



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

“Avaliação Termoanalítica e Cinética de Medicamentos Antiretrovirais (Estavudina, Lamivudina, Zidovudina) e síntese de novos produtos derivados dos antiretrovirais”

Marcos Antonio Feitosa de Souza

João Pessoa – PB

Abril – 2008



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

“Avaliação Termoanalítica e Cinética de Medicamentos Antiretrovirais (Estavudina, Lamivudina, Zidovudina) e síntese de novos produtos derivados dos antiretrovirais”

Marcos Antonio Feitosa de Souza

Tese apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Química (Orgânica).

Orientadores: **Prof. Dr. Antonio Gouveia de Souza**

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

*Bolsista: CAPES

João Pessoa – PB

Abril – 2008

*Dedico esta tese a minha mãe:
In memoriam (Telma Lúcia),
Ao meu filho Pedro Ivo, minha irmã Ana Valeria,
toda minha família e todos os meus amigos
por terem me apoiado em todos os instantes.*

Agradecimentos

- ✦ A Deus e a Nossa Senhora, por terem concedido a graça de poder realizar mais um trabalho acadêmico na minha vida;
- ✦ Aos meus pais e familiares, por me darem forças, conselhos e todo o apoio possível;
- ✦ Aos meus orientadores, Dr. Antônio Gouveia de Souza e Dr. Bruno Freitas Lira, pelo profissionalismo, orientações, amizade, além de tornarem possível a realização deste trabalho;
- ✦ Às professoras Dra. Iêda M^a. Garcia dos Santos, Dra. Marta Maria da Conceição e a Dra. Marta Célia D. Silva, pelo apoio, ensinamento, sugestões contidas neste trabalho e amizade;
- ✦ Aos professores Dr^a. Crislene Rodrigues da Silva Morais, Dra. M^a da Conceição Barreto (Tia Conça), Dr. Regis Botelho, pela amizade, apoio e esclarecimentos de dúvidas;
- ✦ À turma maravilhosa da qual fiz parte, com muita honra, do ciclo de amizade: Roberlúcia, Soraya Alves, Geuza, Daniele Jaguaribe, Ivanete e Fabiana, pela amizade, cumplicidade e orientações de vida em todos os momentos;
- ✦ À galera animada do LaCoM, a qual faz do laboratório uma grande família, de modo que, nestes 4 anos de tese, convivi com pessoas maravilhosas como: Raul, Soraia (Mama), Camila, Daniele, Márcia, Mary, Carol, Sayonara (Espeto), Jailson, Amanda, Carlos Emmerson, José Carlos, Herbert, Luiza, Aline, Fagner, Renata, Nataly, Marileide, Evaneide, Christiano, Júlio, André, Kassandra, Glauco, Adriana etc. pelo companheirismo e amizade;
- ✦ Aos técnicos Lúcia e Rogério pela seriedade, competência e apoio em realizar as análises de TG e IR, respectivamente. E ao técnico Vicente da Central Analítica, em realizar às análises de RMN¹H e C¹³. E aqueles que contribuíram na realização das demais análises contidas neste estudo;
- ✦ Ao amigo Marcos Pequeno (Secretário) e Gloria (secretária) pela amizade e ajuda prestada;
- ✦ À CAPES, pelo financiamento concedido neste estudo;
- ✦ E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Título: *Avaliação Termoanalítica e Cinética de Medicamentos Antiretrovirais (Estavudina, Lamivudina, Zidovudina) e síntese de novos produtos derivados dos Antiretrovirais.*

Autor: Marcos Antonio Feitosa de Souza

Orientadores: Prof. Dr. Antônio Gouveia de Souza

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

Resumo

Neste trabalho, os princípios ativos da Estavudina, Lamivudina e Zidovudina com atividade biológica antiretroviral, usadas nos medicamentos para o tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, foram estudados por meio da análise térmica. A decomposição térmica foi avaliada, objetivando conhecer a estabilidade térmica dessas substâncias, suas interações com os excipientes, propor o mecanismo e obter os parâmetros cinéticos do processo, tais como energia de ativação e fator pré-exponencial, em diferentes atmosferas, para efeito de comparação. Os princípios ativos comprovaram uma maior estabilidade em atmosfera de Nitrogênio do que em Ar Sintético. Na maioria dos princípios ativos, os melhores mecanismos, segundo Coats–Redfern, no modo não–isotérmico, o que melhor se adequaram aos cálculos cinéticos foram F1 e F3, enquanto para isotérmica foi o Am4. Na análise por Calorimetria Exploratória Diferencial utilizou-se uma mistura física 1:1 m/m dos princípios ativos com os excipientes para verificação da interação entre eles. Na proporção utilizada, em alguns casos, a interação foi intensa e sugeriu-se mudança de excipiente. Na Calorimetria Exploratória Diferencial por Pressão, observou-se a temperatura de oxidação de cada princípio ativo, e na Calorimetria Exploratória Diferencial por Temperatura Modulada, foram observadas as mudanças reversíveis e irreversíveis. Estas técnicas complementares foram utilizadas para obter informações de algumas características físico-químicas que são desconhecidas no processo de industrialização. Na segunda fase do trabalho foram realizadas sínteses de novos princípios ativos, tendo a molécula Isocianato adicionada em suas estruturas. Os novos compostos foram caracterizados através da Ressonância Magnética Nuclear, do Infravermelho e dos Pontos de Fusão, com perspectiva de um novo produto, não só aplicados no coquetel para o tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana, mas também para outra atividade biológica, como anticancerígena.

Palavras-Chave: Termogravimetria, Antiretrovirais, Parâmetros cinéticos.

Title: *Thermal analytical and kinetic evaluation of antiretroviral medicine (Stavudine, Lamivudine, Zidovudine) and synthesis of new products derived from the antiretroviral.*

Author: Marcos Antonio Feitosa de Souza

Supervisors: Prof. Dr. Antônio Gouveia de Souza

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

Abstract

In this work, the active principles Stavudine, Lamivudine and Zidovudine, which display antiretroviral biological activity and are used in drugs for the treatment of AIDS, were studied by thermal analysis. The thermal behavior of these compounds was evaluated, aiming at knowing the thermal stability of these substances, their interaction with analytical techniques, applying the non-isothermal and isothermal modes. By means of thermal analysis, the thermal decomposition was studied, aiming at evaluating their thermal stability, their interactions with excipients. The work also aims at obtaining the mechanism and the kinetic parameters of the process, such as activation energy and pre-exponential factor, at different atmospheres, for comparison. The active principles presented a higher stability in an inert atmosphere (N₂) than in synthetic air. In the majority of the active principles, the best mechanisms according to the kinetic calculations of the Coats – Redfern method, using a non-isothermal mode, was considered to be F1 and F3, whereas for the isothermal mode it was the Am4. For the tests using differential scanning calorimetry, a 1:1 m/m physical mixture of the active principles with the excipients was used, aiming at evaluating the interactions between them. In such proportions, in some cases, the interaction was intense and a change of excipients was suggested. By means of the pressurized differential scanning calorimetry, it was determined the oxidation temperature of each active principle and by temperature modulated differential scanning calorimetry the reversible and irreversible changes were observed. These complementary techniques were employed to obtain information on some physicochemical characteristics information of the samples, which are unknown in the industrial process. In the second phase of this work, the synthesis of new active principles was carried out, with the addition of isocyanate to the active principles. The modified drugs were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) and Fourier-transformed infrared spectroscopy, besides the melting point determination. The results obtained suggest the perspective of a new product, with application not only in cocktails for Human Immunodeficiency Virus treatments but also for another biological activities.

Keywords: Thermogravimetry, Antiretroviral, Kinetic parameters.

Publicações Decorrente do Trabalho

Souza, M. A. F.; Conceição, Marta M. ; Silva, M. C. D.; Soledade, L. E. B. ; and Souza A. G., **THERMAL AND KINETIC STUDY OF STATINS – Simvastatin and Lovastatin** , Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 87 (2007) 3, 859–863.

Sumário

LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XIV
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
1.1 INTRODUÇÃO	17
1.2 OBJETIVOS	17
Objetivo Geral	17
Objetivos Específicos	17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS	21
2.2 ANÁLISE TÉRMICA	26
2.2.1 Reações de Decomposição Térmica	28
2.2.2 Equações Cinéticas para Decomposição Térmica de Sólidos	30
2.2.3 Estudo Cinético das Reações de Decomposição Térmica de Sólidos por Termogravimetria	34
2.2.4 Tratamento Matemático das Equações Cinéticas Não-Isotérmicas	38
2.2.5 Determinação do Modelo Cinético	45
2.2.6 Efeito da Compensação Cinética	46
2.2.7 Comparação entre os Métodos Não-isotérmico e Isotérmico	48
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	52
3.1 SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS	52
3.2 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DOS PÓS	52
3.2.1 Termogravimetria	52
3.2.1.1 Termogravimetria Não – Isotérmica	53
3.2.1.2 Termogravimetria Isotérmica	53
3.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	53
3.2.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada (MDSC)	54
3.2.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial por Pressão (PDSC)	54
3.3 CINÉTICA QUÍMICA POR TERMOGRAVIMETRIA	54
3.3.1 Determinação dos Parâmetros Cinéticos Não – isotérmicos	54
3.3.2 Determinação dos Parâmetros Cinéticos Isotérmicos	55
3.4 SÍNTESE DE NOVOS PRODUTOS ATRAVÉS DOS PRINCÍPIOS ATIVOS COMO UMA PERSPECTIVA PARA NOVOS COMPOSTOS COM POSSÍVEIS ATIVIDADES BIOLÓGICAS.	55

3.4.1 Material	55
3.4.2 Preparação de E ₁	56
3.4.3 Preparação de L ₁	56
3.4.4 Preparação de Z ₁	57
3.5 PONTO DE FUSÃO	57
3.6 ESPECTRO VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO MÉDIA DO INFRAVERMELHO.....	57
3.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	58
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PÓS.....	60
4.1.1 Comportamento térmico pelo método Não-Isotérmico dos pós em atmosfera N ₂	60
4.1.2 – Comportamento térmico pelo método Não – Isotérmico dos pós em atmosfera Ar Sintético	68
4.2 AVALIAÇÃO DAS CURVAS DSC EM ATMOSFERA DE N ₂	70
4.2.1 Avaliação por DSC das Misturas (Excipientes e Princípio Ativo)	73
4.2.2 Avaliação da Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada dos princípios Ativos dos Antiretrovirais	75
4.2.3 Calorimetria Exploratória diferencial por Pressão (PDSC)	77
4.3 CINÉTICA.....	80
4.3.1 Cinética Não-isotérmicas em N ₂	80
4.3.2 Cinética Não-isotermicas em Ar – Sintético.....	81
4.3.3 Efeito da compensação cinética para sistema não-isotérmico	82
4.3.4 Estudo do Método Isotérmico	84
4.4 MECANISMO DE REAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS DERIVADOS DOS PRINCÍPIOS ATIVOS.	87
4.4.1 Mecanismo de reação para derivados da Estavudina	87
4.5 PONTO DE FUSÃO	89
4.6 ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHO	90
4.7 CARACTERIZAÇÕES ATRAVÉS DO RMN DE ¹ H E ¹³ C DOS PRINCÍPIOS ATIVOS E NOVOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	93
5. CONCLUSÃO	102
5.1 CONCLUSÃO	103
5.2 PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTURO	104
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

Lista de Figuras

Figura 2. 1 Estrutura do princípio ativo da Estavudina.....	23
Figura 2. 2 Estrutura do princípio ativo da Lamivudina.....	24
Figura 2. 3 Estrutura do princípio ativo da Zidovudina.....	24
Figura 3.1 Síntese dos produtos derivados dos princípios ativos.....	55
Figura 3. 2 Esquema da síntese da E ₁	56
Figura 3. 3 Esquema da síntese da L ₁	56
Figura 3. 4 Esquema da síntese da Z ₁	57
Figura 4. 1 Curvas TG/DTG do princípio ativo da Estavudina em razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ e nas razões de aquecimento 10, 15 e 20 °C min ⁻¹	61
Figura 4. 2 Curva TG/DTG do princípio ativo da Lamivudina em razão de.....	62
Figura 4. 3 Curva TG/DTG do princípio ativo da Zidovudina na razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ em atmosfera de N ₂ e nas tres razões de aquecimento.....	63
Figura 4. 4 Curvas TG dos excipientes Amido de milho (a) e Celulose Microcristalino (b) e Lactose anidro (c) em razão de 10 °C.min ⁻¹ sob atmosfera de N ₂	65
Figura 4. 5 Curvas TG dos medicamentos comerciais dos antiretrovirais (a) Lamivudina e (b) Zidovudina (b) em razão de 10 °C.min ⁻¹ sob atmosfera de N ₂	66
Figura 4. 6 Curvas TG/DTG do princípio ativo da Estavudina em razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ e nas razões de aquecimento 10 15 e 20 °C.min ⁻¹	68
Figura 4. 7 Curvas TG/DTg do princípio ativo da Zidovudina em razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹ e nas razões de aquecimento 10, 15 e 20 °C.min ⁻¹ ...	69
Figura 4. 8 Curvas DSC do princípio ativo da Estavudina (a), Lamivudina (b).....	71
Figura 4. 9 Curvas DSC dos excipientes dos antiretrovirais: amido de milho (a), Celulose microcristalino (b) e Lactose Anidra (c).....	73
Figura 4. 10 Curvas DSC do princípio ativo da Estavudina, Celulose Microcristalina (a), Lactose (b) e Misturas físicas (1:1 m/m).....	74
Figura 4. 11 Curvas DSC do princípio ativo da Lamivudina, Amido de milho (a), celulosa Microcristalino (b), e misturas físicas (1:1 m/m).....	74
Figura 4. 12 Curvas DSC do princípio ativo do Zidovudina, Amido de milho (a), Celulose Microcristalino (b) e Mistura física (1:1m/m).....	75
Figura 4. 13 Curvas MDSC do princípio ativo da Estavudina.....	76
Figura 4. 14 Curvas MDSC do princípio ativo da Lamivudina.....	76
Figura 4. 15 Curvas MDSC do princípio ativo da Zidovudina.....	77

Figura 4. 16 Curvas do PDSC no modo dinâmico do princípio ativo da Estavudina(a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).....	78
Figura 4. 17 Curvas do PDSC no modo Isotérmico do princípio ativo da Estavudina (a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).....	79
Figura 4. 18 Gráfico do efeito da compensação cinética em N ₂ (a) e Ar sintético (b) para Estavudina.	82
Figura 4. 19 Gráfico do efeito da compensação cinética em N ₂ da Lamivudina.....	82
Figura 4. 20 Gráfico do efeito da compensação cinética em N ₂ (a) e Ar sintético (b) para Zidovudina.....	83
Figura 4. 21 Isotermas dos princípios ativos da Estavudina (a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).....	85
Figura 4. 22 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto a partir da Estavudina.....	87
Figura 4. 23 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto derivado a partir da Lamivudina.....	88
Figura 4. 24 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto derivado a partir da Zidovudina.....	89
Figura 4. 25 Estrutura numerada do princípio ativo da Estavudina (a) e do E ₁ (b)....	94
Figura 4. 26 Estrutura numerada do princípio ativo da Lamivudina (a) e da L ₁ (b). ..	96
Figura 4. 27 Estrutura numerada do princípio ativo da Zidovudina (a) e do Z ₁ (b)....	98
Figura A. 1 Espectro de infravermelho de Estavudina em KBr.....	120
Figura A. 2 Espectro de infravermelho de E ₁ em KBr.	120
Figura A. 3 Espectro de infravermelho de Lamivudina em KBr.....	121
Figura A. 4 Espectro de infravermelho de L ₁ em KBr.....	121
Figura A. 5 Espectro de infravermelho do Zidovudina em KBr.....	122
Figura A. 6 Espectro de infravermelho do Z ₁ em KBr.....	122
Figura B. 1 Espectro de RMN ¹ H de Estavudina (DMSO-d ₆ , 200 MHz).	124
Figura B. 2 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Estavudina.....	124
Figura B. 3 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Estavudina.....	125
Figura B. 4 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de Estavudina (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	125
Figura B. 5 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Estavudina.....	126
Figura B. 6 Espectro de RMN ¹ H da E ₁ (DMSO-d ₆ , 200 MHz).	126
Figura B. 7 Expansão do espectro de RMN ¹ H de E ₁	127
Figura B. 8 Expansão do espectro de RMN ¹ H de E ₁ (DMSO-d ₆ , 200 MHz) na região de δ 8.5 – 11.5 ppm.....	127

Figura B. 9 Expansão do espectro de RMN ¹ H de E ₁	128
Figura B. 10 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de E ₁ (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	128
Figura B. 11 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de E ₁	129
Figura B. 12 Espectro de RMN ¹ H de Lamivudina (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	129
Figura B. 13 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Lamivudina (DMSO-d ₆ , 200 MHz) na região de δ 5.0 – 8.2 ppm.....	130
Figura B. 14 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Lamivudina (DMSO-d ₆ , 200 MHz) na região de δ 2.6 – 5.5 ppm.....	131
Figura B. 15 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de Lamivudina (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	131
Figura B. 16 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Lamivudina	131
Figura B. 17 Espectro de RMN ¹ H de L ₁ (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	132
Figura B. 18 Expansão do espectro de RMN ¹ H de L ₁	132
Figura B. 19 Expansão do espectro de RMN ¹ H de L ₁	133
Figura B. 20 Expansão do espectro de RMN ¹ H de L ₁	133
Figura B. 21 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de L ₁ (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	134
Figura B. 22 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de L ₁	134
Figura B. 23 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de L ₁	135
Figura B. 24 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de L ₁	135
Figura B. 25 Espectro de RMN ¹ H de Zidovudina (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	136
Figura B. 26 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Zidovudina.....	136
Figura B. 27 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Zidovudina.....	137
Figura B. 28 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Zidovudina.....	137
Figura B. 29 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de Zidovudina (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	138
Figura B. 30 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Zidovudina	138
Figura B. 31 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Zidovudina	139
Figura B. 32 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Zidovudina	139
Figura B. 33 Espectro de RMN ¹ H de Z ₁ (DMSO-d ₆ , 200 MHz).	140
Figura B. 34 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Z ₁	140
Figura B. 35 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Z ₁	141
Figura B. 36 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Z ₁	141
Figura B. 37 Expansão do espectro de RMN ¹ H de Z ₁	142
Figura B. 38 Espectro de HMN ¹³ C (APT) de Z ₁ (DMSO-d ₆ , 50 MHz).....	142
Figura B. 39 Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de Z ₁	143

Lista de Tabelas

Tabela 2. 1 Métodos de desenvolvimento de técnicas farmacêuticas combinados com aplicações de técnicas de análise térmica.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 2. 2 Equações cinéticas para a decomposição térmica de sólidos.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 3. 1 Produtos fornecidos pelo LAFEPE e reagentes do laboratório.	Erro! Indicador não definido.2
Tabela 4. 1 Resultados de TG/DTG para Estavudina em atmosfera de N ₂ na razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	61
Tabela 4. 2 Resultados de TG/DTG para Lamivudina em atmosfera de N ₂ em razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	62
Tabela 4. 3 Resultados de TG/DTG para Zidovudina em atmosfera de N ₂ em razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹	63
Tabela 4. 4 Resultados de TG/DTG para dos excipientes dos anti-retrovirais em razão de 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de N ₂	65
Tabela 4. 5 Resultados de TG/DTG dos Medicamentos comerciais dos antiretrovirais em razão de 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de N ₂	67
Tabela 4. 6 Resultados de TG/DTG para Estavudina em atmosfera de ar sintético em razões de 10 °C min ⁻¹	69
Tabela 4. 7 Resultados de TG/DTG para Zidovudina em atmosfera de Ar Sintético em razão de 10 °C min ⁻¹	70
Tabela 4. 8 Mecanismo de decomposição de acordo com COATS-REDFERN para os princípios ativos dos Antiretrovirais, para 1ª etapa de decomposição.....	80
Tabela 4. 9 Parâmetros cinéticos em atmosfera de Ar sintético e N ₂ para Antiretrovirais.	81
Tabela 4. 10 Valores da constante de velocidade (k), do coeficiente de correlação linear (r) e do desvio padrão (s) obtidos a partir da equação $g(\alpha) = kt + k_0$ para os princípios ativos dos antiretrovirais.	83
Tabela 4. 11 Valores dos pontos de fusões dos princípios ativos.....	86
Tabela 4. 12 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm ⁻¹) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Estavudina e E ₁	89
Tabela 4. 13 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm ⁻¹) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Lamivudina e L ₁	90

Tabela 4. 14 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm^{-1}) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Zidovudina e Z ₁	91
Tabela 4. 15 Deslocamentos químicos (em ppm) ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50 MHz) em (DMSO – d ₆) do princípio ativo Estavudina e E ₁	92
Tabela 4. 16 Deslocamento químico ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50 MHz) em (DMSO – d ₆) do princípio ativo Lamivudina e L ₁	94
Tabela 4. 18 Deslocamento químico de ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50 MHz) em (DMSO – d ₆) do princípio ativo Zidovudina e Z ₁	96

Lista de Siglas e Abreviaturas

- δ – Deslocamento químico em partes por milhão;
- ν – frequência (s⁻¹);
- A3 – Mecanismo de nucleação caótica (n = 3);
- A4 – Mecanismo de nucleação caótica (n = 4);
- s – singleto;
- dd – duplo duplete;
- t – tripleto;
- m – multiplete;
- DMSO – dimetilsulfóxido;
- RMN¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono;
- RMN¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio;
- TG – Termogravimetria;
- DTG – Termogravimetria Derivada;
- DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial;
- MDSC – Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada;
- PDSC – Calorimetria Exploratória Diferencial por Pressão
- IV – Infravermelho;
- k – Constante de velocidade de decomposição térmica;
- E_a – Energia de Ativação Aparente;
- A – Fator Pré-Exponencial;
- n – Ordem de reação;
- α – Fração decomposta;
- T – Temperatura;
- t – tempo;
- CR – Coats-Redfern;
- PF – Ponto de Fusão;
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana;
- AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Capítulo 1

Introdução e Objetivos

1.1 Introdução

Desde início do descobrimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), têm-se poucas informações, na literatura, do aspecto físico-químico dos medicamentos antiretrovirais, usados no combate a esta doença. A pesquisa se limita muito mais na ação terapêutica, ou seja, em sua atividade biológica. Este trabalho vem propor um conhecimento de alguns princípios ativos, no aspecto físico-químico, onde algumas destas informações podem ajudar no processo industrial, além de propor um novo produto derivado destes princípios ativos, podendo ser utilizado em outras atividades biológicas, como antibacteriano, anticancerígeno e etc.

1.2 Objetivos

Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi analisar a estabilidade térmica, identificar os produtos de decomposição de princípios ativos de Antiretrovirais (Estavudina, Lamivudina e Zidovudina), comercializados na forma de comprimidos, utilizando as técnicas termoanalíticas, e sintetizar novos compostos derivados a partir destes princípios ativos.

Objetivos Específicos

- Definir perfis termoanalíticos, estudar a estabilidade térmica dos princípios ativos Estavudina, Lamivudina e Zidovudina, usados nos medicamentos comerciais, dos excipientes e dos medicamentos comerciais, através da termogravimetria TG/DTg, Calorimetria Exploratória Diferencial por Pressão (PDSC) e Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada (MDSC), para observação dos processos reversíveis e irreversíveis;
- Avaliar a grau de pureza do princípio ativo, através do Ponto de Fusão, utilizando a técnica da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);
- Avaliar a interação dos princípios ativos com os excipientes, que estão presentes em maior quantidade nos medicamentos comerciais, a proporção

da misturas analisadas em massa dos princípios ativos e excipientes foram de 1:1(m/m);

- Obter melhores mecanismos e determinar parâmetros cinéticos, pelos métodos não isotérmicos e isotérmicos em atmosfera inerte (N₂) e em Ar Sintético, tais como energia de ativação (E_a), fator pré-exponencial (A) e ordem de reação (n), dos princípios ativos presentes nos medicamentos antiretrovirais.
- Sintetizar novos produtos, derivados a partir dos princípios ativos, e caracterizá-los, através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia do Infravermelho e Ponto de Fusão.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2 Fundamentação Teórica

O início do tratamento de doenças por meio de drogas perde-se na antiguidade, tendo precedido a história escrita. As primeiras drogas foram de origem natural, extraídas principalmente de plantas superiores, e destinavam-se à terapia de doenças infecciosas. Os antigos Chineses, Hindus, Maias e povos do Mediterrâneo, séculos antes de nossa era, já conheciam o emprego terapêutico de certas plantas e de alguns minerais. O imperador chinês Shen Nung (cerca de 3.000 a.C.), em seus escritos sobre ervas medicinais, recomendava o uso da planta Ch'ang shang para o tratamento de malária, planta que contém alcalóides – dotados de ação antimalária. Os índios brasileiros empregavam raízes da ipeca para desintéria e diarreia. O grande impulso se deu à Química Farmacêutica com a descoberta, feita por Paul Ehrlich no século XX, conhecido como pai da Quimioterapia moderna, resultando nas descobertas de muitos agentes quimioterápicos, entre os quais sobressaíram os antibióticos (MEZ-MANGOLD – SALLES, 1971).

A química farmacêutica foi definida pela IUPAQ (União Internacional de Química Pura e Aplicada) como – “uma ciência que se preocupa com a descoberta, o desenvolvimento, a identificação e a interpretação do modo de ação dos compostos biologicamente ativos ao nível molecular”. A ênfase desta ciência não se restringe somente à fabricação, mas abrange também os compostos bioativos. (KOROLKOVAS et al, 1988).

Podemos classificar os medicamentos em três categorias:

- **Medicamentos Genéricos** – são medicamentos que contêm o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência, podendo ser intercambiável. O Ministério da Saúde, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), avalia os testes de bioequivalência entre o genérico e seu medicamento de referência, apresentados pelos fabricantes, para comprovação da sua qualidade;

- **Medicamentos similares** – são medicamentos que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência (ou marca), mas não têm sua bioequivalência com o medicamento de referência comprovada;
- **Medicamentos de marcas** – são medicamentos, normalmente inovadores, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro junto ao Ministério da Saúde, através da ANVISA. Geralmente se encontram há bastante tempo no mercado e possuem uma marca comercial conhecida.

Os medicamentos genéricos são produtos que oferecem uma série de vantagens sobre os outros, entre eles baixo custo, pois são, em média, 30% mais baratos que os demais e sua eficácia e segurança são asseguradas pelos testes de bioequivalência.

2.1 Medicamentos Antiretrovirais

A ciência prática médica moderna tem a sua disposição medicamentos eficazes no tratamento de doenças, medicamentos estes que variam dos anticépticos, às vacinas e aos antibióticos. Um campo em que a medicina encontra-se historicamente deficiente, entretanto, consiste em encontrar drogas para tratar das infecções virais. Vacinas altamente eficazes têm sido desenvolvidas recentemente para impedir tais doenças, mas anteriormente, quando alguém contraía um vírus, havia pouco a ser feito. Recomendava-se o repouso e a abundância de ingestão de líquidos até que a doença desaparecesse. Os primeiros antiretrovirais experimentais foram desenvolvidos nos meados dos anos 60, para tratar a maior parte dos herpesvírus.

As drogas antivirais consistem em uma classe de medicamentos usadas especificamente para tratamento e profilaxia de doenças causadas por infecções virais. Similar aos antibióticos, os antiretrovirais específicos são usados para vírus específicos. As drogas antiretrovirais são uma classe dos antimicrobianos, um grupo maior que inclui também drogas antibióticas, antifungais e antiparasitas. São

relativamente inofensivas ao anfitrião, e podem conseqüentemente ser usadas no tratamento de infecções.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infecto contagiosa, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), descrito pela comunidade científica. Porém, não se trata de uma doença comum, pois é responsável por um grande número de óbitos na maioria dos países subdesenvolvidos (AMATO et al., 1996).

O HIV é um vírus que é transmitido pelo contato sexual, sangue e hemoderivados (produtos fabricados através do plasma humano), pelo uso de agulhas contaminadas e para o feto, através da mãe. A transmissão do HIV, através da transfusão de sangue e hemoderivados, diminuem significativamente, em conseqüência da realização prévia de testes sorológicos para seleção de doadores de sangue, e devido ao tratamento térmico dos concentrados de fatores de coagulação (SERB & YEUNG, 1994).

O número de casos de AIDS tem crescido assustadoramente e o mais perverso e evidente crescimento ocorre no continente africano. Na região subsaariana, formada por 45 países, considerados os mais pobres, vivem mais de 28 milhões dos mais de 40 milhões de infectados pelo HIV no mundo. Nestes países, morrem mais de 2 milhões de pessoas por ano, o que representa 80% do total de mortos pela epidemia, e hoje em dia são mais 33,2 milhões de infectados por todo o mundo. (BALINT, 2001; UNAIDS/WHO, 2001; UNAIDS/WHO, 2002, AIDS Alert, 2008)

A epidemia de AIDS foi identificada pela primeira vez no Brasil em 1982, na Região Sudeste. Considerando-se o conhecimento sobre a história natural e período de latência da infecção pelo HIV, deduz-se que a introdução do vírus no país deve ter ocorrido no final da década de 70, e a sua difusão, em um primeiro momento, esteve concentrada nas principais áreas metropolitanas da Região Sul e Sudeste. Logo em seguida, iniciou-se um processo de disseminação para as demais regiões do país (BRASIL, 1999).

No Brasil, mais de 610 mil pessoas têm o HIV. Desde a descoberta da doença, foram registrados mais 203 mil casos de AIDS no país, com 113 mil mortes (BRASIL, 1999; UNAIDS/WHO, 2002). Uma vez que a doença não tem cura, a garantia de qualidade de vida adequada aos doentes infectados pelo vírus HIV se

faz pela administração de combinação de fármacos antiretrovirais, o chamado “coquetel”. Nas Figuras 2.1, 2.2 e 2.3 são mostradas as estruturas dos princípios ativos (Estavudina, Lamivudina e Zidovudina) usados para medicação comercial nos tratamentos aos portadores de HIV. Como estes medicamentos são dispendiosos, países como o Brasil e a Índia estão sendo beneficiados com a produção de genéricos contra a AIDS, pois atualmente, mesmo pagando os *royalties* aos detentores da patente, o Brasil reduziu o custo anual do tratamento de US\$ 15.000 para US\$ 3.000 por paciente. O Ministério da Saúde tem conseguido obter antiretrovirais a um custo mais baixo do que o praticado pela indústria farmacêutica em outros países. Este fato deve-se ao programa de aquisição em larga escala e à produção em laboratórios estatais (Farmanguinhos, LAFEPE, IQUEGO, FURP), que estão fornecendo medicamentos com custo inferior (CHEQUER et al., 2001).

No entanto, segundo a Resolução nº 10 da ANVISA, de 2 de janeiro de 2001, que regulamenta os medicamentos genéricos, é necessário que se realizem estudos experimentais para a validação dos métodos analíticos, para assegurar a confiabilidade dos resultados em relação aos parâmetros de validação como precisão, exatidão, linearidade, entre outros; e aplicação de métodos em estudos de estabilidade das diferentes especialidades farmacêuticas existentes comercialmente.

Além disso, vários estudos de quantificação e de estabilidade de antiretrovirais são realizados em plasma e fluidos biológicos (KNUPP et al., 1990; LANGTRY E CAMPOLI-RICHARDS, 1989; TAN e BOUDINOT, 2000; WUTZLE e THUST, 2001; TOSCANO et al, 2004), mas poucos estudos foram feitos em formulações farmacêuticas contendo estes fármacos isolados ou em associações.

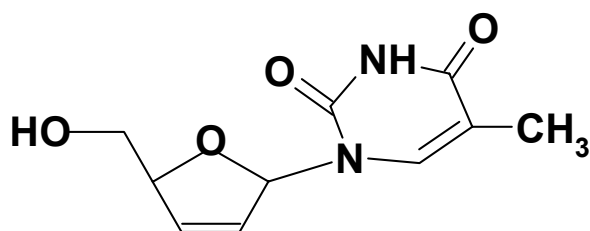


Figura 2. 1 Estrutura do princípio ativo da Estavudina.

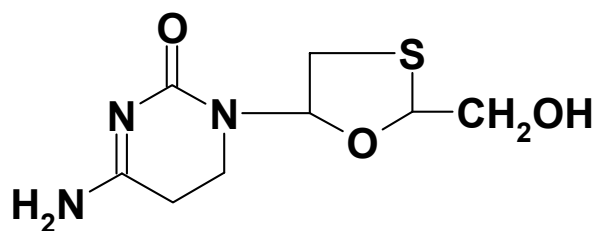


Figura 2. 2 Estrutura do princípio ativo da Lamivudina.

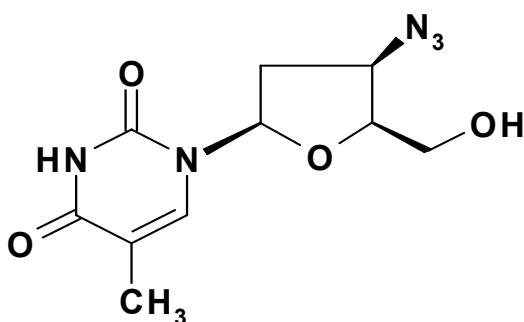


Figura 2. 3 Estrutura do princípio ativo da Zidovudina.

A aplicação das técnicas de Análise Térmica em medicamentos é de extrema importância, não só devido às constantes e contínuas descobertas de fármacos para tratamentos de novas e antigas enfermidades, como também usada no controle de qualidade, indicação da estabilidade térmica e informações sobre o comportamento em relação às transformações dos medicamentos em outros, nos processos de industrialização, umidade dos medicamentos, interação com outros compostos alterando a sua classe terapêutica e/ou pureza da droga, já que essas funções dependem de propriedades físico-químicas dos medicamentos a serem comercializados. Algumas aplicações citadas por Danièle Giron (1998) sobre a análise térmica para produtos farmacêuticos podem ser exemplificadas pela Tabela 2. 1.

Tabela 2. 1 Métodos de desenvolvimento de técnicas farmacêuticas combinado com aplicações de técnicas de análise térmica.

Principais Aplicações	Técnicas Térmicas	Referências
<p>Polimorfismo:</p> <p>Matéria prima; caracterização, controle de cristalização, secagem,</p>	<p>DSC, TG, DSC-espectroscopia Microcalorimetria, DSC-x-raio, Termomicroscopia</p>	<p>- GIRON ,1995; - KELLNER R et al. 1971 - GIRON ,2007</p>
<p>Condição de estocagem da matéria prima</p>	<p>DSC, TG, Absorção e Isotermas</p>	<p>- GIRON ,1997</p>
<p>Desenvolvimento da droga:</p> <p>Controle do processo, granulometria, misturas, fusão, liofilização</p>	<p>DSC, TG, DSC-Raman, DSC-IR</p>	<p>- EVANS et al, 1996.</p>
<p>Estados Amorfos:</p> <p>Temperatura T_g de transições vítreas dos princípios ativos, excipientes e das misturas</p>	<p>DSC, MDSC</p>	<p>- GIRON ,1986</p>
<p>Otimização das Fórmulas:</p> <p>Quantificação, liofilização, micropartículas, encapsulamento</p>	<p>DSC, MDSC</p>	<p>- GIRON ,1988</p>
<p>Pureza:</p> <p>Matéria prima, purificação, estabilidade</p>	<p>DSC</p>	<p>- GIRON ,1988</p>
<p>Estabilidade:</p> <p>Decomposições térmicas, cinéticas, compatibilidade</p>	<p>TG, DSC, TG-MS/CG, TG-IR e Microcalorimetria</p>	<p>- GIRON ,1986</p>

A escolha dos medicamentos antiretrovirais para este trabalho decorreu do fato de que estes medicamentos foram poucos explorados, via análise térmica e cinética no estado sólido. Surgerindo uma reformulação na estrutura molecular, com um acréscimo de uma nova molécula de isocianato de fenila, para possíveis averiguações de estudos com atividades biológicas.

2.2 Análise Térmica

O uso das técnicas termoanalíticas no estudo de fármacos teve início em 1963, quando Wendlant e Hoiberg (BUCCI, 2000; MACÊDO, 2000) estudaram alguns ácidos orgânicos através da Análise Térmica Diferencial (DTA). Nesse mesmo ano, Montagut e colaboradores (WENDLAND,1963) estudaram a dipirona e mencionaram a possibilidade da aplicação de TG e DTA no estudo quantitativo.

Estudos sobre a aplicação das técnicas de Análise Térmica, principalmente a Termogravimetria (TG), a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Térmica Diferencial (DTA) no controle de qualidade de medicamentos, sejam eles princípios ativos ou excipientes, têm despertado o interesse de muitos pesquisadores (MOARGOMENOU-LEONIDOPOULOU, 1970; WENDLANDT et al, 1974; BARK and GREENHOW, 1992; BURNHAM, 2002).

Domagalina e Slawik, em 1978, estudaram a decomposição térmica do ácido acetilsalicílico através das técnicas TG/DTG e DTA até a temperatura de 330 °C. Essas técnicas foram utilizadas com o objetivo de obter as temperaturas de decomposição térmica e analisar as frações contidas nesse resíduo. Neste mesmo ano, Chauvet e Masser (1978) avaliaram a fenilbutazona utilizando o DSC e o DTA entre outras técnicas. Nesses estudos descreveram a temperatura de fusão e entalpia da mesma. Em 1979, Radecki e Wesolwski utilizaram as técnicas DTA e TG/DTg e estudaram 117 preparações farmacêuticas sólidas. Esses estudos descreveram, de maneira genérica, a potencialidade dessas técnicas na identificação e determinação quantitativa de princípios ativos de medicamentos.

A partir do início da década de 90, foi verificado um crescente interesse no estudo de fármacos através das técnicas termoanalíticas, tais como TG e DSC. Na classe de medicamentos antiretrovirais, onde pouco tem sido explorado em análise térmica, um dos pioneiros nestes estudos foi Adriano (2003), que estudou em específico o antiretroviral Zidovudina, demonstrando os produtos de decomposição, através da termogravimetria (ADRIANO et al,2005; VIANA et AL, 2008; LIRA, 2007). Nesse sentido, vários trabalhos envolvendo medicamentos estão sendo desenvolvidos por pesquisadores de todo o mundo, principalmente pela facilidade na determinação de parâmetros cinéticos, os quais irão contribuir para as informações sobre a estabilidade térmica e procedimento de armazenamento desses fármacos

(VYAZOVKIN and GORIYACHKO, 1992; FINI et al, 1999; BURNHAM et al, 2000; DARMIAN et al, 2001; TOSCANO et al, 2004, MARTINS e ARAUJO, 2003, GAISFORD and BUCKTON,2001; MURA, 2003).

As vantagens da Análise Térmica são muitas, podendo ser destacadas: necessidade de uma pequena quantidade de amostra para a realização dos ensaios, fácil preparação da amostra e sua aplicabilidade em diversas áreas (alimentícia, catálise, cerâmica, engenharia civil, farmacêutica, inorgânica, orgânica, petroquímica, polímeros, vidros e outros). No entanto, há algumas desvantagens como o custo relativamente alto dos equipamentos.

Atualmente as técnicas termoanalíticas mais utilizadas são:

- Termogravimetria (TG);
- Análise Térmica Diferencial (DTA);
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC);
- Análise Termomecânica (TMA);
- Termoluminescência (TL).

Algumas dessas técnicas, quando acopladas a outros sistemas, propiciam um melhoramento na caracterização dos produtos gasosos liberados (DOLLIMORE et al., 1984; FLYNN, 1992; MOTHÉ e AZEVEDO, 2002; FERNÁNDEZ e SÁNCHEZ, 2003; FARIAS et al., 2002). Podemos citar entre eles: Termogravimetria - Espectrometria de Massa (TG-MS); Termogravimetria-Cromatografia à Gás e Espectrometria de Massa (TG-CG-MS), etc.

Wendlant (1986) destaca três critérios que devem ser seguidos para uma técnica ser aceita como termoanalítica:

- Uma propriedade física deve ser medida;
- A medida deve ser expressa, direta ou indiretamente em função da temperatura ou do tempo;
- A medida deve ser feita utilizando um programa de temperatura controlada.

Além disso, a termogravimetria pode ser utilizada como uma técnica para síntese de novas substâncias, uma vez que durante a termodecomposição da amostra ocorrer à formação de produtos intermediários.

Existem vários fatores que podem influenciar nos resultados das análises, assim como em qualquer outra técnica instrumental; neste caso os fatores que

afetam a natureza, precisão e exatidão dos resultados, podem ser devido a: fatores instrumentais (razão de aquecimento, atmosfera do forno, composição do porta-amostra (platina, alumina, alumínio, etc) e geometria do porta-amostra); e características da amostra (natureza e quantidade da amostra, empacotamento, condutividade térmica, granulometria etc) (WENDLAND, 1986).

Segundo Giolito, Ianashiro (1980) e Silva (2004), algumas das muitas aplicações da análise termogravimétrica são:

- ➔ Verificação da estabilidade térmica da substância;
- ➔ Definição da estequiometria;
- ➔ Determinação da composição e estabilidade térmica dos compostos intermediários;
- ➔ Determinação dos parâmetros cinéticos de reação e cristalização;
- ➔ Umidade da amostra (detecta até 0,5% de umidade).
- ➔ Diagrama de fases;
- ➔ Transições vítrea e fusão.

Com todas essas aplicações, Vogel (1992) ainda destaca quatro aplicações da termogravimetria que tem importância particular para o químico analista:

- ➔ Determinação da pureza e da estabilidade térmica de padrões primários e padrões secundários;
- ➔ Investigação das temperaturas corretas de secagem e forma de pesagem para análise gravimétrica;
- ➔ Aplicação direta em problemas analíticos (termogravimétrica automática);
- ➔ Determinação da composição de misturas complexas.

A Análise Térmica não só implica na análise química e composicional, mas também é uma excelente ferramenta para os seguintes estudos: processos como catálise e corrosão; propriedades térmicas e mecânicas como expansão térmica ou amolecimento e equilíbrio de fases e transformações (MOTHÉ e AZEVEDO, 2002).

2.2.1 Reações de Decomposição Térmica

As substâncias, quando submetidas a tratamentos térmicos, podem sofrer transformações físicas e químicas tais como: fusão, recristalização e decomposição térmica. Em todos estes processos, é evidente a alteração da concentração de

defeitos cristalinos na rede cristalina. As reações de decomposição térmica nos sólidos são processos onde os constituintes que pertencem à rede cristalina, pois ao sofrerem tratamentos térmicos, desfazem-se e dão origem a outras substâncias. Estas transformações podem ocorrer mesmo abaixo do ponto de fusão normal do sólido, mesmo que as equações estequiométricas que as descrevem sejam simples, freqüentemente ocorrem diversos estágios intermediários, o que requer bastante atenção nas análises cinéticas.

O conhecimento da cinética e do provável mecanismo das reações de decomposição térmica de sólidos, devido a sua utilidade prática na indústria, produção de materiais de construção e de óxidos catalíticos, preparação de metais de alto grau de pureza etc, constitui-se em um ponto fundamental da investigação química.

O estudo da decomposição térmica de sólidos compreende três etapas principais:

1. Isolamento e identificação dos intermediários e produtos finais da reação;
2. Determinação das constantes de velocidade;
3. Determinação dos parâmetros cinéticos que caracterizam as reações de decomposição térmica.

O desenvolvimento de uma reação de decomposição térmica de sólidos depende de vários fatores, que são classificados em internos e externos.

Os principais fatores internos (PYSIAK, 1989, PYSIAK et al., 1992) são :

- Conteúdos energéticos dos reagentes e dos produtos da reação;
- Energia de ativação do processo;
- Defeitos na rede cristalina;
- Estado de dispersão dos reagentes;

Os principais fatores externos (GALWEY, 1967, PYSIAK et al., 1984) são:

- Temperatura;
- Pressão e composição da fase gasosa;
- Granulometria da amostra;
- Razão de aquecimento;
- Tipo de porta-amostra;
- Compactação da amostra;
- Presença de aditivos e de catalisadores.

Alguns fatores podem ser controlados tais como: granulometria da amostra, temperatura, tempo de reação, pressão, composição do produto gasoso e razão de aquecimento da amostra. A velocidade da reação é função dos parâmetros que descrevem as condições do processo estudado; o objetivo principal do estudo da cinética é encontrar a expressão analítica correspondente.

As reações estudadas na análise térmica são consideradas reações heterogêneas (BROW, 1988, BRAGA, 1989). A classificação dos processos heterogêneos é geralmente complexa e fornece pouca informação com relação à natureza física. Uma classificação mais adequada, pode ser dada do ponto de vista do mecanismo do processo.

Entre as reações que envolvem sólidos, as mais exploradas são as do tipo:



Estas reações são mais fáceis de serem estudadas experimentalmente, pois a fração decomposta (α) pode ser determinada em função da perda de massa do reagente e por expressões matemáticas mais simples.

2.2.2 Equações Cinéticas para Decomposição Térmica de Sólidos

Nos estudos de sólidos as equações são bastante complexas e têm sido propostas, na tentativa de desenvolver-se, uma expressão matemática geral a qual relaciona a formação do produto com o crescimento nuclear, como função do tempo ou da temperatura. Entretanto, têm-se introduzido simplificações no tratamento dos dados experimentais e na interpretação da cinética de reação (MACHADO et al., 1999, RANGEL et al., 1999).

A equação cinética deve obedecer a, pelo menos, duas condições básicas:

- Descrever de forma menos complexa a equação de velocidade de reação;
- Descrever o processo total dentro do intervalo de valores da fração decomposta, (α) entre 0 e 1.

Geralmente, a velocidade de reação homogênea da forma da equação 1.1 é medida pela diminuição da concentração do reagente A, ou o aumento da concentração de um dos produtos, à temperatura constante. A equação de velocidade é dada por:

$$v = kf(C) \quad (1.2)$$

A velocidade específica, k , é função da temperatura e é dada pela equação de Arrhenius:

$$k = Ae^{-Ea/RT} \quad (1.3)$$

Em que:

R = Constante dos gases;

A = Fator pré-exponencial;

Ea = Energia de ativação aparente.

A maioria das reações do estado sólido pode ser representada por equações do tipo:

$$g(\alpha) = k(T)t \quad (1.4)$$

Onde: α é a fração decomposta no tempo t , e $k(T)$ é a constante de velocidade e $g(\alpha)$ é a forma matemática integrada que representa o modelo cinético da reação.

A expressão cinética que melhor representa a decomposição térmica de um sólido, geralmente, é determinada analisando-se os dados experimentais e utilizando a equação que proporcione um melhor ajuste da curva experimental. As expressões cinéticas mais utilizadas (CRIADO et al., 1984, NORRIS, 1980) para a decomposição térmica de sólidos estão listadas na Tabela 1.2.

De um modo geral, as equações cinéticas que descrevem a decomposição térmica de sólidos, dependendo do evento determinante, podem ser classificadas em diferentes tipos de processos, denominadas de processos controlados por nucleação, por mecanismos de difusão e por reações na fase limítrofe, os quais incluem aspectos geométricos e físico-químicos (YOSHIDA, 1993):

I. Processos controlados por Nucleação

Ocorre quando a nucleação é seguida pelo crescimento nuclear, com ou sem superposição de núcleos, e as velocidades de ambas as etapas são consideradas por serem significativas na descrição cinética de decomposição (BROW, 1988). Pertencem a este grupo as seguintes equações:

- Lei de Potência;
- Equação de Avrami-Erofeyev;

- Equação de Prout-Tompkins;
- Equação de Ordem 1.

II. Processos controlados pelos Mecanismos de Difusão

Ocorrem nos processos onde a nucleação é instantânea e que o prosseguimento da reação baseia-se na interpenetração das partículas reagentes, que, por hipótese, é a etapa determinante da velocidade do processo (SESTAK et al., 1971, SESTAK et al., 1973), provavelmente, tem-se um dos seguintes mecanismos:

- D1 (difusão unidimensional);
- D2 (difusão bidimensional);
- D3 (difusão tridimensional, equação de Jander);
- D4 (difusão tridimensional, equação de Ginstiling-Brounshtein).

III. Processos controlados por Reações na Fase Limítrofe

Quando a difusão é extremamente rápida, impedindo que os reagentes se combinem tão rapidamente na interface da reação a fim de estabelecer o estado de equilíbrio, o processo será controlado pela fase limítrofe (HUBERT, 1969, FEVRE et al., 1975). A velocidade de transformação é governada pelo movimento da interface, e as relações entre α e t podem ser encontradas a partir de considerações geométricas. Estes modelos são conhecidos também por “geometria em contração” (TANAKA et al., 1982) e são denominados de:

- R1 (Crescimento Nuclear Unidimensional);
- R2 (Crescimento Nuclear Bidimensional);
- R3 (Crescimento Nuclear Tridimensional).

A Tabela 2.2 resume a discussão feita sobre modelos cinéticos para a decomposição térmica dos sólidos. Os símbolos usados para representar as equações são usualmente encontrados na literatura (CRIADO et al., 1984, NORRIS et al. 1980).

Tabela 2. 2 Equações cinéticas para a decomposição térmica de sólidos.

Símbolo da função	Mecanismo	$g(\alpha)$
1. Curvas $\alpha \times t$ aceleratórias		
Pn	Lei da potência \rightarrow crescimento uni, bi, ou tridimensional à velocidade constante, sem superposição de núcleos.	$\alpha^{1/n}$
E1	Lei exponencial	$\ln \alpha$
2. Curvas $\alpha \times t$ sigmoidais		
Am	Avrami-Erofeyev \rightarrow nucleação caótica seguida do crescimento nuclear à velocidade constante, sem superposição de núcleos ($n = 2, 3, 4$).	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/n}$
Na	Prout-Tompkins \rightarrow nucleação em cadeias ramificadas independentes do tempo.	$\ln[\alpha / (1 - \alpha)] + C$
Ax	Prout-Tompkins modificado \rightarrow nucleação em cadeias ramificadas com superposição de núcleos e velocidade de ramificação inversamente proporcional a t .	$\ln[\alpha / (1 - \alpha)] + C$
3. Curvas $\alpha \times t$ desaceleratórias		
3.1 – Baseadas nos modelos geométricos:		
R1	Ordem 0 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear unidimensional, simetria plana.	$1 - (1 - \alpha)$
R2	Ordem 1/2 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear bidimensional, simetria cilíndrica.	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$
R3	Ordem 2/3 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear tridimensional, simetria esférica.	$1 - (1 - \alpha)^{1/3}$
3.2 - Baseados nos mecanismos de difusão:		
D1	Difusão unidimensional \rightarrow Simetria plana, lei parabólica.	α^2
D2	Difusão bidimensional \rightarrow Simetria cilíndrica.	$(1 - \alpha) \ln(1 - \alpha) + \alpha$
D3	Difusão tridimensional \rightarrow Simetria esférica, equação de Jander.	$[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^2$
D4	Difusão tridimensional \rightarrow Simetria esférica, equação de Gistling-Brounshtein.	$(1 - 2\alpha / 3) - (1 - \alpha)^{2/3}$
3.3 – Baseados na “ordem de reação”:		
F1	1ª Ordem \rightarrow nucleação caótica, único núcleo por partícula - Lei de decaimento unimolecular (Mampel).	$-\ln(1 - \alpha)$
F2	2ª Ordem.	$1/(1 - \alpha)$
F3	3ª Ordem.	$[1/(1 - \alpha)]^2$

2.2.3 Estudo Cinético das Reações de Decomposição Térmica de Sólidos por Termogravimetria

No objetivo de tentar elucidar a cinética e o provável mecanismo da reação no estado sólido, o desenvolvimento de estudos referentes ao assunto, tem crescido nos últimos anos, tanto pela instrumentação, que está cada vez mais robusta e disponível para os pesquisadores, como pelo fato da necessidade deste conhecimento (TANAKA et al., 1982). Alguns estudos cinéticos foram feitos com fármacos para verificar a compatibilidade entre produtos farmacêuticos (CIDES et al, 2006). Estes estudos têm sido realizados através de métodos isotérmicos e não-isotérmico, para determinar parâmetros cinéticos utilizando vários modelos matemáticos, os quais foram desenvolvidos com a finalidade de descrever o comportamento das reações.

O estudo cinético baseado na Termogravimetria é um método efetivo na elucidação dos prováveis mecanismos de reações do estado sólido tais como: a decomposição térmica e as desidratações. Vários autores propuseram diversos métodos de determinação de parâmetros cinéticos através de dados termogravimétricos. A diferença verificada entre os valores dos parâmetros cinéticos calculados nos diferentes métodos levou ao questionamento da precisão dos métodos propostos. Porém, em vários casos, esta diferença é considerada pequena e a concordância entre os parâmetros cinéticos obtidos através dos diferentes métodos é bastante satisfatória, se comparada com os erros experimentais (YOSHIDA, 1993). A precisão das medidas termogravimétricas depende de vários fatores experimentais, estes fatores tornam a decomposição térmica de sólidos um processo bastante complicado, de tal forma que sua descrição não pode ser realizada através de uma única equação que descreva todos os casos.

O procedimento cinético mais utilizado neste estudo consiste na determinação da fração decomposta (α) em função do tempo de reação, quer em processos ocorrendo à temperatura constante, quer em processos onde a temperatura varia linearmente com o tempo. A partir de 1960, os valores de (α) passaram a ser freqüentemente determinados por técnicas de análise térmica, particularmente a Termogravimetria, pois, é a mais utilizada. O uso destas técnicas representa uma substancial simplificação na obtenção dos dados experimentais (NUNES, 1995).

A velocidade da reação geralmente é definida em função da fração decomposta (α) onde, nas medidas termogravimétricas a mesma, corresponde à perda de massa num tempo (t), ou temperatura (T), e a perda de massa total para um dado estágio da reação (FREEMAN et. al., 1958):

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_\infty} \quad (1.5)$$

Em que:

m_0 = massa inicial da amostra;

m_∞ = massa da amostra no final da etapa em estudo;

m_t = Massa da amostra em um determinado tempo t, ou temperatura, T.

As definições para α podem ser obtidas em termos de quantidade de calor absorvido ou liberado.

As análises cinéticas de reações de decomposição térmica de sólidos podem ser feitas por dois tratamentos teóricos denominados: Isotérmico e Não - Isotérmico ou Dinâmico.

1. **Método Isotérmico**

Quando o método utilizado é o isotérmico, obtém-se como resultado curvas cinéticas que ilustram a relação entre a fração decomposta (α), e o tempo (t). O estudo da cinética de reações de decomposição térmica de sólidos usando o método isotérmico é fundamentado na seguinte equação de velocidade:

$$v = \frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (1.6)$$

Em que:

α = Fração decomposta;

t = Tempo de reação;

T = Temperatura da amostra.

A função $f(\alpha)$ é determinada experimentalmente e indica o provável mecanismo através do qual a reação de decomposição térmica se processa.

Desenvolvendo a Equação 1.6, temos:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \therefore \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = k(T)d(t) \therefore \int_0^{\alpha} d\alpha / f(\alpha) = k(T) \int_0^t dt \quad (1.7)$$

Fazendo $g(\alpha) = \int_0^{\alpha} d\alpha / f(\alpha)$ (1.8) temos:

$$g(\alpha) = kt \quad (1.9)$$

A função $g(\alpha)$ é determinada tentando-se ajustar as equações mostradas na Tabela 1.2, com o auxílio de programas. A função $k(T)$, que descreve a constante de velocidade da reação em relação à temperatura, é usualmente descrita pela lei de Arrhenius, (Equação 1.3). Esta expressão é totalmente aceita para reações homogêneas e então estendida para reações heterogêneas, apesar do significado dos parâmetros serem questionáveis neste caso. Assim, para distinguir entre reações homogêneas e heterogêneas no estado sólido, os parâmetros cinéticos devem ser designados aparentes. Deste modo, o fator pré-exponencial (A), deve ser chamado de fator pré-exponencial e a energia de ativação (E_a) deve ser chamada de energia de ativação aparente.

Cada curva cinética é tratada matematicamente e este tratamento consiste na determinação dos coeficientes de regressão linear de todas as equações testadas. O melhor modelo é aquele que apresenta o menor desvio padrão e o maior coeficiente de correlação linear entre os valores experimentais e calculados de $g(\alpha)$, como também um valor aceitável para a energia. Definido o modelo cinético que descreve a reação em estudo (Equação 1.3), a repetição do experimento em diferentes temperaturas permite que se calcule a energia de ativação e o fator pré-exponencial através da Equação de Arrhenius na forma linearizada:

$$\ln k = \ln A - E_a / RT \quad (1.10)$$

Plotando-se o gráfico de $\ln k$ versus $1/T$, obtém-se o fator pré-exponencial pelo coeficiente linear da reta ($\ln A$) e a energia de ativação aparente pelo coeficiente angular da reta ($-E_a/R$) (CONCEIÇÃO, 2005).

2. Método não-Isotérmico

O método não-isotérmico através da técnica termogravimétrica tem sido difundido com rapidez nas últimas décadas, em estudos cinéticos de decomposição térmica de sólidos. No entanto, embora o método esteja sujeita a várias críticas e tenha sido seriamente questionada por vários autores, um grande número de trabalhos sobre o tema continua a ser publicado, inclusive com a proposição de novos métodos.

A partir de 1958, foram inseridos os primeiros conceitos de cinética dinâmica através de Akahira (1958). Porém, só a partir da década de 60 é que esta técnica tornou-se interessante, em virtude dos vários trabalhos pioneiros publicados por (BORCHARDT e DANIELS, 1957, FREEMAN e CARROLL, 1958, DOYLE, 1961, HOROWITZ e METZGER, 1963, COATS e REDFERN, 1964, OZAWA, 1965, OZAWA, 1970, REICH, 1966, ZSAKÓ, 1968, SHARP e WENTWORTH, 1968), entre outros.

Assim como no método isotérmico, os cálculos cinéticos da Termogravimetria dinâmica são baseados na Equação 1.6:

$$v = \frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha)$$

Em que o valor de $k(T)$, que geralmente aplica-se em intervalos limitados de temperatura (SESTAK, 1966, ZSAKÓ, 1996), é substituído de acordo com a equação de Arrhenius, Equação 1.4 e incluindo-se a razão de aquecimento:

$$\phi = \frac{d(T)}{dt} \quad (1.11)$$

Temos a seguinte Equação:

$$\frac{d(\alpha)}{f(\alpha)} = \frac{A}{\phi} e^{-\frac{Ea}{RT}} dT \quad (1.12)$$

Escrevendo a Equação 1.12 na forma integral temos:

$$\int_{\alpha=0}^{\alpha=1} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{Ea}{RT}} dT \quad (1.13)$$

O primeiro termo da Equação 1.13 é de fácil resolução e depende da função $f(\alpha)$, no entanto, a integral da exponencial não apresenta solução analítica, mesmo

assim, têm sido propostas várias aproximações para a resolução do cálculo desta equação, originando assim, métodos diferentes para a obtenção dos cálculos dos parâmetros cinéticos (WENDLANDT et. al., 1973, COATS et. al., 1964).

A Equação 1.14 freqüentemente é expressa:

$$g(\alpha) = \frac{AEa}{R\phi} p(x) \quad (1.14)$$

Em que $p(x)$ representa a integral conhecida como integral de temperatura:

$$\int_0^T e^{-\frac{Ea}{RT}} dT = \left(\frac{Ea}{R}\right) \int_x^\infty \frac{e^{-x}}{x^2} dx = \left(\frac{Ea}{R}\right) p(x) \quad (1.15)$$

Em que: $x = Ea/RT$

Uma aproximação freqüentemente utilizada para a integral $p(x)$ é obtida por Doyle (1961):

$$\log p(x) = -2.315 - 0.4567 \frac{E}{RT} \quad (1.16)$$

Tabelas de $p(x)$ publicadas por Doyle, (1961) e Zsakó, (1968), são todas em função da energia de ativação e da temperatura, de grande utilidade na aplicação dos métodos matemáticos propostos.

2.2.4 Tratamento Matemático das Equações Cinéticas não-Isotérmicas ou Dinâmicas

Várias soluções para obter os parâmetros Ea e A como também a forma de $f(\alpha)$ têm sido propostas onde, estas soluções são classificadas com base no método matemático utilizado. Portanto, o tratamento matemático das equações cinéticas dinâmicas é realizado através dos métodos:

- Diferencial;
- Aproximação;
- Integral.

A Equação 1.13 representa a expressão matemática que descreve a curva termogravimétrica dinâmica:

$$g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{Ea}{RT}} dT$$

Em que $g(\alpha)$ representa o provável mecanismo da reação de decomposição térmica e é obtida baseada nas expressões contidas na Tabela 1.2. Como o segundo termo não possui solução analítica, a resolução do mesmo só é possível através de métodos numéricos aproximados. Desta forma, várias aproximações para o cálculo deste termo, têm sido propostas (HOROWITZ e METZGER, 1963, COATS e REDFERN, 1964, OZAWA, 1965), (ZSAKÓ, 1968, FLYNN e WALL, 1966, SESTÁK et al., 1973), originando assim, diferentes métodos para determinar os parâmetros cinéticos a partir das curvas termogravimétricas.

❖ *Métodos Diferenciais*

Entre estes métodos, o mais difundido é o de Freeman - Carrol (1958), o qual utiliza apenas uma curva para determinar os parâmetros cinéticos. De acordo com os autores, a equação 1.1, descreve a reação de decomposição.

A expressão da velocidade de consumo do reagente A é dada por:

$$-\frac{dt}{d\alpha} = Ae^{-\frac{Ea}{RT}} X^n \quad (1.17)$$

Em que:

n = ordem de reação;

x = relação existente com a perda de massa, W , dado por:

$$dx = \frac{m_0}{W_\infty} dW \quad (1.18)$$

Integrando a Equação 1.18 temos;

$$X = \frac{m_0}{W_\infty} (W_\infty - W) \quad (1.19)$$

Em que:

m_0 = massa inicial da amostra;

W_∞ = perda de massa no final do estágio;

W = perda de massa numa dada temperatura.

Substituindo-se as Equações 1.18 e 1.19 na Equação 1.17 e diferenciando a forma logarítmica teremos:

$$\frac{\Delta \log\left(\frac{dW}{dt}\right)}{\Delta \log W_r} = n - \frac{Ea}{2,303} \Delta \frac{1}{T} \quad (1.20)$$

Em que:

W_r = diferença entre a perda de massa no final do estágio e a perda de massa a uma dada temperatura ($W_\infty - W_0$).

A Equação 1.20 é a equação de Freeman-Carroll (1958). Para comprovar a validade da equação proposta, os autores a aplicaram na decomposição térmica do oxalato de cálcio, obtendo bons resultados com relação aos dados experimentais encontrados na literatura. Outros métodos diferenciais têm sido propostos, como o método de Flynn - Wall (1966), o qual se baseia na perda de massa estimada a diferentes razões de aquecimento.

❖ **Métodos de Aproximação**

Estes métodos baseiam-se na Equação 1.14, onde no segundo termo da equação a integral é aproximada com a inclusão da temperatura do pico da DTG.

Poucas equações foram propostas utilizando este tratamento matemático por aproximações, entre elas, destacam-se:

- Van Krevelen e Colaboradores (1951);
- Horowitz e Metzger (1963).

A equação de Horowitz - Metzger foi a que mais se destacou, onde os autores tomaram por base a Equação 1.13:

$$\int_0^\alpha \frac{d(\alpha)}{f(\alpha)} = -\frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{Ea}{RT}} dT$$

Em que, a função $f(\alpha)$ pode assumir qualquer um dos valores abaixo:

$f(\alpha) = (1 - \alpha)$ quando a ordem de reação for igual a 1.

$F(\alpha) = (1 - \alpha)^n$ quando a ordem de reação for diferente de 1.

❖ *Métodos Integrais*

Normalmente, os métodos integrais são os preferidos, pois não apresentam a desvantagem da dispersão de dados, que freqüentemente impossibilita ou dificulta a utilização dos métodos diferenciais e de aproximação (FLYNN et al., 1966; SESTAK et al., 1971, ZSAKÓ, 1973, SESTAK, 1979,). Contudo, com relação aos sistemas nos quais os parâmetros cinéticos mudam durante o progresso da reação de decomposição térmica, os métodos derivados apresentam vantagem decisiva ZSAKÓ, (1996). Várias equações foram propostas, dentre elas destacam-se as de DOYLE, (1961); ZSAKÓ, (1968); COATS e REDFERN, (1964); MADHUSUDANAN, et al., (1993); OZAWA, (1965); OZAWA, (1970); REICH e STIVALA, (1978), entre outros.

Os métodos integrais originam-se de diferentes aproximações propostas para resolver a integral representada na Expressão 1.15. Entre estes métodos destaca-se o de Coats - Redfern (1964), pois, é o mais simples e o mais largamente utilizado.

Os princípios do método de Coats - Redfern (1964) estão descritos abaixo. Na reação da equação 1.1. A velocidade de consumo de A é expressa pela Equação 1.13:

$$\int_{\alpha=0}^{\alpha=1} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{Ea}{RT}} dT$$

Em que, a função $f(\alpha)$ utilizada pelo autor é a que melhor representa o modelo de ordem de reação.

O lado direito da Equação 1.13 não possui solução exata, no entanto, fazendo-se a substituição $\mu = Ea/RT$ e usando a aproximação feita pelos autores, temos:

$$\int_{\mu}^{\infty} e^{-\mu} \mu^{-b} d\mu \cong \mu^{1-b} e^{-\mu} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n (b)^n}{\mu^{n+1}} \quad (1.21)$$

Em que, os termos com $n > 2$ são desprezados.

A Equação 1.13 torna-se:

$$\frac{g(\alpha)}{T^2} = \frac{AR}{\phi Ea} \left[1 - \frac{2RT}{Ea} \right] e^{-\frac{Ea}{RT}} \quad (1.22)$$

Aplicando logaritmo, teremos:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi Ea} \right) \left[1 - \frac{2RT}{Ea} \right] - \frac{Ea}{RT} \quad (1.23)$$

Na maioria dos casos, o termo $\left[1 - \frac{2RT}{E} \right]$ é muito próximo de 1, pois $2RT \ll E$. Logo, a Equação 1.23 torna-se:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi Ea} \right) - \frac{Ea}{RT} \quad (1.24)$$

O gráfico do primeiro termo da Equação 1.24 *versus* $1/T$ resulta numa linha reta com inclinação $(-Ea/R)$ para o correto valor da ordem de reação (n); são determinados os valores de energia de ativação (Ea), e o fator pré-exponencial (A), através dos coeficientes angular e linear. Se a função $g(\alpha)$ for desconhecida pode-se testar as funções para sólidos, ver Tabela 1.2, escolhendo-se a função que apresentar um melhor coeficiente de correlação (COATS e REDFERN, 1964, BRAGA, 1989), levando em conta apenas os mecanismos do tipo “ordem de reação” se obtêm as seguintes expressões:

Para $n = 1$

$$\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi Ea} \right) - \frac{Ea}{RT} \quad (1.25)$$

Para $n \neq 1$

$$\ln \left[\frac{1 - (1-\alpha)^{1-n}}{(1-n)T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi Ea} \right) - \frac{Ea}{RT} \quad (1.26)$$

O método de Coats - Redfern (1964) é válido e foi comprovado através de sua aplicação na reação de decomposição térmica do oxalato de cálcio monohidratado, apresentando boa relação com os resultados obtidos na literatura.

Reich-Stivala (1978), propôs um método que tem como referência a Equação 1.26 como também, métodos numéricos e gráficos para determinar n , Ea e A .

Assim, para um dado par de valores experimentais (α_1, T_1) e (α_2, T_2) , a Expressão 1.27 torna-se:

$$\ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n} T_2^2}{(1 - \alpha_2)^{1-n} T_1^2} \right] = \frac{Ea}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (1.27)$$

O fator pré-exponencial (A), é denominado por:

$$\ln k = \ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{T^2} \right] + \frac{Ea}{RT} \quad (1.28)$$

Em que:

$$k = \frac{AR(1-n)}{\phi Ea} \quad (1.29)$$

A Expressão 1.14, foi escrita por Zsakó (1968), na forma logarítmica:

$$\log g(\alpha) - \log p(x) = \log \frac{AR}{\phi Ea} = B \quad (1.30)$$

Onde o mesmo, observou que o segundo termo desta equação deve ser independente de α e T . Logo, a partir desta consideração, propôs um método de tentativa e erro para determinar $g(\alpha)$, Ea e A . Utilizando-se dos dados Tabelados de $p(x)$, são testadas várias funções $g(\alpha)$, escolhendo-se a forma de $g(\alpha)$ e o valor de E que torna o parâmetro B o mais aproximado de uma constante. Assim, o valor do fator pré-exponencial é determinado de acordo com a expressão:

$$\log A = B + \log(\phi R) - \log Ea \quad (1.31)$$

Ozawa (1965 e 1970), baseado na Equação 1.30 e na aproximação de Doyle, Equação 1.16, propôs um método que determina o valor de Ea , independentemente do conhecimento do mecanismo de reação, baseando-se nas várias curvas termogravimétricas obtidas em diferentes razões de aquecimento. Portanto, combinando-se estas duas relações, torna-se possível escrever:

$$\log \phi = \log \left[\frac{AEa}{Rg(\alpha)} \right] - 2,315 - 0,4567 \frac{Ea}{RT} \quad (1.32)$$

Assim, se o valor de α for mantido invariável, um gráfico de $\log \phi$ versus $1/T$ deverá ser linear, permitindo a determinação de E_a . O valor de E_a pode ser encontrado para vários valores de α , escolhendo-se como valor mais provável, a média dos resultados verificados. Nos casos onde o mecanismo da reação é alterado com o seu desenvolvimento, observa-se que o valor de E varia significativamente quando o valor de α é modificado. Se a função $g(\alpha)$ for também conhecida, o fator pré-exponencial poderá ser determinado pelo parâmetro linear deste mesmo gráfico. Caso contrário, (OZAWA, 1965, OZAWA, 1970), define uma variável ϕ , denominada de tempo de conversão, pela expressão:

$$\phi = \left(\frac{Ea}{\phi R} \right) p(x) \quad (1.33)$$

Substituindo-se na Equação 1.14, temos:

$$g(\alpha) = A\theta \quad (1.34)$$

Um gráfico de $g(\alpha)$ versus θ será linear, quando a função escolhida for a correta, e sua inclinação, igual ao fator pré-exponencial.

Na maior parte dos trabalhos matemáticos podem ser aplicados não apenas aos dados termogravimétricos, mas também aos dados de outras técnicas térmicas tais como DTA e DSC. Todos os métodos matemáticos, sejam derivados ou integrais, estão sujeitos a alguma inexatidão que influenciam a precisão dos resultados (SESTAK, 1966). Portanto, os mesmos devem ser empregados com cautela, pois quase sempre se encontra um conjunto de parâmetros cinéticos (E_a , A e n) adequados aos dados experimentais, independentemente destes parâmetros possuírem ou não significado físico ou contribuírem para o entendimento do mecanismo de reação estudada (FLYNN et al., 1966). Uma das formas de evitar parâmetros cinéticos falsos é observar o processo em diferentes razões de aquecimento e utilizar pelo menos três métodos matemáticos distintos. Se os parâmetros cinéticos estimados apresentarem resultados próximos entre si, os parâmetros cinéticos serão verdadeiros.

2.2.5 Determinação do Modelo Cinético

A análise cinética baseia-se na utilização de relações que fornecem informações precisas do mecanismo do processo de decomposição térmica. No entanto, a identificação do mecanismo do processo requer atenção, pois a aproximação formal não elimina a possibilidade de se dar interpretações incorretas das relações cinéticas observadas.

Na prática, a determinação do modelo cinético de uma reação, é realizada ajustando-se algumas equações, com auxílio de programas. As equações mais utilizadas nas reações de decomposição térmica de sólidos foram resumidas na Tabela 1.2. O tratamento matemático das curvas cinéticas consiste na determinação dos coeficientes de regressão linear de todas as equações testadas. O critério de seleção do melhor modelo cinético baseia-se no valor do coeficiente de correlação linear mais próximo da unidade e do menor desvio padrão, entre os valores experimentais e calculados de $g(\alpha)$. As curvas obtidas para o modelo que melhor se ajustar aos dados experimentais são utilizadas no cálculo dos parâmetros cinéticos.

Segundo Simmons e Wendlant (1972), um bom ajuste não depende da função $g(\alpha)$ e sim das condições experimentais e do método de análise de dados. Contudo, a lei cinética, mesmo sendo insuficiente, é condição essencial que deve ser satisfeita pelo provável mecanismo da reação de decomposição térmica.

Diversos trabalhos foram realizados com o intuito de obter a forma da função $g(\alpha)$ relacionada com os efeitos de temperatura, pressão, natureza da amostra, etc. Então, como consequência, tem surgido modelos cinéticos com complexidade variável, e muitos deles necessitando de conceitos novos, como por exemplo, o efeito da compensação interna (PYSIAK, 1989). No entanto, todas as dificuldades resultam, principalmente, da ausência de uma teoria correta e praticável de energia de ativação (E_a) e fator pré-exponencial (A) na equação de Arrhenius, em relação às reações do estado sólido, embora muitos esforços tenham sido realizados visando este objetivo (MACHADO et al., 1999, RANGEL et al., 1999).

Diversas reações envolvendo sólidos podem ser caracterizadas pela constante de velocidade, k , e pela ordem de reação aparente, n . Alguns valores de n são coerentes com modelos físicos simples que representam o mecanismo da reação; entretanto, pelo fato do valor particular de n ser obtido através de dados

experimentais não se pode provar que o modelo escolhido descreve corretamente a reação (MACHADO et al., 1999).

Norris (1980) encontrou valores de n (entre 0,2 e 0,6), e mostra ainda que k independe do valor exato da ordem de reação aparente. No entanto, é impossível chegar a conclusões precisas, no modo isotérmico, sobre o mecanismo da reação ou forma das partículas a partir de gráficos aparentemente lineares, que são obtidos de valores de n idealizados preliminarmente.

2.2.6 Efeito da Compensação Cinética

No estudo cinético tradicional que envolve reações homogêneas, a avaliação dos parâmetros energia de ativação (E_a), e fator pré-exponencial (A), assume importância relevante, por serem considerados indicativos do mecanismo de reação. Porém, quando envolve reação heterogênea, tais como as reações no estado sólido, estes parâmetros perdem sua importância em virtude dos conceitos de “ordem de reação” e “contração” não serem aplicáveis (PYSIAK et al., 1984). Portanto, os valores de E_a e A não possuem um significado bem definido, sendo tratados meramente como parâmetros derivados.

Dados na literatura têm mostrado a dependência da energia de ativação (E_a) com relação a vários fatores experimentais, tais como, tamanho e distribuição da amostra, razão de aquecimento, presença de impurezas na amostra, atmosfera gasosa em torno da amostra etc. Assim, é importante o questionamento em relação a esses parâmetros, pois têm algum significado para sua aplicação prática. A resposta parece ser verdadeira, pois, é observado que, para reações similares ou para uma dada reação sob várias condições experimentais, tem sido verificada uma relação linear entre o logaritmo do fator pré-exponencial e a energia de ativação. Esta relação é conhecida como “efeito da compensação cinética” ou “efeito isocinético” (AGRAWAL, 1986), o qual afirma que, para qualquer variação na energia de ativação, originária de mudanças experimentais, uma correspondente variação no fator pré-exponencial também ocorre, o que pode ser expresso matematicamente através da seguinte relação (ZSAKÓ, 1976, DOLLIMORE et al., 1978, PYSIAK et al., 1981, PYSIAK et al., 1984, PYSIAK et al., 1989,):

$$\ln A = a + bE_a \quad (1.35)$$

Em que a e b são constantes características do sistema.

Esta relação linear pode ser associada de acordo com a equação de Arrhenius, Equação. 1.10, como:

$$\ln A = \ln K_{iso} + \frac{Ea}{RT_{iso}} \quad (1.36)$$

Em que k_{iso} é a constante de velocidade isocinética e T_{iso} , a temperatura isocinética (AGRAWAL, 1986).

Evidências do comportamento do efeito da compensação cinética foram primeiramente informadas nos estudos de catálise e, em seguida, confirmadas em várias outras reações como pirólise de piche e de materiais celulósicos (COLLET et al., 1980, FAIRBRIDGE, 1975, CHORNET, et al., 1980). Devido à complexidade do mecanismo de pirólise de materiais celulósicos, é interessante verificar se o efeito da compensação cinética pode fornecer informações sobre este mecanismo (AGRAWAL, 1986). Este efeito também foi verificado na decomposição térmica não-isotérmica de polímeros sob várias situações, tais como: polímeros com o mesmo componente principal, mas com diferentes ingredientes em quantidades variadas; em polímeros submetidos ao envelhecimento acelerado através de mudanças na temperatura e tempo de aquecimento; no mesmo material polimérico em diferentes razões de aquecimento e em polímeros com energia de ativação que depende do grau de degradação (BUDRUGEAC et al., 1991, BUDRUGEAC et al., 1993).

Alguns autores sugeriram a investigação quantitativa do efeito da compensação cinética, utilizando várias razões de aquecimento e informando que isto só é possível com o conhecimento preciso da função $g(\alpha)$, que descreve o mecanismo de reação. Assim, o valor da constante de velocidade, determinada pela Equação 1.36, é comparável pelos métodos dinâmico e isotérmico (KOGA et al., 1988).

Várias teorias publicadas têm procurado prever o efeito da compensação cinética. As mesmas sugerem que a ocorrência do efeito da compensação cinética, provavelmente, é devido à relação entalpia-entropia; à relação entre a entropia de transição e mudanças nos níveis de energia do estado de transição; à ocorrência de reações simultâneas na superfície dos centros, envolvendo diferentes energias de

ativação; à existência de um comportamento cinético inter-relacionado dentro de um grupo de velocidades de reação e às variações de propriedades físico-químicas, tais como: pressão parcial do gás, energia livre, gradientes de concentração e outros. (BONDE, 1962, CREMER, 1955, KOGA, 1994).

A temperatura isocinética tem sido sugerida para caracterizar a temperatura inicial da reação; a temperatura onde as velocidades relativas de um grupo de reações relacionadas sofrem uma inversão; ou para representar a temperatura onde a constante de velocidade, para toda série de reações, tem o mesmo valor (GALWEY, 1977, BUDRUGEAC et al., 1995).

2.2.7 Comparação entre os Métodos Não-isotérmico e Isotérmico

Nos estudos cinéticos de decomposição térmica de sólidos, o método dinâmico tem sido largamente difundido, embora esta técnica esteja sujeita a várias críticas e questionada por diversos autores. Com relação à validade do tratamento de dados cinéticos através de condições dinâmicas, surge na literatura objeção a este método, indicando que o tratamento simultâneo de três variáveis (fração decomposta, tempo e temperatura) poderiam aumentar o erro na determinação da ordem de reação e dos parâmetros de Arrhenius, o que é minimizado no método isotérmico onde apenas uma variável (tempo) é envolvida (HOUSE et al., 1989, REICH et al., 1983, BENOIT et al., 1985, SCHWENKER et al., 1969). Se a cinética da reação variar dentro do intervalo de temperatura considerado no método não-isotérmico, não é possível realizar a análise cinética destes dados não-isotérmico. Como consequência, os parâmetros cinéticos: energia de ativação, fator pré-exponencial e ordem de reação podem não ser corretos, requerendo um tratamento matemático dos dados experimentais mais complexo do que o método isotérmico (RANGEL, 1999). Entretanto, no método não-isotérmico, as constantes cinéticas são influenciadas por parâmetros experimentais, tais como massa inicial da amostra, razão de aquecimento e pressão dos produtos gasosos. Entretanto, a determinação de parâmetros cinéticos pelo método dinâmico apresenta uma série de vantagens, quando comparado ao método isotérmico:

- Uma única curva termogravimétrica é suficiente para determinar parâmetros cinéticos, ou seja, uma quantidade limitada de dados é suficiente para a realização do estudo;
- Os parâmetros cinéticos podem ser calculados sobre um intervalo inteiro de temperatura, de modo contínuo;
- É possível determinar a temperatura inicial da decomposição (T_0) com bastante precisão, o que é praticamente impossível pelo método isotérmico.

As bases teóricas deste método são contestadas por alguns autores. Os mesmos contestam, as bases teóricas sobre as quais os métodos não-isotérmicos se assentam e defendem que a determinação de parâmetros cinéticos só tem significado quando realizados sob condições isotérmicas, contudo, vários outros pesquisadores divergem dessas afirmações. A controvérsia gerada por essa gama de questionamentos, porém não impediu que um vasto número de trabalhos sobre o tema continue a ser publicado (BRAGA, 1989). Este tema é sem dúvida muito polêmico, mas de importância indiscutível e desperta o interesse de pesquisadores de diversas áreas, pelas possibilidades que o método dinâmico oferece para a obtenção rápida dos dados cinéticos (NUNES, 1995).

No método isotérmico, a desvantagem é a dificuldade de se observar o evento inicial da reação, devido à brusca variação de temperatura causada sobre a amostra.

Com o intuito de mostrar que o método dinâmico deve ser precedido de estudos isotérmicos, vários autores estudaram a decomposição térmica de vários compostos utilizando ambos os métodos e chegaram às seguintes conclusões (SILVA et al, 2004, BENOIT, 1985, RANGEL, 1999, NUNES 1995):

- Qualquer análise cinética não-isotérmica deve ser precedida da isotérmica, com o objetivo de verificar se a ordem de reação se mantém constante através do intervalo de temperatura de interesse;
- Apenas o método isotérmico revela processos reversíveis, paralelos ou autocatalíticos que ficam ocultos no método não-isotérmico;
- Nas reações que seguem a ordem zero, existe uma excelente correlação entre os dois métodos;

Ferrillo e Granzow (1980) através da termogravimetria estudaram a cinética e concluíram que para a elucidação da cinética de decomposição térmica de complexos, o método isotérmico é mais aplicável do que o não-isotérmico.

Tanaka e colaboradores (1982), destacaram que o modelo cinético correto $g(\alpha)$, correspondente à desidratação isotérmica do $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, não pode ser escolhido baseando-se apenas nos gráficos de $g(\alpha)$ versus t ; os valores de n nas reações de fase limítrofe (R_n) e de m dos processos de nucleação caótica seguida do crescimento nuclear (A_m) podem atingir valores apropriados nos intervalos $1 \leq n \leq 3$ e $1 \leq m \leq 4$. Assim, qualquer função $g(\alpha)$ que produza gráficos de $g(\alpha)$ versus t lineares fornecerão parâmetros cinéticos praticamente idênticos, levando a uma dificuldade na determinação correta do modelo cinético.

Tanaka e Koga (1990) verificaram a cinética da decomposição térmica do acetato de cobre (II) monohidratado ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), variando a granulometria da amostra e utilizando os dois modos de aquecimento (não-isotérmico e isotérmico). Verificaram como resultado da comparação entre os métodos utilizados que a desidratação isotérmica dos cristais simples obedeciam ao modelo R_n ($2 < n < 3$) e o método não-isotérmico eram descritas pelo modelo D4, especificamente nas curvas obtidas com elevadas razões de aquecimento e nos estágios finais da reação. No entanto, quando utilizaram amostras pulverizadas, a decomposição isotérmica foi também descrita pelo modelo de reação na fase limítrofe (R_n) porém com $1 < n < 2$ ($n \cong 1,4$); na reação não-isotérmica, o melhor ajuste de dados deu-se inicialmente com o modelo de Avrami-Erofeyev (A_m), porém à medida que a reação avançava, o mecanismo passava a ser de difusão (D2), principalmente para as amostras de granulometrias mais finas. E concluíram que à medida que a granulometria da amostra aumenta, os modelos se aproximam do comportamento correspondente à amostra não pulverizada (PONTES, 1997).

Capítulo 3

Parte Experimental

3 Procedimento Experimental

3.1 Seleção de Medicamentos

Os princípios ativos (Estavudina, Lamivudina e Zidovudina) como os excipientes dos medicamentos foram fornecidos pelo laboratório da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (LAFEPE) na forma sólida, acomodados em pacotes de saco plásticos. Os mesmo foram pesados e acondicionados em recipientes de vidros e plásticos em dessecador com cloreto de cálcio anidro. Na Tabela 3.1 encontrar-se todos os princípios ativos, excipiente e medicamentos que foram usados para o trabalho realizado nesta pesquisa.

Tabela 3. 1 Produtos fornecidos pelo LAFEPE e reagentes do laboratório.

Produto	Nome	Lote com Validação
Princípios Ativos	Estavudina	14153 – 12/2008
	Lamivudina	14247 – 12/2008
	Zidovudina	14105 – 12/2008
Excipientes	Amido de Milho	14234 – 02/2007
	Celulose Microcristalina	14275 – 10/2009
	Lactose Anidra	14157 – 09/2006
Medicamento Comercial	Lamivudina	05030558 – 03/07
	Zidovudina	05030558 – 05/07
Reagentes para nova síntese	Piridina (Fluka Chemical)	99% de Pureza
	N – Hexano (Cinética)	99% de Pureza
	Isocianato Fenila (Aldrich)	99% de Pureza
	Etanol (Cinética)	99% de Pureza
	Acetona (Cinética)	99% de Pureza

3.2 Caracterização Térmica dos Pós

3.2.1 Termogravimetria

As curvas Termogravimétricas (TG/DTG) foram obtidas em um Analisador Térmico, marca TA Instruments, modelo SDT 2960, sob atmosferas de nitrogênio e ar sintético, com fluxo $110 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, nos modos de aquecimento: não-isotérmico

(dinâmico) e isotérmico, nas razões de aquecimento de 10, 15 e 20 °C.min⁻¹ com massa de 10,0 ± 0,5 mg, usando-se cadinhos de alumina, com o intuito de se estudar a estabilidade dos princípios ativos, dos excipientes e dos medicamentos comerciais, bem como determinar os parâmetros cinéticos das reações de decomposições.

3.2.1.1 Termogravimetria Não-Isotérmica

As curvas termogravimétricas não-isotérmicas dos princípios ativos, excipientes e dos medicamentos, foram obtidas para verificar o perfil da reação de decomposição térmica, utilizando-se razões de aquecimento de 10, 15 e 20 °C.min⁻¹, intervalo da temperatura ambiente até 1200 °C. As curvas termogravimétricas dos excipientes e dos comerciais foram realizadas em razão de 10 °C.min⁻¹, para determinar a estabilidade térmica.

3.2.1.2 Termogravimetria Isotérmica

As curvas termogravimétricas isotérmicas dos princípios ativos, foram obtidas com o intuito de verificar o perfil da decomposição térmica, compará-los com o perfil não-isotérmico e determinar o provável mecanismo do processo de decomposição térmica, utilizando-se a razão de aquecimento 10°C.min⁻¹. As temperaturas das isotermas foram determinadas baseadas no intervalo de decomposição térmica indicado nas curvas não-isotérmicas.

Com relação ao programa de aquecimento no início da análise, a amostra foi introduzida no forno à temperatura ambiente, em seguida foi submetida a uma razão de aquecimento elevada, determinada pela programação do equipamento, até atingir a temperatura desejada, permanecendo então, nesta temperatura, com o tempo de 300 min, tempo necessário para que ocorra perda de massa que irá possibilitar a determinação da constante de velocidade de decomposição térmica.

3.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises calorimétricas foram obtidas em um calorímetro, marca TA Instruments, modelo 2920 Modulated, em fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, na faixa de temperatura ambiente à 500°C.

3.2.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada (MDSC)

As curvas do MDSC foram obtidas em um calorímetro, marca TA Instruments, modelo 2920 Modulated, com modulação $\pm 0,20$ a 60", razão de aquecimento de 5 °C.min⁻¹, na faixa de temperatura da ambiente até 350°C, a fim de verificar as transições entálpicas (endotérmicas e/ou exotérmicas) reversíveis e/ou irreversíveis envolvidas no processo, além de determinar a perda de produto ou não, durante este intervalo de temperatura.

3.2.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial por Pressão (PDSC)

As análises de PDSC foram obtidas em um calorímetro, marca TA Instruments, modelo 2920, em atmosfera de oxigênio sob uma pressão de 200 Psi com razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, para as análises não-isotérmicas, a fim de verificar a temperatura de oxidação no intervalo da temperatura ambiente até 300°C. No modo isotérmico verificou-se a temperatura da primeira etapa de oxidação para cada respectivo princípio ativo, num espaço de tempo de 1200 minutos, com um intuito de observar o tempo de oxidação a uma pressão constante.

3.3 Cinética Química por Termogravimetria

3.3.1 Determinação dos Parâmetros Cinéticos Não-isotérmicos

O estudo cinético corresponde à determinação do provável mecanismo da reação e dos parâmetros cinéticos: ordem de reação (n), constante de velocidade de decomposição térmica (k), energia de ativação aparente (Ea) e fator pré-exponencial (A), utilizando-se as melhores condições experimentais pelo método de Coats-Redfern com cálculos de programa desenvolvido por Machado et al (1999), intervalo de fração decomposta (α) de 0,10 a 0,90 nas condições não-isotérmicas.

3.3.2 Determinação dos Parâmetros Cinéticos Isotérmicos

A determinação dos parâmetros cinéticos foi feita pelo programa de regressão linear por mínimos quadrados, fração decomposta entre o intervalo de (α) de 0,20 a 0,80 nas condições isotérmicas. Para isso, utilizaram-se as constantes de velocidade referentes ao mecanismo de reação que melhor se adequaram ao modelo de decomposição térmica de cada composto (MORAIS, 2004).

3.4 Síntese de novos produtos através dos princípios ativos como uma perspectiva para novos compostos com possíveis atividades biológicas.

3.4.1 Material

Os reagentes e solventes utilizados, de diversas procedências, continham grau PA ou espectrométrico, os que não apresentavam qualidades adequadas, quando necessário dependendo da finalidade do uso foram purificados e secos. Na Figura 3.1, o esquema de síntese destes novos produtos derivados dos princípios ativos.



Figura 3.1 Esquema da síntese dos produtos derivados dos princípios ativos.

3.4.2 Preparação de E₁.

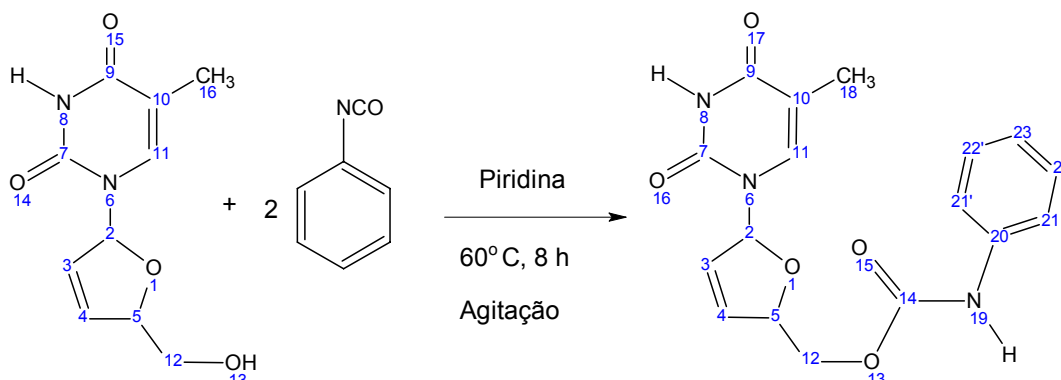


Figura 3. 2 Esquema estrutural da síntese da E₁.

Como descrito na síntese na Figura 3.1, foi adicionado aos poucos sob agitação magnética 0,5g (2,23 moles) de isocianato de fenila a uma solução de 0,53g (4,46 moles) de Estavudina previamente diluída em 10 ml de piridina. Após oito horas de agitação vigorosa a 60° C, adicionou-se cerca de 50 ml de hexano na qual formou um precipitado que foi lavado com mais (3 x 50 ml) de hexano para eliminar todo excesso de piridina e isocianato de fenila. O precipitado formado foi recristalizado em uma mistura etanol/água, fornecendo 0,67g de cristais brancos com rendimento de 88,1%

3.4.3 Preparação de L₁

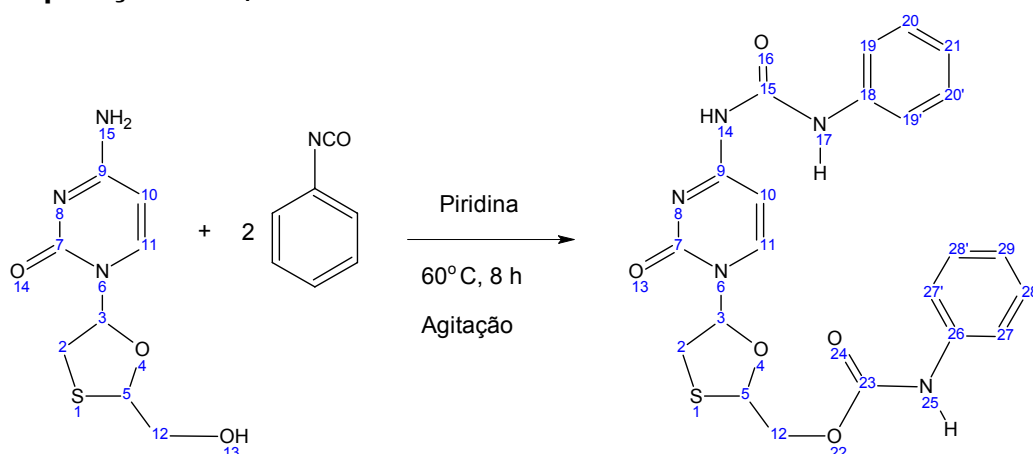


Figura 3. 3 Esquema estrutural da síntese de L₁.

Conforme descrito no esquema da síntese na Figura 3.1, utilizando-se 0,50g (2,22 mmoles) de Lamivudina e 0,52g (4,44 mmoles) de isocianato de fenila, foram obtidos 0,81g de cristais brancos com rendimento de 79,4%.

3.4.4 Preparação de Z₁

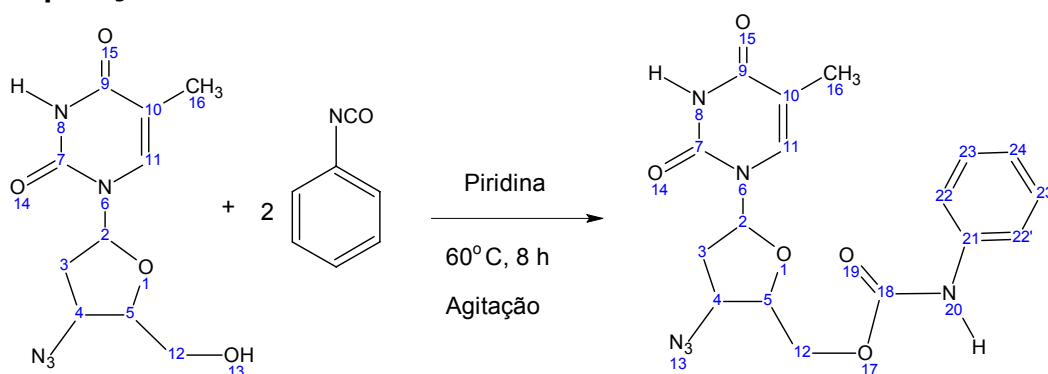


Figura 3. 4 Esquema estrutural da síntese de Z₁.

Conforme descrito no esquema de síntese na Figura 3.1, utilizando-se 0,5g (1,87 mmoles) de Estavudina e 0,46g (3,74 mmoles) de isocianato de fenila, foram obtidos 0,63g de cristais brancos com rendimento de 87,5%.

3.5 Ponto de Fusão

As determinações dos pontos de fusão, foram feitas em placa de aquecimento de platina Kofler acoplada a microscópio Carl-Zeiss e não sofreram correções (LTF/UFPB).

3.6 Espectro Vibracional de Absorção na Região Média do Infravermelho (FTIR)

Os espectros de Infravermelho foram obtidos num aparelho BOMEM-MICHELSON SERIES (CCEN-UFPB) e Bruker IFS66 (DQF-UFPE), empregando-se pastilhas de KBr e registrados em números de ondas entre 400 a 4.000 cm⁻¹.

3.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em aparelhos VARIAN MERCURY de 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C TMS (LTF/UFPB), como referência interna e DMSO- d_6 como solventes.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e foram referenciados por RMN ^1H pelo sinal do TMS ou do hidrogênio pertencente à fração não deuterado do DMSO em ((H - δ 2,5) e para o carbono -13 em (C 39,50).

As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), dt (duplo tripleto), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C foi determinado através da utilização da técnica APT, com sinais CH e CH_3 com amplitude para baixo em oposição aos C e CH_2 .

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados referentes à caracterização, estabilidade e ao estudo da cinética de decomposição térmica dos princípios ativos, dos excipientes e dos medicamentos comerciais estudados. Neste capítulo foram utilizadas técnicas abaixo relacionadas para caracterizar o comportamento térmico dos mesmos. Em seguida, são apresentados os possíveis parâmetros cinéticos (constante de velocidade, energia de ativação, ordem de reação e fator pré-exponencial) determinados por termogravimetria isotérmica e não-isotérmica.

4.1 Caracterização dos Pós

4.1.1 Comportamento térmico pelo método Não-Isotérmico dos pós em atmosfera N₂

a) Princípios Ativos

A Figura 4.1, demonstrar os princípios ativos nas três razões de aquecimentos (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), não foram observadas nenhuma alteração no perfil das curvas, quando submetido a diferentes razões de aquecimento, havendo um deslocamento nos gráficos devido a diferentes razões de aquecimento. Os gráficos demonstraram duas etapas de decomposição para os princípios ativos da Estavudina, o processo decomposição se completou a menos de 400 °C. Logo serão apenas apresentados os resultados referentes à decomposição térmica dos princípios ativos na razão de 10 °C.min⁻¹.

Na Figura 4.1, apresenta-se também o gráfico termogravimétrico do princípio ativo da Estavudina na razão de 10 °C.min⁻¹. A decomposição do princípio ativo é completa.

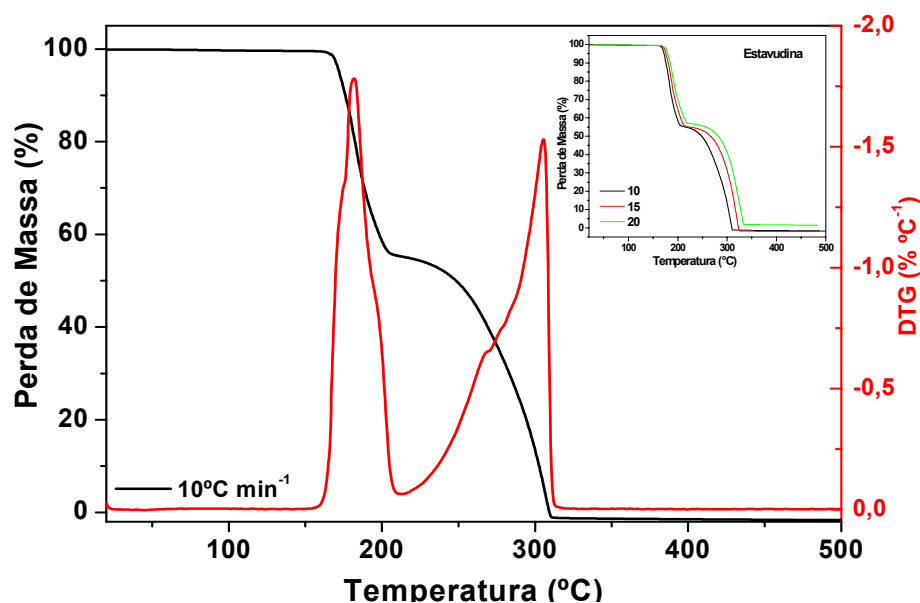


Figura 4. 1 Curvas TG/DTG do princípio ativo da Estavudina em razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e nas três razões de aquecimento ($10, 15$ e $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$).

Tabela 4. 1 Resultados de TG/DTG para Estavudina em atmosfera de N_2 na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Etapas de decomposição	Intervalos de Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Perda de Massa (%)
1	158 – 211	44
2	211 – 324	56

Na curva termogravimétrica para o princípio ativo da Estavudina, de peso molecular $224,21 \text{ g.mol}^{-1}$, na Figura 4.1, foi observado à decomposição completa em uma temperatura inferior a 400°C , com duas etapas de decomposição, sendo provavelmente atribuída à primeira etapa a saída da hidroxila e furano, e a segunda etapa as carbonilas, aminas e grupo metil, com uma estabilidade térmica em torno de 150°C , apresentado na Tabela 4.1.

Na Figura 4.2 apresenta-se o gráfico termogravimétrico do princípio ativo da Lamivudina na razão de $10^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e nas três razões de aquecimento $10, 15$ e $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Os gráficos demonstraram duas etapas de decomposição, o processo decomposição não se completou. Observa-se que na razão de $15^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ um deslocamento para cima do gráfico, na temperatura de aproximadamente 300°C , provavelmente a reação de decomposição e a cinética variam de acordo com esta

razão. Logo serão apenas apresentados os resultados referentes à decomposição térmica dos princípios ativos na razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Devido às limitações do equipamento não foi possível chegar ao final de toda decomposição, pois a sua decomposição se estender além de $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

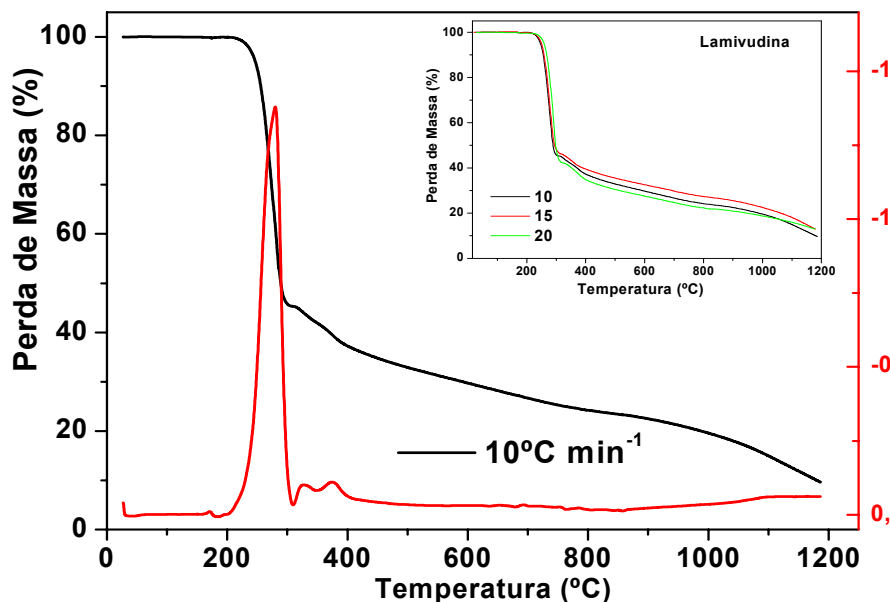


Figura 4. 2 Curva TG/DTG do princípio ativo da Lamivudina em razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ em atmosfera de N_2 e nas três razões de aquecimento (10 , 15 e $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$).

Tabela 4. 2 Resultados de TG/DTG para Lamivudina em atmosfera de N_2 em razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Etapas de decomposição	Intervalos de Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Perda de Massa (%)
1	195 – 312	55
2	312 – 350	4
3	350 – 418	6
resíduo	> 418	35

Na curva termogravimétrica para o princípio ativo da Lamivudina, de peso molecular $229,26\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, observa-se a presença de três etapas de decomposição, tendo em média como resíduo de 35%, provavelmente pelos cálculos estequiométricos sendo atribuída na primeira etapa carbonila, amina e nitrilas, a

segunda e a terceira etapa oxigênio com o grupo metil, tendo como resíduo o enxofre, uma estabilidade térmica até 190 °C, apresentado a Tabela 4.2.

O princípio ativo da Zidovudina para a razão de 10 °C.min⁻¹, é demonstrado na Figura 4.3. Devido às limitações do equipamento não foi possível chegar ao final de toda decomposição, pois a sua decomposição se estender além de 1200 °C.

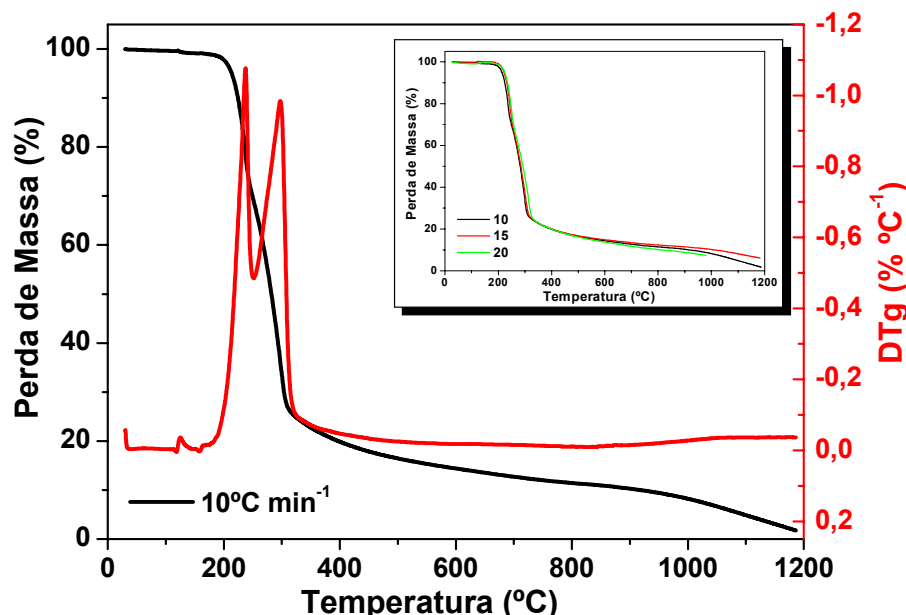


Figura 4. 3 Curva TG/DTG do princípio ativo da Zidovudina na razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ em atmosfera de N₂ e nas tres razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹).

Tabela 4. 3 Resultados de TG/DTG para Zidovudina em atmosfera de N₂ em razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

Etapas de decomposição	Intervalos de Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)
1	153 – 256	32
2	256 – 331	49
resíduo	> 331	19

A análise termogravimétrica, na Figura 4.3, o princípio ativo da Zidovudina, de peso molecular de 267,24 g.mol⁻¹, apresentou três etapas de decomposição, tendo em média como resíduo de 19%, pelos cálculos estequiométricos sendo provavelmente atribuída na primeira etapa uma hidroxila, dois grupos metil e azida, segunda um

grupo metil, carbonilas e amina e tendo como resíduo grupo do furano, com uma estabilidade térmica até 153 °C, demonstrado na Tabela 4.3.

Em atmosfera de nitrogênio, pode-se propor uma ordem de estabilidade térmica para os antiretrovirais, diante das razões de aquecimento estudadas:

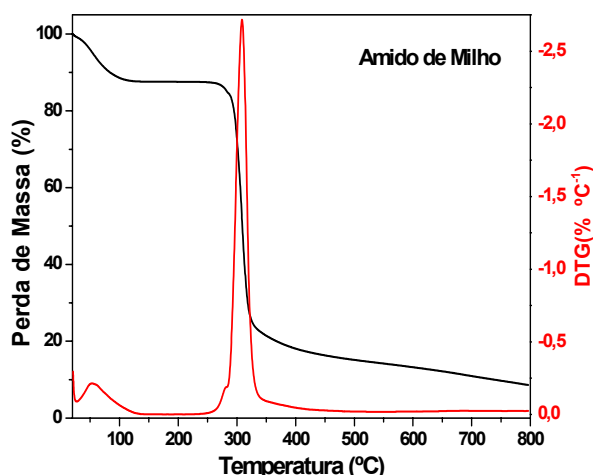
Lamivudina > Estavudina > Zidovudina

b) Excipientes

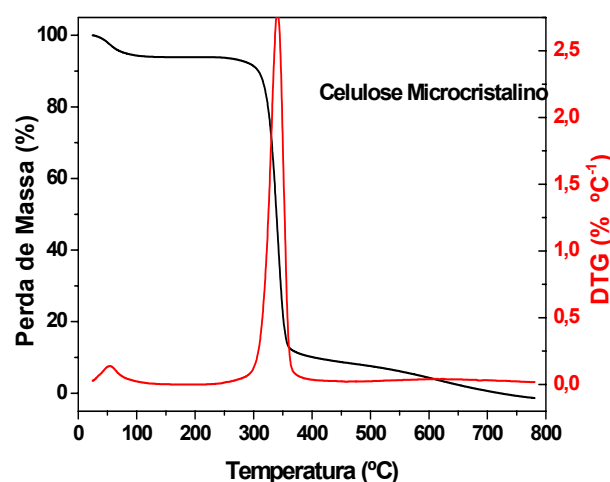
Como os medicamentos não são formados somente pelos princípios ativos, verificou-se o perfil termogravimétrico dos excipientes.

Em forma farmacêutica sólida o amido, é largamente utilizado devido às suas propriedades aglutinantes. Sua adição permite o aumento da coesão entre as partículas e, ao mesmo tempo, a redução da força de conformação.

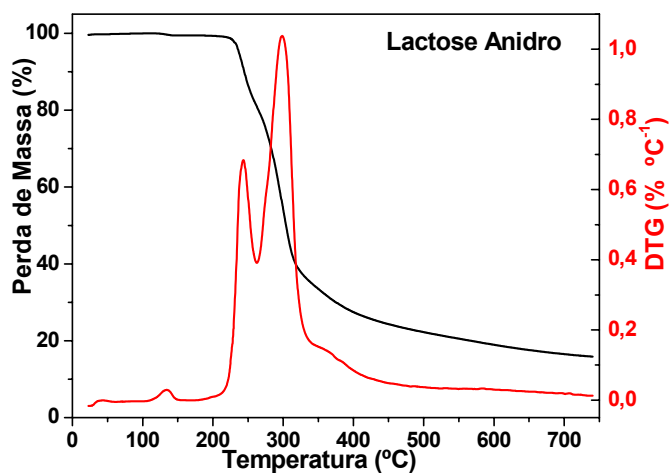
A Celulose Microcristalina, é utilizada na formação como diluente, quer na forma de pó, quer na forma de granulado, e associado a diferentes tipos de lactose, amido ou fosfato de cálcio. A Lactose anidrido é utilizada como agente aglutinante. Apresenta também ação aglutinante e desagregante, o que a torna particularmente aconselhada para desagregação. As curvas termogravimétricas dos excipientes aqui estudados são aquelas que encontradas em maior quantidade na presença do medicamento comercial. Nas Figuras 4.4 (a), (b) e (c), observa-se a decomposição em atmosfera de N₂ na razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.



(a)



(b)



(c)

Figura 4. 4 Curvas TG dos excipientes Amido de milho (a) e Celulose Microcristalino (b) e Lactose anidro (c) em razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de N_2 .

Tabela 4. 4 Resultados de TG/DTG para dos excipientes dos anti-retrovirais em razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de N_2 .

Excipientes	Etapas de decomposição	Intervalos de Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Perda de Massa (%)
Amido de Milho	1	28 – 129	12
	2	248 – 365	75
	resíduo	> 365	13
Celulose Microcristalina	1	26 – 99	6
	2	264 – 400	94
Lactose Anidro	1	36 – 52	0,5
	2	112 – 154	1,5
	3	189 – 256	19
	4	259 – 506	65
	residuo	> 506	14

Nas curvas termogravimétricas para os excipientes, observa-se que o único excipiente que completou toda a decomposição foi celulose cristalina, enquanto para os outros dois a decomposição foi incompleta, tendo no início a eliminação de água. Para a celulose e amido de milho, demonstrado nas Figuras 4.4 (b), (c), foram

constatados duas etapas de decomposição, enquanto para lactose, na Figuras 4.4 (a), houve quatro etapas de decomposição, sendo provavelmente as duas primeiras etapas atribuídas à eliminação de água incorporada ao composto, em seguida à própria decomposição.

A decomposição de todos os excipientes se inicia bem antes da decomposição dos princípios ativos dos antiretrovirais, como apresenta a Tabela 4.4. Diante dos dados, pode-se propor uma ordem de estabilidade térmica para os excipientes:

Celulose Microcristalina > Amido de Milho > Lactose anidrido

c) Medicamentos Comerciais

As curvas termogravimétricas dos medicamentos comerciais da Lamivudina e da Zidovudina foram obtidas na razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ em atmosfera de N_2 (Figuras 4.5 (a) e (b)). Só foi possível realizar as análises destes dois medicamentos, devido à disponibilidade do produto no laboratório fornecedor (LAFEPE).

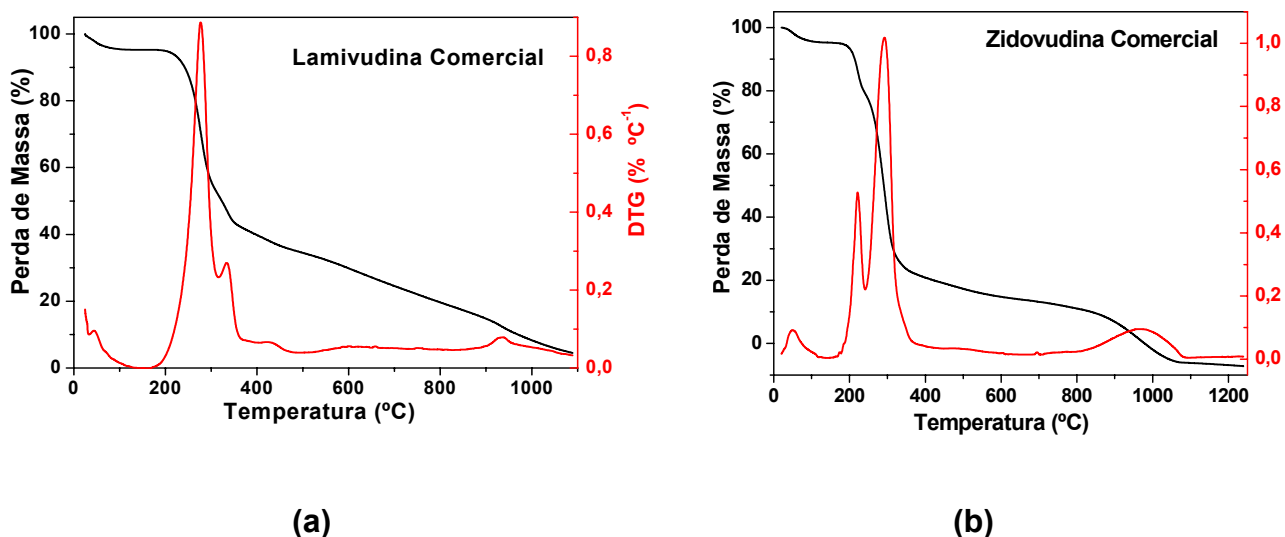


Figura 4. 5 Curvas TG dos medicamentos comerciais dos antiretrovirais (a) Lamivudina e (b) Zidovudina (b) em razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de N_2 .

Tabela 4. 5 Resultados de TG/DTG dos Medicamentos comerciais dos antiretrovirais em razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de N_2 .

Medicamentos Comerciais	Etapas de decomposição	Intervalos de Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Perda de Massa (%)
Lamivudina	1	192 – 316	44
	2	316 – 384	11
	3	384 – 496	5
	4	496 – 1070	30
	residuo	> 1070	10
Zidovudina	1	172 – 240	15
	2	240 – 425	60
	3	425 – 1085	25

Observa-se para o medicamento comercial Lamivudina cinco etapas de decomposição, na Figura 4.5 (a), porém não foi possível completar toda a sua etapa de decomposição.

Na decomposição do princípio ativo da Lamivudina restou cerca de 35% de resíduo, encontrado na Tabela 4.2, enquanto que no comercial restou 10%, na Tabela 4.5.

Para a Zidovudina comercial, na Figura 4.5 (b), têm-se três etapas de decomposição, sendo decomposição completa. Para o princípio ativo da Zidovudina, a estabilidade térmica foi aumentada de 158 para $172\text{ }^{\circ}\text{C}$, para o princípio ativo da Lamivudina foi alterada, de 195 para $172\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este fato provavelmente pode ser explicado pela presença dos excipientes que na Lamivudina leva à diminuição e no Zidovudina aumento de sua estabilidade térmica, observado na Tabela 4.5. Em se comparando a estabilidade térmica dos antiretrovirais comerciais pode-se afirmar que a Lamivudina é mais estável que a Zidovudina.

4.1.2 – Comportamento térmico pelo método Não-Isotérmico dos pós em atmosfera Ar Sintético

a) Princípio Ativo

As análises térmicas termogravimétricas para todos os princípios ativos analisados foram estudadas também em atmosfera de ar sintético para verificar o efeito da atmosfera oxidante, nas Figuras 4.6 e 4.7, foi realizado também, no método não-isotérmico nas três razões de aquecimento 10, 15 e 20 °C.min⁻¹. Não sendo possível realizar análise com o princípio ativo da Lamivudina em atmosfera de ar, pois com o aumento da temperatura nesta atmosfera o princípio ativo expande-se ficando inviável sua análise.

Nas análises termogravimétricas não foram observadas nenhuma alteração quando submetido a diferentes razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), os gráficos demonstraram duas etapas de decomposição para os princípios ativos da Estavudina e Zidovudina três etapas de decomposição, tendo perfis semelhantes, havendo um pequeno deslocamento da temperatura de decomposição. Logo serão apenas apresentados os resultados referentes à decomposição térmica dos princípios ativos na razão de 10 °C.min⁻¹.

Na Figura 4.6 tem-se o perfil termogravimétrico do princípio ativo da Estavudina, observa-se que o perfil se assemelha à mesma da atmosfera inerte (N₂).

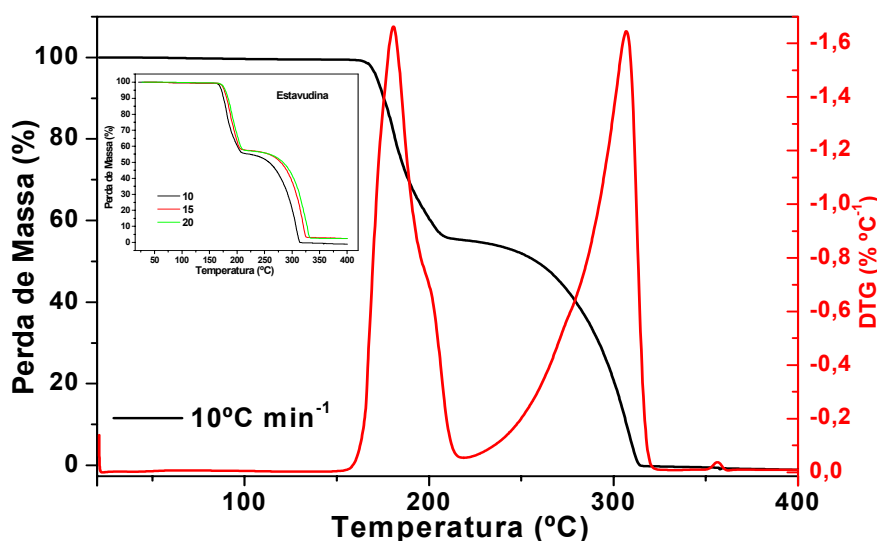


Figura 4. 6 Curvas TG/DTG do princípio ativo da Estavudina em razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ e nas tres razões de aquecimento (10 15 e 20 °C.min⁻¹).

A análise termogravimétrica para o princípio ativo da Estavudina, na Figura 4.6, foi observado à decomposição completa, apresentou duas etapas de decomposição. Pelos cálculos estequiométricos as etapas de decomposição, provavelmente podem ser atribuídas a primeira etapa à saída da hidroxila e furano, na segunda etapa o grupo das carbonilas, aminas e o grupo metil, uma estabilidade térmica até 160 °C, demonstrado na Tabela 4.6.

Tabela 4. 6 Resultados de TG/DTG para Estavudina em atmosfera de ar sintético em razões de 10°C.min⁻¹.

Etapas de Decomposição	Intervalos de Temperatura (°C)	Perda de Massa(%)
1	160 – 217	45
2	217 – 321	55

O princípio ativo da Estavudina apresentou uma estabilidade térmica até 160°C, como demonstrado na Tabela 4.6. Observa-se que a estabilidade térmica se assemelha ao da atmosfera inerte (N₂), podendo ser possível ter as mesma atribuições nas perdas de massa.

O princípio ativo da Zidovudina, na Figuras 4.7, apresentou uma decomposição completa.

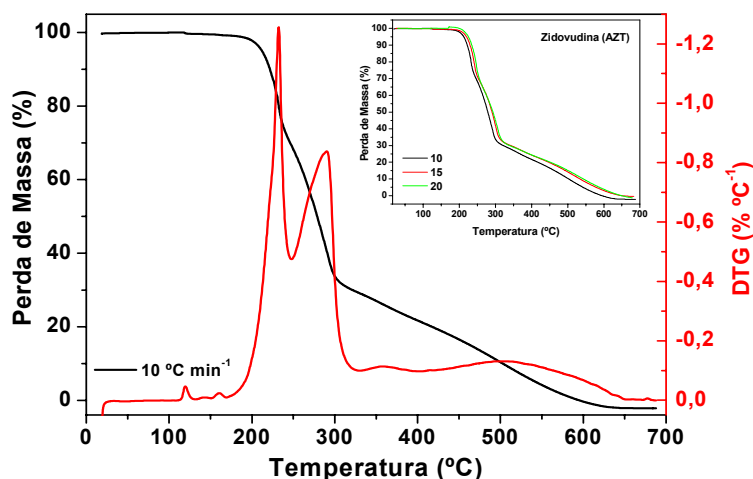


Figura 4. 7 Curvas TG/DTg do princípio ativo da Zidovudina em razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ e nas tres razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹).

No perfil termogravimétrico, observa-se quatro etapas de decomposição em que na análise pode-se concluir que a terceira etapa esta bem próxima da quarta podendo

ser observada como uma única etapa, levado a três etapas de decomposição, sendo a primeira atribuída as carbonilas, amina e um grupo metil, a segunda hidroxila, dois grupos metil, azida e a terceira etapa e o furano.

Tabela 4. 7 Resultados de TG/DTG para Zidovudina em atmosfera de Ar Sintético em razão de 10 °C.min⁻¹.

Etapas de Decomposição	Intervalos de Temperatura (°C)	Perda de Massa (%)
1	181 – 257	35
2	257 – 332	35
3	332 – 651	30

O princípio ativo da Zidovudina apresentou uma estabilidade térmica até 180°C, demonstrado na Tabela 4.7, podendo ser possível haver as mesmas atribuições para perda de massa, onde a única diferença para este princípio ativo está na decomposição completa, o que ocorreu a uma temperatura menor que 1000 °C.

Em atmosfera de Ar sintético pode-se propor a seguinte ordem de estabilidade térmica para antiretrovirais, diante das razões de aquecimento estudadas:

Zidovudina > Estavudina

Pelos dados apresentados, em comparação entre as duas atmosferas (N₂ e Ar sintético), observa-se que para princípio ativo da Estavudina, analisada em N₂ e ar sintético, apresenta o mesmo comportamento, bem como a Zidovudina.

4.2 Avaliação das Curvas DSC em Atmosfera de N₂

Nas curvas DSC dos princípios ativos dos anti-retrovirais, na razão de 10 °C.min⁻¹ em atmosfera de N₂, nas Figuras 4.8 (a), (b) e (c). Foi observado para todos eles, um elevado grau de pureza, confirmado pela literatura através do seu ponto de fusão, para Estavudina seu PF = 171,2 °C (na literatura PF = 169 – 172°C), Lamivudina PF = 177,2 °C (na literatura PF = 176 – 177 °C) e Zidovudina PF = 122,83 °C (na literatura PF = 120 – 122 °C) (BUDAVARI et al, 1989).

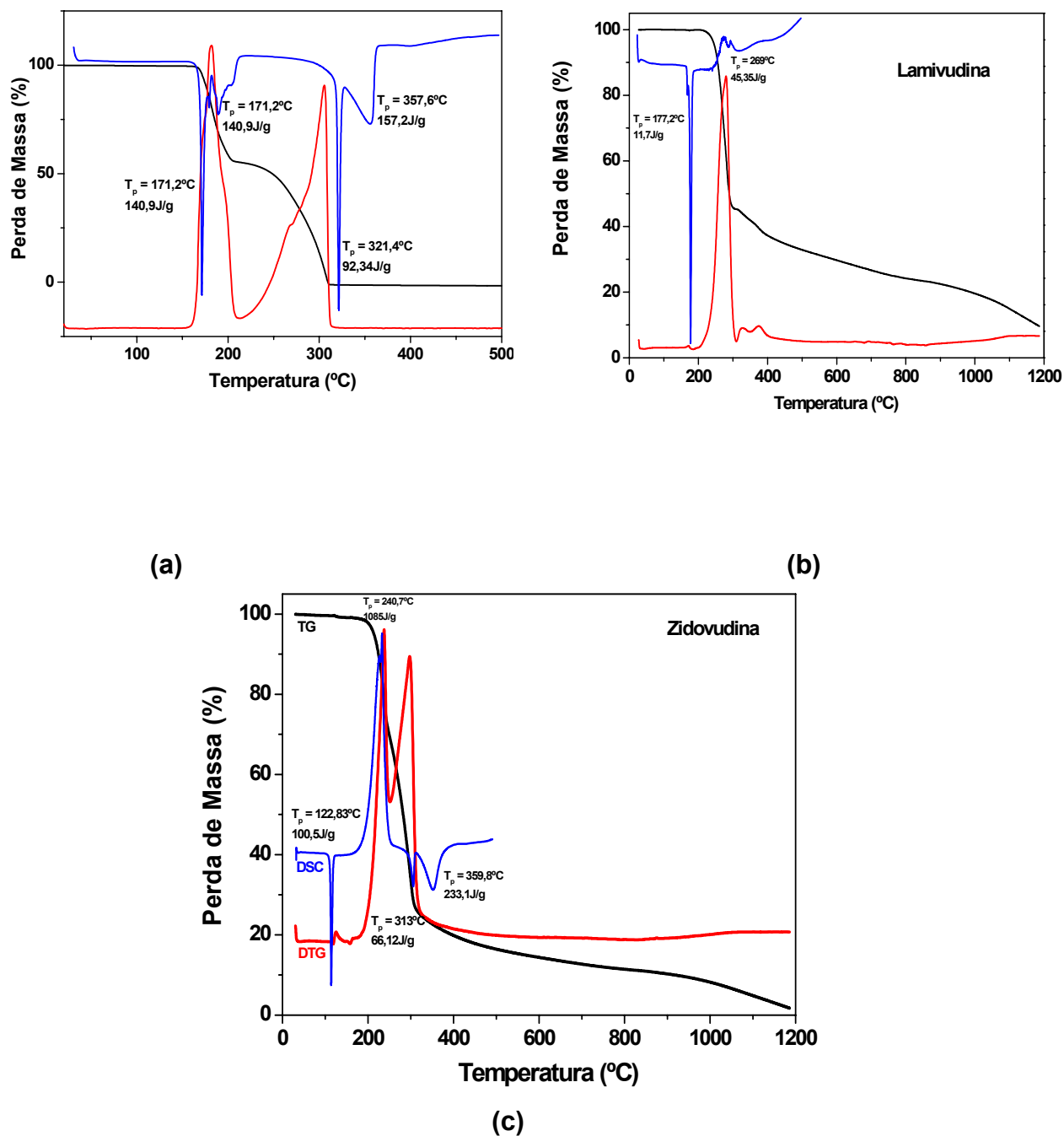


Figura 4. 8 Curvas DSC do princípio ativo da Estavudina (a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).

O perfil das análises DSC da Estavudina, na Figura 4.8 (a) apresentou quatro eventos endotérmicos. No princípio ativo da estavudina, na primeira transição entálpica, a primeira fusão está relacionada ao grau de pureza, confirmado pela literatura, os processos de fusões e decomposição estão acontecendo simultaneamente, seguida de sucessivas fusões.

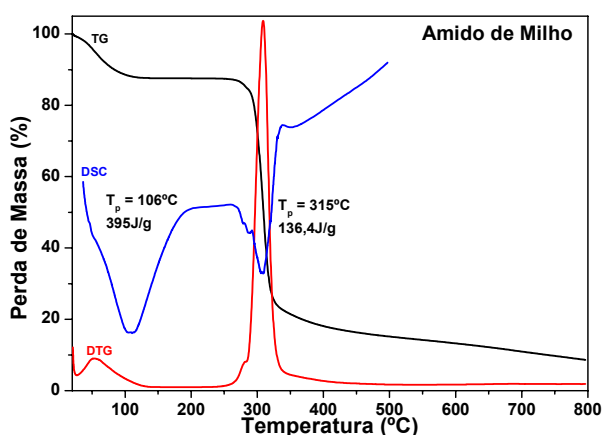
Na Lamivudina, na Figura 4.8 (b), o processo de fusão ocorre antes da decomposição, tendo dois eventos entálpicos, um endotérmico e outro exotérmico. Este evento endotérmico pode estar relacionado ao processo de cristalização.

Para o Zidovudina, Figura 4.8 (c), o processo de fusão ocorre antes da decomposição, tendo quatro eventos entálpicos, três endotérmicos e um exotérmico. O primeiro evento endotérmico, na faixa de temperatura de 122 °C, sendo relacionada ao grau de pureza, confirmado pela literatura. O evento exotérmico, na faixa de 240 °C pode estar relacionado a um processo de cristalização, seguida por dois eventos endotérmicos, na decomposição.

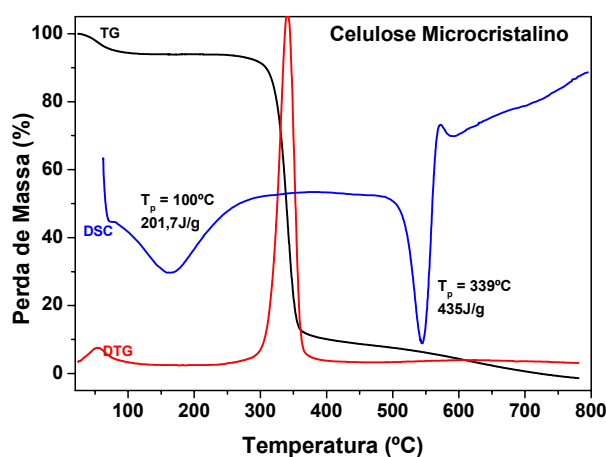
Foram realizados nas análises para as curvas do DSC dos excipientes dos anti-retrovirais, em razão de 10 °C min⁻¹ sob atmosfera de N₂, nas Figuras 4.9 (a), (b) e (c).

Nas análises das curvas do DSC do amido quanto e celulose microcristalina, observada nas Figuras 4.9 (a) e (b) foram observadas dois eventos endotérmicos. O primeiro na faixa de 36 a 180 °C, relativo à eliminação de água superficial e em seguida um segundo evento na faixa de 260 – 340 °C, sendo provavelmente uma fusão com uma decomposição do amido. Para a celulose microcristalina da decomposição foi observada, dois eventos entálpicos, o primeiro sendo relacionado à desidratação seguida por uma fusão logo após a decomposição, entre 304 – 360 °C. Na análise da Lactose Anidra na Figura 4.9 (c), observa duas transições endotérmicas, onde a primeira se encontra na faixa de 140 °C, atribuída à desidratação do excipiente e a segunda em 234 °C uma fusão seguida pela decomposição.

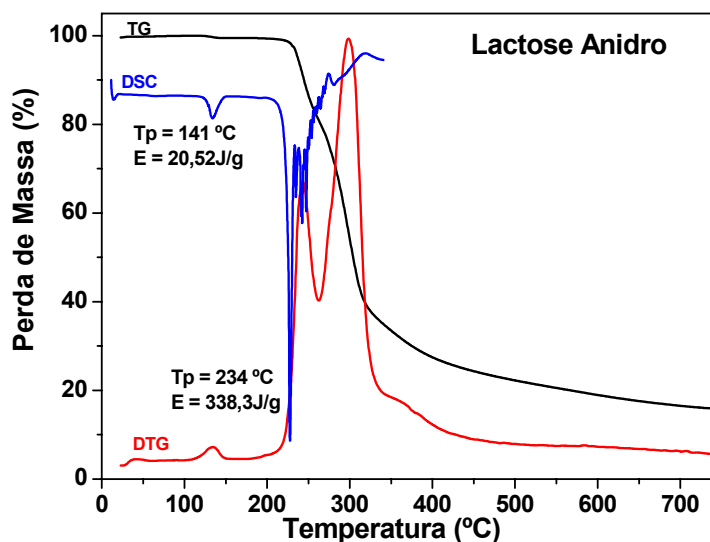
Observa-se que os excipientes começam a se decompor bem antes dos fármacos, sendo menos estável.



(a)



(b)



(c)

Figura 4. 9 Curvas DSC dos excipientes dos antiretrovirais: amido de milho (a), Celulose microcristalino (b) e Lactose Anidra (c).

4.2.1 Avaliação por DSC das Misturas (Excipientes e Princípio Ativo)

Com base nos estudos de Antunes (2003) foi analisada a mistura do princípio ativo com os excipientes, na mistura utilizou-se o excipiente que se encontra em maior percentagem no medicamento comercial, a proporção usada foram (1:1 m/m) com cada princípio ativo estudado, observado nas Figuras 4. 10, 4.11 e 4.12, foram realizados na razão de $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, entre a temperatura ambiente até $500\text{ }^\circ\text{C}$, em atmosfera de N_2

Através das análises das curvas DSC, pode-se observar interação entre os excipientes e os princípios ativos na mistura, sendo que os excipientes diminuíram a estabilidade dos princípios ativos. Sabe-se que os excipientes são usados em pequenas quantidades, no entanto não existem informações sobre a percentagem do excipiente, pois isto constitui segredo industrial. Além de diminuir a estabilidade térmica o aumento da umidade pode provocar aparecimento de fungos e bactérias, podendo assim comprometer o controle de qualidade dos fármacos.

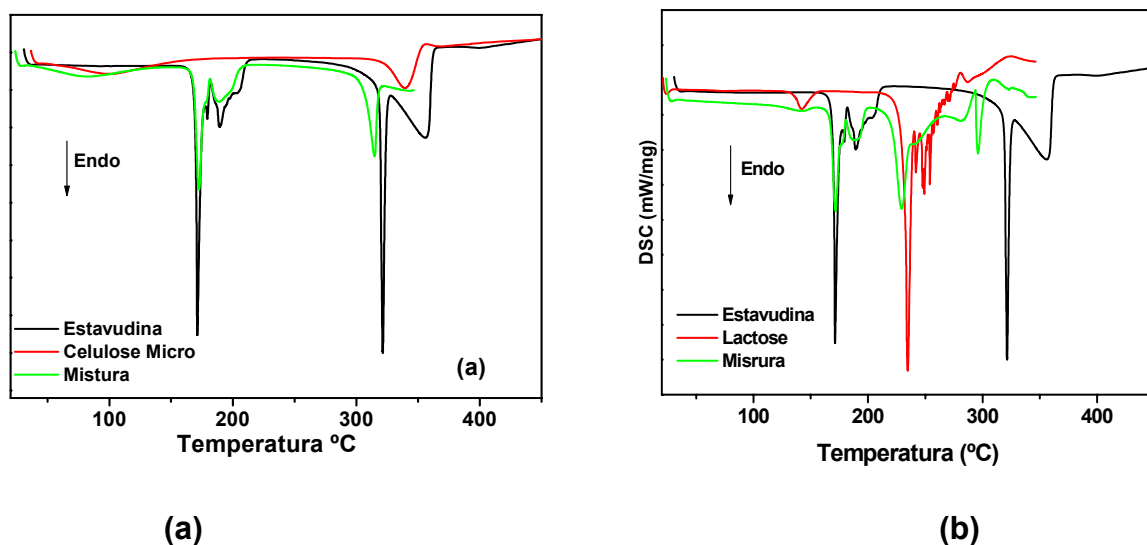


Figura 4. 10 Curvas DSC do princípio ativo da Estavudina, Celulose Microcristalina (a), Lactose (b) e Misturas físicas (1:1 m/m).

Apartir das curvas que observamos as misturas físicas entre os excipientes da Estavudina (1:1 m/ m), nas Figuras 4.10 (a) e (b), tem-se que sua estabilidade térmica diminui com a mistura física 164 para 134 °C com a celulose e de 160 para 118 °C com a presença da lactose anidra.

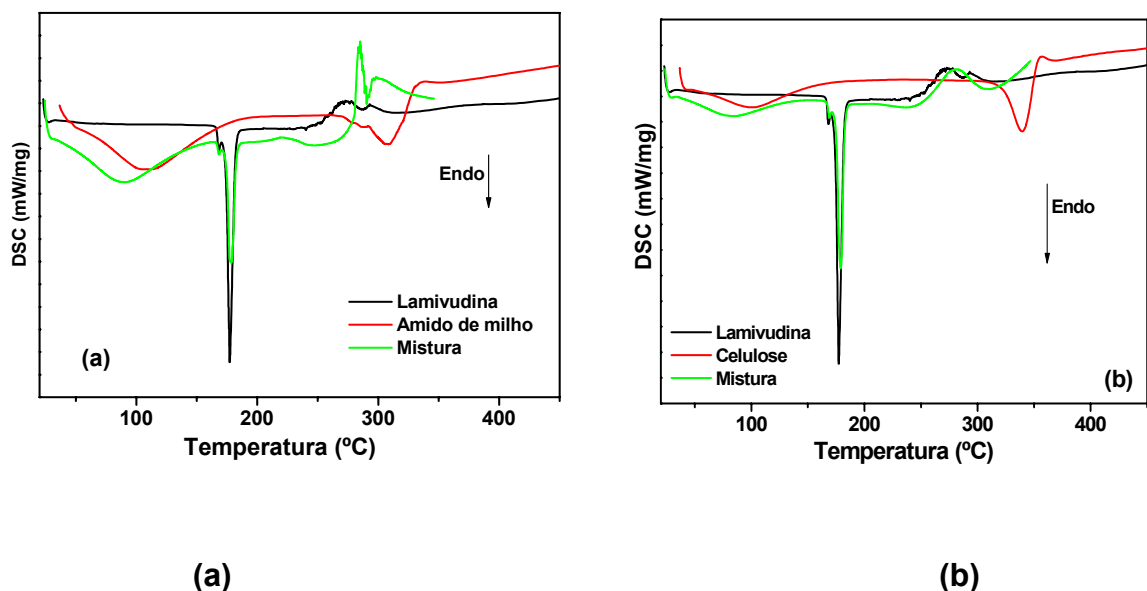


Figura 4. 11 Curvas DSC do princípio ativo da Lamivudina, Amido de milho (a), celulosa Microcristalina (b), e misturas físicas (1:1 m/m).

Para o princípio ativo da Lamivudina na presença dos excipientes de amido de milho na Figura 4.11 (a) e da celulose microcristalina na Figura 4.11 (b). A estabilidade

térmica foi alterada de 162 para 220 °C, para a mistura da lamivudina com amido, e 162 para 231 °C, devido o teor de umidade elevada destes excipientes, sugerindo substituição por outros excipientes, sendo corroborado pela análise de decomposição entre a Lamivudina comercial, que também tem sua estabilidade diminuída.

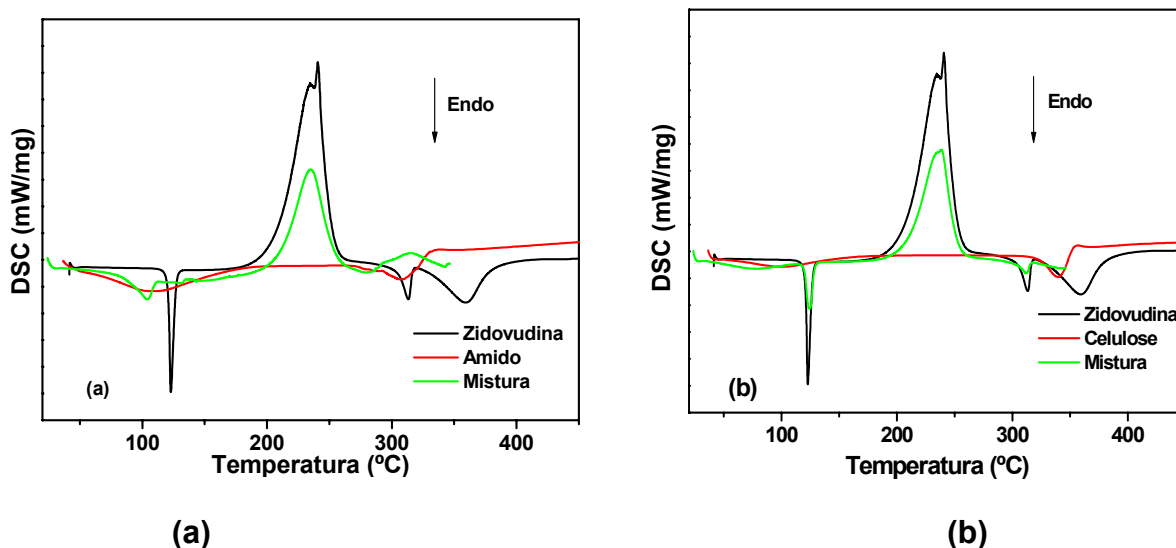


Figura 4. 12 Curvas DSC do princípio ativo do Zidovudina, Amido de milho (a), Celulose Microcristalino (b) e Mistura física (1:1m/m).

Para o princípio ativo da Zidovudina na presença dos excipientes de amido de milho na Figura 4.12 (a) e da celulose microcristalina na Figura 4.12 (b). No estudo da estabilidade térmica observa-se uma mudança de 153 para 146 °C, e com amido de milho e de 153 para 181 °C com celulose; o amido alterou o ponto de fusão do princípio ativo em 122 para 103 °C. Devido teor de umidade nos excipientes, pode-se ser ou não sugerida substituição por outros excipientes.

4.2.2 Avaliação da Calorimetria Exploratória Diferencial Modulada dos princípios Ativos dos Antiretrovirais

O estudo MDSC dos fármacos permitiu observar alguns dos fenômenos reversíveis e irreversíveis que podem ocorrer durante o processo, dando suporte aos resultados das análises DSC e informando quando uma substância pode ser recuperada ou não por estes processos. A Figura 4.13, apresenta a curva do MDSC do princípio ativo da Estavudina, entre a temperatura ambiente até 350 °C.

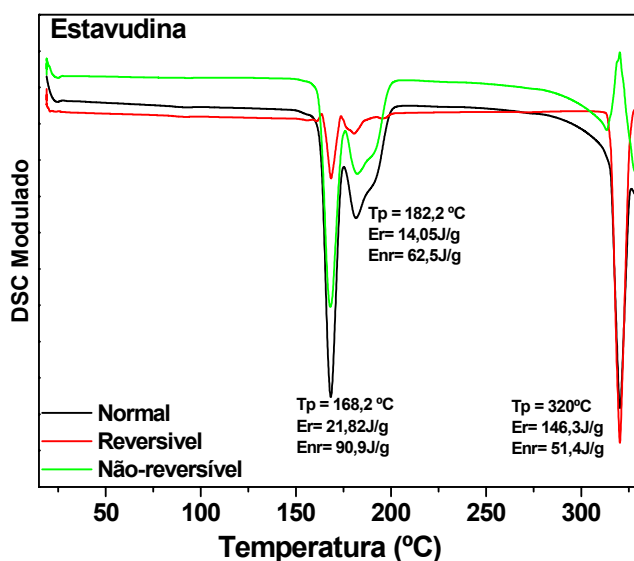


Figura 4. 13 Curvas MDSC do princípio ativo da Estavudina.

Nas análises MDSC, para princípio ativo da Estavudina, na Figura 4.13, observa-se três eventos, no 1º a $E_{IR} > E_R$ ocorreu um processo de fusão com rearranjo estrutural, no 2º e no 3º eventos $E_R > E_{IR}$ ocorreram decomposição e/ou volatilização do novo composto, que surgiu após o 2º evento.

A Figura 4.14, apresenta a curva do MDSC do princípio ativo da Lamivudina, entre a temperatura ambiente até 350 °C.

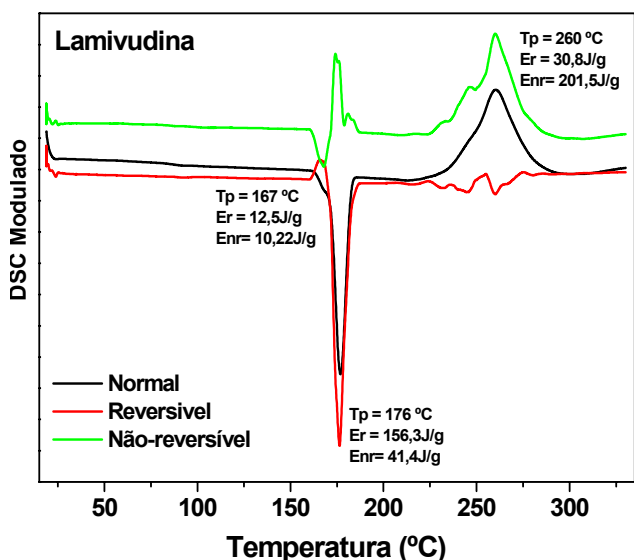


Figura 4. 14 Curvas MDSC do princípio ativo da Lamivudina.

Na curva MDSC do princípio ativo da Lamivudina, na Figura 4.14, observa-se três eventos entálpicos, no 1º e 2º evento onde $E_R > E_{IR}$ refere-se ao início da fusão

com um possível rearranjo estrutural, e na 3º evento $E_{IR} > E_R$ recristalização seguida por decomposição e/ou volatilização.

A Figura 4.15, apresenta a curva do MDSC do princípio ativo da Zidovudina, entre a temperatura ambiente até 350 °C.

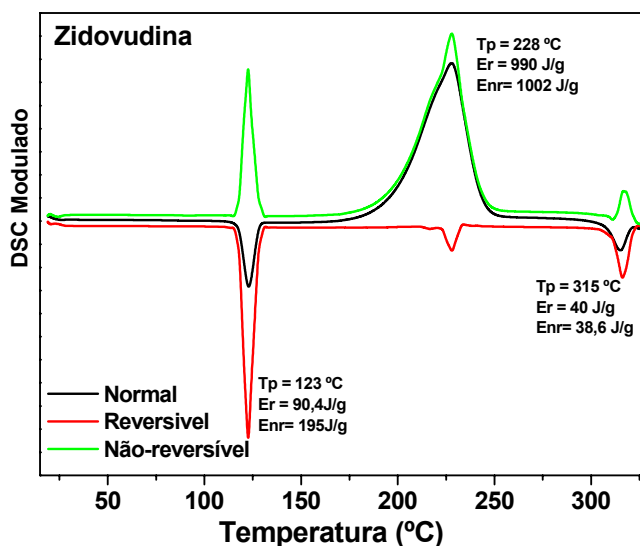


Figura 4. 15 Curvas MDSC do princípio ativo da Zidovudina.

Nas análises de MDSC para princípio ativo da Zidovudina, na Figura 4.15 observa-se três processos entálpicos, 1º evento a $E_{IR} > E_R$ ocorre o processo de fusão onde pode estar se formando um novo composto, 2º evento também a $E_{IR} > E_R$ ocorre uma recristalização e no 3º evento a $E_R > E_{IR}$ uma fusão.

4.2.3 Calorimetria Exploratória diferencial por Pressão (PDSC)

O estudo da calorimetria exploratória diferencial por pressão (PDSC) foi realizado para melhor acompanhamento do estudo oxidativo indutivo, observando assim as temperaturas de oxidação de cada princípio ativo, nas Figuras 4.16 (a), (b) e (c), com um intuito de poder simular uma correlação entre o tempo prateleira dos princípios ativos.

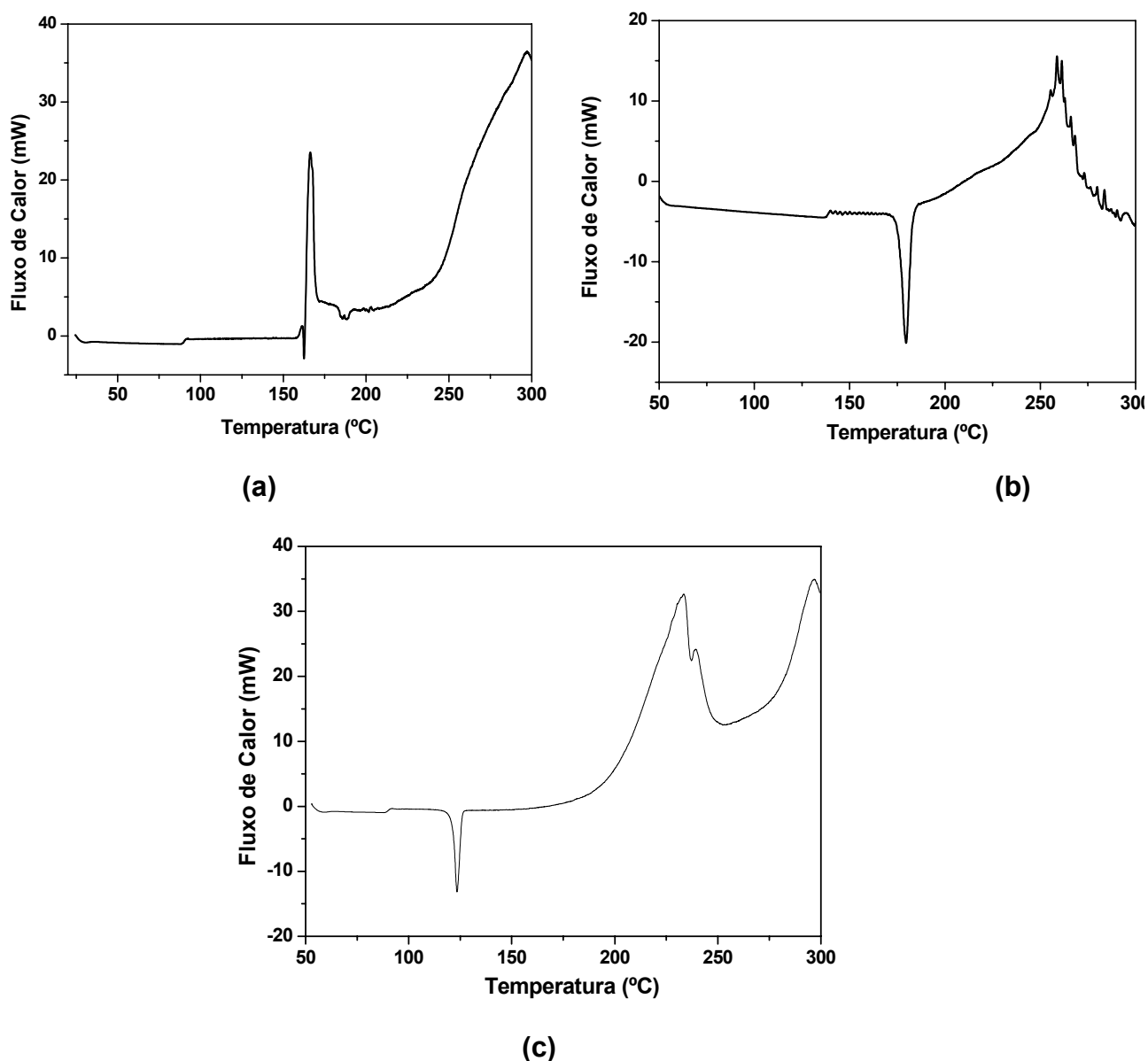


Figura 4. 16 Curvas do PDSC no modo dinâmico do princípio ativo da Estavudina(a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).

Nas análises do modo dinâmico, os princípios ativos, nas Figuras 4.16 (a), (b) e (c), apresentaram temperatura de oxidação para Estavudina de 157 °C, Lamivudina de 186 °C e a Zidovudina de 187 °C. Todos os princípios fudem antes de se oxidarem. Com esta análise, conseguimos estabelecer uma ordem crescente de estabilidade oxidativa para os princípios ativos:

$$\text{Zidovudina} < \text{Lamivudina} < \text{Estavudina}$$

Para o módulo isotérmico, nas Figuras 4.17 (a), (b) e (c), foi realizada a análise com o tempo de 20 horas sobre pressão 1400 psi em atmosfera de oxigênio.

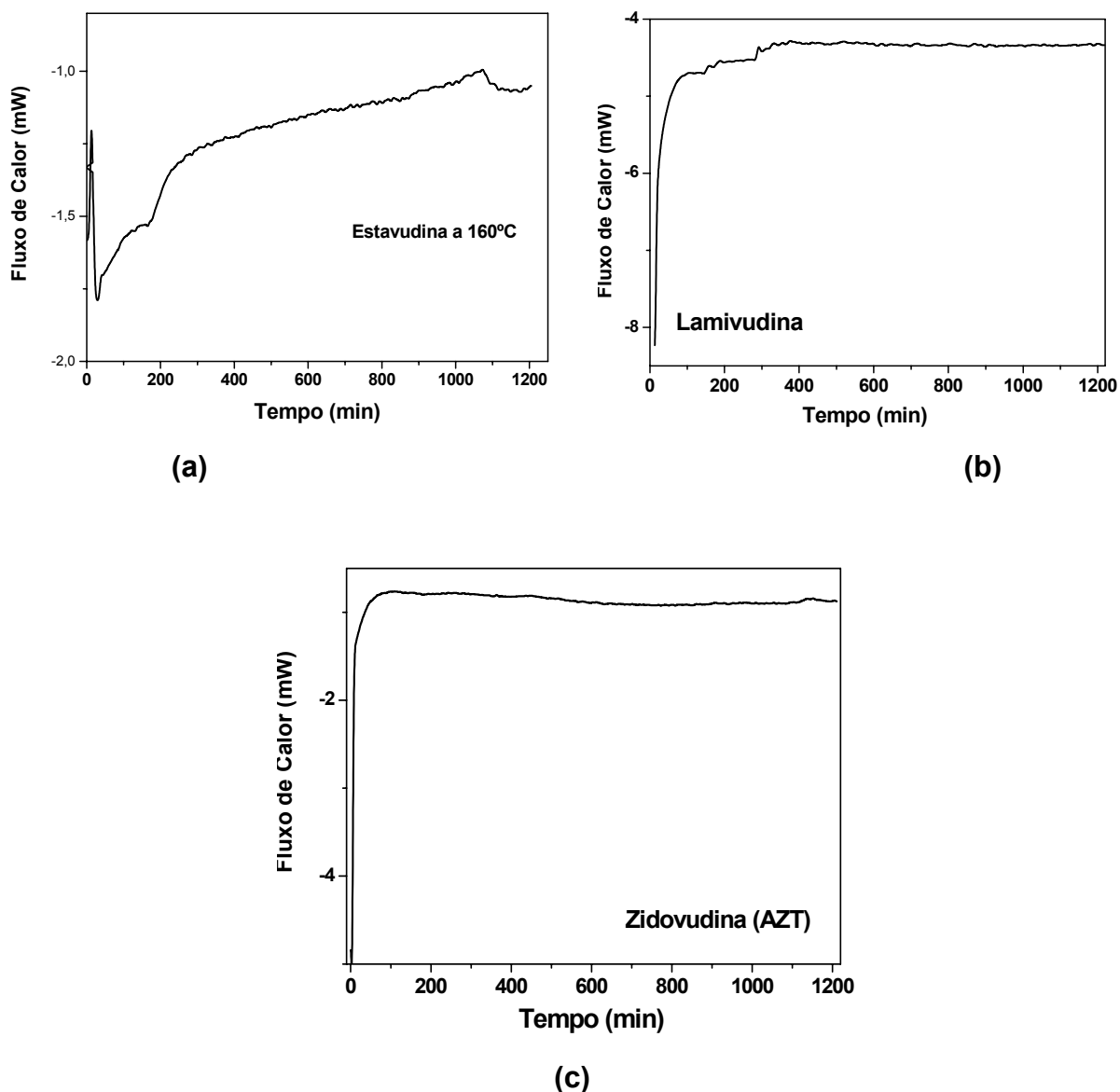


Figura 4. 17 Curvas do PDSC no modo Isotérmico do princípio ativo da Estavudina (a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).

No modo isotérmico, não foi possível realizar um estudo comparativo com relação ao tempo de prateleira. Observa-se que todos os princípios ativos, possuem uma estabilidade por um tempo de até 20 horas, como apresentado na Figura 4.17 (a), (b) e (c).

4.3 Cinética

4.3.1 Cinética Não-isotérmicas em N₂

O estudo cinético, que compreende a determinação do mecanismo de reação e dos parâmetros cinéticos, foi realizado para a primeira etapa de decomposição térmica, utilizando-se curvas termogravimétricas não-isotérmicas e isotérmicas.

Os resultados da escolha do mecanismo de reação dos estágios de decomposição térmica do princípio ativo foram obtidos de acordo com os diferentes modelos cinéticos analisados e utilizando-se fração decomposta (α) de 0,1 a 0,9.

As equações da fração decomposta (α) das curvas termogravimétricas utilizadas, foram fornecidos pelo Programa de Mecanismos de Decomposição Térmica de Sólidos pelo Método Não-Isotérmico de COATS-REDFERN (1964). Na Tabela 4.8, estão apresentadas os mecanismos em que melhor se adquarem em atmosfera de N₂, nas três razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), porém só foi analisada a primeira etapa de decomposição térmica de todos os princípios ativos.

Tabela 4. 8 Mecanismo de decomposição de acordo com COATS-REDFERN para os princípios ativos dos Antiretrovirais, para 1^a etapa de decomposição.

Princípios Ativos	Mecanismos	Parâmetros Cinéticos	Razões de Aquecimento (°C.min ⁻¹)		
			10	15	20
Estavudina	F3	n	2,32	2,66	2,62
		Ea (kJmol ⁻¹)	298,70	292,92	277,12
		A (s ⁻¹)	4,37 x10 ³²	6,39 x10 ³¹	6,89 x10 ²⁹
		r	0,999	0,999	0,999
Lamivudina	F1	n	1,05	1,12	0,87
		Ea (kJmol ⁻¹)	175,62	179,16	191,61
		A (s ⁻¹)	1,16 x10 ¹⁵	6,36 x10 ¹⁵	2,46 x10 ¹⁵
		r	1,000	1,000	1,000
Zidovudina (AZT)	F1	n	0,78	0,92	0,42
		Ea (kJmol ⁻¹)	174	177,94	72,99
		A (s ⁻¹)	9,01 x10 ¹⁵	1,77 x10 ¹⁶	7,75 x10 ⁴
		r	0,999	0,999	0,967

Na Tabela 4.8, observa-se para os antiretrovirais da Lamivudina e Zidovudina, o modelo que melhor ajustou-se aos dados experimentais nas três razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), representado pelo coeficiente de correlação linear mais próximo da unidade e menor desvio padrão, foi o modelo F1 (1^a ordem). Para o antiretroviral Estavudina o que melhor ajustou-se foi F3 (3^a ordem). Pode-se constatar que em atmosfera de N₂ a energia de ativação (E_a) dos medicamentos Estavudina e Zidovudina há um decréscimo com o aumento da razão de aquecimento e um processo inverso para Lamivudina, característica implícita dos princípios ativos estudados.

De acordo com estabilidade dos antiretrovirais pode se classificar pela energia de ativação a seguinte ordem:

Estavudina > Lamivudina > Zidovudina

4.3.2 Cinética Não-isotérmicas em Ar Sintético

Em atmosfera de ar sintético, foi realizado nas três razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), na Tabela 4.9, não sendo possível realizar análises para o antiretroviral Lamivudina, pois o mesmo expande-se nesta atmosfera, tornando-se impossível analisar a amostra.

Tabela 4. 92 Mecanismo de decomposição de acordo com COATS-REDFERN para os princípios ativos dos Antiretrovirais, para 1^a etapa de decomposição.

Princípios Ativos	Mecanismos	Parâmetros Cinéticos	Razões de Aquecimento (°C.min ⁻¹)		
			10	15	20
Estavudina	F1	n	2,98	1,45	1,97
		Ea (kJmol ⁻¹)	325,20	273,49	261,65
		A (s ⁻¹)	6,59 x 10 ²⁵	9,68 x 10 ²⁷	1,01 x 10 ²⁸
		r	0,999	0,998	0,999
Zidovudina (AZT)	F1	n	1,14	1,23	1,41
		Ea (kJmol ⁻¹)	163,62	160,04	156,59
		A (s ⁻¹)	5,71 x 10 ¹⁴	2,14 x 10 ¹⁴	8,84 x 10 ¹³
		r	0,999	0,999	0,999

Observando a Tabela 4.9, o modelo que melhor ajustou-se para Estavudina e Zidovudina foi F1 (1ª ordem). De acordo com energia de ativação, pode-se sugerir a seguinte ordem de estabilidade dos antiretrovirais:

Estavudina > Zidovudina

4.3.3 Efeito da compensação cinética para sistema não-isotérmico

O efeito da compensação cinética foi efetuado para validação dos resultados dinâmicos, sendo este efeito baseado na média aritmética dos resultados fornecidos das três razões de aquecimentos (10, 15 e 20 °C.min⁻¹), utilizadas para o sistema não-isotérmico, nas Figuras 4.18, 4.19 e 4.20.

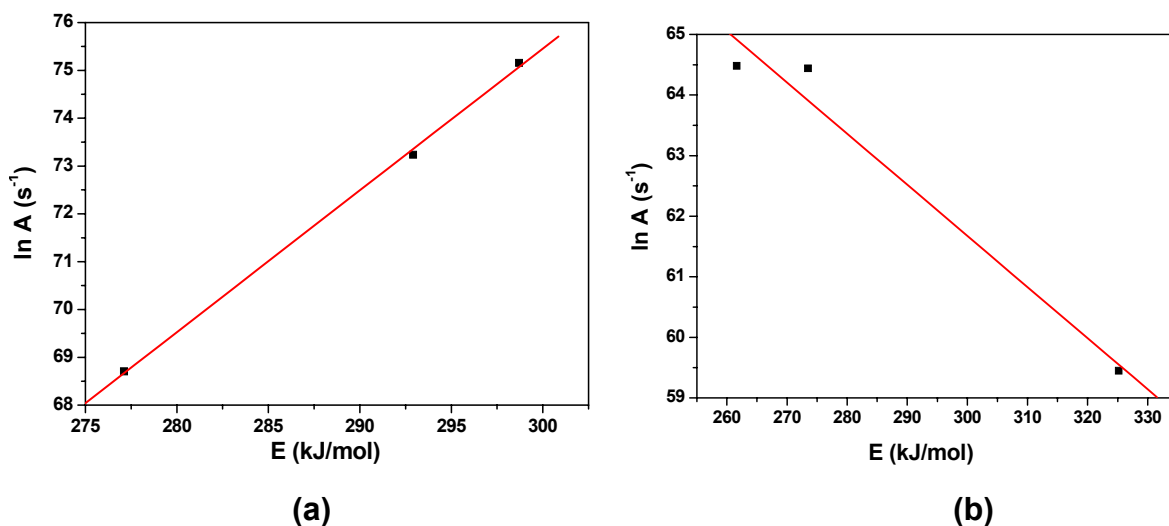


Figura 4. 18 Gráfico do efeito da compensação cinética em N₂ (a) e Ar sintético (b) para Estavudina.

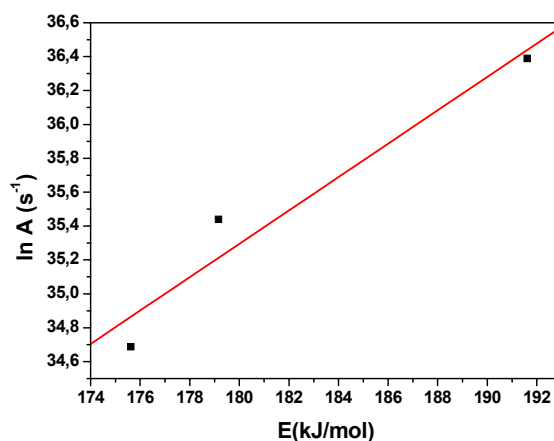


Figura 4. 19 Gráfico do efeito da compensação cinética em N₂ da Lamivudina.

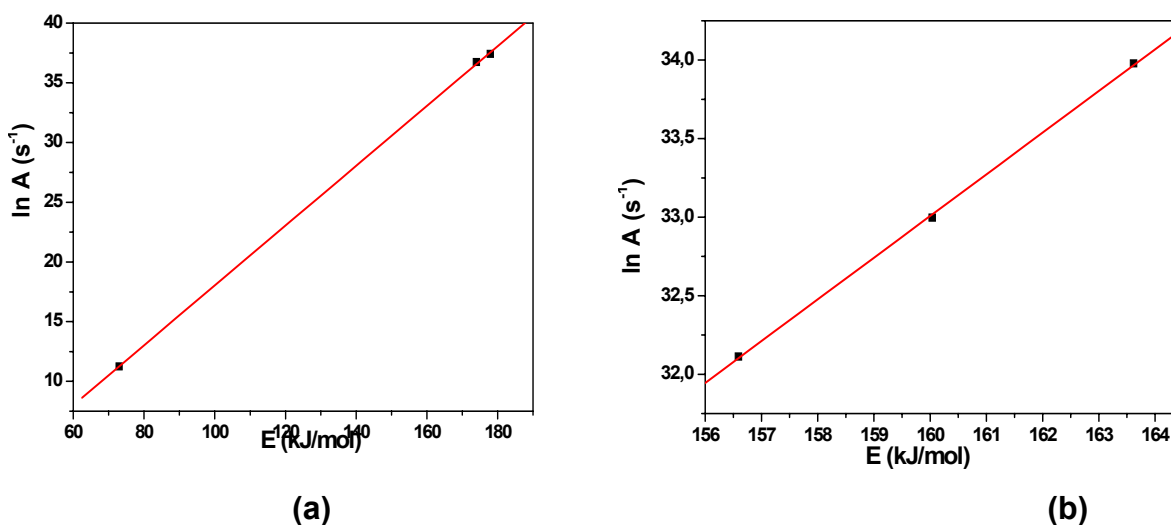


Figura 4. 20 Gráfico do efeito da compensação cinética em N₂ (a) e Ar sintético (b) para Zidovudina.

Nas Figuras 4.18, 4.19 e 4.20 pode ser observada a linearidade dos resultados experimentais entre o logaritmo do fator pré-exponencial ($\ln A$) e a energia de ativação aparente (E_a), indicando assim precisão nas análises nas duas atmosferas. Além disso, foi calculada a constante de velocidade isocinética (K_{iso}) e a temperatura isocinética (T_{iso}), observado na Tabela 4.10.

Tabela 4. 3 Parâmetros cinéticos em atmosfera de Ar sintético e N₂ para Antiretrovirais.

Parâmetros cinéticos	Estavudina		Lamivudina	Zidovudina	
	N ₂	Ar sintético	N ₂	N ₂	Ar sintético
E_a (k.Jmol ⁻¹)	298,58	286,78	182,13	141,64	160,08
A (s ⁻¹)	$16,71 \times 10^{31}$	$3,40 \times 10^{27}$	$3,32 \times 10^{15}$	$8,90 \times 10^{15}$	$2,91 \times 10^{14}$
K_{iso} (s ⁻¹)	$1,418 \times 10^{-6}$	$60,32 \times 10^{36}$	$42,34 \times 10^{-6}$	$1,12 \times 10^3$	$7,8 \times 10^{-5}$
T_{iso} (°C)	132,67	1152	947,70	272,68	180
r	0,9994	0,9858	0,9703	0,9999	0,9998

Como consta na Tabela 4.11, em atmosfera de N₂ a constante de velocidade isocinética para os antiretrovirais apresentou maior para a Zidovudina (AZT), porém a

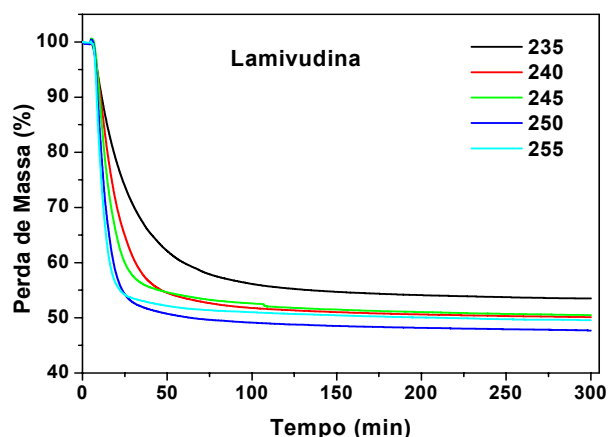
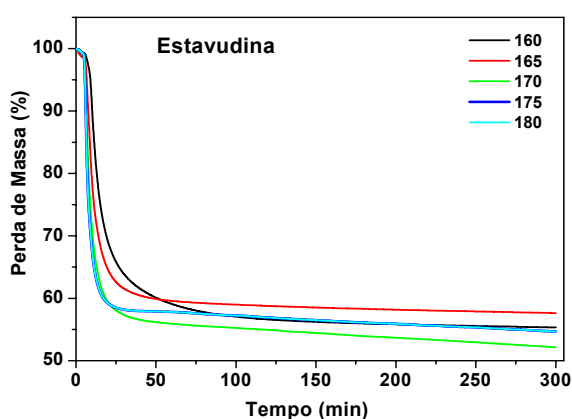
temperatura isocinética se apresentou maior para Lamivudina. Em atmosfera de ar sintético a estavudina apresentou maior constante de velocidade isocinética e temperatura isocinética, não foi possível realizar análise do antiretroviral Lamivudina, pois o mesmo se expande nesta atmosfera, sendo praticamente impossível qualquer registro no equipamento.

4.3.4 Estudo do Método Isotérmico

As avaliações das curvas isotérmicas foram feitas com objetivo de analisar o comportamento térmico em função do tempo, usando assim estes dados para estudo cinético das curvas. As faixas de temperatura utilizadas para realizar o estudo isotérmico dos princípios ativos foram determinadas a partir das curvas termogravimétricas não-isotérmicas, usando uma média aritmética da temperatura de pico e inicial da primeira etapa de decomposição. Para todos os princípios ativos foi atribuído um tempo de 300 minutos (5h), em atmosfera inerte (N_2), a uma razão de $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, observado na Figuras 4.21 (a), (b) e (c).

Para os estudos da cinética de decomposição isotérmica foi utilizado um intervalo de α entre 0,20 e 0,80, com base no melhor ajuste do coeficiente de correlação linear determinamos os modelos que apresentaram um melhor resultado.

A escolha das temperaturas das isothermas em estudo foi feita pela curva TG dinâmica na razão de $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, em atmosfera de N_2 . Foi tirada uma média entre temperatura do início da decomposição (T_i) e a temperatura de pico (T_p), encontrado a temperatura média, escolhe-se duas temperaturas acima e duas abaixo da temperatura média encontrada, com um intervalo de $5\text{ }^\circ\text{C}$.



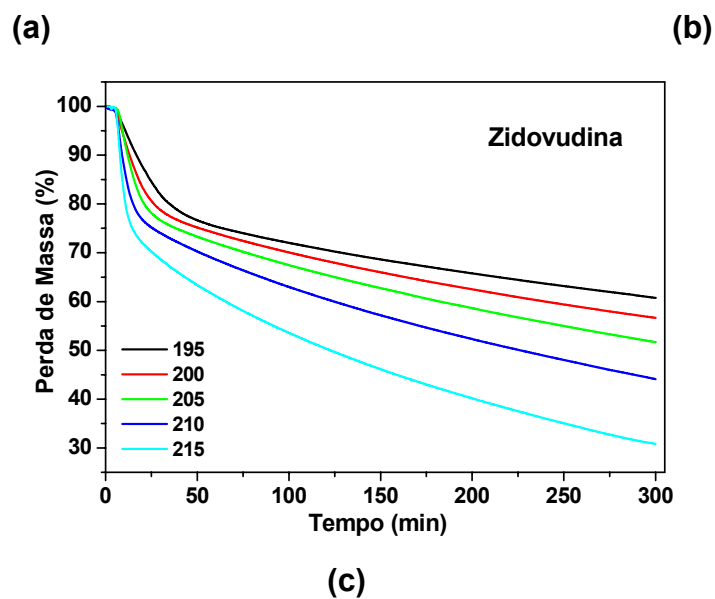


Figura 4. 21 Isotermas dos princípios ativos da Estavudina (a), Lamivudina (b) e da Zidovudina (c).

Nas curvas isotermas dos princípios ativos dos antiretrovirais Estavudina e Lamivudina, nas Figuras 4.21 (a) e (b), foi observada apenas uma etapa de decomposição, já a Zidovudina, na Figura 4.21 (c), apresentou duas etapas atribuídas a processo de decomposição. Na Tabela 4.12 foram calculadas as constantes de velocidades, de correlação, os desvios padrão nas cinco temperaturas escolhidas, apresentada na Tabela 4.11.

Tabela 4. 11 Valores da constante de velocidade (k), do coeficiente de correlação linear (r) e do desvio padrão (s) obtidos a partir da equação $g(\alpha) = kt + k_0$ para os princípios ativos dos antiretrovirais.

Princípio Ativo	Parâmetros	Temperatura Isotérmica (°C)				
		160	165	170	175	180
Estavudina	k	$2,63 \times 10^{-3}$	$7,25 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-4}$	$1,75 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-4}$
	r	0,977	0,966	0,984	0,999	0,981
	s	0,011	0,006	0,005	0,0002	0,002
	Modelo	R1	Am4	Am4	Am2	R2
		235	240	245	250	255
Lamivudina	k	$5,21 \times 10^{-3}$	$2,97 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$	$2,07 \times 10^{-3}$	$1,60 \times 10^{-3}$
	r	0,994	0,974	0,989	0,974	0,977
	s	0,006	0,008	0,001	0,008	0,001
	Modelo	Am4	Am4	Am4	Am4	Am3
		195	200	205	210	215
Zidovudina	k	$1,58 \times 10^{-3}$	$1,23 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-3}$	$2,01 \times 10^{-4}$
	r	0,974	0,995	0,987	0,994	0,990
	s	0,019	0,005	0,001	0,007	0,012
	Modelo	Am2	Am2	Am4	Am4	Am4

Para o modo isotérmico, o modelo que melhor ajustou-se à maioria dos princípios ativos, observado na Tabela 4.11, foi Am4 (Equação de Avrami-Erofeyev). Este processo descreve quando a nucleação é seguida pelo crescimento nuclear, com ou sem superposição de núcleos, e as velocidades de ambas as etapas são consideradas por serem significativas na descrição cinética de decomposição.

Pode-se observar que a constante de velocidade está inversamente proporcional a temperatura das isoterms.

4.4 Mecanismo de Reação de novos produtos derivados dos princípios ativos.

4.4.1 Mecanismo de reação para derivados da Estavudina

E1, L1 e Z1, foram sintetizados segundo método já descrito nos itens 3.4.2, 3.4.3 e 3.4.4 respectivamente. Os novos derivados foram todos purificados por recristalização em etanol/água e obtidos com rendimentos acima de 80%.

As reações de isocianatos com grupos aminas e alcoóis dos princípios ativos Estavudina, Lamivudina e Zidovudina, tendo como produto E1, L1 e Z1, ocorrem por ataque nucleófilo no qual o par de elétrons não-ligante do oxigênio do grupo álcool e/ou do grupo amina ataca o carbono do isocianato de fenila. A etapa final da reação prossegue com o ataque de nitrogênio do grupo isocianato ao hidrogênio ligado ao oxigênio do álcool e/ou do nitrogênio da amina, restituindo seu par de elétrons não-ligantes, com a formação de uretanas e/ou uréias, respectivamente, como produto final. Portanto pode-se observar um rearranjo na estrutura da molécula do princípio ativo. (CAIRES et al, 2006)

A Figura 4.22, representa o esquema do mecanismo de reação da derivação do produto sintetizado a parti do princípio ativo da Estavudina, de acordo com a metodologia do item 3.4; de nomenclatura oficial: 1-[5-(hydroxymethyl)- 2,5-dihydrofuran-2-yl] -5-methyl-1H-pyrimidine-2,4- dione. (BALZARINI, 2005)

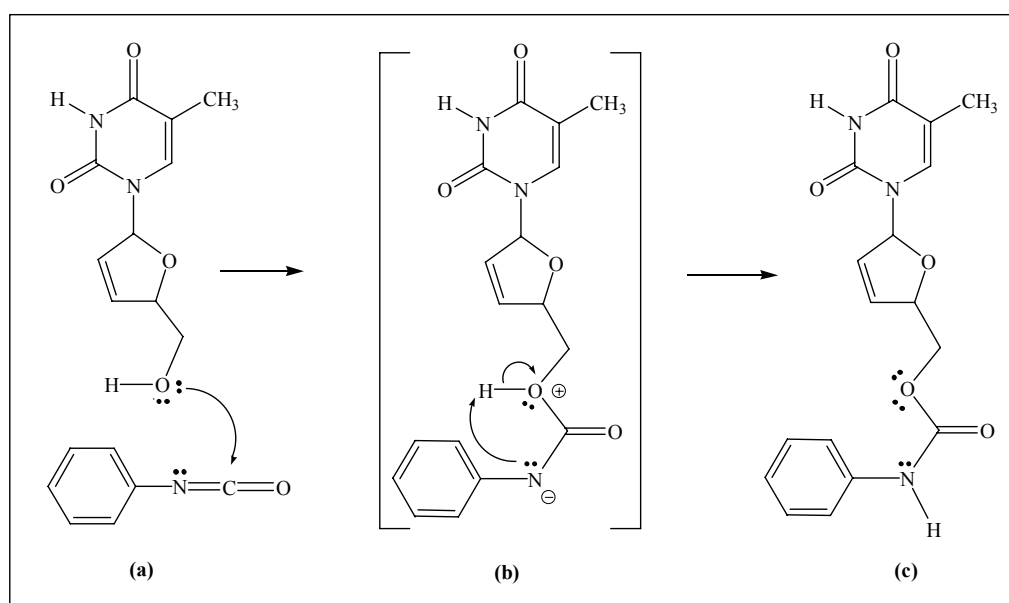


Figura 4. 22 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto a partir da Estavudina.

Na Figura 4.24, observa-se que a reação ocorreu na extremidade onde se encontra o grupo da hidroxila. Devido à proteção das carbonilas que estão próximas ao grupo amina não ocorre a reação por esta extremidade, esta carbonilas impede o rearranjo da estrutura por esta extremidade.

A Figura 4.23, representa o esquema do mecanismo de síntese do novo composto formado a partir do princípio ativo da Lamivudina, de nomenclatura: L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine oficial pela IUPAC. (ERON et al, 1995)

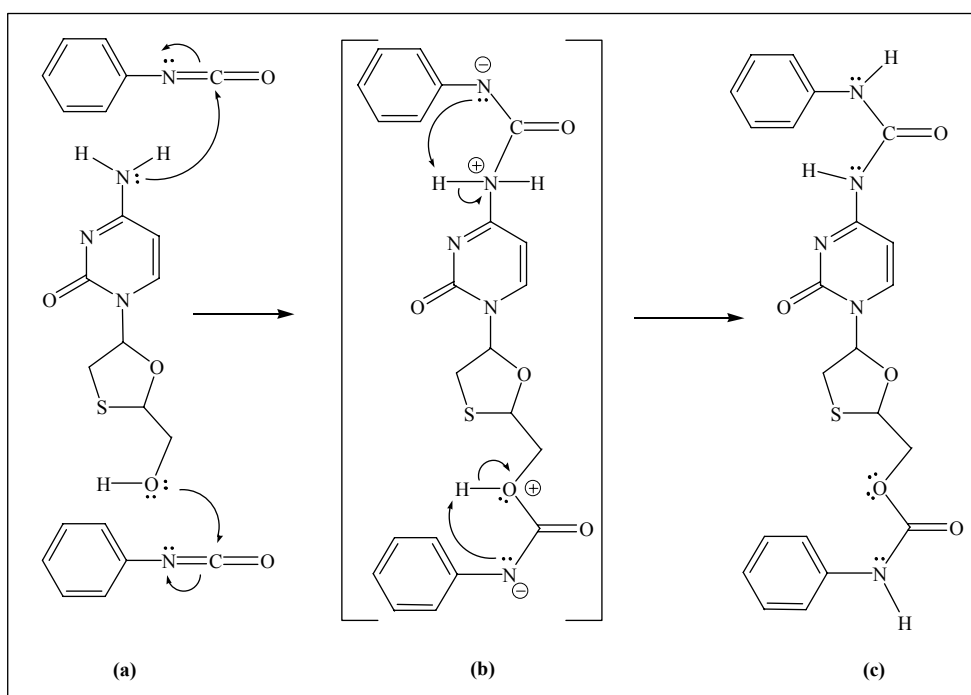


Figura 4. 23 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto derivado a partir da Lamivudina.

Na formação do novo produto derivado da Lamivudina, Figura 4.23, observa-se que a reação ocorreu nas duas extremidades da molécula, no grupo amina, formando um grupo uréia, como também no grupo da hidroxila formando um grupo uretana. A ocorrência nas duas extremidades é justificada pela falta de proteção das carbonilas que existem na estrutura da estavudina e da zidovudina.

A Figura 4. 24 representa o esquema do mecanismo do novo composto formado a partir do princípio ativo da Zidovudina, de nomenclatura oficial: 1-[(2*R*,4*S*,5*S*)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*) – Dione. (ERON et al, 1995)

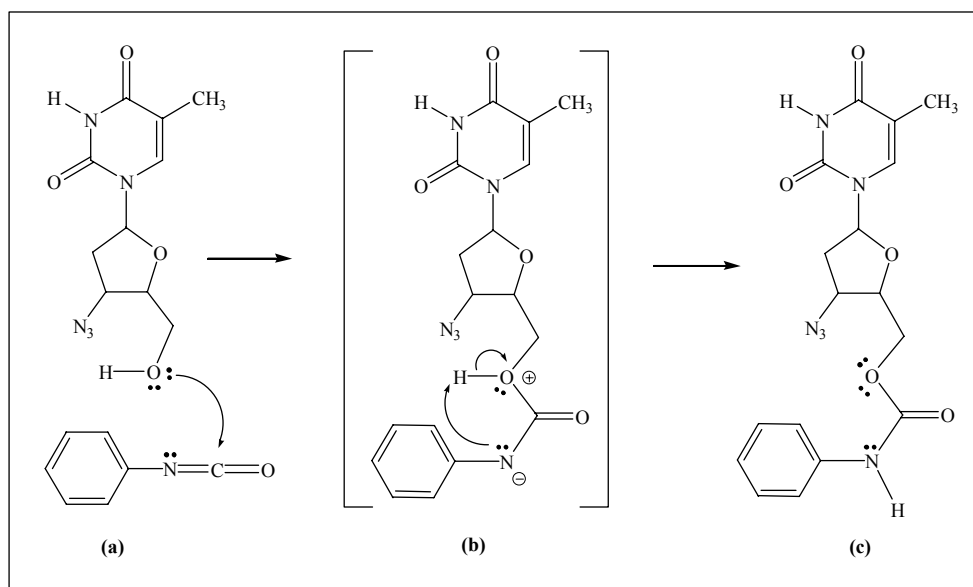


Figura 4. 24 Esquema do mecanismo da síntese do novo produto derivado a partir da Zidovudina.

4.5 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos princípios ativos e dos novos compostos estão apresentados na Tabela 4.12. Os resultados das análises físico-químicos, foram realizados para corroborar com os resultados diante das novas sínteses realizadas.

Tabela 4. 12 Valores dos pontos de fusões dos princípios ativos.

Princípios ativos	Ponto de Fusão (°C)	Princípios ativos Sintetizados	Ponto de Fusão (°C)
Estavudina	169 – 172	E1	206 – 207
Lamivudina	160 – 162	L1	132 – 133
Zidovudina	120 – 122	Z1	204 – 207

Na Tabela 4.12, observa-se um aumento nas temperaturas de fusão para o novo produto sintetizado E1 e Z1 em comparação aos princípios ativos que foram derivados, este comportamento térmico por ser justificado pela semelhança das estruturas dos princípios ativos da Estavudina e a Zidovudina. Enquanto que para L1

há uma diminuição deste ponto de fusão. A partir destes novos pontos de fusão, pode-se evidenciar uma nova ordem de estabilidade térmica:



4.6 Espectroscopia Infravermelho

Os fármacos Estavudina, Lamivudina e Zidovudina são bastante conhecidos. Sendo assim, a confirmação espectroscópica das estruturas dos novos compostos E₁, L₁ e Z₁, são analisadas através dos métodos comparativos podendo-se obter uma confiabilidade nos resultados.

Para a identificação de alguns grupos funcionais dos princípios ativos e de sua nova modificação estrutural, foi utilizada a espectroscopia na região do infravermelho. No apêndice A - Figuras A.1 e A.2, esta apresentada a análise do infravermelho do princípio ativo da Estavudina e da sua nova modificação estrutural com Isocianato de fenila. A Tabela 4.13 está às vibrações dos espectros na região do infravermelho do princípio ativo e das modificações.

Tabela 4. 4 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm⁻¹) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Estavudina e E₁.

Grupos (ν , cm ⁻¹)	Estavudina	E ₁
ν OH (álcool)	3327	–
ν NH (amida)	3425	3364
ν CH (sp ²)	3167, 3113, 3091 e 3044	3136 e 3041
ν CH (sp ³)	2958, 2931, 2890 e 2821	2950, 2919 e 2815
ν C=O (amida)	1697	1692
ν C=C	–	1600 e 1531
δ CH (sp ³)	1462 e 1420	1445
ν O–C=O	–	1223

Obs: (ν) Deformação axial, (δ) deformação angular e (–) não observado.

O espectro de infravermelho do E₁ mostrou o desaparecimento de uma banda de absorções larga na molécula excitada de 3327 cm⁻¹ de (OH) álcool e formação de um grupo (O=C=O) em 1223 cm⁻¹ que indica o ataque nucleofílico do par de elétrons não-compartilhado do oxigênio do grupo álcool ao carbono do isocianato de fenila formando uretana como produto principal. Ainda no infravermelho as evidências decisivas para a confirmação desta estrutura são a absorção característica de (C-H) aromáticos em 3136, 3041 cm⁻¹ e de (C=C) em 1600, 1531 cm⁻¹. Outras absorções importantes foram observadas em 3364 cm⁻¹ correspondente a grupo (NH) de amida, bandas em 2950, 2919 e 2815 cm⁻¹ de (C-H) alifáticos, absorção em 1692 cm⁻¹ de (C=O), carbonila de imida e finalmente em 1445 cm⁻¹ de (C-H), de alifático, e confirmando assim o produto em estudo, Tabela 4.13.

No apêndice A - Figura A.3 e A.4 estão apresentados os espectros de infravermelho do princípio ativo da Lamivudina e da sua nova modificação estrutural com Isocianato.

Tabela 4. 5 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm⁻¹) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Lamivudina e L₁.

Grupos (ν , cm ⁻¹)	Lamivudina	L ₁
ν OH (álcool)	3331	–
ν NH ₂ (amina)	3227 e 3206	–
ν NH (amida)	–	3385
ν CH (sp ²)	3199 e 3075	3199, 3132 e 3028
ν CH (sp ³)	2959 e 2836	2955
ν C=O (amida)	1638 e 1612	1718 e 1647
ν C=C	–	1605 e 1555
δ CH (sp ³)	1497, 1493 e 1455	1493 e 1442
ν O=C=O	–	1239

Obs: (ν) Deformação axial, (δ) deformação angular e (–) não observado.

O espectro de infravermelho do L₁ mostrou o desaparecimento de três bandas de absorção uma larga, na molécula excitada de 3327 cm⁻¹ de (OH) álcool e formação de um grupo (O=C=O) em 1239 cm⁻¹ e as outras duas em 3327 e 3206 cm⁻¹ de (NH₂) amina primária e formação de amida (NH-C=O) em 3385 cm⁻¹, indicando assim o ataque nucleofílico dos pares de elétrons não-compartilhados do oxigênio do grupo

álcool e do nitrogênio do grupo amina aos carbonos do isocianato de fenila formando uretana e uréia, respectivamente, como produtos desejados. Ainda no infravermelho as principais evidências para a confirmação desta estrutura é a absorção característica de (C–H) aromáticos em 3199, 3032, 3028 cm^{-1} e de (C=C) em 1598, 1549 cm^{-1} . Outras bandas de grande importância foram observadas em 3285 cm^{-1} correspondente a grupo (NH) de amida, em 2955 cm^{-1} de (C–H) alifáticos, em 1718, 1647 cm^{-1} de (C=O) de amida e finalmente em 1495, 1444 cm^{-1} de (C–H), de alifático, confirmaram assim a estrutura do composto em estudo. As principais bandas de absorção do Z_1 estão representadas na Tabela 4.14.

No apêndice A - Figura A.5 e A.6 estão apresentadas os espectros do infravermelho do princípio ativo da Zidovudina e da sua nova modificação estrutural com Isocianato (Tabela 4.15). Apesar dos espectros de infravermelho serem pouco elucidativos na caracterização dos compostos sintetizados, estudos têm sido realizados no sentido de identificar a presença de determinados grupos que possam intensificar o procedimento da reação.

Tabela 4. 6 Principais bandas de absorção no Infravermelho (cm^{-1}) em (KBr) de alguns grupos funcionais de Zidovudina e Z_1 .

Grupos (ν , cm^{-1})	Zidovudina	Z_1
OH (álcool)	3340	–
ν NH (amida)	3462	3289
ν CH (sp^2)	3165, 3072 e 3034	3199, 3141 e 3059
ν CH (sp^3)	2935 e 2813	2923 e 2836
ν N₃ (azida)	2114 e 2083	2107
ν C=O (amida)	1686	1691 e 1651
ν C=C	–	1598 e 1549
δ CH (sp^3)	1466, 1438 e 1402	1495 e 1444
ν O–C=O	–	1230

Obs: (ν) Deformação axial, (δ) deformação angular e (–) não observado.

Pelo espectro de infravermelho do Z_1 , pode-se de início verificar o desaparecimento de uma banda de absorção larga na molécula excitada de 3340 cm^{-1} de (OH) álcool e formação de um grupo (O–C=O) em 1230 cm^{-1} que indica o susceptível ataque nucleofílico do par de elétrons não-compartilhado do oxigênio do

grupo álcool ao carbono do isocianato de fenila formando uretana como estrutura estimada. Ainda no infravermelho as evidências decisivas para a confirmação desta estrutura é a absorção característica de (C–H) aromáticos em 3199, 3114, 3059 cm^{-1} e de (C=C) em 1598, 1549 cm^{-1} . Outras absorções importantes foram observadas em 3289 cm^{-1} correspondente a grupo (NH) de amida, duas bandas em 2923 e 2836 cm^{-1} de (C–H) alifáticos, outras absorções em 2107 cm^{-1} de (N_3) de azida (CAIRES et al, 1999) e 1691, 1651 cm^{-1} de (C=O), carbonila de imida, confirmaram o produto desejado. As principais bandas de absorção do Z_1 estão representadas na Tabela 4.15.

4.7 Caracterizações através do RMN de ^1H e ^{13}C dos Princípios Ativos e Novos Compostos sintetizados

Os resultados espectroscópicos da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e do Infravermelho mostram que os derivados E_1 , L_1 e Z_1 , foram obtidos a partir de reações entre isocianato de fenila e os princípios ativos Estavudina, Lamivudina e Zidovudina respectivamente.

As atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , feitas para os compostos obtidos, basearam-se nos dados obtidos em dois experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H e ^{13}C (APT), através da comparação com a estrutura de grupos semelhantes ao composto de partida, que permitiu propor com segurança a estrutura molecular do novo produto sintetizado.

A Tabela 4.16, resume as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no apêndice B – Figura B.1 a B.5 – Estavudina e Figura B.6 a B.10 – E_1 , na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura da Figura 4.25.

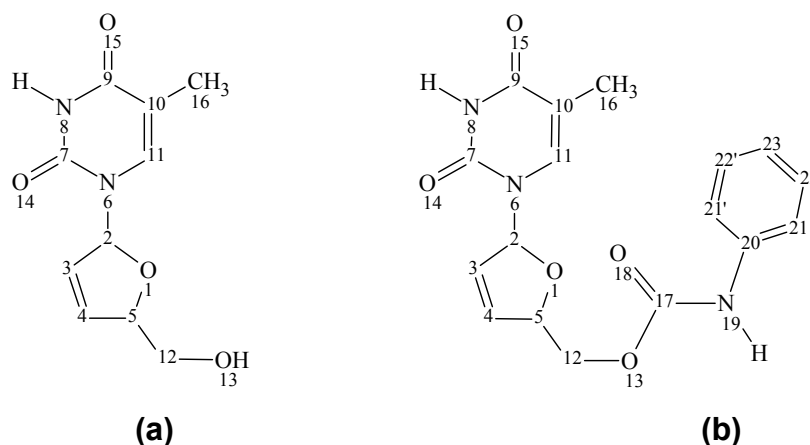


Figura 4. 25 Estrutura numerada do princípio ativo da Estavudina (a) e do E₁ (b).

Tabela 4. 7 Deslocamentos químicos (em ppm) ¹H (200 MHz) e ¹³C (50 MHz) em (DMSO – d₆) do princípio ativo Estavudina e E₁.

Átomos (ppm)	Estavudina		E ₁	
	¹³ C (a)	¹ H (b)	¹³ C (a)	¹ H (b)
2	88.88	d 6.81, 1H	89.16	d, 6.83, 1H
3	125.98	q, 6.39, 1H	126.52	q, 6.48, 1H
4	134.95	q, 5.90, 1H	133.87	q, 6.02, 1H
5	87.31	s1, 4.75, 1H	84.02	s1, 4.99, 1H
7	150.80	–	150.81	–
9	163.87	–	163.78	–
10	108.99	–	109.90	–
11	136.79	s, 7.64, 1H	135.80	s, 8.64, 1H
12	62.26	s, 3.39, 2H	64.82	dq, 4.28, 2H
16	12.21	s, 1.71, 3H	11.92	s, 1.65, 3H
17	–	–	153.13	–
20	–	–	139.69	–
21 e 21'	–	–	128.78	d, 7.43, 2H
22 e 22'	–	–	118.16	t, 7.26, 2H
23	–	–	110.08	m, 6.98, 1H
8 (NH)	–	s1, 11.29, 1H	–	s, 11.35, 1H
13 (OH)	–	s1, 5.01, 1H	–	–
19 (NH)	–	–	–	s, 9.74, 1H

(^a) Valores deduzidos pelos espectros de RMN ¹³C-BB, APT. (^b) Multiplicidade de sinais para RMN ¹H: singlete (s); singlete largo (s1); dubleto (d); duplo singlete (ds); duplo singlete largo (ds1); duplo dubleto (dd); duplo quarteto (dq); quarteto (q); quinteto (qi); septeto (sept) e multipletto (m).

O espectro de RMN ^{13}C – APT a 50 MHz (Apêndice B – Figura B.9 e B.10, pág. 18) do E_1 , mostrou a presença de 15 sinais de carbono que de acordo com os assinalamentos permitiram observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais um foi atribuído ao carbono trihidrogenado de alifático do tipo sp^3 e oito carbonos monohidrogenados sendo dois de alifáticos do tipo sp^3 e seis de aromáticos e olefínicos do tipo sp^2 . Os seis sinais restantes todos para cima corresponderam a um carbono dihidrogenado do tipo sp^3 e cinco carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores da Estavudina, na Tabela 4.16 (Apêndice B – Figura B.4 e B.5), permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos da E_1 em: δ 163,78 (C-9); 150,81 (C-7); 135,80 (C-11); 133,87 (C-4); 126,52 (C-3); 109,90 (C-10); 89,16 (C-2); 84,02 (C-5); 64,82 (C-12) e 11,92 (C-16) ppm, todos coerentes com a estrutura da Estavudina (3). Outros deslocamentos químicos em: δ 139,69 (C-20); 128,78 (C-21 e C-21'); 118,16 (C-22 e C-22') e 118,08 (C-23) ppm; foram atribuídos aos carbonos aromáticos e em δ 153,13 (C-17) ppm ao grupo carbonílico da uretana confirmando assim a sua estrutura.

No espectro de RMN ^1H a 200 MHz da E_1 (Apêndice B – Figura B.6 a B.8), observou-se a presença de doze sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos da Estavudina (Apêndice B – Figura B.1 a B.3) foi possível atribuir esses assinalamentos como sendo: δ 1,65 (s, 3H, H-16); 6,48 (d, 1H, H-3); 4,99 (s, 1H, H-5); 4,28 (m, 2H, H-12); 6,02 (d, 1H, H-4); 6,83 (d, 1H, H-2); 8,64 (s, 1H, H-11) e 11,36 (s, 1H, NH-8) ppm, todos coerentes com a estrutura do Zidovudina. Os outros sinais em: δ 6,98 (q, 1H, H-23); 7,26 (t, 2H, H-23 e H-23'); 7,43 (d, 2H, H-22 e H-22') ppm foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos e em δ 9,74 (s, 1H, NH-19) ppm ao grupo amida da uretana, Tabela 4.16.

A Tabela 4.17, resume as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente do princípio ativo da Lamivudina e da L_1 , sendo os espectros selecionados apresentados no apêndice B – Figura B.11 a B.15 – Lamivudina e Figura B.16 a B.23 – L_1 , na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura da Figura 4.26.

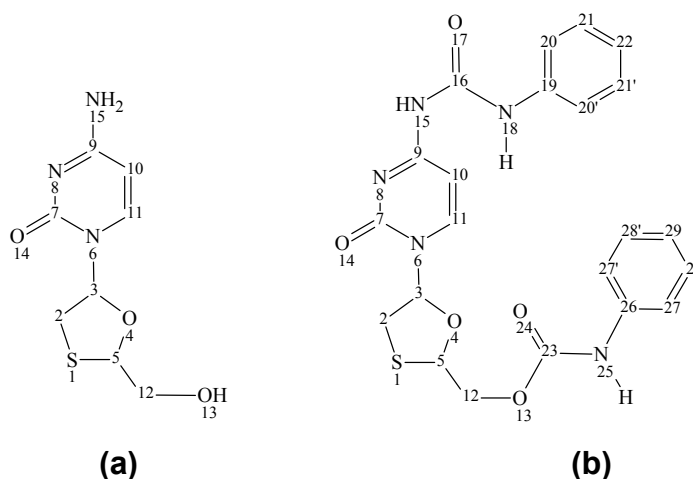


Figura 4. 26 Estrutura numerada do princípio ativo da Lamivudina (a) e da L₁ (b).

Tabela 4. 8 Deslocamento químico ¹H (200 MHz) e ¹³C (50 MHz) em (DMSO – d₆) do princípio ativo Lamivudina e L₁.

Átomos (ppm)	Lamivudina		L ₁	
	¹³ C (a)	¹ H (b)	¹³ C (a)	¹ H (b)
2	36.37	dq, 3.21, 2H	37.22	dq, 3.44, 2H
3	86.57	t, 6.19, 1H	87.12	t, 6.27, 1H
5	85.90	t, 5.15, 1H	83.92	t, 5.46, 1H
7	154.79	–	151.13	–
9	165.70	–	162.43	–
10	94.03	d, 5.73, 1H	95.10	d, 6.49, 1H
11	141.03	d, 7.81, 1H	144.03	d, 8.14, 1H
12	62.85	ds1, 3.55, 2H	63.86	d, 4.54, 2H
16	–	–	152.98	–
19	–	–	138.82	–
20 e 20'	–	–	118.41	d, 7.47, 2H
21 e 21'	–	–	128.82	q, 7.33, 2H
22	–	–	122.72	qi, 7.03, 1H
23	–	–	152.98	–
26	–	–	138.04	–
27 e 27'	–	–	119.26	d, 7.47, 2H
28 e 28'	–	–	129.08	q, 7.33, 2H
29	–	–	123.45	qi, 7.03, 1H
13 (OH)	–	s1, 5.32, 1H	–	–
15 (NH)	–	s1, 7.27, 2H	–	s, 10.25, 1H
18 (NH)	–	–	–	s, 9.91, 1H
25 (NH)	–	–	–	s, 11.31, 1H

^(a) Valores deduzidos pelos espectros de RMN ¹³C-BB, APT. ^(b) Multiplicidade de sinais para RMN ¹H: singlete (s); singlete largo (s1); duplete (d); duplo singlete (ds); duplo singlete largo (ds1); duplo duplete (dd); duplo quarteto (dq); quarteto (q); quinteto (qi); septeto (sept) e multipletto (m).

No espectro de RMN ^{13}C - APT a 50 MHz (Apêndice B – Figura B.20 a B.23) de L_1 , observou-se à presença de 17 sinais. A análise desse espectro permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Dez sinais para baixo foram associados a carbonos monohidrogenados, dos quais dois foram atribuídos a carbonos alifáticos do tipo sp^3 , seis a carbonos de aromáticos e dois a carbonos olefinicos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes para cima corresponderam a dois dehidrogenados do tipo sp^3 e cinco carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores da Lamivudina Tabela 4.18 (Apêndice B – Figura B.14 e B.15), permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos da L_1 (Apêndice B – Figura B.20 a B.23) em: δ 162,43 (C-9); 151,13 (C-7); 144,03 (C-11); 95,10 (C-10); 87,12 (C-3); 83,92 (C-5), 63,86 (C-12) e 37,22 (C-2) ppm, todos coerentes com a estrutura da Lamivudina, outros deslocamentos químicos em: δ 138,82 (C-19); 138,04 (C-26); 129,08 (C-28 e C-28'); 128,82 (C-21 e C-21'); 123,45 (C-29); 127,72 (C-22); 119,26 (C-27 e C-27'); 118,41 (C-20 e C-20') ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos e em δ 152,98 (C-23 e C-16) ppm aos grupos carbonílicos da uretana e uréia respectivamente, confirmando assim a sua estrutura.

Pelo espectro de RMN ^1H da L_1 (Apêndice B – Figura B.18), pode-se verificar o total desaparecimento de dois sinais de hidrogênios, um em torno de δ 5.5 ppm característicos de OH de álcool e a outra em δ 7.8 ppm de NH_2 de amina, confirmando assim os produtos formados.

No espectro de RMN ^1H a 200 MHz da L_1 (Apêndice B – Figura B.16 a B.19) observou-se a presença de doze sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos Lamivudina (Apêndice B – Figura B.11 a B.13) foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: δ 3,44 (dq, 2H, H-2); 4,54 (d, 2H, H-12); 5,46 (t, 1H, H-5); 6,27 (t, 1H, H-3); 6,49 (d, 1H, H-10); 8,16 (d, 1H, H-11) ppm, todos coerentes com a estrutura do Lamivudina. Os outros sinais em: δ 7,03 (m, 2H, H-22 e H-29); 7,33 (q, 4H, H-21, H-21' e H-28, H-28'); 7,47 (d, 4H, H-20, H-20' e H-27 e H-27'); 9,91 (s, 1H, NH-18); 10,25 (s, 1H, NH-15) e 11,31 (s, 1H, NH-25) ppm foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos e em δ 9,76 (s, 1H, NH-20) ppm ao grupo amida da uretana, na Tabela 4.17.

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o Z_1 , basearam-se nos dados obtidos em dois experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes

do Zidovudina caracterizado nesta tese pelo uso em conjunto de técnicas espectrais como IV, RMN ^1H e ^{13}C , que permitiu propor com segurança a estrutura molecular do Z_1 em estudo.

A Tabela 4.18, resume as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente do princípio ativo da Zidovudina e da Z_1 , sendo os espectros selecionados apresentados no apêndice B – Figura B.24 a B.31 – Zidovudina e Figura B.32 a B.38 – Z_1 , na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura da Figura 4.27.

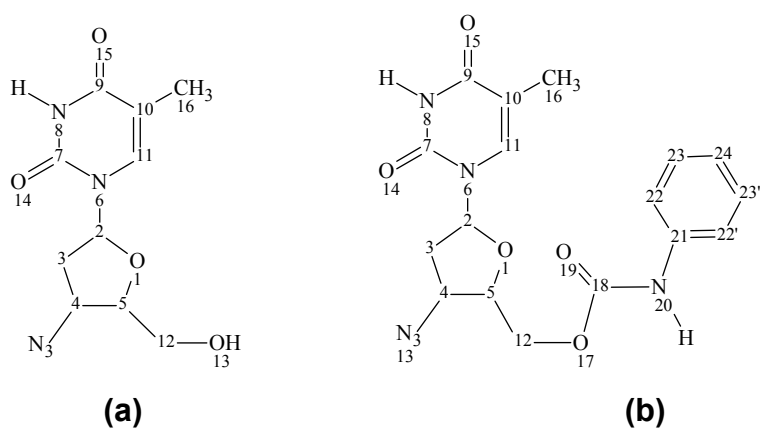


Figura 4. 27 Estrutura numerada do princípio ativo da Zidovudina (a) e do Z_1 (b).

Tabela 4. 9 Deslocamento químico de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (DMSO – d_6) do princípio ativo Zidovudina e Z_1

Átomos (ppm)	Zidovudina		Z_1	
	^{13}C (a)	^1H (b)	^{13}C (a)	^1H (b)
2	83.98	t 6.08, 1H	83.36	t 6.16, 1H
3	36.20	m, 2.31, 1H	35.24	dq, 2.44, 2H
4	60.16	q, 3.78, 1H	60.29	q, 4.06, 1H
5	83.38	qi, 4.38, 1H	80.75	q, 4.49, 1H
7	150.41	–	150.14	–
9	163.72	–	163.34	–
10	109.52	–	109.62	–
11	136.07	s, 7.67, 1H	135.64	s, 8.63, 1H
12	60.80	q, 3.61, 2H	63.72	dq, 4.33, 2H
16	12.25	s, 1.77, 3H	11.78	s, 1.72, 3H
18	–	–	152.24	–
21	–	–	139.42	–
22 e 22'	–	–	117.91	d, 7.46, 2H
23 e 23'	–	–	128.49	t, 7.27, 2H
24	–	–	121.51	m, 6.98, 2H
8 (NH)	–	s, 11.32, 1H	–	s, 11.34, 1H
20 (NH)	–	–	–	s, 9.76, 1H
13 (OH)	–	s, 5.22, 1H	–	–

(a) Valores deduzidos pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT. (b) Multiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); singleto largo (s1); dupletto (d); duplo singleto (ds); duplo singleto largo (ds1); duplo dupletto (dd); duplo quarteto (dq); quarteto (q); quinteto (qi); septeto (sept) e multipletto (m).

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz (Apêndice B – Figura B.32 a B.36) do Z_1 , observou-se a presença de 15 sinais, característicos do esqueleto. Ainda neste espectro pôde-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Oito sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais um foi atribuído a carbono trihidrogenado de alifático do tipo sp^3 , três a carbonos monohidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a dois dihidrogenados do tipo sp^3 e cinco carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores de Zidovudina Tabela 4.18, (Apêndice B – Figura B.28 a B.31), permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do Z_1 (Apêndice B – Figura B.37 e B.38) em: δ 163,34 (C-9); 150,14(C-

7); 135,64 (C-11); 109,62 (C-10); 83,38 (C-2); 80,75 (C-5); 63,72 (C-12); 60,29 (C-4), 35,24 (C-3) e 11,78 (C-16) ppm, ambos coerentes com a estrutura do Zidovudina. Outros deslocamentos químicos em: δ 139,42 (C-21); 128,49 (C-23 e C-23'); 121,51 (C-24) e 117,91 (C-22 e C-22') ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos e em δ 152,24 (C-18) ppm ao grupo carbonílico da uretana.

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz do Z_1 (Apêndice B – Figura B.32 a B.35) mostrou a presença de onze sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos do Zidovudina (Apêndice B – Figura B.24 a B.27) foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: δ 1,72 (s, 3H, H-16); 2,44 (m, 1H, H-3); 4,06 (q, 1H, H-5); 4,33 (m, 2H, H-12); 6,16 (t, 1H, H-2); 8,62 (s, 1H, H-11) e 11,34 (s, 1H, NH-8) ppm, todos coerentes com a estrutura da Zidovudina. Os outros sinais em: δ 6,98 (m, 1H, H-24); 7,27 (m, 2H, H-23 e H-23') e 7,46 (m, 2H, H-22 e H-22') ppm foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos e em δ 9,76 (s, 1H, NH-20) ppm ao grupo amida da uretana, na Tabela 4.18.

Capítulo 5

Conclusão e Perspectivas

5.1 Conclusão

As análises possibilitaram o estudo do comportamento térmico e cinético dos princípios ativos dos antiretrovirais e antilipidêmicos, indicando sua estabilidade, que é um parâmetro importante para o processamento e armazenamento dos fármacos.

No estudo termogravimétrico dinâmico em atmosfera inerte (N_2) os antiretrovirais apresentaram a seguinte ordem de estabilidade: Zidovudina > Estavudina > Lamivudina, a qual foi comparativa com seus respectivos excipientes e medicamentos comerciais. Para atmosfera oxidante (ar sintético) a ordem de estabilidade foi Zidovudina > Estavudina.

A reação de decomposição dos antiretrovirais (Estavudina e Zidovudina) em atmosfera de N_2 processou-se em fase líquida na razão de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo desnecessário o controle granulométrico, já os demais no estado sólido. Na atmosfera de ar sintético o único princípio ativo que a reação se processou em fase líquida foi a Estavudina, demonstrando que para os estudos da reação de decomposição em atmosfera oxidante é necessário um controle granulométrico.

Nas curvas DSC foram confirmadas pela literatura, um alto grau de pureza, em 99%, para todos os princípios ativos, através da comparação do ponto de fusão.

Alguns excipientes tais como amido de milho e celulose microcristalina alteram significativamente a estabilidades das misturas, na proporção utilizada, devido o teor de umidade elevado, sugerem-se substituição por outros excipientes.

Os parâmetros cinéticos obtidos no modo de aquecimento dinâmico obedeceram ao efeito da compensação cinética. O modelo cinético que melhor ajustou-se aos dados experimentais da primeira etapa de decomposição térmica, no modo de aquecimento dinâmico, para maior parte dos princípios ativos foram os modelos baseados na ordem de reação de 1ª e 3ª ordens (F1 e F3); enquanto para o modo isotérmico, o modelo que melhor ajustou-se para maior parte dos princípios foi Am4, onde todos ocorreram o processo do mecanismo de nucleação.

Os estudos de RMN ^1H e ^{13}C e IV mostraram que a reação entre a Estavudina, Lamivudina e Zidovudina com isocianato de fenila foram efetiva para formar os compostos E_1 , L_1 e Z_1 .

5.2 Perspectivas para trabalhos futuro

- Estudo de fármacos de outras classes terapêuticas;
- Utilizar novas técnicas de análise para o estudo dos fármacos, como Difratoograma de Raio – x, Espectroscopia de Massa e etc;
- Cálculos cinéticos em mais de uma etapa;
- Sintetizar mais compostos com outros radicais das aminas primárias;
- Fazer novos testes biológicos além do antiretrovirais, como antibacterianos e etc.;
- Estudar novas sínteses partindo destes princípios ativos e outros da mesma classe terapêutica.

Capítulo 6

Referência Bibliografica

- AIDS Alert, acessado no dia 23 de Jan 2008 Jan. 2008 disponível em:
<<http://find.galegroup.com/itx/start.do?prodId=ITOF>>.
- AKAHIRA, Sci. Pop. Inst. Phys. Chem. Res., Tokyo, 9: 165, 1958.
- AMATO, V.N.; MEDEIROS, E.A.S.; KALLAS, E.G.; LEVI, G.C.; BALDY, J.L.S.;
MEDEIROS, R.S.S. **AIDS na prática médica**. São Paulo: Sarvier, p.1-6, 8,
22, 129-132, 1996.
- BALINT, G.A. **Antiretroviral therapeutic possibilities for human
immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome**.
Pharmacol. Therap., Amsterdam, v.89, p.17-27, 2001.
- BARK L. S. and GREENHOW E. J., **Solution Thermochemical Assay of
Lanthanides - The Thermometric Titration of Binary-Mixtures of Some
Lanthanide Salts In Nonaqueous Media**, *J. Therm. Anal.*, 38, 1729, 1992.
- BENOIT, P. M. D.; FERRILLO, R. G.; GRANZOW, A. H.; **Kinetic Applications of
Thermal-Analysis - A Comparison of Dynamic and Isothermal Methods**,
J. Thermal Anal., 30 (4): 869, 1985.
- BONDE, G. C.; *Catalysis by Metals*, Academic Press, New York, 1962.
- BORCHARDT, H. J.; DANIELS, F.; **The Application of Differential Thermal
Analysis to the Study of Reaction Kinetics**, *J. Am. Chem. Soc.*, 79: 41,
1957.
- BRAGA, M. M.; **Estudo do comportamento térmico no estado sólido de alguns
complexos de Cr (III), Fe (III) e Co (III)**. Belo Horizonte, UFMG, Instituto de
Ciências Exatas. Tese de Doutorado, 1989.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação
Nacional de DST e AIDS. **Terapia anti-retroviral e saúde pública: um balanço
da experiência brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde, 1999. 32p.
- BROW, E. M., **Introduction to Thermal Analysis**, Chapman and Hall. London,
New York, 1988.

- BRUDUGEAC, P.; SEGAL, E.; **The Compensation Effect In the Nonisothermal Degradation of Polychloroprene Rubber**, *Thermochim. Acta*, 221, 1993.
- BRUDUGEAC, P.; SEGAL, E.; **Thermal-Degradation Of Polychloroprene Rubber**, *J. Thermal Anal.*, 33: 184, 1991.
- BUCCI R., MAGRI A. D. and MAGRI A. L., **DSC in the Chemical Analysis of Drugs - Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations**, *J. Therm. Anal.*, 61 p.369, 2000.
- BUDRUGEAC, P. & SEGAL, E.; *ICTA*, Year 28, n.1, 33, 1995.
- BURNHAM L., DOLIMORE D., ALEXANDER K. S., **A rising temperature kinetic model to describe complex reaction kinetics of a drug: procainamide hydrochloride** ,*Thermochim. Acta*, 15, 357 - 358 ,2000.
- CHAUVET, A. and MASSE, J.; **Study of Binary-Mixtures - Khellin-Sulfacetamine, Khellin-Sulfanilamide By Thermomicroscopy, and Differential Thermal And Calorimetric Analysis**, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 38 (1), p.623, 1976.
- CHEQUER, P.; SUDO, E.; VITÓRIA, M.A.A.; CUNHA, C.; VELOSO, V.G. **Impacto da terapia anti-retroviral**. (On line). Disponível em: [http:// www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br). Acesso em: 2 mar. 2001.
- CHORNET, E.; ROY, C.; **Compensation Effect in the Thermal-Decomposition of Cellulosic Materials** , *Thermochim. Acta*, 35: 389, 1980.
- COATS, A.W.; REDFERN, J.P. **Kinetic parameters from thermogravimetric data**. *Nature*, 201 p.68-69,1964.
- COLLET, G. W.; RAND, B.; **Thermogravimetric Investigation of the Pyrolysis of Pitch Materials - A Compensation Effect and Variation in Kinetic-Parameters with Heating Rate**, *Thermochim. Acta*, 41: 153, 1980.
- CONCEIÇÃO, M. M .; FERNANDES JUNIOR, V. J.; SINFRÔNIO, F. S. M; SANTOS, J. C. O.; SILVA, M. C. D.; FONSECA, V. M.; SOUZA, A. G.;

- Evaluation of isothermal kinetic of sweetener, *J. Therm. Anal. Cal*, 79:263, 2005.**
- CREMER, E.; **The Compensation Effect In Heterogeneous Catalysis, *Adv. Catalysis*, 7: 75, 1955.**
 - CRIADO, J. M.; GONÇALVES, M. ; ORTEGA, A. ; REAL, C. ; **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 29 (2): 243, 1984.
 - DARMIAN F., BLATON N., AUGUSTIJNS P., NAESENS L., BALZARINI J., KINGER R., VAN DEN G. M., **Thermal characterization of the antiviral drug UC-781 and stability of its glass, *Thermochim. Acta*, 366 p.61,2001.**
 - DOLLIMORE, D.; GAMLEM, G.A.; TAYLOR, T.J. **Mass spectrometric evolved gas analysis – an overview. *Thermochim. Acta*, 75 (1-2) p.59-69,1984.**
 - DOLLIMORE, D.; HEAL, G. R.; KRUPAY, B. W.; **Use of Rising Temperature Technique to Establish Kinetic-Parameters For Solid-State Decompositions Using a Vacuum Microbalance, *Thermochimica Acta*, 24: 293, 1978.**
 - DOYLE, C. D.; *J. Aply. Polym. Sci.*, 5: 285, 1961.
 - EVANS S J, HAINES P.J, SKINNER G. A - **The effects of structure on the thermal degradation of polyester resins, *Thermochim. Acta*, Vol: 27, pg 77-89,1996**
 - FAIRBRIDGE, C., ROSS R.A; **Thermal Reactivity of Wood Waste Systems, *Wood Sci. Tech.*, 9: 257, 1975.**
 - FARIAS, R.F.; AIROLDI, C.; SCATENA JR., H. **Empirical correlations involving calorimetric, thermogravimetric and infrared data for zinc halides adducts. *Polyhedron*, 00 p. 1-5, 2002.**
 - FERNÁNDEZ, J.F.; SÁNCHEZ, C.R. **Simultaneous TDS–DSC measurements in magnesium hydride. *Journal of Alloys and Compounds*, 356-357 p.348-352, 2003.**

- FERRILLO, R.G.; GRANZOW, A. **A thermogravimetric study of the flame retardant system cyagard RF-1/ammonium polyphosphate.** *Thermochim. Acta*, 38 p.27-36, 1980.
- FEVRE, A. & MURAT, M. J.; **Analyse theorique des lois cinetiques couramment tilisees en thermoanalyse pour l'etude des reactions solide-gaz,** *Journal of Thermal Analysis*, 7, p. 429, 1975.
- FINI A., FAZIO G., ALVAREZ-FUENTES J., FRENANDES-HERVAS M. J., HOLGADO M. A., **Dehydration and rehydration of a hydrate diclofenac salt at room temperature,** *Inter. J. Pharm.*, 181 p. 11,1999
- FLYNN, J. H.; WALL, L. A.; **General treatment of the thermogravimetry of polymers,** *Journal of Research of the National Bureau of Standards, Physical Chemistry*, 70 A (6) 487, 1966.
- FLYNN, J. H.; WALL, L. A.; **General treatment of the thermogravimetry of polymers,** *Journal of Research of the National Bureau of Standards, Physical Chemistry*, 70 A (6) 487, 1966.
- FLYNN, J.H. **Thermal analysis kinetics – past, present and future.** *Thermochimica Acta*, 203 p. 519-526,1992.
- FREEMAN, E. S.; CARROL, B.; *J. Phys. Chem.*, 62: 394, 1958.
- GALWEY, A. K.; *Adv. Catalysis*, 26: 247, 1977.
- GALWEY, A. K.; **Chemitry of solids,** *Chapman and Hall Ltda.*, London, 1967.
- GIRON D - **APPLICATIONS OF THERMAL-ANALYSIS IN THE PHARMACEUTICAL-INDUSTRY,** *J. PHARMA AND BIOMEDICAL ANALYSIS* ,Vol. 4, pg: 755-770,1986.
- GIRON D - **IMPACT OF SOLID-STATE REACTIONS ON MEDICAMENTS,** *MOLECULAR CRYSTALS AND LIQUID CRYSTALS* ,Vol 161, pg: 77-100,1988

- GIRON D., MONNIER S., MUTZ M., PIECHON P., BUSER T., STOWASSER_F. , SCHULZE K, BELLUS M . **Comparison of quantitative methods for analysis of polyphasic pharmaceuticals**, *J. Therm. Anal. Cal.*, Vol: 89, pag 729-743, 2007
- GIRON D.; **THERMAL-ANALYSIS AND CALORIMETRIC METHODS IN THE CHARACTERIZATION OF POLYMORPHS AND SOLVATES**, *Thermochim. Acta*, Vol. 248 ,Pages: 1-59, 1995.
- GIRON, D. in **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology** (Swarbrick, J. and Boylan, J.C., eds), pg. 1–79, 1997, Marcel Dekker.
- GIRON, D.; **Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals** – Part 1, PSTT Vol. 1, p 1-9, 1998.
- HOROWITZ, H.H.; METZGER, G. **A new analysis of thermo gravimetric traces**. *Analytic Chemistry*, 35 p.1464-1468,1963.
- HOROWITZ, H.H.; METZGER, G. **A new analysis of thermo gravimetric traces**. *Analytic Chemistry*, 35 p.1464-1468,1963.
- HOUSE JR., J. E.; BECK, D. G. **Sensitivity of the mechanism determined by isothermal methods to errors in α** . *Thermochim. Acta*, 156 (1989) 101-106.
- HUBERT, S. F.; *Ceram. Soc.*, 6 (1): 11, 1969.
- IONASHIRO, M. e GIOLITO, I., **Nomenclatura, padrões e apresentação de resultados em análise térmica**, *Cerâmica*, 26, p. 17 - 24, 1980.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS; WORLD HEALTH ORGANIZATION (UNAIDS/WHO). **Aids epidemic update**. Disponível em: Disponível em [http:// www.who.org](http://www.who.org). Acesso em: 20 fev. 2001
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS; WORLD HEALTH ORGANIZATION (UNAIDS/WHO). **Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS**

and sexually transmitted infections: Brazil, 2002. Disponível em <http://www.who.org>. Acesso em 12 nov. 2002.

- KELLNER R., WEIGEL C - **PUSHING THE LIMITS OF QUANTITATIVE FTIR-MICROSCOPY** , *MIKROCHIMICA ACTA* ,Vol: 1 ,pg 163-166, 1988.
- KNUPP, C.A.; STANCATO, F.A.; PAPP, E.A.; BARBHAIYA, R.H. **Quantitation of didanosine in human plasma and urine by highperformance liquid chromatography.** *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.*, Amsterdam, v.533, p.282-290, 1990.
- KOGA, N.; TANAKA, H.; *Thermochim. Acta*, 78:135, 1988.
- KOGA, N.; *Thermochim. Acta*, 1: 244, 1994.
- KOROLKOVAS, A. and BURCKHALTER, J. H.; **Química Farmacêutica**, ed. Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro, 1-2 - 3, p.39,1988.
- L. MEZ-MANGOLD, **A History of Drugs**, *Hoffman-La roche*, Basle, 1971.
- LANGTRY, H.D.; CAMPOLI-RICHARDS, D.M. **Zidovudine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy.** *Drugs*, Auckland, v.37, n.4, p.408-450, 1989.
- MACÊDO R. O., NASCIMENTO T. G., ARAGÃO C. F. S. and GOMES, A. P. B., **Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs**, *J. Therm. Anal.*, (39) p.657; 2000.
- MACHADO, M. C. N.; NUNES, L. M.; OPINHEIRO, C. D.; MACHADO, J. C.; SOUZA, A. G.; **Kinetic study of the thermal decomposition on bis(dialkyldithiocarbamate) Cd(II) complexes by isothermal and non-isothermal thermogravimetry**, *Thermochim. Acta*, 328: p.201, 1999.
- MADHUSUDANAN, P.M.; KRISHNAN, K.; NINAN, K.N. **New equations for kinetics analysis of non-isothermal reactions.** *Thermochim. Acta*, 221 p.13-21,1993.

- MOARGOMENOU-LEONIDOPOULOU, T. and MACRIS C. G., **Arch. Pharm. Athens**, 30 (1970) 100.
- NORRIS, A. C.; **The Determination Of Kinetic-Parameters for Reactions Involving Solids**, *Thermochim. Acta*, 41: 357, 1980.
- NUNES, L. M. **Cinética da decomposição térmica de complexos dialquilditiocarbomatos de cádmio (II) no estado sólido**, Dissertação de Mestrado, UFPB, 1995.
- OZAWA, T. **A new method of analyzing thermogravimetric data**. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 38 p.1881,1965.
- OZAWA, T.; *J. Therm. Anal.*, 2: 301, 1970.
- PONTES, F. M. L.; **Cinética e Mecanismo de Reações de Decomposição Térmica de Ligantes Heterocíclicos com Trialetos de Antimônio Através da Termogravimetria Isotérmica e Dinâmica**, Dissertação de Mestrado, UFPB, João Pessoa, 1997.
- PYSIAK, J. & PACEWSKA, B.; **Investigation of Thermal-Decomposition of Solids**, *Thermochim. Acta*, 29 (5): p. 879, 1984.
- PYSIAK, J.; GLINKA, A.; **Thermal-Decomposition of Basic Aluminum Potassium-Sulfate .1. Stages of Decomposition**, *Thermochim. Acta*, 44: p.101, 1981.
- PYSIAK, J.; **Influence of some Factors on Thermal-Dissociation of Solids**, *Thermochim. Acta*, 148: p.165, 1989.
- RADECKI, A. and WESOLOWSKI, W., *J. Therm. Anal.* , 17 (1), p. 73, 1979.
- RANGEL, J.H.G.; OLIVEIRA, S.F.; ESPÍNOLA, J.G.P.; SOUZA, A.G. **Kinetics of the thermal decomposition of bis(dialkyldithiocarbamate) of palladium(II) complexes in isothermal and nonisothermal conditions**. *Thermochimica Acta*, 328 p.187-194, 1999.

- RANGEL, J.H.G.; OLIVEIRA, S.F.; ESPÍNOLA, J.G.P.; SOUZA, A.G. **Kinetics of the thermal decomposition of bis(dialkyldithiocarbamate) of palladium(II) complexes in isothermal and nonisothermal conditions.** *Thermochimica Acta*, 328 p.187-194, 1999.
- REICH, L.; **Kinetic Parameters From Dta Traces**, *Inorg. Nucl. Chem.*, 28: 1329, 1966.
- REICH, L.; STIVALA, S. S.; **Computer-Analysis Of Non-Isothermal And Isothermal Tg Data For Mechanism**, *Thermochim. Acta*, 62: p.129, 1983.
- REICH, L.; STIVALA, S. S.; **Kinetic-Parameters From Dta Curves**, *Thermochim. Acta*, 24:p 9, 1978.
- SALLES, P.; **Historia da medicina no Brasil**, G. Holman, Belo Horizonte, 1971.
- SCHWENKER JR., R. F.; GARN, P. D.; *Thermal Anal.*, Academic Press, New York,
- SERB, P.; YEUNG, S. **HIV infection and the dentist. 1. The presence of the HIV in saliva and its implications to the practice.** *Aust. Dent. J.*, North Sydney, v.39, p.67-72, 1994.
- SESTÁK, J. **Errors of kinetic data obtained from thermogravimetric curves at increasing temperature.** *Talanta*, 13 p.567-579,1966.
- SESTAK, J.; BERGREN, G.; *Thermochim. Acta*, 3: 1, 1971.
- SESTAK, J.; BERGREN, G.; *Thermochim. Acta*, 3: 1, 1971.
- SESTAK, J.; *J. Therm. Anal.*, 16 (2): 503, 1979.
- SESTAK, J.; SATAVA, V.; WENDLANT, W. W.; *Thermochim. Acta*, 7: 332, 1973.
- SESTAK, J.; SATAVA, V.; WENDLANT, W. W.; *Thermochim. Acta*, 7: 332, 1973.
- SHARP, J. H.; WENTWORTH, S. A.; *Anal. Chem.*, 41: 2060, 1968.
- SILVA, M. C. D.; CONCEIÇÃO, M. M.; TRINDADE, M. F. S.; SOUZA, A. G.; PINHEIRO, C. D.; ATAIDE FILHO, P. F.; **Kinetic and thermodynamic**

- parameters of the thermal decomposition of zinc(II) dialkyldithiocarbamate complexes**, *J. Therm. Anal. Cal.* 75: 583, 2004.
- SIMMONS, E. L. & WENDLANDT, W. W.; **Non-isothermal rate equations**, *Thermochim. Acta*, 3, p. 498 - 500, 1972.
 - TAN, X.; BOUDINOT, D. **Simultaneous determination of zidovudine and its monophosphate in mouse plasma and peripheral red blood cells by high performance liquid chromatography**. *J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Appl.*, Amsterdam, v.740, n.2, p.281-287, 2000.
 - TANAKA, H.; KOGA, N.; *Thermochimica Acta*, 173: 53, 1990.
 - TANAKA, H.; OHSHIMA, S.C.; NEGITA, H. **The problem of discerning kinetic models for solid decompositions from isothermal analyses**. *Thermochim. Acta*, 53, p. 387-390;1982.
 - TOSCANO, R. A., MELO, D. M. A., MOURA M. F. V. de and FARIAS, R. F. de – **TG and DSC investigation of gallstone samples collected from patients submitted to cholecystectomy** *Thermochim. Acta*, vol410, p. 125-131, 2004.
 - VAN KREVELEN, D.W.; VAN HEERDEN, C.; HUTJENS, F.J. **Kinetics study by thermogravimetry**. *Fuel*, 30 p.253-258,1951.
 - VOGEL, A.I. *Análise química quantitativa*. Quinta edição. Rio de Janeiro, RJ. Editora Guanabara Koogan, 1992.
 - VYAZOVKIN, S. and GORIYACHKO, V., **Potentialities of Software for Kinetic Processing of Thermoanalytical data by the Isoconversion Method**, *Thermochim. Acta*, 194 p.221, 1992.
 - WENDLAND, W.W. **Thermal Analyses**, Third Edition. New York, John Wiley and Sons, 1986.
 - WENDLANDT W. W and HOIBERG J. A., **A Differential Thermal Analysis Study Of Some Organic Acids**, *Anal. Chim. Acta*, 28 p.506,1963.

- WENDLANDT W. W. and COLLINS L. W., **Identification of Non-Prescription Internal Analgesics by Thermal - Analysis** , *Anal. Chim. Acta*, 71, p.411, 1974.
- WENDLANDT, W. W.; SESTÁK, J.; SATAVA, V.; **The study of heterogeneous processes by thermal analysis**, *Thermochim. Acta*, 7, p. 333, 1973.
- WUTZLE P., THUST R.; **Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey** , *Antiviral Research* 49 p. 55–74, 2001.
- YOSHIDA, M. I. **Cinética e mecanismo de reação de decomposição térmica no estado sólido: Influências e variações estruturais no ligante sobre os parâmetros cinéticos**, Tese de Doutorado, ICEX-UFMG, Belo Horizonte, 1993.
- ZSAKÓ, J. **Kinetic analysis of thermogravimetric data**. *Journal of Physical Chemistry*, 72 (7) p.2406-2411,1968.
- ZSAKÓ, J.; *J. Thermal Anal.*, 9: 101, 1976.
- ZSAKÓ, J.; **Kinetic Analysis of Thermogravimetric data .6. Some Problems of Deriving Kinetic Parameters From Tg Curves**, *J. Therm. Anal.*, 5 (2): 239, 1973.
- ZSAKÓ, J.; **Kinetic analysis of thermogravimetric data, Remarks on the ‘many curves’ methods**, *Journal of Thermal Analysis*, 46, p. 1845 - 1864, 1996.
- MACHADO, M. C. N.; NUNES, L. M.; OPINHEIRO, C. D.; MACHADO, J. C.; SOUZA, A. G.; **Kinetic study of the thermal decomposition on bis(dialkyldithiocarbamate) Cd(II) complexes by isothermal and non-isothermal thermogravimetry**, *Thermochim. Acta*, 328: p.201, 1999.
- MORAIS, C.R.S., LOPES, W.S.; SOUZA, A. G. and SANTA-CRUZ, P.A.; *Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials*. 20-21(2004) 462-467.

- ARAÚJO, A. A. DE SOUZA; **Analises térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparação farmacêutica e novas especialidades de zidovudina (AZT)**, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- BUDAVARI, S.; O'NEIL, J. M.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.; **The Merck Index – an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals** , 12. ed. Merck CO, Rahway, N.J U.S.A -1989, p 878, 5460, 8497.
- CAIRES, A. C. F.; MAURO, E. A.; ALMEIDA, E. T.; HEMERLY, J. P e VALENTINI, S. R. **Síntese e atividade citotóxica de alguns azido ciclopaldados estabilizados com ligantes bifosfínicos** – Quim. Nova, Vol. 22, No. 3, 328-334, 1999.
- CAIRES, A. C. F.; MAURO, E. A.; MORO, C. A.; LEGENDRE, A. O e ANANIAS, S. R. **Síntese e emprego do ciclometalado [Pd(dmba)(N₃)(PPh₃)] em processos catalíticos envolvendo a n-carbonilação redutiva de nitroarenos a carbamatos e na síntese de derivados da uréia** – Quim. Nova, Vol. 29, No. 4, 750-754, 2006.
- COATS, A.W.; REDFERN, J.P. **Kinetic parameters from thermogravimetric data**. Nature, 201 p.68-69,1964.
- BALZARINI J. **Metabolism and mechanism of antiretroviral action of purine and pyrimidine derivatives** , Journal Pharmacy World & Science , vol 16, 37-148, 2005.
- EROM J. J.; BENOIT S.L; JEMSEK J.;MARCARTHUR R.D.; SANTANA J.; QUINN J. B.; KURTZKES D.R.; FALLON M. A. and RUBIN M. – **Treatment with lamivudine, zisovudine or borth in HIV – positive patients with 200 to 500 CD4+ cells percubic millimeter** – The new England journal of Medicine, vol. 333, 1662 – 1669, 1995.
- SHRINER, R. L.; ROWLAND, S. P. and TILFORD, C. H. – **Organic Syntheses**, 3, 84 (1955).

- A.M. LIRA, A.A.S. ARAÚJO, I.D.J. BASÍLIO, B.L.L. SANTOS, P.D. SANTANA AND R.O. MACEDO – **Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations** *Thermochimica Acta* , vol.457, pg: 1–6, 2007

- GAISFORD S, BUCKTON G - **Potential applications of microcalorimetry for the study of physical processes in pharmaceuticals** - *THERMOCHIMICA ACTA*, Vol: 380,Pgs: 185-198, 2001.

- MURA P., BETTINETTI G.P., FAUCCI M.T., MANDERIOLI A., PARRINI P.L.,**Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients**, *THERMOCHIMICA ACTA*, Vol: 321,Pgs: 59-65, 1998

- VIANA O.S., ARAUJO, A. A. S., SIMOES, R.A., SOARES, J.L, MATOS, C.R.S. GRANGEIRO-JUNIOR S., LIMA, C.M., ROLIM-NETO, P.J. . **Kinetic analysis of the thermal decomposition of efavirenz and compatibility studies with selected excipients** - *LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY*, Vol: 27, Pgs: 211-216, 2008.

- CIDES, L.C.S., ARAUJO, A.A.S., SANTOS-FILHO, M., MATOS, J.R., **Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions** - *JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY*, Vol: 84,pgs: 441-445, 2006.

- ARAUJO, A.A.S., CIDES .L.C.S., STORPIRTIS S., MATOS JR., BRUNS R. E - **Effects of experimental conditions on the estimation of kinetic arameters of the thermal decomposition of AZT using factorial design.**- *JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY*, Vol: 79, pg: 697-701, 2005.

- MARTINS T.S., ARAUJO A.A.S., DA SILVA S.M., MATOS JR., ISOLANI P.C., VICENTINI G. -**Synthesis, characterization, spectroscopic study and thermal analysis of rare-earth picrate complexes with L-arginine** - JOURNAL OF SOLID STATE CHEMISTRY, Vol: 171, pgs: 212-216 ,2003.

Apêndice A

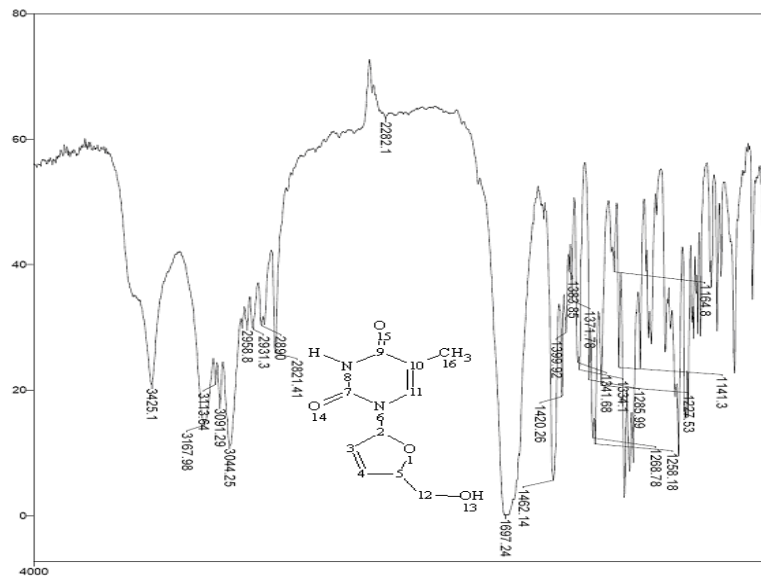


Figura A. 1 Espectro de infravermelho de **Estavudina** em KBr.

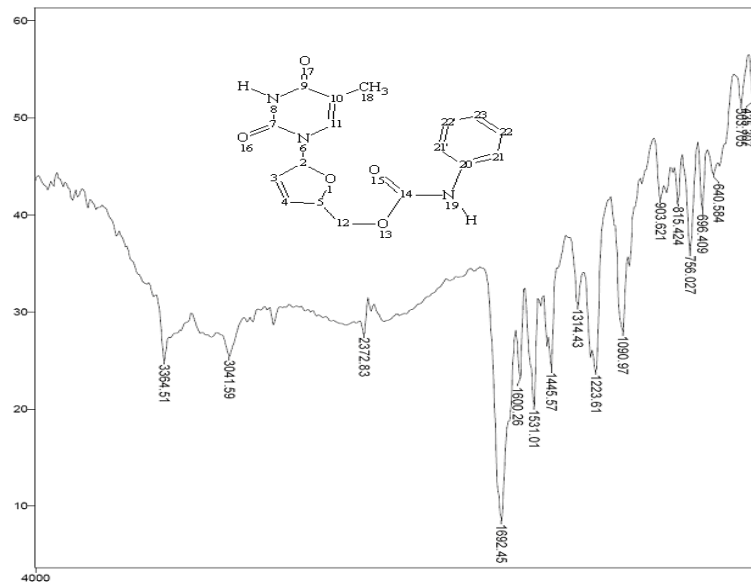


Figura A. 2 Espectro de infravermelho de **E1** em KBr.

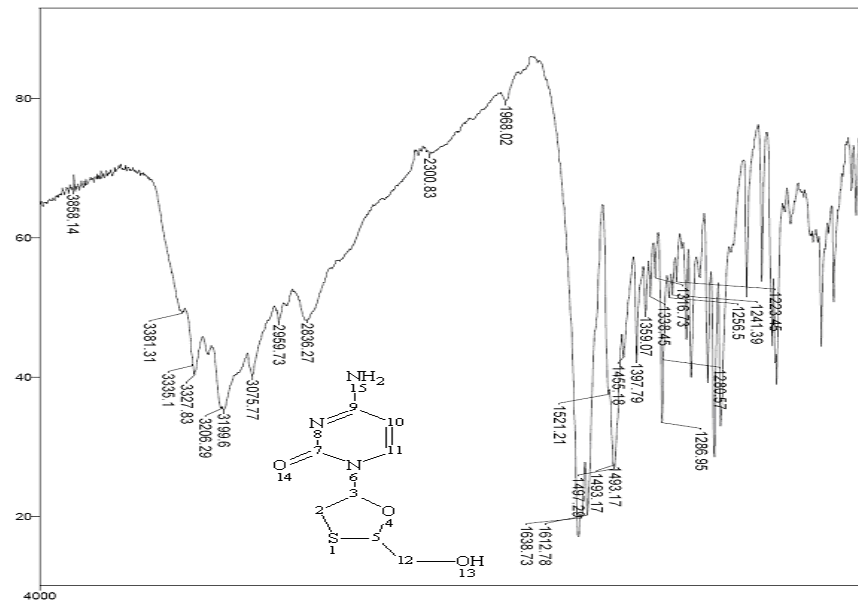


Figura A. 3 Espectro de infravermelho de Lamivudina em KBr.

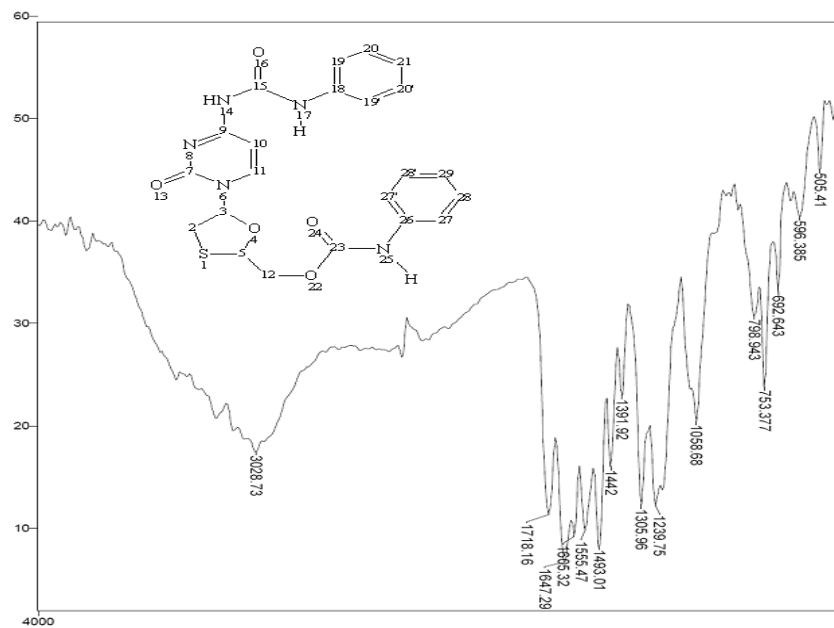


Figura A. 4 Espectro de infravermelho de L1 em KBr.

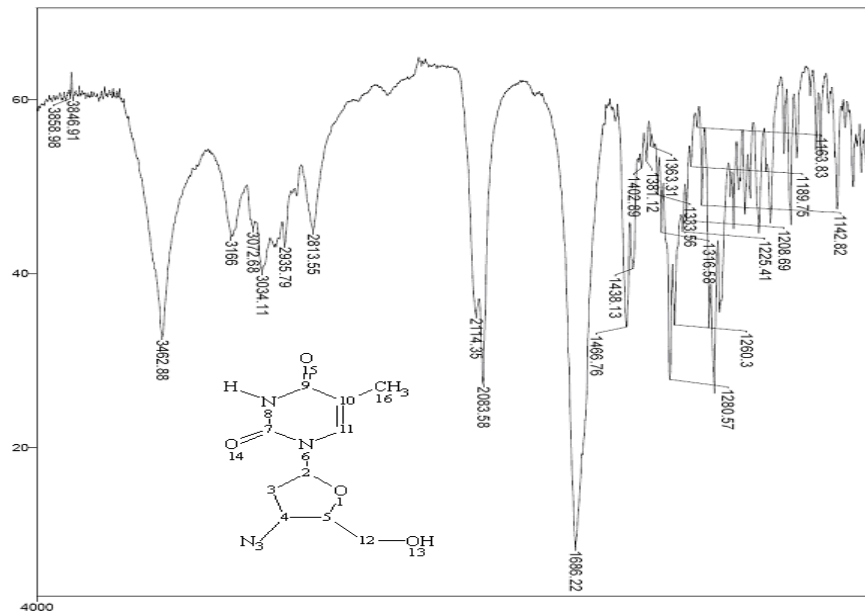


Figura A. 5 Espectro de infravermelho do Zidovudina em KBr.

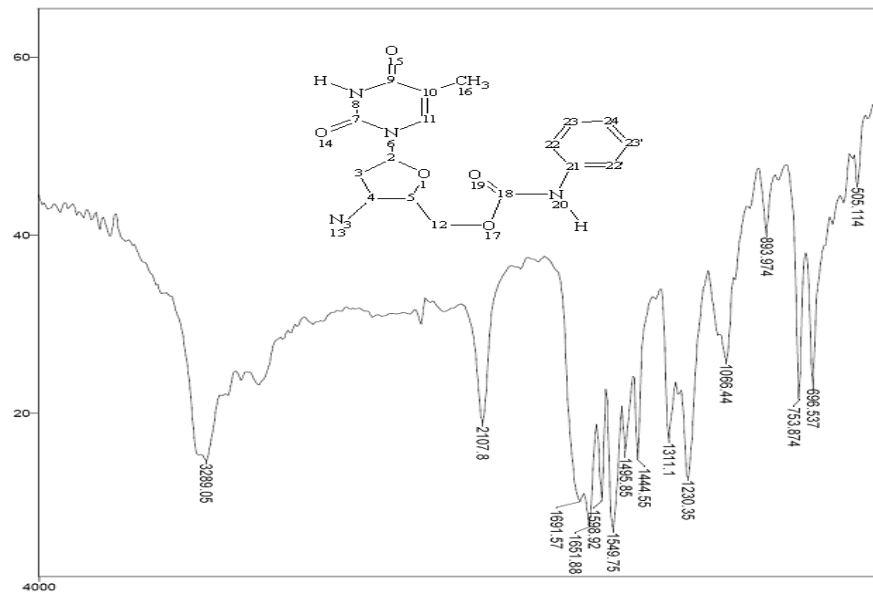


Figura A. 6 Espectro de infravermelho do Z1 em KBr.

Apêndice B

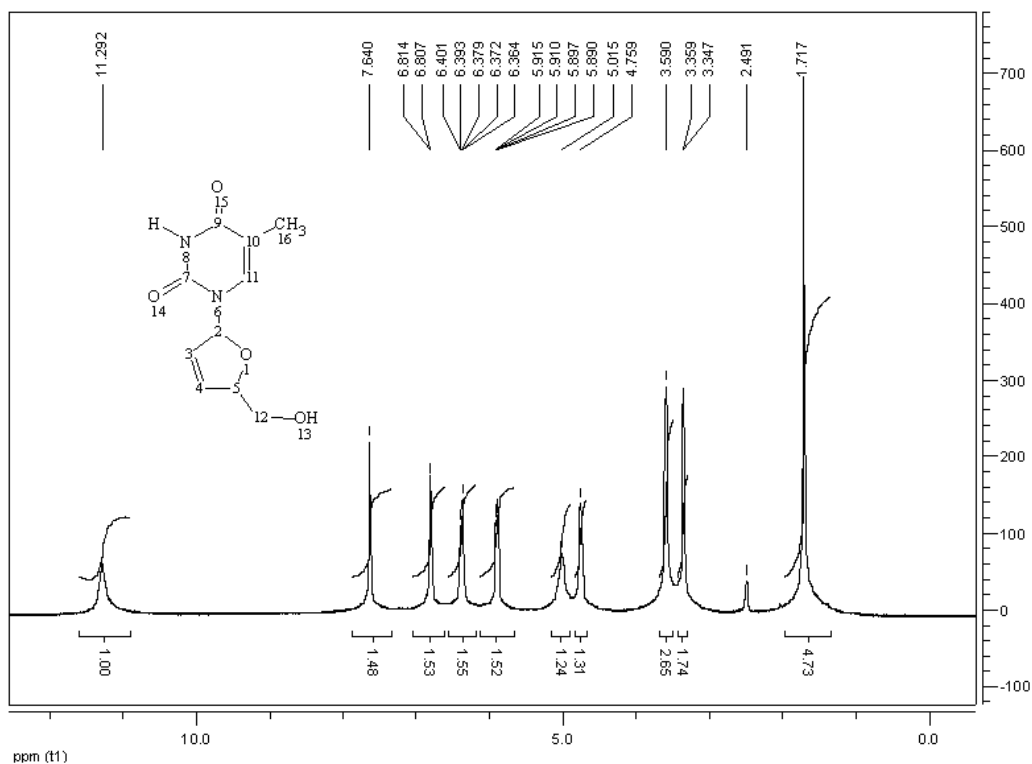


Figura B. 1 Espectro de RMN¹H de **Estavudina** (DMSO-d₆, 200 MHz).

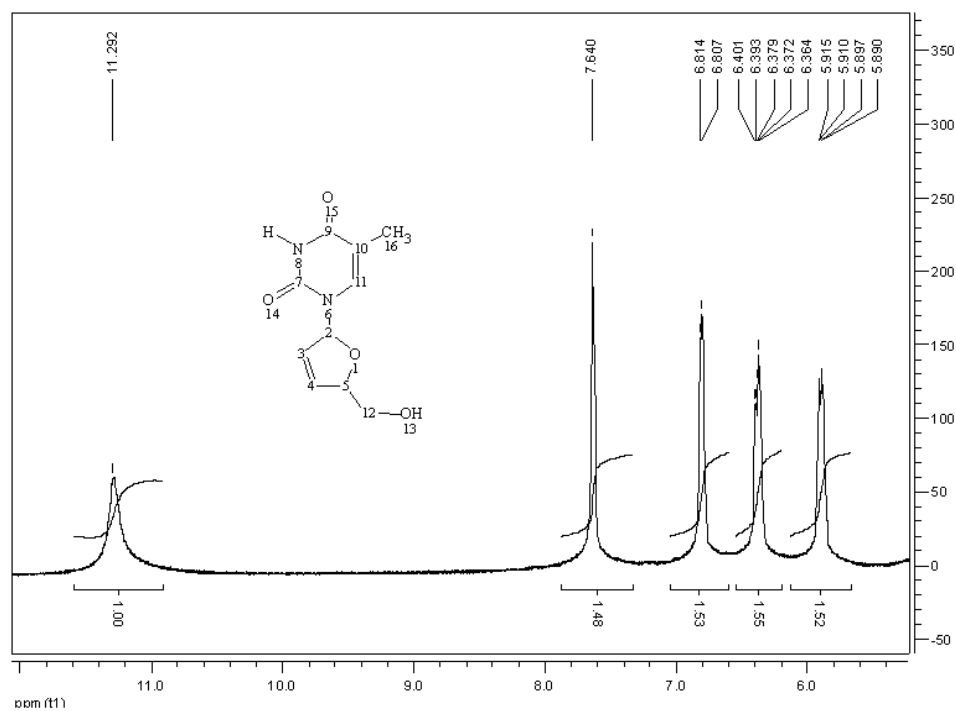


Figura B. 2 Expansão do espectro de RMN¹H de **Estavudina**
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 6.4 – 12.0 ppm.

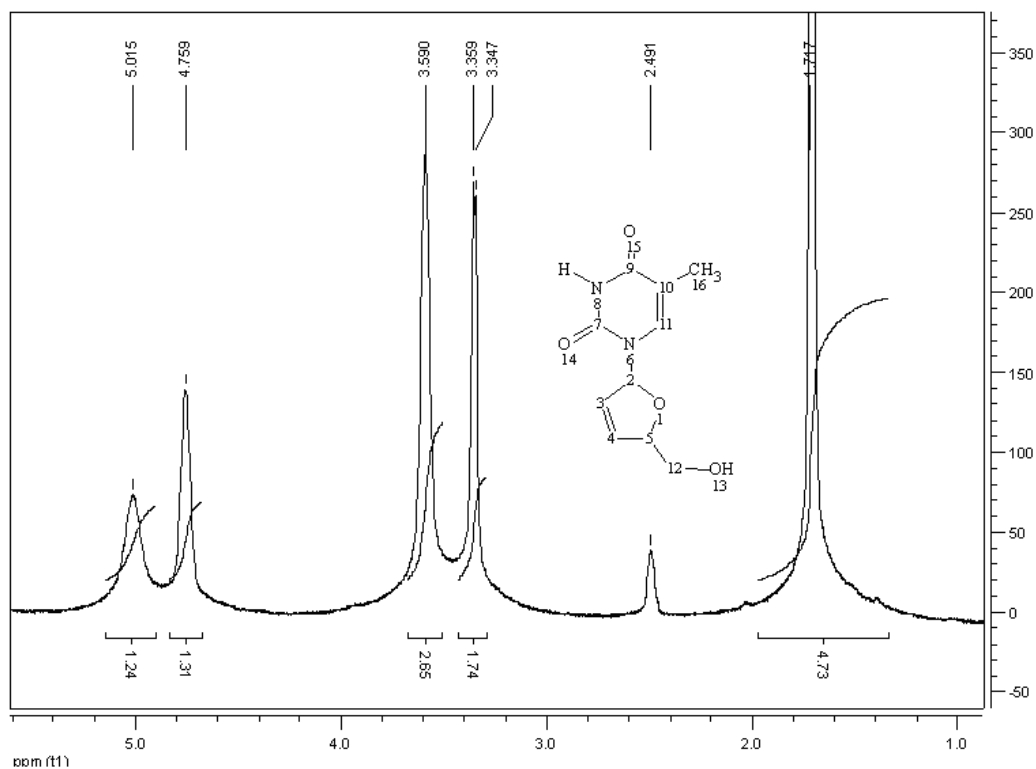


Figura B. 3 Expansão do espectro de RMN¹H de **Estavudina**

(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 1.0 – 5.6 ppm.

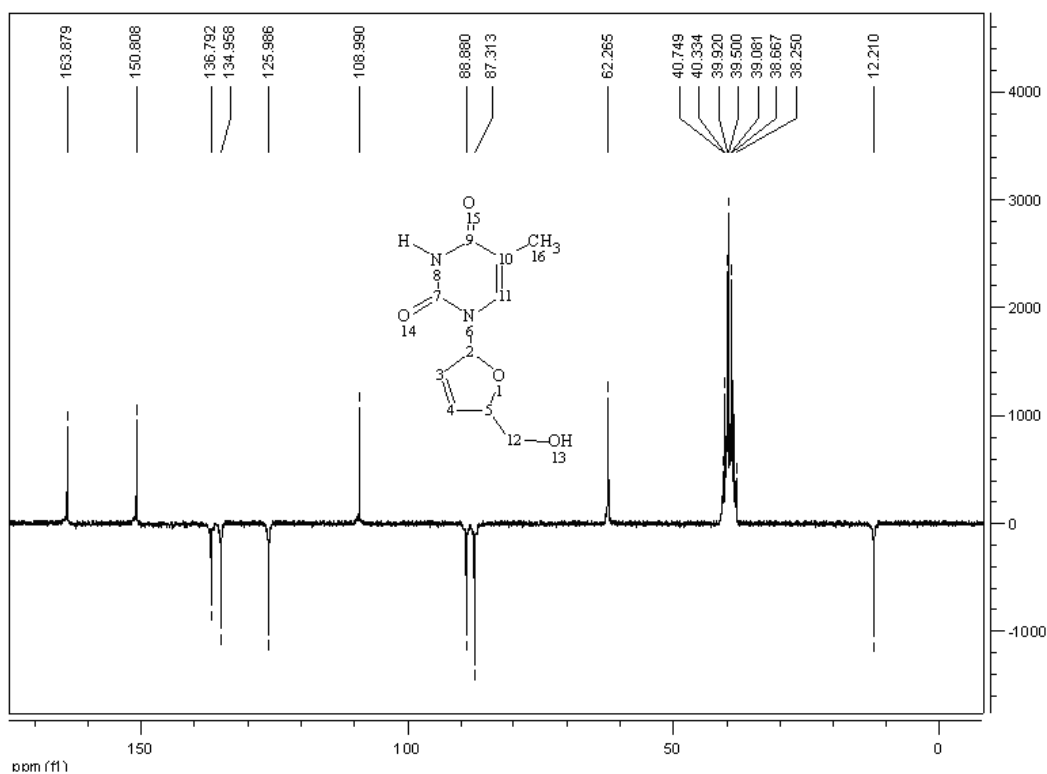


Figura B. 4 Espectro de HMN ¹³C (APT) de **Estavudina** (DMSO-d₆, 50 MHz).

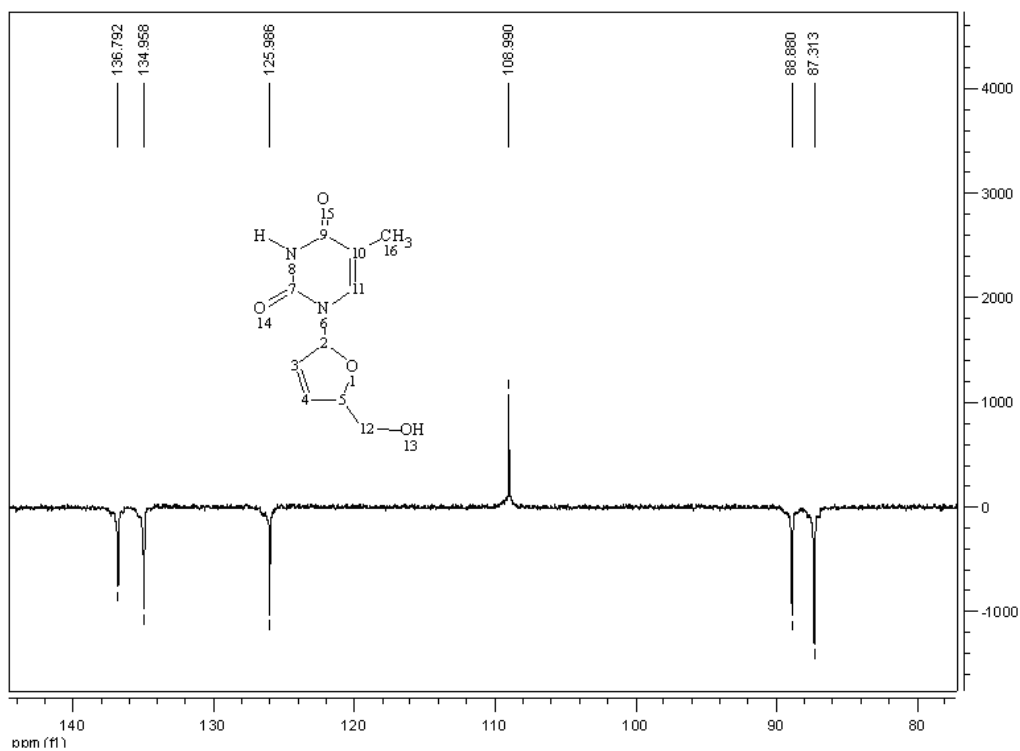


Figura B. 5 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **Estavudina** (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 70.8 – 140.4 ppm.

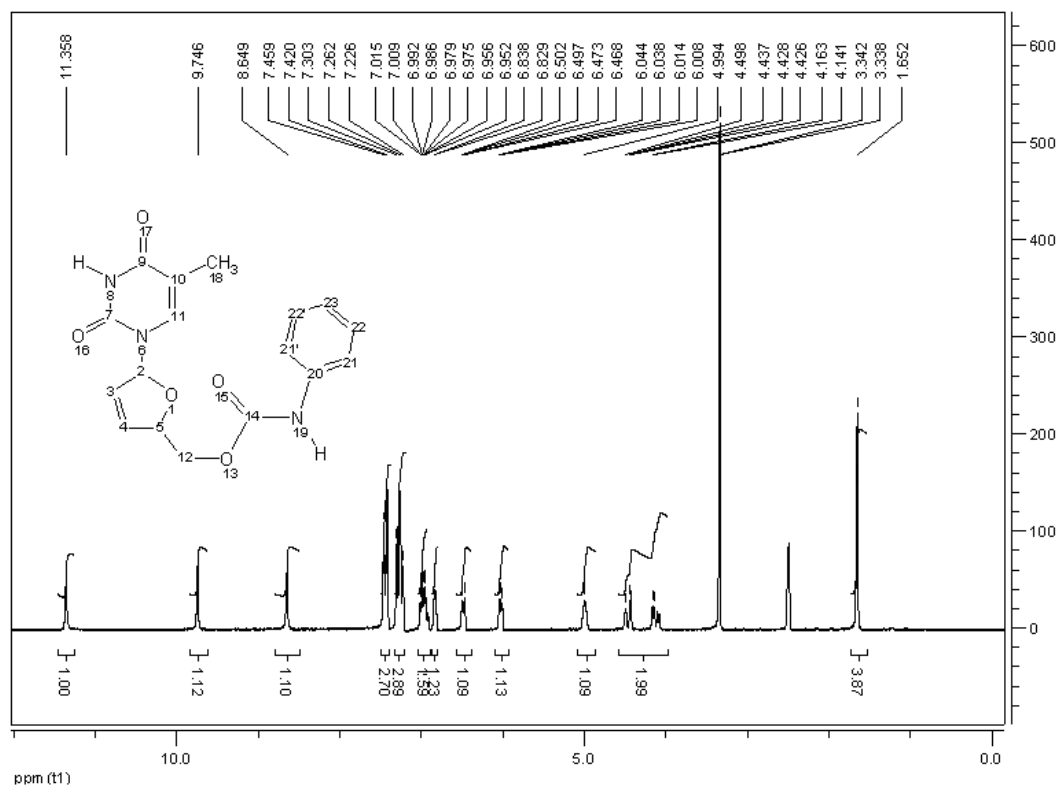


Figura B. 6 Espectro de RMN ^1H da **E₁** (DMSO- d_6 , 200 MHz).

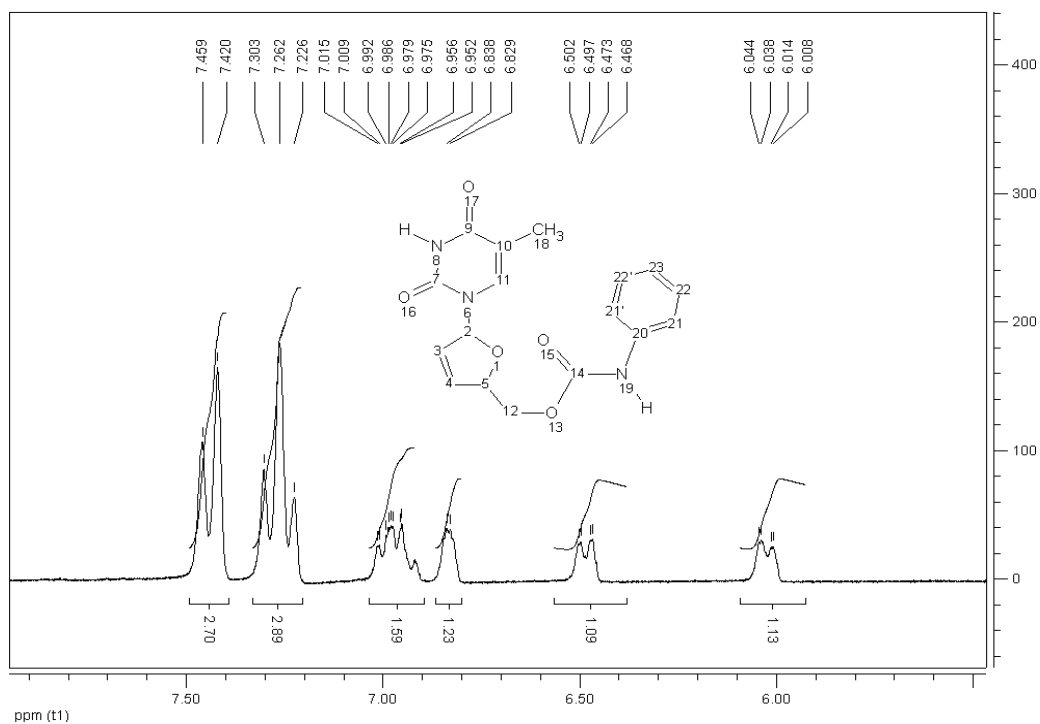


Figura B. 7 Expansão do espectro de RMN¹H de **E₁** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 5.0 – 7.9 ppm.

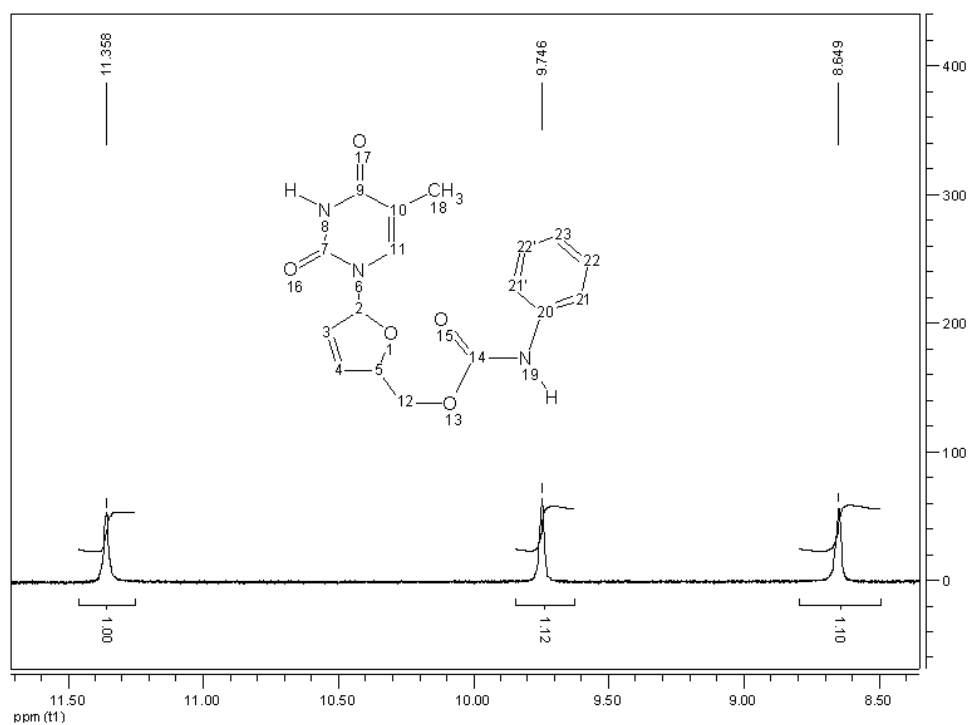


Figura B. 8 Expansão do espectro de RMN¹H de **E₁** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 8.5 – 11.5 ppm.

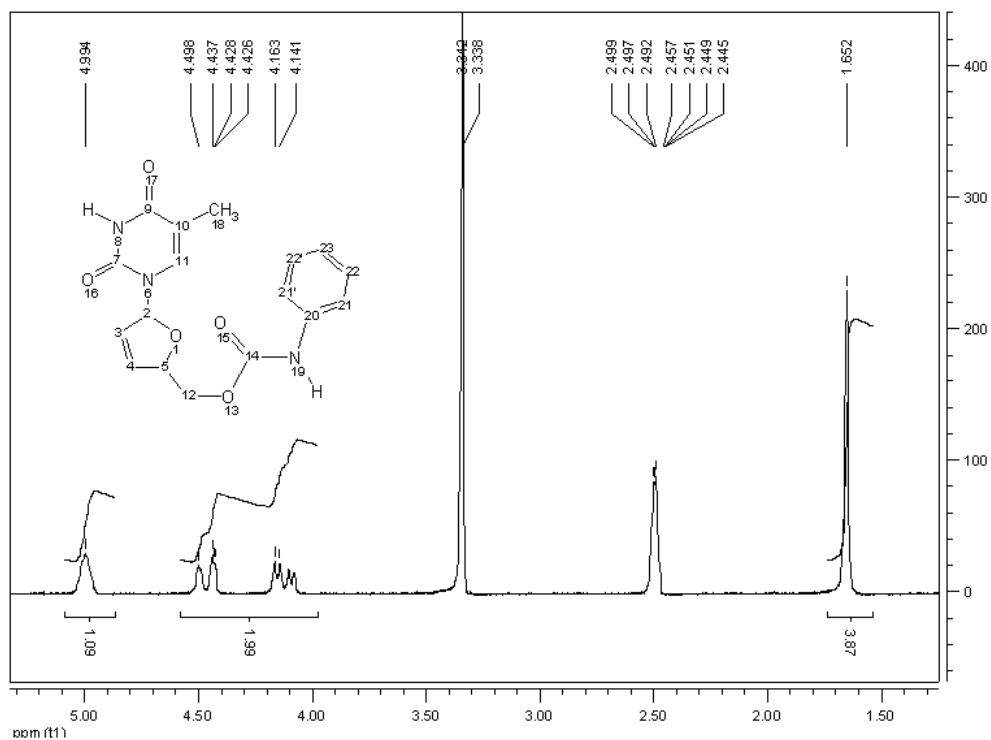


Figura B. 9 Expansão do espectro de RMN¹H de E₁
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 1,3 – 5.6 ppm.

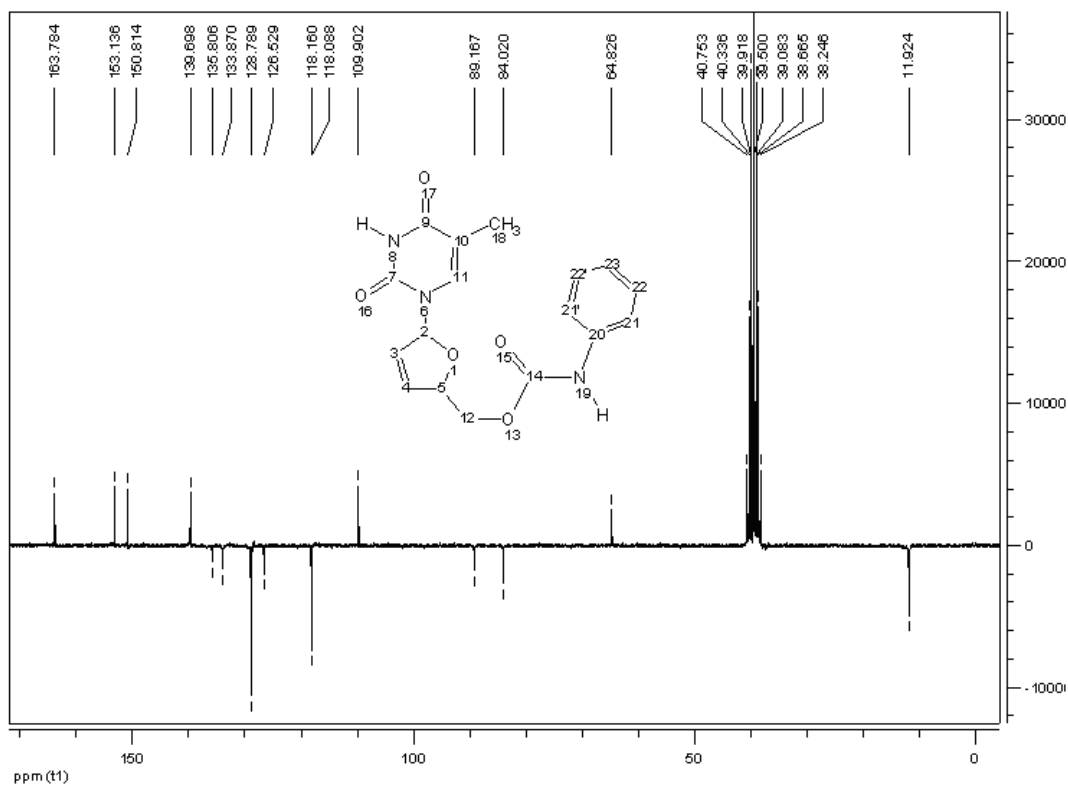


Figura B. 10 Espectro de HMN ¹³C (APT) de E₁ (DMSO-d₆, 50 MHz).

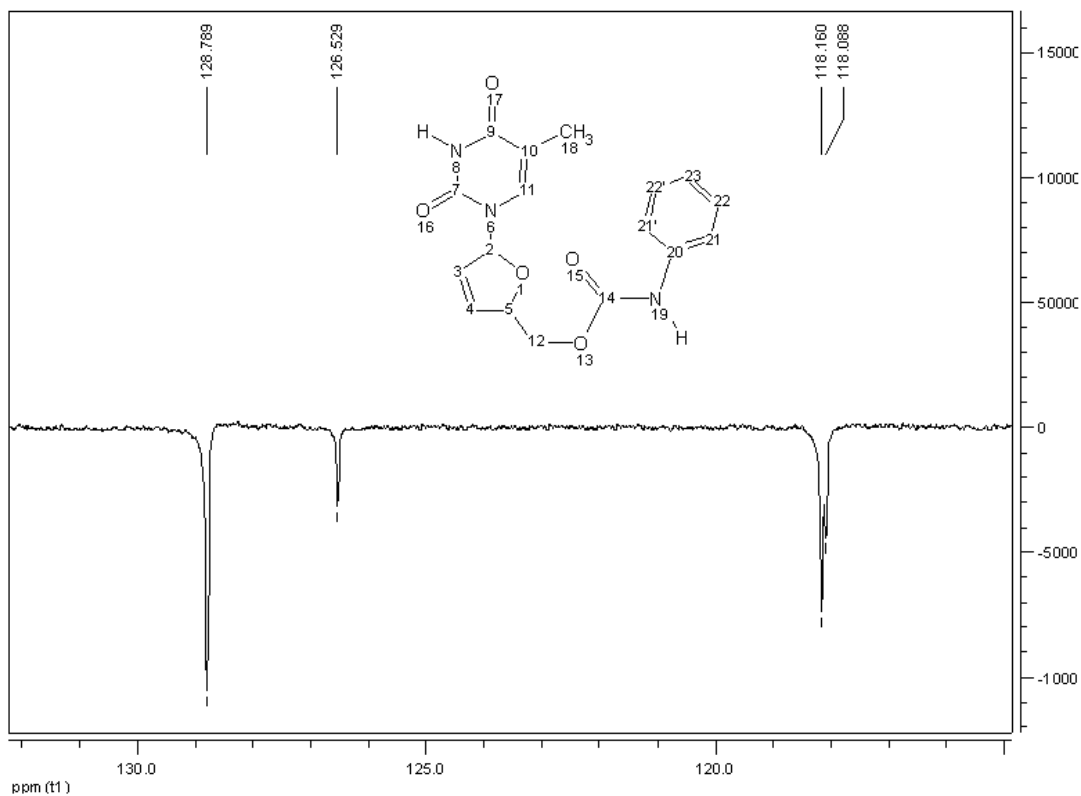


Figura B. 11 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de E_1 (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 115.0 – 132.0 ppm.

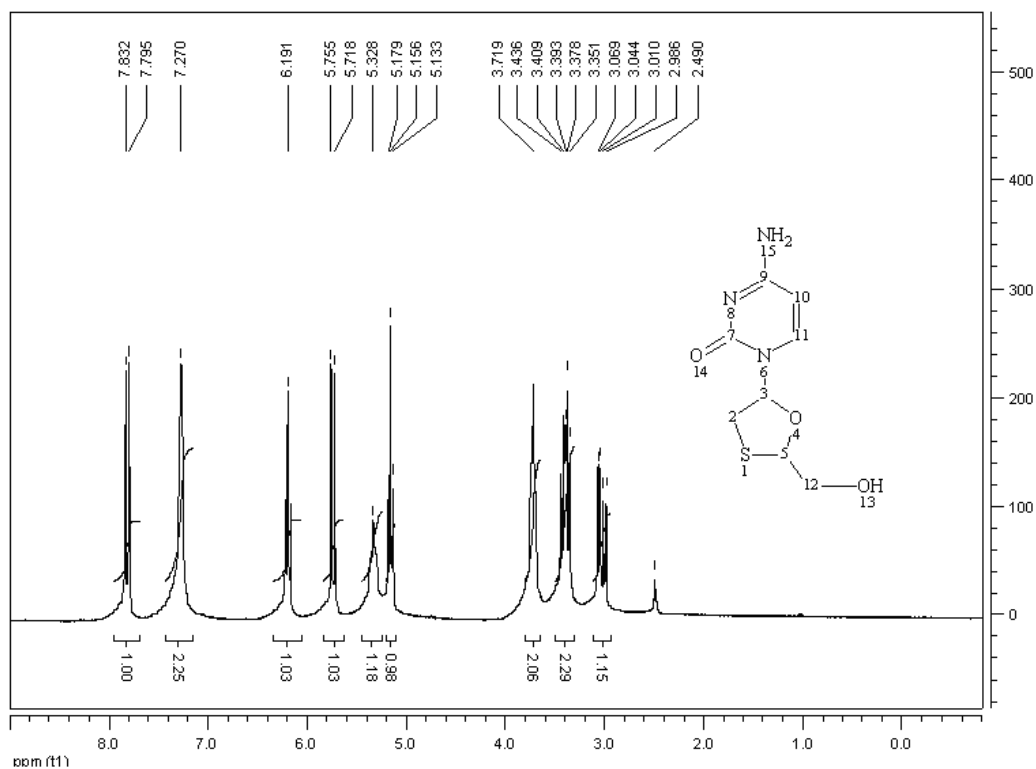


Figura B. 12 Espectro de RMN ^1H de Lamivudina (DMSO- d_6 , 200 MHz).

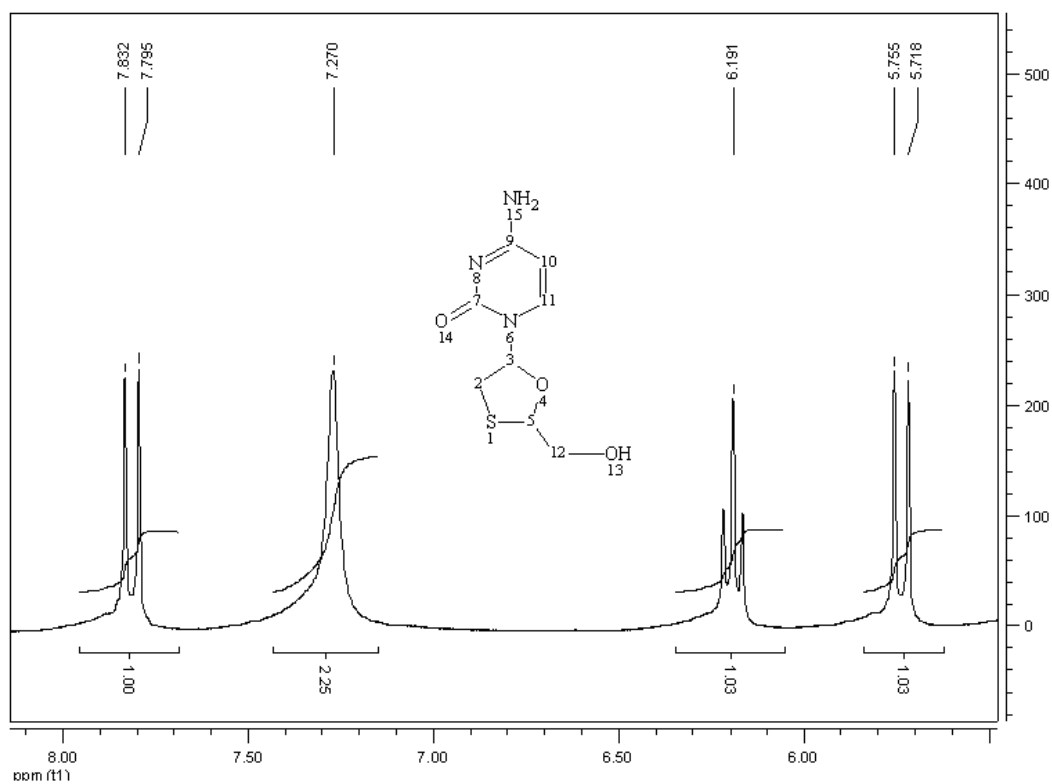


Figura B. 13 Expansão do espectro de RMN¹H de **Lamivudina** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 5.0 – 8.2 ppm.

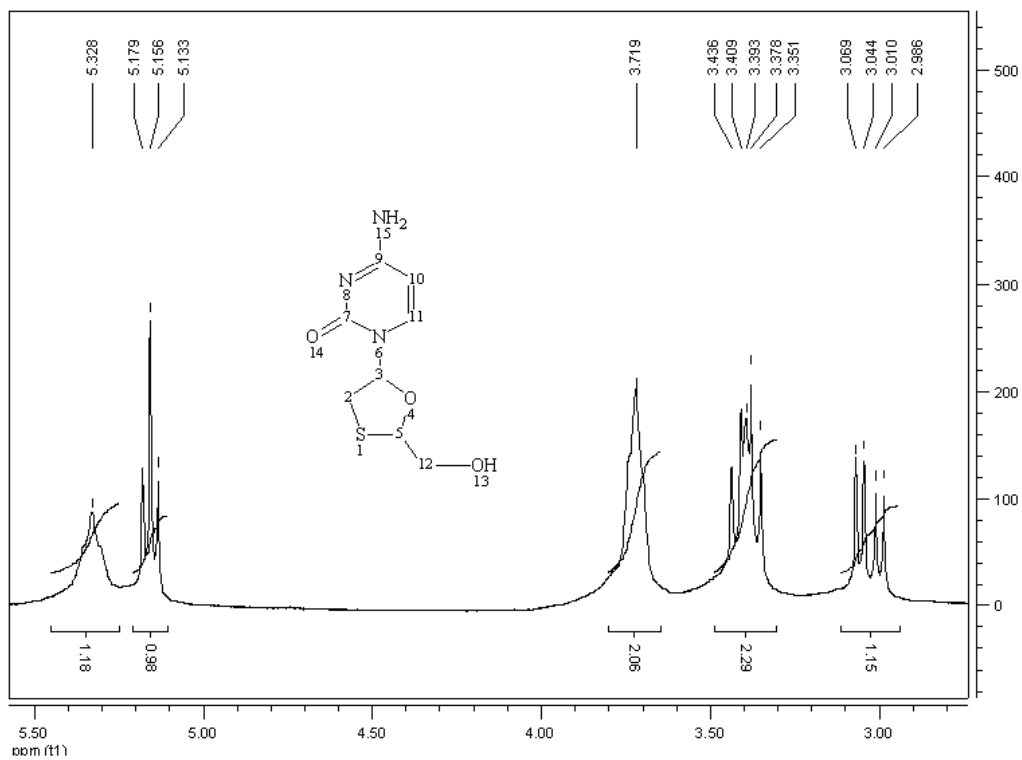


Figura B. 14 Expansão do espectro de RMN¹H de **Lamivudina** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 2.6 – 5.5 ppm.

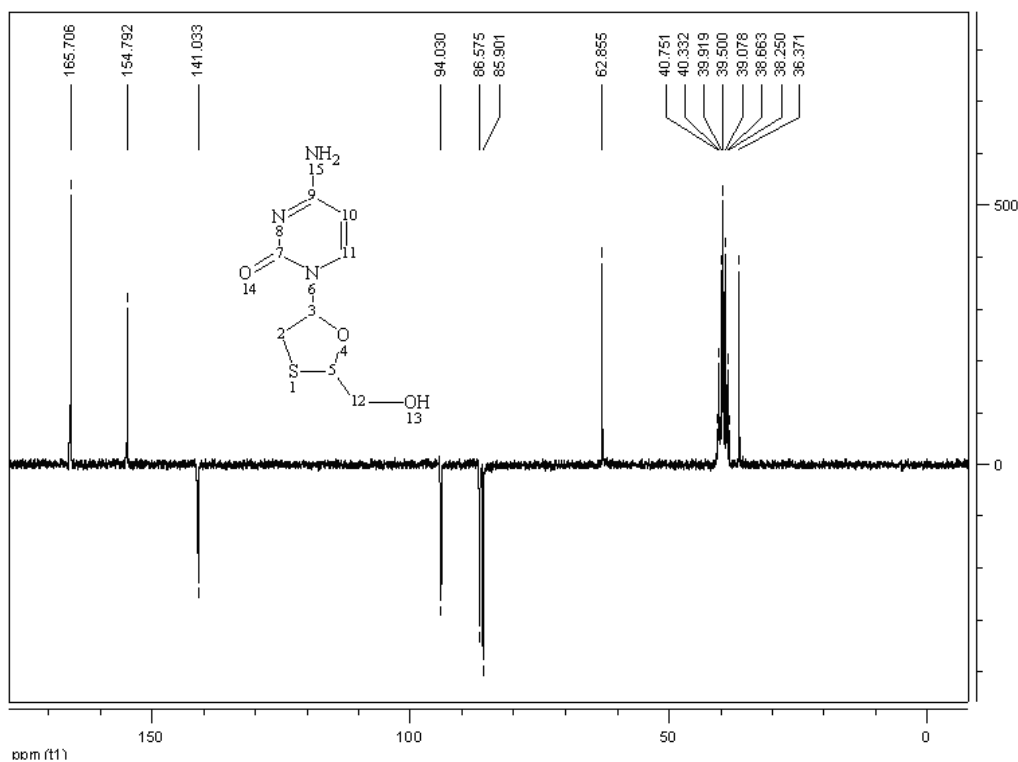


Figura B. 15 Espectro de HMN ¹³C (APT) de **Lamivudina** (DMSO-d₆, 50 MHz).

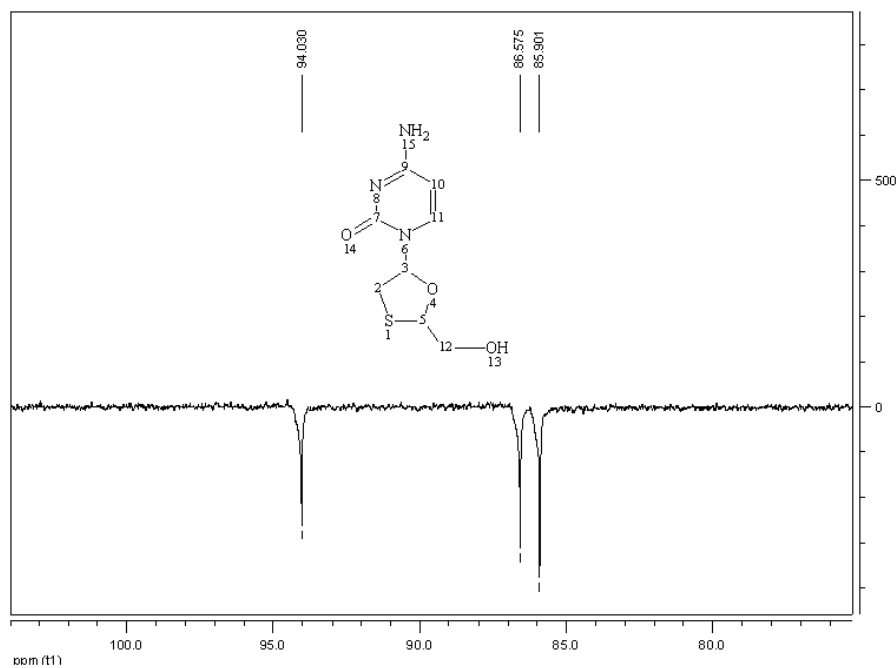


Figura B. 16 Expansão do espectro de HMN ¹³C (APT) de **Lamivudina** (DMSO-d₆, 50 MHz) na região de δ 70.2 – 100 ppm.

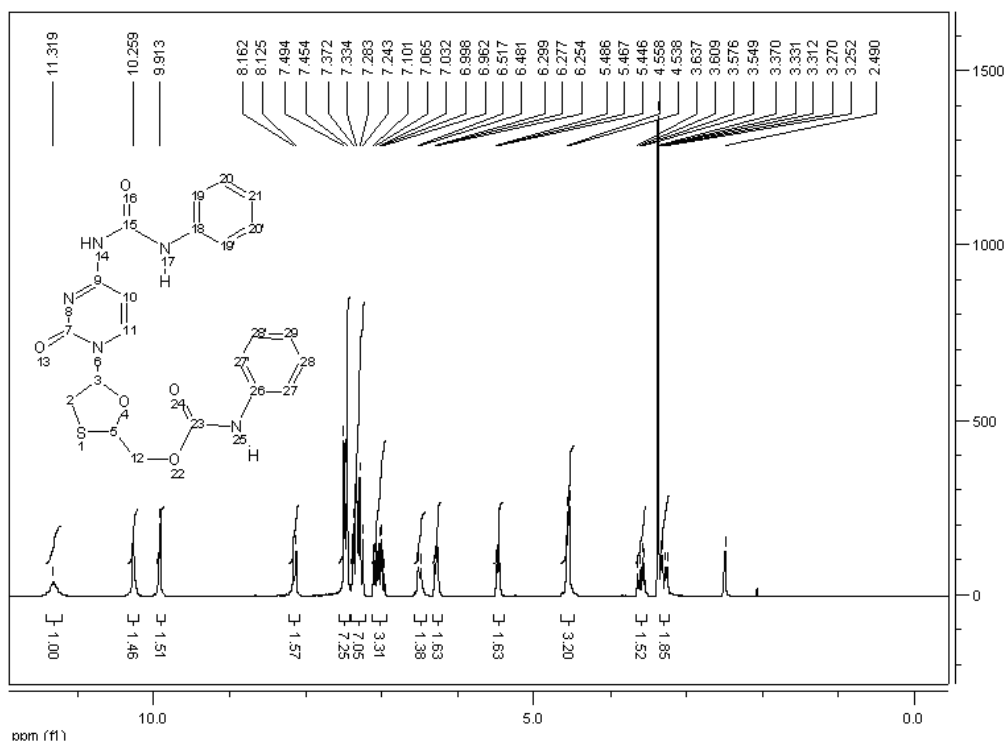


Figura B. 17 Espectro de RMN¹H de **L₁** (DMSO-d₆, 200 MHz).

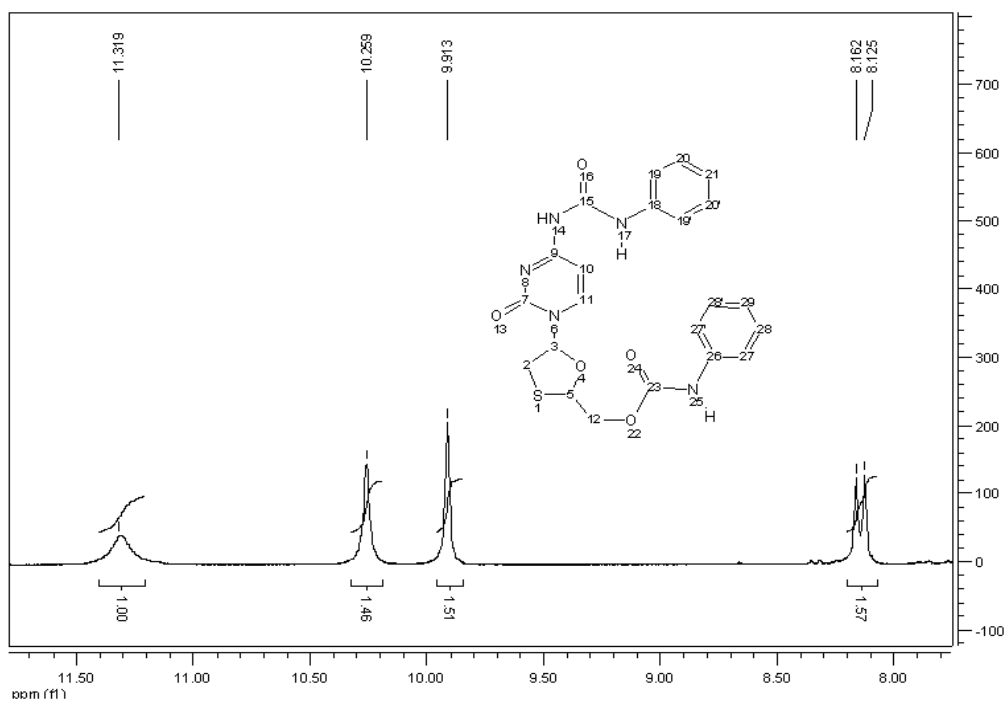


Figura B. 18 Expansão do espectro de RMN¹H de **L₁** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 7.6 – 11.7 ppm.

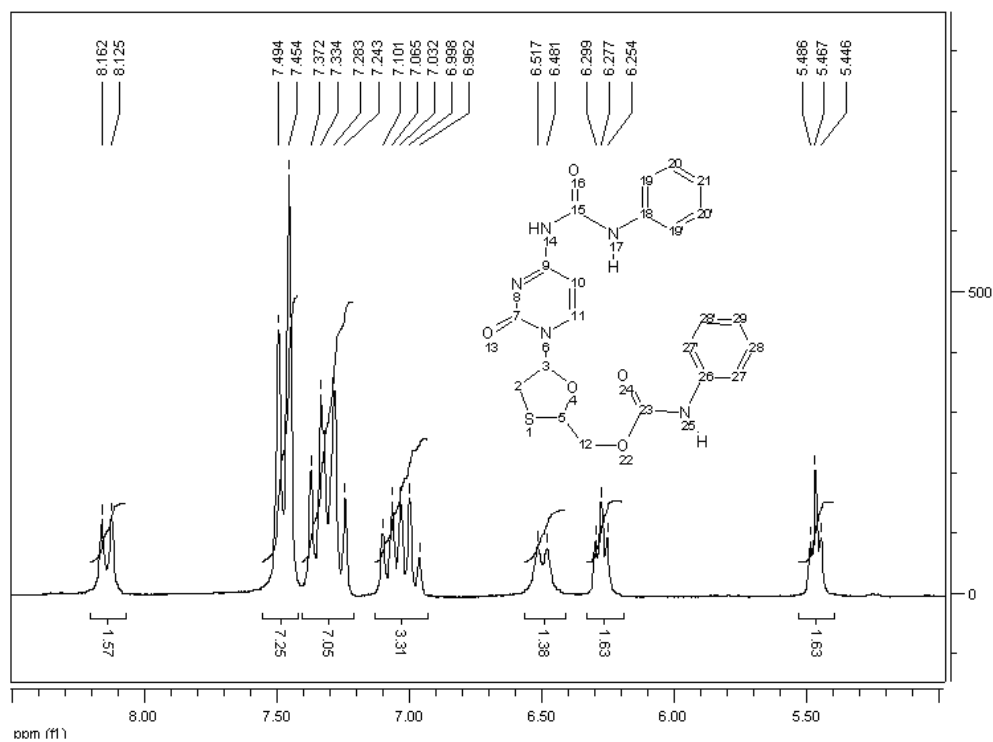


Figura B. 19 Expansão do espectro de RMN¹H de L₁
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 5.4 – 8.5 ppm.

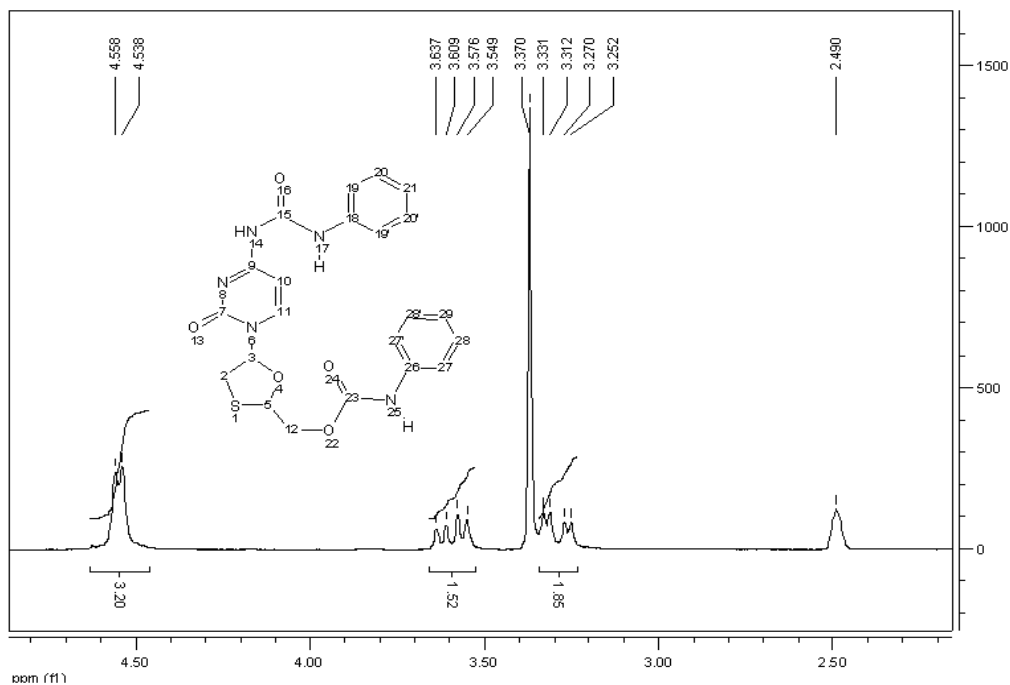


Figura B. 20 Expansão do espectro de RMN¹H de L₁
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 2.2 – 4.8 ppm.

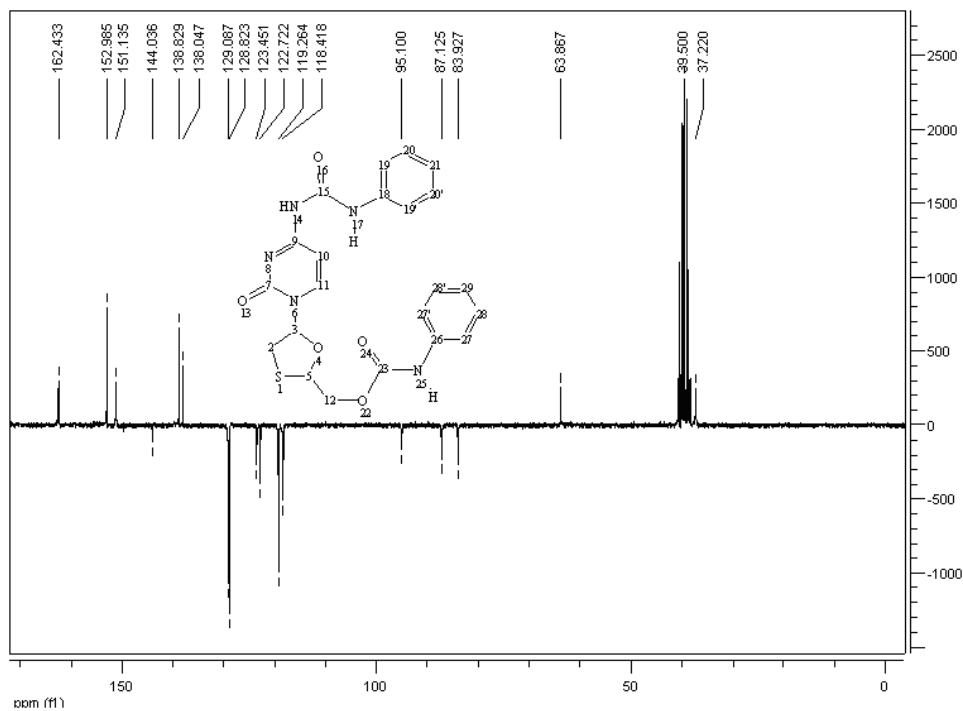


Figura B. 21 Espectro de HMN ^{13}C (APT) de L_1 (DMSO- d_6 , 50 MHz).

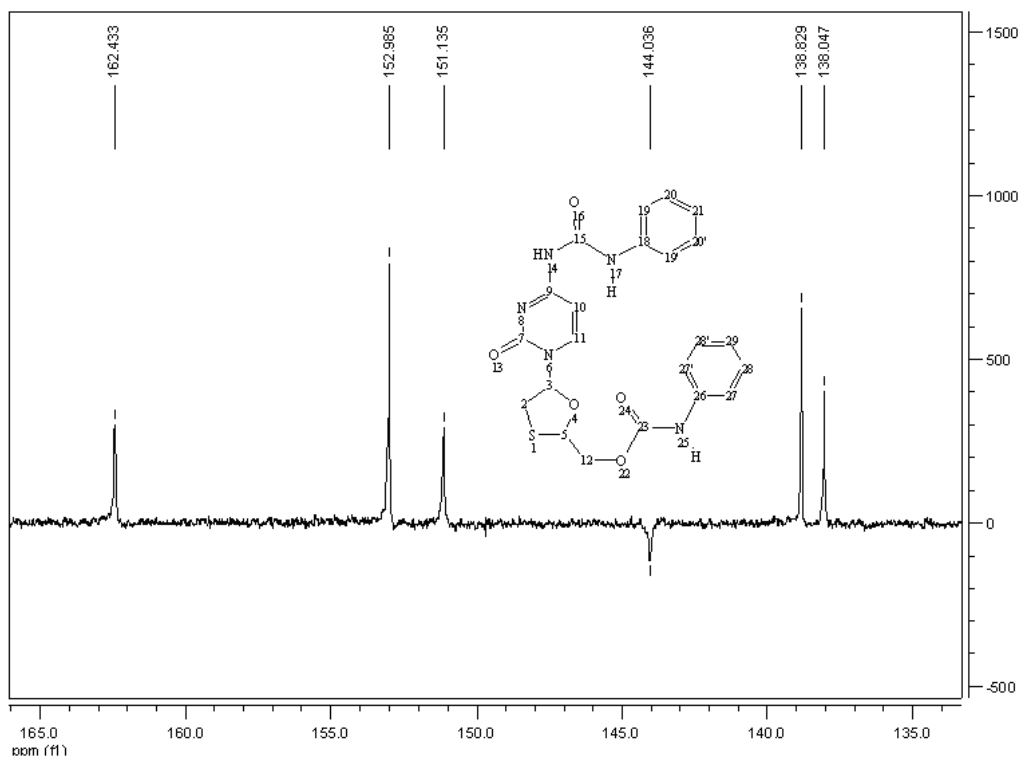


Figura B. 22 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de L_1 (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 135.0 – 165.0 ppm.

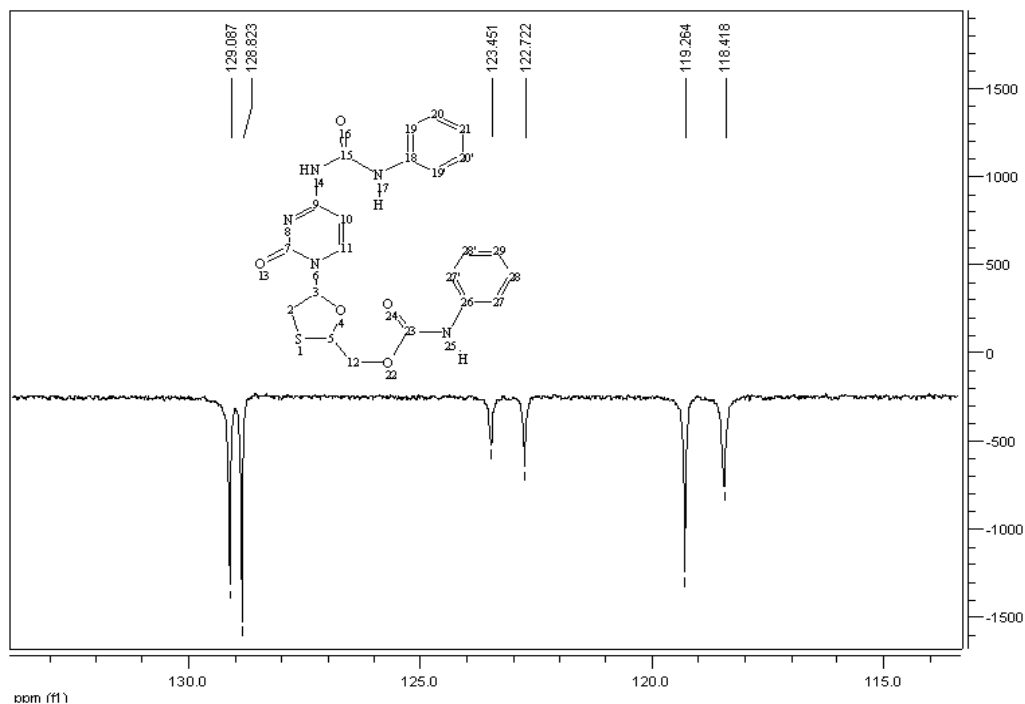


Figura B. 23 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de L_1 (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 114.0 – 133.0 ppm.

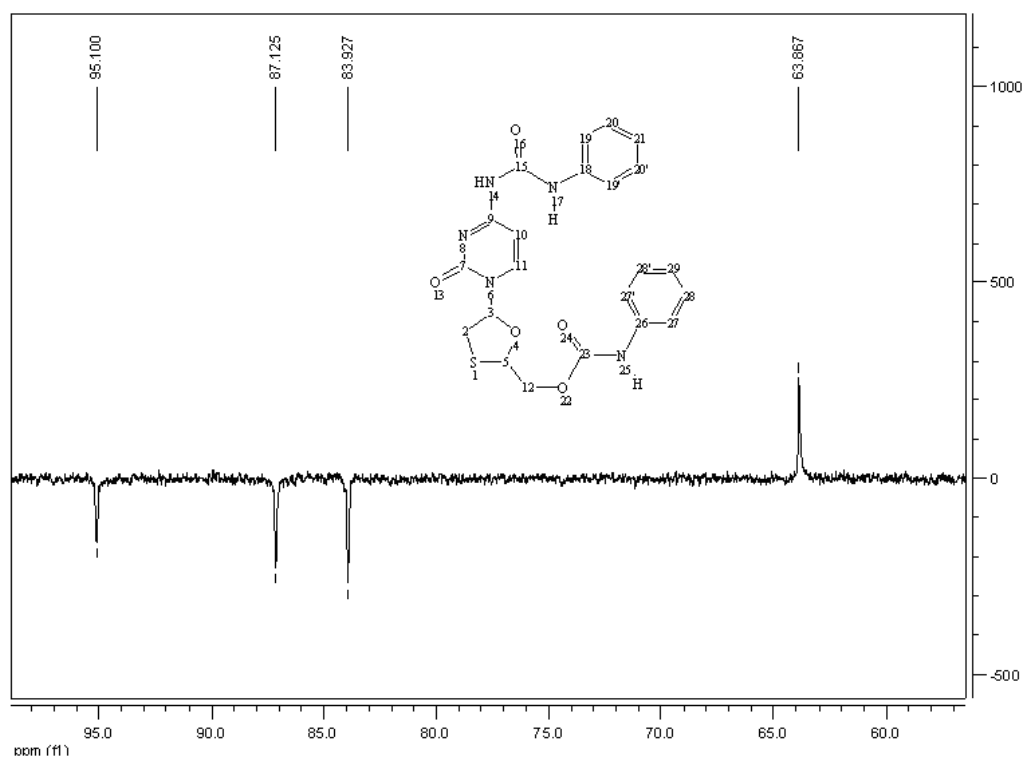


Figura B. 24 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de L_1 (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 57.0 – 98.0 ppm.

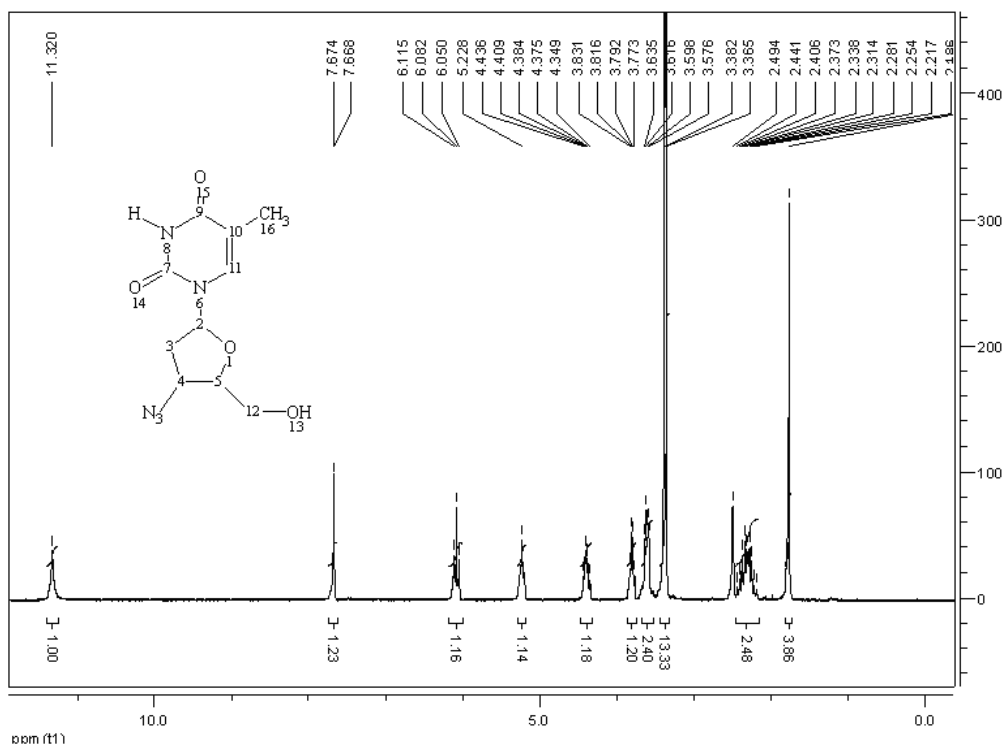


Figura B. 25 Espectro de RMN¹H de Zidovudina (DMSO-d₆, 200 MHz).

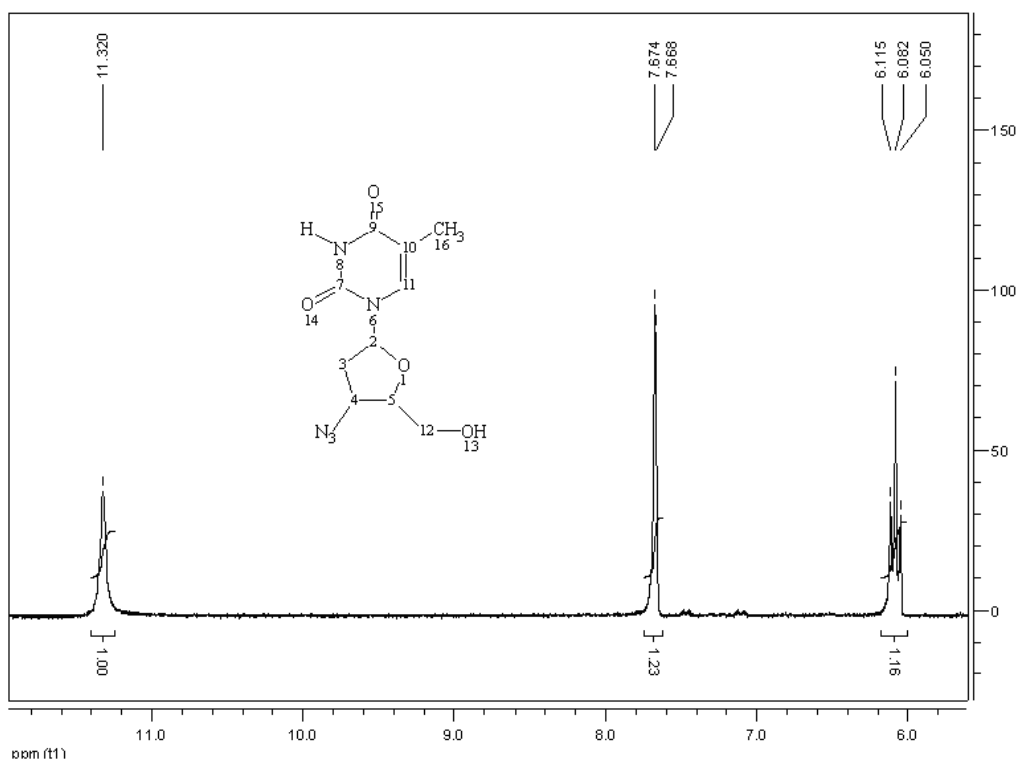


Figura B. 26 Expansão do espectro de RMN¹H de Zidovudina (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de 5.8 - 11.8 ppm.

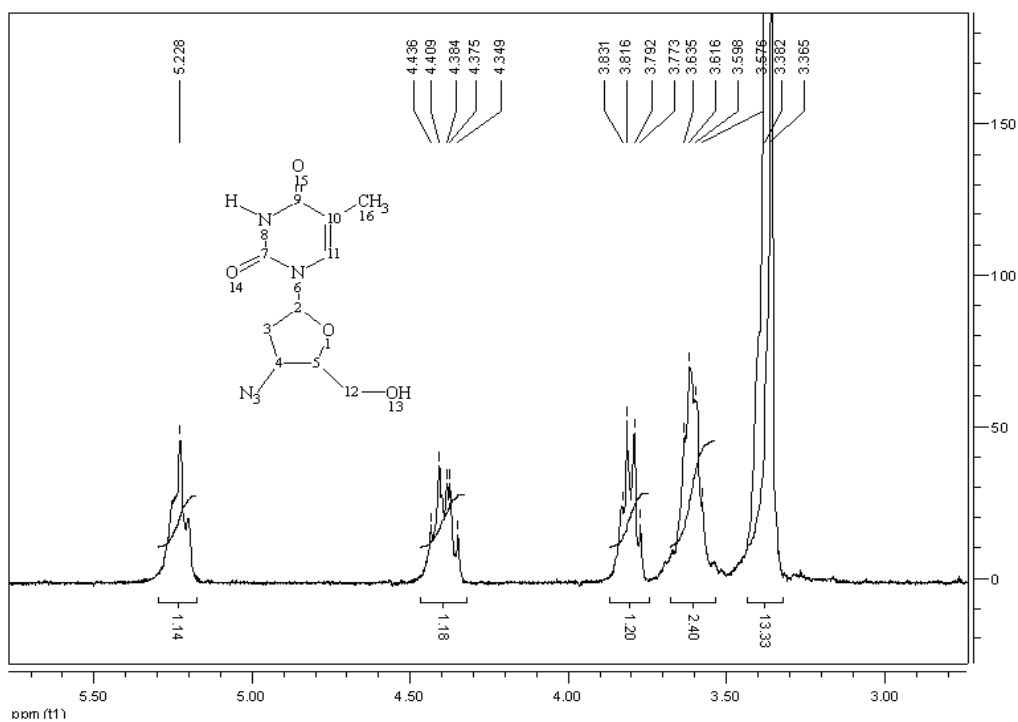


Figura B. 27 Expansão do espectro de RMN¹H de Zidovudina (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de 1.2 - 2.9 ppm.

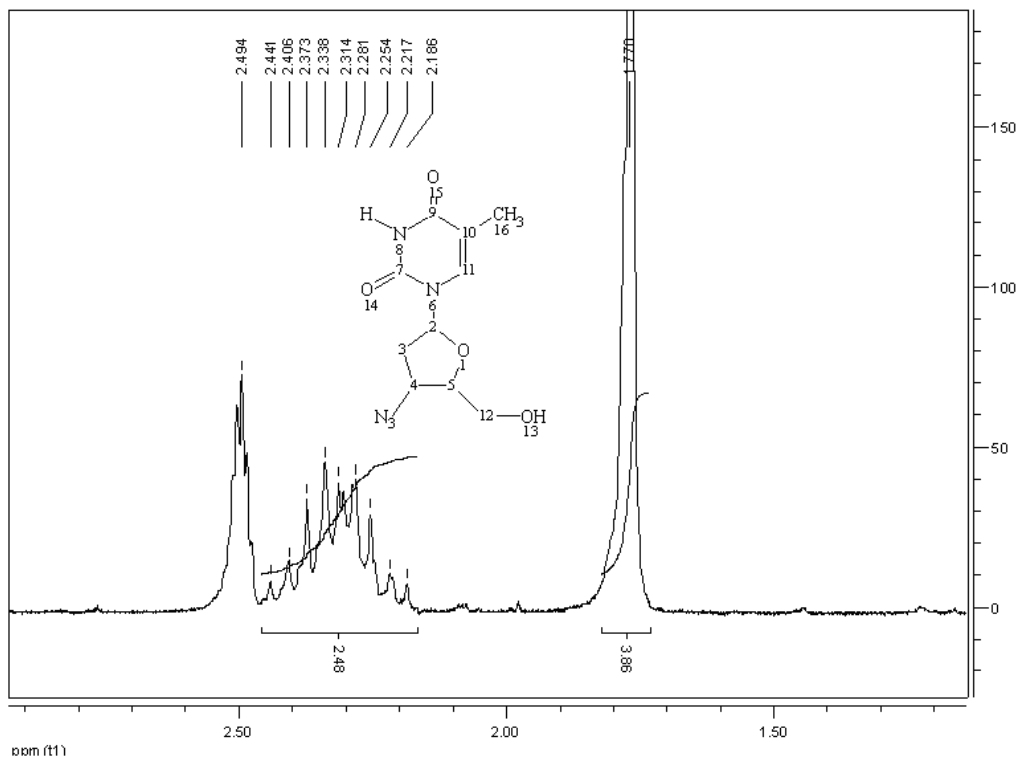


Figura B. 28 Expansão do espectro de RMN¹H de Zidovudina (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de 1.2 - 2.9 ppm.

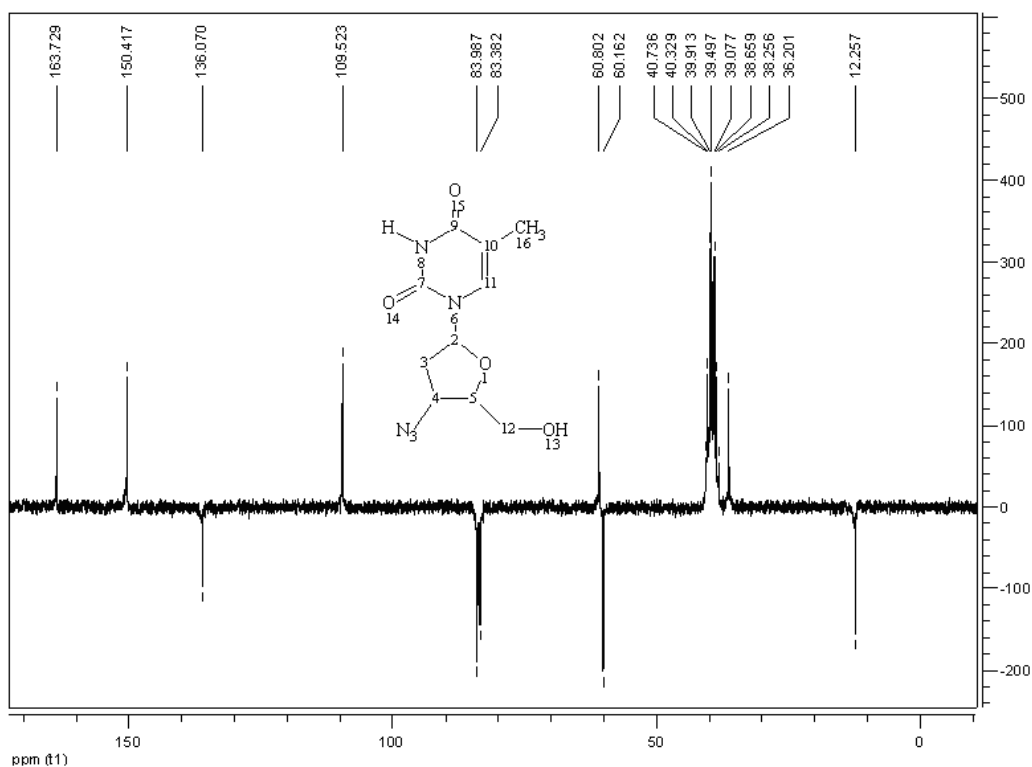


Figura B. 29 Espectro de HMN ^{13}C (APT) de Zidovudina (DMSO- d_6 , 50 MHz).

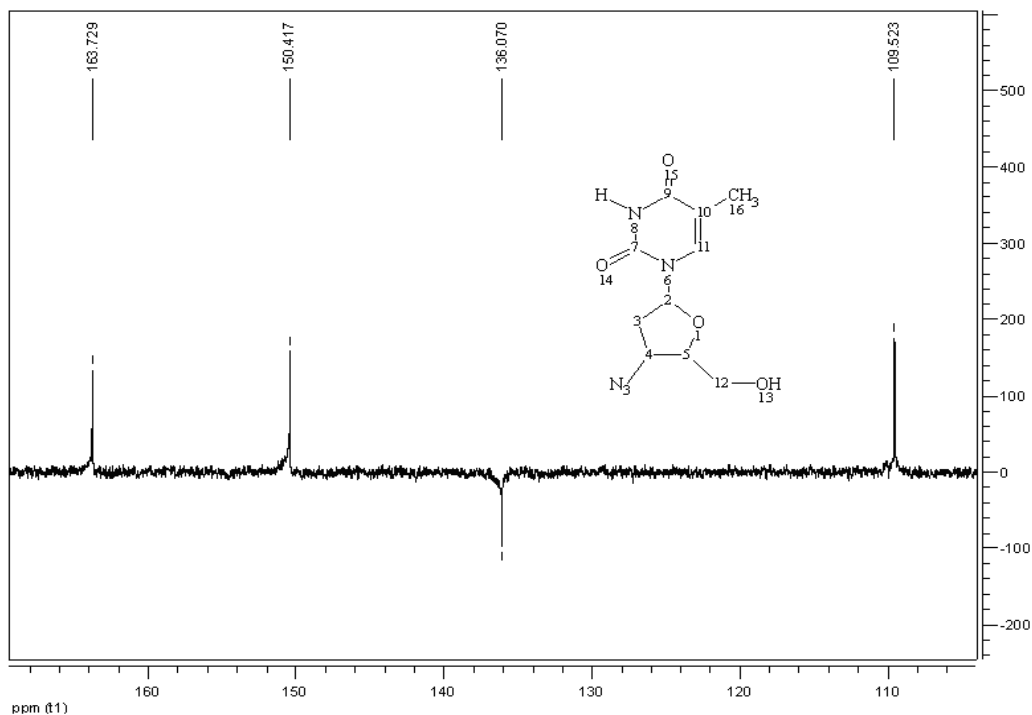


Figura B. 30 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de Zidovudina (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 106 – 168 ppm.

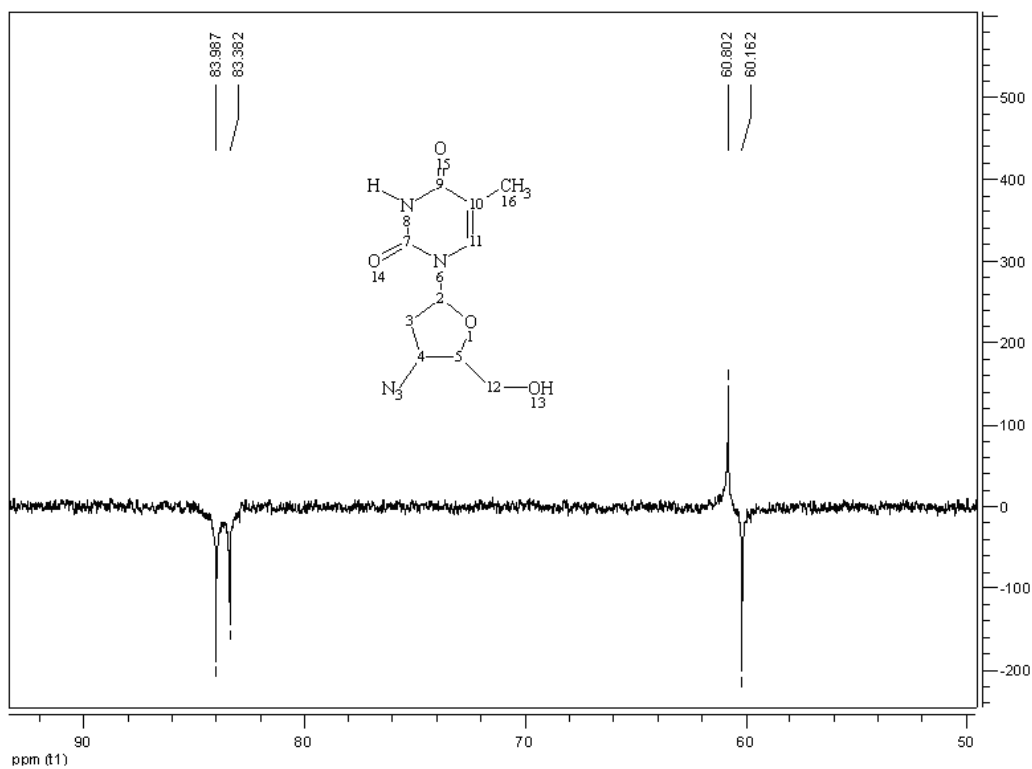


Figura B. 31 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **Zidovudina** (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 50 – 90 ppm.

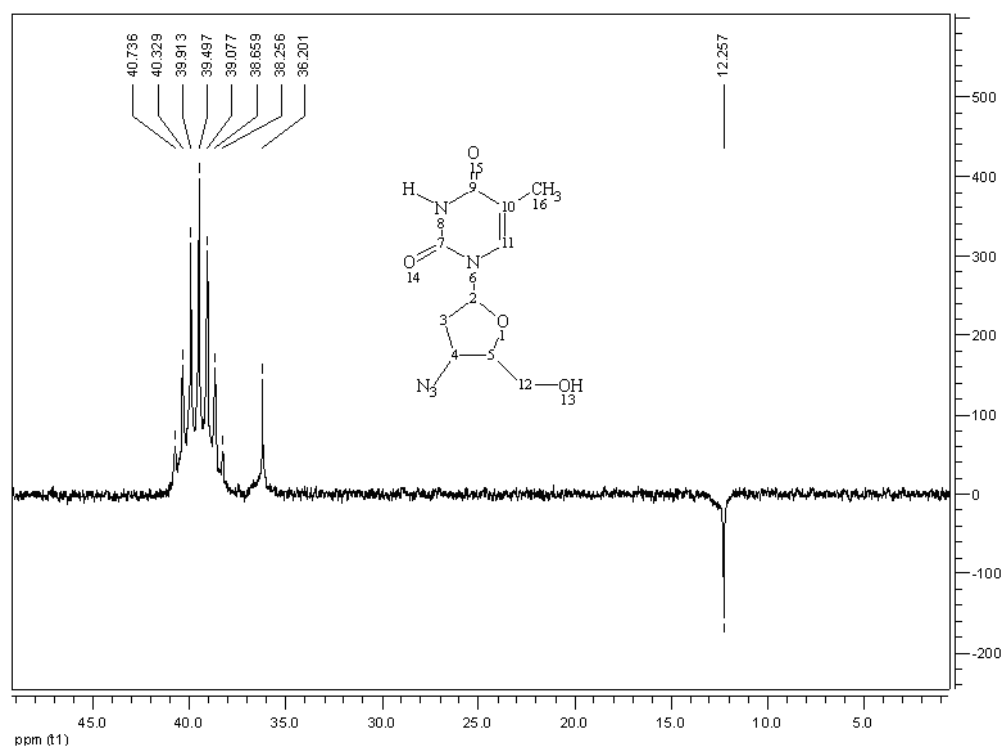


Figura B. 32 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **Zidovudina** (DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 5 – 45 ppm.

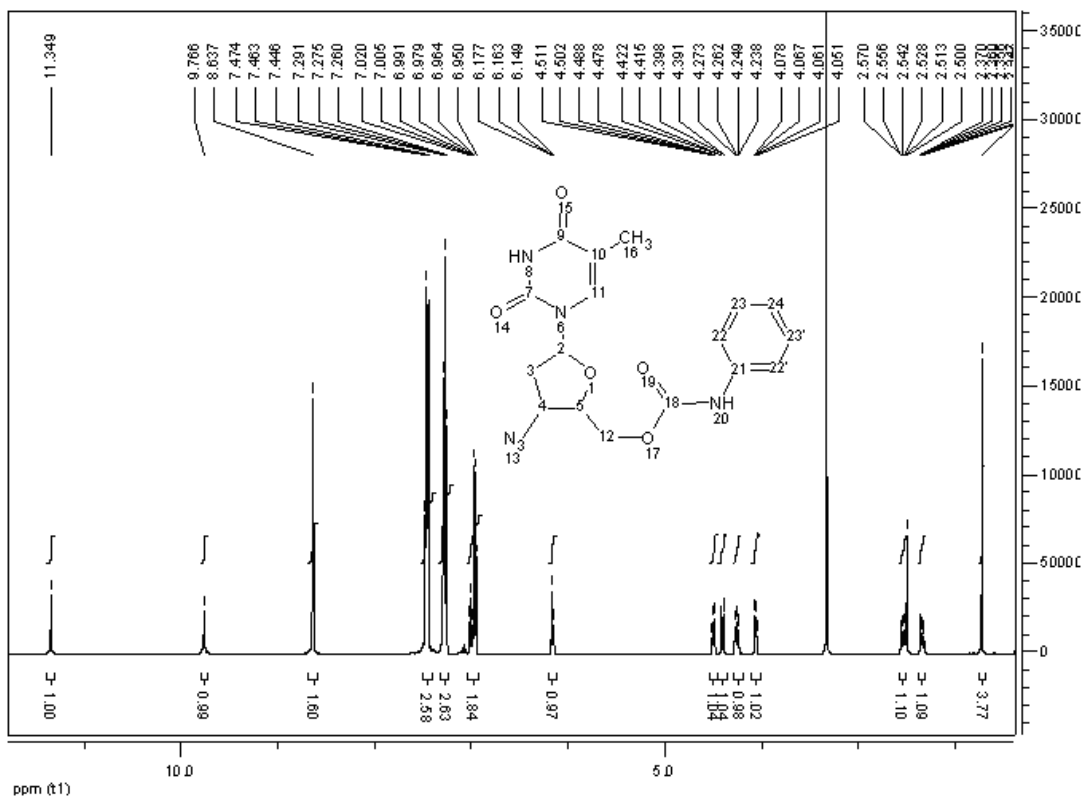


Figura B. 33 Espectro de RMN¹H de **Z₁** (DMSO-d₆, 200 MHz).

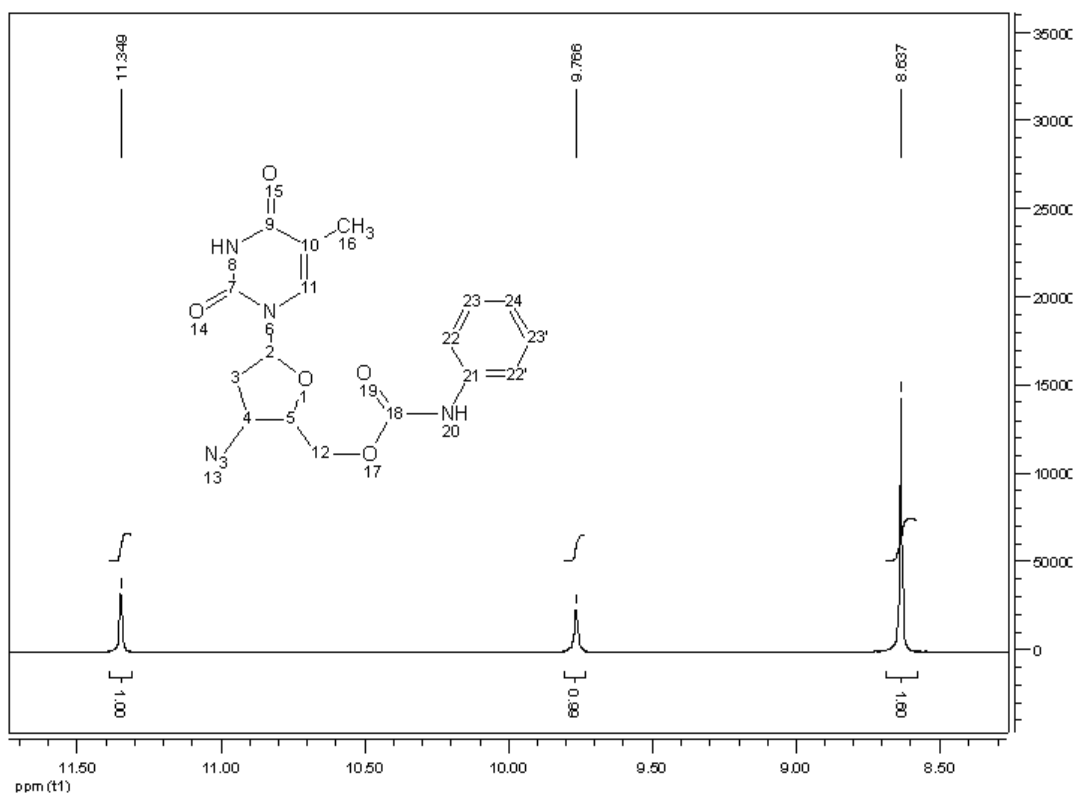


Figura B. 34 Expansão do espectro de RMN¹H de **Z₁** (DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 8.5 – 11.5 ppm.

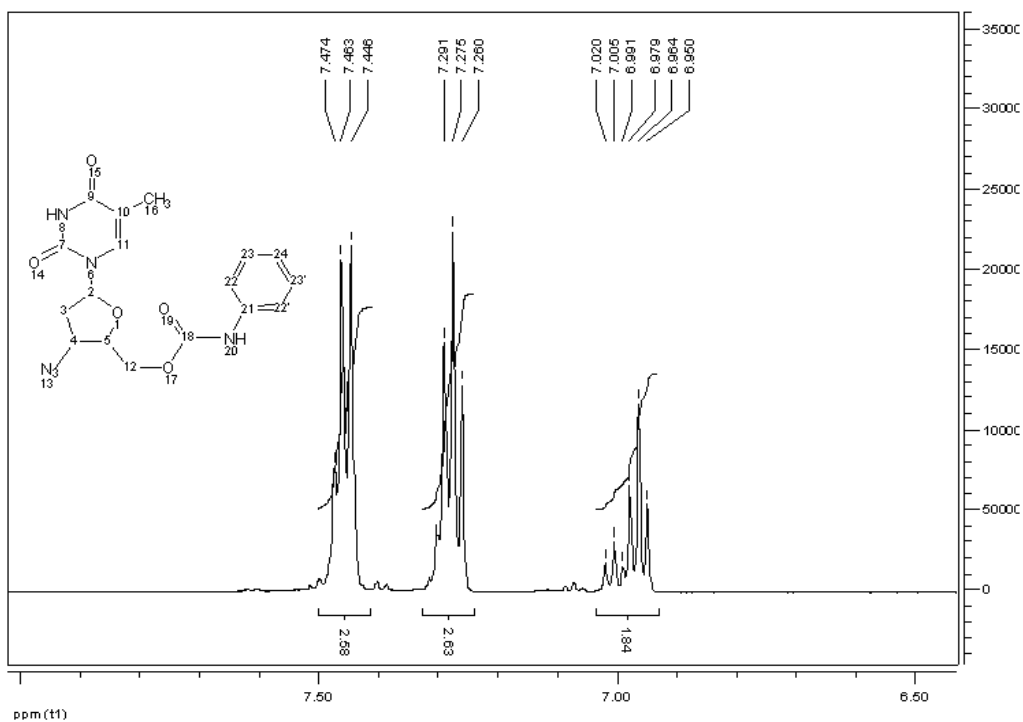


Figura B. 35 Expansão do espectro de RMN¹H de **Z₁**
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 6.5 – 8.0 ppm.

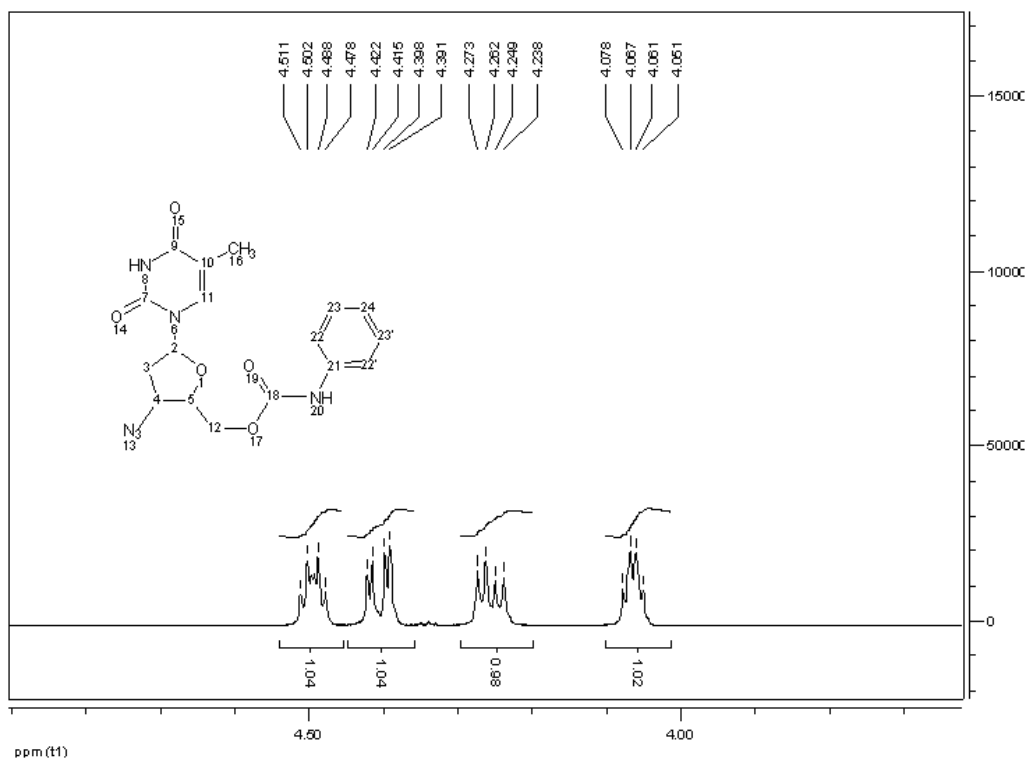


Figura B. 36 Expansão do espectro de RMN¹H de **Z₁**
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 3.7 – 4.9 ppm.

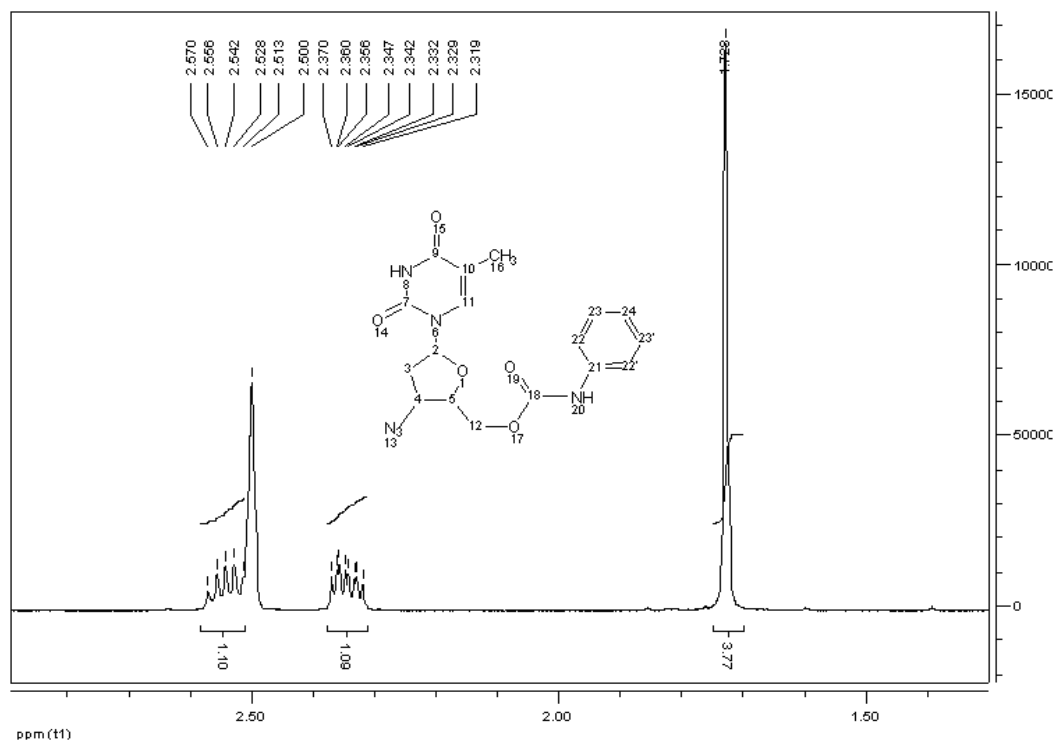


Figura B. 37 Expansão do espectro de RMN¹H de **Z₁**
(DMSO-d₆, 200 MHz) na região de δ 1.4 – 2.8 ppm.

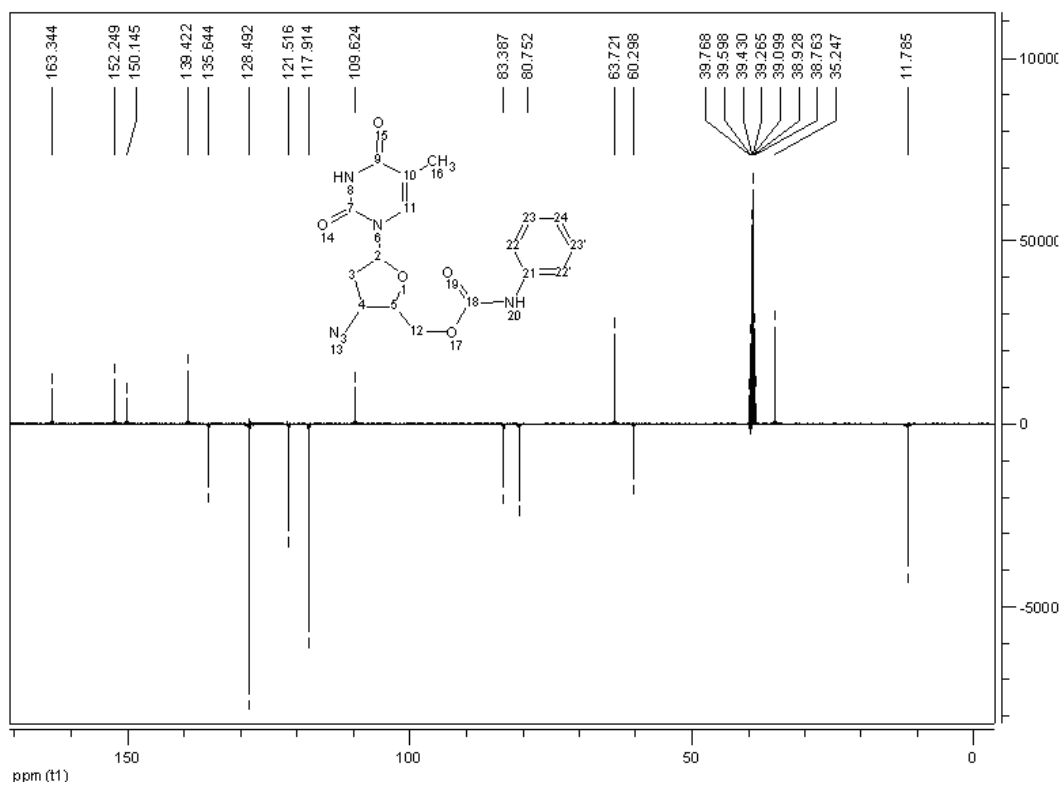


Figura B. 38 Espectro de HMN ¹³C (APT) de **Z₁** (DMSO-d₆, 50 MHz).

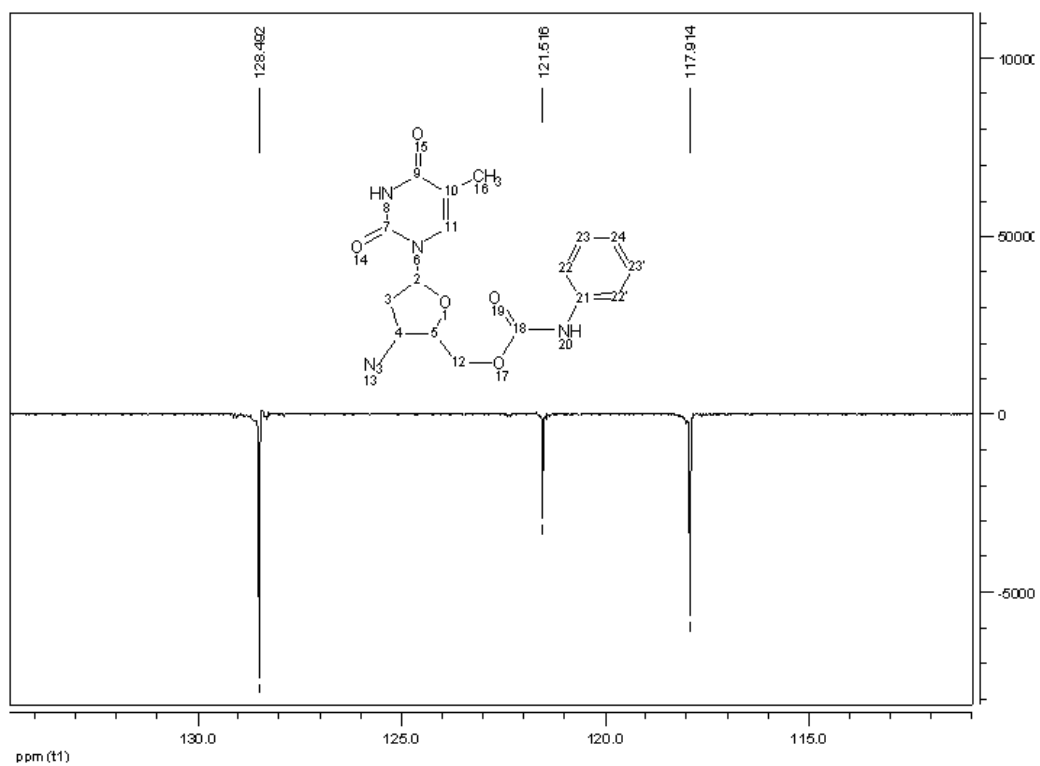


Figura B. 39 Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **Z₁**
(DMSO- d_6 , 50 MHz) na região de δ 110.0 – 134.0 ppm.