

Extração do paracetamol comprimidos: uma técnica verde para o ensino de química farmacêutica

RESUMO

Juliana Aparecida Bolzan

julianabolzann03@gmail.com

0000-0002-8537-943X

Universidade Federal de Santa Catarina,
Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

**Sandra Inês Adams Angnes
Gomes**

Sandra.angnes@ifpr.edu.br

0000-0001-5379-3946

Instituto Federal do Paraná, Palmas,
Paraná, Brasil.

Marilei Casturina Mendes Sandri

mari.mendes11@gmail.com

0000-0003-0076-5364

Universidade Estadual de Ponta Grossa,
Ponta Grossa, Paraná, Brasil.

Este trabalho apresenta a avaliação da verdura química para a extração do princípio ativo do paracetamol de comprimidos 500 mg, com otimização do processo por meio das métricas holísticas da Química Verde. A análise prévia, apontou como possibilidade a substituição da acetona, convencionalmente utilizada neste tipo de extração, por etanol. Cálculos de rendimento, testes para identificação, doseamento por UV-vis e métricas energéticas foram realizados para verificar a efetividade dos resultados vislumbrados *a priori*. A extração com etanol foi eficaz, atendendo os princípios 5, 6, 7 e 10 da Química Verde, resultando em: redução de solvente e diminuição de resíduos, ganho energético, e uso de solvente renovável e biodegradável. Por fim, este estudo permitiu relacionar os princípios da Química Verde com o ensino, contribuindo para uma prática mais consciente e possível de ser implementada em áreas como a Química Farmacêutica, contribuindo com a formação destes profissionais sob uma nova perspectiva.

PALAVRAS-CHAVE: Química Verde. Química Farmacêutica. Paracetamol.

1. INTRODUÇÃO

A Química Verde (QV), ou também denominada “Química para o desenvolvimento sustentável”, é um campo em crescimento que visa o desenvolvimento de ações científicas em conjunto a processos industriais ecologicamente corretos. O desenvolvimento da QV ocorreu nos anos 1990, principalmente nos Estados Unidos, Inglaterra e Itália, com a introdução de novos conceitos e valores nas indústrias e economia da época (CARVALHO et al., 2014).

Em 1998, o conceito de QV foi apresentado por Anastas e Warner e definido como “o desenho, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias nocivas à saúde e ao ambiente” (LENARDÃO, 2003, p. 124). Desde então, o progresso na QV tem sido objeto de estudo em diversas linhas de pesquisa, destacando a catálise, a formulação de solventes menos nocivos ao ambiente e o desenvolvimento de processos que utilizam matérias-primas renováveis.

Neste contexto, é conveniente apresentar os 12 princípios da QV, também propostos por Anastas e Warner (1998) e apresentados a seguir, com base em Lenardão (2003, p.124):

- 1. Prevenção.** Evitar a produção do resíduo é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração.
- 2. Economia de Átomos.** Deve-se procurar desenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.
- 3. Síntese de Produtos Menos Perigosos.** Sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
- 4. Desenho de Produtos Seguros.** Os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.
- 5. Solventes e Auxiliares mais seguros.** O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.
- 6. Busca pela Eficiência de Energia.** A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.
- 7. Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima.** Sempre que for economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis.
- 8. Evitar a Formação de Derivados.** A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.
- 9. Catálise.** Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.
- 10. Desenho para a Degradação.** Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.

11. Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição. Será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.

12. Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes. As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios (LENARDÃO, 2003, p. 124).

Com o objetivo de inserir tecnologias mais limpas, que viabilizassem processos e produtos químicos, de maneira a evitar ou minimizar o impacto negativo causado ao homem e ao meio ambiente, a QV trouxe a oportunidade de recuperar a imagem, muito manchada, da indústria química no mundo (ANASTAS; WARNER, 1998; CARVALHO et al., 2014).

Machado (2014) evidencia a extensão da problemática da produção de resíduos na fabricação de diversos produtos químicos, como o refinamento de petróleo, indústria química fina ou pesada e indústria farmacêutica. Sendo que, a indústria farmacêutica, em particular, é considerada uma grande geradora de resíduos com elevado Fator E (*Environmental factor*).

O Fator E, consiste na razão entre a massa total dos resíduos produzidos e a massa do produto desejado (SHELDON; ARENDS & HANEFIELD, 2007). Seu valor ideal é igual a zero, que ocorre se não houver produção de resíduos (PIRES; RIBEIRO & MACHADO, 2018), entretanto, essa condição dificilmente é obtida nos processos industriais.

Os resíduos devem, sempre que possível, passar por tratamento tornando-se produtos de degradação inócuos, pois quando dispersos no ambiente favorecem a formação de metabolitos tóxicos que poluem água, solo e o ar, causando em consequência, danos à saúde e ao ambiente (FALQUETO, KLIGERMAN & ASSUMPÇÃO, 2010).

As indústrias e as Universidades, como grandes geradoras, são obrigadas a se responsabilizar pelos resíduos gerados, conforme a Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos (BRASIL, 2010). Diante disso, sabendo dos impactos ambientais decorrentes dos resíduos e os impactos econômicos de seu tratamento, notadamente para as instituições públicas de ensino superior, acredita-se que a QV possa ser inserida de forma transversal no ensino, com o objetivo de pôr em prática processos químicos sustentáveis (PLENS; MONARO & ALVES, 2014) e formar profissionais preparados para enfrentar esse desafio.

Duarte, Ribeiro e Machado (2015) ressaltam que o objetivo de imprimir práticas mais sustentáveis na formação profissional é formar alunos como cidadãos conscientes e preocupados com os problemas ambientais. Desta forma, segundo os autores, este estudo deve ser incentivado e implementado no ensino o mais cedo possível, afim de despertar oportunidades para a solução de problemáticas atuais.

Neste sentido, destaca-se neste trabalho a importância da implementação da QV em componentes curriculares, especialmente nas atividades práticas para o ensino de Química, Farmácia e áreas correlatas e, para isso, faz-se necessário

avaliar as técnicas experimentais *a priori*, apontando oportunidades de melhorias disponíveis dos protocolos quanto à verdura química, de acordo com os princípios da QV, para posteriormente realizar práticas conscientes e com responsabilidades humana e ambiental (DUARTE; RIBEIRO & MACHADO, 2015).

Para esse fim, é pertinente inserir os princípios da QV no ensino, em disciplinas de Química Orgânica, Controle de Qualidade e Química Farmacêutica, por meio de métricas holísticas de verdura química, como a Matriz Verde (MV) e a Estrela Verde (EV).

A MV é uma métrica holística baseada na análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) para avaliação do cumprimento de objetivos previamente definidos. Após definidos os objetivos, identificam-se os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), que indicam os aspectos positivos e negativos, caracterizando a análise interna, e as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que se colocam ao cumprimento desses objetivos, caracterizando a análise externa (MACHADO, 2014).

No caso da análise da verdura química, os pontos fortes da MV correspondem aos princípios da QV cumpridos e os pontos fracos aos princípios não cumpridos. Diante disto, a qualificação da matriz verde será melhor quanto mais elevado for o número de pontos fortes e menor o dos pontos fracos avaliados. A partir dos pontos fracos é possível identificar as oportunidades para melhoria da verdura química (RIBEIRO; MACHADO, 2012).

A EV, por sua vez, é uma métrica holística que considera os mesmos princípios da MV. Entretanto, essa métrica de natureza gráfica permite comparações visuais fáceis. Conforme nos explicam Costa, Ribeiro e Machado (2010, p. 759),

A métrica EV é constituída por uma estrela de tantas pontas quantos os Princípios da QV em jogo no problema em análise, e em que o comprimento de cada ponta é tanto maior quanto melhor for o cumprimento do respectivo princípio, de modo que a área da estrela é tanto maior quanto maior for a verdura global do processo químico em estudo (COSTA; RIBEIRO; MACHADO, 2010, p. 759).

A QV também contempla as métricas de energia: como a intensidade de Energia (EI); a intensidade de Tempo (TI) e a “*Throughput*” (“velocidade” de produção, melhor *taxa de produção* ou quantidade de massa de produto obtido por unidade de tempo). Estas métricas são de utilização industrial, habitualmente ausentes no ensino, mas foram usadas neste trabalho, com um contexto educacional de acordo com as orientações de Pires, Ribeiro e Machado (2018), trazendo questões centrais como a utilização de energia e a importância que a duração dos processos tem do ponto de vista da economia energética.

Neste contexto, nas Universidades, as técnicas experimentais comumente empregadas em aulas experimentais em cursos de graduação em Química, Farmácia, Ciências Biológicas, entre outros, podem ser vistas sob novas perspectivas. As técnicas de extração de princípios ativos, por exemplo, são muito utilizadas durante as aulas experimentais de Química Farmacêutica com o objetivo de abordar diversos temas específicos de Química, tais como fundamentos teóricos e práticos relacionados a solubilidade e reações ativas para extração de princípios ativos em medicamentos.

Como exemplo clássico, citamos a extração do paracetamol de comprimidos para identificação e doseamento. O fármaco é identificado como pó branco, inodoro e ligeiramente hidrossolúvel, com temperatura de fusão de 168 °C a 172 °C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Amplamente utilizado para o manejo da dor leve a moderada e febre, pertence à classe dos analgésicos não opioides que, quando consumido em doses superiores às recomendadas, pode ser tóxico para o fígado (WANMMACHER, 2010; MUNOZ-GARCIA, ANDRADE, 2011). Sua atividade analgésica e antipirética é similar às da acetanilida e fenacetina, da qual é metabólito (ANICETO; FATIBELLO - FILHO, 2002). De acordo com Wannmacher (2010) o paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas, mesmo não tendo seu mecanismo de ação bem definido. No entanto, sabe-se que o fármaco atua no sistema nervoso central (SNC), inibindo a ciclo-oxigenase 3 (COX 3), considerada uma variante da COX 1, inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina, resultando em seu efeito farmacológico (SANTOS; MORAES, 2014).

Na perspectiva de estimular a inserção da QV em cursos de Farmácia e incentivar atividades de ensino e pesquisa nas Universidades, este artigo tem como objetivos: apresentar metodologias para uma análise prévia de verdura química – notadamente a construção da MV, a EV e cálculos energéticos - aplicados à técnica de extração do princípio ativo do paracetamol; testar experimentalmente as possibilidades de melhoria e otimizar a verdura química do processo, bem como, apresentar uma proposta experimental sustentável e viável de ser desenvolvida no âmbito do ensino.

2. METODOLOGIA

2.1 Técnica de extração do paracetamol

No Quadro 1, primeira coluna (A), apresenta-se o protocolo experimental para extração do princípio ativo de comprimidos de paracetamol e sua identificação por meio de testes com cloreto de ferro III (FeCl₃) 1%, temperatura de fusão (T.f.) e UV-Vis, recomendados pela Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Na coluna (B), apresenta-se os métodos adaptados de acordo com os princípios da Química Verde.

Quadro 1 - Protocolo experimental para extração e identificação do paracetamol

Fórmula molecular do paracetamol: C ₈ H ₉ NO ₂	
(A)	(B)
<p>Extração do paracetamol de comprimidos 500 mg proposto pela Farmacopeia Brasileira (2010): após determinação de 0,5 g de amostra (um comprimido de paracetamol) e pulverização em cadinho de porcelana, procedeu-se com dissolução em 20 mL de acetona (volume total), com agitação de aproximadamente 5 minutos em um</p>	<p>Extração do paracetamol de comprimidos 500 mg de acordo com os princípios da QV: o método foi adaptado com substituição da acetona por 20 mL de etanol absoluto, de acordo com as possibilidades apontadas na MV, construída para o procedimento de extração (Quadro 5). Além disso, realizou-se testes com redução do volume de etanol (20 mL) para 15 mL, 10 mL e 5 mL.</p>

<p>erlenmeyer de 100 mL. Filtrou-se a amostra e evaporou-se o filtrado em estufa a 105 °C por cerca de 4 horas. Determinou-se o rendimento percentual em triplicata (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).</p>	
<p>Identificação: A Temperatura de fusão (T.f) foi determinada em triplicata pelo teste capilar (PAVIA et al., 2009).</p>	
<p>Teste cloreto de ferro III: em 10 mL de uma solução a 1% (p/v) da amostra extraída de paracetamol, adicionou-se uma gota de cloreto férrico 1%. Testes positivos para a presença de paracetamol desenvolvem coloração violeta (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).</p>	
<p>(A)</p>	<p>(B)</p>
<p>Doseamento UV-Vis do paracetamol de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), com adaptações: para o procedimento de doseamento do paracetamol padrão, pesou-se 0,15 g de paracetamol P.A e transferiu-se para um balão volumétrico de 200 mL. Adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,01 mol. L⁻¹, 100 mL de água, agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume com água destilada, obtendo-se a Solução 1 (Sol.1). Na sequência, foram diluídos, 10 mL da Sol.1 para 100 mL de água destilada, obtendo-se a Solução 2 (Sol.2). Transferiu-se para balões volumétricos de 100 mL: 6 mL, 8 mL, 10 mL, 12 mL e 14 mL da Sol.2, adicionando para cada solução mais 10 mL de hidróxido de sódio 0,01 mol. L⁻¹ e completando-se o volume com água destilada. Mediu-se em triplicata as absorvâncias das soluções resultantes, em 257 nanômetros, utilizando solução de hidróxido de sódio 0,01 mol. L⁻¹ para ajuste do zero. Construiu-se a curva analítica do padrão. Procedeu-se as mesmas diluições com as amostras extraídas com acetona e a concentração de paracetamol foi obtida a partir das leituras de absorvância e comparação com a da curva analítica padrão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010, adaptado).</p>	<p>Doseamento UV-Vis do paracetamol obtido pela extração com etanol: Pesou-se 0,15 g do paracetamol extraído dos comprimidos amostrais mediante procedimento descrito acima, com etanol absoluto, e realizou-se o doseamento de acordo com a prescrição da Farmacopeia Brasileira (coluna A).</p>

Fonte: as autoras

2.2 Construção das métricas

Para a construção das métricas holísticas (MV e EV), foi realizada uma avaliação prévia do protocolo experimental proposto pela Farmacopeia Brasileira, no que diz respeito às substâncias envolvidas, riscos presentes à saúde e ambiente, geração de resíduos, pressão e temperatura de realização dos procedimentos, substâncias que atuam no processo como auxiliares, degradabilidade ou uso de substâncias renováveis, entre outros. Este inventário de informações foi feito por meio de pesquisa nas Fichas de Informações de Segurança de Produto Químico (FISPQ), Merck, disponíveis gratuitamente na plataforma *online* Educa (<http://educa.fc.up.pt/pedagogiadaquimicaverde/>), da Universidade do Porto, em Portugal.

2.3 Matriz Verde (MV)

Para atividades laboratoriais que não envolvem reações químicas, tais como purificações e extrações por exemplo, a avaliação da verdura química pela MV envolve seis princípios: o princípio um (P1), que trata da prevenção de riscos físicos, à saúde e ao ambiente e geração de resíduos; o princípio quinto (P5), que preocupa-se com o uso de solvente e substâncias auxiliares mais seguros; o princípio sexto (P6), que visa a planificação para eficiência energética; o princípio sétimo (P7), que visa por matérias-primas renováveis sempre que aplicável; o princípio décimo (P10), relacionado à planificação para degradação de produtos inócuos, e o princípio décimo segundo (P12), que relacionamos à Química intrinsecamente segura para atividades laboratoriais.

A MV apresentada no Quadro 2, proposta por Sandri e Santin Filho (2017) foi empregada neste estudo com objetivo de aferir o cumprimento ou não dos princípios da QV, que se aplicam ao protocolo experimental da extração do princípio ativo do paracetamol comprimidos.

Quadro 2 - Critérios para análise da verdura química de experimentos sem síntese

Critérios de Análise (C)		Pontos Fortes	Pontos Fracos
Princípio 1 – Prevenção	C1. Riscos físicos	Substâncias sem indicação de risco físico	Substâncias com indicação de riscos físicos (Explosivo – E; Inflamável – F ou F+)
	C2. Riscos à saúde	Sem indicação de risco à saúde ou risco baixo (Prejudicial – Xn; Irritante-Xi)	Substâncias com indicação de toxicidade (Tóxico – T; Muito Tóxico; Corrosivo (C);
	C3. Riscos ao ambiente	Sem indicação de riscos para o ambiente	Substâncias tóxicas ao ambiente (N)
	C4. Geração de resíduos	Não há geração de resíduos ou são inócuos	Há geração de resíduos e não são inócuos
P5- Solventes e	C5. Consumo de	Não se faz	Os solventes e/ou

outras substâncias e auxiliares	solventes e auxiliares além dos reagentes iniciais	necessário o uso de solventes e auxiliares ou estes são inócuos	os auxiliares representam perigo moderado ou elevado para a saúde ou ambiente
	C6. Consumo de água como solvente ou reagente	Consumo baixo ($V \leq 50$ mL)	Consumo > 50 mL
	C7. Consumo de água como facilidade (resfriamento/banhos)	Consumo baixo ($V \leq 200$ mL)	Consumo elevado ($V > 200$ mL)
	C8. Consumo de outros solventes além da água	Consumo baixo ($V \leq 50$ mL)	Consumo > 50 mL
P6 – Eficiência energética	C9. Consumo de energia	Realiza-se a Temperatura e Pressão Ambientais	Realiza-se em temperatura ou pressão diferentes da do ambiente
P7 – Uso de substâncias renováveis	C10. Utilização de substâncias renováveis	Utiliza	Não utiliza
	C11. Utiliza substâncias que podem ser reutilizadas em outras experiências ou recicladas após o uso	Utiliza	Não utiliza
P10 – Planificação para a degradação	C12. Uso de produtos degradáveis a produtos inócuos (não considerar a água)	Todos os reagentes usados são degradáveis	Pelo menos uma das substâncias não é degradável ou gera substância nociva em sua decomposição
P12 – Química intrinsecamente segura	C13. Riscos de acidentes devido às substâncias envolvidas	No caso de substâncias Xi, Xn ou sem indicação de riscos	No caso de substâncias T, T+, C, O, F, F+
	C14. Riscos devido ao uso de equipamentos	Riscos baixos ou moderados (Ex: centrífuga; evaporador rotativo, bomba de vácuo, espectrofotômetros)	Riscos elevados (Ex: muflas, estufas ou banhos a altas temperaturas)
	C15. Devido ao uso de outros materiais vulgares	Riscos baixos ou moderados (Ex: vidrarias comuns, termômetros, densímetros, multímetros, etc)	Riscos elevados (Ex: gás; fogões; bicos de Bunsen; etc); termômetros de mercúrio

Fonte: Adaptado de Sandri e Santin Filho (2017)

Na construção da MV para a extração do paracetamol de comprimidos, levou-se em consideração os 15 critérios (C) de acordo com o Quadro 2, para os pontos fortes e pontos fracos, utilizando as Fichas de Informações de Produtos

Químicos das substâncias empregadas no experimento. Na análise externa, considerou-se as oportunidades para melhorias experimentais, aspectos que poderiam levar ao cumprimento dos princípios ainda não contemplados. Também foi possível detectar as ameaças, os condicionamentos externos de tipos variados que poderiam inviabilizar intrinsecamente o cumprimento de alguns dos princípios ou criar dificuldades às melhorias necessárias para que os princípios não cumpridos passassem a sê-lo, conforme orientam Ribeiro e Machado (2012).

2.4 Estrela Verde (EV)

Para a construção da EV, utilizou-se a plataforma do Educa disponível no endereço eletrônico www.educa.fc.up.pt, que permitiu uma construção automática, a partir do preenchimento das informações acerca do experimento estudado. Considerando os princípios da QV para experimentos sem síntese, e critérios do Quadro 3, atribuiu-se pontuações de um a três, de acordo com as orientações de Machado (2014):

- a) Sempre que o princípio é atingido, têm-se verdura química plena e atribui-se pontuação 3;
- b) Quando o princípio é parcialmente atingido, têm-se verdura química parcial e atribui-se pontuação 2;
- c) E quando não há princípio atingido, atribui-se pontuação 1, indicando ausência de verdura química.

Estas pontuações estão indicadas no Quadro 3 como p=1, p=2 e p3, relacionadas aos critérios de acordo com cada princípio considerado no estudo.

Quadro 3 – Pontuações dos princípios da Química Verde para avaliação de experimentos sem síntese

Princípios da Química Verde (sem síntese)	Critérios
P1 – Prevenção	Todos os resíduos são inócuos (p=3)
	Formação de pelo menos um resíduo que envolva perigo moderado para a saúde e ambiente (p=2)
	Formação de pelo menos um resíduo que envolva perigo elevado para a saúde e ambiente (p=1)
P5 – Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	Os solventes e as substâncias auxiliares não existem ou são inócuas (p=3)
	Os solventes e as substâncias auxiliares usadas envolvem perigo moderado para a saúde e ambiente (p=2)
	Pelo menos um dos solventes ou uma das substâncias auxiliares usadas envolve perigo elevado para a saúde e ambiente (p=1)
P6 – Planificação para conseguir eficácia energética	Temperatura e pressão ambientais (p=3)
	Pressão ambiental e temperatura entre 0 °C e 100 °C que implique arrefecimento ou aquecimento (p=2)
	Pressão diferente da ambiental e/ou temperatura > 100 °C

	menor do que 0 °C (p=1)
P7 – Uso de matérias primas renováveis	Todos os reagentes/matérias-primas envolvidos são renováveis (p=3)
	Pelo menos um dos reagentes/matérias-primas envolvidos é renovável, não se considera a água (p=2)
	Nenhum dos reagentes/matérias-primas envolvidos é renovável, não se considera a água (p=1)
P10 – Planificação para a degradação	Todas as substâncias envolvidas são degradáveis com os produtos de degradação inócuos (p=3)
	Todas as substâncias envolvidas que não são degradáveis podem ser tratadas para obter a sua degradação com os produtos de degradação inócuos (p=2)
	Pelo menos uma das substâncias envolvidas não é degradável nem pode ser tratado para obter a sua degradação com produtos de degradação inócuos (p=1)
P12 – Química inerentemente mais segura quanto à prevenção de acidentes	As substâncias envolvidas apresentam perigo baixo de acidente químico (p=3)
	As substâncias envolvidas apresentam perigo moderado de acidente químico (p=2)
	As substâncias envolvidas apresentam perigo elevado de acidente químico (p=1)

Fonte: Machado (2014).
 Consideremos (p=) pontuação atribuída.

2.5 Eficiência Energética

Para calcular as métricas energéticas para a extração do paracetamol, as experiências incluíram a medição da temperatura e o tempo ao longo dos procedimentos laboratoriais, conforme sugerem os autores Pires, Ribeiro e Machado (2018). Para isso, seguiu-se as seguintes etapas:

a) Inicialmente determinou-se o consumo de energia da estufa de 750 W de energia (alimentada à 200 V) empregada para a evaporação dos solventes da extração do paracetamol de comprimidos: $\Delta E = P \cdot \Delta t$, onde ΔE é a variação da energia gasta; P é a potência do aparelho usado e Δt é a variação do tempo para secagem das amostras. Desta forma, obteve-se os resultados da variação de energia em Joules (J), a potência em Watts (W) e a variação do tempo em segundos (s). Os resultados em Joules podem ser convertidos para quilojoules (kJ), isso porque facilita a expressão dos resultados. Para isso, as unidades de medida precisam estar proporcionais. Assim, converte-se a potência W para Kilowatts (kW) e o tempo em segundos para horas (h). Então, os resultados são expressos em KWh (CARRON, 2016; GASPAR, 2017).

b) Após, sob um contexto educacional, calculou-se as métricas de energia da Química Verde: Intensidade de energia (EI) – razão entre a energia utilizada e a massa do produto obtido; Intensidade de tempo (TI) – razão entre o tempo utilizado e esta mesma massa; *Throughput* (*Th*) – medido por meio da velocidade de produção por unidade de tempo. Este último é um dos fatores mais importantes para o custo de produção e para o seu cálculo exige-se o conhecimento do tempo das operações (PIRES; RIBEIRO; MACHADO, 2018).

Importante destacar que Pires, Ribeiro e Machado (2018) empregaram as métricas de energia industriais em seus estudos educacionais para a extração de óleo essencial do limoneno. Já neste estudo, estas métricas foram adaptadas para a técnica de extração do princípio ativo do paracetamol, aplicando-se as fórmulas apresentadas no Quadro 4, para a determinação da energia despendida no processo de secagem do paracetamol obtido na extração. As métricas energéticas foram utilizadas com vistas a identificar as condições de extração que favoreciam o menor gasto de energia na secagem do paracetamol visando, assim, melhor adequar o procedimento ao princípio 6 da QV, que prima pela eficiência energética.

Quadro 4 - Fórmulas para cálculos de massa e energia

Descrição	Fórmulas
Intensidade de Energia (EI)	$EI = \frac{\text{energia total}}{\text{massa de paracetamol}}$
Intensidade de Tempo (TI)	$TI = \frac{\text{tempo total}}{\text{massa de paracetamol}}$
Throughput (Th)	$Th = \frac{\text{massa total de paracetamol}}{\text{tempo total}}$

Fonte: Pires; Ribeiro & Machado (2018), adaptado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A técnica de extração do paracetamol é utilizada em disciplinas de Química Farmacêutica, Controle de Qualidade de Medicamentos, Química Orgânica e disciplinas afins com o objetivo de extrair o princípio ativo de comprimidos e realizar testes de identificação e validação do método. Isso porque trata-se de uma técnica simples, de fácil acesso e que pode ser submetida a vários testes subsequentes de Controle de Qualidade, por exemplo.

Neste estudo, o procedimento de extração do paracetamol de comprimidos foi avaliado com ênfase específica em otimizá-lo e propor um processo de extração mais “verde”, tornando-o menos nocivo e viável de ser realizado. Posteriormente, para avaliar a eficiência do método proposto, realizou-se testes de identificação e quantificação para fins de confirmação da presença do princípio ativo no extrato final.

Diante das condições experimentais da técnica de extração do paracetamol comprimidos e análise dos riscos dos reagentes e resíduos, apresenta-se a análise interna – pontos fortes e fracos de verdura – e a análise externa – as ameaças e oportunidade de melhorias experimentais – por meio das métricas holísticas MV (Quadro 5) e das estrelas verdes mostradas nas Figuras 1 e 2 do Quadro 6.

Quadro 5 – Matriz Verde da extração do princípio ativo do paracetamol comprimidos

Pontos Fortes	Pontos Fracos
C3. Os reagentes empregados não apresentam riscos ao ambiente. C4. Não são gerados resíduos. C5. Não há consumo de solventes ou reagentes auxiliares além dos iniciais. C6. Não há consumo de água na técnica de extração do paracetamol. C7. Não há consumo de água como facilidade. C8. Há consumo de acetona para a extração. Entretanto, o volume é menor que 50 mL. C12. Todas as substâncias são degradáveis. C14. O uso de equipamentos neste caso (estufa 105 °C), não representa riscos. C15. Não há riscos devido ao uso de outros materiais vulgares.	C1. Apresenta riscos físicos: acetona - líquido inflamável H225 . C2. A acetona apresenta riscos à saúde - toxicidade sistêmica de órgão-alvo específico Sistema Nervoso Central H336 . C9. Realiza-se em temperatura e pressão diferente do ambiente. C10. Acetona não é renovável. C11. Não utiliza substâncias que podem ser reutilizadas em outras experiências. C13. Há riscos de acidentes físicos e à saúde devido ao uso de acetona (20 mL).
Critérios de Verdura atendidos na MV	Critérios não atendidos na MV
C3, C4, C5, C6, C7, C8, C12, C14 e C15	C1, C2, C9, C10, C11 e C13
Princípios da QV atendidos segundo a MV	
P5 e P10 – integralmente atendidos P1 e P12 – parcialmente atendidos P6 e P7 – não foram atendidos	
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Substituir a acetona por etanol (renovável); - Reduzir do volume de acetona de 20 mL, para 15 mL, 10 mL e 5 mL; - Efetuar extrações com o uso de 20 mL, 15 mL, 10 mL e 5 mL de solvente etanol; - Realizar testes com redução de tempo e da temperatura de aquecimento, visto que a acetona tem ponto de ebulição em torno de 56 °C e o etanol em torno de 78 °C; - Realizar as extrações com volumes porcionados de solvente, com vistas a melhor explorar o coeficiente de partição. 	<ul style="list-style-type: none"> - É inevitável o uso de solventes inflamáveis para a realização da extração.

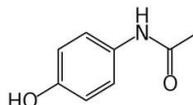
Fonte: as autoras.

A MV mostrou que o protocolo experimental proposto pela Farmacopeia Brasileira (2010) faz uso de acetona (substância inflamável, **H225**), que apresenta riscos físicos e à saúde, não atendendo os critérios 1 e 2 do princípio 1. Além disso, não atende os critérios do princípio 6, que tratam do consumo de energia (105 °C por 4 horas). Também não atende o princípio 7, que trata do uso de substâncias renováveis e o critério 12 do princípio 10, pois, no processo de degradação a acetona é capaz de gerar substâncias nocivas à saúde e ao ambiente. Estas condições não são ideais para práticas de ensino sustentáveis.

Entretanto, no quadro das oportunidades percebe-se que é possível viabilizar testes com a redução de volume do solvente extrator acetona ou, ainda, testar um solvente que represente menores danos, e que, se possível, seja renovável.

Assim, analisando a estrutura do paracetamol (Fig. 1), pode-se verificar três tipos de interações intermoleculares existentes no composto orgânico: a) interação dipolo permanente, no grupo carbonila da amida (C=O); b) as ligações de hidrogênio no grupo amina (NH) e no grupo hidroxila (OH) do anel aromático; e c) as interações dipolo-induzido no anel aromático (GARRIDO, 2012).

Figura 1 - Fórmula estrutural do paracetamol



Fonte: elaborada pelas autoras

Em função dessas interações intermoleculares, o paracetamol possui uma ampla faixa de solubilidade em diferentes solventes orgânicos. Segundo Granberg e Rasmuson (1999), a solubilidade do paracetamol em propanona (acetona) é de 6,91 g/100 mL; em etanol, 15,04 g/100 mL e em água é de 1,278 g/100 mL. Diante disso, o etanol surge como possível solvente de extração em substituição a acetona, tal qual apontado na MV.

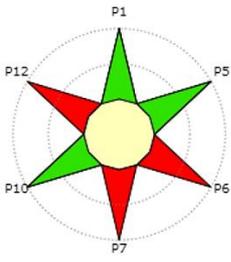
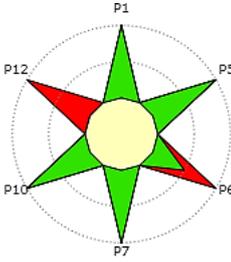
Observa-se ainda, a possibilidade de diminuir o tempo e a temperatura de aquecimento previstos pela Farmacopeia Brasileira, considerando-se a volatilidade de ambos os solventes passíveis de utilização e, por último, a possibilidade de viabilizar extrações com volumes porcionados de solvente, em vez do volume único, com vistas a tornar o processo de extração ainda mais eficiente, por melhor explorar o coeficiente de partição do soluto paracetamol nos solventes empregados. Identificou-se como ameaça, ou seja, como condição incontornável, a necessidade de utilizar solventes inflamáveis, pois qualquer um dos solventes propostos – acetona e etanol – apresentam esse inconveniente.

Diante do exposto, este trabalho viabilizou os testes métricos, por meio da EV, e os testes experimentais de otimização da verdura química da extração do paracetamol mediante a substituição da acetona pelo etanol, incluindo valores reduzidos aos prescritos pela Farmacopeia Brasileira. As demais oportunidades de melhoria da verdura química, entretanto, poderão ser exploradas em trabalhos futuros.

3.1 Testes métricos

No Quadro 6, mostra-se as EV, para fins comparativos, da extração convencional do paracetamol, com acetona (Fig. 2), e a extração com verdura otimizada, empregando o etanol (Fig.3).

Quadro 6 - Estrelas Verdes da extração convencional e otimizada do paracetamol

	
Figura 2 – Estrela Verde da extração convencional do paracetamol de comprimidos proposta pela Farmacopeia Brasileira.	Figura 3 – Estrela Verde da extração otimizada do paracetamol de comprimidos proposta de acordo com os princípios da QV.
IPE: 50,00 %	IPE: 75,00 %
Princípios da QV atingidos: P1, P5 e P10	Princípios da QV atingidos: P1, P5 e P7 P6 (parcial), P10
Princípios da QV não atingidos: P6, P7 e P12	Princípios da QV não atingidos: P12

Fonte: elaborada pelas autoras

As pontas da estrela da Figura 2 (Quadro 6), permitiram identificar quais os princípios cumpridos e não cumpridos no procedimento experimental convencional. Os princípios não cumpridos (P6, P7 e P12) são os objetivos deste estudo, quanto a aplicabilidade das possibilidades de melhorias, como explica Machado (2014).

Importante destacar que, ao comparar os resultados da métrica EV e MV, nota-se que, o princípio P1 é parcialmente atendido na MV, enquanto é integralmente cumprido na EV. Isso se deve ao fato de que na construção da EV, a plataforma online não considera os critérios propostos na MV, mas sim aqueles apresentados no Quadro 3, tornando a análise mais limitada.

Essa limitação é discutida por Machado (2014), quando diz que a métrica MV é muito mais detalhista que a métrica EV, pois possibilita realizar uma análise mais aprofundada do protocolo experimental, apresentando vantagens em relação as demais métricas holísticas de verdura.

O IPE (Índice de preenchimento da Estrela), para o protocolo experimental convencional indica o preenchimento de 50,00 % da área da estrela. Nota-se que os princípios 1, 5 e 10 são totalmente atendidos pelo experimento, isso devido à ausência da geração de resíduos nocivos na sua realização, a não utilização de outros solventes ou auxiliares além dos reagentes iniciais e a biodegradação da acetona, respectivamente.

O princípio 6, que trata da eficiência energética no consumo de energia, entretanto, não é atendido, o que se explica pelo fato de utilizar aquecimento em estufa por algumas horas em uma temperatura acima de 100 °C.

O P7 e P12 que tratam de substâncias renováveis e a prática de uma Química intrinsecamente segura, respectivamente, também não são atendidos, em função do uso de acetona, um solvente volátil, inflamável e não-renovável.

A EV construída para o procedimento experimental que utiliza o etanol como solvente de extração (Fig. 3), indica o cumprimento integral dos princípios 7 e 10. Isso se dá, pelo fato de o etanol ser renovável e ser rapidamente biodegradável de acordo com a FISPQ do reagente. Entretanto, mesmo que se considere a redução da temperatura de secagem na estufa, conforme possibilidades previstas na MV, o princípio 6 não será plenamente atendido.

Todavia, ao viabilizar a substituição da acetona por etanol e prever a redução no tempo de secagem, a métrica EV, realizada *a priori*, mostra que o IPE tem um aumento significativo, passando de 50,00 % no procedimento convencional, para 75,00 % no procedimento otimizado, como mostra a Figura 3. Diante disso, verifica-se que a substituição proposta é favorável à melhoria da verdura do experimento, restando, entretanto, avaliar experimentalmente sua eficiência, como se mostrará na próxima seção.

3.2 Testes experimentais

Após as avaliações apresentadas acima, a extração do paracetamol de comprimidos foi realizada de acordo com as recomendações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira (2010), utilizando como solvente a acetona e, posteriormente, o etanol.

No Quadro 7 são apresentados os rendimentos da extração do princípio ativo do paracetamol comprimidos 500 mg, com 20 mL de acetona e etanol (20, 15, 10 e 5 mL); a temperatura de fusão (T.f) do sólido obtido; os resultados dos testes com FeCl₃ e; sua identificação por UV-Vis à 257 nanômetros.

Quadro 7 - Rendimento e identificação do paracetamol comprimido

	Paracetamol extraído 20 mL acetona	Paracetamol extraído 20 mL de etanol	Paracetamol extraído 15 mL de etanol	Paracetamol extraído 10 mL de etanol	Paracetamol extraído 5 mL de etanol
Rendimento em massa (mg)	412,5	443,8	445,0	443,0	368,5
Rendimento Percentual (%)	82,5	88,8	89,0	88,6	73,7
T.f* (° C) ± DP	167 ± 1 °C	169 ± 1 °C	169 ± 1 °C	170 ± 1 °C	170 ± 1 °C
Teste com cloreto de ferro III	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Doseamento UV- Vis	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Tempo (h) para evaporação do solvente em estufa 105 °C	4,00 h	3,90 h	2,85 h	1,93 h	1,28 h

*Os valores de referência para T.f da Farmacopeia Brasileira (2010), para o fármaco paracetamol é de 168 °C à 172 °C. (DP = desvio padrão).

Fonte: as autoras

Os resultados mostram que ao utilizar 20 mL de acetona extraiu-se 412,5 mg (82,5 %) de paracetamol de um comprimido de 500 mg e ao utilizar 10 mL de etanol obteve-se 443,0 mg de paracetamol (88,6 %), um rendimento melhor com um menor volume de solvente, em função à alta solubilidade do paracetamol em etanol. Além disso, o etanol é considerado um solvente mais verde sob o ponto de vista da QV, pois apresenta menor risco à saúde quando comparado com a acetona, além de ser renovável e biodegradável, como já mencionado.

O uso de volumes menores de solvente extrator, que aquele inicialmente previsto (20 mL), também apresenta potencialidades em relação ao princípio 6, pois permite diminuir o tempo de secagem na estufa, como mostrado no Quadro 7.

Os resultados também apontam possibilidades para a extração do princípio ativo de um comprimido de paracetamol 500 mg com 20 mL e 15 mL de etanol sem diferenças significativas no rendimento em relação a acetona (88,8 %, 89,0 %, respectivamente). Já o resultado para 5 mL de etanol foi de 73,7 %, de paracetamol, ou seja, um valor que se distanciou em quase 10%, em relação ao solvente convencional.

Quanto aos valores de T.f obtidos para o paracetamol extraído, pode-se afirmar que são condizentes com a literatura, que indica a faixa entre 168 °C à 172 °C. Os resultados para o FeCl₃ 1 % foram positivos em todos os testes realizados para paracetamol, apresentando coloração violeta, conforme teste padrão (paracetamol P.A. com alto grau de pureza).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o doseamento é realizado para comprovar a conformidade ou não-conformidade de amostras de paracetamol extraídas de comprimidos com a amostra padrão, puro ou muito próximo ao grau máximo de pureza. Neste estudo, realizou-se os testes de doseamento de paracetamol por UV-vis apenas com os extratos obtidos utilizando etanol como solvente, com vistas a confirmar que a concentração do princípio ativo extraído dos comprimidos apresenta resultados satisfatórios e, assim, indicar seguramente o etanol em substituição a acetona, solvente padrão, empregado convencionalmente para a extração do paracetamol de comprimidos.

Para o doseamento, preparou-se de igual forma soluções padrão com paracetamol de alto grau de pureza e com o paracetamol extraído com etanol. Inicialmente procedeu-se com as diluições indicadas no Quadro 8.

Quadro 8 - Diluições do paracetamol para doseamento

Diluições	
Solução A: 0,15 g de paracetamol diluído em 50 mL de hidróxido de sódio 0,01 mol. L ⁻¹ + H ₂ O (d) q.s.p 200 mL de solução	
Solução B: 10 mL da solução A + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	
Solução B₁: 6 mL de solução B + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	4,5 µg/mL
Solução B₂: 8 mL de solução B + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	6 µg/mL
Solução B₃: 10 mL de solução B + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	7,5 µg/mL

Solução B₄ : 12 mL de solução B + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	9 µg/mL
Solução B₅ : 14 mL de solução B + H ₂ O (d) suf. para 100 mL de solução	10,5 µg/mL

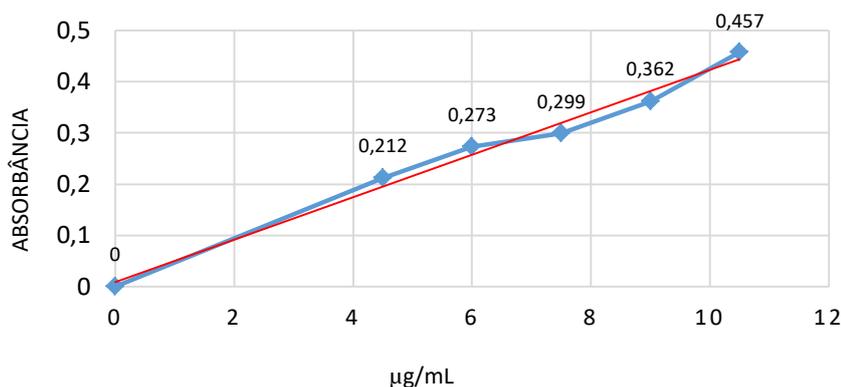
(d) = água destilada

Fonte: Farmacopeia Brasileira, adaptado.

Os testes de doseamento foram realizados em triplicata. A leitura das absorvâncias foi realizada em um comprimento de onda de **257 nm**, que gerou a equação $y = 0,0579x + 0,4943$ com coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,9972. Os resultados levam em consideração os potenciais interferentes na quantificação do princípio ativo e apresentam R^2 de 0,99 do Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, Resolução n° 899, de 29 de maio de 2003 da Anvisa.

Na Figura 4, abaixo, mostra-se a curva analítica gerada no espectro UV para o doseamento do paracetamol padrão.

Figura 4 - Doseamento UV-Vis para extração do paracetamol padrão



Fonte: elaborado pelas autoras

As amostras de paracetamol extraídas com os diferentes volumes de etanol indicaram as seguintes linearidades: **a)** 20 mL, $r^2 = 0,9990$; **b)** 15 mL, $r^2 = 0,9995$; **c)** 10 mL, $r^2 = 0,9998$ e, **d)** 5 mL, $r^2 = 0,9990$. Estes resultados indicam que o método é linear, a um nível de confiança aceitável. Comportamento muito semelhante da curva analítica padrão (Fig. 4), que apresenta $r^2 = 0,9972$. As concentrações em µg/mL das amostras e padrão do paracetamol obtidas nas diluições de 6 mL; 8 mL; 10 mL; 12 mL e 14 mL, são indicadas no Quadro 9.

Quadro 9 - Concentração em µg/mL de paracetamol para as amostras para o padrão

Diluições (mL)	Concentrações (µg/mL) das amostras de paracetamol ± erros de análises				Padrão (µg/mL)
	Paracetamol extraído c/ 5 mL etanol	Paracetamol extraído c/ 10 mL etanol	Paracetamol extraído c/ 15 mL etanol	Paracetamol extraído c/ 20 mL etanol	
6	4,277 ± 4,950 %	4,670 ± 3,786 %	4,463 ± 0,812 %	4,443 ± 1,271 %	4,5
8	5,787 ±	6,015 ± 0,255	6,449 ± 7,497 %	5,849 ± 2,504 %	6

	3,538 %	%			
10	7,422 ± 1,036 %	7,422 ± 1,036 %	7,877 ± 5,033 %	7,567 ± 0,895 %	7,5
12	8,415 ± 6,495 %	8,995 ± 0,057 %	9,264 ± 2,931 %	8,725 ± 3,046 %	9
14	10,919 ± 3,991 %	10,443 ± 0,541 %	10,919 ± 3,991 %	10,795 ± 2,809 %	10,5

Fonte: dados da pesquisa

Com base nos resultados apresentados no Quadro 9, percebe-se que todas as diluições das amostras de paracetamol têm concentrações muito próximas ao padrão, indicado na última coluna do Quadro. Entretanto, as extrações com o volume de 10 mL, apresentaram o menor percentual de erro nas análises realizadas e os melhores rendimentos. Isso quer dizer que, por apresentar menores valores de desvio padrão relativo não há significativa dispersão dos valores, e por isso, torna-o mais confiável.

O Quadro 10 trata das métricas energéticas calculadas para a extração do paracetamol, métricas industriais, que de acordo com Pires, Ribeiro e Machado (2018) podem ser tranquilamente aplicadas em práticas experimentais com síntese e que neste trabalho foram empregadas em um experimento sem síntese, por possibilitarem explorar aspectos relevantes da Química Verde no ensino.

As métricas energéticas calculadas, referem-se ao gasto de energia para a evaporação do etanol, em que os valores atribuídos estão relacionados ao tempo da utilização da estufa à 105 °C. O objetivo da utilização das métricas de energia TI, EI e Th (Quadro 10) foi avaliar-se de que forma a substituição do solvente e a redução de volumes interferiram no gasto energético.

Quadro 10 - Métricas energéticas – evaporação do etanol em estufa à 105 °C para obtenção do paracetamol

Acetona (mL)	*(T) °C	(ΔE) KWh	(Th) g h ⁻¹	(TI) h g ⁻¹	(EI) Wh g ⁻¹	Tempo de aquecimento (h)	Rendimento em massa (mg)
20	105	3,000	0,103	9,697	7,273	4,00	412,5
Etanol (mL)	*(T) °C	(ΔE) KWh	(Th) g h ⁻¹	(TI) h g ⁻¹	(EI) Wh g ⁻¹	Tempo de aquecimento (h)	Rendimento em massa (mg)
20	105	2,925	0,114	8,788	6,603	3,90	443,8
15	105	2,137	0,156	6,404	4,802	2,85	445,0
10	105	1,447	0,229	4,357	3,266	1,93	443,0
5	105	0,960	0,288	3,473	2,605	1,28	368,5

*(T) Temperatura de aquecimento

Fonte: dados da pesquisa

A redução do volume do solvente etanol interferiu nos resultados experimentais relacionados a Variação de Energia (ΔE) despendida no processo, sendo que na extração realizada com 10 mL houve um gasto de 1,447 KWh e na

extração realizada com 5 mL um gasto de 0,960 kWh, valores consideravelmente menores que o gasto energético com 20 mL de acetona (3,000 kWh). Isso se deveu ao menor tempo necessário para a secagem do solvente.

Da mesma forma, nota-se que as extrações com 20; 15; 10 e 5 mL de etanol apresentaram comportamento decrescente em Intensidade de Energia (EI), Intensidade de Tempo (TI), apresentadas no Quadro 10. Isso também se deve a diminuição de tempo de aquecimento necessário e a redução de volume de solvente utilizado. As métricas (EI) e (TI), mostraram-se ainda, viáveis para avaliar condições experimentais capazes de proporcionar resultados satisfatórios com menor gasto energético, como foi o caso da extração com 10 mL de etanol.

Os resultados para *Throughput* apresentaram comportamento inverso, aumentando com a diminuição do volume e da redução do tempo de secagem, já que se trata de uma métrica energética que leva em consideração a velocidade de obtenção de um produto em um respectivo tempo. Como vimos nos Quadros 7 e 9, todas as extrações forneceram um bom rendimento de paracetamol. Contudo, os melhores valores para *Throughput*, métrica que representa a “velocidade” de produção, foi registrada nos volumes menores (consideravelmente em 5 mL), com Th de $0,288 \text{ g h}^{-1}$, seguido do volume de 10 mL com Th de $0,229 \text{ g h}^{-1}$.

Estes resultados apontam que a extração do paracetamol pode ser realizada com pequenos volumes de etanol obtendo bom rendimento, melhorando aspectos do P6 da Química Verde, que visa eficiência energética, sem comprometer o objetivo pedagógico do experimento.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vale lembrar que diante da problemática apresentada no decorrer deste trabalho, ainda convivemos com o descaso quanto à geração e o tratamento de resíduos químico-farmacêuticos em todo o mundo. Consequências danosas a natureza e na saúde do homem, fizeram com que surgissem planos de gerenciamentos de resíduos e práticas positivas voltadas a sustentabilidade; à população; à indústria e instituições de ensino. Desta forma, vários projetos visando à otimização e processos industriais e/ou laboratoriais vêm sendo propostos (GIL, 2007).

Para tanto, mesmo que ainda pouco difundida, a QV vem gradativamente sendo introduzida nas instituições de ensino no país, notadamente em áreas que apresentam maiores contribuições para a obtenção de novos produtos, como Química, Farmácia, Engenharias, entre outros (ZANDONAI, 2014), a fim de contribuir para a formação desses profissionais sob uma nova perspectiva.

Desta forma, o presente artigo pretendeu trazer uma contribuição para a inserção da QV nos cursos superiores de Química, Farmácia e área afins, ao propor a análise e a otimização da vedura química de um experimento passível de ser realizado em aulas de Química Orgânica e Química Farmacêutica nas instituições de ensino superior.

A métrica MV permitiu avaliar os pontos fracos do procedimento de extração do paracetamol de comprimidos utilizando a acetona, ao mesmo tempo em que permitiu vislumbrar a oportunidade de empregar o etanol em sua

substituição, diante dos dados de solubilidade do paracetamol em etanol e das vantagens deste, quanto à renovabilidade e degradabilidade.

A EV, por sua vez, também aplicada *a priori*, possibilitou visualizar e quantificar, por meio do IPE, os ganhos de verdura que seriam possíveis ao substituir a acetona pelo etanol, encorajando assim a execução de testes experimentais que pudessem corroborar ou refutar a escolha pela substituição.

Assim, foi possível evidenciar a relevância da utilização das métricas holísticas (MV e EV) por permitirem avaliar *a priori* o impacto das atividades experimentais e tornarem possível a implementação de modificações capazes de atenuar riscos e danos, alçando assim, maior verdura nos processos.

Os dados experimentais, obtidos para o solvente convencional (acetona) e o solvente mais verde (etanol), utilizado em volumes iguais ou menores que o prescrito no protocolo padrão da Farmacopeia Brasileira, confirmaram que o uso do etanol é viável para a realização da extração do paracetamol com vistas a sua quantificação em comprimidos comerciais.

Os melhores resultados foram obtidos ao empregar 10 mL de solvente extrator etanol. Isso implicou no melhor cumprimento dos princípios da QV, com destaque para o princípio 1, uma vez que o etanol representa menor risco a saúde que a acetona; o princípio 6, haja visto que, conforme indicaram as métricas energéticas, gastou-se menor energia para a secagem do produto final ao utilizar menores volumes de solvente; e o princípio 7, correspondente à renovabilidade do solvente.

Por fim, o trabalho tornou possível propor um procedimento experimental confiável e mais verde que o recomendado pela Farmacopeia brasileira (2010) para a extração do paracetamol de comprimidos, o qual poderá a vir ser viabilizado em laboratórios de ensino de forma simples e segura e colaborar para a formação dos profissionais envolvidos.

Acrescentamos a isso, a sugestão de explorar, juntamente com os alunos, o conceito e os princípios da QV, aplicar problemas teórico-práticos que envolvem o melhoramento da verdura química dos processos e estimular análises de verdura de experimentos didáticos e de pesquisa, a fim de viabilizar ferramentas e estimular os futuros profissionais à reflexão do seu papel diante dos desafios da sustentabilidade.

PARACETAMOL EXTRACTION TABLETS: A GREEN TECHNIQUE FOR TEACHING OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

ABSTRACT

This work presents the evaluation of the chemical vegetable for the extraction of the active ingredient of paracetamol 500 mg tablets, with optimization of the process through the holistic metrics of Green Chemistry. The previous analysis, indicated as a possibility the substitution of acetone, conventionally used in this type of extraction, by ethanol. Yield calculations, identification tests, UV-Vis assay and energetic metrics were performed to verify the effectiveness of the results a priori glimpsed. The extraction with ethanol was effective, according to principles 5, 6, 7 and 10 of Green Chemistry, resulting in: solvent reduction and waste reduction, energy gain, and use of renewable and biodegradable solvent. Finally, this study allowed to relate the principles of Green Chemistry with teaching, contributing to a more conscious practice and possible to be implemented in areas such as Pharmaceutical Chemistry, contributing to the training of these professionals from a new perspective.

Keywords: Green Chemistry. Chemistry Pharmaceutical. Paracetamol.

AGRADECIMENTOS

Instituto Federal do Paraná, Campus Palmas.

REFERÊNCIAS

ANASTAS, P.T.; WARNER, J.C. Green Chemistry: theory and Practice. **New York: Oxford University Press**, 1998.

ANICETO, C; FATIBELLO-FILHO, O. Flow injection spectrophotometric determination of paracetamol (acetaminophen) in pharmaceutical formulations. **Química Nova**. São Paulo, v.25, n.3, maio, 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01004042200200030010&lng=pt&nrm=iso] Acesso em: 10 mar. 2018.

BRASIL. **Política Nacional de Resíduos Sólidos**. Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010.

CARRON, W. **Física Eletrodinâmica**, 2016. Disponível em: http://www.cursoexpoente.com.br/wpcontent/uploads/2016/06/Eletrodin%C3%A2mica.pdf. Acesso em: jun. 2018.

CARVALHO et al., Green chemistry: the evolution of a concept. **Química Nova**. São Paulo. v.37, n.7, 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422014000700024]. Acesso em: 15 mar. 2018.

COSTA, D. A; RIBEIRO, G. T. C & MACHADO, A. A. S. C. M. Uma Métrica Gráfica para Avaliação Holística da Verdura de Reações Laboratoriais – “Estrela Verde”, **Química Nova**. São Paulo, v.33, n.3, pg.759-764, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422010000300050&script=sci_abstract. Acesso em: 10 nov. 2018.

DUARTE, R. C. C; RIBEIRO, G. T. C & MACHADO, A. A. S. C. Avaliação da Verdura de Atividades Laboratoriais d síntese Química o Ensino superior em Portugal. **Química Nova**. São Paulo. n.138, pg.35-46, 2015.

FALQUETO, E; KLIGERMAN, C & ASSUMPÇÃO, R.F. How to do the correct discard of medicine residues? Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, **Fundação Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: [https://www.scielosp.org/article/csc/2010.v15suppl2/3283-3293/]. Acesso em: 10 jul. 2018.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ª ed. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. p. 1190-1192, 2010.

FERREIRA, A. F. P. V. Desenvolvimento Farmacêutico e Validação do Método analítico de uma suspensão contendo Paracetamol. **Universidade de Coimbra: mestrado em Química**. Set, 2010.

GARRIDO, R. M. Extração e quantificação de Paracetamol em fármacos. Assis, 2012. Disponível em:
<https://cepein.femanet.com.br/BDigital/arqTccs/0911290928.pdf> . Acesso em: 22 jul. 2018.

GASPAR, A. **Compreendendo a Física. Eletromagnetismo e Física Moderna. 3.** Editora ática. Segunda Edição, 2017.

GIL, E. S et al., Aspectos técnicos e legais do gerenciamento de resíduos químico-farmacêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Goiás, v. 43, n. 1, jan/mar, 2007. Disponível em: [<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n1/02.pdf>] Acesso em: 22 ago. 2018.

GRANBERG, R. A; RASMUSON, K. C. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents. **Journal Chemistry Eng.** v.44, n.6, pg. 1391-1395, 1999. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jc990124v>. Acesso em: 02 set. 2018.

LENARDÃO, E. J.; et al. GREEN CHEMISTRY – Os 12 Princípios da Química Verde e sua Inserção nas Atividades de Ensino e pesquisa. **Química Nova**. São Paulo, v.26, n.1, p123 -129, 2003.

MACHADO, A. A. S.C. Dos primeiros aos segundos doze princípios da Química Verde. **Química Nova**. São Paulo. v. 35, n. 6, pg. 1250-1259, 2012. Disponível em: [<http://www.scielo.br/pdf/qn/v35n6/a34v35n6.pdf>]. Acesso em: 22 mar. 2018.

MACHADO, A. A. S.C. **Introdução às Métricas da Química Verde: uma visão sistêmica**. Florianópolis: UFSC, 2014.

MOREIRA, A. M.; AIRES, J. A.; LORENZETTI, L. Abordagem CTS e o conceito Química Verde: possíveis contribuições para o ensino de Química. v. 2, n. 2, p. 193-210, Curitiba – Jul/Set. 2017.

MUNOZ-GARCIA, A; ANDRADE, R. J. Paracetamol e fígado. **Rev. esp. enferm. Cavar**, Madrid, v. 103, n. 5, maio, 2011. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082011000500010&nrm=iso&tIng=pt]. Acesso em: 05 set. 2018.

PAVIA, D.L; LAPMAN, G.M; KRIZ, G. Z. **Química orgânica experimental**. Porto Alegre. Bookmam. Segunda edição. 59-67, 2009.

PLENS, A. C. O; MONARO, D. L. G & ALVES, M. R. P. A. Green chemistry allied to business strategy. **Revista do Centro do Ciências Naturais e Exatas – UFSM**. Santa Maria. v. 18, n. 2, Maio/ago, pg.652-661, 2014.

PIRES, T. C. M. RIBEIRO, M.G. T. C & MACHADO, A. A. S. C. Extração do R-(+)-limoneno a partir das cascas de laranja: avaliação e otimização da verduca dos processos de extração tradicionais. Portugal. **Química Nova**. v.41, n.3, pg.355-365, 2018.

RIBEIRO, M. G. T. C; MACHADO, A. A. S.C. New holistic metrics for assessing greenness of chemical reactions in the laboratory. **Química Nova**. São Paulo, v.35, n.9, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422012000900031]. Acesso em: 12 out. 2018.

SANDRI, M. C. M; SANTIN FILHO. Análise da Verdura Química de Experimentos Propostos para o Ensino Médio. **Actio: Docência em Ciências**. Curitiba. v. 2, n. 2, p. 97-118, Jul/Set. 2017.

SANTOS, C. C. O; MORAES, M. O. Hepatotoxicidade por paracetamol. **Universidade de Pindamonhangaba**. São Paulo, 2014. Disponível em: [<http://www.bibliotecadigital.funvicpinda.org.br:8080/jspui/bitstream/123456789/265/1/SantosMoraes.pdf>]. Acesso em: 07 out. 2018.

SHELDON, R. A. ARENDS, I. W. C. E & HANEFELD, U. **Introduction: Green Chemistry and Catalysis**. Abril, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527611003.ch1>. Acesso em: 05 nov. 2018.

WANMMACHER, L. Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados, v. 08, 2010. **Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Brasil**, 2010.

ZANDONAI et al., | Química Verde e Formação de Profissionais do Campo da Química: Relato de uma Experiência Didática para Além do Laboratório de Ensino. **Revista Virtual de Química**. São Carlos, Brasil, v.6, n.1, jan/fev, pg. 73-74, 2014. Disponível em: [[file:///C:/Users/julia/Downloads/432-3486-4-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/julia/Downloads/432-3486-4-PB%20(1).pdf)]. Acesso em 16 out. 2018.

Recebido: 21 nov. 2018.

Aprovado: 04 abr. 2019.

DOI: 10.3895/rbect.v13n1.9091

Como citar: BOLZAN, J. A.; GOMES, S. I. A. A.; SANDRI, M. C. M. Extração do paracetamol comprimidos: uma técnica verde para o ensino de química farmacêutica. **Revista Brasileira de Ensino de Ciência e Tecnologia**, Ponta Grossa, v.13, n. 1, p. 216-239, jan./abr. 2020. Disponível em: <<https://periodicos.utfpr.edu.br/rbect>>. Acesso em: XXX.

Correspondência: Juliana Aparecida Bolzan - juliana-bolzan@hotmail.com

Direito autoral: Este artigo está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.

