ Já os microplásticos secundários são os fragmentos derivados de qualquer produto de polímero sintético orgânico em uso e/ou os presentes no ambiente, formados por processos bióticos e/ou abióticos que causam a desintegração desse material polimérico.^{11, 12}

No que concerne aos processos abióticos, esses provocam alterações na matriz polimérica por meio de fatores ambientais, tais como radiação ultravioleta, calor, hidrólise, fratura mecânica por abrasão com areia ou devido ao atrito com água turbulenta. Já os processos bióticos de formação dos microplásticos envolvem a degradação do material em células microbianas ou por enzimas excretadas por microrganismos.¹²

Cabe ressaltar que os microplásticos, devido ao seu tamanho, facilidade de formação por diferentes processos e por suas versatilidades de usos, estão presentes nos três compartimentos terrestres com os quais nós, seres humanos, interagimos, a saber: água, solo e atmosfera. Por esse motivo, se faz necessário, cada vez mais, conhecer o efeito dessas partículas no organismo humano e buscar técnicas analíticas para identificá-las e caracterizá-las.

Os microplásticos podem apresentar risco para a saúde humana como poluentes ambientais como são, como produtos de suas degradações e ainda como vetores de transporte de suas degradações. Seus efeitos adversos podem ser de natureza física, relacionados com tamanho da partícula, de suas formas e concentração ou de natureza química, através de substâncias nocivas ou tóxicas, associadas à matriz polimérica do microplástico, (aditivos e/ou matérias primas poliméricas – monômeros ou oligômeros), de natureza química indireta, por substâncias absorvidas do ambiente ou ainda como vetor para patógenos.

As mais prováveis vias de entrada e/ou formação dos microplásticos no organismo humano devem ser por pós ingestão, inalação e por via dérmica. Pela via de inalação, microplásticos presentes na atmosfera são absorvidos pelas células epiteliais dos pulmões. Neste particular também se deve considerar que há evidência da presença de nanoplásticos na atmosfera trazendo um grande campo para estudo.¹⁴ Pela via dérmica, o tamanho de partícula considerado para absorção sistêmica é menor que 100 nm, portanto para a via de permeação cutânea, os nanoplásticos devem ser considerados como os de maior relevância.¹⁵

Outro ponto a ser considerado é a interferência dos microplásticos sobre a microbiota do solo¹⁶, o que constitui um campo para estudo futuro da interferência destes sobre o microbioma humano, atuando como carreadores diretos ou indiretos de substâncias aditivas como por exemplo o bis-(2-propil-heptil) ftalato (DPHP)¹⁷

Tais efeitos negativos constituem um campo interessante para estudos de novas macromoléculas e materiais que tenham como *design* o conceito de funcionalidade como a apresentada pelos plásticos, porém que ao se degradarem tragam interferências mínimas ou positivas/benéficas para o meio ambiente e bioma. Com o que se sabe sobre os microplásticos no ambiente e com todos os organismos vivos relacionados, fica evidente que ainda se carece de métodos de análise mais acurados e padronizados.

Análise de microplásticos usando imageamento químico¹⁸

O procedimento tradicional de análise de microplásticos em águas e solos envolve o uso de separação por densidade, onde os microplásticos são segregados e eventualmente tratados com oxidante forte para remoção de matéria orgânica, não pertencente a matriz polimérica do microplásticos sob investigação. O produto deste processo segue para análise visual, utilizando microscópio de bancada, onde é possível detectar microplásticos com tamanho acima de 100 µm. Desta forma, são inevitáveis as intercorrências de erros de paralaxe no momento da análise, onde comumente são necessárias várias análises de uma mesma amostra para se obter resultados coerentes.

A utilização de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), como ferramenta para detecção e caracterização de microplásticos, trouxe recentemente inúmeras informações antes muito difíceis ou impossíveis de se obter. Procedimentos usando imageamento químico, onde uma área da amostra é observada para diferentes frequências na região do infravermelho, especialmente naquelas características de estiramentos oriundos de ligações químicas presentes em polímeros, permite não só a obtenção da imagem do microplástico (à partir de 10-20 μm) e sua distribuição na amostra, como também sua constituição.

O imageamento químico reportado na literatura como o mais utilizado é com ATR (do inglês *attenuated total reflectance*), onde a amostra, após preparação adequada, é lida diretamente por contato com uma superfície. Os dados obtidos são em geral comparados com bibliotecas espectrais provenientes dos fabricantes de instrumentos de FTIR ou geradas internamente, usando materiais de referência. De uma forma menos assertiva, alguns autores reportam o uso de bandas de absorção teóricas, sem considerar possíveis interferências que podem ocorrer em virtude de composição da amostra. Neste sentido, o mesmo trabalho levanta a importância de se utilizar ferramentas quimiométricas para tratamento dos espectros obtidos, já que é possível observar forte atenuação das bandas de absorção e também distorção do espectro em virtude da matriz da amostra. Conseqüentemente, também se observou a necessidade de criação de um método padrão de análise por imageamento químico, validado por diferentes laboratórios, de forma a tornar coerente a comparação de resultados da análise de microplásticos em diferentes tipos de amostras.

Efeitos bioquímicos dos microplásticos em organismos aquáticos

Como já discutimos anteriormente, os plásticos atingiram um patamar de utilização tão elevado em diversas áreas da atividade econômica, que são considerados indispensáveis para a vida humana como entendida atualmente. Porém, o elevado consumo associado com um descarte não planejado e, conseqüentemente, indiscriminado, torna os ecossistemas terrestres,

onde são gerados, uma vasta fonte de poluição. Lixos plásticos, mesmo que destinados a aterros sanitários em ambientes terrestres, fatalmente encontrarão corpos d'água como destino final em seu ciclo no meio ambiente, majoritariamente o ecossistema marinho.¹⁹

Recentemente, o desconfortável entendimento de que o oceano é o destino final de plásticos vem ganhando um aspecto ainda mais incômodo: diversos estudos evidenciam que um novo ciclo passa a ocorrer com estes resíduos plásticos nos ambientes aquáticos, com impacto direto na biota marinha e toda sua cadeia alimentar.

Microplásticos primários ou secundários entram nos corpos d'água devido à má gestão de resíduos sólidos em ambientes terrestres e, a partir daí uma série de efeitos negativos são desencadeados. Provavelmente você já viu na mídia, redes sociais ou até mesmo em livros didáticos, imagens que chocam ao mostrar tartarugas, leões marinhos e outros animais emaranhados em sacolas plásticas, fibras ou outros materiais que afetam sua locomoção ou até mesmo lhes causam danos cutâneos. Por si só, esses efeitos são maléficos, porém eles não param por aí e são muito piores, podendo afetar os organismos em níveis moleculares – esse aspecto ainda mais sombrio será discutido adiante. Antes de abordarmos estas consequências, é importante entendermos o que acontece com estes microplásticos na coluna d'água assim que despejados nos oceanos – aqui discutiremos majoritariamente o ambiente marinho devido a este ser o destino final de microplásticos, mesmo quando o primeiro corpo d'água afetado é, eventualmente, de ambiente lacustre. Para melhor entendimento, podemos subdividir a coluna d'água oceânica em duas grandes regiões: pelágica e bentônica. Simplificadamente, pode-se entender a zona pelágica como aquela abaixo da zona das marés e que se estende horizontalmente pela coluna d'água; por outro lado, a zona bentônica compreende aquela próxima ao fundo oceânico, habitat de organismos que dependem de substrato físico e sedimentos para sobrevivência.

A profundidade na qual os microplásticos estarão localizados na coluna d'água depende de sua densidade: enquanto microplásticos de baixa densidade são encontrados na superfície ou nas camadas superiores da coluna d'água, aqueles de alta densidade irão imergir e, fatalmente,

serão depositados no leito oceânico – na prática isso significa que os microplásticos irão, invariavelmente, adentrar o habitat de organismos marinhos – esse lixo plástico pode se tornar biodisponível à fauna e é onde os problemas começam e se tornam mais graves.

Diversos fatores afetam a biodisponibilidade de microplásticos em sistemas aquáticos,²⁰ notadamente: tamanho, abundância, coloração e densidade, como discutido anteriormente.

Tamanho: quanto menor o tamanho do microplástico, maior é sua capacidade de ingressar na cadeia alimentar através de níveis tróficos inferiores. *Abundância:* quanto maior a concentração de microplásticos no ambiente, maior a probabilidade de um organismo aquático se deparar com estes contaminantes e, conseqüentemente, ingeri-los. *Coloração:* microplásticos podem apresentar coloração semelhante às presas de animais marinhos, levando a um aumento da probabilidade de ingestão, já que existem diversos organismos conhecidos por serem predadores visuais.

Outro fato importante em relação à microplásticos em ambientes marinhos é que eles não se encontram fixos em uma dada região por toda extensão de tempo até decomposição ou entrada na cadeia alimentar; ao contrário, estes microplásticos integram um ciclo dinâmico e que compreende diversos níveis tróficos e processos químicos, físicos e biológicos.²⁰

Microplásticos, presentes na região pelágica estão suscetíveis à bioincrustação por microrganismos aquáticos, fenômeno que leva ao aumento de densidade deste microplástico incrustado e promove migração da zona pelágica à zona bentônica. Ao atingir o sedimento marinho este microplástico se torna biodisponível aos organismos daquela região. Animais capazes de realizar a ciclagem de sedimentos podem então se alimentar destes microplásticos e também ressuspendê-los na coluna d'água. Organismos com habitat em camadas menos profundas na região pelágica podem ingerir o microplástico devido ao seu padrão de alimentação não-seletiva e excretá-lo em forma de fezes, que fatalmente atingirão regiões mais profundas ou serão ingeridos por outros organismos, já que passar pelo sistema digestivo de um animal torna esse contaminante mais palatável para outros organismos devido à abundância de microrganismos aos quais o microplástico é exposto durante o processo

digestório do primeiro organismo que se alimentou dele. Este ciclo proporciona diversas portas de entrada de microplásticos na cadeia alimentar, inclusive com transferência na cadeia alimentar via ingestão de organismos contaminados – e o que acontece a partir deste ponto? É intuitivo imaginar que essa exposição aos microplásticos seja prejudicial ao organismo, mas o que de fato acontece após exposição? Como consequência do crescente interesse em estudar estes impactos, diversos efeitos negativos – físicos, bioquímicos e biológicos – já foram observados e reportados na literatura científica. Alguns destes efeitos serão apresentados na sequência – esses efeitos não são, necessariamente, observados em todos os organismos expostos, já que a resposta varia de espécie para a espécie.

Efeitos físicos

Como já comentamos, microplásticos entram nos organismos principalmente através de tecidos respiratórios e sistema gastrointestinal. Emanhamento causado por plásticos pode causar depressão de mobilidade e dano dérmico – obstrução de sistema respiratório e digestório também são efeitos potencialmente observáveis em organismos em contato com estes contaminantes. Pelo fato de os organismos não possuírem enzimas capazes de metabolizarem microplásticos, estes possuem valor nutricional nulo, ao mesmo tempo que causam sensação de saciedade aos animais, ocasionando severa depressão energética e, em consequência, morte por inanição, a depender da concentração.

Efeitos sistêmicos

Há evidência científica de translocação de microplásticos do sistema digestivo para o sistema circulatório de animais aquáticos,²¹ o que na prática permite a estes microplásticos migrarem pelos organismos.

De início, há evidências de ativação da resposta imune, observadas pela existência de granulocitomas^{20,21} em organismos expostos a microplásticos. Entende-se que ao detectar este contaminante no organismo, as defesas não relacionadas à memória imune são ativadas através de mecanismo de fagocitose, que pode culminar em reação inflamatória.

Efeitos moleculares^{20,21}

Uma vez ocorrida a translocação, uma série de efeitos moleculares podem acometer o organismo, em resposta à entrada de contaminantes exógenos nas células:

Downregulation de transcritos é reportada na literatura com efeito na estabilidade homeostática celular devido aos seguintes fatores: (i) depressão de transporte de esterol, cujos receptores possuem papel na resposta xenobiótica; (ii) depressão de axogênese e diferenciação neural, impactando no sistema neural de algumas espécies; (iii) diminuição de atividade de algumas esterasas, como por exemplo a acetilcolinesterase, responsável pelo equilíbrio na transmissão de sinal do sistema nervoso aos músculos através da degradação de acetilcolina, que em altas concentrações pode levar à transmissão excessiva de sinal para os músculos; (iv) impacto negativo no metabolismo celular ao suprimir a rota glicolítica, onde a glicose é convertida em piruvato e ATP, moeda energética de célula; (v) desordem no metabolismo de purinas, que pode levar a defeitos genéticos, uma vez que purinas, em conjunto com pirimidinas, são os blocos construtores de DNA e RNA; (vi) desestabilização de lisossomos, comprometendo mecanismos de defesas intracelulares; (vii) redução da concentração de fosfatase alcalina, indicando supressão do sistema imunológico.

Upregulation de mecanismos de resposta, como por exemplo: (i) mecanismos anti-estresse e JNK (c-Jun N-terminal quinases), quinases envolvidas na proliferação celular e apoptose; (ii) receptores do tipo-NOD, capazes de reconhecer padrões de contaminação molecular patogênica. Na literatura científica há também relatos de espécies apresentando exacerbação de oxidação lipídica, o que leva à geração de substâncias citotóxicas e mutagênicas, culminando em alterações histopatológicas em tecidos com exposição crônica a microplásticos.

A exposição a microplásticos impõe aos organismos afetados um estresse oxidativos,²² que ocorre em três etapas:

1. *Início*: como consequência da elevação da taxa de respiração celular, ocorre elevação brusca de espécies reativas de oxigênio (ERO), moléculas oxidantes com capacidade de oxidar e modificar biomoléculas – em condições normais, essas espécies existem

nos organismos em baixas concentrações, uma vez que são suprimidas pelo aparato celular antioxidante.

2. *Resposta*: quando o aparato antioxidante já existente da célula não consegue extinguir o excesso de ERO, é ativado o mecanismo de transcrição dos segmentos de DNA em RNA, que será traduzido em enzimas e moléculas antioxidantes, atuantes na diminuição da concentração dessas espécies no meio intracelular.
3. *Efeito em biomoléculas*: entre as etapas 1 e 2, quando a homeostase celular é, teoricamente, restabelecida, há um certo período de tempo no qual estes agentes oxidantes atuam em biomoléculas como lipídios, DNA, RNA e proteínas, ocasionando efeitos negativos nos organismos.

Organismos que enfrentam esse estresse oxidativo, imposto pelos microplásticos precisam alocar sua energia em processos para manutenção da vida, desta forma o crescimento e reprodução ficam em segundo plano – isso fica evidente em organismos que, ao serem expostos cronicamente a microplásticos, não se desenvolvem ou tem sua capacidade reprodutiva suprimida, resultado da urgente necessidade de realocação energética celular.

Efeitos na comunidade

Por fim, um impacto ainda pouco discutido é a transferência, por transporte passivo, de microplásticos bioincrustados com microorganismos, especialmente bacterianos, para regiões outrora não alcançadas por estes seres, podendo expor ecossistemas inteiros a novas bactérias, possibilitando ocorrência de desequilíbrio biológico e ampliação de resistência bacteriana como resultado da transferência horizontal de genes (entre não descendentes).

Além dos microplásticos em si, aditivos utilizados na síntese dos plásticos, como por exemplo os ftalatos, também possuem impactos em organismos marinhos, porque atuam como disruptores endócrinos, com impactos negativos mesmo em concentrações nanomolares.

Ao considerar tudo o que foi apresentado, você pode estar se perguntando: mas qual é o impacto para a saúde humana? É um questionamento pertinente, dado que estes microplásticos lançados nos oceanos podem retornar e ser ingeridos pelo ser humano ao

consumir peixes e outros organismos marinhos contaminados ou através da própria água que pode ser utilizada no sistema de abastecimento.

A OMS, em relatório de 2019,²³ discute os riscos de microplásticos em água potável e a consequente ingestão humana, reconhece riscos potenciais em relação aos microplásticos e, principalmente, aos aditivos adicionados durante o processo de manufatura e à formação de biofilmes em corpos aquáticos. Neste relatório a OMS propõe uma série de estudos para melhor compreender as relações entre microplásticos e a saúde humana.

Reciclagem de plásticos

A produção estimada de resinas termoplásticas no mundo é maior que 300 milhões de toneladas. Do total, 26 % são produzidos pela China (líder mundial), seguida pela Europa, com 20 % e o bloco econômico NAFTA (EUA, Canadá e México), com 19 %. O Brasil representa 2,4 % da produção mundial com as resinas dos polímeros PE, PP, PVC, PET e “materiais de engenharia”. Estima-se que 8,9 bilhões de toneladas de plásticos primários (ou virgens) e secundários (produzidos de material reciclável) já foram fabricados desde meados do século passado, quando os plásticos começaram a ser produzidos em escala industrial. Cerca de dois terços desse total, ou 6,3 bilhões de toneladas, viraram lixo, enquanto 2,6 bilhões de toneladas ainda estão em uso.

Um estudo divulgado este ano pela organização não governamental WWF (Fundo Mundial para a Natureza) mostrou que, em razão da má gestão dos resíduos, um terço do lixo plástico produzido anualmente no mundo polui a natureza. Esse estudo da WWF, indicou que o Brasil foi o quarto maior produtor de lixo plástico do mundo em 2016, com 11,3 milhões de toneladas, superado pelos Estados Unidos (70,8 milhões de toneladas), China (54,7 milhões de toneladas) e Índia (19,3 milhões de toneladas).²⁴

No Brasil, a maior parte dos resíduos gerados, 10,3 milhões de toneladas (91% do total), foi coletada pelo serviço de limpeza urbana e, somente 145 mil toneladas (1,3% do total), foram encaminhadas para reciclagem. Este é um dos menores índices do mundo e bem abaixo da média global, de 9%, segundo a ONG WWF, que usou em seu relatório, dados primários do estudo “What a waste 2.0”, do Banco Mundial, lançado em 2018.

Na natureza, os plásticos sintéticos levam um tempo excessivo para se degradar. Por exemplo, as garrafas de água e refrigerantes feitas de PET precisam de até 400 anos para se decomporem. Por isso, não é possível separar os impactos gerados pelo plástico no meio ambiente, da gestão de resíduos.

O poli(tereftalato de etileno), ou, simplesmente PET, é um polímero termoplástico da família dos poliésteres. Embora seja muito conhecido hoje através das garrafas plásticas, o material iniciou sua trajetória na indústria têxtil. A primeira amostra da resina foi desenvolvida pelos ingleses Whinfield e Dickson, em 1941. Após a Segunda Grande Guerra, o desabastecimento afetou também a Indústria têxtil da época, ainda baseada em fibras como algodão, linho, lã, entre outras. Assim, as pesquisas que levaram à produção em larga escala do poliéster começaram logo após a Segunda Grande Guerra nos EUA e Europa e baseavam-se nas aplicações têxteis. A ideia era criar alternativas viáveis para as fibras até então usadas, cujos campos de produção das matérias primas de fontes naturais estavam destruídos pela guerra. O poliéster apresentou-se como um excelente substituto para o algodão, função que cumpre muito bem até hoje, inclusive a partir das garrafas recicladas. O PET continuou a ser desenvolvido e novas aplicações foram surgindo. Sua resistência mecânica foi comprovada quando o poliéster passou a ser utilizado na indústria de pneus, em 1962. As primeiras embalagens de PET surgiram nos Estados Unidos e logo após na Europa no início dos anos 70.

O PET chegou ao Brasil em 1988 e seguiu uma trajetória semelhante ao resto do mundo, sendo utilizado primeiramente na indústria têxtil. Apenas a partir de 1993 passou a ter forte

expressão no mercado de embalagens, notadamente para os refrigerantes. Atualmente o PET está presente nos mais diversos produtos.

O PET é o termoplástico mais reciclado do mundo (em quantidade e em percentual). Nenhum país do tamanho do Brasil tem o mesmo nível de reciclagem. Em 2019 reciclamos 311 mil toneladas, ou seja, 55% do material. O índice médio de reciclagem na Europa está em 43% e em 40% nos EUA. Além destes 55% existem as embalagens com destinação especial (agro e remédios por exemplo) que sofrem tratamento diferenciado e acabam em geral sendo transformadas em resinas (poliésteres insaturados), vernizes, etc.

A reciclagem pode ser mecânica (convencional), química (despolimerização) e energética (produção de energia). Conforme senso realizado em 2019,²⁵ temos as seguintes fontes de matérias-primas para reciclagem: Comerciantes de recicláveis - 68%; Cooperativas - 17%; Coleta seletiva - 6%; Catadores - 3%; Outros - 6%. O PET reciclado é vendido na forma de flocos (57%) ou de grânulos (43%).

A Reciclagem de PET colabora para preservação ambiental, mas não só: a atividade alcança plenamente os três pilares do desenvolvimento sustentável: benefícios sociais, benefícios econômicos e benefícios ambientais. Nenhuma atividade pode ser próspera e perene sem que todas as variáveis que incidem sobre seus resultados sejam contempladas.

A Reciclagem das embalagens de PET pós consumo criou, em menos de 30 anos, todo um setor industrial. Essa indústria baseou-se, desde seu princípio, nas regras determinadas pelo próprio mercado: oferta e procura. Assim, ao criar e desenvolver aplicações para a matéria-prima resultante do processo de reciclagem das garrafas usadas, a Indústria do PET determinou uma forte demanda pela sucata. Os principais destinos para o PET reciclado: 23% garrafas, 22% têxteis, 17% automobilístico (Laminados), 15% químico, 10% fitas de arquear e 13% outros.²⁵

O principal desafio para otimização da reciclagem é aumentar o volume de PET coletado. Isto pode ser alcançado através das seguintes ações:

- Construir grandes centros de triagem para separar os materiais reciclados;
- Aumentar a coleta seletiva;
- Aumentar o número de cooperativas de catadores e
- Seguir promovendo a logística reversa como um compromisso de todos os *stakeholders*.

Reflexões e considerações finais

É unanimidade que o uso de plásticos permitiu o avanço da sociedade a patamares inimagináveis antes deles existirem. Pensar em uma vida sem plásticos já não parece possível e realmente não é, pelo menos não como ela é hoje. Porém, o problema real é o plástico ou a forma com a qual o homem lida com ele?

Não podemos achar normal que a imensa maioria do plástico produzido hoje encontre os corpos aquáticos como destino final após utilização humana. Um conjunto de desafios precisam ser vencidos e estes não serão superados sem um conjunto de ações coordenadas, extensivas e urgentes. Diversas frentes de trabalho precisam ser ativadas a nível municipal, estadual, federal e internacional, com a participação da sociedade civil e setor privado; aqui listam-se algumas destas ações:

Educação: os efeitos positivos dos plásticos são vivenciados por todos mundialmente, porém seus efeitos negativos não chegam ao conhecimento da população com a mesma eficiência, pois muitas das suas consequências maléficas, não são percebidas imediatamente pela sociedade civil. Educar crianças e adolescentes de modo a conscientizar sobre os impactos positivos e negativos dos plásticos precisa ser incluído nos currículos escolares.

Reciclagem: governos devem estruturar, propor e implementar caminhos de fomento para atividade econômica da reciclagem, potencializando seu efeito positivo social, econômico e ambiental.

Do berço ao berço: o setor privado precisa encabeçar ações de logística reversa e retorno de resíduos plásticos para a cadeia produtiva. Terceirizar a gestão destes resíduos para os

municípios só agrava a situação, o que nos leva a um patamar ínfimo de valorização dos resíduos.

Por fim, podemos dizer que seria utópico considerar uma retração induzida da cadeia produtiva de plásticos pois as muitas vantagens que os colocaram na posição que ocupam na sociedade, seriam muito dificilmente encontradas em outros materiais. Contudo, ao mesmo tempo, os problemas ambientais já conhecidos e outros que seguramente serão descobertos, especialmente com os processos de degradação dos plásticos em micro- e nanoplásticos e suas transferências para todos os extratos da vida, nos alertam para desenvolvermos plataformas mais eficientes de gestão de resíduos, passando por questões de educação e de desenvolvimentos científicos/tecnológicos.

REFERÊNCIAS

1. Seymour, R. B.; Kauffman, G. B.; *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 311.
2. Baekland, L. H. *US pat.* 942699A, **1909**
3. <http://www.bakelitemuseum.de>, acessada em Outubro 2020.
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Bakelite_Museum, acessada em Outubro 2020.
5. Staudinger, H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53*, 1073–1085.
6. Mülhaupt, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1054–1063.
7. Freinkel, S.; *Plastic: A Toxic Love Story*, Houghton Mifflin Harcourt: Boston, 2011.
8. https://www.plasticseurope.org/application/files/9715/7129/9584/FINAL_web_version_Plastics_the_facts2019_14102019.pdf, acessada em Outubro de 2020.
9. Thompson, R. C. et al.; *Science* **2004**, *304*, 838.
10. Shim, W. J. et al. Em *Microplastic Contamination in Aquatic Environments*; Zeng, E. Y., ed.; 1st ed., Elsevier, 2018, cap. 1.
11. Frias, J. P. G. L.; Nash, R.; *Mar. Pollut. Bull.* **2019**, *138*, 145-147.
12. Gewert, B. et al.; *Environ. Sci.: Process. Impacts* **2015**, *17*, 1513-1521.
13. Campanele, C. et al.; *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 1212.

14. Revel, M. et al.; *Cur. Op. Environ. Sci. Health* **2018**, 1:17-23.
15. Sobhai, Z. et al; *Sci. Rep.* **2020**, 10, 4841.
16. Schütze, A. et al.; *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2015**, 218, 559-563.
17. Rilling, M. C. et al.; *Environ Chem.* **2019**, 16, 3–7.
18. Xu, J. et al.; *Trends Anal. Chem.* **2019**, 119, 115629.
19. Cole, M. et al.; *Mar. Pollut. Bull.* **2011**, 62, 2588-2597.
20. Wright, S. L. et al.; *Environ. Pollut.* **2013**, 178, 483-492.
21. Franzellitti, S. et al.; *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, 68, 37-51.
22. Trestrail, C. et al.; *Sci. Total Environ.* **2020**, 734, 138559.
23. https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/microplastics-in-drinking-water, acessada em Outubro de 2020.
24. <https://www.wwf.org.br>, acessado em Setembro 2020
25. <https://www.abipet.org.br>, acessado em Setembro 2020

ESTERES DE AÇUCARES, SUAS PROPRIEDADES E DIFERENCIAIS PARA APLICAÇÕES EM COSMÉTICOS

Maurício da S. Baptistaa, Alexandra B. Panariello a,*

aDepartamento de Bioquímica, Instituto de Química Universidade de São Paulo, 05508-900 – SP, Brasil
alexandrabazito2017@gmail.com

Resumo:

Ésteres de açúcares formam um grupo único de emulsificantes não iônicos naturais, de alta qualidade, livres de PEG, com um desempenho excepcional e suavidade. Além disso, melhoram a emolência e o nível de hidratação da pele, não são irritantes, e têm efeito inibidor sobre o crescimento bacteriano e de leveduras e fungos. Neste trabalho testaremos a formulação de shampoo em barra contendo éster de sacarose e o efeito da sua adição na penteabilidade de fios de cabelos.

Palavras-chaves: éster de açúcar, shampoo em barra, cabelo, força de tensão, penteabilidade

Sugar esters, their properties and differentials for cosmetics applications

Abstract:

Sugar esters form a unique group of natural, high quality, non-ionic emulsifiers, free from PEG, with exceptional performance and smoothness. In addition, they improve the skin's emollience and hydration level, are non-irritating, and have an inhibitory effect on bacterial and yeast and fungal growth. In this work, we will test the formulation of bar shampoo containing sucrose ester and the effect of its addition on the combability of hair strands.

Keywords: sugar ester, bar shampoo, hair, tension strength, combability

Introdução

Os consumidores de cosméticos estão cada vez mais preocupados e interessados na origem das matérias primas, priorizando os materiais de origem vegetal e de fontes renováveis. O uso de materiais modificados por óxido de etileno, que é um derivado do petróleo, foi muito apreciado pela indústria cosmética, pois com estes materiais permitiu-se a obtenção de sistemas emulsionados estáveis e sem interferência no odor do produto final e com boa performance sensorial. Porém, com a maior exigência do consumidor e com a crescente busca por fontes renováveis criou-se a necessidade de uso de ingredientes sustentáveis e que, ao mesmo tempo, apresentassem melhoria das características sensoriais. Também cresce a preocupação com os resíduos dos materiais usados, tanto no produto acabado como no resíduo transferido ao meio ambiente. Como exemplo destes resíduos podemos citar a presença de 1-4 dioxano¹. Outro ponto de crescente preocupação por parte do consumidor é o consumo de embalagens plásticas descartáveis e a formação de microplásticos no ambiente².

Consequentemente, o mercado cosmético demanda cada vez mais opções de formulações. Tais opções tendem a evitar o uso de derivados de oxido de etileno e também derivados de origem animal. Um exemplo é o uso de shampoo em barras para evitar o uso de embalagens plásticas. Barras de shampoo, foram criadas a partir de reações de saponificação, como a usada em sabonetes em barra. Entretanto, este sistema apresenta limitações para o uso em cabelos, especialmente na questão do condicionamento das fibras e na sensação deixada no cabelo a seco. Os consumidores relatam sensação de cabelo opaco embaraçado e sem brilho. Tal sensação está ligada com o ponto de transição vítrea da formulação, plasticidade e solvência das cadeias esteáricas.

Uma das formas de avaliar o efeito de shampoos nos cabelos é mensurar a penteabilidade resultante após tratamento. A penteabilidade pode ser definida como a percepção subjetiva da maneira fácil ou difícil de pentear os cabelos, sendo diretamente relacionado com as forças que são opostas à ação de pentear os cabelos e a ação condicionante do produto utilizado. Interessantemente, a penteabilidade do cabelo pode ser também quantificada usando um aparelho de pentear de cabelo, no qual um analisador de textura mede a força de pentear necessária para puxar uma mecha de cabelo úmido (ou mecha) através de um pente. O trabalho de pentear (Joule) e a força em função da distância da mecha seriam substancialmente maiores quanto mais danificados estão em comparação com o cabelo virgem e, portanto, este método pode ser usado para avaliar, por exemplo, o efeito da adição de agentes condicionantes, que devem diminuir o trabalho e a força de pentear.³

Este trabalho tem como objetivo testar a aplicação de ésteres de sacarose como alternativa aos plastificantes derivados de óxido de etileno, como por exemplo os polietilenos glicóis, e como agente de melhora de condicionamento em fórmulas cosméticas de xampu em barras. Este estudo avaliará as características sensoriais comparativas, contribuindo assim com escolhas de matérias mais sustentáveis no crescente mercado de produtos em barra.⁴

Parte experimental

Materiais: Fórmula cosmética selecionada para comparativo com e sem ésteres de açúcares. A fórmula escolhida foi o Shampoo em Barra disponível no mercado.

Tabela 1. Descritivo das características sensoriais limitantes na aceitação da

Produto	Condicionamento	Enxague	Sensação com o cabelo seco
Shampoo em Barra	Dificulta a penteabilidade	Deixa resíduo e embaraço	Sensação de resíduo graxo

Métodos: Amostras de cabelos tratadas apenas com água são avaliadas para estabelecer uma referência inicial. Em seguida, à mesma amostra é aplicada a solução condicionante e realiza-se novamente a medida de pentear para determinar se o condicionador fornece quaisquer melhorias na penteabilidade. A força máxima a pentear e o trabalho total realizado são tidos como medidas comparativas. Força e o trabalho de pentear reduzidos (geralmente calculados em termos percentuais de uma mecha de cabelo tratada em comparação com a mesma mecha tratada com uma formulação em branco, ou seja, sem polímero) implica em maior penteabilidade, ou seja, será mais fácil associada à remoção de emaranhamentos das fibras de cabelo e pode, portanto, ser relacionado a um condicionamento melhorado. Neste trabalho avaliaremos somente o trabalho de penteabilidade. O equipamento para medir a penteabilidade foi MTT Miniature Tensile Teste MTT 170 da empresa Dia-Stron. As medidas coletadas representam o trabalho da penteabilidade, com 5 aplicações, gerando o resultado em forma de gráficos representando a média de três medidas de três mechas para cada grupo num intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$. Umidade 53 % +/- 2 e temperatura 200C +/- 2.

Amostras: 15 mechas de cabelo caucasiano padrão *International Hair Importers* divididos em 5 grupos de 3 mechas definidos a seguir:

Controle Descolorido – 3 mechas tratadas com solução 10% de lauril éter sulfato de sódio por 5 ciclos de lavagens

Grupo A – 3 mechas tratadas com shampoo em barra por 5 ciclos de lavagens de 1 minuto, enxágue de 2 minutos

Grupo B Palmitato de sacarose: 3 mechas tratadas com solução 5% de sucrose palmitate adicionados a fórmula do shampoo em barra por 5 ciclos de lavagens de 1 minuto, enxágue de 2 minutos.

Resultados e discussão

A capacidade de pentear tem que ser avaliada em condições controladas. Geralmente é necessário primeiro desembaraçar e depois emaranhar os cabelos de forma controlada e reproduzível antes das medições. O Teste foi executado para determinação das alterações do trabalho total através da aplicação dos tratamentos e seus efeitos comparativos entre as formulações.

Utilizou-se como padrão de referência para cabelos de difícil penteabilidade, neste caso, cabelos que foram descoloridos e não sofreram nenhum tratamento condicionante (Figura 1). O tratamento químico de descolorimento causa danos severos tanto na cutícula quanto no córtex da fibra capilar, dificultando a penteabilidade, como notado através do trabalho de pentear (expresso em J), o qual foi substancialmente superior ao das amostras tratadas. Nas fibras tratadas com shampoo em barra comercial houve uma grande diminuição na força ($\sim 3x$). Essa diminuição significativa era esperada e serve como um controle positivo do experimento. No caso do shampoo aditivado com éster de sacarose a diminuição no trabalho de pentear foi ainda maior. Quando comparado com o trabalho de pentear do fio tratado somente com shampoo, houve uma redução de $\sim 35\%$.

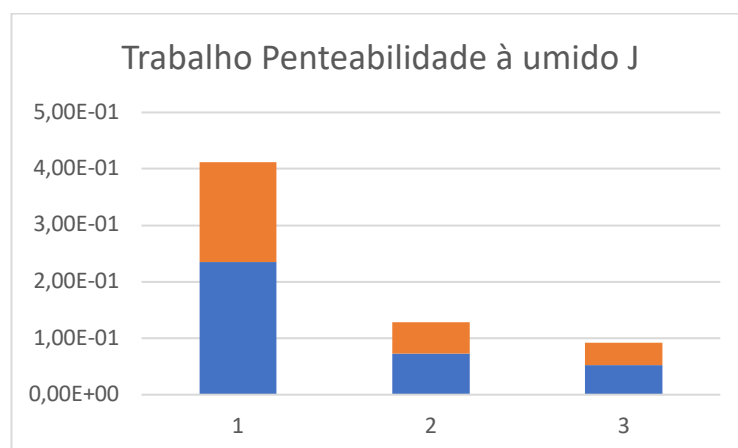


Figura 1. Trabalho de penteabilidade a úmido dos três grupos: 1 = Controle descolorido, 2 = Grupo A (Shampoo em barra de mercado), 3 = Grupo B (Shampoo de mercado com 5% de éster de sucrose). Azul corresponde o trabalho mínimo até a mediana e laranja o trabalho máximo.

Conclusão

Ésteres de sacarose mostrou-se eficaz em diminuir a força de pentear e conseqüentemente mostra-se um agente condicionante eficiente.

Referências

1. Alsohaimi, I. H. *et al. Nature Scientific Reports* **2020**, 10:5214 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62149-x>.
2. Campanale, C.; et al.; *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, 17, 1212.
3. Garcia, M. L.; Diaz, J. Combability measurements on human hair. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, New York, v.27, n.9, p.379-398, 1976
4. Anbu, S.; et al.; *Specialty Chemicals* 2017

GESTÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS: CAPACITAÇÃO PARA ROTULAGEM COM O SISTEMA GHS

Clayton da S. Santana*, Reinaldo C. Bazito e Renato S. Freire
Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
clayton.santana@usp.br

Resumo:

O Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) surgiu da demanda pela harmonização dos critérios de classificação de perigo, rotulagem e dados de segurança frente à enorme diversidade de produtos químicos e divergências entre legislações dos vários países. O Brasil possui legislação estabelecendo a adoção do sistema e, apesar da implantação estar avançada no meio industrial, o tema ainda é pouco trabalhado nas instituições de ensino, quer sejam de nível técnico ou superior. Dado os desafios para a gestão segura de produtos químicos é importantíssimo que o meio acadêmico promova a divulgação do sistema e a devida preparação dos futuros profissionais. Este trabalho descreve uma atividade de divulgação e capacitação de professores de instituições de ensino técnico de Química em nível médio, a primeira do gênero estruturada para profissionais do nível médio técnico descrita na literatura nacional. A atividade foi focada na importância da correta rotulagem, instruindo sobre as principais informações, tanto para a confecção como para a interpretação dos rótulos. Também foram trabalhados conceitos para o armazenamento de produtos químicos em laboratórios de ensino.

Palavras-chave: segurança química, armazenamento de produtos químicos, saúde e meio ambiente.

Chemicals reagent management: training in the labelling by the GHS system

Abstract:

The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) emerged from the need to harmonize criteria for hazard classification, labelling and safety data in view of the enormous diversity of chemicals and divergences between laws in different countries. Brazil has regulations establishing the adoption of this system and, even though the implementation is well established in the industrial sector, the theme is still not sufficient explored in educational institutions. Due to the challenges for the safe management of chemical products, it is extremely important that the learning environments also promote the dissemination of the GHS system and the proper preparation of professionals. This work describes a training activity for teachers at chemistry technical educational institutions, the first of the kind structured for professionals at the technical level described in the national literature. The activity was focused on the importance of correct labelling, and the selection of main information for labels confection and interpretation. General concepts for the chemical products storage were also addressed.

Keyword: chemical safety, chemical store, health and environment

Introdução

A importância da Química como ciência fundamental e os inúmeros benefícios decorrentes de sua aplicação são fatos de amplo conhecimento, mas de pouco reconhecimento pela sociedade, uma vez que ela costuma ser associada mais frequentemente a conceitos como “artificial”, “tóxico”, “contaminação”, dentre outros. De um modo geral, a sociedade costuma ser mal informada cientificamente sobre os vínculos entre a produção, armazenamento, uso e descarte seguro de produtos. Parte deste cenário é consequência da pouca importância que se dava ao gerenciamento de resíduos e produtos químicos. Assim, se de um lado a Química é fundamental para o avanço da sociedade (produção de alimentos, remédios, combustíveis, novos materiais etc.) do outro ela está intimamente associada a vários problemas ambientais e de saúde pública. O papel da Química como indutora de avanços e suas responsabilidades só tende a se acentuar na sociedade atual, haja vista, por exemplo, a importância econômica do setor químico, que segundo relatório do Conselho Internacional de Associações de Indústrias Químicas, de 2019, tem uma contribuição de US\$5,7

trilhões (equivalente a 7%) para o Produto Interno Bruto mundial, mantendo 120 milhões de empregos.

A gestão segura de produtos químicos inclui sistemas pelos quais os perigos químicos e seus riscos associados são comunicados a todos aqueles potencialmente expostos (produtores, comerciantes, transportadores, consumidores etc.). É fundamental que se tenha clareza quanto aos produtos químicos presentes/usados, seus perigos e riscos associados à saúde humana e ao meio ambiente, assim como os meios para controlá-los e minimizá-los. Ao longo do tempo inúmeros sistemas em níveis regionais, nacionais e internacionais foram criados, alguns específicos para determinados setores (produção, comércio, transporte e consumo), mas infelizmente esses sistemas frequentemente não eram compatíveis, dificultando um efetivo gerenciamento.^{1,2}

O GHS, Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos foi criado para atender à necessidade de um sistema unificado para a classificação e comunicação de informações de segurança sobre produtos químicos. Assim, o GHS estabelece a classificação de produtos químicos em função dos tipos de perigos e riscos associados, indicando elementos padronizados de comunicação desses perigos e riscos, incluindo rótulos e fichas de dados de segurança. O GHS abrange substâncias, misturas, preparados ou quaisquer outros termos utilizados nos sistemas existentes, com exceção dos medicamentos, aditivos alimentares, cosméticos e resíduos de pesticidas em alimentos. Além disso, o sistema abrange todos os tipos de perigos e riscos associados para produtos químicos (físicos, à saúde e ao meio ambiente). A primeira edição do GHS foi publicada em 2003, pelo sub-Comitê de GHS do Conselho Econômico e Social das Nações Unidas (ECOSOC), que o revisa e atualiza em reuniões que ocorrem a cada dois anos.¹

A adoção do GHS nos diversos ambientes onde produtos químicos são manipulados, armazenados ou transportados é uma obrigatoriedade legal no Brasil, introduzida pela Convenção nº 170 da OIT, que tornava obrigatório um sistema para essa classificação^{3,4} e pela Norma Regulamentadora nº 26 (NR-26), que tornava a adoção do GHS obrigatória⁵, devendo ser seguidas as normas técnicas adequadas.⁶⁻⁹ Isto se aplica tanto aos setores produtivo e de serviços quanto ao acadêmico. No entanto, muitas vezes o público acadêmico se mostra refratário à adoção de normas reguladoras para o gerenciamento de produtos químicos e segurança química. No Brasil, existem poucos estudos relacionados à implementação do GHS em instituições de ensino e pesquisa^{10,11}. O cenário é mais inóspito ainda para instituições de ensino técnico de nível médio, sendo que uma revisão na literatura não apontou nenhum trabalho com esta temática e tipo de instituição.

Neste cenário, o objetivo deste trabalho foi apresentar o sistema GHS e a rotulagem via GHS para professores e responsáveis por laboratórios/disciplinas de química em instituição pública de ensino médio. Mais especificamente, o público-alvo consistia em profissionais que atuam na principal autarquia do Governo do Estado de São Paulo para a formação de técnicos em química em nível médio. Apesar de ser bem específico, este público é de extrema importância dada a relevância da instituição e seu papel na formação de futuros profissionais da química no estado de São Paulo.

Resultados e Discussão

O presente estudo foi desenvolvido adotando-se uma abordagem qualitativa e descritiva, com base em depoimentos (coletados via questionários) de responsáveis por disciplinas de processos químicos industriais, química geral, química analítica e projetos de conclusão de curso ministradas nos cursos técnicos de nível médio em química da rede estadual de São Paulo.

Inicialmente foi selecionado um conjunto de escolas da rede autárquica estadual nas quais foi possível interagir com os profissionais responsáveis pelo armazenamento e uso de reagentes/produtos químicos. Dada o grande interesse da comunidade, também se permitiu que alunos dos quatro módulos do ensino técnico e da modalidade de ensino médio integrado ao técnico em química participassem da atividade.

A fim de se aferir o grau de conhecimento e perfil dos participantes, foi apresentado um questionário contendo as seguintes questões: Você tem conhecimento do sistema GHS? O laboratório da sua instituição usa o sistema GHS? A rotulagem dos reagentes e misturas químicas seguem o sistema GHS? Como os reagentes e misturas químicas do laboratório/almojarifado estão sendo armazenados? Como os resíduos químicos estão armazenados e qual o tratamento dado a eles? Você acha que sua unidade deveria implementar o sistema GHS?

Somente 50% dos professores declararam que tinham algum conhecimento do sistema GHS e, entre os alunos, nenhum havia ouvido falar deste sistema. Além disso, os responsáveis e/ou usuários dos laboratórios declararam que 90% dos rótulos de produtos químicos nestes laboratórios não estavam adequados ao sistema GHS. Por outro lado, 60% dos responsáveis dos laboratórios afirmaram que os produtos estavam organizados e armazenados segundo a normativa NR-26⁶. Adicionalmente, todos os participantes afirmaram que nenhum laboratório dispunha de sistema de tratamento de resíduos. Finalmente, apesar de 100% dos participantes declararem que o gerenciamento dos reagentes deveria utilizar o sistema GHS, somente 30% de suas unidades estavam em processo de implementação do sistema.

Na interação com os participantes da atividade também foi relatado que a maioria das locais utilizados como almoxarifado eram instalações adaptadas, salas que haviam sido projetadas para outras atividades, por exemplo, escritórios. As equipes que atuavam neste setor também afirmaram que não houve treinamento específico para o gerenciamento de produtos químicos, sendo a organização mais comum feita com base na ordem alfabética dos nomes das substâncias e em espaços segregados de acordo com características gerais dos produtos (ácidos, bases, sais inorgânicos e compostos orgânicos). Devido à falta de informações claras, no atual sistema a disposição dos produtos químicos não apresenta uma divisão em função da compatibilidade, considerando os potenciais inflamáveis, explosivos, oxidantes etc. Tendo sido reportado, por exemplo, o armazenamento conjunto de reagentes incompatíveis. A falta de informações também implica no estoque em locais improvisados, pois reagentes químicos que eventualmente não tenham sido classificados por algum profissional mais qualificado acabam constituindo um grupo a parte. Adicionalmente, também foi reportado que não há um sistema de rastreamento dos reagentes ao longo de seu uso, dificultando uma programação otimizada para a reposição, principalmente considerando os processos burocráticos, frequentemente morosos, que as instituições públicas precisam cumprir para a aquisição de materiais.

Esta realidade, infelizmente, é comum em várias instituições de ensino público e privadas. Assim, considerando que o GHS é parte fundamental na gestão segura de produtos químicos e os elementos de classificação (identificação dos perigos intrínsecos) e comunicação do GHS são as bases (Figura 1) para garantir o uso seguro de produtos químicos^{1,2,6-9}, elaborou-se um treinamento para o público-alvo já definido.

O conteúdo trabalhado focou na apresentação resumida das normas e regulamentos;¹⁻⁹ histórico do GHS; classificação; sistema CAS; rotulagem preventiva; ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ); pictogramas (Figura 2); frases de perigo; frases de precauções, palavras de advertência, informações complementares, compatibilidade de produtos;

classes de risco; exemplos com reagentes comumente utilizados nos laboratórios didáticos e proposta de projeto para ser executado pelos alunos das disciplinas. A avaliação da atividade, pelos participantes, indicou que as informações ministradas foram muito pertinentes, desmistificando assuntos tidos como complexos e/ou de menor interesse para o meio acadêmico.

A atividade desenvolvida com os professores e alunos também discutiu as características e vantagens da organização dos produtos químicos primeiramente em função das classes de perigo e depois, entre as classes, considerando-se suas compatibilidades. De fato, a classificação de perigo e dos riscos associados é o ponto de partida para a comunicação desses perigos e riscos^{1,2,6-9}. Assim, os perigos (e riscos associados estabelecidos) no GHS (físicos, à saúde e ao meio ambiente) foram descritos e discutidos. Com ou sem sistemas formais de gerenciamento de riscos, o GHS foi projetado para promover o uso seguro de produtos químicos, viabilizando o acesso do usuário à informação essencial em um formato de fácil de compreensão.

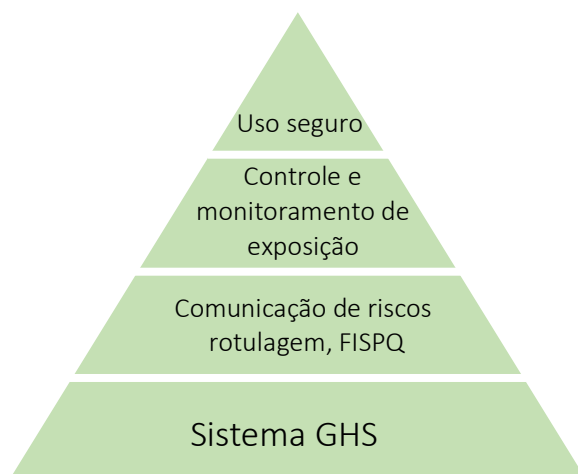


Figura 1 – Gestão segura de produtos químicos².

As informações básicas fornecidas na atividade ampliaram a capacitação dos profissionais para classificar soluções simples de substâncias. Mais importante, indicaram os meios para se obter as informações necessárias para o processo de classificação de outros produtos.



Figura 2 – Pictogramas do GSH.

Na Figura 3 é apresentado um modelo de rótulo considerado adequado e que foi trabalhado com o grupo participante da atividade. Este rótulo possui um QR code para acessar as informações da FISPQ. Importante ressaltar, que a legislação atualmente em vigor estabelece a necessidade do armazenamento da ficha física. A solução proposta, enquanto a legislação não for modernizada, busca agilizar o acesso à informação, já que aparelhos celulares do tipo smartphone são parte integrante e cotidiana de todos, evita assim, problemas relacionados à morosidade de acesso às informações das FISPQ.

Os conhecimentos trabalhados no presente trabalho são fundamentais para o gerenciamento de produtos químicos, quer seja seu armazenamento, uso seguro ou descarte final. Espera-se que estas ações tenham efeito multiplicador, contribuindo para a melhoria da segurança nos laboratórios de ensino de instituições de nível técnico. Sabe-se que muitos estudantes, não somente de Química, podem se confrontar, na sua vida profissional com o uso/armazenamento/transporte de produtos químicos, assim noções básicas do sistema GHS e como se pode obter informações sobre os perigos inerentes dessas substâncias podem representar inclusive a preservação de vidas.

Fenol

CAS: 108-95-2

PERIGO



Tóxico por ingestão, inalação e contato com a pele. Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. Suspeita-se de causar defeitos genéticos. Pode causar danos aos órgãos por exposição prolongada ou repetida.

Evite respirar poeira / fumaça / gás / névoa / vapores / spray. Usar luvas de proteção / vestuário de proteção / proteção ocular / proteção facial. EM CASO DE INGESTÃO: contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Retirar lentes de contato, se presentes e fáceis de fazer. Continue enxaguando.

Lote: _____

Validade: ____/____/____

Telefone de emergência: 0800 148 110 (CEATOX)

A ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos deste produto químico perigoso pode ser obtida por meio do QR code e no armário de fichas FISPQS



Figura 3 – Rótulo com as informações adequadas para o armazenamento e uso seguro.

Conclusões

A capacitação de rotulagem no sistema GHS foi muito importante e produtiva para os professores e responsáveis por laboratórios/disciplinas de química na instituição de ensino técnico participante da atividade, com a discussão da necessidade de adequação dos rótulos que sejam mais acessível para todos, não somente para os especialistas, trazendo linguagem verbal e não verbal, deixando mais visível os perigos e riscos associados à produtos químicos. Assim, a equipe que foi capacitada está trabalhando na confecção de rótulos para os produtos sob sua responsabilidade. Esta é somente a etapa inicial, que dará bases para a completa reorganização da disposição dos produtos químicos nos almoxarifados destas unidades, idealmente com o controle desde a entrada do produto até o seu destino final.

Agradecimentos

Agradecimentos ao diretor prof. Mário Alberto Zambrana Vernizzi e toda equipe gestora, por conceder e acreditar na implantação do projeto na instituição de ensino.

Referências

1. United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (ST/SG/AC.10/30/Rev.8), 8ª edição revisada; United Nations: Nova York; Genebra, 2019.
Disponível em: https://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev08/08files_e.html.

2. ABIQUIM, O que é o GHS? Sistema harmonizado globalmente para a classificação e rotulagem de produtos químicos. São Paulo, 2005.
3. Brasil. Decreto Nº 2.657, de 3 de Julho de 1998. Promulga a Convenção Nº 170 da OIT, Relativa à Segurança na Utilização de Produtos Químicos no Trabalho, Assinada Em Genebra, Em 25 de Junho de 1990; 1998.
4. Brasil. Decreto No 10.088, de 5 de Novembro de 2019. Consolida Atos Normativos Editados Pelo Poder Executivo Federal Que Dispõem Sobre a Promulgação de Convenções e Recomendações Da Organização Internacional Do Trabalho - OIT Ratificadas Pela República Federativa Do Brasil.; 1998 – Anexo LX
5. Ministério da Economia. Norma Regulamentadora NR 26 – Sinalização de Segurança. <https://sit.trabalho.gov.br/portal/index.php/ctpp-nrs/nr-26?view=default> acessado em 10/10/2020
6. ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). ABNT NBR 14725-1:2009- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 1: Terminologia (versão corrigida de 26/01/2010), 1st ed.; ABNT: Rio de Janeiro, RJ, 2009.
7. ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). ABNT NBR 14725-2:2019- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 2: Sistema de classificação de perigo, 2nd ed.; ABNT: Rio de Janeiro, RJ, 2019.
8. ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). ABNT NBR 14725-3:2017- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 3: Rotulagem, 3rd ed.; ABNT: Rio de Janeiro, RJ, 2017.
9. ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). ABNT NBR 14725-4:2014- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 4: Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ), 3rd ed.; ABNT: Rio de Janeiro, RJ, 2014.
10. Wallau, W.M, Junior, J.A.S.; “O sistema globalmente harmonizado de classificação e rotulagem de produtos químicos (GHS) - uma introdução para sua aplicação em laboratórios de ensino e pesquisa acadêmica”, *Quim Nova* (36) 607-617, 2013.
11. Pan, C.A.; “Sistema globalmente harmonizado de classificação e rotulagem de produtos químicos – GHS Uma ferramenta na gestão da segurança química”, *Revista de Ciências Exatas e tecnologia* (7) 21-33, 2012.

CORRELAÇÃO ENTRE MICROSCOPIA CONFOCAL RAMAN E DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS POR DIFRAÇÃO A LASER NA CARACTERIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INALATÓRIOS

Vinicius A. O. Delben^{1,2*}, Denise F. S. Petri^{2*}

1 – Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A., Barueri, SP

2 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

viniciusdelben@gmail.com

Resumo: Medicamentos inalatórios são formulações compostas por um carreador, normalmente lactose, e insumos farmacêuticos ativos (IFAs), em sua maioria broncodilatadores ou corticoides ou ambos, sendo que os IFAs representam uma fração mínima em sua composição. Além das lactoses e IFAs, as cápsulas e os dispositivos inalatórios complementam o produto e também impactam no desempenho do produto. A dispersão dos IFAs na superfície das partículas de lactose é essencial para o melhor desempenho do produto, fazendo com que o processo de mistura, bem como o tamanho de partículas dos IFAs e das lactoses sejam críticos. Um medicamento inalatório referência foi caracterizado pelas técnicas de microscopia Raman confocal e distribuição de tamanho de partículas por difração a laser (PSD). Os resultados de ambas as técnicas foram correlacionados e comparados com PSDs de IFAs de 3 diferentes fabricantes, visando identificar os pontos críticos do processo produto de medicamentos inalatórios e selecionar o melhor fabricante para o desenvolvimento de um medicamento genérico ou similar.

Palavras-chave: *microscopia Raman confocal, distribuição de tamanho de partículas, medicamentos inalatórios, IFA*

Correlation between Raman confocal microscopy and particle size distribution by laser diffraction on the characterization of orally inhaled drug products

Abstract: Orally inhaled drugs are formulations composed of a carrier, usually lactose, and active pharmaceutical ingredients (API), mostly bronchodilator or corticosteroids, or both, with API representing a minimal fraction in their composition. Besides lactose and API, capsules and inhalation devices complement the product and impact in product performance. The dispersion of API on the surface of lactose particles is essential for the best performance of the product, making the mixing process, as well as the particle size of API and lactose, critical. A reference inhaled drug product was characterized by confocal Raman microscopy (CRM) and laser diffraction. The results of both techniques were correlated and the particle size distribution (PSD) of API of 3 different manufacturers were compared, aiming at identifying the critical points of the inhaled drug products processing and selecting the best manufacturer for the development of a generic or similar drug product.

Keywords: Raman confocal microscopy, particle size distribution, inhalable drug products, API.

Introdução

Medicamentos inalatórios são responsáveis pela entrega local ou sistêmica dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) pela via pulmonar. O uso de medicamentos inalatórios tem grandes benefícios para o paciente, como efeito mais rápido da medicação e uso de doses menores dos IFAs. O uso da terapia inalatória é principalmente destinado para doenças do trato respiratório, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística e infecções pulmonares, todavia, a entrega sistêmica dos medicamentos pode ser usada no tratamento de diabetes, câncer e doenças neurológicas.¹⁻³

O tamanho das partículas dos IFAs presentes em medicamentos inalatórios é bastante específico, com distribuição de tamanho de partículas (PSD – *Particle Size Distribution*) com a maior proporção do volume de partículas entre 1 μm e 5 μm . Partículas abaixo de 1 μm sofrem difusão e são expelidas no processo de expiração, enquanto parcelas acima de 5 μm são impactadas na faringe

e são deglutidas.³ O principal processo de obtenção de partículas dentro desta faixa é a micronização (*jet-milling*), em que as partículas sofrem colisão entre si através de alto vácuo. Entretanto, o material adquire muita energia estática e se aglomera, tornando crítico o processo de mistura dos IFAs com o carreador.^{1,4,5}

A lactose monoidratada é o carreador mais comum nos medicamentos inalatórios, por sua ótima estabilidade físico-química, baixa toxicidade, baixa higroscopicidade, apresenta grandes superfícies com capacidade de adesão das partículas e podem facilmente ser selecionadas com diferentes tamanhos de partícula e, conseqüentemente, diferentes propriedades reológicas. Lactoses com tamanhos menores podem melhorar a dispersão de partículas menores na mistura, porém, aumentam a coesão do pó, enquanto partículas maiores acomodam os IFAs em suas superfícies e aumentam a fluidez do pó.^{6,7}

A técnica de análise de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser é um processo de dispersão de materiais sob o movimento de um fluido, normalmente água ou ar. O fluido em questão direciona as partículas através de um feixe de luz e um arranjo de detectores. Com a incidência da luz nas partículas, ocorrem fenômenos ópticos como absorção, reflexão, refração e difração. O feixe difratado nas partículas chega aos detectores, que por meio de um software, calculam o tamanho das partículas.⁸ O PSD na indústria farmacêutica é, por via de regra, expressado em porcentagem de volume.^{8,9} A microscopia Raman confocal (CRM – *Confocal Raman Microscopy*) é formada pela junção de duas técnicas muito comuns na indústria farmacêutica, a microscopia óptica e a espectroscopia Raman. A CRM é muito usada para mapeamento químico de comprimidos, tendo como principal objetivo a engenharia reversa de produtos, deformulação de tamanho de partículas, excipientes e de processos farmacêuticos.¹⁰⁻¹²

O objetivo deste trabalho é caracterizar um medicamento inalatório pelas técnicas de PSD e CRM e correlacionar qualitativamente as duas técnicas, indicando problemas na eficácia *in vivo* do medicamento e no processo de mistura e selecionar o melhor fabricante de um fármaco para o desenvolvimento de um produto genérico ou similar.

Experimental

CRM – microscopia Raman confocal

Para a caracterização do medicamento referência por CRM, a formulação foi extraída das cápsulas e compactada em lâmina de alumínio. Foi realizada uma montagem por microscopia de 9x6 quadros em objetiva de 20 vezes de aumento, resultando em uma área de aproximadamente 1900000 μm^2 . O equipamento utilizado foi o Renishaw inVia, modelo Qontor®.

Com a área preparada, os parâmetros de análise foram programados para 1 espectro Raman a cada 1 pixel, sendo que cada pixel corresponde a 1,3 μm em ambos os eixos. Dessa maneira, foram adquiridos mais de 1 milhão de espectros Raman no mapeamento do medicamento referência. Foi usado um laser no comprimento de onda de 785 nm, potencia de 50%, integração de 1 segundo e 1 acumulação espectral por pixel.

PSD - distribuição de tamanho de partículas por difração a laser

O PSD dos IFAs no medicamento referência foi avaliado em um sistema líquido usando água como diluente por não solubilizar um dos IFAs presentes na formulação. O preparo de amostra, realizado em triplicata, consiste em adicionar 1,2 g da formulação em 10 mL de água, de maneira que a

lactose seja solubilizada, restando cerca de 10 mg do IFA 1, que é insolúvel. O IFA 2 está em proporção de 1:20 em relação ao IFA 1 e é levemente solúvel em água, portanto somente o IFA 1 não é solubilizado. O equipamento utilizado foi um Beckman Coulter modelo LS13320.

Para efeito comparativo, foram avaliadas 3 matérias-primas de 3 fabricantes diferentes do IFA 1 estudado na formulação. As amostras foram preparadas com a adição do mesmo surfactante usado no preparo do medicamento referência diretamente em 10 mg das matérias-primas, homogeneizando com uma espátula ou bastão de vidro. Foram adicionados 10 mL de água nas amostras e homogeneizadas para suspensão das partículas. As amostras foram preparadas e analisadas em triplicata, seguindo o procedimento citado anteriormente.

Resultados e Discussão

A Figura 1 apresenta o mapeamento Raman do medicamento referência, com destaque nos círculos laranjas para as partículas maiores que 5 μm . Os espectros referentes ao IFA 1 estão em azul e os espectros referentes ao IFA 2 estão em vermelho, enquanto a lactose está em cinza e branco. Observa-se que a lactose é o maior componente da formulação e que o IFA 1 está em maior quantidade que o IFA 2.

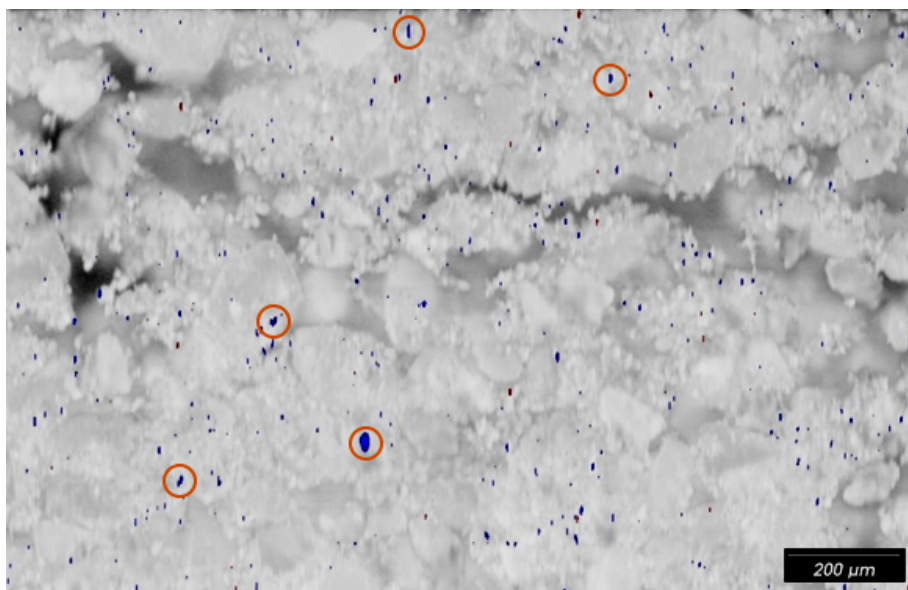


Figura 1 – Mapeamento Raman do medicamento referência com destaque (círculo laranja) para partículas maiores que 5 μm . Em azul, partículas do IFA 1 e em vermelho partículas do IFA 2.

As partículas maiores que 5 μm correspondem à aglomerados de partículas menores que não foram dispersas no processo de mistura com a lactose na produção do medicamento. Estas partículas não produzirão o efeito farmacológico esperado do medicamento, devido aos aglomerados impactarem na faringe e serem deglutidos no uso do produto [3].

Os aglomerados além de impactarem negativamente na dose entregue do medicamento, conseqüentemente não geram a efetividade máxima do medicamento, sendo desperdiçado uma fração importante dos fármacos na deglutição. Um processo de mistura mais efetivo, com um

cisalhamento maior ou maior tempo de mistura, pode desagregar essas partículas e fazer com que o medicamento seja mais efetivo no tratamento farmacológico.

Para a análise de PSD por difração a laser, o preparo das amostras é muito importante para que os resultados gerados sejam realmente condizentes com o observado na CRM. As amostras não foram colocadas em ultrassom para que os aglomerados permaneçam intactos durante a análise e não sejam quebrados. Os resultados de PSD referentes às partículas dos IFAs suspensas com o surfactante são apresentados na Figura 2 e Tabela 1, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos 3 fabricantes dos IFA 1.

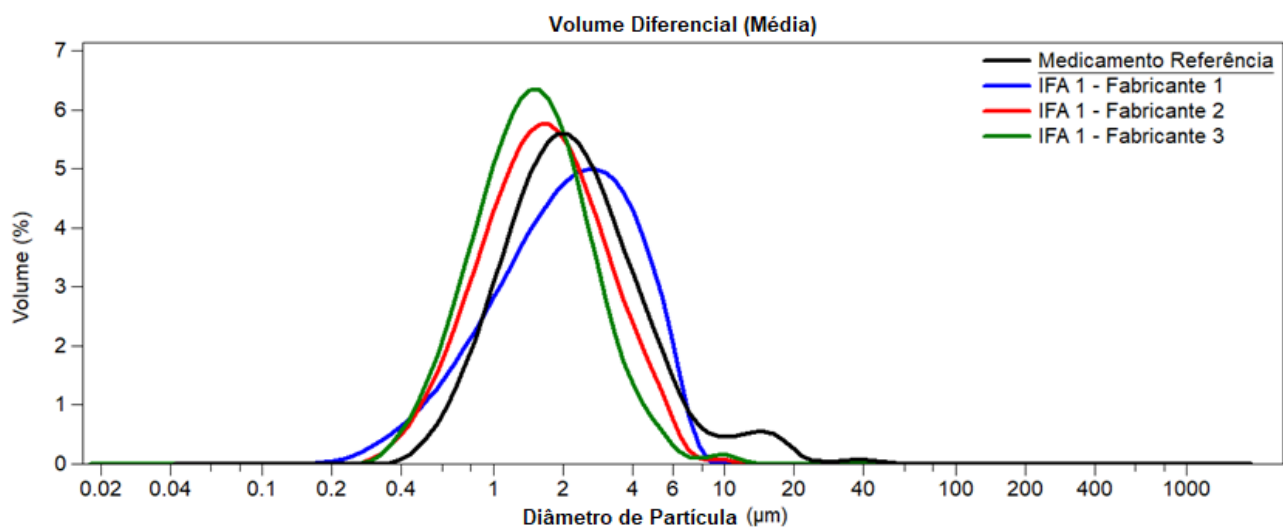


Figura 2 – Distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência e dos fabricantes 1, 2 e 3 do IFA 1.

Tabela 1 – Resultados de distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência e dos fabricantes 1, 2 e 3 do IFA 1.

Amostra	Moda (µm)	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)
Medicamento Referência	1,92	0,95	2,13	5,52
IFA 1 – Fabricante 1	2,79	0,74	2,15	4,81
IFA 1 – Fabricante 2	1,75	0,73	1,66	3,75
IFA 1 – Fabricante 3	1,45	0,69	1,48	3,10

Observa-se que no histograma de PSD do medicamento referência há uma segunda moda entre 10 µm e 20 µm, referente aos aglomerados das partículas do IFA 1, em maior quantidade no medicamento referência e também observados no mapeamento Raman do medicamento referência.

Os PSDs do IFA 1 dos três fabricantes apresentam diferenças entre si, principalmente em relação à moda dos histogramas. O fabricante 2 possui a moda mais próxima do medicamento referência, entretanto, os parâmetros d₁₀, d₅₀ e d₉₀ é mais próximo do fabricante 1, devido ao PSD do medicamento referência estar deslocado pelas partículas aglomeradas, entre 10 µm e 20 µm.

Para uma melhor correlação entre os fabricantes, foi avaliada a porcentagem de volume de partículas entre 1 µm e 5 µm, faixa de tamanho em que as partículas são inaladas. Os resultados estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Porcentagem em volume de partículas entre 1 µm e 5 µm do medicamento referência e dos três fabricantes do IFA 1.

Amostra	% Partículas 1 µm a 5 µm
Medicamento Referência	78,2
IFA 1 – Fabricante 1	75,9
IFA 1 – Fabricante 2	77,3
IFA 1 – Fabricante 3	75,1

A porcentagem em volume de partículas entre 1 µm e 5 µm do medicamento referência é mais próxima do fabricante 2, apesar dos parâmetros d_{10} , d_{50} e d_{90} não se serem os mais próximos dos três fabricantes.

Conclusões

Os resultados obtidos pela microscopia Raman confocal e distribuição de tamanho de partículas por difração a laser possibilitaram observar uma correlação qualitativa entre as técnicas na detecção de aglomerados, sendo que o processo de mistura com baixo cisalhamento é o principal responsável por não desaglomerar as partículas. Pela técnica de PSD também foi possível identificar o melhor fabricante do IFA 1 para o desenvolvimento de um medicamento genérico ou similar pela proporção de partículas na faixa de 1 µm a 5 µm, intervalo de tamanho, onde as partículas têm atividade pulmonar.

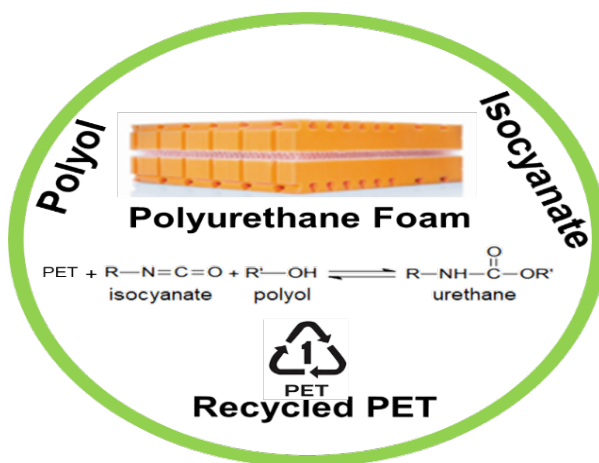
Agradecimentos

Agradecemos ao apoio da Brainfarma e do Instituto de Química – USP.

Referências

1. Aguiar, R. et al.; *Rev Port Imunoalergologia* **2017**, *25*, 9-26.
2. Alagusundaram, M. et al.; *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2010**, *1*, 34-42.
3. Telko, M. J.; Hickey, A. J.; *Respiratory care* **2005**, *50*, 1209-1227.
4. Guenete, E. et al.; *Int. J. Pharm* **2009**, *380*, 80-88.
5. <https://aerosol-soc.com/abstracts/dpi-inhalation-performance-optimization-api-micronization-design/>, acessada Outubro de 2020.
6. Grasmeijer, F. et al.; *PloS One* **2014**, *9*, e87825.
7. Dickhoff, B.H. et al.; *Eur J Pharm Biopharm.* **2005**, *59*, 197-205.
8. Allen, T.; *Particle size measurement*, 5th edition, v1, Chapman & Hall: London, 1997.
9. Shekunov, B. Y.; *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 203-227.
10. Gordon, K. C.; McGoverin, C. M.; *Int. J. Pharm* **2011**, *417*, 151-162.
11. Paudel, A. et al.; *Adv. Drug Del. Rev.* **2015**, *89*, 3-20.
12. Clarke, F. C. et al.; *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 2213-2220.

Graphical Abstract



The use of micronized PET as an organic filler in flexible polyurethane foams has both an economic and an ecological appeal, providing a value-added destination for recycled PET.

ESTUDO DO USO DE PET NA PRODUÇÃO DE POLIURETANOS

Roberto V. Luiz^{1*}, Frank H. Quina^{1*},

¹ – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

roberto.luiz@usp.br

quina@usp.br

Resumo:

A produção de espumas flexíveis de poliuretano usa 98% de produtos commodities e 2% de especialidades químicas. Como consequência, os commodities representam mais de 90% do custo das matérias primas. Historicamente a indústria sempre buscou alternativas para substituí-los, ao menos de forma parcial. Durante décadas foram utilizadas cargas minerais diversas em substituição aos commodities, mas estas foram abolidas em 2011 pela normatização dos colchões pela ABNT e INMETRO, que estipulou um teor de cinzas igual a zero. O uso de PoliEtileno Tereftalato (PET) reciclado micronizado como uma carga orgânica alternativa é tecnicamente viável até pelo menos 21,9% PET, o que representaria uma redução de custo de 5 a 10% por bloco de espuma produzido, além do apelo ecológico de oferecer um destino mais nobre para um material reciclado.

Palavras-chave: poliuretanos, espumas flexíveis, PET, ABNT, propriedades físicas.

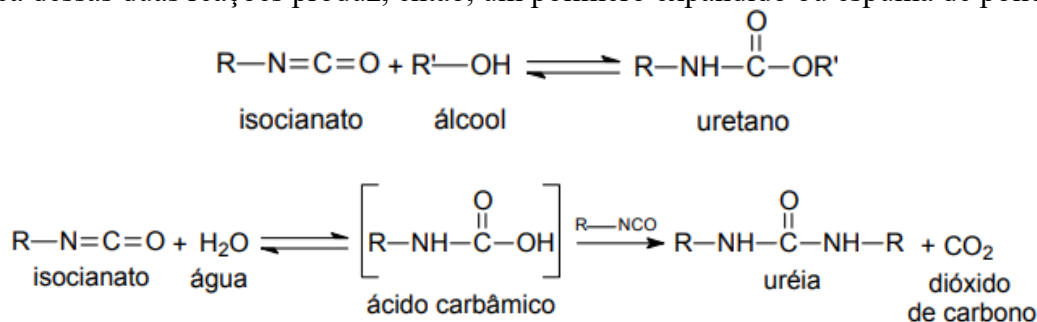
Study of the use of PET in the production of Polyurethanes

Abstract: The production of flexible polyurethane foams uses 98% commodity products and 2% specialty chemicals. As a consequence, commodities represent more than 90% of the raw material costs. Historically, the industry has always procured alternatives to replace them, at least partially. Therefore, for decades, different mineral fillers were used to replace commodities, but these were prohibited by the 2011 ABNT standardization of mattresses that stipulated an ash content equal to zero. The use of micronized recycled PolyEthylene Terephthalate (PET) as an organic filler is technically feasible up to at least 21.9%, representing a cost reduction of 5 to 10% per foam block produced, in addition to the ecological appeal of offering a more noble destination for recycled material.

Keywords: polyurethanes, flexible foams, PET, ABNT, physical properties.

Introdução

A produção do poliuretano se dá basicamente através de duas reações químicas principais (Esquema 1), ou seja, a reação de polimerização entre um polioliol e um isocianato, resultando na formação do poliuretano e a reação de expansão entre o isocianato e a água, formando o gás carbônico, fundamental para expandir o polímero final nas dimensões desejadas. A ocorrência simultânea dessas duas reações produz, então, um polímero expandido ou espuma de poliuretano.¹



Esquema 1. A formação do uretano e a formação de CO₂, que produz a expansão da espuma.

Com o objetivo de reduzir os custos de produção das espumas, ao longo de vários anos foram adicionadas cargas minerais mais baratas, principalmente CaCO₃,² na formulação das espumas de poliuretano. Entretanto, a redução de custos implicava num certo comprometimento das propriedades físicas, durabilidade, performance e conforto das espumas finais produzidas. O uso de cargas minerais passou a ser proibido a partir de 2011 com a normatização das propriedades de colchões pela ABNT³ e INMETRO, que zerou o teor de cinzas do produto final. As especificações da Norma ABNT NBR 13579-1:2011 são resumidas na Tabela 1 para espumas flexíveis de densidades (em kg/m³) D18 a D45, que determina a dureza do colchão e suas faixas de fator de conforto, fadiga, deformação permanente após compressão e resiliência. As determinações dessas propriedades seguem as normas ABNT NBR 8537-1:2015 (densidade); NBR 8619:2015 (resiliência); NBR 8797:2015 (deformação permanente à compressão); NBR 9177:2003 (fadiga dinâmica); e NBR 14961:2016 (teor de cinzas).

Tabela 1. Norma ABNT NBR 13579-1:2011: Espuma flexível de poliuretano³

Propriedades	D18 ^c	D20	D23	D26	D28	D33	D40	D45
Força de indentação (F.I.) Dureza a 40%, N (min)	80	95	110	130	145	165	185	200
Fator de conforto ^b (min)	2,0		2,1		2,2			
Fadiga dinâmica Perda de espessura, % (max)	8	6	5			4		
Fadiga dinâmica Perda de F.I. a 40%, % (max)	32	27				23		
Deformação permanente à compressão de 90%, % (max)	12	10	10		8		8	
Resiliência, % (min)	30		35				40	
Teor de cinzas, % (max)	1							
^a A força de indentação pode ser expressa por F.I., referindo-se a espuma não fadigada								
^b A força de conforto pode ser expresso por F.C.								
^c Densidade utilizada somente para colchões de uso infantil (berço)								

Embora a normatização inviabilizou o uso de cargas inorgânicas como CaCO_3 ² ou esteatita,⁴ é possível utilizar cargas orgânicas nas espumas. Nos últimos anos, um grande número de aditivos orgânicos e biomateriais foram ensaiados como aditivos em espumas flexíveis e rígidas de poliuretano: nanotubos de carbono;^{5,6} poliuretano reciclado;⁷ celulose;⁸ borracha reciclada;⁹ fibras naturais;^{10,11} noz moscada;¹² Poli(Etileno Tereftalato) (PET) glicosilado;¹³⁻¹⁵ ou PET reciclado micronizado.¹⁶ Esta última possibilidade é particularmente interessante dada a larga aplicação de PET para embalagens e a natureza não-biodegradável do PET, que contribui significativamente à poluição do planeta por plásticos.^{17,18} No presente estudo, preparatório para o mapeamento tridimensional da distribuição de PET em espumas flexíveis de poliuretano, aperfeiçoamos as condições de preparação de espumas de densidade D28 contendo até 21,9% de PET reciclado (em relação à massa do polioliol) que cumprem as normas ABNT para espumas flexíveis de poliuretano.

Experimental

A metodologia de produção das espumas consiste nas seguintes etapas (as quantidades constam da Tabela 2). Agitar uma mistura de polioliol poliéter, polioliol copolimérico, água, catalisador à base de amina terciária, surfactante a base de polisiloxano, 2-etil-hexanoato de estanho(II) e PET micronizado (40 mesh) a 700 RPM durante 45 segundos. Em seguida, adicionar o tolueno diisocianato (TDI 80/20) e agitar a 1000 RPM por 6 segundos. Despejar a massa total dentro de uma caixa de espumação (“box foamer”) de laboratório de 25 x 25 x 25 cm (Figura 1) e acompanhar os parâmetros da expansão conforme as definições a seguir: tempo de creme (o início da reação ou formação de fase cremosa, no box foamer), o tempo de crescimento (alcance da altura máxima pelo bloco de espuma), blow-off (a expulsão dos gases imediatamente após atingir a altura máxima do bloco - um primeiro indicativo de boa qualidade) e relaxamento (em centímetros entre a altura máxima alcançada e a altura final do bloco ainda quente). Após a cura (12 h a temperatura ambiente), o bloco de espuma é seccionado usando uma serra de fita para obter os corpos de prova. Os corpos de prova foram analisados de

acordo com as normas ABNT correspondentes utilizando um Dinamômetro marca EMIC, um Fadigômetro marca Cofama, um Resiliômetro, um aparelho de passagem de ar por coluna de água e uma mufla (calcinação).

Resultados e Discussão

O uso de PET como carga orgânica exige um bom conhecimento técnico em ajustar as formulações e em usar surfactantes adequados, de modo a manter as propriedades físicas das espumas dentro das normas. Neste trabalho foram produzidos blocos de espumas com densidade 28 kg/m^3 (D28) de $25 \times 25 \times 25$ cm num box foamer de laboratório com uma quantia de PET nas formulações variando de 0 a 21,9% em relação ao poliol. Nas formulações, foram utilizados dois tipos de surfactantes, um surfactante comumente empregado na ausência do PET e um surfactante especial de silicone previamente otimizado para uso em formulações contendo PET. Este último desempenha as funções fundamentais de emulsificação, nucleação, estabilização e distribuição do PET dentro da espuma. Após a cura, as espumas foram fatiadas para obter os corpos de prova (Figura 1). Como mostrado na Tabela 2, com o uso do surfactante especial, todas as espumas contendo PET tiveram propriedades dentro das normas ABNT, enquanto o emprego do surfactante convencional resultou, em todos os casos, em espumas fora de uma ou mais das normas, principalmente na dosagem mais alta de PET.

Tabela 2. Resultados das análises físicas das espumas obtidas utilizando um surfactante convencional (valores em vermelho) e um surfactante otimizado para uso com PET como carga orgânica (valores em azul). Os valores de acordo com ou fora das especificações são indicados pelas cores verde e amarela das células, respectivamente.

Formulações em pphp (partes por 100 partes de poliól) - Densidade 28 kgs/m ³										
	Norma ABNT 13579-1		D28_0	D28_0	D28_10	D28_10	D28_15	D28_15	D28_20	D28_20
Poliól (EO/PO)			84,5	84,5	84,5	84,5	84,5	84,5	84,5	84,5
Co-Polímero			15,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15,5
TDI 80/20			43,0	43,0	45,6	45,6	46,8	46,8	48,1	48,1
Surfactante convencional			1,100		1,150		1,200		1,300	
Surfactante especial PET				1,100		1,150		1,200		1,300
Amina			0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Octoato de Estanho			0,170	0,170	0,190	0,190	0,210	0,210	0,230	0,230
Água Adicionada			3,220	3,220	3,450	3,450	3,550	3,550	3,704	3,704
Cloreto de Metileno										
PET					10,0	10,0	15,0	15,0	21,9	21,9
ÍNDICE			109,8	109,8	110,1	110,1	110,5	110,5	109,6	109,6
Propriedades										
Tempo de Creme (segundos)			16	16	18	17	18	17	18	17
Tempo de Crescimento (segundos)			119	120	120	82	125	120	118	105
Relaxamento (cm)			0,1	0,3	0,1	0,2	0,1	0,3	0,1	0,3
Altura final (cm)			23	20,5	30	25,5	32	23,5	35	24,5
Passagem de ar 1 (mm H ₂ O)			14	5	30	20	30	5	18	5
Passagem de ar 2 (mm H ₂ O)			22	10	39	30	47	5	19	5
Passagem de ar 3 (mm H ₂ O)			30	10	53	50	58	5	26	5
Densidade 1 (kg/m ³)	25,2	30,8	26,0	25,93	26,5	25,9	26,4	26,88	27,2	25,68
Densidade 2 (kg/m ³)	25,2	30,8	27,5	26,63	27,4	26,2	28,0	27,34	29,4	27,25
Densidade 3 (kg/m ³)	25,2	30,8								
Resiliência (%)	35		36	40	35	35	30	40	35	40
ILD 40% (N)	145		92	109	140	170	160	169	145	148
Fator de conforto	2,2		2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3
Estrutura celular										
Deformação Permanente à Compressão (%)	8		4	3	8	5	7	4	9	8
Perda de dureza por fadiga (%)	27		17	15	19	17	14	16	28	25
Perda de espessura por fadiga (%)	5,0		1,0	1,0	3,0	3,7	1,7	2,0	2,0	1,0
Observações	Mínimo	Máximo	B 8110_0	B 8040_0	B 8110_10	B 8040_10	B 8110_15	B 8040_15	B 8110_20	B 8040_20
	Valores fora da norma									
	Valores conforme a norma									

Legenda

medidas 1, 2, 3 - respectivamente topo, meio e fundo do bloco
caixas em cinza - não especificados

Teor de cinzas não medido - com os materiais usados costuma obter-se em torno de 0,2-0,5%

Resistência ao fluxo de ar medido como contra-pressão a um fluxo constante de ar.

Surfactante convencional

Surfactante não adequado para uso com PET

Surfactante especial PET

Surfactante ideal para uso com PET



Figura 1 – Box foamer de laboratório e os blocos de espuma já fatiados em corpos de prova.

Conclusões

Os resultados demonstram que o uso de um surfactante adequado com forte poder de emulsificação permite adição de altas dosagens de PET (até pelo menos 21,9 %), sem prejudicar as propriedades físicas das espumas. As espumas contendo PET cumpriram todas as normas exigidas pela ABNT e

podem, portanto, servir de matéria-prima principal para a produção de colchões. Além da redução do custo decorrente da substituição de 21,9% da matéria-prima na formulação da espuma, a utilização de PET como carga orgânica em espumas flexíveis representa um destino mais nobre para o polímero reciclado, combinando viabilidade econômica com uma solução sustentável em prol do nosso meio ambiente.

Agradecimento

Os nossos sinceros agradecimentos à empresa Evonik Industries por todo suporte técnico e pelos ensaios físicos realizados.

Referências

1. Herrington, R.; Hock, K., eds. *Flexible Polyurethane Foams*, Dow Chemical Co: Midland, MI, 1997.
2. Sá e Sant'Anna, S.; Souza, D. A.; Araujo, D. M.; Carvalho, C. F.; Yoshida, M. I. *Materials Res.* **2008**, *11*, 433-438.
3. **ABNT NBR 13579-1:2011**: Colchão e Colchonete de espuma flexível de poliuretano e bases - Parte 1: Requisitos e métodos de ensaio. **ABNT NBR 8537-1:2015**: Espuma flexível de poliuretano-Determinação da densidade. **ABNT NBR 8619:2015**: Espuma flexível de poliuretano-Determinação da resiliência. **ABNT NBR 8797:2015**: Espuma flexível de poliuretano-Determinação da deformação permanente à compressão. **ABNT NBR 9177:2003**: Espuma flexível de poliuretano-Determinação da fadiga dinâmica. **ABNT NBR 14961:2016**: Espuma flexível de poliuretano-Determinação do teor de cinzas. Disponíveis em: <https://www.abntcatalogo.com.br>, acessados em: 13/06/2020.
4. Carvalho Pinto, P. C.; Ribeiro da Silva, V.; Yoshida, M. I.; Oliveira, M. A, L. *Polím.: Ciên. Tecnol.* **2018**, *28*, 323-331.
5. Zhang, L.; Yilmaz, E. D.; Schjødt-Thomsen, J.; Rauhe, J. C.; Pyrz, R. *Compos. Sci. Technol.* **2011**, *71*, 877-884.
6. Stiebra, L.; Cabulis, U.; Knite, M. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2016**, *709*, 012002.
7. Usman; M. A.; Ayoola, W. A.; Edward, K. K. *ABUAD J. Engineer. Res. Dev.* **2018**, *1*, 346-350.
8. Kastner, J.; Kicking, R.; Salaberger, D. *J. Cell. Plast.* **2011**, *47*, 567-578.
9. Bhadra, A., MS Thesis, Oklahoma State Univ., 2010. <https://shareok.org/handle/11244/9896>
10. Kuranska, M.; Prociak, A. *Compos. Sci. Technol.* **2012**, *72*, 299-304.
11. Członka, S.; Strąkowska, A. Pospiech, P.; Strzelec, K. *Materials* **2020**, *13*, 1781.
12. Członka, S.; Strąkowska, A.; Kairyte, A.; Kremensas, A. *Polym. Test.* **2020**, *86*, 106479.
13. Yeganeh, H.; Shamekhi, M. A. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *99*, 1222-1233.
14. Macijauskas, G.; Jankauskaitė, V. *Materials Sci. (Medžiagotyra)* **2013**, *19*, 283-290.
15. Čuk, N.; Fabjan, E.; Grželj, P.; Kunaver, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, *132*, 41522.
16. Mello, D.; Pezzin, S. H.; Amico, S. C. *Polym. Test.* **2009**, *28*, 702-708.
17. Sinha, V.; Patel, M. R.; Patel, J. V. *J. Polym. Environ.* **2008**, *18*, 8-25.
18. Geyer, B.; Lorenz, G.; Kandelbauer, A. *EXPRESS Polym. Lett.* **2016**, *10*, 559-586.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE POLÍMEROS NATURAIS MODIFICADOS NO AUMENTO DA CAPACIDADE DE CAMPO DE SOLOS ARENOSOS

Adriano A. A. Neto^{1*}, Denise F. S. Petri¹

1 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

adriano.neto@usp.br

Resumo: Polímeros naturais modificados foram avaliados em termos de desempenho na capacidade de campo de solos arenosos. As variações realizadas a nível molecular se traduzem em menores perdas de água por percolação ou evapotranspiração. Ensaios foram conduzidos em laboratório variando-se as propriedades físico-químicas dos polímeros naturais, que se mostraram efetivos ao aumentarem a retenção de água do solo, se posicionando como uma alternativa promissora e de perfil ecotoxicológico superior para uso em solos acometidos por intenso estresse hídrico, permitindo a utilização econômica de áreas outrora desafiadoras mesmo não agricultáveis.

Palavras-chave: *polímero natural, solo arenoso, capacidade de campo, ponto permanente de murcha, retenção, água*

Evaluation of Natural Modified Polymers performance on increasing field capacity of sandy soils

Abstract: Modified natural polymers have been evaluated in terms of performance on increasing field capacity of sandy soils. The changes performed at the molecular level have been shown effective on reducing water loss by percolation or evapotranspiration. The study carried out in the lab scale has been conducted varying natural polymers' physical-chemical properties, which proved to be effective by increasing hydric retention in soils. These polymers seem to be a promising and superior alternative for soils affected by intense hydric stress, allowing economical usage of challenging areas or even areas where agriculture was not viable.

Keywords: natural polymer, sandy soil, field capacity, wilting point, water, retention

Introdução

Soluções capazes de atuar no solo de maneira a aumentar a disponibilidade de água para plantas possuem um promissor campo de aplicação na agricultura. Neste sentido, define-se alguns conceitos relevantes onde estas soluções podem atuar, entre eles a capacidade de campo e o ponto permanente de murcha. A capacidade de campo é definida como a quantidade máxima de água disponível após

drenagem da água, por ação gravitacional, através de percolação entre os macroporos do solo.¹ Já o ponto de murcha permanente representa o limite inferior de água disponível para as plantas no solo – a partir de certo nível de umidade a planta não é capaz de obter água do solo em quantidades suficientes para suprir a demanda para manutenção de sua viabilidade.² Toda água existente entre a capacidade de retenção de campo e o ponto permanente de murcha representa a água que estará efetivamente disponível para a planta. Polímeros sintéticos com alta capacidade de adsorção de água, como por exemplo, poliacrilamidas (PAM) podem ser utilizados na agricultura com o objetivo de melhorar a retenção de água e melhorar o desenvolvimento de culturas agrícolas. Embora promissores em termos de funcionalidade, estes polímeros sintéticos não são biodegradáveis e seus produtos de degradação podem ser perigosos ao meio ambiente³ – a citar como exemplo monômeros de acrilamida, considerados potencialmente carcinogênicos. Polímeros naturais surgem como fortes candidatos para aplicações agrícolas devido à possibilidade de entregarem desempenho efetivo ao mesmo tempo que possuem um perfil eco toxicológico superior. O solo pode perder água através dos fenômenos de percolação, escoamento de superfície e evapotranspiração⁴ e, aditivos químicos biodegradáveis que possuam a capacidade de aumentar essa disponibilidade de água serão benéficos para a planta ao favorecer o desenvolvimento da cultura mesmo em condições de estresse hídrico. Macromoléculas de origem natural podem ser modificadas quimicamente com o objetivo de aumentar a capacidade de adsorção de água e apresentar um desempenho superior quando utilizadas na agricultura.

O objetivo deste trabalho é avaliar uma série de macromoléculas de origem natural, modificadas ou não, em relação a seu desempenho na capacidade de campo de solos arenosos e também no ponto de murcha, buscando determinar se há aumento na biodisponibilidade de água para a planta ao modificar o solo estudado.

Experimental

Determinação da capacidade de campo em solos arenosos tratados com polímeros naturais modificados

Os polímeros em estudo foram avaliados em termos da capacidade de campo conferida a solos arenosos tratados em concentrações de 100, 400, 700 e 1000 ppm. Os polímeros foram selecionados de modo a viabilizar um estudo comparativo entre as propriedades físicas e químicas dos materiais,

notadamente massa molar e grau de substituição, e sua capacidade de gerar resposta na capacidade de retenção hídrica. A amostra de solo arenoso foi retirada da região de Piracicaba, estado de São Paulo e teve sua umidade determinada previamente por termogravimetria a partir da colocação em estufa a 105 °C até massa constante. Amostras de aproximadamente 15 g de solo foram tratadas com quantidades de polímeros de forma a alcançar a concentração em estudo (100, 400, 700 e 1000 ppm) e submetidas ao ensaio de capacidade de campo, em triplicata. A figura 1 mostra o aparato montado para a realização do ensaio de retenção: neste aparato o solo tratado, ao receber água – simulando processo de irrigação ou precipitação – atinge a saturação e, logo em sequência, é deixado em repouso por aproximadamente 90 minutos, de maneira a drenar através de ação da gravidade, até que o equilíbrio seja atingido.

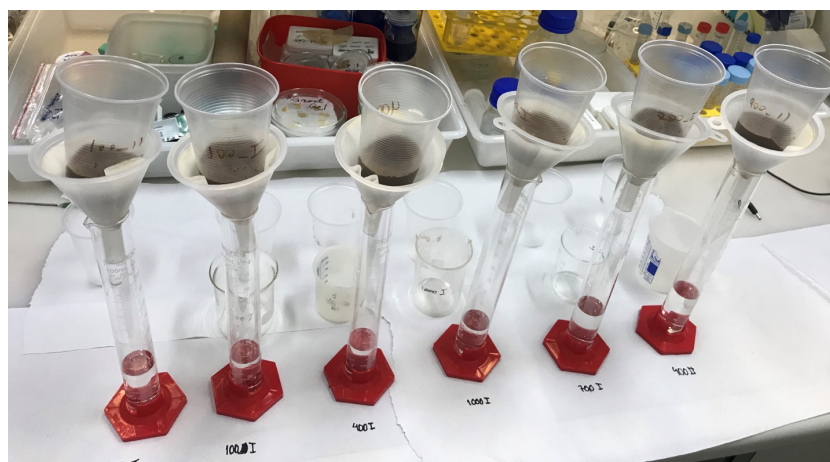


Figura 1 – Fotografia do aparato montado para realização dos ensaios de retenção hídrica e determinação da capacidade de campo.

Determinação de biodisponibilidade de água através da simulação do ponto de murcha permanente

Em seguida, a solução percolante coletada nas provetas é submetida à análise de condutividade (Condutímetro Digimed DM-31) e pH (papel indicador de pH – Merck). Com o intuito de determinar quanto da água retida estará disponível para a planta até o ponto de murcha permanente, descrito na literatura como 15 bar,⁵ é utilizado um dinamômetro (Impac, modelo IP-90 DI, acoplado com célula de carga de até 500 N) – pressões crescentes (1, 5 e 15 bar) são aplicadas no solo de

maneira a simular progressão de estresse hídrico. Para garantir uniformidade de aplicação da pressão e fluxo de água para o meio externo, foi desenvolvido um cilindro de ABS (Acrilonitrila Butadieno Estireno) vazado em sua lateral inferior. Neste ensaio, parte da água é liberada e parte da água permanece retida na amostra, representando aquela água que não estaria disponível para a planta em situação real de campo.

Resultados e Discussão

Os ensaios foram realizados utilizando solo arenoso, rico em areia e que possui menor capacidade de retenção se comparado aos solos argilosos, ricos em matéria orgânica. O solo condicionado com os polímeros em estudo, a depender da concentração aplicada, tiveram sua capacidade de campo aumentada, indicando possível efeito benéfico para as plantas ali cultivadas. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa Minitab 19, utilizando a ferramenta ANOVA, com intervalo de confiança de 95%.

A figura 2 mostra os valores de capacidade de campo obtidos após o condicionamento do solo com o polímero 1. O polímero 1 não apresentou resposta em retenção estatisticamente diferente do controle à concentração de 100 ppm, porém a partir de 400 ppm foi possível observar efeito positivo em retenção hídrica, sendo este efeito diretamente proporcional ao aumento de concentração empregada, na faixa de concentração estudada.

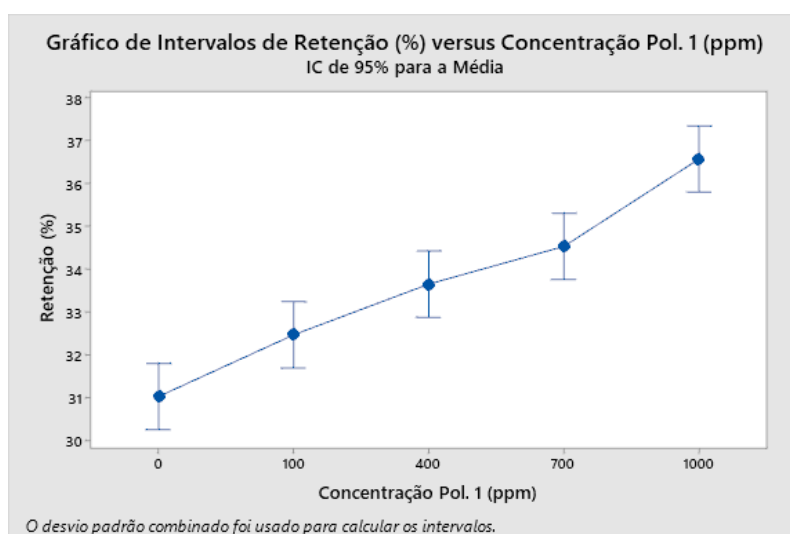


Figura 2 – Gráfico obtido para a capacidade de campo após utilização do polímero 1 em solo arenoso.

A figura 3 mostra os valores de capacidade de retenção de campo para os solos tratados com o polímero 2. O polímero 2, por sua vez, apresenta retenção hídrica estatisticamente diferente do controle já a partir de 100 ppm, indicando que, a partir desta concentração já é possível obter efeito benéfico a partir de sua utilização – de maneira semelhante ao polímero 1, o aumento da concentração empregada no condicionamento da amostra de solo também oferece resposta diretamente proporcional em capacidade de retenção hídrica. O polímero 3, ao contrário dos demais estudados, não apresentou diferença estatisticamente relevante em relação ao controle em nenhuma das concentrações avaliadas, indicando que a adição deste aditivo químico não é capaz de aumentar a retenção hídrica do solo na faixa de estudo.

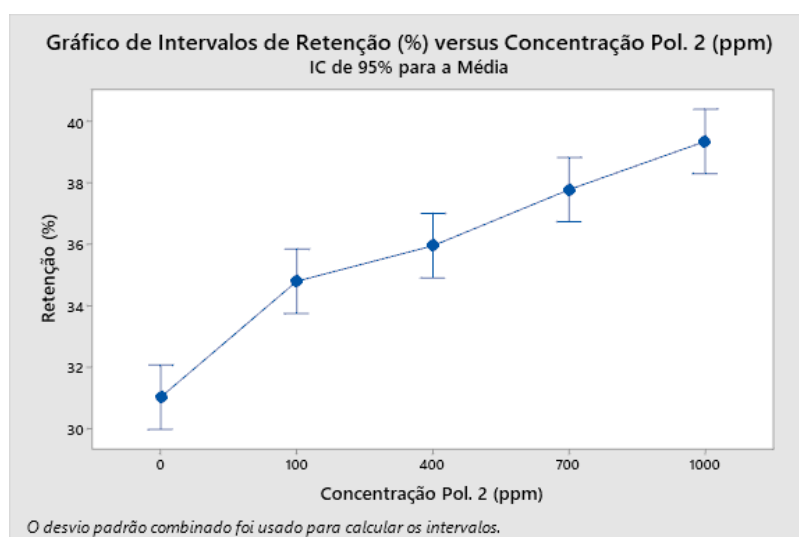


Figura 3 - Gráfico obtido para a capacidade de campo após utilização do polímero 2 em solo arenoso.

Por fim, após a obtenção dos gráficos foi realizada análise dos intervalos de confiança auferidos para os modelos estatisticamente relevantes, ou seja, aqueles modelos obtidos através do uso dos polímeros 1 e 2 – esta análise confirmou que não há, entre eles, sobreposição dos intervalos de confiança de 95% a partir de 400 ppm. Com isso é possível inferir que, ao passo que ambos estes polímeros 1 e 2 conferem ao solo aumento da capacidade de campo, a partir de 400 e 100 ppm, respectivamente; o polímero 2 apresenta desempenho destacadamente superior ao polímero 1 a partir de 400 ppm.

Ao avaliar os resultados obtidos à luz das propriedades físicas e estrutura química dos polímeros estudados, é possível concluir que a massa molar parece ter uma relação direta com a capacidade de retenção hídrica dos solos – isso porque os polímeros 1 e 2 possuem massa molar $2 \cdot 10^5$ maior do que o polímero 3. É sabido que os polímeros naturais possuem, em sua grande parte, grupos polares covalentemente ligados à sua estrutura, sendo ricos em hidroxilas terminais. De fato, polímeros de alta massa molar podem apresentar conformação em forma de *coil* quando em solução aquosa, sendo estabilizados por interações intramoleculares e intermoleculares.⁶ Avaliando o cenário de aumento de retenção hídrica quando polímeros de alta massa molar são utilizados, acredita-se que a água pode na estabilização do *coil* através de interações intermoleculares do tipo interações de hidrogênio, o que gera um efeito de atração de água para o interior desta rede polimérica, o que se traduz, a um nível macro, na elevação da capacidade de campo em solos tratados. Enquanto o polímero 1 não apresenta modificação química, o polímero 2 foi modificado quimicamente de forma a apresentar interações intermoleculares mais fortes, sobretudo com as moléculas de água e essa é a hipótese que explica o porquê do polímero 2 apresentar desempenho superior quando comparado ao 1, conforme resultados obtidos no ensaio de capacidade de campo. Agora, não só interações dipolo-dipolo e de hidrogênio estão disponíveis, mas também interações do tipo íon-dipolo, notadamente mais fortes – com isso, o efeito de atração de água para o interior da rede polimérica é mais pronunciado e mais água é retida no microambiente onde este polímero fora adicionado. Nota-se que, embora essa modificação química signifique maior impedimento estérico e, conseqüentemente, é esperado que afete a estabilidade do *coil*, o novo tipo de interação incorporado ao sistema é capaz de prevalecer e elevar a atração hídrica deste solo condicionado com o polímero 2. É de esperar também que, nutrientes hidrosolúveis possam ser carregados e retidos por essa rede polimérica e disponibilizados para a planta conforme sua necessidade através de sua estrutura radicular. O ensaio para determinação de biodisponibilidade de água não apresentou reprodutibilidade e resultados conclusivos – através do experimento realizado não foi possível simular com fidedignidade a progressão do estresse hídrico no solo e, conseqüentemente, o ponto de murcha permanente não foi efetivamente alcançado. De fato, este método está sujeito a erros sobretudo decorrentes da falta de equilíbrio hidrostático da amostra quando submetido às pressões do estudo⁷ – entende-se que, a água disponível entre os macroporos do solo não é liberada com a mesma dinâmica em todas as faixas do estudo – isso significa que, o perfil de liberação de

água é alterado de acordo com fatores além unicamente da quantidade água naquele solo – ao passo que a água na capacidade de campo é relativamente fácil de ser retirada do sistema, ao se aproximar do ponto de murcha permanente essa água fica retida mais fortemente ao solo, o que, na prática, acaba por inviabilizar a absorção de água pelo sistema radicular da planta e a leva à morte. Os valores obtidos para pH não variaram entre as soluções percoladas, ao passo que a condutividade aumentou conforme o aumento da concentração do polímero, não sendo possível traçar conclusões em termos de retenção de nutrientes a partir deste grupo de dados.

Conclusões

Um polímero natural modificado quimicamente apresentou um bom desempenho quanto utilizado para aumentar a capacidade de campo de solos arenosos. Além da massa molar polimérica, a força das ligações intermoleculares entre o polímero e a água se mostra relevante ao potencializar o efeito de retenção hídrica. Esse sistema proposto é promissor para aplicação em regiões suscetíveis a estresse hídrico de caráter contínuo e prolongado, possivelmente retardando a chegada do ponto de murcha permanente ao aumentar a capacidade de campo destes solos e retardar as perdas de umidade por percolação e evapotranspiração.

Referências

1. Borém, A. em *Sugarcane: Agricultural Production, Bioenergy and Ethanol*; Santos F.; Borém, A.; Caldas, C., eds.; Academic Press: Brazil, **2015**, cap. 8.
2. <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/handle/doc/275940>, acessada em: Outubro, 2020.
3. Thombare, N.; Mishra, S.; Siddiqui, M.Z.; Jha, U.; Singh, D. Mahajan, G. R.; *Carbohydr. Polym.* **2018**, *185*, 169-178.
4. <https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/soil-water-dynamics-103089121/> , acessada em: Outubro 2020.
5. Yao, N.; Li, Y.; Xu, F.; Liu, J.; Chen, S.; Ma, H.; Chau, H. W.; Liu, D. L.; Li, M.; Feng, H. *Agricultural Water Management*, **2020**, *229*, 105954-105969.
6. Valle, L. J. ; Díaz, A.; Puiggali, J.; *Gels.* **2017**, *3*, 27-55.
7. Solone, R.; Bitelli, M.; Tomei, F.; Morari, F; *J. Hydrol. (Amsterdam, Neth.)*, **2012**, *470-471*, 65-74.

8. Yang, L.; Yang, Y.; Chen, Z.; Guo, C.; Li, S... *Ecological Engineering*, **2014**, *62*, 27-32.
9. Rabat, N. E.; Hashim, S.; Majid, R. A. *Procedia Eng.* **2016**, *148*, 201-207.

DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO PARA APLICAÇÃO FOLIAR

Keila C. Marques da Silva^{1*}, Ana M. Costa Ferreira^{1*}

1 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
keila.silva@compassminerals.com.br

Resumo: O desenvolvimento de complexos de metais de transição tem se mostrado de grande valia no manejo de nutrientes na agricultura. Foram desenvolvidos complexos dos metais cobre, manganês, zinco, cobalto e níquel com os complexantes ácido aspártico e ácido glutâmico, que em seguida foram secos em spray dryer para obtenção dos compostos na forma sólida. Suas caracterizações através de solubilidade, pH, densidade, pH de decomposição, compatibilidade com agrotóxicos e afins e corrosão foram realizadas, obtendo resultados satisfatórios para cada uma das determinações. Os compostos desenvolvidos possuem alta estabilidade sob estresse térmico quando submetidos à envelhecimento acelerado para determinação de tempo de prateleira (*shelf-life*). Além disso, ao realizar aplicação foliar dos compostos desenvolvidos, os resultados foram igualmente satisfatórios com valores superiores ao controle para cada elemento.

Palavras-chave: *complexo de metal de transição, ácido aspártico, ácido glutâmico, aplicação foliar.*

Development of coordination compounds for foliar application

Abstract:

The development of transition metal complexes has proved to be of great value in the management of nutrients in agriculture. Complexes of the metals copper, manganese, zinc, cobalt and nickel were developed with the complexing agents aspartic acid and glutamic acid, and then dried in a spray dryer to obtain the compounds in solid form. Their characterization by solubility, pH, density, decomposition pH, compatibility with pesticides and corrosion were performed, obtaining satisfactory results for each of the determinations. The developed compounds have high stability under thermal stress when subjected to accelerated aging to determine shelf life. In addition, when performing foliar application of the compounds developed, the results were equally satisfactory with values higher than the control for each element.

Keywords: transition metal complexes, aspartic acid, glutamic acid, foliar application.

Introdução

A meta do manejo de nutrientes é fornecer um suprimento adequado de todos os nutrientes essenciais para uma cultura durante o período de crescimento. Se a quantidade de qualquer nutriente é limitante em qualquer momento, existe um potencial para perda da produção. Os fertilizantes precisam ser aplicados em todos os tipos de sistemas de produção das culturas com a finalidade de se obter níveis adequados de produtividades que fazem com que os esforços de produção sejam vantajosos.¹ Atualmente, é aceito que a vida vegetal teve seu início na água. Neste habitat, onde hoje ainda vive a maioria dos vegetais, as plantas tinham à sua disposição todos os fatores necessários. Com a adaptação das plantas fora da água, por meio da evolução, as partes da planta se especializaram e passaram a executar determinadas funções. As raízes se especializaram em fixação e absorção de nutrientes, as folhas em fotossíntese e respiração e o caule em transporte de solutos, ligando as raízes às folhas. Entretanto, as partes aéreas não perderam a capacidade de absorver nutrientes.² Fertilizantes foliares são, de longe, o mais efetivo sistema para aplicar micronutrientes ou pequenas quantidades de nutrientes como suplementos dos elementos mais importantes, podendo corrigir deficiências, aumentar colheitas fracas ou danificadas, aumentar a velocidade de crescimento e aumentar a qualidade de crescimento, o que constitui o objetivo principal no uso de fertilizantes.³ É importante destacar que os fertilizantes foliares, devem ser produtos quelatizados ou

complexados, pois os complexos metal-quelatos usados em fertilizantes foliares precisam ter uma ligação química suficientemente forte para protegê-los de inesperadas reações químicas que os decomponham ou modifiquem. Mas, uma vez dentro das plantas, devem liberar facilmente o íon metálico, garantindo a chegada do nutriente intacto. A necessidade de se aplicar complexos de metais nas plantas se dá pela necessidade de nutrição e do papel fundamental que cada um dos macros e micronutrientes tem no metabolismo foliar, seja como substrato (composto orgânico) ou em sistemas enzimáticos.^{4,5}

O objetivo desse trabalho é desenvolver alguns complexos de aminoácidos com os metais cobre, manganês, zinco, cobalto e níquel para aplicação foliar e elucidar seus prováveis mecanismos de absorção pela planta.

Experimental

Síntese dos compostos de coordenação

Os correspondentes complexos com aminoácidos dos íons metálicos já citados foram obtidos em solução aquosa, a partir de misturas estequiométricas (M:L 1:2) com controle de temperatura e pH. Essa metodologia é baseada nos conceitos fundamentais de Química de Coordenação, levando-se em conta as características de cada metal e de cada ligante a ser testado, especialmente sua estabilidade.⁶ Foram utilizadas amostras comerciais de *L*- ácido aspártico (ligante 1) e *L*-ácido glutâmico (ligante 2), do fornecedor Labysynth, como ligantes. Para os metais cobre, manganês, cobalto e níquel foram utilizadas amostras produzidas na empresa Compass Minerals América do Sul (produtos comerciais e utilizados como matéria-prima para formulações), na forma de carbonato. Para o zinco foi utilizado óxido, do fornecedor Zinc –O – India, já homologado pela empresa.

Avaliação de compatibilidade físico-química com agrotóxicos e afins, corrosão, pH de decomposição, determinação de pH e densidade

Considerando a aplicação destes compostos de coordenação na agricultura na forma de “calda” (mistura de substâncias em tanque sob agitação para posterior aplicação em culturas distintas) faz-se necessário avaliar a compatibilidade dos compostos em meio aquoso com agrotóxicos e também a capacidade de corrosão em relação ao ferro (material comumente utilizado nos tanques de mistura e aplicação das caldas). A avaliação da estabilidade ou mudança física da estrutura do composto de coordenação desenvolvido é de suma importância, pois, uma vez que os compostos serão aplicados em calda é necessário saber em qual pH a estrutura de interesse perde sua estabilidade. As determinações de pH, densidade e solubilidade foram realizadas conforme manual de métodos analíticos oficiais para fertilizantes e corretivos.⁷

Secagem dos compostos via spray dryer e determinação de solubilidade

Os compostos foram secos via spray dryer conforme metodologia dominadas nos laboratórios da Compass Minerals Ind. SA.⁸

Aplicação foliar

A aplicação foliar foi realizada conforme metodologia dominada na fazenda experimental da Compass Minerals para determinação do índice de SPAD (Soil Plant Analysis Development – Análise de desenvolvimento de planta de solo)⁹ ao longo dos dias.

Resultados e Discussão

O aspecto das soluções obtidas e as estruturas dos ligantes e complexos são apresentados na Figura 1. Considerando a baixa solubilidade dos metais em questão, na forma de carbonato e óxido, em água, considera-se satisfatório o aspecto límpido e sem precipitados encontrados para cada uma das soluções, demonstrando que todo o carbonato/óxido foi convertido ao complexo esperado.

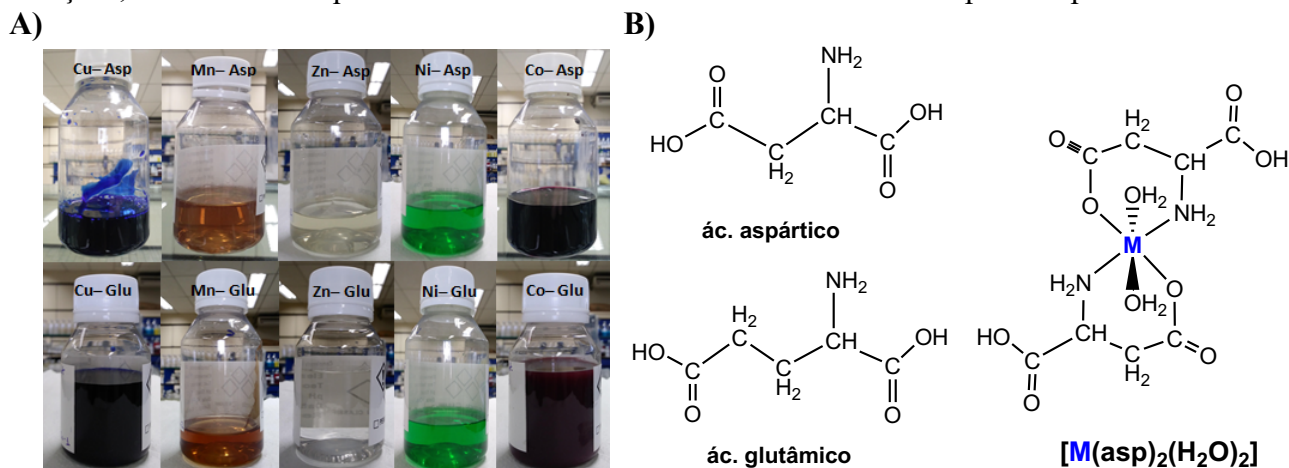


Fig. 1 – A) Aspecto final das soluções obtidas; **B)** estruturas de ligantes e proposta para complexos.

A avaliação de compatibilidade físico-química com agrotóxicos foi realizada conforme ABNT NBR 13875¹⁰ utilizando como referência amostra comercial do defensivo agrícola Roundup® (glifosato) do fornecedor Monsanto. Obteve-se resultados satisfatórios evidenciando compatibilidade físico-química para todos os compostos desenvolvidos sem alteração de seu aspecto físico. Na avaliação de corrosão foi utilizada palha de aço comercial da marca Bombril®. A palha de aço foi submersa em solução aquosa de cada um dos compostos e retirada para avaliação em de aspecto físico após tempos pré-determinados. Os resultados encontrados foram satisfatórios. Para a determinação de pH de decomposição, a 50 mL de solução obtida de cada um dos compostos foram adicionadas, lentamente e em paralelo, pequenas quantidades de um ácido forte (HCl 37%) ou base forte (NaOH 50%), monitorando-se o pH afim de determinar em qual pH a estrutura sofre alguma alteração. Valores de pH e densidade foram determinados conforme metodologia oficial.⁷ Os resultados estão descritos na Tabela 1.

Compostos	Compatibilidade	Corrosão	pH de quebra meio ácido	pH de quebra meio básico	pH	Densidade
Cu-Asp	Compatível	Não há	0,2	11,3	7,5	0,850 g/cm ³
Mn-Asp	Compatível	Não há	0,2	12,0	8,0	0,750 g/cm ³
Zn-Asp	Compatível	Não há	0,2	11,8	7,5	0,940 g/cm ³
Ni-Asp	Compatível	Não há	0,2	12,0	7,5	0,850 g/cm ³
Co-Asp	Compatível	Não há	0,2	11,4	8,0	0,850 g/cm ³
Cu-Glu	Compatível	Não há	0,2	11,9	7,5	0,950 g/cm ³
Mn- Glu	Compatível	Não há	0,3	12,2	8,0	0,740 g/cm ³
Zn- Glu	Compatível	Não há	0,2	11,86	7,5	0,950 g/cm ³
Ni- Glu	Compatível	Não há	0,1	11,60	7,5	0,850 g/cm ³
Co- Glu	Compatível	Não há	0,2	11,1	8,0	0,810 g/cm ³

Tabela 1 – Resultados de compatibilidade físico-química, corrosão e pH de decomposição obtidos.

Após secagem das soluções via spray dryer os compostos demonstraram propriedades higroscópicas. O aspecto, bem como a solubilidade desses compostos estão descritos na Figura 2.

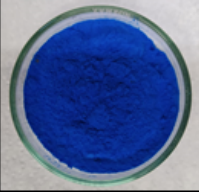
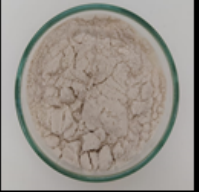
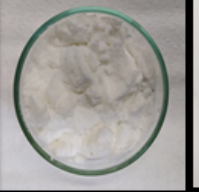


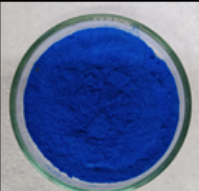
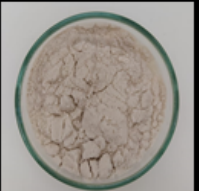
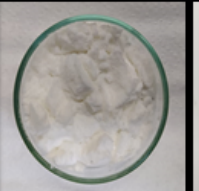
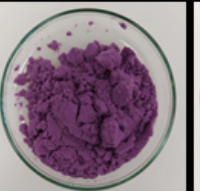

Ac. Aspártico					
	Cu Solub. – 1200g/L	Mn Solub. – 800g/L	Zn Solub. – 600g/L	Co Solub. – 1000g/L	Ni Solub. – 900g/L
Ac. Glutâmico					
	Cu Solub. – 1150g/L	Mn Solub. – 820g/L	Zn Solub. – 680g/L	Co Solub. – 1100g/L	Ni Solub. – 1000g/L

Fig. 2 – Aspecto dos compostos secos e correspondente solubilidade.

A determinação de SPAD foi realizada ao longo de dez dias, com monitoramento periódico. Os resultados, apresentados no Gráfico 1 e Figura 3, mostram que as plantas nutridas com os compostos desenvolvidos a base de ácido aspártico e ácido glutâmico com o metal manganês apresentam maior desenvolvimento do que o controle e outras fontes convencionais (como os sais carbonato, cloreto, sulfato).

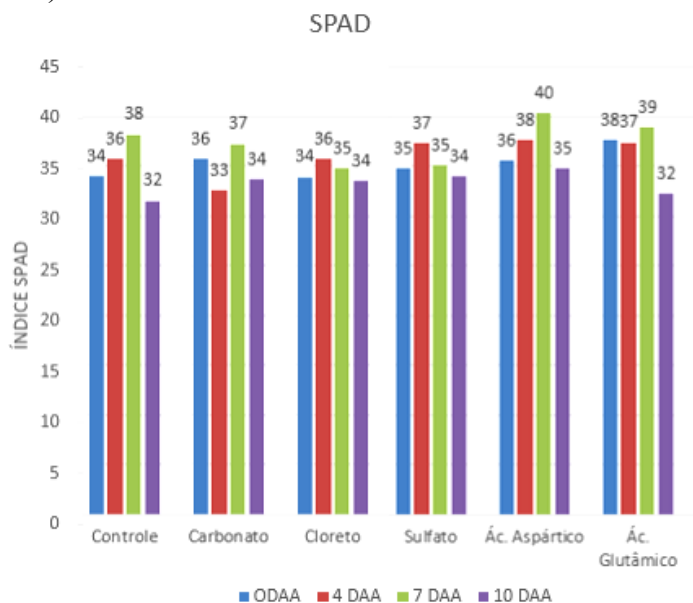


Gráfico 1 – Determinação de SPAD ao longo do tempo em plantas nutridas com os sais e complexos de manganês



Figura 3 – Determinação de SPAD ao longo do tempo – desenvolvimento no tamanho folhas (Dados referentes aos compostos de manganês).

Conclusões

Os compostos de coordenação desenvolvidos apresentaram boa estabilidade química, compatibilidade com defensivos agrícolas e boa resposta às caracterizações diversas. Além disso, a aplicação foliar dos compostos desenvolvidos mostraram resultados promissores quanto à produtividade e reconhecimento dos ligantes pela planta, provavelmente por se tratar de compostos endógenos, isto é, ligantes orgânicos que estão presentes nas suas vias metabólicas.

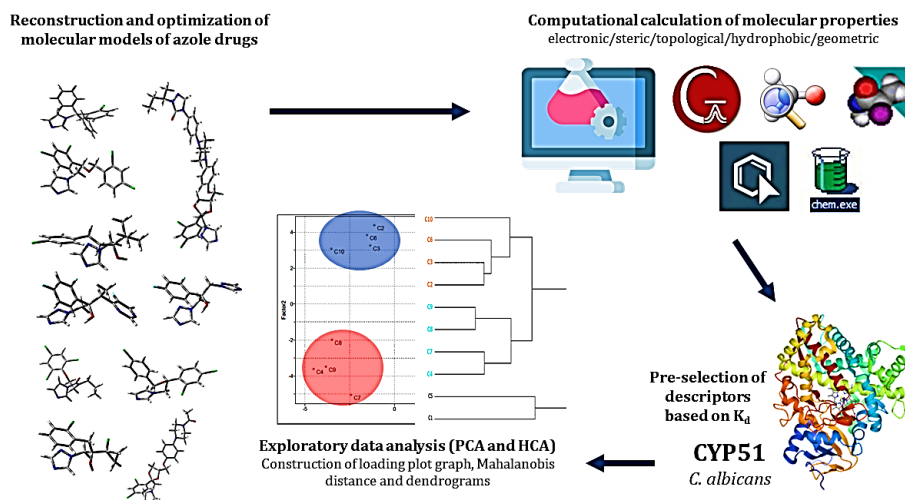
Agradecimentos

Agradecemos à empresa Compass Minerals América do Sul e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Proc. 2013/07937-8, CEPID Redoxoma) pelo apoio ao Laboratório de Bioinorgânica, Catálise e Farmacologia (IQ/USP).

Referências:

1. Reetz, H. F. *Fertilizantes e o seu uso eficiente*, São Paulo, Brasil, **2017**.
2. Prado, R. M. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Barretos, Brasil, **2012**.
3. a) Mocellin, R. S. P. *Princípios da adubação foliar- Ômega Fertilizantes*, Canoas, Brasil, **2004**;
b) Souri, M.K., Amino chelate fertilizers: the new approach to the old problem; a review, *Open Agriculture*, **2016**, 1, 118.
4. Yang, G. et al., Amino Acid Transporters in Plant Cells: A Brief Review, *Plants*, **2020**, 9, 967; doi:10.3390/plants9080967.
5. Lucena, J. J. *Revista Ceres* **2009**, 20, 527.
6. a) Martell, A. E.; Smith, R. M., *Critical Stability Constants*, 2nd ed, Plenum Press: New York, **1989**; b) S. H. Laurie, in *Handbook of Metal–Ligand Interactions in Biological Fluids: Bioinorganic Chemistry*, ed. G. Berthon, Marcel Dekker, New York, **1995**, vol. 1, pp. 603–619.
7. Brasil. *Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento*, **2014**
8. Souza, V. F. D. E. A. *Embrapa Informação Tecnológica*. Brasília, DF, **2011**.
9. Gil, P.T.; et al.; *Horticultura Brasileira* **2002**, 20, 611-615.
10. ABNT NBR 13875, *Agrotóxicos e afins – Avaliação de compatibilidade físico-química*.
11. Novais, R. F.; et al.; *Fertilidade do Solo*. 1st ed. Sociedade Brasileira de Ciência do Solo: Viçosa, **2007**.
12. Camargo, M. S. *Revista Pesquisa e Tecnologia*, **2012**, 9.
13. Dias, J. S. *Revista Unifertil*, **2012**, 1, 1-10.

Graphical Abstract



Application of molecular modelling techniques, computational chemistry and chemometrics methods to assess azole drugs, commercially available and used in the treatment of fungal infections, to identify the relationships between chemical structure and calculated molecular properties.

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE FÁRMACOS AZÓLICOS DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS: ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE PROPRIEDADES MOLECULARES

Washington R. S. Neto^{1,2*}, Kerly F. M. Pasqualoto³, Alcindo A. dos Santos²

1 – Eurofarma Laboratórios S.A., São Paulo, SP

2 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

3 – Alchemy – Inovação, Pesquisa e Desenvolvimento Ltda., CIETEC/IPEN-USP, São Paulo, SP

* washington.neto@usp.br

Resumo: O mercado global voltado ao desenvolvimento de fármacos com propriedades antifúngicas tem movimentado bilhões de dólares anualmente e espera-se que esse setor mantenha um crescimento anual nos próximos seis anos. O principal fator que incentiva o desenvolvimento desse mercado é o aumento da incidência de infecções fúngicas em todo o mundo. Dentre as diversas classes de antifúngicos já disponíveis comercialmente, os derivados azólicos são os mais amplamente empregados no tratamento de infecções fúngicas devido, principalmente, ao seu amplo espectro de ação, baixo custo, menor efeito tóxico quando comparado a outras classes terapêuticas e boas características farmacocinéticas. No entanto, a exposição prolongada a esses fármacos tem levado ao aparecimento de espécies fúngicas resistentes, fato pelo qual se mantém a necessidade de entender cada vez mais a relação das propriedades moleculares desses fármacos com suas atividades biológicas.

Palavras-chave: fármacos azólicos, infecções fúngicas, avaliação *in silico*, propriedades moleculares.

***In silico* evaluation of azoles drugs commercially available for the treatment of fungal infections:
exploratory analysis of molecular properties**

Abstract: The global market focused on the development of drugs with antifungal properties has been moving billions of dollars annually and this sector is expected to maintain annual growth over the next six years. The main factor that encourages the development of this market is the increased incidence of fungal infections worldwide. Among the many classes of antifungals already commercially available, azole drugs are the most widely used in the treatment of fungal infections, mainly due to their broad action spectrum, low cost, less toxic effect when compared to other therapeutic classes and good pharmacokinetic characteristics. However, the prolonged exposure to these drugs has led to the emergence of resistant fungal species, a fact that maintains the need of a better understanding of the relationships between the molecular properties of these drugs and their biological activities.

Keywords: *azole drugs, fungal infections, in silico evaluation, molecular properties.*

Introdução

O mercado global voltado ao desenvolvimento de fármacos antifúngicos movimentou 11,92 bilhões de dólares em 2018 e calcula-se uma taxa de crescimento anual composta de 1,91% entre os anos de 2019 e 2026, quando o setor deverá alcançar a marca de 13,87 bilhões de dólares. A crescente prevalência de infecções fúngicas é um dos fatores que incentivam o desenvolvimento do setor.¹ Atualmente, há cinco grandes classes de antifúngicos que apresentam diferentes vias de administração, espectro de atividade e propriedades farmacocinéticas: azóis, equinocandinas, polienos, análogos da pirimidina e alilaminas.² Dentre elas, a classe dos azóis têm sido amplamente empregada no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas – o princípio de ação está relacionado com a inibição da enzima *lanosterol 14 α -desmetilase* (CYP51), o que afeta a biossíntese do ergosterol e a constituição/fluidez da membrana celular dos fungos. O seu extenso emprego está associado ao amplo espectro, menores efeitos adversos e versatilidade de apresentação.³⁻⁵ Não obstante, o uso indiscriminado dessa classe de compostos tem levado à identificação de resistência em diversas cepas fúngicas.⁶ Desse modo, modificações moleculares no arcabouço químico de fármacos azólicos têm sido investigadas a fim de se obter candidatos mais promissores no tratamento de infecções fúngicas. O desenvolvimento de um novo fármaco é um processo desafiador, pois além de caro, requer uma abordagem multidisciplinar. O planejamento racional, difere de outros processos de descoberta por considerar o conhecimento das bases moleculares da doença que se deseja combater para gerar os novos protótipos. A identificação e a definição de alvos moleculares importantes, bem como dos ligantes que interagem com esses alvos, possibilitam o desenvolvimento de protótipos mais seletivos e específicos. Quando as estruturas moleculares tridimensionais (3D) do alvo e/ou do ligante estão disponíveis, a aplicação de estratégias auxiliadas por computador pode ser utilizada para previsão de novas entidades bioativas com características de interesse próximas do ideal.^{7,8} Em geral, utiliza-se a combinação de diferentes métodos de modelagem molecular, química computacional e quimiometria para que as relações entre estrutura química e propriedades moleculares/atividade biológica sejam mapeadas e utilizadas para a previsão de novos candidatos a fármacos.⁸ O objetivo deste trabalho é o de aplicar métodos de modelagem molecular, química computacional e quimiometria para avaliar fármacos azólicos, disponíveis comercialmente e utilizados no tratamento de infecções fúngicas, para identificar as relações entre estrutura química e propriedades moleculares calculadas.

Experimental

Construção de modelos moleculares 3D

Inicialmente, foi realizada uma busca no banco de dados de proteínas, *Protein Data Bank* (PDB - <http://www.rcsb.org>) para a identificação de complexos alvo-ligante, que foram utilizados como

estruturas de referência (moldes) para a construção dos ligantes. Nesta etapa, dez estruturas de fármacos distintos, cristalografados no alvo, foram selecionadas considerando-se organismo de origem, método experimental de caracterização e resolução da estrutura, como critérios de seleção. No programa HyperChem 8.0.7, os modelos moleculares 3D dos ligantes foram reconstruídos e tiveram a geometria otimizada em campo de força empírico MM+ (*Molecular Mechanic*). Em seguida, as cargas atômicas parciais foram calculadas para cada ligante com o método semi-empírico AM1 (*Austin Model 1*), no mesmo programa.

Cálculo de propriedades moleculares

Propriedades moleculares, também chamadas de descritores ou variáveis independentes, de diversas naturezas (eletrônicas, estéricas, topológicas, geométricas e hidrofóbicas), foram calculadas usando diferentes programas computacionais: Gaussian® 03W (versão 6.0), GaussView® (versão 4.1.2), ViewerLite® (versão 5.0), Marvin® (versão 19.9.0) e HyperChem™ (versão 8.0.7).

Filtros ou critérios de pré-seleção das variáveis independentes

Nesta etapa, foram considerados dados de constante de dissociação (K_d) relativos à enzima CYP51 de *Candida albicans* (CaCYP51),^{9,10} que expressam a resposta biológica (interação alvo-ligante). Os valores de K_d foram expressos em concentração molar (C) e linearizados como $\log(1/C)$, para representarem a variável dependente (relacionada à resposta biológica). Dois filtros de pré-seleção de descritores foram considerados: (i) o coeficiente de correlação de Pearson (R) entre cada propriedade calculada e os valores de $\log(1/C)$, e (ii) a inspeção visual dos gráficos de dispersão de cada propriedade calculada (x) e os valores de $\log(1/C)$ (y). Neste estudo, foi considerado um valor de *cutoff* para $R > |0,2|$ e as variáveis independentes que apresentaram boa distribuição e com tendência linear foram selecionadas para compor a matriz final de dados.

Análise exploratória de dados¹¹

A análise exploratória de dados, que compreende a análise de componentes principais (PCA, *principal components analysis*) e a análise de agrupamentos por métodos hierárquicos (HCA, *hierarchical cluster analysis*) foram realizadas com o programa Pirouette (versão 3.11). Os dados foram autoescalados, já que o conjunto de descritores contava com propriedades calculadas de diferentes ordens de grandeza. PCA é um método de compressão de dados a partir da combinação linear entre as variáveis independentes originais. Novas variáveis, denominadas componentes principais (PC) ou fatores, não correlacionadas entre si, são geradas a partir da projeção das variáveis originais, para representar a redução de dimensionalidade de dados do conjunto investigado. HCA é um método multivariado para calcular e comparar distâncias entre pares de amostras ou de variáveis, que agrupa os dados que apresentem atributos semelhantes. O método de conexão de dados e a distância Euclidiana foram considerados neste estudo. Os valores de distância são transformados em uma matriz de similaridade que varia de 0 (amostras ou variáveis não similares) a 1 (amostras ou variáveis idênticas). Os resultados são expressos em forma de dendrograma.

Resultados e Discussão

Na Figura 1, estão apresentados os modelos moleculares 3D otimizados dos ligantes investigados, que foram utilizados como dados de entrada (*input*) para o cálculo das propriedades moleculares. Calcularam-se 129 variáveis independentes para cada uma das amostras ($n = 10$), totalizando 1290

descritores. A matriz final apresentava 10 linhas (ligantes) e 129 colunas (descritores). Os dados biológicos ($\log I/C$) constavam da última coluna, sendo utilizados na pré-seleção de descritores, a fim de descartar as propriedades com baixa contribuição para a discriminação dos ligantes.

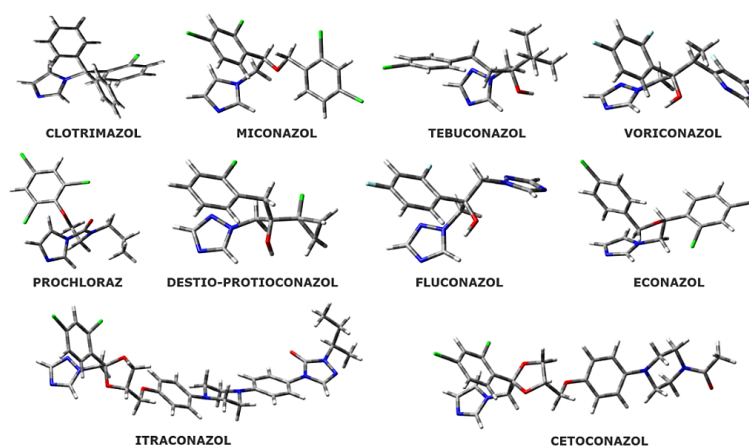


Figura 1 – Modelos moleculares 3D otimizados dos ligantes.

A partir da análise de PCA, verificou-se que as duas primeiras componentes principais (PCs) representavam de forma importante a variância dos dados originais ($PC1 + PC2 = 72,72\%$), sendo $55,27\%$ dos dados discriminados em PC1 e $18,45\%$ em PC2. A Figura 2 ilustra o gráfico de escores gerado com a informação contida nas duas primeiras PCs. Os ligantes foram discriminados em dois grupos principais de acordo com as propriedades calculadas: vermelho (fluconazol, voriconazol, tebuconazol, destio-protioconazol) e azul (clotrimazol, econazol, miconazol, prochloraz). Os dois fármacos mais volumosos, itraconazol e cetoconazol, estão mais separados dos dois grupos.

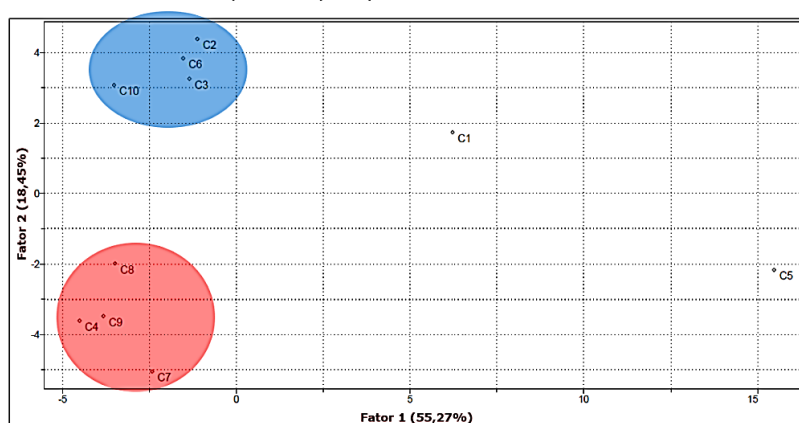


Figura 2 – Gráfico de escores para PC1 ($55,27\%$) e PC2 ($18,45\%$). Grupo vermelho: C4, C7, C8, C9; grupo azul: C2, C3, C6, C10. (C1: cetoconazol; C2: clotrimazol; C3: econazol; C4: fluconazol; C5: itraconazol; C6: miconazol; C7: voriconazol; C8: tebuconazol; C9: destio-protioconazol; C10: prochloraz).

A análise de HCA foi complementar à de PCA. No dendrograma de amostras (Figura 3), os subgrupos A' e A'', que apresentam índice de similaridade de $57,8\%$ e $57,1\%$, respectivamente, correspondem, nesta ordem, aos grupos azul e vermelho do gráfico de escores (Figura 2). Entre os dois subgrupos, a

similaridade foi de 45,3%. O grupo B possui 43,6% de similaridade e, neste grupo, estão os dois fármacos mais volumosos que ficaram distantes dos demais também no gráfico de escores (Figura 2).

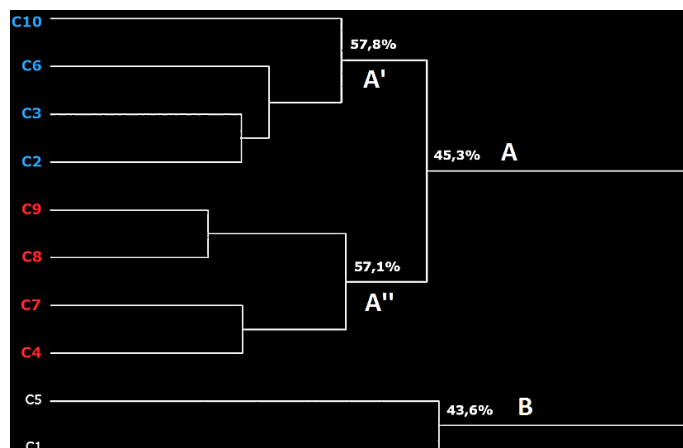


Figura 3 – Dendrograma de amostras. (C1: cetoconazol; C2: clotrimazol; C3: econazol; C4: fluconazol; C5: itraconazol; C6: miconazol; C7: voriconazol; C8: tebuconazol; C9: destio-protioconazol; C10: prochloraz).

A discriminação das amostras ocorre devido à influência de cada descritor nas PCs. Esta influência é atribuída por valores calculados de pesos. Em PC1, os valores maiores de pesos foram para as propriedades estéricas (volume e área superficial) e topológicas (índice de Randic e de Harary). Por outro lado, as propriedades eletrônicas (cargas do potencial eletrostático ChelpG) e geométricas (distâncias/ângulos de ligação) apresentaram maiores valores de pesos em PC2. No dendrograma de variáveis (HCA de variáveis; dado não demonstrado), verificou-se que as propriedades moleculares com maiores valores de pesos, principalmente aquelas relacionadas à PC1, se encontravam agrupadas com a atividade biológica, corroborando a influência demonstrada na discriminação das amostras. Por fim, confirmou-se que todos os compostos se encontravam dentro de um intervalo de confiança de 95% (gráfico de distância de Malahanobis), não sendo identificadas quaisquer amostras atípicas. Este resultado indica que as propriedades moleculares selecionadas representaram de forma satisfatória e apropriada o conjunto de antifúngicos investigado.

Conclusões

Concluiu-se que os métodos de PCA e HCA se mostraram complementares, o que atribuiu maior robustez aos resultados obtidos. A análise exploratória de dados também permitiu a identificação das propriedades moleculares que influenciaram de forma importante a separação dos compostos estudados, sendo a PC1 relacionada às propriedades estéricas e topológicas e a PC2 às eletrônicas e geométricas. Estas observações são importantes na área da química medicinal, servindo como suporte para o estabelecimento de relações estrutura-propriedade/atividade e auxiliando no direcionamento de desenvolvimento de novas entidades químicas com atividades biológicas de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio recebido pelo Programa de Mestrado Profissional do Instituto de Química da Universidade de São Paulo e ao apoio dado pela Eurofarma Laboratórios S.A.

Referências

1. <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/01/16/1971472/0/en/global-antifungal-drugs-market-is-expected-to-reach-usd-13-87-billion-by-2026-for-markets.html>. Acessado em 12 de outubro de 2020.
2. Campoy, S.; Adrio, J. L. Antifungals. *Biochem. Pharmacol.*, **2017**, 133, 86–96.
3. Odds, F. C. et al. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*, **2003**, 11, 272–279.
4. Carroll, K. C.; Hobden, J. A. *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg*, 26ª ed., Lange, São Paulo, **2014**.
5. Murray, P. R. et al. *Medical Microbiology*, 8th ed., Elsevier, New York, **2016**.
6. Parker, J. E. et al. Resistance to antifungals that target CYP51. *Journal of Chemical Biology*, 7, 143–161, **2014**.
7. Pasqualoto, K.F.M., Ferreira, A. K. et al. Developing Novel Anticancer Drug Candidates Regarding the Integration of Three Main Knowledge Fields: Computer-Aided Drug Design, Chemical Synthesis, and Pharmacological Evaluation. *J. Drug. Des. Res.*, 4, 1035–1038, **2017**.
8. Mandal, S. et al. Rational drug design. *Eur. J. Pharmacol.*, 625, 90–100, **2009**.
9. Warrilow, A. G. et al. Azole Affinity of Sterol 14-Demethylase (CYP51) Enzymes from *Candida albicans* and *Homo sapiens*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 57, 1352–1360, **2013**.
10. Warrilow, A. G. S. et al. Azole binding properties of *Candida albicans* sterol 14- α demethylase (CaCYP51). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54, 4235–4245, **2010**.
11. Ferreira, M. M. C.; *Quimiometria - Conceitos, Métodos e Aplicações*, Editora Unicamp: Campinas, 2015.

RESINA DE RESISTÊNCIA A UMIDADE PARA PAPEL E PAPEL CARTÃO EM CONTATO COM ALIMENTOS COM BAIXOS NÍVEIS DE EPICLORIDRINA E SEUS SUBPRODUTOS.

Roberta de O. Motta^{1*}, Koiti Araki^{1*}

1 - Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
rolivmotta@hotmail.com

Resumo: As atualizações nas regulamentações internacionais e nacionais direcionaram as indústrias de papel para contato com alimentos a desenvolverem produtos que minimizem os perigos a saúde e ao meio ambiente. Assim, segundo as novas normativas, os agentes de resistência à umidade à base de resina poliamidoamina-epicloridrina (PAE) aplicados em embalagens para contato com alimentos devem ter seus níveis residuais de epicloridrina e de seus subprodutos de reação rigorosamente controlados, tornando os processos tradicionais de fabricação baseados em reações de poliamidoamina com excesso de epicloridrina inadequados. Neste trabalho descrevemos a utilização de um agente finalizador de cadeia na reação de formação da poliamidoamina e posterior ajuste da relação estequiométrica da poliamidoamina e a epicloridrina para controlar os residuais e subprodutos de hidrólise, assim atendendo aos rigorosos padrões exigidos nas novas regulamentações.

Palavras-chave: papel para contato com alimentos, regulamentações, poliamidoamina-epicloridrina (PAE), epicloridrina e subprodutos.

*WET STRENGTH RESIN FOR PAPER AND PAPERBOARD FOOD CONTACT WITH LOW CONTENT OF
EPICHLOROHYDRIN RESIDUAL AND BYPRODUCTS*

Abstract: Updates to international and national regulations have led the food contact paper industries to develop products that minimize health and environmental hazards. Thus, according to the new regulations, moisture resistance agents based on polyamidoamine-epichlorohydrin resin (PAE) applied in packaging must have their residual levels of epichlorohydrin and its reaction byproducts more strictly controlled, making inappropriate traditional manufacturing processes based on polyamidoamine reactions with excess epichlorohydrin. In this work, we describe the use of a chain-finishing agent in the formation reaction of polyamidoamine followed by subsequent adjustment of the stoichiometric relationship of polyamidoamine and epichlorohydrin to control the residuals and hydrolysis byproducts, thus meeting the strict standards of the new regulations.

Keywords: food contact paper, regulations, polyamidoamine-epichlorohydrin (PAE), epichlorohydrin and byproducts.

Introdução

As mais recentes atualizações nas legislações internacionais e nacionais estão direcionando as indústrias a desenvolverem produtos que não ofereçam perigos a saúde e ao meio ambiente. Na indústria de papel, principalmente no segmento de papel para contato com alimentos, um controle rigoroso é realizado por órgãos regulamentadores como ANVISA, FDA e BfR de todos os insumos utilizados no processo de fabricação, trazendo um novo desafio para as indústrias químicas.

As resinas, utilizadas como agente de resistência à umidade a base de poliamidoamina-epicloridrina (PAE) possuem altos níveis de epicloridrina e seus subprodutos de reação, os quais não mais atendem aos novos padrões impostos pelas normas. A necessidade de adequação, fez com que fosse iniciado a pesquisa de uma nova tecnologia que além de garantir a competitividade no segmento de papel e celulose atenda as legislações, minimizando o impacto ambiental dos efluentes e a exposição da população aos perigos para a saúde que estes produtos podem gerar.

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova tecnologia em PAE, insumo para a fabricação de embalagens de papel para contato com alimentos com níveis reduzidos de compostos halogenados orgânicos adsorvíveis (AOX), subprodutos e resíduos da síntese da PAE como 1,3-dicloro-2-

propanol, 3-cloro-1,2-propanodiol, epicloridrina e etilenoimina. (Figura 1), de modo que atenda às novas limitações expostas na legislação.

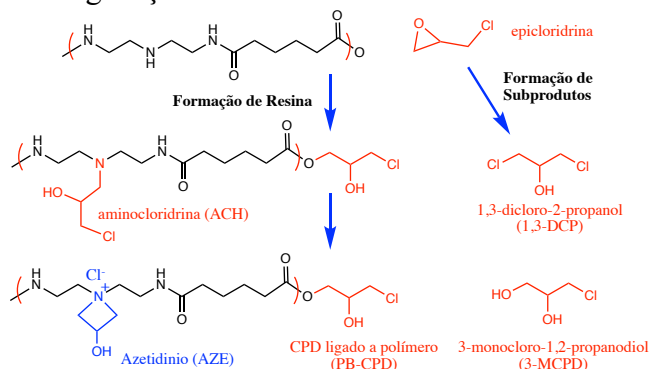


Figura 1 – Esquema mostrando a síntese da poliamidoamina-epicloridrina e seus subprodutos.

Algumas rotas vêm sendo estudadas e apresentadas em diferentes patentes e artigos como alternativas para redução da quantidade de produtos da hidrólise e da epicloridrina, e foram utilizadas como base para definir as direções que seguimos para alcançar o objetivo.

Experimental

Os processos para preparação das resinas de poliamidoamina-epicloridrina são bastante conhecidos e envolvem uma reação de poliamidoamina, em base aquosa, com um excesso de epicloridrina para converter completamente os grupos amina em adutos de poliamidoamina-epicloridrina. Reação de grupo amino de amina secundária com a epicloridrina com formação do intermediário ACH, conforme esquema mostrado na Figura 1.

Após adicionar a epicloridrina e acompanhar a evolução da reação exotérmica, é iniciado o aquecimento para que ocorra a formação de ligações cruzadas e aumentar a viscosidade quando a temperatura da mistura reacional começa a diminuir. Nesta reação são gerados os íons azetidíneos responsáveis pela formação de uma forte rede de ligações cruzadas com a fibra de celulose conferindo resistência à umidade ao papel (Figura 2).

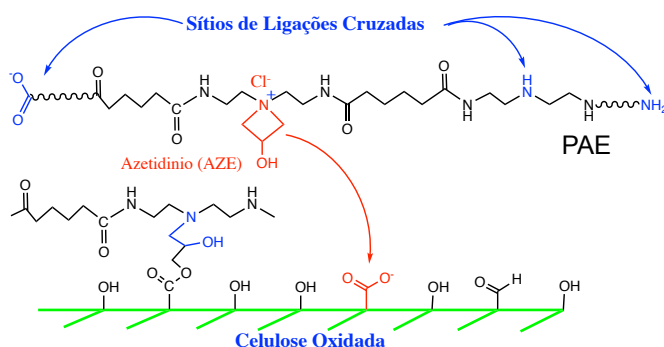


Figura 2 – Esquema mostrando a formação de uma rede de ligações cruzadas com a fibra de celulose pelo PAE.

O problema foi atacado separando-o em duas etapas. Primeiramente a reação de formação da poliamidoamina foi otimizada, utilizando um agente finalizador de cadeia, a fim de bloquear seu

crescimento descontrolado, e ajustando a estequiometria para que o polímero seja robusto. Foram realizados ensaios avaliando cada variável pré-determinada individualmente. A segunda etapa foi direcionada ao ajuste da reação de formação da poliamidoamina-epicloridrina onde foram otimizados parâmetros tais como a relação estequiométrica, temperatura e tempo de processo.

Resultados e Discussões

Os resultados apresentados a seguir se referem ao ensaio que apresentou o melhor desempenho em comparativo com o padrão atual de mercado, DYNAWET, o qual se tornou obsoleto para os fins aqui propostos, com as novas atualizações nas legislações. O ensaio foi submetido a análises físico-químicas de teor de não voláteis, pH e estabilidade. Posteriormente foram realizadas análise de aplicação e caracterização de 1,3-dicloro-2-propanol (1,3-DCP) e resíduo de epicloridrina por CG-MS. (Tabela 1)

Tabela 1 – Resultados comparativos de desempenho DYNAWET x Ensaio.

Características	DYNAWET	Ensaio
Teor de não voláteis	20%	20%
pH	3,03	3,38
Estabilidade T ambiente, 24h	Estável	Estável
Estabilidade 45°C – 7dias	Estável	Estável
%DCP (ppm)	660	38
%Epicloridrina	<10ppm*	<10ppm*
Aplicação Celulose Branca**	96%	111%

*Limite de detecção.

**Equipamento dinamômetro.

Com base nos resultados pode-se observar que o produto reduziu o teor de 1,3-DCP em aproximadamente 20 vezes mantendo o produto estável em diferentes condições e com um desempenho na aplicação adequado aos padrões requisitados pelo mercado.

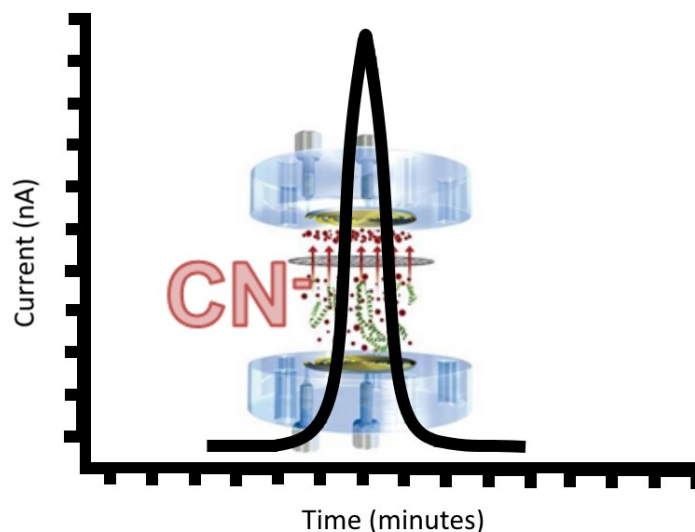
Conclusões

Um processo eficiente para preparação de uma resina poliamidoamina-epicloridrina com baixos teores residuais de epicloridrina e dos subprodutos de reação, atendendo aos rigorosos padrões exigidos pelas atuais normas nacionais e internacionais de papel para contato com alimentos foi desenvolvido, atingindo os objetivos propostos.

Referências Bibliográficas

1. WAN-YUN, L. Development and validation of an improved method for determination of chloropropanols in paperboard food packaging by GC-MS. New Jersey, 2012.
2. DULANY, A. M. Resins with reduced epichlorohydrin hydrolyzates. US Pat. 5,256,727, 26 out. 1993.
3. ANVISA, RDC N° 88, DE 29 DE JUNHO DE 2016, Brasil.
4. MILLER, J. A. Process for the production of improved polyamidopolyamine epichlorohydrin resins. US Pat. 5,171,795, 15 dez. 1992.
5. GORZYNSKIKI, M. Epihalohydrin-based resins having a reduced halogen content. US Pat. 5,516,885, 14 maio 1996.

6. WILMINGTON, A. J. A., process of preparing polyamine-epihalohydrin resins with reduced byproduct content. EU Pat. 07000113.6, de 12 de junho de 2000.
7. OBOKATA, T.; ISOGAI, A. The mechanism of wet-strength development of cellulose sheets prepared with polyamidoamine-epichlorohydrin (PAE) resin. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 302, p.525–531, 2007.
8. ALLEN, A. J., Silyl-linked polyamidoamine and their preparation. US Pat. 6,315,865, 13 November 2001.
9. BOWER, B. K., Wet strenght resins having reduced levels of organic halogen by-products. US005614597A. 25 de march 1997.



Graphical Abstract: Cyanide determination using ion chromatography with amperometric detection by flow analysis using gas-diffusion

ESTRATÉGIAS PARA DETERMINAÇÃO DE CIANETO EM ÁGUAS POR ANÁLISE EM FLUXO E CROMATOGRAFIA DE ÍONS

Mikhael Kimitoshi Abe^{1,2*}, Jorge Cesar Masini^{1*}, Eduardo Simões^{2*}

1 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

2 – Laboratório de Aplicações, Metrohm Brasil, São Paulo, SP

mikhael.abe@metrohm.com.br

Resumo: O íon cianeto (CN^-) é um importante parâmetro de controle ambiental e de saúde devido ao seu potencial tóxico. Neste trabalho foram estudadas abordagens de análise em fluxo acoplada a cromatografia de íons com detecção amperométrica para a determinação do cianeto. Foram estudadas as interferências de outros ânions comumente presentes em amostras de interesse ambiental e de saúde na quantificação de $70 \mu\text{g L}^{-1}$ de CN^- em matriz aquosa. Através da adaptação de um sistema de diálise convertido em sistema de difusão gasosa foi obtida uma recuperação média de $98 \pm 1\%$ de cianeto. Os limites de detecção e quantificação foram estimados em $6,7 \mu\text{g L}^{-1}$ e $10,0 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Os resultados demonstraram que o sistema em fluxo acoplado à separação cromatográfica com detecção amperométrica confere boa seletividade para determinação de cianeto.

Palavras-chave: cianeto; análise em fluxo; cromatografia de íons; difusão gasosa; análises de águas

Strategies for cyanide determination in waters by flow analysis and ion chromatography

Abstract: Cyanide (CN^-) is a parameter of interest for environmental and health controls due to its toxic potential. In this work, flow analysis approaches coupled with ion chromatography and amperometric detection were studied for cyanide determination. The effect of interfering anions commonly present in environmental samples were evaluated in the quantification of $70 \mu\text{g L}^{-1}$ CN^- in aqueous matrix. Using a dialysis system converted into a gas-diffusion system, a mean recovery of $98 \pm 1\%$ was achieved. The limits of detection and quantification were estimated as $6.7 \mu\text{g L}^{-1}$ and $10.0 \mu\text{g L}^{-1}$, respectively. The results demonstrated that the flow-system coupled to chromatographic separation and amperometric detection provided good selectivity for cyanide determination.

Keywords: cyanide; flow analysis; ion chromatography; gas-diffusion; water analysis

Introdução

O ânion monovalente de cianeto consiste em um átomo de carbono ligado a um átomo de nitrogênio através de uma tripla ligação. Sua ocorrência pode ser natural ou resultante de processos industriais. Sob a forma do ácido cianídrico, HCN, pode ser encontrado na atmosfera terrestre, oriundo de processos vulcânicos e de queima de biomassa. Biologicamente, é encontrado em pelo menos duas mil espécies de plantas na forma de glicosídeos com funções imunológicas.¹⁻⁴

O cianeto é conhecidamente tóxico, sendo letal mesmo quando a exposição ocorre a baixas concentrações. Através de ligação com a enzima citocromo oxidase mitocondrial, a respiração celular é inibida provocando morte por sufocamento. Os efeitos clínicos são observados em menos de um minuto após a inalação e em alguns minutos no caso de ingestão.⁵⁻⁷

No Brasil, a portaria 2914 do Ministério da Saúde define valores máximos permitidos de 0,07 mg L⁻¹ (70 µg L⁻¹) de cianeto para potabilidade de águas.⁸ Com relação aos efluentes, a resolução 430 (357) do Conselho Nacional do Meio Ambiente, órgão vinculado ao Ministério do Meio Ambiente, define como valores padrão máximos de 1 mg L⁻¹ (1000 µg L⁻¹) de cianeto total e de 0,2 mg L⁻¹ (200 µg L⁻¹) de cianeto livre (destilável por ácidos fracos) para o lançamento de efluentes.⁹

Devido a sua alta toxicidade em baixas concentrações, diversas estratégias analíticas têm sido desenvolvidas para quantificar as concentrações destas espécies em águas e efluentes. Métodos oficiais incluem titulação, espectrometria, potenciometria, análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica,² sendo os métodos mais comuns os espectrofotométricos. Trabalhos recentes têm explorado o uso de sensores baseados em nanopartículas de ouro (AuNP's) para a detecção de ânions em águas contaminadas aproveitando as promissoras seletividade e sensibilidade destes materiais.^{6, 10}

Em um contexto em que metodologias de estado-da-arte ainda carecem de mão-de-obra especializada e instrumentações estabelecidas, o desenvolvimento de uma estratégia simples e robusta de preparo de amostra em fluxo, associada a uma técnica analítica seletiva como a cromatografia iônica com detecção amperométrica, pode ser de grande interesse às agências reguladoras ambientais, bem como aos prestadores de serviços de análises químicas.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver e validar metodologia automatizada para a determinação de cianeto usando análise em fluxo combinada com cromatografia de íons e detecção amperométrica.

Experimental

Instrumentação

Para as avaliações das estratégias em fluxo foi utilizado um autoamostrador modelo 858 *Professional Sample Processor* (Metrohm). Neste amostrador foi posicionada uma célula de difusão gasosa com membrana hidrofóbica de PTFE. Para a separação de cianeto de outros interferentes iônicos foi usado um cromatógrafo modelo 930 *Compact IC Flex* (Metrohm), coluna de troca aniônica *Metrosep A Supp 10* (Metrohm) de 100 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno.

A fase móvel utilizada foi composta de uma solução de NaOH 0,1 mol L⁻¹ e EDTA 0,007 mmol L⁻¹. Para a quantificação de cianeto foi usado um detector amperométrico modelo *IC Amperometric Detector* (Metrohm). Neste detector foi usada uma célula eletroquímica feita em PEEK (poli éter éter cetona) de geometria do tipo *wall-jet*, composta por um eletrodo de referência sólido Pd|PdO|OH⁻ (0,1 mol L⁻¹) ($E = -0,038V$ vs. Ag|AgCl|KCl (3 mol L⁻¹)), um eletrodo auxiliar de aço inox e um eletrodo de trabalho de prata (Ag) com 3 mm de diâmetro potencial fixo de 0,0 V. Equipamentos e resultados analíticos foram controlados e processados através do software de cromatografia *MagIC Net 3.3*[®] (Metrohm) instalado em um microcomputador (Dell).

Estudos de interferência aniônica

Para avaliação de potenciais interferentes aniônicos foram estudados ânions comumente presentes em amostras aquosas de interesse ambiental e de saúde pública. Foram estudados seus efeitos na determinação de cianeto e em três níveis de concentração (em mol L⁻¹) denominados C1, C2 e C3. Para cada nível, analisado em triplicata, a concentração do interferente presente foi 10, 100 e 1000 vezes maior que a concentração máxima (em mol L⁻¹) permitida do íon cianeto em água potável, segundo os parâmetros de potabilidade de águas no Brasil que é de 70 µg L⁻¹, ou $2,7 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.

Resultados e Discussão

A Figura 1 mostra esquematicamente uma configuração onde um volume aproximado de 3 mL de amostra foi bombeado para a alça de 200 µL (injetor 1) em vazão de 0,3 mL min⁻¹. Após 1 minuto, o injetor 1 mudou para posição de injeção, injetando o volume de amostra no percurso analítico, no qual é transportado por um fluxo de água a 0,3 mL min⁻¹ até um ponto de confluência onde se mistura com uma solução de ácido sulfúrico 1 mol/L (pH<1) bombeada com uma vazão de 0,3 mL min⁻¹. A mistura de amostra e solução ácida foi passada por um capilar em espiral para homogeneização e chegou até a célula de difusão gasosa equipada com uma membrana hidrofóbica de PTFE. Na célula, o gás cianídrico (HCN) difundiu até uma solução aceptora alcalina (pH = 12,7) de composição idêntica à fase móvel. Esta solução aceptora foi então bombeada em vazão de 0,3 mL min⁻¹ por intervalos variados de tempo até a válvula de injeção do cromatógrafo. Foram usados capilares de 0,5 mm de diâmetro interno e mangueiras de 0,76 mm de diâmetro interno nas bombas peristálticas.

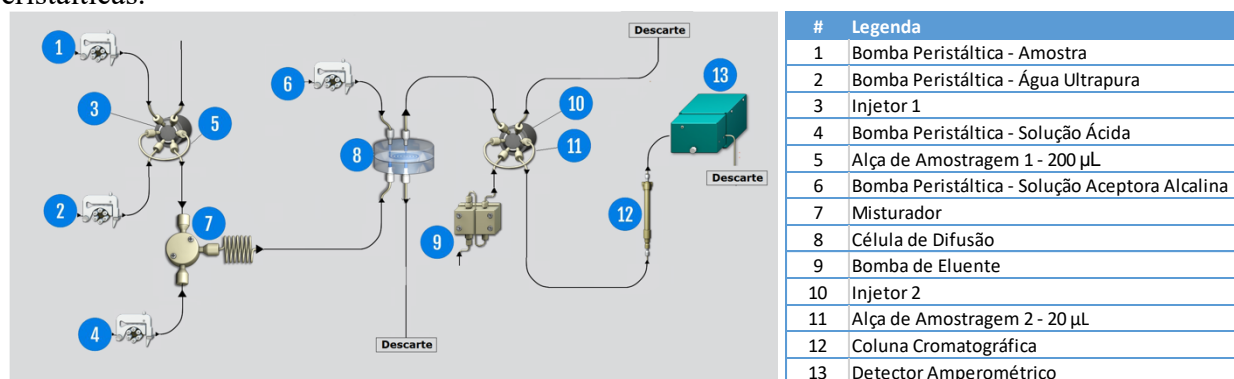


Figura 1: Esquema de acidificação, difusão gasosa e cromatografia em fluxo

Nas condições descritas na Figura 1 foi realizado um teste de otimização para obtenção do maior sinal analítico do íon cianeto no detector amperométrico. Com as bombas peristálticas funcionando continuamente, variou-se os tempos entre a injeção de amostra bruta no injetor 1 e a injeção de solução aceptora no injetor 2. As áreas (nA x min) do pico de cianeto foram monitoradas e chegou-se ao tempo ótimo de 65 segundos conforme mostrado na Figura 2.

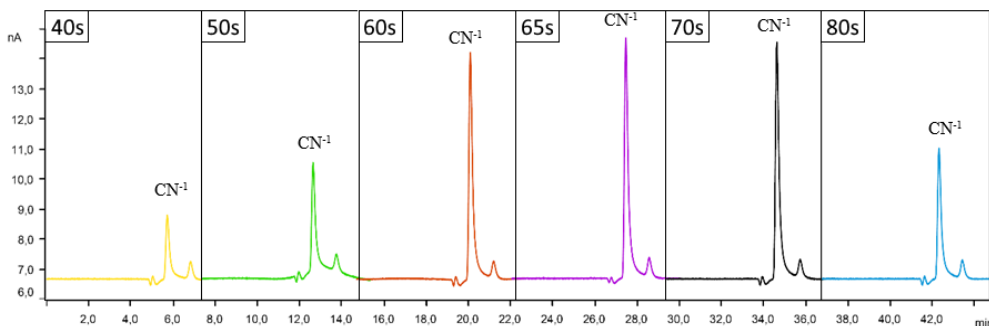


Figura 2: Cromatogramas de padrão $70 \mu\text{g L}^{-1}$ de CN^- obtidos variando-se o tempo decorrido entre a injeção na válvula 1 e a injeção na válvula 2 do cromatógrafo

Após a otimização, foi construída uma curva analítica de cianeto nas concentrações de 10 a $130 \mu\text{g L}^{-1}$ cuja equação da reta foi dada por: Área do Pico (nA x min) = $0,0341 \times [\text{CN}^-] (\mu\text{g L}^{-1}) + 0,0004$. Obteve-se um coeficiente de correlação linear de 0,9996 (Figura 3). Os limites de detecção e quantificação baseados nos parâmetros de calibração com intervalo de confiança de 95% foram de $6,7 \mu\text{g L}^{-1}$ e $10,0 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente.

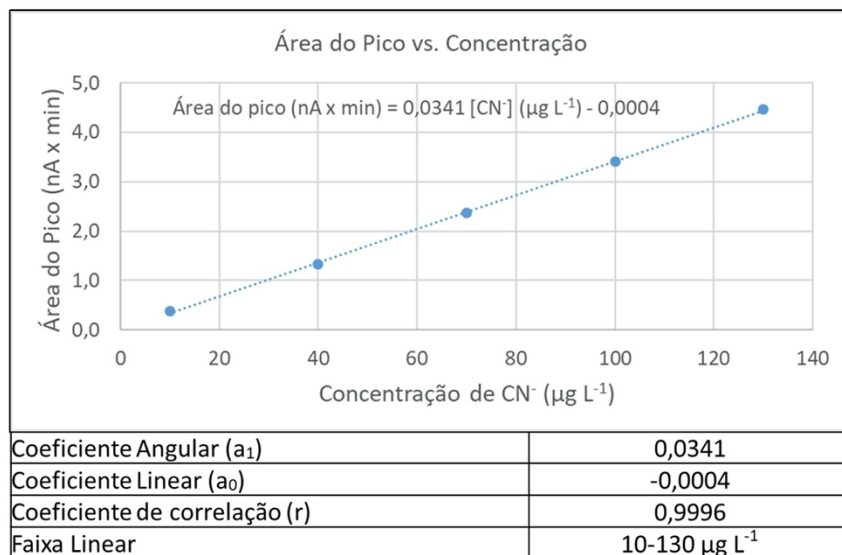


Figura 3: Curva analítica de cianeto

Em seguida foram determinadas as taxas de recuperação de cianeto nas amostras-teste em presença da interferência aniônica (Tabela 1). A recuperação média de cianeto foi de 98,5% para o nível C1, 98,0% para o nível C2 e 96,4% no nível C3 de presença dos interferentes aniônicos.

Tabela 1: Concentrações de interferentes e taxas de recuperação obtidas para uma solução 70 µg L⁻¹ de cianeto no sistema de difusão gasosa em fluxo seguido de cromatografia iônica

(n=3)	Nível C1 (2,5 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹)			Nível C2 (2,5 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹)			Nível C3 (2,5 x 10 ⁻³ mol L ⁻¹)		
	[CN ⁻] µg L ⁻¹	Rec %	DR. %	[CN ⁻] µg L ⁻¹	Rec %	DR. %	[CN ⁻] µg L ⁻¹	Rec %	DR. %
Fluoreto	70,5±1,7	100,7	0,7	66,9±2,2	95,6	-4,4	69,7±0,6	99,6	-0,4
Nitrato	73±6,1	104,3	4,3	68,2±0,5	97,4	-2,6	68,2±0,7	97,4	-2,6
Nitrito	70,3±0,5	100,4	0,4	67,4±1	96,3	-3,7	68,6±0,1	97,9	-2,1
Bromato	66,6±0,2	95,1	-4,9	67,7±0,7	96,8	-3,2	65,2±2,5	93,1	-6,9
Clorito	66,7±0,3	95,3	-4,7	67±1	95,7	-4,3	55,4±2,7	79,2	-20,8
Cloreto	66,9±0,7	95,6	-4,4	67,7±0,2	96,7	-3,3	65,2±1,5	93,1	-6,9
Sulfato	66,8±0,6	95,4	-4,6	67,1±0,5	95,8	-99,2	67,1±0,8	95,9	-4,1
Sulfeto	70,5±1,0	100,6	0,6	70,4±0,6	100,6	0,6	73,5±0,4	104,9	4,9
Brometo	72,5±1,7	103,6	3,6	74,2±0,8	106,0	6,1	69,3±3,1	98,9	-1,1
Clorato	67,9±3,2	97,0	-3,0	65,3±0,4	93,3	-6,7	66±3,0	94,3	-5,7
Tiosulfato	65,5±3,7	93,6	-6,4	70,4±1,1	100,5	0,5	71,1±1,2	101,6	1,6
Fosfato	70,3±0,6	100,4	0,4	71±0,8	101,4	1,4	70,5±0,2	100,7	0,7
Média	69±1,7	98,5	-1,5	68,6±0,8	98,0	-2,0	67,5±1,4	96,4	-3,6

[CN⁻] = Concentração de cianeto e estimativa do desvio determinados em µg L⁻¹; Rec = Recuperação média em %; DR = Desvio relativo médio em %

Conclusões

Os resultados do estudo demonstraram que a abordagem em fluxo proposta para a determinação de cianeto é potencialmente viável na presença de interferentes aniônicos. O acoplamento da difusão gasosa a um sistema cromatográfico com detecção amperométrica conferiu seletividade ao método frente à diversos níveis de concentração dos ânions comumente encontrados em amostras ambientais. Estas observações tornam a abordagem promissora para objetivos de estudo e monitoramento de cianeto em ambientes aquáticos.

Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório de Química Analítica Ambiental do IQ/USP e a Metrohm Brasil pela infraestrutura e recursos disponibilizados para a realização deste estudo.

Referências

- Gavrilov, A. V.; Druzhinin, A. A.; Zakharov, K. I.; Ishutin, V. A.; Nemkov, S. A.; Pushkin, I. A.; *J. Anal. Chem.* **2005**, *60*, 1029–1034
- Ma, J.; Dasgupta, P. K.; *Anal. Chim. Acta* **2010**, *673*, 117–125
- Osborn, A. E.; *Plant Cell* **1996**, *8*, 1821–1831
- Jackson, R.; Logue, B. A.; *Anal. Chim. Acta* **2017**, *960*, 18–39
- Zacharis, C. K.; Tzanavaras, P. D.; Voulgaropoulos, A. N.; Karlberg, B.; *Talanta* **2009**, *77*, 1620–1626
- Kim, M. H.; Kim, S.; Jang, H. H.; Yi, S.; Seo, S. H.; Han, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4712–4716
- Hamel, J.; *Crit. Care Nurse* **2011**, *31*, 72–82
- Ministério da Saúde; Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Of.* **2017**
- Ministério do Meio Ambiente - Conselho Nacional do Meio Ambiente; RESOLUÇÃO 430, DE 13 DE MAIO DE 2011. *Diário Of.* **2011**
- Fang, C.; Dharmarajan, R.; Megharaj, M.; Naidu, R.; *Trends Anal. Chem.* **2017**, *86*, 143–154

AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS COMO CONSERVANTES EM PRODUTOS COSMÉTICOS

Rosilene Machado^{1,2*}, Paulo Roberto H. Moreno²

1 – Chemyunion Ltda., Sorocaba (SP)

2 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

rosilene.mac56@gmail.com

Resumo: A busca por cosméticos eficazes e seguros tem sido constante e continua crescendo. Com este enfoque, a substituição de conservantes sintéticos pelos de origem natural vem de encontro a essa diretriz. Atendendo às expectativas do mercado de produtos cosméticos que busca formulações com menor potencial de toxicidade, e diminuindo a incidência de irritação e alergia, propõe-se o estudo do potencial antimicrobiano de alguns produtos naturais. Esses produtos já são empregados como ingredientes de produtos cosméticos no mercado nacional: Castanha-do-Pará (extrato), Breu Branco (óleo-resina), Erva Doce (óleo essencial), Cumarú (absoluto), Cupuaçu (extrato) e Pataqueira (óleo essencial). Esses produtos foram desafiados frente à microrganismos *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) e *Candida albicans* (ATCC 10231). Os ingredientes cumarú e pataqueira apresentaram a maior inibição para a maioria dos microrganismos teste. Esses dois produtos foram considerados com potencial para desenvolvimento de conservantes naturais após maiores estudos de sinergismo com outros conservantes sintéticos de amplo espectro antimicrobiano.

Palavras-chave: conservante natural, agente antimicrobiano, extratos vegetais, produtos naturais, produtos cosméticos

Application study of natural products as preservatives in cosmetic products

Abstract: The search for effective and safe cosmetics has been constant and continues to grow. With this focus, the substitution of synthetic preservatives for those of natural origin is in line with this guideline. Meeting the expectations of the cosmetic products market that seeks formulations with less potential for toxicity, and decreasing the incidence of irritation and allergy, it is proposed to study the antimicrobial potential of some natural products. These products are already used as ingredients of cosmetic products in the national market: Castanha-do-Pará (extract), Breu Branco (oil-resin), Erva Doce (essential oil), Tonka bean (absolute), Cupuaçu (extract) and Pataqueira (essential oil). These products were challenged against the microorganisms *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) and *Candida albicans* (ATCC 10231). The ingredients tonka bean and pataqueira showed the highest inhibition for most of the test microorganisms. These two products were considered to have potential for the development of natural preservatives after further studies on synergism with other synthetic preservatives of broad antimicrobial spectrum.

Keywords: natural preservative, antimicrobial agent, plant extracts, natural products, cosmetic products.

Introdução

No mercado cosmético mundial tem se observado um aumento na demanda do por produtos naturais, principalmente nas últimas décadas. “A preferência pelo consumo verde”, ou seja, por produtos elaborados com ativos naturais, é o principal fator dessa demanda.¹

Os conservantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana efetiva, devem ser seletivamente tóxicos e eficazes contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, bolores e leveduras. Entretanto, devido a características intrínsecas, a grande maioria dos conservantes de origem sintética pode apresentar reações ao usuário, tais como, irritação local, dermatite de contato, hipersensibilidade e outras.² Devido a este problema ocasionado pelos conservantes a indústria está produzindo cosméticos livres de conservantes ou com conservantes de origem natural e em associações. Dentre

os conservantes naturais utilizados, podemos citar os óleos essenciais como uma alternativa viável devido sua reconhecida atividade antimicrobiana.³

Com este enfoque, a substituição de conservantes sintéticos pelos de origem natural vem de encontro a essa diretriz. Atendendo às expectativas do mercado de produtos cosméticos que busca formulações com menor potencial de toxicidade, e diminuindo a incidência de irritação e alergia, propõe-se o estudo de alguns produtos naturais para a avaliação de seu potencial como conservantes. Os produtos naturais selecionados para esse estudo foram os extratos de Castanha (*Bertholletia excelsa* Humb. & Bonpl.), Cumaru (*Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd), Cupuaçu (*Theobroma grandiflorum* (Wild Ex. Spreng) Schum), os óleos essenciais de Erva Doce (*Foeniculum vulgare* Mill.) e Pataqueira (*Conohea scoparioides* (Cham. & Schltld.) Benth) e o óleo resina de Breu Branco (*Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand). Esses ingredientes foram selecionados por já serem empregados como ingredientes de uma linha de cosméticos de uma empresa brasileira,

Experimental

Ingredientes Naturais

Os óleos essenciais e extratos utilizados foram obtidos da International Flavors & Fragrances (IFF) (Santana do Parnaíba, São Paulo), utilizados como ingredientes naturais na indústria de cosmética. O os produtos utilizados no estudo encontram-se listados a seguir com o nome popular da planta, o nome científico das espécies e o tipo de extrato fornecido:

- Castanha-do-Pará – *Bertholletia excelsa* Humb. & Bonpl.) – Brazilnut Extract IFF
- Pataqueira – *Conohea scoparioides* (Cham. & Schltld.) Benth – Óleo essencial das folhas
- Breu Branco – *Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand – Óleo-resina
- Erva Doce – *Foeniculum vulgare* Mill. – Óleo essencial
- Cumaru – *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd. – Tonka Bean Absolute IFF
- Cupuaçu – *Theobroma Grandiflorum* (Wild Ex. Spreng) Schum - Extrato

Determinação da Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana foi avaliada utilizando-se o método de microdiluição em microplacas, frente aos microrganismos *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) e *Candida albicans* (ATCC 10231) e a determinação da porcentagem de inibição de crescimento foi realizada por leitura em leitor de microplacas em $\lambda=630$ nm,^{4,5} com exceção do experimento para *C. albicans* e *A. niger*, onde foi feita a leitura visual das placas. As amostras dos ingredientes naturais foram diluídas em DMSO:MeOH (1:1) e preparadas soluções adequadas para se obter as concentrações de 2,0 mg/mL, com exceção do extrato de Castanha-do Pará que, por motivos de solubilidade, foi testado na concentração de 1,0 mg/mL. Dessa maneira, as concentrações finais no meio de cultura para o ensaio foram respectivamente de 100 e 50 μ g/mL no poço.

Como controle de sensibilidade das cepas microbianas foram empregadas soluções de 1 mg/mL dos antibióticos ciprofloxacino para bactérias, e nistatina para os fungos. Para cada controle positivo tomou-se 10 μ L dessa solução para que a concentração final fosse de 0,05 mg/mL em cada réplica

Resultados e Discussão

A atividade antimicrobiana dos ingredientes naturais foi avaliada frente a cinco microrganismos distintos, duas bactérias Gram-negativas, uma Gram-positiva e dois fungos, um filamentosos e outro leveduriforme. A escolha dos microrganismos utilizados nos testes microbianos compendiais está diretamente relacionada ao fato deles serem potenciais contaminantes patogênicos que podem ser encontrados no ambiente da manufatura de produtos farmacêuticos e cosméticos.⁶ *P. aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa não fermentadora comumente encontrados na tubulação de água e resistentes à alguns agentes bactericidas, sendo representante de contaminação em cosméticos, a presença deste microrganismo pode levar a sérias infecções oculares entre outras patogenias.⁷ Já a presença de *E. coli*, bactéria Gram-negativa fermentadora, é indicativo de contaminação fecal, o que sugere uma falta de higiene do local de fabricação e/ou dos colaboradores.⁸ *S. aureus*, Gram-positiva, é uma das bactérias patogênicas mais comuns encontradas em infecções de pele como furúnculos, impetigo, conjuntivite, foliculite.⁹

Quanto aos fungos, bolores e leveduras, o ensaio mandatório para a gênero dos bolores é a verificação da presença de *A. brasiliensis*, pois este habitualmente está presente no ar, podendo contaminar e germinar produtos farmacêuticos e cosméticos, promovendo descoloração e deterioração. Cosméticos podem apresentar ingredientes ricos em nutrientes provenientes de substratos orgânicos como açúcar, proteínas, lipídeos, o que favorece o crescimento de leveduras osmofílicas, como *C. albicans*, que podem alterar a estabilidade da formulação devido à fermentação do açúcar se estiver presente na formulação.⁶

Usando esses microrganismos como modelo foi feita uma triagem do potencial antimicrobiano dos ingredientes naturais selecionados. A inibição obtida para cada um dos ingredientes pode ser vista na Tabela 1. Como pode ser observado nenhum dos produtos foi capaz de inibir em 100% todos cinco microrganismos acima discriminados. Além disso, frente a *A. brasiliensis* apenas os extratos de cumarú e cupuaçu apresentaram atividade, e frente a *C. albicans* apenas o Breu-Branco e o óleo essencial da pataqueira foram capazes de inibir seu crescimento. Por outro lado, os extratos de Castanha-do-Pará e o óleo de Erva-doce não apresentaram nenhuma inibição. Frente aos resultados obtidos, o absoluto de cumarú e o óleo essencial da pataqueira foram os mais ativos frente aos microrganismos testados.

Para serem considerados promissores agentes antimicrobianos, extratos vegetais devem apresentar concentração inibitória mínima abaixo de 100 µg/mL,¹⁰ o que não ocorreu para a maioria das amostras avaliadas. Esse fato não significa que seu potencial antimicrobiano não possa ser aproveitado. Estudos têm demonstrado que o efeito sinérgico proveniente da associação entre antibióticos e produtos naturais pode promover novos tratamentos para doenças infecciosas, superar a resistência bacteriana, reduzir o uso desses fármacos e conseqüentemente seus efeitos colaterais. Como exemplo, pode ser citada a combinação de um extrato de sementes de uva à anfotericina B, que foi capaz de reduzir em 75% a concentração do fármaco e manter o nível de inibição frente ao microrganismo avaliado.¹¹ Diante do apresentado, pode-se considerar a realização de estudos adicionais avaliando a sinergia entre os extratos de cumarú e o óleo essencial da pataqueira e substâncias antimicrobianas sintéticas.

Tabela 1– Atividade antimicrobiana dos ingredientes naturais empregados em formulações cosméticas frente *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* e *A. brasiliensis* (concentração do inóculo 2×10^3 UFC/mL).

Amostras (2 mg/mL)	% de inibição				
	<i>E. coli</i> (ATCC 8739)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC9027)	<i>S. aureus</i> (ATCC 6538)	<i>C. albicans</i> (ATCC 10231)	<i>A. brasiliensis</i> (ATCC 16404)
Cumarú	100,00	100,00	90,00	0,00	100,00
Cupuaçú	100,00	70,00	90,00	0	100,00
Breu Branco	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00
Erva-doce	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pataqueira	100,00	100,00	23,63	100,00	0,00
Castanha-do-Pará*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Controles**					
Ciprofloxacina	100,00	99,23	93,19	-	-
Nistatina	-	-	-	100	100

* Extrato testado na concentração de 1 mg/mL

** Concentração dos antibióticos 50 µg/mL

Conclusões

Nenhum dos ingredientes analisados foi capaz de inibir completamente o crescimento de todos os microrganismos teste, o que indica que não poderiam ser usados isoladamente como conservantes. O óleo de Erva-doce e o extrato da Castanha-do-Pará não apresentaram atividade antimicrobiana frente a nenhum dos microrganismos. Os ingredientes cumarú e pataqueira foram os mais ativos nos ensaios, sendo considerados promissores para estudos de sinergismo com outros conservantes sintéticos de amplo espectro antimicrobiano.

Agradecimentos

Agradecemos à IFF (Santana do Parnaíba, São Paulo) pelo fornecimento das amostras e por possibilitar R. M. realizar seu Mestrado Profissional em nosso programa, bem como para a Chemyunion Ltda. por seu apoio no desenvolvimento da pesquisa.

Referências

1. Packer, J.F.; Luz, M.M.S. *Rev. Bras. Farmacog.* **2007**, *17*, 102.
2. Lee, E.; An, S.; Choi, D.; Moon, S.; Chang, I. *Contact Derm.* **2007**, *56*, 131.
3. Barakat, H. Br. *J. Appl. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1934.
4. Moreno, P. R. H.; Lima, M. E. L.; Caruzo, M. B. R.; Torres, D. S. C.; Cordeiro, I.; Young, M. C. *M. J. Essent. Oil Res.* **2009**, *21*, 190.
5. Lima, M. E. L.; Cordeiro, I.; Young, M. C. M.; Sobral, M. E. G.; Moreno, P. R. H. *Pharmacologyonline* **2006**, *3*, 589.

6. Denyer, S. P.; Baird, R. M. *Guide to microbiological control in pharmaceuticals and medical devices*, 2nd ed.; CRC Press: Boca Raton, USA, 2007.
7. Budecka, A.; Kunicka-Styczyńska, A. *Biotechnol. Food Sci.* **2014**, 78, 15.
8. Okeke, I. N.; Lamikanra, A. *J. Appl. Microbiol.* **2001**, 91, 922.
9. Tan, A. S. B.; Tüysüz, M.; Ötük, G. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2013**, 26, 153.
10. Moreno, P. R. H.; Costa-Issa, F. I., Rajca-Ferreira, A. K., Pereira, M. A. A.; Kaneko, T. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 3040.
11. Hemaiswarya, S.; Kruthiventi, A. K.; Doble, M. *Phytomedicine* **2008**, 15, 639.

SEGURANÇA QUÍMICA E PREVENÇÃO DE INCÊNDIOS EM INSTITUIÇÕES DE ENSINO E PESQUISA QUE UTILIZAM PRODUTOS QUÍMICOS: UMA PROPOSTA DE NORMATIVA PARA O ESTADO DE SÃO PAULO.

Marcelo Higino A. Silveira^{1*}, Reinaldo C. Bazito^{2*}

1 – Corpo de Bombeiros da Polícia Militar do Estado de São Paulo, São Paulo, SP

2 – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

marcelohigino@uol.com.br

Resumo: Um levantamento dos riscos inerentes aos materiais perigosos e da carga específica de incêndio no Instituto de Química da USP (IQUSP) mostrou a existência de situações preocupantes que demandavam correção. Não é um problema limitado ao IQUSP, haja vista que a maioria das instituições que oferecem cursos de graduação em Química no Estado de São Paulo, públicas e privadas, não possuem o Auto de Vistoria do Corpo de Bombeiros (AVCB), dentro das normas em vigor. Não há uma Instrução Técnica (IT) do Corpo de Bombeiros da Polícia Militar do Estado de São Paulo (CBPMESP) específica para prevenção de incêndios e acidentes com produtos químicos em instituições de ensino e pesquisa. Este trabalho descreve a proposta para o desenvolvimento dessa normativa, em sua etapa inicial, que envolve a adaptação à realidade brasileira da norma da National Fire Protection Association (NFPA), a NFPA 45 “*Standard on Fire Protection for Laboratories Using Chemicals*”, utilizando o levantamento das condições atuais de algumas instituições de ensino e pesquisa que têm esse tipo de laboratório, em particular o IQUSP. Ao final do trabalho será proposta uma Instrução Técnica do CBPMESP adequada à esse tipo de instituição.

Palavras-chave: Segurança Química; Instrução Técnica; Prevenção de Incêndios; AVCB; Laboratórios de Ensino e Pesquisa.

Chemical safety and fire prevention in teaching and research institutions using chemicals products, a case study in the São Paulo state

Abstract: A survey of the risks inherent to hazardous materials and the specific fire load at the Institute of Chemistry of the University of São Paulo (IQUSP) showed the existence of worrying situations that demanded corrections. It is not a problem limited to IQUSP, considering that the majority of the institutions which offer chemistry undergraduate courses in the State of São Paulo, public or private, don't have the term of inspection of the fire department (AVCB), within the valid regulations. There is no Technical Instruction (IT) of the Fire Department of the Military Police of the State of São Paulo (CBPMESP) for the prevention of fire and accidents with chemicals for institutions of teaching and research. This work describes the proposal for the development of such a regulation, in its initial stage, that involves the adaptation to the Brazilian reality of the National Fire Protection Association (NFPA), the NFPA 45 “*Standard on Fire Protection for Laboratories Using Chemicals*”, using the survey of the current conditions in some institutions of teaching and research that have this kind of laboratories, specially the IQUSP. A Technical Instruction of CBPMESP adequate to this kind of institution will be proposed at the end of this work.

Keywords: Chemical Safety; Technical Instruction; Fire Prevention; AVCB; Teaching and Research Laboratories.

Introdução

O armazenamento, uso ou descarte de produtos químicos perigosos em ambientes de trabalho ou estudo demandam medidas de segurança e prevenção de incêndios e de acidentes com esses produtos bem estabelecidas, de forma a reduzir os riscos e proteger a vida e a integridade física das pessoas, o patrimônio e o meio ambiente. Normas de segurança bem definidas, capacitação adequada e uma cultura de segurança institucionalizada são essenciais para isso.¹ Instituições de ensino e pesquisa em que esses produtos químicos perigosos estão presentes muitas vezes não têm uma cultura de segurança bem estabelecida, aumentando o risco de acidentes.² No Brasil a situação não é diferente, com o agravante que muitas vezes essa cultura de segurança ainda muito incipiente aparece associada

a instalações em edificações mais antigas, em desacordo com as normas modernas de prevenção de incêndios e acidentes com materiais perigosos.

A motivação para este trabalho surgiu de um extenso levantamento das condições de segurança visando a regularização de uma dessas instituições, o Instituto de Química da USP.³ Algumas das situações encontradas foram a grande carga de incêndio relacionada aos produtos químicos armazenados, a inadequação da comunicação de perigos/riscos e da armazenagem de parte desses materiais, que ocorria inclusive em corredores e rotas de fuga, a ausência de uma equipe treinada para o atendimento a eventuais acidentes, incêndios e outras emergências, entre outras, além da cultura de segurança pouco arraigada. Percebeu-se também a inadequação das normas de prevenção de incêndio à situação específica dessas instituições, onde normalmente há uma grande variedade de produtos químicos perigosos, em embalagens individuais, sendo estocados ou manipulados nos laboratórios e almoxarifados.

Diante disso, propõe-se que o Corpo de Bombeiros da Polícia Militar do Estado de São Paulo (CBPMESP) elabore uma Instrução Técnica (IT) própria para regular a sinalização de emergência para perigos/riscos associados a produtos químicos, as condições de armazenagem adequadas desses produtos, dentro de outras normas existentes, para garantir condições mínimas de segurança para a comunidade da instituição e criar uma cultura de segurança, além de garantir às equipes de emergência a identificação de perigos/riscos existentes, em situações de atendimentos emergenciais. Essa IT específica para laboratórios de instituições de ensino e pesquisa que usam produtos químicos preencheria a lacuna hoje existente e será baseada em uma adaptação da norma americana NFPA 45⁴, entre outras, à realidade brasileira.

Regulação Existente

As edificações ocupadas por instituições de ensino e pesquisa no Estado de São Paulo devem seguir, assim como as demais, a legislação de prevenção contra incêndios, que prevê a emissão de um Auto de Vistoria do Corpo de Bombeiros (AVCB), atestando que, no momento da vistoria, as medidas de prevenção atendiam às exigências da legislação.⁵ Essas exigências são descritas nas Instruções Técnicas do CBPMESP, desenvolvidas com base em uma série de normas técnicas, entre elas as da National Fire Protection Association (NFPA). A NFPA é uma organização internacional autofinanciada sem fins lucrativos, com sede nos Estados Unidos, criada para promover a proteção e prevenção de incêndios, amplamente conhecida por suas normas técnicas (*National Fire Codes*), desenvolvidas por especialistas em segurança contra incêndios, através das quais são recomendadas práticas seguras para uma série de situações.⁶

Não existe, no momento, uma IT específica para laboratórios que utilizem ou armazenem produtos químicos perigosos, quer sejam de instituições de ensino e pesquisa, quer sejam do setor industrial. Para suprir essa lacuna e poder auxiliar as instituições de ensino e pesquisa a adotarem as medidas preventivas tão necessárias, o trabalho desenvolvido neste mestrado profissional pretende adaptar a norma específica para laboratórios que manipulem ou armazenem produtos químicos desenvolvida pela NFPA, entre outras. A norma específica é a NFPA 45 – “*Standard on Fire Protection for Laboratories Using Chemicals*” 2019 Edition.⁴ Ela deve ser aplicada, nos Estados Unidos, país sede da NFPA, em edificações de laboratórios, unidades de laboratório e áreas de trabalho de laboratório,

incluindo instalações educacionais. Há algumas exceções onde a norma não se aplica, que são descritas a seguir.

“(1) Laboratórios para os quais se aplicam as seguintes condições:

- (a) Unidades de laboratório que contêm menos do que ou igual a 4 L de líquido inflamável ou combustível;
 - (b) Unidades de laboratório que contêm menos de 2,2 m³ de gás inflamável, não incluindo o gás canalizado de baixa pressão instalado de acordo com a NFPA 54 – “*National Fuel Gas Code*” (Código Nacional de Gás Combustível), 2021 Edition.
- (2) Plantas piloto.
- (3) Laboratórios que manipulam apenas produtos químicos com uma classificação de risco de 0 ou 1 para todos os seguintes: saúde, inflamabilidade e instabilidade, conforme definido pela NFPA 704.
- (4) Laboratórios que são instalados em plantas fabris.
- (5) Instalações de testes incidentais.
- (6) Laboratórios físicos, eletrônicos, de instrumentos, laser ou semelhantes que usam produtos químicos apenas para fins incidentais, como limpeza.
- (7) Perigos associados a materiais radioativos, que são previstos na NFPA 801.
- (8) Laboratórios que trabalham apenas com material explosivo, que seguem a NFPA 495 – “*Explosive Materials Code*” (Código de Materiais Explosivos), 2018 Edition.
- (9) Uma área de trabalho de laboratório contendo um risco de explosão grande o suficiente para causar danos à propriedade fora da área de trabalho do laboratório ou ferimentos fora da área de trabalho do laboratório que requerem tratamento médico, além dos primeiros socorros.”

Ela prevê uma classificação de risco dos laboratórios que determina as medidas de prevenção necessárias, que incluem armazenamento adequado aos perigos/riscos, ventilação do ambiente, sistemas de combate a incêndios, comunicação de perigos/riscos, entre outros. O trabalho aqui desenvolvido busca identificar a realidade das instituições de ensino e pesquisa no Brasil e adaptar a norma NFPA a essa realidade e à nossa legislação.

Uma das dificuldades é a própria forma de classificação de perigos/riscos e sua comunicação. A NFPA recomenda, em sua norma NFPA 45, que seja seguida a norma NFPA 704 para isso, que é um sistema de identificação de perigos/riscos conhecido como diagrama de Hommel, uma verificação visual rápida do perigo para a saúde (azul), inflamabilidade (vermelho), reatividade (amarelo) e riscos especiais (branco) que podem apresentar uma substância química.⁷ Esse não é o sistema obrigatório no Brasil, mas ele é largamente utilizado tanto pelo CBPMESP como por outras equipes de atendimento a incêndios e emergências, que precisarão se adaptar ao sistema obrigatório.

O sistema adotado no Brasil é o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). Ele nasceu de um acordo internacional adotado em 1992, na Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento (ECO-92). As recomendações para o GHS foram publicadas pela primeira vez em fevereiro de 2003, sendo a oitava edição a mais recente, publicada em 2019.⁸ A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), que é o órgão oficial normativo, publicou a série de normas ABNT NBR 14725 (partes 1, 2, 3, 4), para normatizar o GHS no Brasil.⁹⁻¹² Dessa forma, todos os produtos químicos (substâncias puras ou misturas) devem obrigatoriamente estar classificados, rotulados e providos de Ficha de Informação de Segurança de

Produto Químico (FISPQ), de acordo com o GHS, exceto nos casos em que há legislação específica como, por exemplo, no caso dos produtos farmacêuticos em medicamentos.

No desenvolvimento da IT será adotado o GHS para a identificação de riscos químicos e de incêndio com produtos químicos. Isso incluirá a sinalização de risco/perigo nas instalações físicas dos laboratórios de pesquisa e ensino que trabalhem com produtos químicos, tanto pelo aspecto normativo, como pelo conhecimento dos pictogramas de risco/perigo definidos para a rotulagem, o que facilitará a rápida identificação das características desses produtos nas edificações. Isso é especialmente importante para as equipes de socorro externas, como o Corpo de Bombeiros, que venham a atender emergências, possibilitando a identificação dos riscos envolvidos para minimizar os danos que possam ser ocasionados. A adoção do GHS significará também uma redução nas variações entre os sistemas de classificação independentes (por exemplo da NFPA) e um movimento em direção à comunicação global de risco.

Atualmente o CBPMESP tem 45 Instruções Técnicas (IT), sendo a que trata de produtos perigosos a IT 32/2019 – Produtos Perigosos em Edificações e Áreas de Risco¹³. Ela estabelece, em complementação às demais ITs, alguns parâmetros para proteção em geral, porém não abrange a sinalização de risco específica. Adota ainda sinalização similar à de transporte, como obrigatória, facultando em complementação o uso da NFPA 704⁷, e prevendo o armazenamento respeitando a compatibilidade de produtos químicos e quantidades quando fracionados em sua estocagem e manipulação.

Quadro Situacional

O Brasil tem um histórico de acidentes com laboratórios de instituições de ensino e pesquisa, alguns dos quais descritos a seguir:

1989 – Incêndio em Laboratórios de Pesquisa do IQUSP, danos materiais;¹⁴

2009 – Incêndio no Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia (UFBA), extensos danos materiais;¹⁵

2010 – Explosão seguida de princípio de incêndio em laboratório de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Campus Pampulha, uma vítima com queimaduras e danos materiais;¹⁶

2012 – Explosão em laboratório do Instituto de Química da Universidade de Brasília (UnB), dois feridos e danos materiais;¹⁷

2013 – Incêndio em laboratório de pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, danos materiais de grande monta;¹⁸

2016 – Princípio de incêndio em laboratório de pesquisa do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), danos materiais;¹⁹

2016 – Incêndio e explosão em laboratório de pesquisa do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), danos materiais;²⁰

2017 – Incêndio no laboratório de farmácia da Faculdade Maurício de Nassau (UniNassau) em Fortaleza-CE, tumulto entre os graduandos e danos materiais;²¹

2018 – Explosão em laboratório no prédio da Metalurgia da Coppe, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), três vítimas, sendo uma com queimaduras e outras duas feridas por estilhaços;²²

2019 – Incêndio em laboratório de produtos naturais na Universidade de Franca (Unifran), em Franca-SP, severos danos no laboratório;²³

2020 – Incêndio no Laboratório de Química da UFPB, danos materiais;²⁴

Esses são apenas alguns exemplos, que foram noticiados pela imprensa. Há muitas outras ocorrências que acabam subnotificadas ou não são amplamente divulgadas. Isso mostra a necessidade não apenas de uma normativa adequada para tentar reduzir esse número de ocorrências, em complementação às normas e ITs existentes, mas também do desenvolvimento de uma cultura de segurança adequada.

Além disso, as instituições de ensino e pesquisa, muitas vezes, também não estão regularizadas de acordo com as normas vigentes. No Estado de São Paulo, um levantamento preliminar realizado nos arquivos do CBPMESP, mostrou que das 26 Instituições analisadas que possuem cursos de graduação em Química, apenas 9 têm AVCB válido de acordo com as ITs em vigor, as demais 17 não o possuem. O número de instituições sem AVCB deve ser ainda maior, pois não foram consideradas instituições que têm outros cursos com laboratórios que utilizam produtos químicos, tais como Engenharia Química, Farmácia etc.

Conclusão

Há a necessidade do desenvolvimento de norma adequada às condições brasileiras, na forma de uma Instrução Técnica do CBPMESP, de modo a melhorar as condições de segurança nos laboratórios que manipulam ou armazenam produtos químicos perigosos em instituições de ensino e pesquisa no Brasil e auxiliar na implantação de uma cultura de segurança adequada nessas instituições. É essencial que tais instituições façam essa adequação às normas existentes e que implementem uma cultura de segurança adequada, pois são as responsáveis pela formação dos futuros profissionais que atuarão manipulando produtos químicos perigosos.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio do Instituto de Química da USP e do Corpo de Bombeiros da Polícia do Estado de São Paulo.

Referências

1. Hudson, P. T. W.; *Safety Management and Safety Culture: The Long, Hard and Winding Road*. Em *Occupational Health and Safety Management Systems. Proceedings of the First National Conference*; Pearse, W. et al.; eds.; Crown Content: Melbourne, **2001**, 3–32.
2. Schröder, I. et al.; *J. Chem. Health Saf.* **2016**, 23(1), 12–23.
3. Bazito, R. C. et al.; *Segurança contra incêndios e acidentes com materiais perigosos no IQ-USP*. Universidade de São Paulo: São Paulo, **2016**.
4. National Fire Protection Association; *NFPA 45: Standard on Fire Protection for Laboratories Using Chemicals*, NFPA: Quincy, **2019**.
5. São Paulo; *Decreto N° 63.911, de 10 de dezembro de 2018, Institui o Regulamento de Segurança contra Incêndio das edificações e áreas de risco no Estado de São Paulo e dá providências correlatas*, **2018**.
6. <https://www.nfpa.org/About-NFPA>, acessada em 10/11/2020.
7. National Fire Protection Association; *NFPA 704: Standard System for the Identification of the Hazards of Materials for Emergency Response*, NFPA: Quincy, **2017**.
8. United Nations; *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (ST/SG/AC.10/30/Rev.8)*, 8th ed.; United Nations: New York, Geneva, **2019**.

9. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT); *ABNT NBR 14725-1:2009- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 1: Terminologia (versão corrigida de 26/01/2010)*, ABNT: Rio de Janeiro, **2009**.
10. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT); *ABNT NBR 14725-2:2019- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 2: Sistema de classificação de perigo*, ABNT: Rio de Janeiro, **2019**.
11. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT); *ABNT NBR 14725-3:2017- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 3: Rotulagem*, ABNT: Rio de Janeiro, **2017**.
12. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT); *ABNT NBR 14725-4:2014- Produtos químicos - Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 4: Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ)*, ABNT: Rio de Janeiro, **2014**.
13. Corpo de Bombeiros da Polícia Militar do Estado de São Paulo (CBPMESP); *Instrução Técnica Nº 32/2019 - Produtos Perigosos Em Edificações e Áreas de Risco*; **2019**.
14. Folha de São Paulo, Edição de 20/02/1989, Caderno Cidades, C4 (disponível em <https://acervo.folha.com.br/>).
15. Setor Técnico Científico na Superintendência Regional na Bahia do Departamento de Polícia Federal, Laudo Nº 0526/2009 – SETEC/SR/DPF/BA (disponível em http://www.twiki.ufba.br/twiki/pub/Quimica/WebHome/2-LAUDO_INCENDIO.pdf, acesso em 10/11/2020)
16. <https://www.ufmg.br/online/arquivos/017267.shtml>, acesso em 10/11/2020.
17. <http://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/2012/10/explosao-em-laboratorio-de-quimica-da-unb-deixa-dois-feridos.html>, acesso em 10/11/2020.
18. <http://g1.globo.com/bahia/noticia/2013/03/incendio-atinge-area-de-faculdade-da-ufba-diz-policia-em-salvador.html>, acesso em 10/11/2020.
19. <http://www.ufrgs.br/ufrgs/noticias/esclarecimento-sobre-principio-de-incendio-em-laboratorio-do-instituto-de-quimica>, acesso em 10/11/2020.
20. <http://g1.globo.com/mg/zona-da-mata/noticia/2016/12/laboratorio-na-ufjf-e-isolado-apos-incendio-e-explosao.html>, acesso em 10/11/2020
21. <https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/metro/incendio-atinge-laboratorio-de-faculdade-em-fortaleza-1.1847410?page=7>, acesso em 10/11/2020.
22. <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2018/08/15/laboratorio-da-coppeufrj-registra-explosao.ghtml>, acesso em 10/11/2020.
23. <https://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2019/10/26/incendio-destroi-laboratorio-de-produtos-naturais-na-unifran-em-franca-sp.ghtml>, acesso em 10/11/2020.