

ADSORÇÃO DE METOTREXATO ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE GO COM DIFERENTES PROPORÇÕES DE MAGNETITA INCORPORADA

Franciane Batista Nunes¹; Franciele da Silva Bruckmann², Ivana Zanela³, Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden⁴

RESUMO

A contaminação, aquática, decorrente da emissão de contaminantes é um problema ambiental da atualidade. O fármaco metotrexato é um dos causadores da poluição dos recursos hídricos. Este, utilizado no tratamento de diversas neoplasias, todavia apresenta uma elevada taxa de excreção na forma ativa. Sua remoção pode ser realizada através do emprego de adsorventes como o óxido de grafeno, que possui uma elevada área superficial com grupos oxigenados capazes de interagir com outras nanopartículas, como a magnetita e possibilitar a formação de nanocompósitos com propriedades magnéticas. Este trabalho avaliou a capacidade adsorviva do GO com diferentes proporções de ferrita incorporada, além de analisar os dados experimentais através das isotermas de Freundlich e Langmuir e a cinética da adsorção através da utilização dos modelos de pseudo primeira e segunda ordem. Os resultados mostraram a alta capacidade adsorviva do GO e GO-Fe₃O₄, permitindo futuras aplicações para seu emprego na remoção de contaminantes aquáticos.

Palavras-chave: Quimioterapia, corpos d'água, nanotecnologia.

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e desenvolvimento Sustentável (TIDS).

1. INTRODUÇÃO

A contaminação, dos corpos d'água, decorrente da emissão de contaminantes como nanoplásticos, medicamentos, metais pesados, substâncias orgânicas oriundas de resíduos indústrias, práticas agrícolas, descarte incorreto de lixo hospitalar, acidentes ambientais, dentre outros, representam um risco ao meio ambiente (THIAGARAJAN et al., 2021).

Os medicamentos foram desenvolvidos para atravessar barreiras biológicas e

¹ Franciane Batista Nunes – Universidade Franciscana batistanunesfranciane@gmail.com

² Franciele da Silva Bruckmann- Universidade Franciscana francielebruckmann2@gmail.com

³ Ivana Zanella da Silva- Universidade Franciscana ivanazanella@gmail.com

⁴ Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden – Universidade Franciscana cristianorbr@gmail.com

produzirem um efeito farmacológico nos organismos vivos (MILLER et al. 2018). Entretanto, os produtos farmacêuticos vêm se tornando cada vez mais causadores da poluição do meio aquático, além de representarem um risco às espécies presentes nesses locais. Estudo realizado por MALEV et al. (2020) revelou a presença de noventa fármacos distintos, no plasma de peixes selvagens no rio Sava, na Croácia, sendo que tais concentrações eram até 1000 vezes maiores que as observadas na água.

Um dos medicamentos encontrados no ambiente aquático é o metotrexato (MTX), o qual possui uma estrutura análoga a vitamina B9 ou ácido fólico. Apresenta a capacidade de inibir a enzima dihidrofolato redutase, causando dessa forma uma redução de tetrahidrofolato, o que conseqüentemente gera a inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas (DENG et al., 2020).

Diante de suas propriedades citotóxicas e mutagênicas o MTX é empregado para o tratamento de diversas neoplasias como, leucemia linfocítica aguda, osteossarcoma, câncer de pulmão e câncer de mama. Ainda, em doses reduzidas também é utilizado no tratamento de artrite reumatoide. No entanto, apresenta toxicidade às células renais e hepáticas, além de causar danos à medula óssea e em alguns casos inflamação pulmonar (LANGEROUDI et al. 2018).

Este medicamento pode ser administrado, via intravenosa, subcutânea, intramuscular e é um dos únicos tipos de quimioterápicos que pode ser administrado por via oral. Todavia, sua baixa solubilidade aquosa afeta a sua biodisponibilidade na corrente sanguínea e resulta na sua excreção elevada na forma ativa (WANG, YAN et al. 2017). Dessa forma, a sua remoção se faz necessária para que este não cause danos ao ambiente e aos organismos vivos.

A remoção de tais contaminantes, como o MTX, pode ser feita através de processos como coagulação, osmose reversa, fotodegradação, radiação ultravioleta, oxidação química e adsorção. Sendo que esta última é considerada uma eficiente alternativa em razão de sua alta eficácia de remoção, baixo custo, fácil operação e por ser considerada um processo verde, uma vez que não gera subprodutos potencialmente tóxicos como é o caso dos demais processos mencionados (LUJÁN-FACUNDO et al. 2019).

O óxido de grafeno (GO), possui elevada área superficial, na qual se observa a presença de grupos funcionais oxigenados, além disso é um nanomaterial pouco tóxico que apresenta boa solubilidade (HASANZADE, RAISSI, 2018). Em razão destas propriedades este alótropo de carbono tem sido amplamente estudado como adsorvente para diversos materiais como medicamentos (RHODEN et al. 2021, VAN TRAN et al. 2020), corantes ARABPOUR, DAN, HASHEMIPOUR, 2021) metais pesados, e compostos orgânicos (THINH et al 2021).

Não obstante, a estrutura do GO permite a formação de nanocompósitos através da sua interação com outras nanopartículas, como a magnetita (Fe_3O_4). A aplicação do GO magnético como adsorvente para microcontaminantes tem atraído a atenção de muitos pesquisadores, pois dispensa a necessidade de etapas de filtração, pois o material pode ser separado com a aproximação de um campo magnético (RHODEN et al., 2021).

Este trabalho tem como objetivo realizar a remoção do MTX da água, além de comparar a eficiência de remoção do GO e GO- Fe_3O_4 com diferentes quantidades de magnetita incorporada, permitindo dessa forma a purificação dos corpos d'água de forma eficiente e por um custo reduzido e evitando etapas de filtração/centrifugação.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese de Óxido de Grafeno

A síntese de GO foi realizada tendo como base a metodologia desenvolvida por Salles et al., (2020). Dessa forma, durante 30 minutos em um béquer de 500 mL, 1 g de grafite em *flakes* (Sigma-Aldrich®) e 60mL de ácido sulfúrico (Synth®) foram colocados sob agitação magnética. Em seguida, acrescentou-se, vagarosamente, 6 g de permanganato de potássio à mistura e está foi deixada por 12h à 40 °C sob a mesma condição de agitação. Após este período, 180 mL de água destilada foi adicionada e deixada sob agitação em temperatura ambiente por mais 12 h, sequencialmente a amostra foi agitada à 40 °C, por 2h. Depois disso, novamente foi adicionado 300 mL de água destilada e 10 mL de peróxido de hidrogênio (Synth®). A mistura amarelada foi decantada até que se atingisse o pH 5.

2.2 Síntese de óxido de grafeno em diferentes proporções de magnetita incorporada

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 100 mL de água ultrapura previamente deoxigenada, 100 mg de GO e diferentes proporções de cloreto de ferro II (Sigma-Aldrich®) em uma atmosfera inerte. Foram utilizados 100 mg de FeCl₂ para o GO·Fe₃O₄ 1:1, 500mg para o GO·Fe₃O₄ 1:5 e 1000 mg para o GO·Fe₃O₄ 1:10. Em seguida o pH da mistura foi ajustado para 9 com auxílio de hidróxido de amônio (Synth®) e colocado alternadamente na sonicação e banho-maria à 40°C até que o material apresentasse características magnéticas. A extração da reação foi feita com acetona (Synth®) e em seguida o material obtido foi colocado na estufa para total evaporação dos solventes utilizados.

2.3 Experimentos de Adsorção

A solução de metotrexato foi obtida através de sua solubilização em água destilada em seguida o pH foi ajustado para 4,0 através da utilização de HCl 0,1 mol L⁻¹. Durante o experimento alíquotas foram coletadas em tempo pré-determinado (0, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120,150 e 180 min), após este período a quantificação do fármaco foi feito no espectrofotômetro (Shimadzu) em $\lambda=303$ nm. O GO não magnético foi filtrado em uma membrana de 0,22 μ m e sequencialmente foi centrifugado a 1000 rpm. Enquanto o GO·Fe₃O₄ não necessitou de filtração pois através da aproximação de um campo magnético externo foi possível separar o adsorvente/adsorbato da solução.

A cinética, isotermas e a capacidade máxima de adsorção foram evidenciadas utilizando-se GO e GO·Fe₃O₄ em diferentes proporções de magnetita incorporada, nas condições experimentais: solução de MTX contendo (50 mg L⁻¹) em um volume de (100 mL), em temperatura ambiente em pH 4,0.

2.3.1 Isotermas de adsorção

As isotermas de adsorção fornecem informações relevantes sobre os mecanismos de sorção, além de serem úteis para prever a interação entre a fase

sólida (adsorvente) e a fase líquida (adsorvato) (Rhoden et al., 2021). Os dados de equilíbrio de adsorção foram analisados utilizando as isothermas de Langmuir e Freundlich de acordo com as equações (1), (2), respectivamente:

$$q_e = \frac{q_m \cdot K_L \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e} \quad (1)$$

$$q_e = K_F \cdot C_e^{1/n} \quad (2)$$

Onde: q_e é a quantidade de soluto adsorvido por unidade de massa do adsorvente no equilíbrio químico (mg g^{-1}); q_m é a quantidade máxima adsorvida (mg g^{-1}); K_L é a constante de equilíbrio de adsorção (L mg^{-1}); C_e é a concentração do adsorvato na solução no equilíbrio químico (mg L^{-1}); K_F é a constante de equilíbrio de adsorção ($(\text{mg g}^{-1}) (\text{L mg}^{-1})^{1/n}$) e $1/n$ é o fator de heterogeneidade;

A quantidade adsorvida e o percentual de remoção de MTX foram calculados usando as expressões matemáticas (3), (4), respectivamente:

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) V}{m} \quad (3)$$

$$R\% = \frac{C_0 - C_e}{C_0} \times 100 \quad (4)$$

Onde: q_e é a capacidade de adsorção (mg g^{-1}); C_0 é a concentração inicial de MTX (mg L^{-1}); C_e é a concentração de MTX no equilíbrio (mg L^{-1}); V é o volume da solução (L); m é a massa do adsorvente (g).

2.3.2 Cinética de adsorção

Os modelos cinéticos são equações matemáticas importantes para determinar a taxa de adsorção através da transferência de massa entre a fase líquida e a fase sólida em função do tempo (MOUSSOUT et al., 2018). Os modelos cinéticos de pseudo-primeira-ordem e pseudo-segunda-ordem são expressos pelas equações (5) e (6), respectivamente:

$$\log(q_e - q_t) = \log(q_e) - k_1 \cdot t \quad (5)$$

$$q_t = (k_2 \cdot q_r^2) - \frac{t}{q_e} \quad (6)$$

Onde: q_e é a quantidade máxima de soluto adsorvido na superfície sólida por massa de adsorvente no equilíbrio (mg g^{-1}); q_t é quantidade de soluto adsorvido na superfície sólida no tempo t (mg g^{-1}); k_1 é constante cinética de pseudo-primeira ordem (min^{-1}); k_2 é constante cinética de pseudo-segunda ordem ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$); t é tempo de contato (min^{-1}).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As isotermas de Langmuir e de Freundlich e os parâmetros de ajuste da adsorção do MTX em GO e em $\text{GO} \cdot \text{Fe}_3\text{O}_4$ são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1, respectivamente.

Figura 1- Modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem

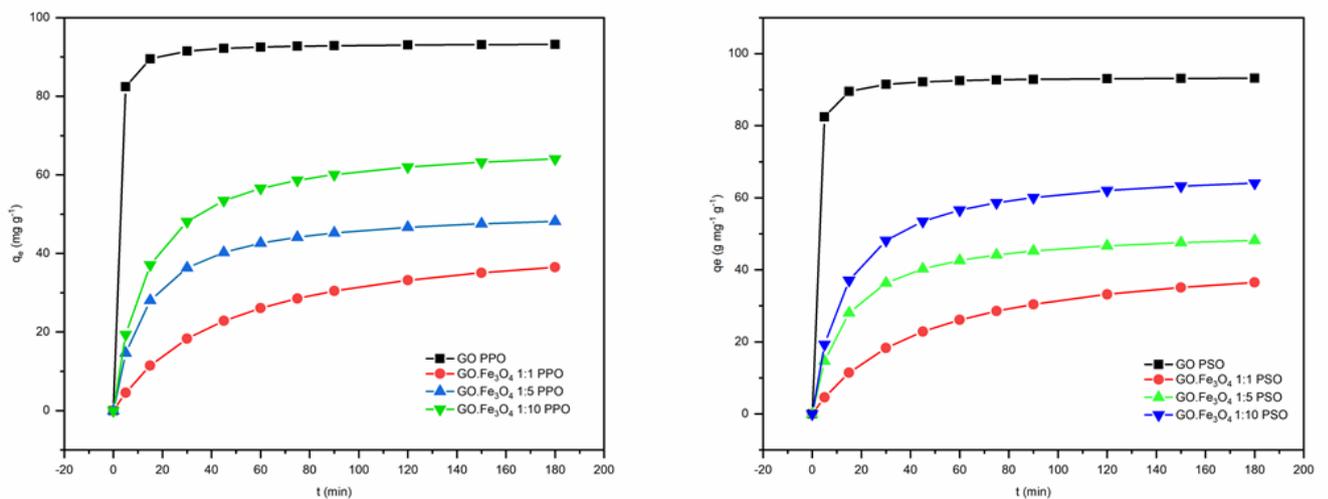


Tabela 1- Isotermas de Langmuir e Freundlich

Isotermas

Langmuir	q_{\max} (mg g ⁻¹)	K_L (mg g ⁻¹)	R^2
GO	81,49	2,420	0,8854
GO·Fe ₃ O ₄ 1:1	6,95	0,039	0,8035
GO·Fe ₃ O ₄ 1:5	14,49	0,056	0,7816
GO·Fe ₃ O ₄ 1:10	14,56	0,066	0,6103

Isotermas

Freundlich	1/n	K_F (L g ⁻¹) ^{1/n}	R^2
GO	9,31	1,06 ^{^2}	0,9705
GO·Fe ₃ O ₄ 1:1	0,3773	8,87 ^{^5}	0,9463
GO·Fe ₃ O ₄ 1:5	0,635	8,03 ^{^3}	0,9403
GO·Fe ₃ O ₄ 1:10	0,6952	4,47 ^{^3}	0,8738

Como pode ser evidenciado na Tabela 1, a quantidade de magnetita incorporada apresentou influência na adsorção, considerando-se que o GO·Fe₃O₄ na proporção de 1:10 demonstrou a maior capacidade de adsorção (14,56 mg g⁻¹), seguido do GO·Fe₃O₄ 1:5 (14,49 mg g⁻¹) e GO·Fe₃O₄ 1:1 (6,95 mg g⁻¹). Todavia os materiais magnéticos não superaram o GO, sem a presença de magnetita, o qual apresentou uma capacidade de remoção de 81,49 mg g⁻¹.

As isotermas de adsorção do MTX para diferentes adsorventes, foram descritas de acordo com os modelos de Freundlich e Langmuir na faixa de pH 4, como demonstrado na Tabela 1. Os dados experimentais demonstraram uma maior adequação ao modelo de Freundlich, demonstrando que a superfície do adsorvente possuía sítios com diferentes níveis energéticos.

Além disso, o parâmetro empírico 1/n permite a determinação da característica da adsorção, se está é favorável, valores entre 0 e 1, desfavorável: valores inferiores a 0, ou irreversível, quando os valores são maiores que 1 (LIU et al., 2021).

3.1 Cinética de adsorção

Figura 3- Modelos cinéticos de Pseudo-primeira-ordem e Pseudo-segunda-ordem

Tabela 2- Parâmetros de ajuste dos dados experimentais

Adsorvente	Pseudo-primeira-ordem			Pseudo-segunda-ordem		
	q ₁ (mg g ⁻¹)	k ₁ (min ⁻¹)	R ²	q ₂ (mg g ⁻¹)	k ₂ (g min ⁻¹ mg ⁻¹)	R ²
GO	92,191	0,473	0,9969	93,566	0,016	0,9990
GO·Fe ₃ O ₄ 1:1	39,209	0,017	0,9014	45,571	0,0004	0,9217
GO·Fe ₃ O ₄ 1:5	45,557	0,059	0,9215	51,546	0,001	0,9596
GO·Fe ₃ O ₄ 1:10	60,352	0,062	0,9729	68,604	0,001	0,9863

Em relação a cinética de adsorção, os dados experimentais evidenciaram um maior coeficiente de correlação para o modelo de pseudo-segunda ordem. Sendo que o GO apresentou o maior valor de k₂, demonstrando que a adsorção para este adsorvente, quando comparado aos demais ocorre de maneira mais rápida e eficiente. Através dos resultados obtidos para este o modelo foi possível supor que os mecanismos predominantes na adsorção foram de natureza química (Li et al., 2021) (Tabela 2).

Diferentes interações entre adsorvente/adsorbato podem explicar o possível mecanismo pelo qual a adsorção ocorreu. Como por exemplo sobreposição das ligações π, decorrente da interação dos anéis aromáticos do adsorvente/adsorbato, bem como reações ácido-base entre os grupos oxigenados do GO e MTX (RAGAVAN, RASTOGI 2017). Além disso, para os adsorventes magnéticos, é possível a ocorrência de interações cátion π, com o Fe e as duplas ligações do MTX.

O GO apresentou maior capacidade adsorviva para o MTX, provavelmente em razão das interações ácido base e empilhamento das ligações π, já para os adsorventes magnéticos sugere-se que as interações cátion π foram as principais responsáveis para esta remoção, considerando-se a proporcionalidade entre o

aumento da quantidade de magnetita incorporada e a capacidade de remoção do adsorvente (YAN et al., 2015).

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho demonstrou-se a adsorção do medicamento antineoplásico MTX, através da utilização de GO com diferentes quantidades de magnetita incorporada.

Por meio dos ensaios experimentais, se observou que a quantidade de magnetita incorporada influenciou de forma positiva a adsorção, sendo que GO·Fe₃O₄ na proporção de 1:10 demonstrou uma maior capacidade de adsorção (14,56 mg g⁻¹), seguido do GO·Fe₃O₄ 1:5 (14,49 mg g⁻¹) e GO·Fe₃O₄ 1:1 (6,95 mg g⁻¹). Todavia os materiais magnéticos não superaram o GO, sem a presença de magnetita, o qual demonstrou uma capacidade de remoção de 81,49mg g⁻¹. Não obstante os dados experimentais apresentaram maiores coeficiente de correlação para a isoterma de Freundlich e para o modelo cinético de pseudo-segunda ordem, permitindo supor que os mecanismos envolvidos no processo de adsorção foram predominantemente químicos.

Os resultados evidenciaram a alta capacidade adsorção do GO e GO·Fe₃O₄, permitindo futuras aplicações para seu emprego na remoção de contaminantes aquáticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPERGS, CNPQ, ao PPGNano UFN pelo incentivo financeiro e ao Laboratório de Materiais Magnéticos Nanoestruturados (LaMMaN) pelo apoio.

REFERÊNCIAS

AHMADIJOKANI, Farhad et al. Aluminum-based metal-organic frameworks for adsorptive removal of anti-cancer (methotrexate) drug from aqueous solutions. **Journal of Environmental Management**, v. 277, p. 111448, 2021.

ARABPOUR, A.; DAN, S.; HASHEMIPOUR, H.. Preparation and optimization of novel graphene oxide and adsorption isotherm study of methylene blue. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 103003, 2021.

DA ROSA SALLES, T. et al. Graphene oxide optimization synthesis for application on laboratory of Universidade Franciscana. **Disciplinarum Scientia| Naturais e Tecnológicas**, v. 21, n. 3, p. 15-26, 2020.

DENG, Z. et al. Electrochemical detection of methotrexate in serum sample based on the modified acetylene black sensor. **Microchemical Journal**, v. 157, p. 105058, 2020.

HASANZADE, Z.; RAISSI, H. Density functional theory calculations and molecular dynamics simulations of the adsorption of ellipticine anticancer drug on graphene oxide surface in aqueous medium as well as under controlled pH conditions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 255, p. 269-278, 2018.

KANJAL, M. I. et al. Degradation of methotrexate by UV/peroxymonosulfate: Kinetics, effect of operational parameters and mechanism. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 28, n. 10, p. 2658-2667, 2020.

LANGEROUDI, M. P.; BINAELIAN, Ehsan. Tannin-APTES modified Fe₃O₄ nanoparticles as a carrier of Methotrexate drug: kinetic, isotherm and thermodynamic studies. **Materials Chemistry and Physics**, v. 218, p. 210-217, 2018.

LI, D. et al. Methylene blue adsorption from an aqueous solution by a magnetic graphene oxide/humic acid composite. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 627, p. 127171, 2021.

LIU, M. et al. Enhanced fluoride adsorption from aqueous solution by zirconium (IV)-impregnated magnetic chitosan graphene oxide. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2021.

LUJÁN-FACUNDO, M. J. et al. Pharmaceutical compounds removal by adsorption with commercial and reused carbon coming from a drinking water treatment plant. **Journal of Cleaner Production**, v. 238, p. 117866, 2019.

MALEV, O. et al. Toxicity prediction and effect characterization of 90 pharmaceuticals and illicit drugs measured in plasma of fish from a major European river (Sava, Croatia). **Environmental pollution**, v. 266, p. 115162, 2020.

MILLER, T. H. et al. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. **Environmental pollution**, v. 239, p. 129-146, 2018.

MOUSSOUT, H. et al. Critical of linear and nonlinear equations of pseudo-first order and pseudo-second order kinetic models. **Karbala International Journal of Modern Science**, v. 4, n. 2, p. 244-254, 2018.

RAGAVAN, K. V.; RASTOGI, N. K. β -Cyclodextrin capped graphene-magnetite nanocomposite for selective adsorption of Bisphenol-A. **Carbohydrate polymers**, v. 168, p. 129-137, 2017.

RHODEN, C. R. B. et al. Study from the influence of magnetite onto removal of hydrochlorothiazide from aqueous solutions applying magnetic graphene oxide. **Journal of Water Process Engineering**, v. 43, p. 102262, 2021.

THIAGARAJAN, V. et al. Interactive effects of micro/nanoplastics and nanomaterials/pharmaceuticals: Their ecotoxicological consequences in the aquatic systems. **Aquatic Toxicology**, p. 105747, 2021.

THINH, D. B. et al. Ice segregation induced self-assembly of graphene oxide into graphene-based aerogel for enhanced adsorption of heavy metal ions and phenolic compounds in aqueous media. **Surfaces and Interfaces**, v. 26, p. 101309, 2021.

VAN TRAN, T. et al. Optimization, equilibrium, adsorption behavior and role of surface functional groups on graphene oxide-based nanocomposite towards diclofenac drug. **Journal of Environmental Sciences**, v. 93, p. 137-150, 2020.

WANG, X.; YAN, H.. Methotrexate-loaded porous polymeric adsorbents as oral sustained release formulations. **Materials Science and Engineering: C**, v. 78, p. 598-602, 2017.

YAN, H. et al. Influence of the surface structure of graphene oxide on the adsorption of aromatic organic compounds from water. **ACS applied materials & interfaces**, v. 7, n. 12, p. 6690-6697, 2015.