

DEGRADAÇÃO DE METFORMINA PROVENIENTE DE FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO DE OXIDAÇÃO AVANÇADA

Renan Holmes Ramalho^{*1}, Nathály Cássia da Silva¹, Iara Caroline Assunção Dorigon¹, Rennio Félix de Sena¹

¹Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia Química, Campus 1, João Pessoa

^{*}E-mail: renan.holmes@hotmail.com

Resumo/Abstract

RESUMO - A Metformina é um medicamento amplamente utilizado no tratamento de diabetes tipo 2 em todo o mundo. Além de seu uso ser observado em algumas estratégias de combate à obesidade, problema latente na atualidade, em virtude de um efeito colateral do medicamento. No entanto, identificou-se que a Metformina não é metabolizada pelo organismo, sendo 100% excretada sem alterações, como consequência, esse fármaco vem sendo detectado em estações de tratamento de água. Durante o processo de cloração, a oxidação química da Metformina por agentes de cloração pode originar subprodutos tóxicos, e dentre estes, alguns ainda podem ser formados como subprodutos da desinfecção e encontrados na água potável destinada ao consumo. Quando presente em altas concentrações, esses subprodutos podem causar impactos significativos à saúde da população. Diante dessa problemática, foram realizados testes utilizando os seguintes agentes oxidantes: H_2O_2 e $CuO(II)$, aplicados em duas proporções de concentração, 1:1 e 1:2 (Metformina:Catalizador, em $mg \cdot L^{-1}$), a fim de avaliar sua capacidade de degradar o composto a partir do processo de oxidação avançada. Além disso, foi feito um experimento com uma solução estoque de $HClO$, o qual comprovou a formação de subproduto. Nos experimentos verificou-se que o reagente H_2O_2 , na proporção de 1:2, $5 mg \cdot L^{-1}$ de Metformina e $10 mg \cdot L^{-1}$ de peróxido apresentou melhor eficiência na decomposição do composto, enquanto o $CuO(II)$, nas duas proporções, apresentou resultados similares a reação apenas com exposição UV-C.

Palavras-chave: Metformina, tratamento de água, degradação oxidativa, fotocatalise

ABSTRACT - Metformin is a widely used medication for the treatment of type 2 diabetes worldwide. Its use has also been observed in certain obesity treatment strategies—a growing concern today—due to a side effect of the drug. However, it has been found that Metformin is not metabolized by the human body and is excreted unchanged at 100%. As a result, this pharmaceutical compound has been increasingly detected in water treatment plants. During the chlorination process, the chemical oxidation of Metformin by chlorinating agents can lead to the formation of toxic byproducts. Some of these byproducts may also be generated during disinfection and have been found in drinking water intended for human consumption. When present in high concentrations, these byproducts can pose significant health risks to the population. In response to this issue, tests were conducted using the following oxidizing agents: H_2O_2 and $CuO(II)$, applied in two concentration ratios, 1:1 and 1:2 (Metformin:Catalyst, in $mg \cdot L^{-1}$), to evaluate their ability to degrade the compound through advanced oxidation processes. Additionally, an experiment was carried out using a stock solution of $HClO$, which confirmed the formation of a byproduct. The experiments showed that the H_2O_2 reagent at a 1:2 ratio— $5 mg \cdot L^{-1}$ of Metformin and $10 mg \cdot L^{-1}$ of peroxide—demonstrated greater efficiency in decomposing the compound, while $CuO(II)$, at both ratios, produced results similar to those obtained with UV-C exposure alone.

Keywords: Metformin, water treatment, oxidative degradation, photocatalysis

Introdução

A Metformina cada vez mais se torna presente no cotidiano da população, uma vez que é um medicamento utilizado para tratar de doenças presentes em escala mundial e normalizada no cotidiano da sociedade, como é o caso da diabetes tipo 2 e obesidade (1). Além disso, é descrito na literatura alguns estudos que visam a aplicação do medicamento para tratamento de câncer (2).

Entretanto, tem sido um problema para a saúde pública, uma vez que ao ingerir o fármaco, ele não é metabolizado pelo corpo humano, sendo excretado 100% do composto pela urina (3), estando presente nos efluentes de esgoto, partindo para as estações de tratamento de água. Tais estações, em sua maioria utilizam o cloro no processo de desinfecção (4), apesar de necessário para eficácia do processo, o cloro contribui para a formação de subprodutos quando em contato com a Metformina, de acordo com os estudos descritos (5), os principais são: subproduto Y

($C_4H_6ClN_5$) e subproduto C ($C_4H_6ClN_3$), sua toxicidade já foi comprovada diante de testes expondo tanto células de animais, quanto humanas. Esses subprodutos possuem toxicidade comparada ao Arsênio, ou mais tóxicos, com exposições a longo prazo, de acordo com testes de toxicidades realizados, a exemplo da exposição da Metformina à células animais e humanas, e o comportamento da Metformina em grandes quantidades no intestino de ratos (5). Embora maior parte desses subprodutos são contidos pelo tratamento, ainda assim é possível encontrá-los na água potável na faixa de concentração de 8,4 - 34.000 $ng.L^{-1}$ a depender da quantidade de usuários do medicamento na localidade analisada, a exposição contínua dessa dose pode resultar no acúmulo milimolar desses compostos no organismo, os quais vão proporcionar um impacto significativo na saúde da população (5).

Para a degradação da Metformina este estudo utilizou peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido de cobre(II) (CuO) como agentes oxidantes que atuaram como agentes catalisadores, por serem eficientes, frequentemente utilizados para degradação de compostos orgânicos (6-7) e possuem ampla disponibilidade comercial. Como objetivo secundário o estudo visou identificar a formação dos subprodutos da reação com cloro, fazendo uso do ácido hipocloroso ($HClO$) para esse experimento. Além disso, utilizou-se da radiação ultravioleta tipo C (UV-C) sobre a solução de Metformina, por possuir maior energia devido ao seu menor comprimento de onda (100 a 280 nm). Dessa forma é possível promover um melhor resultado para degradação do composto estudado.

Experimental

Planejamento dos Experimentos

Em primeiro tópico, foi realizada uma solução a partir da dissolução do cloridrato de Metformina em água destilada na concentração de 850 $mg.L^{-1}$. A partir dessa solução estoque foram preparadas sete soluções em diferentes concentrações (experimentos A-G) apresentadas na Tabela 1.

Para o experimento A foi preparada uma solução de 5 $mg.L^{-1}$ em água destilada, em seguida exposta a irradiação UV-C, para analisar a atividade do fármaco sem a presença de agente catalisadores. Tal exposição deve ser feita com cautela, uma vez que os raios UV-C podem penetrar o DNA e causar mutações celulares, além de queimaduras graves, sendo adequado utilizá-la em um ambiente isolado, e não manusear as amostras quando a lâmpada estiver ligada.

Nos experimentos B e C foi analisado o desempenho individual do H_2O_2 (10 $mg.L^{-1}$) como agente catalisador em diferentes concentrações de Metformina. Primeiro em proporção de 1:1 ($mg.L^{-1}$) com a solução de Metformina, e depois, 1:2.

Para a análise do $CuO(II)$ como agente catalisador foram feitos os experimentos D e E. O primeiro foi preparado a partir de uma solução de proporção 1:1 (Metformina:Catalizador) com concentração 5 $mg.L^{-1}$ para ambos. No segundo experimento seguiu a proporção de 1:2 sendo a concentração de 10 $mg.L^{-1}$ de Metformina e 20 $mg.L^{-1}$ do agente.

Por fim, é realizado o teste de comprovação dos subprodutos tóxicos da reação de Metformina com o Cloro, obtidos a partir de uma solução estoque de Cloro de 21,1 $g.L^{-1}$, e aplicadas as proporções 1:1 e 1:2 como mostrados nos experimentos F e G, respectivamente. No primeiro foi utilizada a concentração de 10 $mg.L^{-1}$ e no segundo 20 $mg.L^{-1}$ do agente oxidante.

Todas as soluções preparadas foram expostas à fonte de irradiação UV-C (8,0W e $\lambda \sim 254nm$). Para a análise da degradação da Metformina, em todos os ensaios, é feita a leitura da concentração do composto ao longo do tempo, através de um espectrofotômetro Shimadzu, modelo UVMini-1240, ajustado para o comprimento de onda de 234 nm, com base em curva de calibração prévia.

Na primeira hora de reação as concentrações foram lidas a cada 15 minutos, na segunda hora em intervalos de 30 minutos, posteriormente era lido a cada hora. Dessa forma é possível determinar o comportamento em um curto e longo espaço de tempo.

Resultados e Discussão

Degradação da Metformina

Seguindo o planejamento experimental obtemos a Tabela 1, a qual indica o experimento com as concentrações de cada composto respectivamente.

Tabela 1. Concentrações de reagentes utilizados nos experimentos

EXPERIMENTO	[MET] ($mg.L^{-1}$)	[H_2O_2] ($mg.L^{-1}$)	[CuO] ($mg.L^{-1}$)	[$HClO$] ($mg.L^{-1}$)
A	5	0	0	0
B	10	10	0	0
C	5	10	0	0
D	5	0	5	0
E	10	0	20	0
F	10	0	0	10
G	10	0	0	20

O acompanhamento do experimento foi realizado num tempo mínimo de 300 minutos, e máximo de 450 minutos.

A partir da preparação das soluções previamente mencionadas é possível fazer as leituras das concentrações da Metformina nos intervalos pré-estabelecidos. Dessa forma calcula-se a taxa de degradação para cada um dos experimentos, obtendo-se assim o comparativo da ação de cada um dos compostos.

Os resultados dos experimentos A à E estão apresentados na Figura 1.

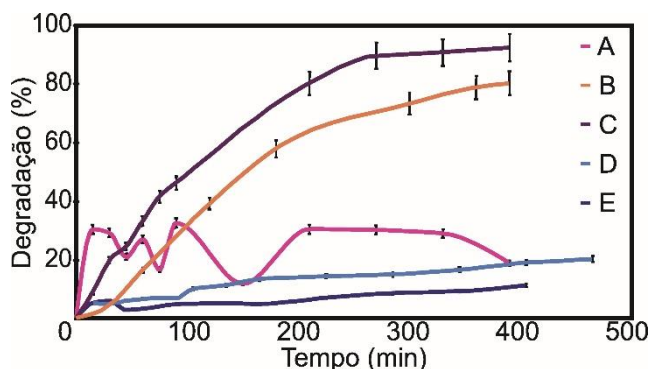


Figura 1. Gráfico da degradação da Metformina pelo processo de oxidação avançada com o uso dos agentes oxidantes com exposição a luz UV-C (B e E) e atuação isolada da irradiação UV-C sobre a Metformina (A).

A partir da Figura 1 foi possível analisar que a exposição apenas ao UV-C degrada apenas 18,77% da Metformina inicial, concluindo que a irradiação isoladamente não é o método com maior eficiência possível, indicando a necessidade de agente catalisadores para degradação da Metformina. Portanto, a realização dos outros experimentos (B e E) foi necessária para a resolução da problemática.

As curvas de degradação apresentadas na Figura 1 indicam que apenas o H₂O₂ atuou efetivamente como um catalisador para a reação, dado que os resultados com CuO(II) atingiram uma porcentagem de degradação próxima a do Experimento D, degradando 20,22% no Experimento D e 11,06% no Experimento E, provando ser uma aplicação inviável para a degradação da Metformina. Embora a literatura aborde que o CuO(II) venha agir como catalisador (7), esse trabalho não demonstrou o efeito descrito, dada as condições aplicadas, o óxido de cobre foi incapaz de gerar o radical hidroxil, responsável pela degradação do composto, sugerindo ensaios futuros com aplicação de óxido de cobre adicionado ao H₂O₂/UV-C, potencializando seu desempenho. Apesar de não ser um aumento deveras expressivo, a proporção de 1:2 obteve uma degradação superior a 1:1.

Assim, os melhores resultados foram obtidos nos experimentos B e C com degradação de 88% e 92,47% respectivamente, evidenciando o mecanismo descrito anteriormente, onde a luz UV-C proporciona a liberação do

radical hidroxil no H₂O₂, atuando nos sítios da Metformina, proporcionando a degradação do composto (8).

Ao comparar com resultados obtidos de estudos relacionados, como a utilização de ozônio combinado ao H₂O₂/UV, que foi necessário uma proporção ideal de 4 mg.L⁻¹ de Metformina e concentração de peróxido de hidrogênio superior a 150 mg.L⁻¹, para degradação significativa do composto (9). A porcentagem de decomposição do fármaco em relação a concentração do agente catalizador demonstrou uma aplicabilidade mais efetiva no presente trabalho, partindo do pressuposto que se utilizou uma menor quantidade de H₂O₂ numa concentração maior de Metformina, em níveis relevantes de degradação.

Reação da formação de subprodutos com o Cloro

Como previsto na literatura sobre a formação de subprodutos tóxicos da reação de Cloro com a Metformina, se tornou oportuno a prática para a confirmação desse fenômeno, reiterando a justificativa de adição de outros agentes oxidantes no tratamento de água, para eliminação desses compostos emergentes, demonstrado na Figura 2.

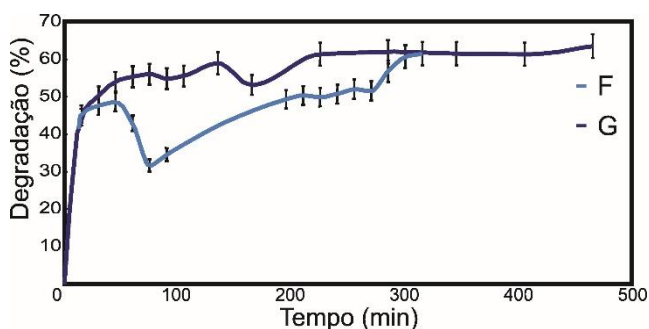


Figura 2. Provável formação de subprodutos a partir da reação de Cloro e Metformina em duas proporções (F e G), com base na porcentagem de degradação da Metformina, com adição de irradiação UV-C.

De acordo com a Figura 2 foi demonstrado que nos primeiros 50 minutos há uma degradação da Metformina, 60% para o Experimento G e 50% para o Experimento F. Após esse tempo, no Experimento F a concentração do composto aumenta, em contrapartida ao Experimento G em que houve estabilização. Dessa forma pressupõem-se que houve a formação de novos compostos clorados da Metformina, de forma simultânea a degradação do composto inicial, sendo possível visualização desses subprodutos formados via espectro de massa, como exposto na literatura (5).

Ainda assim, da reação com o cloro, obteve-se uma porcentagem de degradação semelhante para as duas concentrações no final dos experimentos obtendo a média de 60% de remoção para ambos, quantificando a conversão da Metformina no final da reação Cloro/UV. Reiterando a

importância de alternativas para o tratamento de água, com o objetivo de minimizar os danos irreversíveis a saúde pela concentração desse fármaco na água potável (5).

As recentes investigações que evidenciam a existência de 22 acoplamentos e duas propostas para vias de transformação desses subprodutos, além da substituição eletrofílica e hidrólise, observou-se o acoplamento oxidativo via transferência de elétrons aprimorando cada vez mais a compreensão do mecanismo de cloração da Metformina, por meio do equipamento de Espectrometria de Massa do tipo QTOF-MS (10).

A formação dos subprodutos da cloração da metformina não foi quantificada neste trabalho, no entanto, a formação de tais subprodutos foi comprovada pela intensa coloração da reação após a adição de ácido hipocloroso, conforme relatado por outros autores (5).

Conclusões

A partir dos resultados encontrados nos gráficos gerados conclui-se que apenas a irradiação UV-C não é eficiente para a degradação da Metformina, dessa maneira se faz necessário o uso de agentes catalisadores no processo de oxidação.

Nos experimentos fotocatalíticos com Cloro/UV-C foi possível constatar a provável formação de subprodutos, os quais podem possuir toxicidade como previsto pelos estudos inicialmente. Ademais, o CuO(II) apresentou uma baixa performance na degradação da Metformina, comprovando ser um processo pouco aplicável. Dessa forma, o experimento C constatou o H₂O₂/UV-C como melhor agente para a degradação do fármaco, caracterizado por comportamento exponencial de degradação, promovendo uma menor concentração ao final do experimento.

Agradecimentos

Deixo aqui os agradecimentos à equipe do Laboratório de Carvão Ativado, o Laboratório de Tecnologia Química onde foi disponibilizado toda estrutura para realização dos experimentos e a CNPq pelo financiamento de bolsas de pesquisa.

Referências

1. A.M.B. Laborda; E.P. de Oliveira; G.S. Bentes; J.K.A. Paiva; A.C.G. de Almeida; M.A.M. Brito, BASR **2023**, 7, 31–45.
2. R.S. Pal; T. Jawaid; M.A. Rahman; R. Verma; P.K. Patra; S.V. Vijaypal; Y. Pal; R. Upadhyay, Biochimie **2025**, 233, 109–121.
3. G. Rena; D.G. Hardie; E.R. Pearson, Diabetologia **2017**, 60, 1577–1585.
4. E. De Gerónimo; A. Mosca; F.M. Cabrerizo; R. Vargas, Water Res. **2025**, 280, 123513.
5. R. Zhang; Y. He; L. Yao; J. Chen; S. Zhu; X. Rao; P. Tang; J. You; G. Hua; L. Zhang; F. Ju; L. Wu, Environ. Int. **2021**, 146, 106244.
6. L. Melo; P. Silva; H. Oliveira; M. Batista, Rev. Thema **2021**, 19, 390–399.
7. H. Wu; H. Lin; Y. Jin; D. Liu; Y. Yu; Y. Liu, Microporous Mesoporous Mater. **2024**, 378, 113263.
8. J. A. M. R. Rocha; G. S. Godoi; S. C. S. Calvacante; L. L. dos Santos; E. C. de J. Atanásio; J. M. D. S. Santos, Inovações Educacionais **2024**, 22, 108–118.
9. S. C. Fujinami, Trabalho de Conclusão de Curso, Nanyang Technological University, **2020**.
10. Y. He; Y. Chen; Y. Zhang; W. Wang; F. Ju, Chem. Eng. J. **2025**, 513, 162973.