

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**Estudos Termoanalíticos dos Antivirais Darunavir,
Ritonavir e Sulfato de Indinavir**

Jonatha de Freitas

São Carlos
2024

Jonatha de Freitas

**Estudos Termoanalíticos dos Antivirais Darunavir,
Ritonavir e Sulfato de Indinavir**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador:

Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

São Carlos

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura:

Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Freitas, Jonatha de

Estudos termoanalíticos dos antivirais darunavir, ritonavir e sulfato de indinavir / Jonatha de Freitas. — São Carlos, 2024.

82 f.

Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2024.

Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

Sonia Alves - CRB: 4280/8



AGRADECIMENTOS

- Inicialmente, gostaria de agradecer à minha mãe, Ivone Margarida de Freitas e ao meu pai, Jandir de Freitas, por contribuírem na minha formação durante toda a minha vida. Gostaria de agradecer também aos meus irmãos: Jéssica, Jussara, Juliana e Junior, por terem me dado muito apoio nesse período.
- Quero expressar minha sincera gratidão pelo Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro. Apreciei muito a sua ajuda e orientação. Muito obrigado por dedicar seu tempo e conhecimento para me ajudar. Sua generosidade não passa despercebida. Mais uma vez, obrigado.
- Agradeço também à pesquisadora Dra. Ana Paula Garcia Ferreira, pela paciência e instrução, mas, principalmente, pelo conhecimento compartilhado durante todo o desenvolvimento dos nossos trabalhos.
- Agradeço a todos os meus colegas do Grupo LATEQS que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento do projeto e nesse meu caminho como pesquisador.
- Agradeço aos meus amigos do atletismo CAASO, por me proporcionarem os melhores treinos e competições em São Carlos.
- Também sou extremamente grato por todos os meus professores da pré-escola, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior, pelo ensinamento e conhecimento compartilhado durante todos esses anos.
- Por fim, sou grato à Universidade de São Paulo, à CAPES e à FAPESP pelo suporte financeiro, ao Instituto de Química de São Carlos e ao programa de Pós-Graduação em Química.
- O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

RESUMO

Os vírus tornaram-se um desafio para a sociedade contemporânea, tanto na saúde, quanto na economia e ciência. A presente dissertação envolve estudos termoanalíticos dos antivirais darunavir, ritonavir e sulfato de indinavir. Foi investigado o comportamento térmico desses fármacos por termogravimetria (TGA), termogravimetria derivada (DTG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termomicroscopia, espectrometria de massa (MS), difratometria de raios X em pó (PDRX) e termogravimetria acoplada ao espectrofotômetro na região vibracional do infravermelho (TGA-FTIR). O sulfato de indinavir apresentou perda de água fracamente ligada seguida de fusão em 149,6 °C e, imediatamente, decomposição em duas etapas. O ritonavir, após a fusão em 122,5 °C, se decompôs em duas perdas de massa. Já o darunavir apresentou perda de água fracamente ligada, seguida de fusão em 74,7 °C e decomposição com três etapas de perda de massa. Não houve evidências de recristalização durante o ciclo de resfriamento em nenhum dos fármacos. A partir das técnicas termoanalíticas e caracterização dos gases emanados, sugere-se que a decomposição do sulfato de indinavir se inicia com a liberação de água, dióxido de carbono, ácido isociânico, amônia, 2-indanol e 2-pentanol. Em temperaturas mais elevadas, há a continuação da saída de água, ácido isociânico, dióxido de carbono, amônia e 2-pentanol, todavia, percebeu-se, também, a presença de sulfeto de carbonila. O ritonavir se decompõe liberando como produtos gasosos a água, 5-metil tiazol, dióxido de carbono, sulfeto de carbonila, etanamina, formamida, benzeno e 2-isopropil-4-metil tiazol. Esquemas para a decomposição térmica do sulfato de indinavir e ritonavir foram propostos.

Palavras-chave: sulfato de indinavir, ritonavir, darunavir, termomicroscopia, espectrometria de massa, TGA-FTIR.

ABSTRACT

Viruses have become a challenge to contemporary society, both in health and in the economy and science. The present dissertation involves thermoanalytical studies of the antivirals darunavir, ritonavir, and indinavir sulfate. Thermal behavior and other properties of these drugs were investigated by thermogravimetry (TGA), derivative thermogravimetry (DTG), differential thermal analysis (DTA), differential scanning calorimetry (DSC), hot stage microscopy (HSM), mass spectrometry (MS), X-ray diffractometry (XRD), and thermogravimetry coupled to the spectrophotometer in the infrared vibrational region (TGA-FTIR). Indinavir sulfate presented weakly water loss followed by melting at 149.6 °C and immediately decomposed in two steps. Ritonavir, after melting at 122.5 °C, decomposed in two mass loss steps. Darunavir dehydrated losing a weakly water loss, followed by melting at 74.7 °C and decomposition with three mass loss steps. There was no evidence of recrystallization during in the cooling cycle for these drugs. Based on thermoanalytical techniques and characterization of evolved gases, it is suggested that the decomposition of indinavir sulfate start with the release of water, carbon dioxide, isocyanic acid, ammonia, 2-indanol, and 2-pentanol. At higher temperatures, there is a continued releasing of water, isocyanic acid, carbon dioxide, ammonia, and 2-pentanol; however, the presence of carbonyl sulfide was also observed. Ritonavir decomposes, releasing water, 5-methylthiazole, carbon dioxide, carbonyl sulfide, ethanamine, formamide, benzene, and 2-isopropyl-4-methylthiazole as gaseous products. Schemes for the thermal decomposition of indinavir sulfate and ritonavir were proposed.

Keywords: sulfato de indinavir, ritonavir, darunavir, hot stage microscopy, mass spectrometry, TGA-FTIR.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Ilustração do processo de replicação de um vírus bacteriano.
- Figura 2.** Fórmula estrutural plana do sulfato de indinavir.
- Figura 3.** Fórmula estrutural plana do ritonavir .
- Figura 4.** Fórmula estrutural plana do darunavir.
- Figura 5.** Curvas TG/DTG do sulfato de indinavir sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 6.** Curvas TG/DTA do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 5,0 mg.
- Figura 7.** Curvas TG/DTG do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 8.** Curvas TG/DTA do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 5,0 mg.
- Figura 9.** Curva DSC do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7$ mm), em ciclos de aquecimento resfriamento-aquecimento (10,0 °C min⁻¹), massa de 5,0 mg.
- Figura 10.** Imagens obtidas por termomicroscopia durante o aquecimento do sulfato de indinavir, com magnificação de 50x e razão de aquecimento de 4 °C min⁻¹. (a) 100 °C, (B) 118 °C, (C) 130 °C e (d) 165 °C.
- Figura 11.** Espectros FTIR dos produtos gasosos evolidos durante a decomposição térmica do sulfato de indinavir. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros das bases de dado Nicolet TGA Vapor Phase[®] e NIST Webbook.
- Figura 12.** Esquema proposto para o comportamento térmico do sulfato de indinavir em nitrogênio.
- Figura 13.** Espectro ao longo do tempo de FTIR em 3D dos gases evolidos durante a decomposição do sulfato de indinavir, em nitrogênio de indinavir.
- Figura 14.** Perfil MS (a) IDV frasco e (b) coleta em 150° C.

- Figura 15.** Curva TGA/DTG do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α-alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 16.** Curva TGA/DTA do ritonavir, sob atmosfera de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α-alumina, com massa de 5,0 mg.
- Figura 17.** Curva TGA/DTG do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α-alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 18.** Curva TGA/DTA do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α-alumina, massa de 5,00 mg.
- Figura 19.** Curva DSC do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7$ mm), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, massa de 5,0 mg e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.
- Figura 20.** Espectros FTIR dos produtos gasosos evolidos durante a decomposição térmica do ritonavir. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros das bases de dado Nicolet TGA Vapor Phase® e NIST Webbook [25, 26].
- Figura 21.** Esquema proposto para o comportamento térmico do ritonavir em nitrogênio.
- Figura 22.** Espectro TGA-FTIR 3D em nitrogênio dos gases evolidos durante a decomposição do ritonavir.
- Figura 23.** Curva TGA/DTG do Darunavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α-alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 24.** Curva TGA/DTA do darunavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α-alumina, massa de 5,0 mg.
- Figura 25.** Curva TGA/DTG do darunavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α-alumina com massa de 5,0 mg.
- Figura 26.** Curva TGA/DTA do darunavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α-alumina, massa de 5,0 mg.

- Figura 27.** Curva DSC do darunavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7$ mm), em ciclos de aquecimento resfriamento-aquecimento (10 °C min⁻¹), massa de 4,3 mg.
- Figura 28.** Imagens obtidas por termomicroscopia durante o aquecimento do darunavir, com magnificação de 10x e razão de aquecimento de 4 °C min⁻¹. (a) 30 °C, (B) 58 °C, (C) 82 °C e (d) 93 °C.
- Figura 29.** PDRX para o darunavir retirado do frasco, coletado a 94 °C no primeiro aquecimento e 110 °C no primeiro aquecimento.
- Figura 30.** Espectros FTIR dos produtos gasosos evoluídos durante à decomposição térmica do darunavir. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros das bases de dado Nicolet TGA Vapor Phase[®] e NIST Webbook [44, 45].
- Figura 31.** Esquema proposto para o comportamento térmico do darunavir em nitrogênio. res1 -primeiro intermediário desconhecido de decomposição; res2 – segundo intermediário desconhecido da decomposição do res1.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TG/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ e Ar para o sulfato de indinavir.

Tabela 2. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TGA/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ e Ar para o ritonavir.

Tabela 3. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TGA/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ para o darunavir.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DRV – Darunavir

PDRX – Difractometria de Raios X em Pó

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

DTG – Termogravimetria Derivada

DTA – Análise Térmica Diferencial

FTIR – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier

HBV – Vírus da Hepatite B

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV-I – Vírus T-linfotrópico Humano

ICTAC – Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimétrica

IDV – Sulfato de Indinavir

OMS – Organização Mundial da Saúde

RNA – Ácido Ribonucleico

RTV – Ritonavir

TGA – Termogravimetria

TGA-FTIR- Termogravimetria Acoplada ao Espectrofotômetro na Região Vibracional Infravermelho

UNAIDS – Conjunto das Nações Unidas sobre HIV

Sumário

CAPÍTULO 1	13
<i>Introdução</i>	13
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Vírus	14
1.2 Mecanismo de ação viral	15
1.3 Prevenção e remediação.....	16
1.4 Antirretrovirais.....	17
1.5 Descarte de fármacos no Brasil.....	19
1.6 Análise Térmica.....	20
1.7 Análise térmica aplicada a fármacos.....	22
1.8 Estudos térmicos acerca o sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir	23
CAPÍTULO 2	26
<i>OBJETIVOS</i>	26
CAPÍTULO 3	28
<i>METODOLOGIA</i>	28
3. PARTE EXPERIMENTAL	29
3.1 Amostras	29
3.2 Equipamentos	29
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	31
4.1. Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG).....	31
4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	31
4.3. Termomicroscopia	31
4.4. Difratoimetria de raios X em pó (PDRX).....	31
4.5. Termogravimetria acoplada a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (TGA-FTIR)	32
4.6. Espectrometria de massa (MS)	32
CAPÍTULO 4	33
<i>Estudos termoanalíticos do Sulfato de Indinavir</i>	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34

Termogravimetria (TGA) e Análise Térmica Diferencial (DTA).....	34
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	38
Termomicroscopia	39
Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR).....	39
Espectrometria de Massa (MS).....	46
CAPÍTULO 5.....	48
<i>Estudos termoanalíticos do Ritonavir.....</i>	48
Termogravimetria (TGA/DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	49
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	52
Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR).....	54
CAPÍTULO 6.....	59
<i>Estudos termoanalíticos do darunavir.....</i>	59
Termogravimetria (TGA/DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	60
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	63
Termomicroscopia	65
Difratometria de raios X em pó (PDRX).....	66
Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR).....	67
CONCLUSÃO	71
6. CONCLUSÃO GERAL	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
APÊNDICE A.....	79
APÊNDICE B.....	80
APÊNDICE C.....	81

CAPÍTULO 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Vírus

Os vírus situam-se na fronteira entre os seres vivos e moléculas biológicas complexas. Diferentemente das células, eles não têm estrutura celular, metabolismo próprio e capacidade de se reproduzir de forma autônoma. Por conseguinte, são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, que dependem da maquinaria celular hospedeira para se replicarem e completarem seu ciclo de vida. A estrutura básica de um vírus consiste em material genético, que pode ser DNA ou RNA. Também podem apresentar uma camada adicional de lipídios, conhecida como envelope viral. O material genético viral contém as instruções necessárias para a síntese de novos vírus e, uma vez dentro de uma célula hospedeira, o vírus utiliza os recursos celulares da própria célula [1,2].

Podem infectar uma ampla variedade de organismos, desde bactérias e arqueias até plantas, animais e até mesmo outros vírus. O ciclo de vida viral envolve, geralmente, a ligação específica do vírus à superfície de uma célula hospedeira, a introdução do material genético viral na célula, a replicação e a montagem dos componentes virais, e, por fim, a liberação de novas partículas do vírus para infectar células vizinhas. Esse processo muitas vezes resulta em danos à célula hospedeira e doenças virais [3, 4].

A diversidade de tipos de vírus é vasta e eles infectam uma variedade de organismos, incluindo seres humanos, outros animais, plantas e bactérias. Eles são classificados com base em vários critérios, incluindo o tipo de ácido nucleico que possuem (DNA ou RNA), estrutura, ciclo de vida e hospedeiro. Alguns dos tipos, são: vírus de DNA, vírus de RNA, retrovírus, vírus de RNA de cadeia positiva e negativa, vírus envelopados, vírus de planta, vírus bacteriófagos, etc [5].

Diversas doenças são manifestadas por vírus. Entre aquelas que os vírus podem transmitir em humanos, notam-se a: gripe (influenza), resfriado comum, HIV/AIDS, herpes, varicela, dengue, hepatites, sarampo, COVID-19, etc [6].

Quando essas doenças se espalham pelo mundo, sem restrição em uma região específica, tornam-se pandemias [7]. Nesse sentido, recentemente o mundo testemunhou o impacto social, econômico e na saúde que a nova espécie de coronavírus, chamada SARS-CoV-2 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [8].

Além da última pandemia, já ocorreram outros eventos semelhantes, como a gripe espanhola, entre 1918-1920, que resultou na morte de aproximadamente 5% da população mundial [9 -11]. Há também a pandemia da AIDS (sigla em inglês para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), manifestada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) [12, 13]. A partir do seu reconhecimento, estima-se que houve mais de 25 milhões de vítimas fatais, de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS).

1.2 Mecanismo de ação viral

O mecanismo de ação viral refere-se aos processos pelos quais os vírus infectam as células hospedeiras. Esse processo pode variar de acordo com o tipo do vírus, mas geralmente envolve as seguintes etapas:

(1) Adsorção ou Ligação, na qual é um processo que a partícula viral se liga à superfície da célula hospedeira, muitas vezes interagindo com receptores específicos na membrana celular.

(2) Penetração, em que o vírus introduz seu material genético (DNA ou RNA) na célula hospedeira. Isso pode ocorrer de várias maneiras, dependendo do tipo de vírus.

(3) Desnudamento e liberação do material genético é quando o material genético do vírus é liberado e se torna disponível para replicação e expressão. O material genético viral é replicado e transcrito dentro da célula hospedeira. Esse processo usa os recursos da célula para produzir cópias do genoma viral e RNA mensageiro que serão usadas para a síntese de proteínas virais [1-4].

(4) Síntese de proteínas virais, quando a célula hospedeira é induzida a produzir proteínas virais, usando a maquinaria celular. Os vírus frequentemente inibem a síntese de proteínas celulares para garantir que seus próprios componentes sejam produzidos em maior quantidade. Os novos componentes virais são reunidos no interior da célula hospedeira para formar partículas virais completas, muitas vezes chamadas de vírions [1-4].

(5) Vírions maduros são liberados da célula hospedeira. Isso pode ocorrer através da quebra celular, quando a célula é destruída, ou por meio de um processo mais

gradual de liberação sem lise. Essas partículas virais podem infectar células vizinhas e iniciar um novo ciclo de replicação

A Figura 1 representa um mecanismo de replicação, de forma simplificada, das etapas do processo de infecção viral.

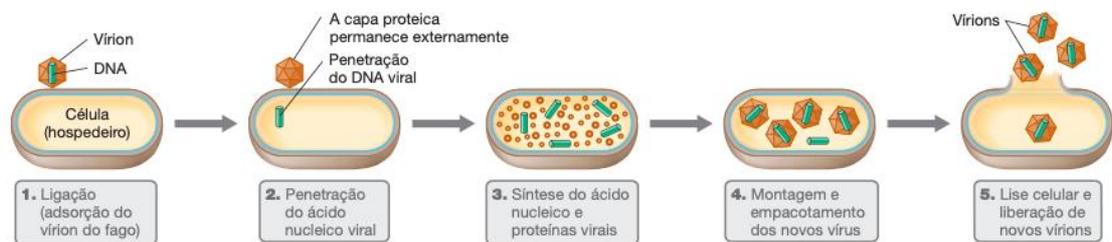


Figura 1. Ilustração do processo de replicação de um vírus bacteriano.

Fonte: M.T. Madigan [2].

É crucial notar que há variações neste processo fundamental, entre diferentes grupos de vírus. Adicionalmente, o sistema imunológico do hospedeiro desempenha um papel essencial na resposta à infecção viral, buscando neutralizar os vírus antes que possam causar danos substanciais. A compreensão desses mecanismos de ação é de importância fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes na prevenção e tratamento de infecções virais [2].

1.3 Prevenção e remediação

A prevenção e a remediação de doenças virais envolvem uma abordagem abrangente que inclui medidas preventivas, desenvolvimento de vacinas, tratamentos antivirais e práticas de gestão de saúde pública. Dentre as estratégias mais comuns, tem-sê:

(1) Medidas Preventivas: Práticas simples de higiene, como lavagem regular das mãos, uso de máscaras em situações apropriadas e distanciamento social, são importantes para prevenir a propagação de vírus, especialmente em tempos de pandemias.

Educação em Saúde: A educação em saúde desempenha um papel vital na prevenção de doenças virais. Informar o público sobre práticas saudáveis,

sintomas de infecções virais e a importância da vacinação contribui para uma comunidade mais saudável.

(2)Vacinação: A vacinação é uma das formas mais eficazes de prevenir doenças virais. Vacinas são projetadas para estimular uma resposta imunológica no organismo, ajudando a prevenir infecções virais ou reduzir sua gravidade. Programas de vacinação são essenciais para controlar surtos e proteger a população contra doenças como gripe, varíola, sarampo, hepatite, entre outras [14, 15].

(3)Tratamentos Antivirais: Desenvolver medicamentos antivirais é fundamental para o tratamento de infecções virais. Esses medicamentos visam inibir a replicação viral e reduzir os sintomas. Tratamentos antivirais são usados em condições como HIV, hepatites virais e herpes [16].

(4)Gestão de Saúde Pública: Estratégias eficazes de gestão de saúde pública incluem monitoramento de surtos, rastreamento de contatos, isolamento de casos confirmados e implementação de medidas preventivas em larga escala.

(5)Pesquisa Contínua: A pesquisa contínua é crucial para entender melhor os vírus, desenvolver novas vacinas e tratamentos, e melhorar as estratégias de prevenção. A rápida adaptação a vírus emergentes, como o desenvolvimento de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, destaca a importância da pesquisa contínua.

(6)Proteção de Grupos Vulneráveis: Certos grupos, como idosos, pessoas imunocomprometidas e crianças, podem ser mais vulneráveis a infecções virais. Estratégias específicas de prevenção e tratamento devem ser implementadas para proteger esses grupos.

Ademais, é igualmente preciso apontar à resistência aos medicamentos como um fator que contribui para o enfraquecimento do tratamento viral [17].

1.4 Antirretrovirais

Os antirretrovirais são medicamentos empregados no tratamento de infecções causadas por retrovírus, como o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). Esses fármacos têm como objetivo principal inibir a replicação viral, controlar a carga viral e preservar a função imunológica, contribuindo para o tratamento e a gestão das infecções pelo HIV. Os regimes terapêuticos para o HIV incluem uma combinação de medicamentos de diversas classes, formando o que é conhecido como Terapia Antirretroviral [5].

No presente trabalho foram utilizados os seguintes ativos antirretrovirais: sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir.

1.4.1 Sulfato de indinavir

O Sulfato de Indinavir (IDV, (2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-*tert*-butyl-4-(pyridin-3-yl)piperazine-2-carboxamide; sulfuric acid, C₃₆H₄₉N₅O₈S [19], Figura 2), é um inibidor da protease, amplamente utilizado no tratamento de pacientes com infecção pelo HIV e vem mostrando bons resultados na redução da carga viral, ou seja, diminuindo a morbidade e mortalidade [18].

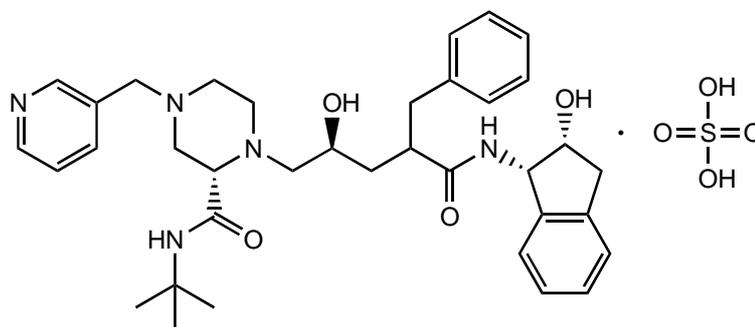


Figura 2. Fórmula estrutural plana do sulfato de indinavir [19].

1.4.2 Ritonavir

O Ritonavir (RTV, 1,3-thiazol-5-ylmethyl-*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-[(2*S*)-3-methyl-2-[[methyl-[(2-propan-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]carbamomoyl]amino]butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate, C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ [19]. Figura 3), é, também, um antirretroviral inibidor de protease e extensivamente utilizado em combinação com outros inibidores na terapia e prevenção da infecção pelo HIV e da AIDS [20].

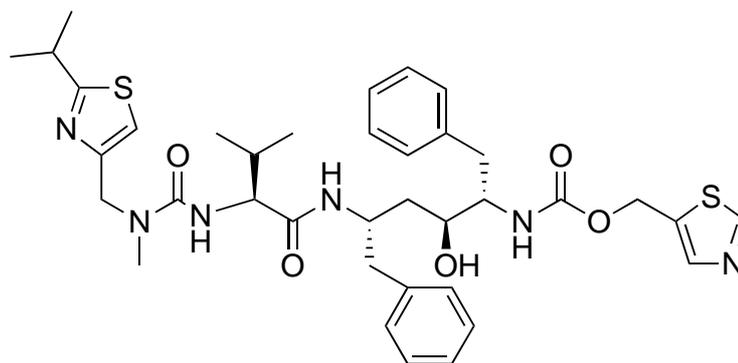


Figura 3. Fórmula estrutural plana do ritonavir [19].

1.4.3 Darunavir

O Darunavir (DRV, [(3*a*S,4*R*,6*a*R)-2,3,3*a*,4,5,6*a*-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan4yl]N[(2*S*,3*R*)4[(4aminophenyl)sulfonyl-(2-methylpropyl)amino]-3-hydroxy-1-phenylbutan-2-yl]carbamate [19], C₂₇H₃₇N₃O₇S, Figura 4), assim como o ritonavir e o sulfato de indinavir, é um inibidor de protease do HIV-1 não peptídico, o qual é usado juntamente com o Ritonavir como medicamentos antirretrovirais, em pessoas acometidas pelo HIV-1 [21].

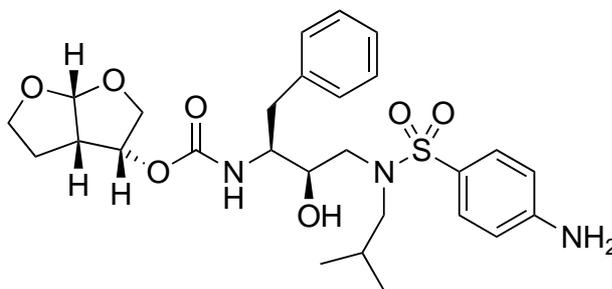


Figura 4. Fórmula estrutural plana do darunavir [19].

1.5 Descarte de fármacos no Brasil

Os resíduos de medicamentos são considerados resíduos químicos, de acordo com a resolução n° 222 de 2018 da ANVISA. Essa norma dispõe acerca do descarte adequado de rejeitos dos serviços da saúde no Brasil. Tal resolução exemplifica que o descarte correto de medicamentos (Categoria B), devem ser direcionados em aterros de resíduos perigosos [22].

Embora haja pontos de coleta para os resíduos de medicamentos, como farmácias e postos de saúde, grande parcela da população brasileira descarta os rejeitos de medicamentos em lixos comuns ou nas redes de esgoto. No contexto nacional, mais de 15 mil toneladas de resíduos de medicamentos são descartadas anualmente. Por conseguinte, recursos hídricos e o meio ambiente são contaminados, indo de encontro com alguns dos 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), proposto na Agenda 2030, coordenada pela ONU [23, 24].

Assim, esse trabalho visou estudar o comportamento térmico e produtos de decomposição desses fármacos, visando guiar sua manipulação e eventual descarte.

1.6 Análise Térmica

Segundo a definição da Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimétrica (ICTAC), a análise térmica pode ser definida em uma tradução livre como um estudo da relação entre uma propriedade da amostra e sua temperatura à medida que a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada [25].

Com base na definição, para que uma técnica seja considerada termoanalítica, deve envolver a quantificação de uma propriedade física e química, expressa direta ou indiretamente, em função da programação da temperatura, a qual pode ocorrer em resfriamento ou aquecimento [26].

Nesse contexto, dentre as técnicas extensivamente conhecidas e utilizadas estão a Termogravimetria (TGA); Análise Térmica Diferencial (DTA); Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC); Análise dos Gases Emanados (EGA), e Análise Dinâmico-Mecânica (DMA). A partir dessas técnicas, é possível obter informações a respeito da estabilidade térmica, variação de massa, água livre, água ligada, pureza, calores específicos, ponto de fusão, ponto de ebulição, cinética da reação, calores de transição, diagramas de fase, transições vítreas, polimorfismo, etc [27].

Para obter resultados da análise térmica de uma amostra é comum o uso em conjunto das técnicas termoanalíticas, assim como os métodos disponíveis para complementar as informações buscadas com maior precisão e detalhamento, pois há a possibilidade de ocorrer fenômenos complexos numa transformação química. Dentre essas técnicas complementares, utiliza-se à espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho, ressonância magnética nuclear, difração de raios X, espectroscopia de massa, cromatografia líquida de alta resolução, entre outras. Nessa perspectiva, é possível efetuar as medidas termoanalíticas acopladas a outros instrumentos de análises, como na decomposição térmica, que origina produtos voláteis e podem ser identificados por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (TGA-FTIR) ou à um espectrômetro de massas (TGA-MS) [28, 29].

1.6.1 Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG)

A Termogravimetria é definida como uma técnica termoanalítica que acompanha a variação da massa de uma amostra em função da temperatura e/ou tempo,

enquanto a amostra analisada é levada a temperaturas pré-estabelecidas e controladas [30]. Esse tipo de medida se resume na combinação de uma microbalança e um forno.

As curvas termogravimétricas relacionam a massa de uma substância em função da programação da temperatura e/ou tempo. A mudança da massa é provocada pela formação de produtos voláteis da substância analisada ou de moléculas originárias da atmosfera de gases, tanto na formação de produtos mais leves, quanto produtos mais pesados que o original submetido à análise.

A Termogravimetria Derivada (DTG), apresenta em seus resultados uma relação matemática do cálculo diferencial de massa ao tempo (dm/dt), gravada em função da temperatura ou tempo. As curvas geradas pela DTG mostram com maior resolução as temperaturas de início e o momento em que a cinética da reação é máxima, pois os picos da curva DTG está diretamente relacionado a uma perda de massa na curva TGA [26, 27].

1.6.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial é uma técnica da análise térmica que mede as diferenças de temperatura entre uma amostra e um material de referência inerte, durante uma programação de temperatura. Essa diferença de temperatura, mensurada pela DTA, é frequentemente utilizada para estudar transições térmicas, tais como mudanças de fase, reações químicas endotérmicas ou exotérmicas e outros eventos térmicos em materiais [26, 27].

1.6.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é a quantificação da diferença de calor entre uma substância de interesse e um material de referência termicamente inerte. Essa técnica realiza a medida em função da programação da temperatura ou tempo, quando ambos são sujeitos à experimentos com parâmetros de temperatura previamente estabelecidos e controlados [31]

O perfil das curvas DSC está diretamente relacionado às variações de calor que ocorre na amostra, quando é submetida a uma programação de temperatura. Alguns fenômenos como decomposição, desidratação, dessorção, fusão, reação de oxirredução, sublimação, adsorção, vaporização, absorção e cristalização, podem aparecer como picos nas curvas, podendo ser endotérmicas ou exotérmicas, os quais justificam as variações na entalpia. Por sua vez, a presença de sinais nas curvas DSC é devido às variações na entropia, sendo eventos térmicos decorrentes das transições de segunda ordem e são vistas como um desvio da linha base e as mais comuns são as transições vítreas [31, 32].

Ademais, análises por DSC também proporcionam o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente, o qual é possível observar essa compatibilidade por meio da mudança no perfil das curvas, ponto de fusão, na área e no surgimento ou desaparecimento de picos quando comparadas as curvas das amostras individualmente com a mistura [33].

1.6.4 Análise de gases emanados (EGA) por termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho (TGA-FTIR).

Nas medidas de termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho, a substância é sujeita a uma rampa programada de temperatura, como na termogravimetria. Porém, neste caso, os produtos gasosos da decomposição térmica são conduzidos, por meio de uma linha de transferência aquecida, de aço, até o espectrofotômetro. Esses voláteis liberados pela amostra são detectados por FTIR e são expressos no gráfico do Gram-Schmidt, a qual mensura a intensidade do sinal em função do tempo e temperatura de análise. Nesse sentido, esse tipo de gráfico proporciona escolher os tempos em que houve maior liberação de voláteis no forno, isto é, mostra o intervalo de temperatura que tem maior volume de gases na cela do FTIR [34].

1.7 Análise térmica aplicada a fármacos

Considerando a importância dos fármacos na sociedade atual e a necessidade de desenvolver estudos que contribuam para a redução de custos e da dependência

tecnológica do Brasil, as técnicas termoanalíticas são especialmente valiosas para investigar:

a) Identificação e caracterização: compreendendo a determinação do ponto de fusão, mudanças de fase, identificação com base na fusão, transições vítreas, conteúdo de umidade e controle de qualidade.

b) Estabilidade: envolvendo análise da decomposição térmica, cinética de decomposição, identificação baseada na fusão e estabilidade de hidratos e solvatos.

c) Polimorfismo e pseudo-polimorfismo: Explorando diferentes formas cristalinas e comportamentos polimórficos dos fármacos.

d) Pureza: avaliando a pureza das substâncias farmacêuticas.

e) Diagramas de fase: compreendendo as mudanças de estado físico em relação à temperatura e pressão.

f) Quantificação e detecção: medindo e identificando a quantidade de componentes presentes nas formulações farmacêuticas.

Apesar dos métodos cromatográficos serem eficazes na quantificação e separação de componentes em formulações, eles não oferecem “insights” sobre estabilidade, nem caracterizam os mecanismos de decomposição dos fármacos. Por outro lado, a compreensão dos compostos voláteis liberados durante o descarte por incineração é crucial. Isso permite a escolha apropriada de filtros de retenção e a avaliação da viabilidade de lançamento no ambiente, considerando que esses voláteis podem ser mais tóxicos ou poluentes do que o próprio fármaco [35, 36].

1.8 Estudos térmicos acerca o sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir

Apesar da importância desses fármacos para a sociedade contemporânea, poucos estudos termoanalíticos sobre esses antivirais foram encontrados na literatura e são discutidos a seguir.

Singh e colaboradores descrevem que a curva termogravimétrica (TGA) do IDV mostrou que a decomposição térmica ocorre em três etapas, sendo estável até 150 °C, quando a primeira perda de massa foi observada. As curvas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) apresentaram dois picos endotérmicos a 153 °C e 160 °C, atribuídos à fusão e decomposição, respectivamente. Outros picos endotérmicos foram observados entre 180 e 210 °C, que podem estar relacionados à fusão da lactona,

um produto da decomposição do IDV, bem como às transições vítreas de produtos da decomposição [37].

Os processos e as etapas de fabricação do IDV foram acompanhados por DSC, Karl Fisher, NIR e XRPD, especialmente armazenamento e compressão. As curvas DSC apresentaram picos endotérmicos de fusão a 149-150 °C para o IDV na Forma I e 139-143 °C para o IDV na Forma II. Foram formadas pseudo-polimorfias quando a Forma I foi submetida a alta umidade relativa. A Forma II se converteu em uma substância amorfa sob compressão [38]. Resultados semelhantes foram obtidos para a fusão e um estudo de higroscopicidade do IDV na Forma I e II, no qual dados complementares obtidos usando DSC fotovisual demonstraram a formação de dois tipos de solvatos, confirmados por mudanças no ponto de fusão do IDV. Além disso, a presença de água no sólido pode alterar as propriedades físico-químicas do medicamento [39].

A medição da taxa de sublimação de substâncias voláteis em alguns ativos farmacêuticos, incluindo o IDV, foi investigada por termogravimetria isotérmica. A curva isotérmica TGA do IDV apresentou 6% de perda de massa a 110 °C por 15 horas [40].

Quanto ao ritonavir há os seguintes trabalhos. Estudos de polimorfismo mostraram-se importantes para o RTV após uma nova forma polimórfica descoberta em 1998, conhecida como Forma II, apresentando um estado de energia mais baixo e mais estável do que a Forma I, tendo uma baixa dissolução comprometendo a biodisponibilidade oral do princípio ativo. Como resultado, a formulação de cápsulas orais foi retirada do mercado [41]. Posteriormente, análises adicionais revelaram um total de cinco formas polimórficas, incluindo as duas inicialmente reconhecidas e três formas anteriormente não divulgadas. Também foi observado que o RTV exibia polimorfismo conformacional, especialmente envolvendo conformações "cis" e "trans" em torno da ligação carbamato. Essa variabilidade conformacional levou à formação de duas redes cristalinas distintas, cada uma exibindo propriedades de solubilidade significativamente diferentes. O processo de nucleação, mesmo com a presença de sinais da Forma II, mostrou-se energeticamente desfavorável, exceto em soluções altamente supersaturadas.

A tecnologia de dispersão sólida e adsorção por fusão foi integrada para investigar a melhoria na dissolução do RTV. O adsorbato de dispersão sólida (SDA) foi preparado usando a combinação de Lutrol F127, Transcutol HP e Labrasol como

transportadores e Neusilin como adsorvente e indutor de fluxo. O RTV foi caracterizado por FTIR, DSC, TGA e XRD. A curva DSC mostrou um pico endotérmico a 124,37 °C, referente à fusão do medicamento, enquanto a curva de TGA mostrou decomposição em duas etapas. A curva TGA da mistura de RTV e Lutrol F127 mostrou faixas de temperatura de degradação maiores, o que sugere maior estabilidade térmica em comparação com as curvas das substâncias individuais. O estudo de dissolução *in vitro* do antiviral mostrou que 83% do medicamento foi liberado dentro de 10 minutos, ou seja, um aumento de três vezes em comparação com o RTV não tratado [42].

Já para o darunavir, apenas 1 estudo termoanalítico foi encontrado. A estabilidade dos polimorfos do DRV e suas formulações foram investigadas. O objetivo do trabalho foi investigar possíveis mudanças no estado sólido do fármaco, sob diferentes condições de estresse, além de avaliar a ocorrência de possíveis alterações polimórficas, utilizando as técnicas termoanalíticas TGA e DSC. Os autores concluíram que no recipiente do frasco de plástico de polietileno de alta densidade foi possível proteger o DRV de transformações polimórficas nas condições avaliadas [43].

Diante disso, esse trabalho visa contribuir ao estudo do comportamento térmico do IDV, RTV e DRV, usando diferentes técnicas térmicas e espectroscópicas. Os resultados procuram propor um esquema para o comportamento térmico em atmosfera de nitrogênio.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Objetivo geral

Dada a importância do uso de fármacos no tratamento de infecções virais, o principal objetivo desse trabalho é apresentar contribuição ao estudo do comportamento térmico de ativos antivirais da classe antirretrovirais, como o sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir, envolvendo o entendimento de eventos térmicos desde a temperatura subambiente até a caracterização de seus produtos de decomposição térmica.

Objetivos específicos

- Caracterizar os fármacos usando técnicas de análise elementar e espectroscópicas;
- Determinar as etapas de perda de massa que ocorrem durante a decomposição térmica dos fármacos sob estudo, usando termogravimetria (TGA), termogravimetria derivada (DTG) e análise térmica diferencial (DTA)
- Descrever eventos como polimorfos, transições de fase e outros que ocorrem em temperatura subambiente, usando calorimetria exploratório diferencial (DSC) e análise térmica Diferencial (DTA);
- Caracterizar os eventos térmicos observados em temperaturas pré-decomposição, usando termomicroscopia (hotstage microscopy, HSM), quando pertinente
- Caracterizar os gases emanados durante os processos de decomposição térmica, usando análise gases emanados (EGA), com base na termogravimetria acoplada a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (TGA-FTIR) em fase gasosa;
- Propor um esquema geral para o comportamento térmico desses fármacos, com base na associação desses resultados

CAPÍTULO 3

METODOLOGIA

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Amostras

O sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir foram obtidos das empresas Toronto Research Chemicals, Sigma-Aldrich e AK Scientific Inc, respectivamente, com pureza $\geq 98\%$ (HPLC).

3.2 Equipamentos

3.2.1 Termogravimetria (TGA/DTG) / Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em módulo simultâneo TGA/DTA Q600 gerenciado pelo software TA Universal Analysis 2000 Thermal Advantage for Q Series, ambos da TA Instruments.

3.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico DSC Q10, com acessório de resfriamento “*Refrigerating Cooling System (RCS)*”, e gerenciado pelo software TA Universal Analysis 2000 Thermal Advantage for Q Series, ambos da TA Instruments.

3.2.3 Termomicroscopia

As fotografias e imagens do sulfato de indinavir e darunavir, durante o aquecimento, foram obtidas utilizando um Hot Stage Mettler Toledo HS82 acoplado a um microscópio Olympus BX51. As imagens foram processadas pelo software *Stream Image Analysis Software*[®] (Olympus).

3.2.4. Difractometria de raios X de pó (PDRX)

Para as medidas de difração de raios X, utilizou-se um difratômetro da marca Brüker, modelo D8 Advance equipado com uma fonte de radiação de Cobre ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) e detector sensível à posição.

3.2.5. Termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do infravermelho (TGA-FTIR)

A análise dos gases envolvidos na decomposição térmica dos antivirais foram realizadas por TGA-FTIR usando o módulo simultâneo SDT-Q600 (TA Instruments) acoplado ao espectrofotômetro iS10 FTIR Nicolet. A linha de transferência para transporte dos voláteis é composta por um tubo de aço inoxidável de 1200mm de comprimento com abertura interna de 30 μm

3.2.6. Espectrometria de massas (MS)

Utilizou-se o espectrômetro de massas da (Thermo Scientific) com fonte de eletrospray (ISE), no modo positivo e negativo. Os dados foram obtidos na faixa de 200-800 m/z no cromatograma de íons totais.

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1. Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em atmosferas dinâmicas de ar seco e nitrogênio (fluxo = 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 1000 °C. Foi utilizado um suporte de amostra aberto de α -alumina e massa de amostra de 5,0 ± 0,1 mg, pesadas na própria termobalança. As curvas DTG foram obtidas a partir das curvas TGA, usando o software Universal Analysis (TA Instruments).

4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas DSC foi utilizada uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (fluxo = 50 mL min⁻¹), suporte de amostra em alumínio fechado com orifício no centro da tampa ($\phi = 0,7$ mm), massa da amostra de 5,0 ± 0,1 mg para o IDV e RTV e de 5,4 ± 0,1 mg para o DRV, pesada em balança analítica com precisão de ± 0,1 mg. Os intervalos de temperatura foram de -50 a 165 °C, -50 a 170 °C e -50 a 180 °C, para o IDV, RTV e DRV, respectivamente, utilizando a modalidade de ciclos aquecimento-resfriamento-aquecimento.

4.3. Termomicroscopia

Porções de amostra de sulfato de indinavir foram equilibradas a 30 °C e aquecidas até 100 °C com razão de aquecimento 10 °C min⁻¹. Em seguida, manteve-se o aquecimento até 170 °C com razão de aquecimento de 4 °C min⁻¹. As imagens foram adquiridas com a magnificação de 5x.

Amostras de ritonavir foram inicialmente estabilizadas a 30 °C e gradualmente aquecidas até atingirem 150 °C, com uma razão de aquecimento de 4 °C min⁻¹. As imagens foram capturadas com magnificação de 10x.

4.4. Difratometria de raios X em pó (PDRX)

Os difratogramas foram adquiridos no modo $\theta / 2\theta$ acoplado com um passo de 0,02 graus e tempo de acumulação de 0,5s. As coletas foram realizadas no

calorímetro com massa de amostra de 5,0 mg, numa razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, com aquecimento até as temperaturas 74 e 105 °C.

4.5. Termogravimetria acoplada a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (TGA-FTIR)

Os gases dos produtos de decomposição dos fármacos passaram por uma linha de transferência que consiste em um tubo de aço inoxidável de 120 cm de comprimento, com uma abertura interna de 2 mm de diâmetro e aquecida a uma temperatura constante de 230 °C. As medidas de FTIR foram realizadas com um detector DTGS em uma célula de gás aquecida a temperatura constante de 250 °C, em atmosfera de nitrogênio. A termogravimetria foi feita em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 60 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ e massa da amostra de 36 mg. Os espectros são obtidos com base nos tempos. A conversão de temperatura é feita segundo a Equação 1

$$T(^{\circ}C) = T_0(^{\circ}C) + \beta t \quad (1)$$

Onde,

T – Temperatura final

T₀ – Temperatura inicial

β – Razão de aquecimento

t - Tempo

4.6. Espectrometria de massa (MS)

Uma amostra de sulfato de indinavir foi aquecida na termobalança até 150°C, sob atmosfera dinâmica de N₂, dissolvida em metanol (aproximadamente 300ppm) e injetada diretamente em um espectrômetro de massa MS (Thermo Scientific), com fonte de eletrospray (ISE), no modo positivo e negativo. Os dados foram obtidos na faixa de 200-800 m/z no cromatograma de íons totais (TIC). O tempo de corrida foi de 10 minutos com fluxo de 1mL min⁻¹. O mesmo procedimento foi realizado com o sulfato de indinavir não aquecido, a fim de obter o seu espectro de massa para comparação.

CAPÍTULO 4

Estudos termoanalíticos do
Sulfato de Indinavir

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Termogravimetria (TGA) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

O comportamento térmico do sulfato de indinavir foi investigado por termogravimetria em atmosfera de nitrogênio, a partir da temperatura ambiente até 1000 °C. A Figura 5 exibe as curvas da TGA/DTG em N₂.

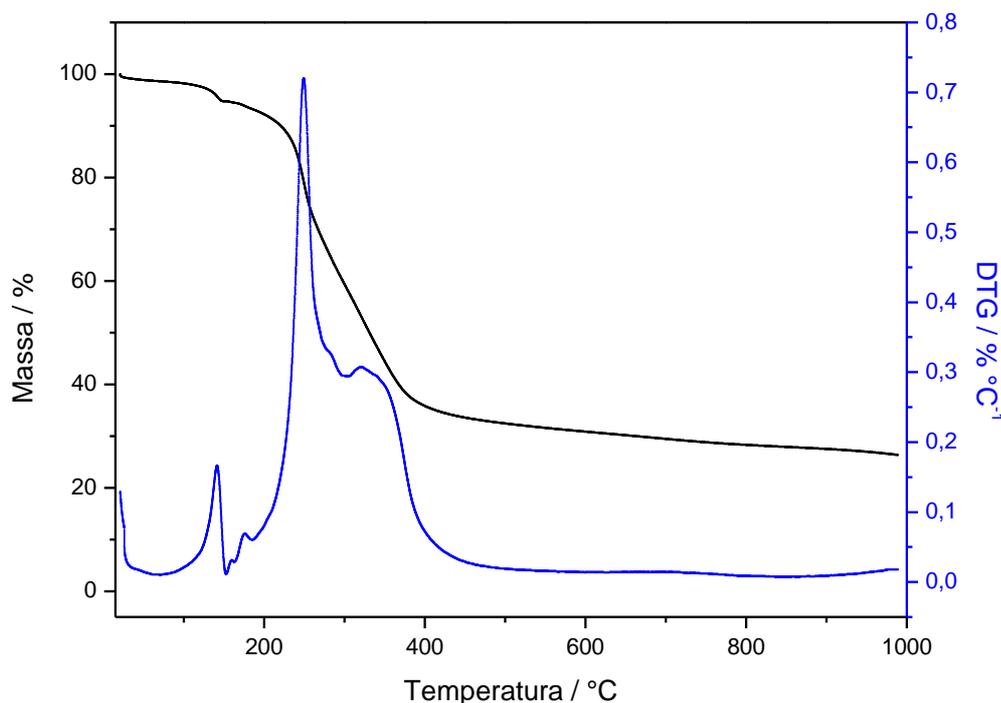


Figura 5. Curvas TGA/DTG do sulfato de indinavir sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

Com base nas curvas apresentadas na Figura 5, podem ser observadas três etapas principais de perda de massa, entre a temperatura ambiente e 152,4 °C, referente a desidratação com perda de 5,1 % da massa inicial. Em seguida, a partir de 152,4 °C, a amostra se decompôs em duas etapas de 152,4 a 289,9 °C e 289,9 a 443,2 °C, com perdas de massa de 32,1 e 28,7%, respectivamente. Ao final da medida, observou-se um resíduo de 26,3% da massa inicial.

Simultaneamente à medida de termogravimetria, foi realizada uma medida de análise térmica diferencial em nitrogênio. As curvas TGA/DTA são apresentadas na Figura 6. Na curva DTA em N₂, observou-se um pico endotérmico em 149,3 °C relativo

à fusão do fármaco. Esse evento será detalhado na discussão da termomicroscopia. Em seguida, há outro pico endotérmico em 255,6 °C referente a decomposição do sulfato de indinavir.

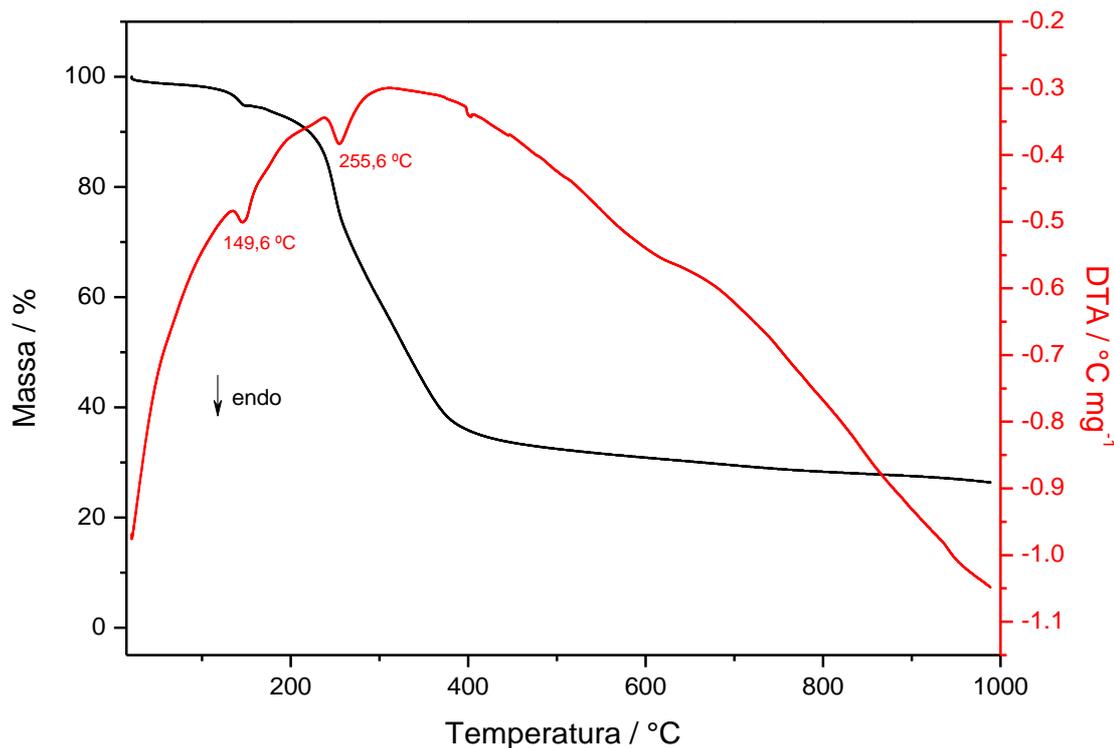


Figura 6. Curvas TGA/DTA do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de amostra 5,0 mg.

Realizou-se, também, uma medida em atmosfera oxidante, em ar seco, nas mesmas condições anteriores. As curvas TGA/DTG estão apresentadas na Figura 7.

De acordo com as curvas da Figura 7, o sulfato de indinavir, tem a sua primeira perda de massa referente a desidratação entre a da temperatura ambiente até 146,4 °C, com perda de 5,2% em ar. Em seguida, a amostra se decompõe em três etapas principais, entre 146,4 a 280,6 °C, 280,6 a 458,9 °C e 458,9 a 680,5 °C, perdendo 32,4; 22,7 e 38,2%, respectivamente. Ao final da medida 1,5% da amostra inicial resultou em resíduo.

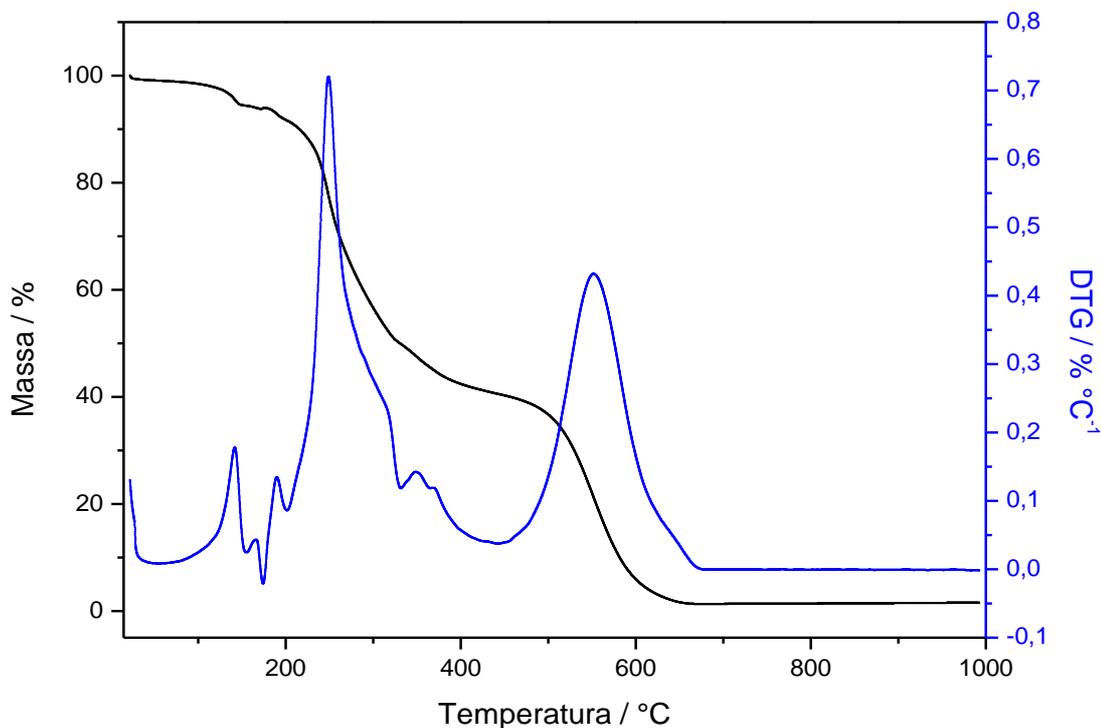


Figura 7. Curvas TGA/DTG do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

A curva DTA, em ar seco, Figura 8, apresenta dois picos endotérmicos em 149,6 e 252,9 °C relativo à fusão do sulfato de indinavir e o segundo referente à decomposição da amostra. A partir disso, há outros dois picos exotérmicos em 304,0 e 546,1 °C, o primeiro é referente à terceira perda de massa da amostra, enquanto o segundo pico está relacionado a queima do material carbonizado.

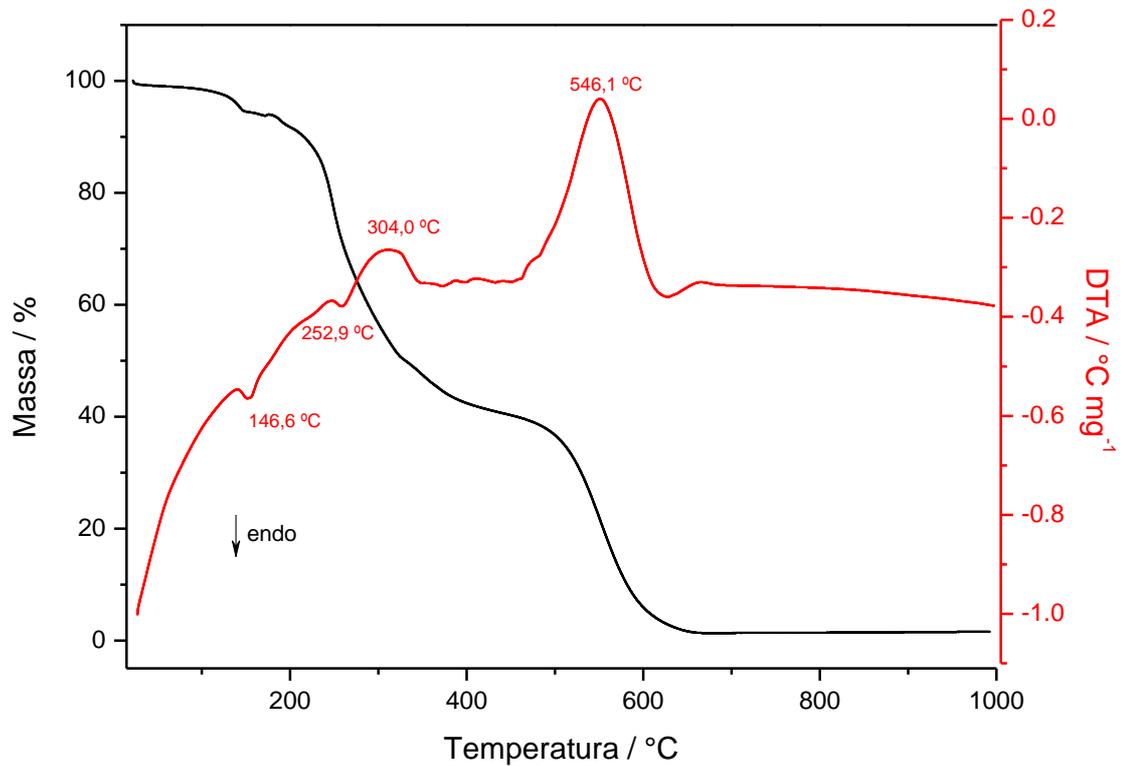


Figura 8. Curvas TGA/DTA do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de amostra 5,0 mg.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O IDV também foi investigado por DSC, na modalidade de ciclos aquecimento-resfriamento-aquecimento, no intervalo de temperatura entre -50 °C a 165 °C . sob atmosfera de nitrogênio, como apresentado na Figura 9.

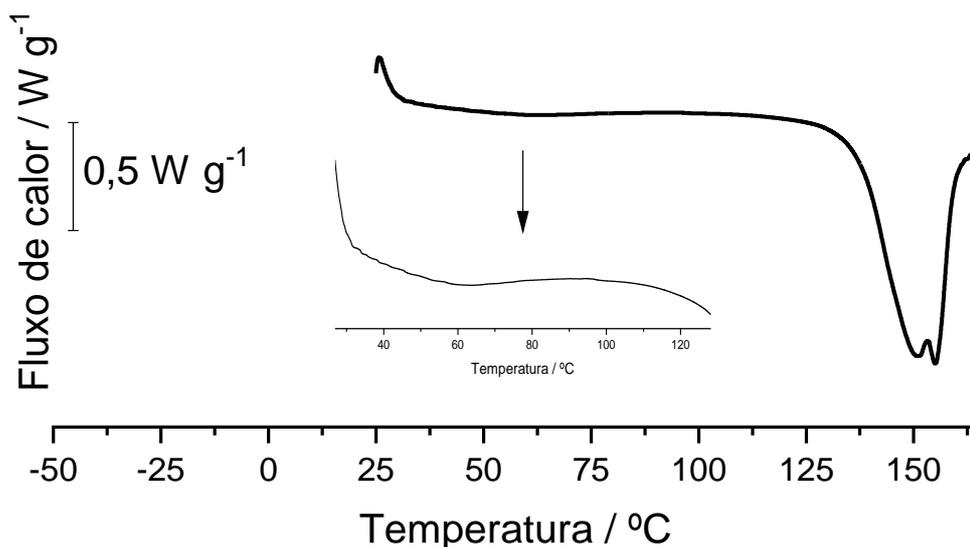


Figura 9. Curva DSC do sulfato de indinavir, sob atmosfera dinâmica de N_2 (fluxo: 50 mL min^{-1}), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7\text{ mm}$), razão de aquecimento: $10,0\text{ °C min}^{-1}$ e massa de amostra $5,0\text{ mg}$.

Nas curvas DSC, foi possível observar um pico largo endotérmico, em $71,8\text{ °C}$, relativo à desidratação, com a saída de água fracamente ligada a amostra, no primeiro aquecimento. Isso concorda com as curvas TGA/DTG/DTA e com a literatura [39]. Ainda no primeiro aquecimento, há mais dois picos endotérmicos em $150,0\text{ °C}$ e $155,1\text{ °C}$, relacionados à fusão e decomposição do fármaco, respectivamente. Estes picos são referentes aos eventos de fusão acompanhada de decomposição, já que ocorre perda de massa na curva TGA. O valor do ponto de fusão está em concordância com o trabalho de Singh e colaboradores [37]. Em seguida, no ciclo de resfriamento, há um desvio da linha de base em $86,5\text{ °C}$ (*midpoint*), observado entre $91 - 81\text{ °C}$, atribuído a uma transição termodinâmica de segunda ordem, ou seja, não recristaliza sob estas condições. Durante o segundo aquecimento foi observada a mesma transição, em $86,5\text{ °C}$ (*midpoint*), entre $81 - 91\text{ °C}$.

Termomicroscopia

Foi feito um estudo por termomicroscopia para investigar o evento que ocorre após a fusão, como é observado na curva DSC, Figura 9, no ciclo de primeiro aquecimento. As imagens obtidas por microscopia, Figura 10, corroboram o que foi visto nas curvas DSC, isto é, a amostra funde com decomposição na sequência. O vídeo da medida é apresentado no Apêndice C

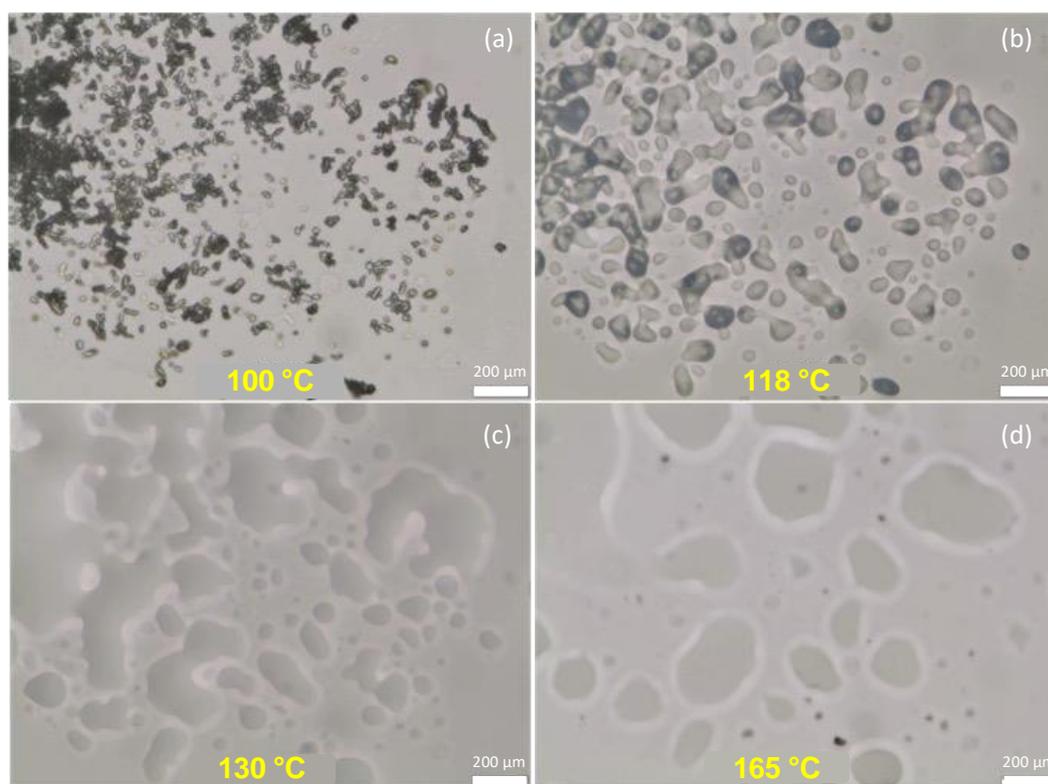


Figura 10. Imagens obtidas por termomicroscopia durante o aquecimento do sulfato de indinavir, com magnificação de 5x e razão de aquecimento de $4\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) 100 $^{\circ}\text{C}$, (B) 118 $^{\circ}\text{C}$, (C) 130 $^{\circ}\text{C}$ e (d) 165 $^{\circ}\text{C}$.

Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR)

Os gases emanados durante a decomposição térmica do sulfato de indinavir foram caracterizadas utilizando termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do infravermelho. A Figura 11 apresenta a evolução espectral de FTIR durante o aquecimento do IDV. Foram selecionados os espectros com maior

intensidade em 16, 24, 29, 37 e 54 min (respectivamente em 178, 258, 308, 388 e 558 °C), e comparados com os espectros de padrões das bases de dados Nicolet TGA Vapor Phase® e NIST Webbook [44, 45]. Os caracteres inseridos na Figura 11 são uma correlação das bandas observadas nos espectros experimentais com as bandas dos espectros das moléculas da base de dado.

Comparando os espectros experimentais com os espectros dos padrões, observa-se, inicialmente, em 16 min (178 °C) as bandas na região entre 3099 e 2691 cm^{-1} , além da banda intensa em 1053 cm^{-1} , as quais são relativas à molécula de 2-indanol. Há também sinais referente à água, dióxido de carbono, ácido isociânico. Em 24 min (258 °C), observa-se a presença das bandas de 2-indanol, água, dióxido de carbono e ácido isociânico, no entanto, percebe-se, também, a estruturação de uma banda na região de 3000 cm^{-1} , apresentando sinais em 2977, 2966 e 2944 cm^{-1} . Esse conjunto de bandas indica que, quando a molécula de 2-indanol se desprende do restante, ela pode chegar intacta ao detector do espectrofotômetro, mas, também, em temperaturas um pouco mais elevadas, pode se decompor termicamente formando 2-pentanol, uma vez que o espectro experimental se assemelha com o espectro teórico do 2-pentanol. Além disso, as bandas referentes ao estiramento H-N da amônia são observadas em 968 e 935 cm^{-1} .

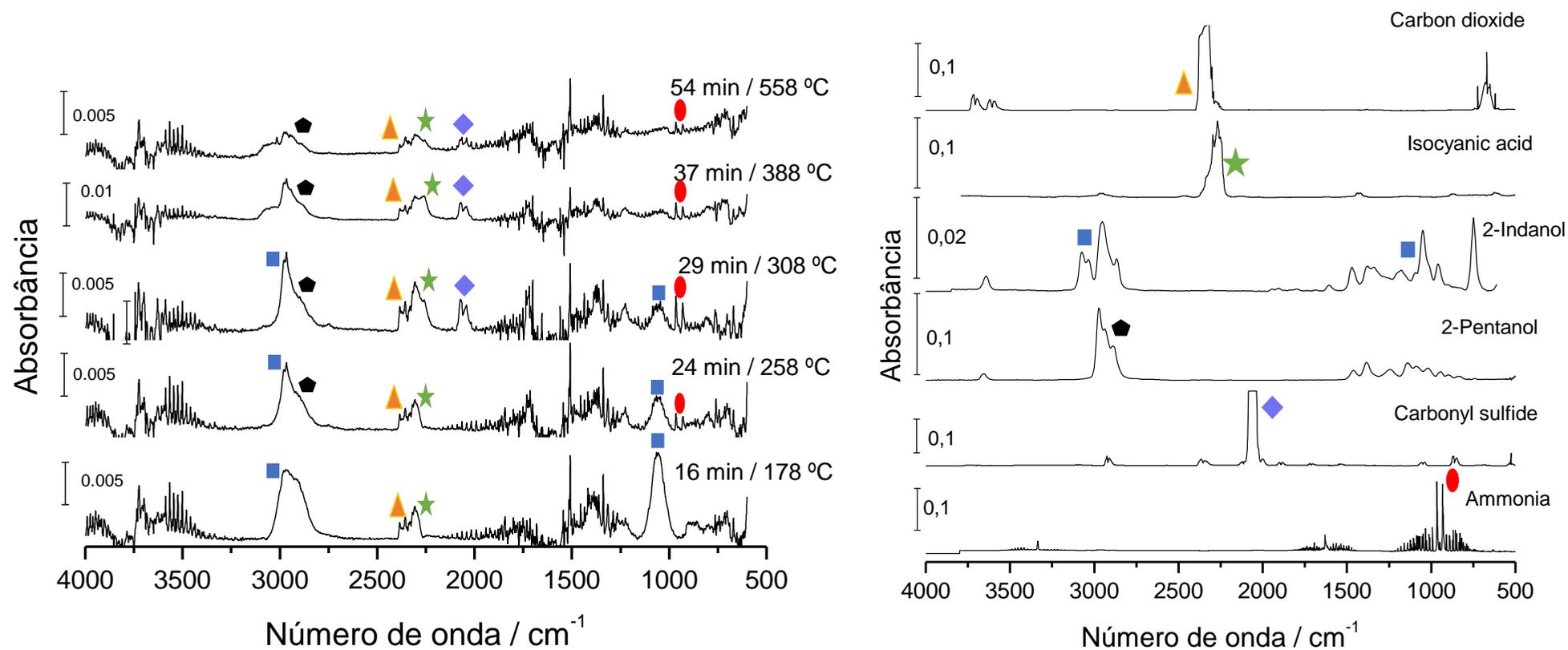


Figura 11. Espectros FTIR dos produtos gasosos evoluídos durante a decomposição térmica do IDV em diferentes tempos de análise. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros dos padrões nas bases de dados Nicolet TGA Vapor Phase[®] e NIST Webbook [44, 45].

O espectro em 29 min (308 °C) se mostrou similar ao espectro em 24 min (258 °C). No entanto, uma nova banda com intensidade considerável foi observada em 2077 e 2043 cm^{-1} . De acordo com os padrões das bases de dados, ela se refere às vibrações da molécula de sulfeto de carbonila [46, 47]. Desde o início da medida são observados sinais de água, dióxido de carbono e uma banda em 2268 cm^{-1} , possivelmente resultante de resíduos da linha de transferência do módulo termogravimétrico acoplado ao espectrofotômetro. Entretanto, aos 29 min (308 °C) a banda observada em 2268 cm^{-1} aumentou de intensidade, indicando a liberação de gases contendo R-N=C=O. Aos 37 e 54 min (respectivamente em 388 e 558 °C) fica claro que a banda do 2-indanol em 1053 cm^{-1} não está mais presente, no entanto, há a continuação dos sinais relativos ao 2-pentanol, ácido isociânico, dióxido de carbono, sulfeto de carbonila e amônia, com menores intensidade.

A presença do sulfato de carbonila foi atribuída à decomposição do sulfato, gerando sulfito, o que ocorre em temperatura acima de 300 °C. Esse sulfito interage com o grupo 2-metil-etil-formamida, gerando o S=C=O.

A Figura 12 apresenta o gráfico 3D da evolução espectral ao longo do tempo de aquecimento do IDV, no qual é possível ver a ordem de saída dos gases evoluídos durante a decomposição do sulfato de indinavir.

A Tabela 1 reúne a descrição dos eventos térmicos e dados quantitativos relativos às perdas de massa, bem como a natureza e temperatura dos picos DTA, com base em cálculos estequiométricos, a serem confirmados na sequência.

Tabela 1. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TGA/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ e Ar para o sulfato de indinavir.

Processos	dados TGA			Picos DTA / °C*
	ΔT / °C	Perda de massa / %		
		(calc)	(exp)	
Nitrogênio				
$C_{36}H_{49}N_5O_8S \cdot 2,0H_2O_{(s)} \rightarrow C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(s)} + 2,0 H_2O_{(g)}$	25 – 152,4	5,0	5,1	-
$C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(s)} \rightarrow C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(l)}$	-	-	-	149,6 (endo)
$C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(l)} \rightarrow res1 + CO_{2(g)} + HNCO_{(g)} + C_9H_{10}O_{(g)}$	152,4 – 289,9	31,0	32,1	255,6 (endo)
$res1 \rightarrow res2 + C_5H_{11}NO_{(g)} + H_2SO_{4(g)}$	289,9 – 443,2	28,0	28,7	-
Pirólise parcial do material carbonizado	443,2 - 1000	-	7,8	-
Resíduo	1000	-	26,3	-
ar				
$C_{36}H_{49}N_5O_8S \cdot 2,0H_2O_{(s)} \rightarrow C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(s)} + 2,0 H_2O_{(g)}$	25 – 146,4	5,0	5,2	-
$C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(s)} \rightarrow C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(l)}$	-	-	-	149,3(endo)
$C_{36}H_{49}N_5O_8S_{(l)} \rightarrow res1 + CO_{2(g)} + HNCO_{(g)} + C_9H_{10}O_{(g)}$	146,4 – 280,6	31,0	32,4	256,3 (endo)
$res1 \rightarrow res2 + C_5H_{11}NO_{(g)} + SO_{2(g)}$	280,6 – 458,9	23,2	22,7	304,0 (exo)
Queima do material carbonizado	458,9 – 680,5	-	38,2	546,1 (exo)
Resíduo	680,5 - 1000	-	1,5	-

res1 – primeiro intermediário desconhecido de decomposição; res2 – segundo intermediário desconhecido da decomposição do res1.

* endo = endotérmico; exo = exotérmica.

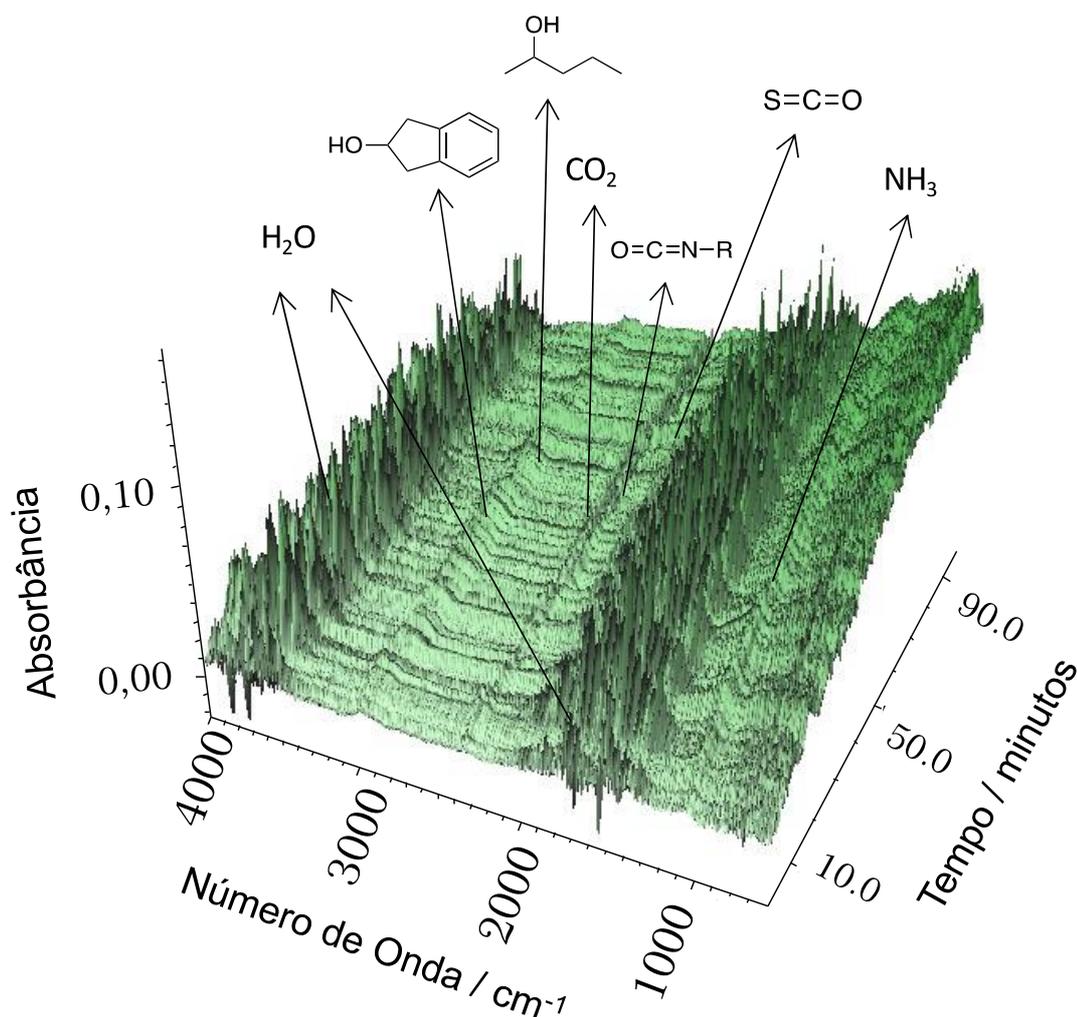


Figura 12. Espectro ao longo do tempo de FTIR em 3D dos gases evoluídos durante a decomposição do sulfato de indinavir, em nitrogênio de indinavir.

Com base nos resultados constituídos de todas as técnicas pode-se propor o mecanismo apresentado na Figura 13. Entre a temperatura ambiente até 152 °C, o sulfato de indinavir perde 2,0 águas fracamente ligadas. Em 150 °C o antiviral funde e, posteriormente, se decompõem em duas etapas. A primeira perda liberando 2-indanol, dióxido de carbono, ácido isociânico e dióxido de carbono, bem como a formação da lactona IDV, a qual será detalhada no próximo tópico. Em seguida, na terceira perda de massas há a liberação do 2-metil-etil-formamida com uma substituição nucleofílica do sulfito, este sendo formado a partir do ácido sulfúrico, liberando sulfeto de carbonila.

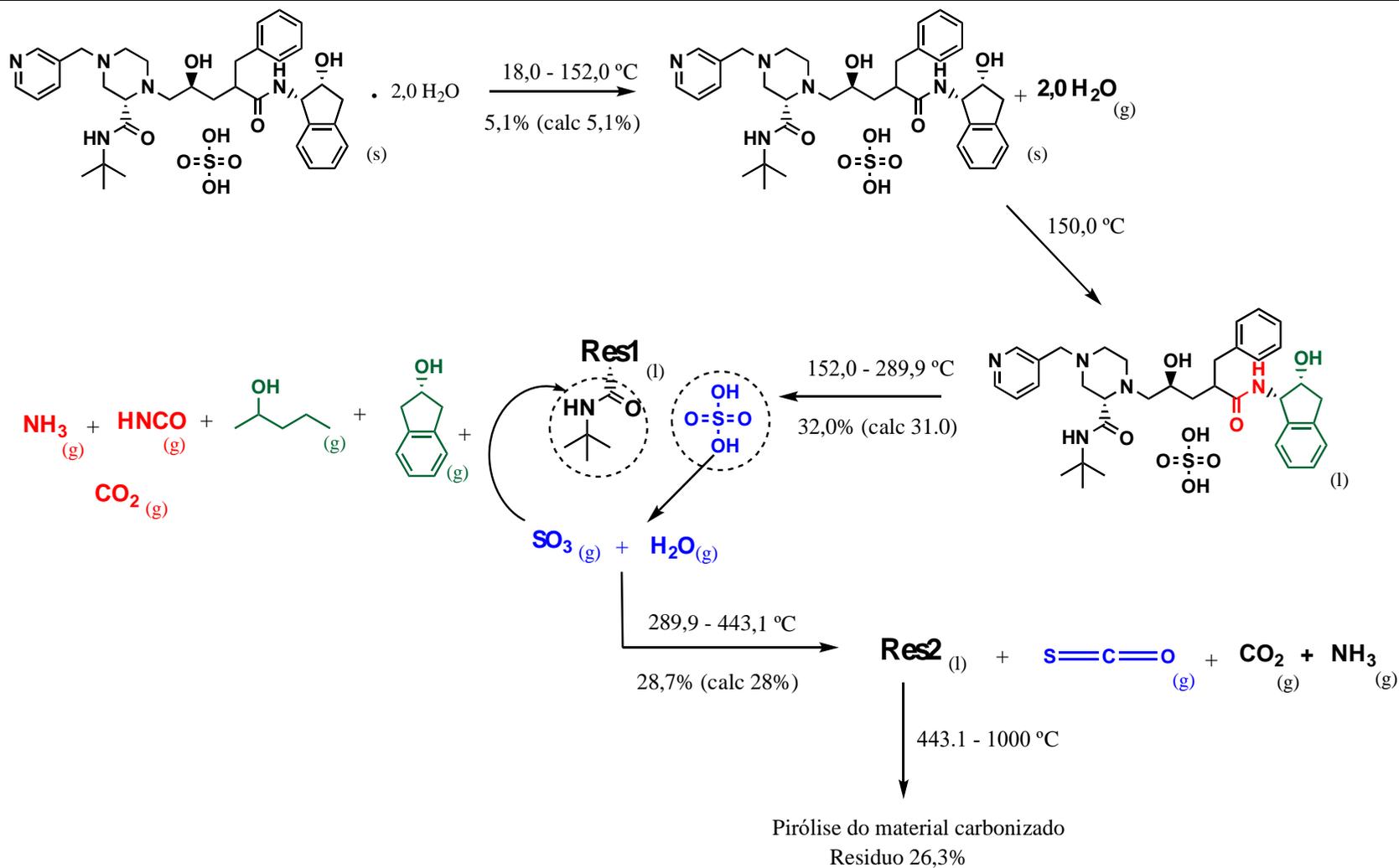


Figura 13. Esquema proposto para o comportamento térmico do sulfato de indinavir em nitrogênio. res1 – primeiro intermediário desconhecido de decomposição; res2 – segundo intermediário desconhecido da decomposição do res1.

Espectrometria de Massa (MS)

O IDV original e o produto do aquecimento coletado a 150°C, na termobalança, foram dissolvidos em metanol e submetidos à espectrometria de massas por injeção direta. O espectro do IDV (Fig. 14.a) apresentou apenas um pico com abundância relativa significativa em $m/z = 614,39$, relacionado ao íon molecular da base livre protonada do IDV (massa molar = 613,79 g mol⁻¹). Porém, a amostra coletada a 150°C apresentou dois picos (Fig. 14.b). Um em $m/z = 614,39$, representando a fração não decomposta do IDV e um segundo em $m/z = 465,30$ que corresponde ao IDV sem 2-indanol e um grupo -NH (massa molar = 465,30 g mol⁻¹).

Esses resultados corroboram o que foi observado no experimento TG-FTIR, isto é, após a desidratação foi detectada a liberação de 2-indanol e amônia durante a primeira etapa de degradação e reforça a formação de lactona IDV, proposta por Singh [37]. Esses resultados corroboram o que foi visto nas técnicas anteriores, ou seja, o IDV funde e na sequência se decompõem.

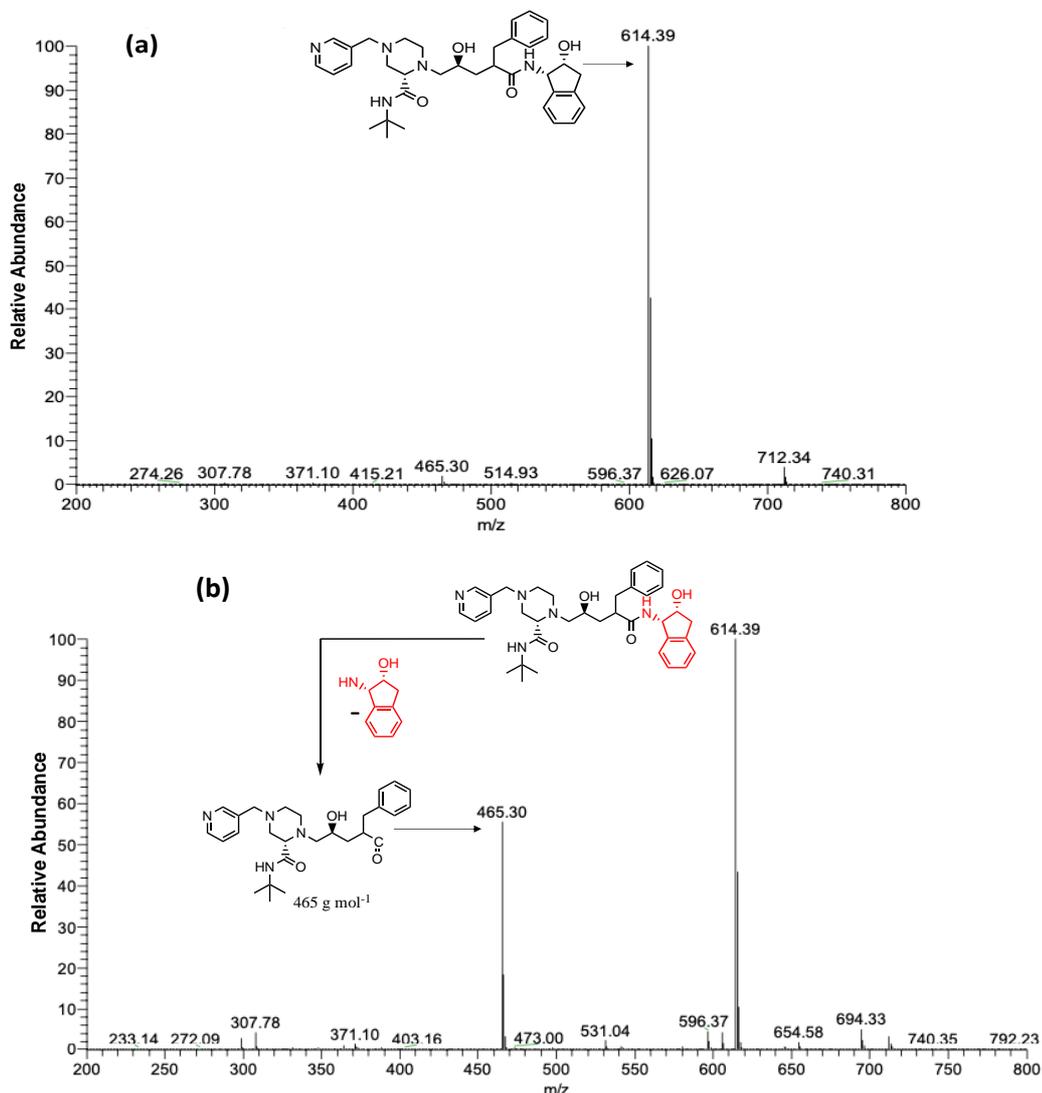


Figura 14. Perfil MS (a) IDV frasco e (b) coleta em 150° C.

CONCLUSÃO

Foi investigado por técnicas térmicas e espectroscópicas o comportamento termoanalítico do IDV. Posteriormente a perda de água, o fármaco funde e, em seguida, se decompõe em três etapas, liberando dióxido de carbono e ácido isociânico em uma primeira etapa seguida pela liberação de 2-indanol, dióxido de carbono, ácido isociânico, 2-pentanol, amônia e sulfeto de carbonila. A partir das curvas DSC, observou-se que o fármaco não se recristalizou durante a etapa de resfriamento, entretanto, evidências de transição vítrea típica de sólidos amorfos foram observadas nas etapas de resfriamento e segundo aquecimento.

CAPÍTULO 5

Estudos termoanalíticos do Ritonavir

Termogravimetria (TGA/DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

O comportamento térmico do ritonavir foi investigado por termogravimetria em atmosfera de nitrogênio, a partir da temperatura ambiente até 1000 °C. A Figura 15 apresenta as curvas TGA/DTG em N₂.

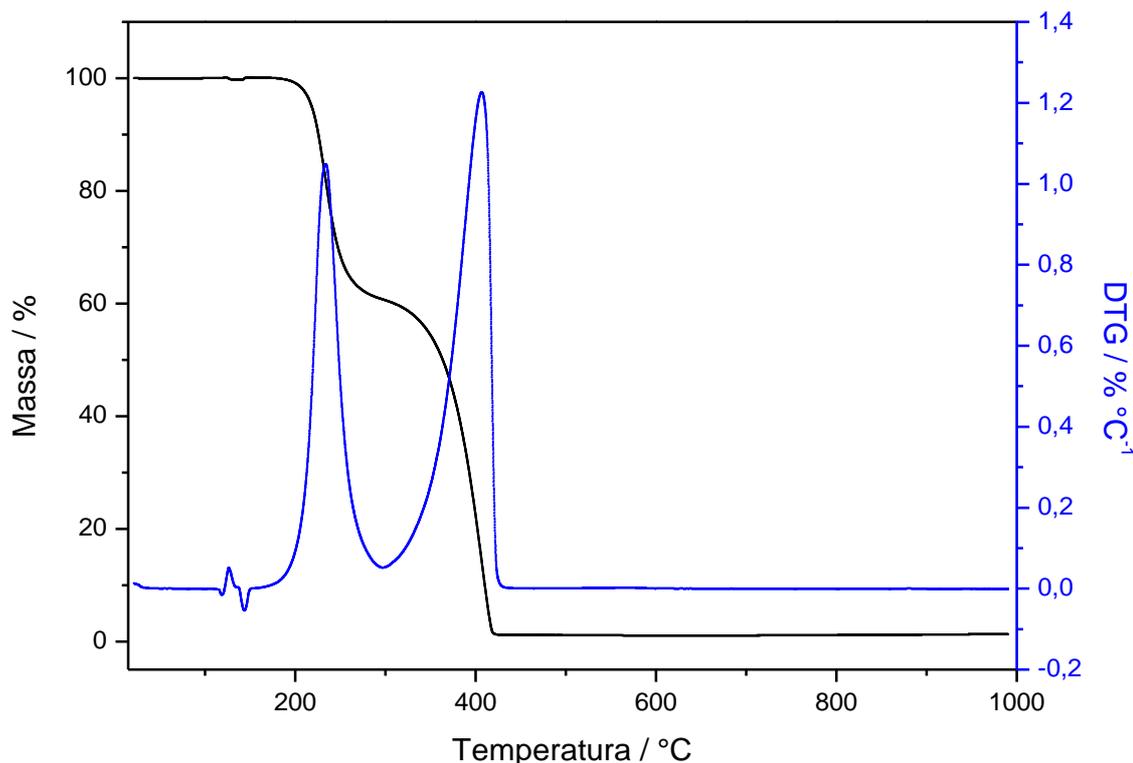


Figura 15. Curva TGA/DTG do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

Em nitrogênio, as curvas apresentadas na Figura 15 mostraram que o fármaco se mantém termicamente estável até 175,6 °C, temperatura na qual se inicia sua decomposição com perda de 38,6% até 286,5 °C. A segunda perda de massa de 286,5 a 429,7 °C, com perda de 60,1%, se refere, também, à decomposição do fármaco. Entre 429,7 e 1000 °C a massa permanece constante e ao final da medida 1,3% da massa inicial foi obtida como resíduo. Em torno de 122 °C a amostra tem uma acomodação na porta amostra, a qual não se trata de variação de massa e o desvio observado na curva TGA/DTA, é devido à essa acomodação causada pela fusão da

amostra, que ocorre nessa faixa de temperatura. Esse evento será detalhado em tópicos futuros.

Simultaneamente à medida de termogravimetria, foi realizada a medida de análise térmica diferencial em nitrogênio. As curvas TGA/DTA em atmosfera inerte são apresentadas na Figura 16.

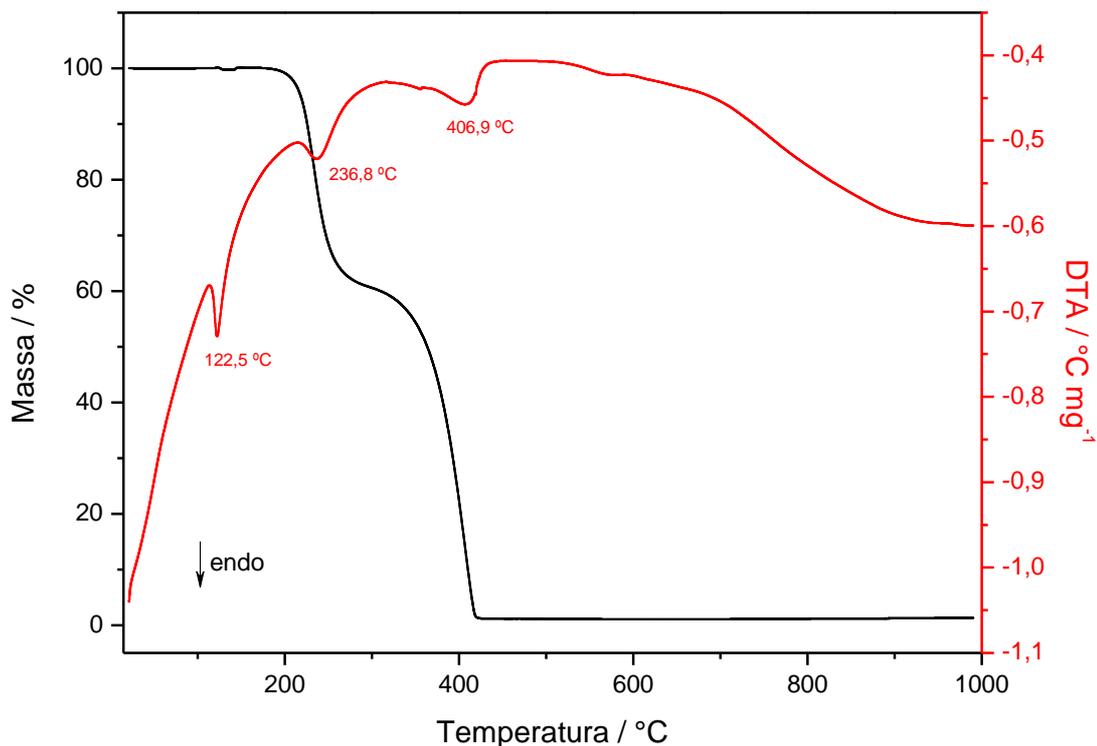


Figura 16. Curva TGA/DTA do ritonavir, sob atmosfera de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, com massa de amostra 5,0 mg.

Na curva DTA em N₂, observou-se um pico endotérmico em 122,5 °C, referente à fusão do fármaco e outros dois picos endotérmicos em 236,8 e 406,9 °C, relativo à decomposição do ritonavir.

As curvas TGA/DTG, obtidas em ar seco, nas mesmas condições anteriores, são apresentadas na Figura 17.

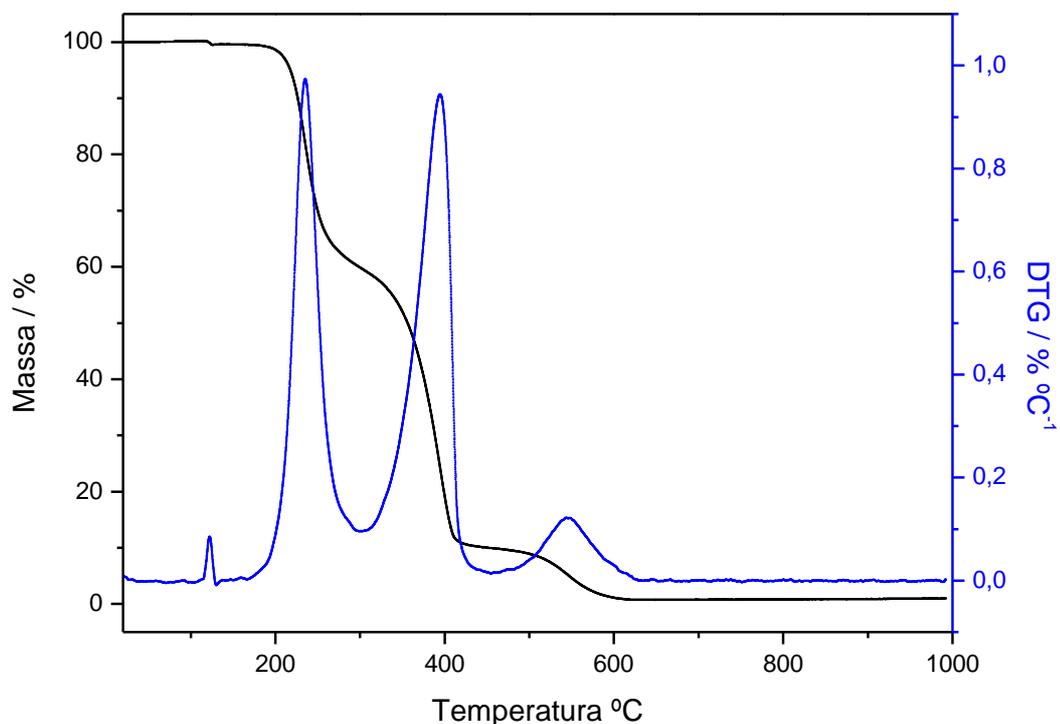


Figura 17. Curva TGA/DTG do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

Em atmosfera ar seco, o ritonavir inicia sua decomposição em 168,8 °C e a primeira perda de massa segue até 285,2 °C, com perda de 38,2%. A segunda e a terceira perda de massa acontecem entre 285,2 a 449,2 °C e 449,2 a 655,0 °C, com perdas da amostra de 51,4 e 9,3%, respectivamente. De 655,0 até 1000 °C o resíduo permanece estável e corresponde a 1,1% da amostra inicial.

Também foi feita uma medida de análise térmica diferencial em ar. As curvas TGA/DTA são apresentadas na Figura 18.

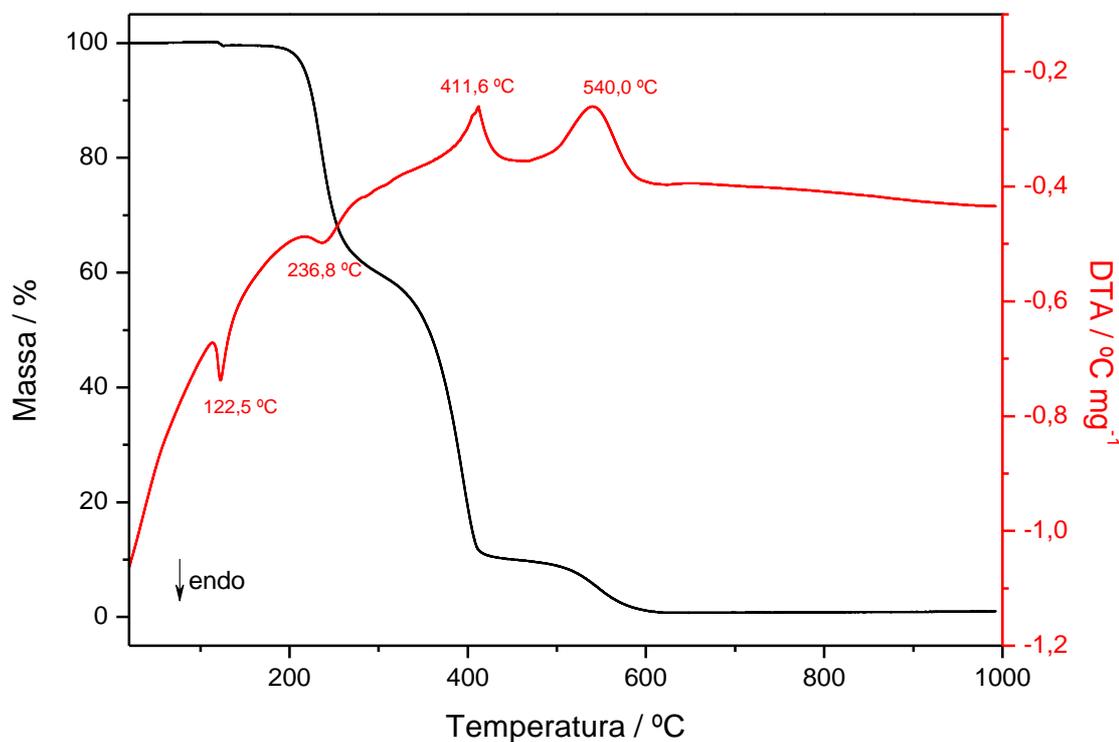


Figura 18. Curva TGA/DTA do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de amostra $5,00 \text{ mg}$.

A curva DTA em ar, Figura 18, apresenta dois picos endotérmicos em $122,5$ e $236,8 \text{ }^\circ\text{C}$ e são referentes à fusão e a primeira perda de massa da amostra, respectivamente. Além disso, há outros dois picos exotérmicos em $411,6$ e $540,0 \text{ }^\circ\text{C}$, referente à decomposição do fármaco e queima do resíduo carbonizado, respectivamente, de acordo com o observado na curva TGA.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O RTV foi submetido à análise por DSC, em atmosfera de nitrogênio, na modalidade de ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, na faixa de temperatura entre $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ a $170 \text{ }^\circ\text{C}$, como apresentado na Figura 19.

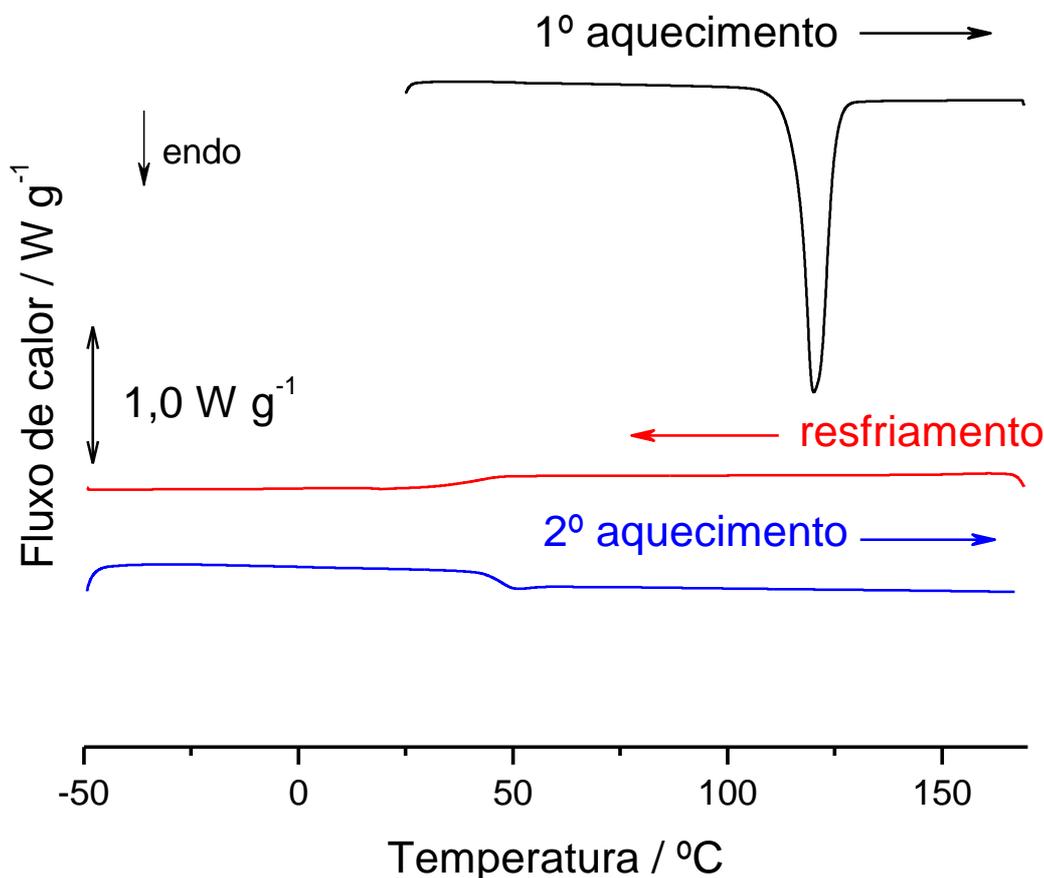


Figura 19. Curva DSC do ritonavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7$ mm), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, massa de amostra 5,0 mg e razão de aquecimento/resfriamento: 10 °C min⁻¹.

Nas curvas DSC no primeiro aquecimento, observou-se um pico endotérmico em 120,1 °C referente à fusão do RTV, cuja integração indica o valor de $\Delta H_f = 88,0$ J g⁻¹. Na etapa de resfriamento, houve um desvio da linha base em 47,1 °C (*midpoint*), observado entre 49 - 43 °C, a qual foi atribuído a uma transição termodinâmica de segunda ordem, isto é, não recristaliza sob essas condições. Durante o segundo aquecimento o mesmo tipo de transição foi observado nessa faixa de temperatura. Os valores de fusão e sua estimativa de variação de entalpia estão próximos dos resultados reportados por Radhika e colaboradores para a Forma I do RTV [48]. Tomando-se por base o pico de fusão do ritonavir, foi possível calcular uma variação de entropia da ordem de:

$$\Delta S_{fus} = \frac{\Delta H_f}{T} = \frac{88,0 \text{ J g}^{-1} \cdot 720,9 \text{ g mol}^{-1}}{393,25 \text{ K}} = 161,3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1} \quad (2)$$

Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR)

Os gases liberados durante a decomposição térmica do ritonavir foram investigados por termogravimetria acoplada a espectroscopia vibracional na região do infravermelho. A Figura 20 exibe os espectros dos produtos gasosos de decomposição do RTV. Os espectros com maior intensidade foram observados nos tempos de 24, 28, 32 e 37 minutos, o que corresponde às temperaturas de 260, 300, 340 e 390 °C, respectivamente. Esses espectros foram comparados com os espectros de padrões das bases de dados Nicolet TGA Vapor Phase® e NIST Webbook [44, 45].

Relacionando os espectros da base de dados com os espectros experimentais, nota-se que, inicialmente, em 24 min (260 °C) as bandas na região entre 3150 cm^{-1} e 3050 cm^{-1} , 3030 cm^{-1} e 2780 cm^{-1} , bem como as bandas na região entre 1600 e 600 cm^{-1} são referentes a saída de 2-isopropil-4-metil tiazol. Além disso, uma banda observada entre 2077 e 2043 cm^{-1} relacionada as vibrações da molécula de sulfeto de carbonila [46, 47]. Há também a detecção da saída de dióxido de carbono nessa temperatura, como evidenciado pelas bandas entre 2400 e 2200 cm^{-1} .

No espectro em 28 min (300 °C), foi possível observar a presença de dióxido de carbono e sulfeto de carbonila. Somado a isso, percebe-se bandas relativas as moléculas de etanamina e formamida. Os espectros em 32 e 37 min (340 e 390 °C, respectivamente) são similares ao espectro em 28 min, ou seja, é detectado a saída de dióxido de carbono, sulfeto de carbonila, etanamina e formamida, todavia, observa-se as bandas relativas as moléculas de benzeno e 5-metil tiazol. Os caracteres colocados permitem correlacionar as bandas dos espectros das bases de dados com os sinais observados nos espectros experimentais

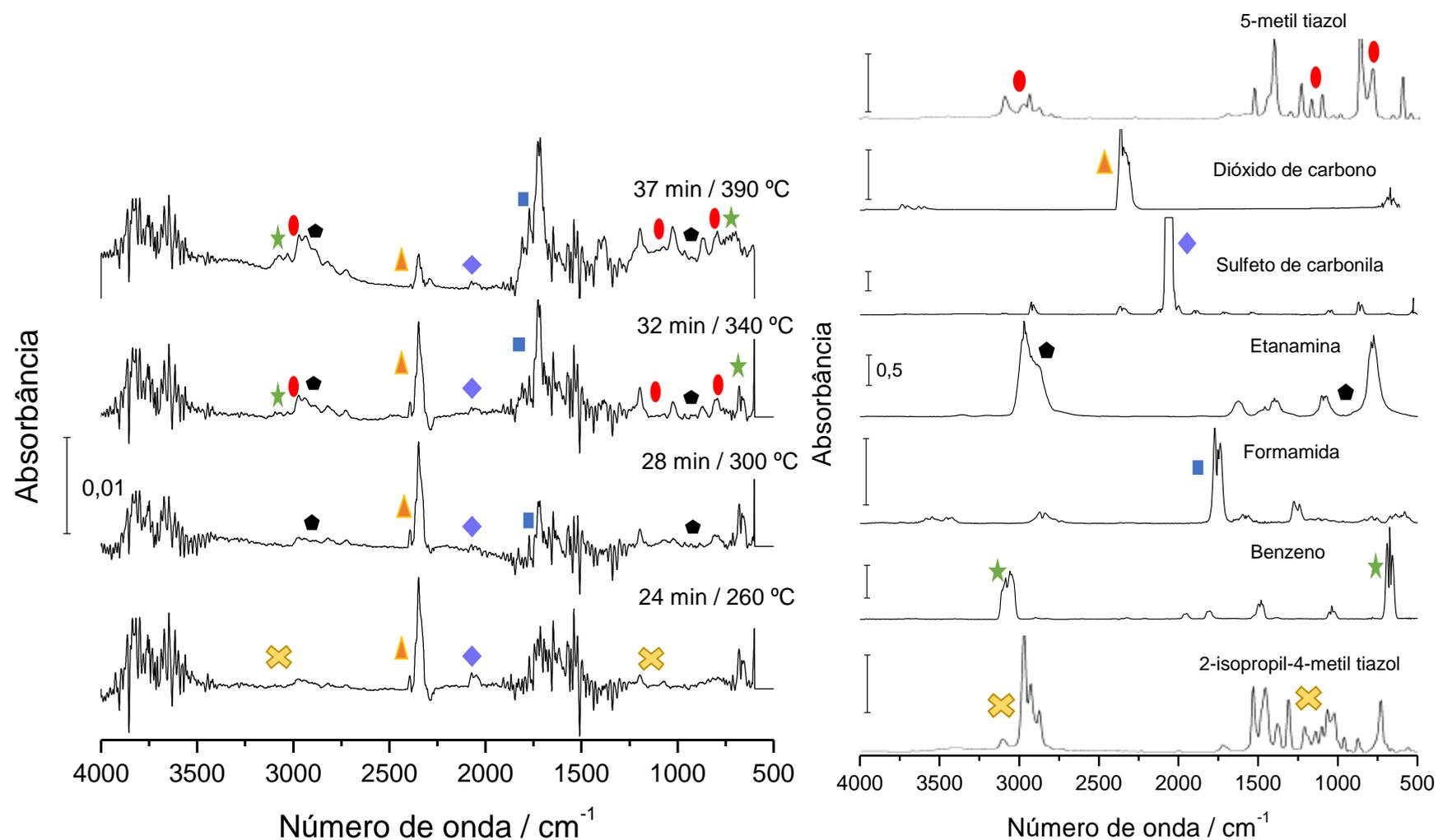


Figura 20. Espectros FTIR dos produtos gasosos evoluídos durante a decomposição térmica do ritonavir. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros das bases de dado Nicolet TGA Vapor Phase® e NIST Webbook [44, 45].

A Figura 21 mostra a evolução espectral em função do tempo de aquecimento do RTV. Na qual é possível visualizar a ordem de saída dos gases emanadas durante a decomposição do ritonavir.

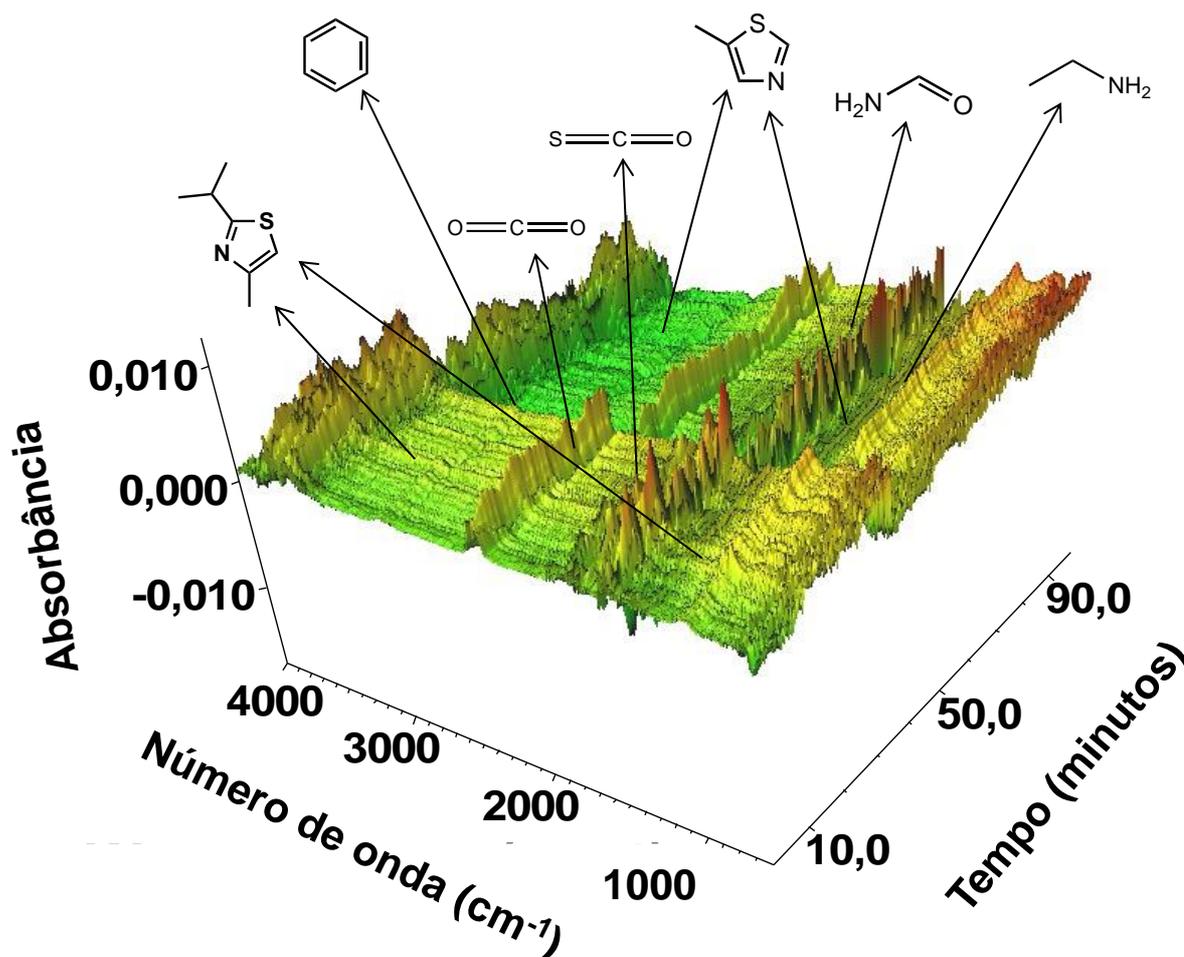


Figura 21. Espectro TGA-FTIR 3D dos gases emanados durante a decomposição térmica do ritonavir.

Segundo os dados obtidos das curvas termogravimétricas correlacionando com os gases emanados durante a decomposição, bem como o DSC, foi proposto um esquema para o comportamento térmico do ritonavir, apresentado na Figura 22.

A Tabela 2 reúne a descrição dos eventos térmicos e dados quantitativos relativos às perdas de massa, assim como a natureza e temperatura dos picos DTA para a amostra RTV.

Tabela 2. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TGA/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ e Ar para o ritonavir.

Processos	$\Delta T / ^\circ C$	TGA data		Picos DTA / $^\circ C^*$
		Perda de massa / %		
		(exp)	(calc)	
Nitrogênio				
$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (s) \rightarrow C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (l)$	-	-	-	122,5 (endo)
$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (l) \rightarrow res\ 1 + C_7H_{11}NS_{(g)} + CSO_{(g)} + CO_{2(g)}$	175,6 – 286,5	38,6	-	236,8 (endo)
$res\ 1 \rightarrow res\ 2 + C_4H_5NS_{(g)} + C_2H_7N_{(g)} + C_6H_6_{(g)} + CH_3NO_{(g)}$	286,5 – 429,7	60,1	-	406,9 (endo)
Resíduo	750	1,3	-	-
Ar				
$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (s) \rightarrow C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (l)$	-	-	-	122,5 (endo)
$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2 (l) \rightarrow res\ 1 + C_7H_{11}NS_{(g)} + CSO_{(g)} + CO_{2(g)}$	168,8 – 285,2	38,2	-	236,8 (endo)
$res\ 1 \rightarrow res\ 2 + C_4H_5NS_{(g)} + C_2H_7N_{(g)} + C_6H_6_{(g)} + CH_3NO_{(g)}$	285,2 – 449,2	51,4	-	411,6 (exo)
Queima do material carbonizado	449,2 – 655,1	9,3	-	540,0 (exo)
Resíduo	750	1,1	-	-

res 1 – primeiro intermediário desconhecido de decomposição; res 2 – segundo intermediário desconhecido da decomposição do res 1.

* endo = endotérmico; exo = exotérmica.

* Detectados no infravermelho.

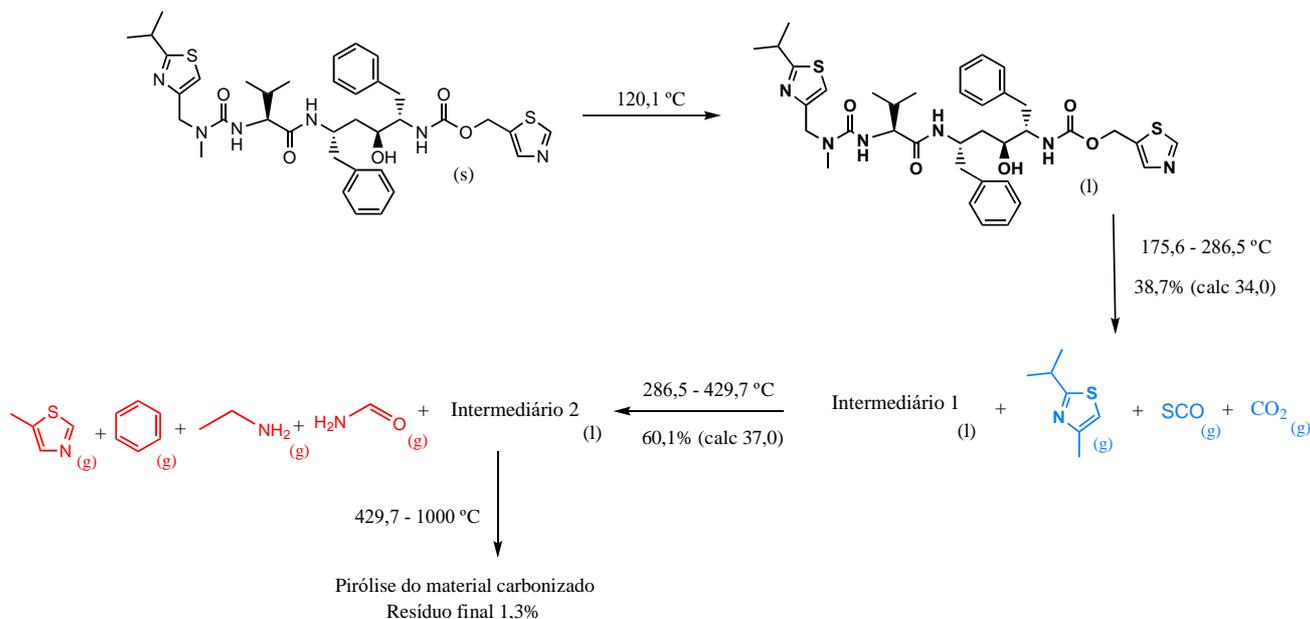


Figura 22. Esquema proposto para o comportamento térmico do ritonavir em nitrogênio.

De acordo com o esquema proposto, Figura 22, o ritonavir é termicamente estável até 120,1 °C. Em 120,1 °C ele passa do estado físico sólido para o estado físico líquido e, posteriormente, se decompõem em duas etapas em nitrogênio e três etapas em ar. Na primeira perda, em nitrogênio, há a degradação com a detecção dos produtos gasosos dióxido de carbono, sulfeto de carbonila e 2-isopropil-4-metil tiazol. Já na segunda perda de massa, é detectado além de sulfeto de carbonila e dióxido de carbono, a saída de etanamida, formamida, 5-metil tiazol e benzeno.

CONCLUSÃO

O comportamento termoanalítico do RTV foi explorado utilizando uma combinação de técnicas térmicas e espectroscópicas. Após a fusão, a droga se decompôs em duas etapas em atmosfera inerte e três em atmosfera oxidativa. Entretanto, em atmosfera oxidante há uma etapa adicional de material carbonizado. As curvas DSC levaram ao desfecho de que o fármaco não recristalizou, nem passou por transformações de fase durante o processo de resfriamento e segundo aquecimento, sob as condições realizadas.

CAPÍTULO 6

Estudos termoanalíticos do darunavir

Termogravimetria (TGA/DTG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

O comportamento térmico do darunavir foi investigado por termogravimetria em atmosfera de nitrogênio, a partir da temperatura ambiente até 1000 °C. A Figura 23 ilustra as curvas TGA/DTG em N₂.

De acordo com as curvas apresentadas na Figura 23, entre a temperatura ambiente até 113,7 °C, a amostra perde 1,2% da massa inicial, o que está atrelado a resquício de solvente de síntese. Em seguida, o darunavir se decompõe em três etapas, entre 181,0 a 300 °C, 300 a 445,7 °C e 445,7 a 1000 °C, com perdas de massa de 21,3, 73,2 e 3,2%, respectivamente. Ao final da medida, 1,1% de massa inicial foi obtida como resíduo.

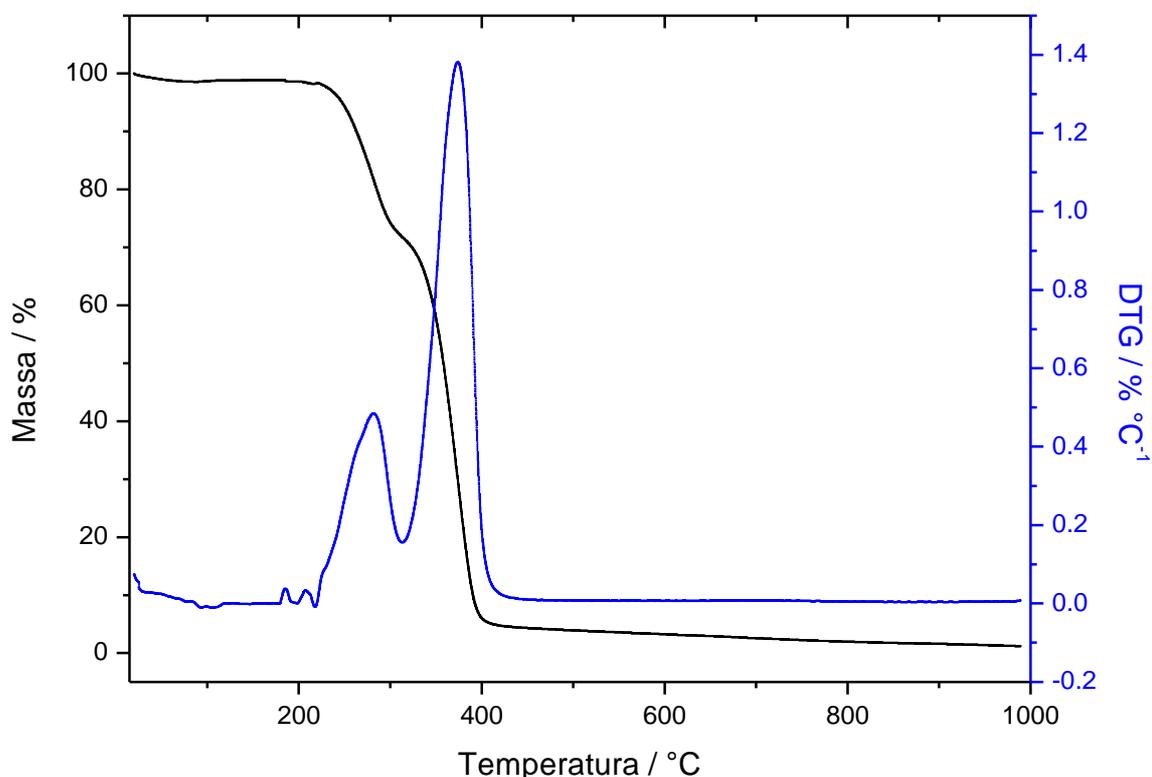


Figura 23. Curva TGA/DTG do Darunavir, sob atmosfera dinâmica de N₂ (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

Simultaneamente à medida termogravimétrica, foi realizada a medida de análise térmica diferencial em nitrogênio e ar. As curvas TGA/DTA em ambas as atmosferas são apresentadas nas Figuras 24 e 26.

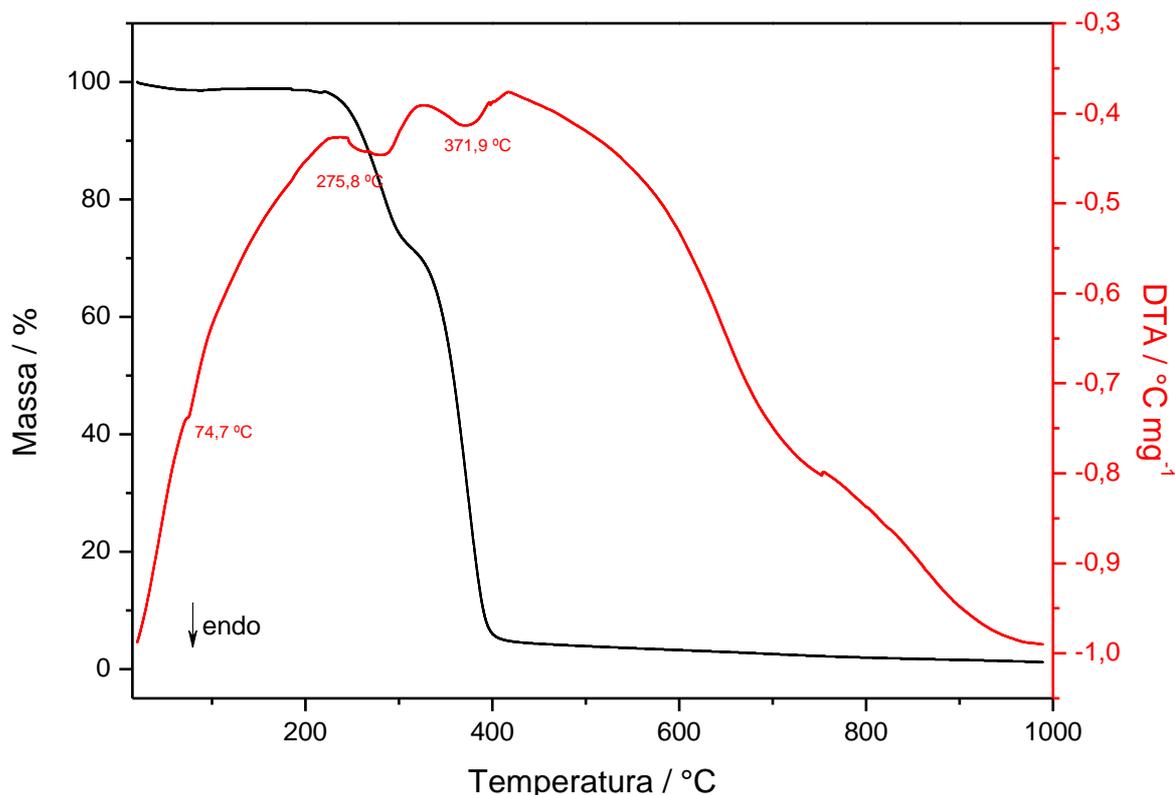


Figura 24. Curva TGA/DTA do darunavir, sob atmosfera dinâmica de N_2 (fluxo: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de amostra 5,0 mg.

Na curva DTA em N_2 (Fig 24) observaram-se três picos endotérmicos. O primeiro em $74,7 \text{ }^\circ\text{C}$, relativo à fusão do fármaco. Esse evento será detalhado em tópicos futuros. Os outros dois picos em $275,8$ e $371,9 \text{ }^\circ\text{C}$, estão relacionados à decomposição do darunavir. Na literatura, encontra-se que o pico de fusão do darunavir está em $74\text{--}76 \text{ }^\circ\text{C}$ [49].

As curvas TGA/DTG em atmosfera de ar seco são apresentadas na Figura 25. Em atmosfera ar seco, o darunavir tem a primeira perda a partir da temperatura ambiente até $133,9 \text{ }^\circ\text{C}$, perdendo 0,8% de massa, referente a resquício de solvente de síntese. Em seguida, o fármaco se decompõe em três etapas, de $133,9$ até $306 \text{ }^\circ\text{C}$,

306 a 435,8 °C e 435,8 a 661,7 °C, perdendo 38,2, 30,1 e 27,4% respectivamente. Entre 661,7 a 1000 °C o resíduo permanece estável. Ao final da medida, 3,5% de massa inicial foi obtido como resíduo, após a queima do material carbonizado.

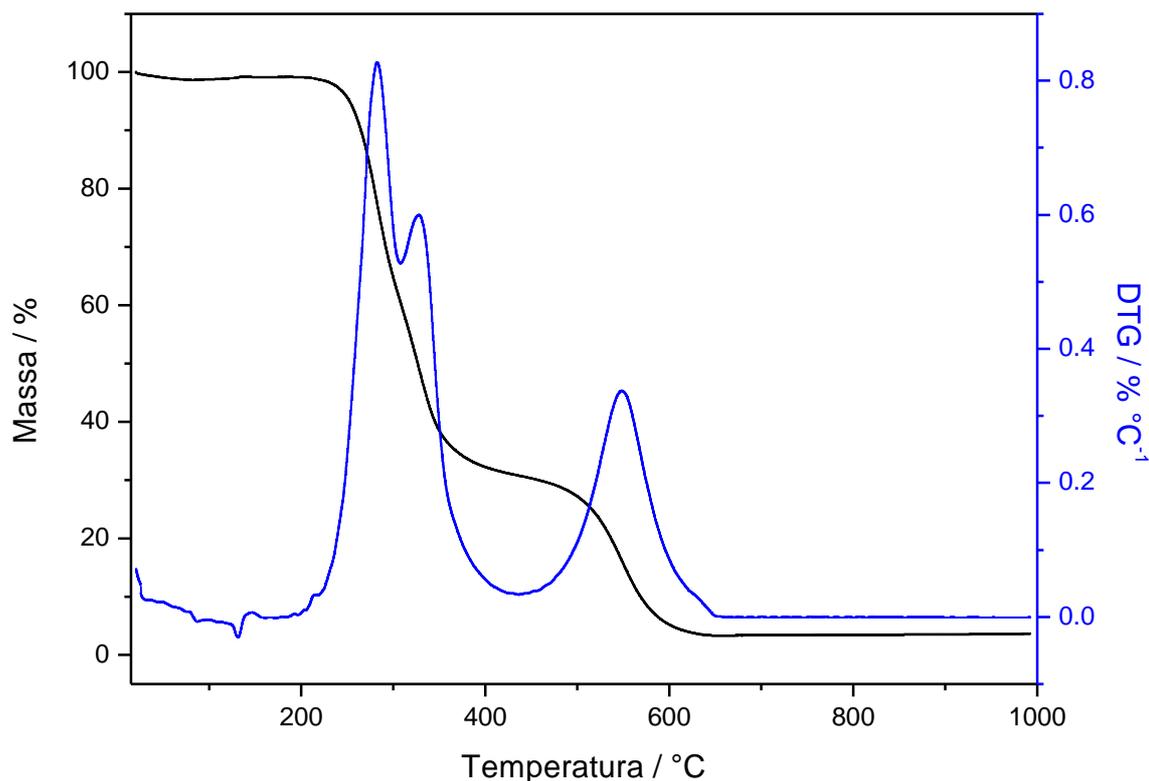


Figura 25. Curva TGA/DTG do darunavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α -alumina com massa de amostra 5,0 mg.

A curva DTA em ar, Figura 26, apresenta três picos endotérmicos e um exotérmico. O primeiro, em 75 °C, referente à fusão da amostra. Os outros dois, em 268,4,6 e 354,4 °C estão relacionados à decomposição do fármaco e concordam com o perfil da curva TGA. O pico exotérmico, em 543,4 °C é referente a queima do material carbonizado.

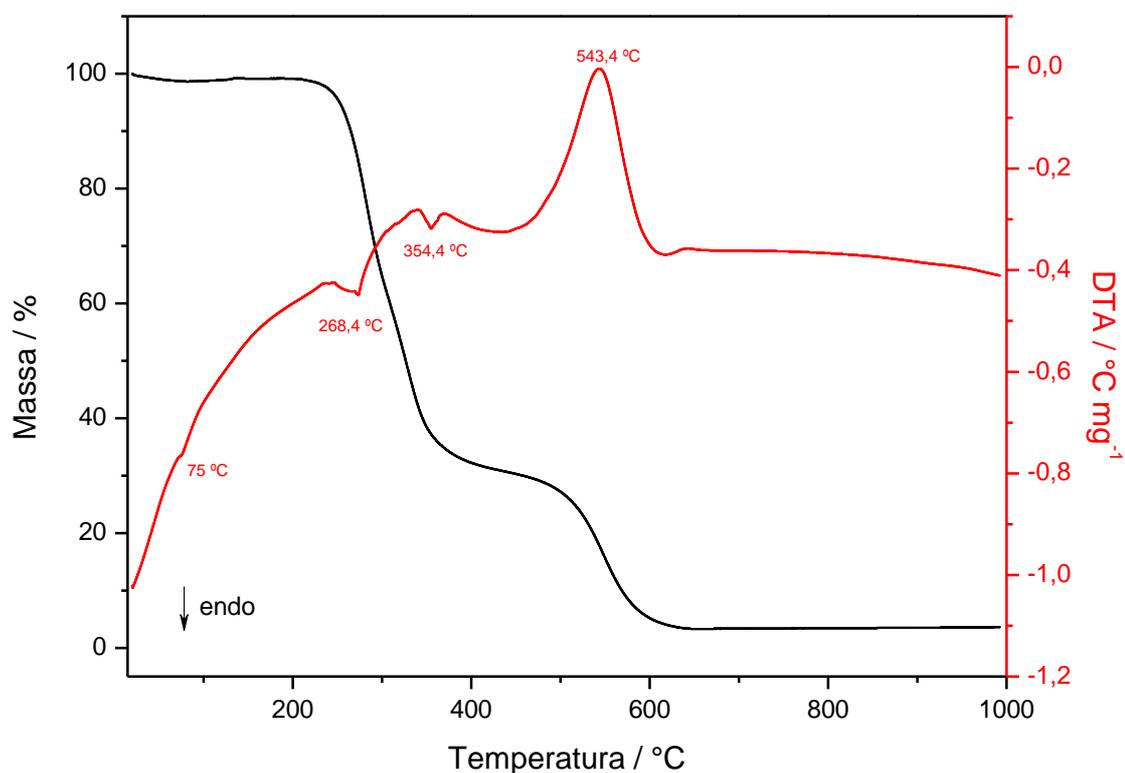


Figura 26. Curva TGA/DTA do darunavir, sob atmosfera dinâmica de ar (fluxo: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 5,0 mg.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC do darunavir foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio, na modalidade de ciclos de resfriamento-aquecimento-resfriamento-aquecimento, na faixa de temperatura entre -50 °C e 180 °C, como apresentado na Figura 27.

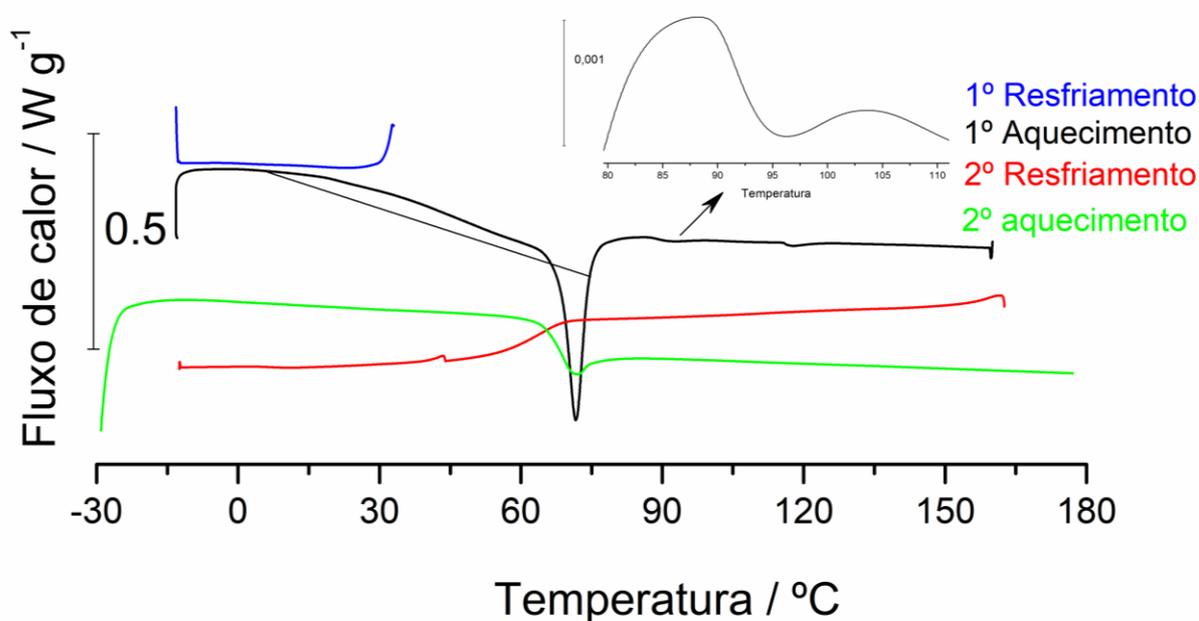


Figura 27. Curva DSC do darunavir, sob atmosfera dinâmica de N_2 (fluxo: 50 mL min^{-1}), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7 \text{ mm}$), razão de resfriamento/aquecimento/resfriamento/aquecimento: $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e massa de amostra de $5,4 \text{ mg}$.

Nas curvas de DSC observou-se um pico endotérmico em $74,1 \text{ }^\circ\text{C}$, durante o primeiro aquecimento, o qual é referente à fusão da amostra, cuja integração da área sugere o valor de $\Delta H_f = 21,6 \text{ J g}^{-1}$. O ponto de fusão se assemelha ao encontrado na literatura, a qual é $74 \text{ }^\circ\text{C}$ [49]. Entretanto, nota-se que essa estimativa de entalpia de fusão tem um valor baixo, o que sugere uma amostra com baixa cristalinidade. Após a fusão, há um segundo evento térmico com um pico endotérmico, em $98 \text{ }^\circ\text{C}$, os quais serão investigados por técnicas complementares em tópicos futuros. Em seguida, na etapa de resfriamento, um desvio da linha base em $51 \text{ }^\circ\text{C}$ (*midpoint*), observado entre $60 \text{ }^\circ\text{C}$ - $44 \text{ }^\circ\text{C}$, foi atribuído a uma transição termodinâmica de segunda ordem, típica de materiais amorfos. No segundo aquecimento, também foi observado um desvio da linha de base em $58 \text{ }^\circ\text{C}$ (*midpoint*), entre $54 \text{ }^\circ\text{C}$ - $61 \text{ }^\circ\text{C}$.

Considerando a variação de entalpia do pico, a temperatura e a massa molar da amostra, é possível estimar a variação de entropia do processo (Eq. 2)

$$\Delta S = \frac{21,6 \text{ J g}^{-1} \cdot 547,7 \text{ g mol}^{-1}}{347,25 \text{ K}} = 34,1 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1} \quad (2)$$

Termomicroscopia

Realizou-se um estudo por termomicroscopia para investigar um possível evento que ocorre após a fusão do DRV, com dois picos endotérmicos, observado nas curvas DSC, Figura 27. As imagens, Figura 28, e o vídeo obtido por termomicroscopia (Apêndice C) não foram capazes de identificar o que foi visto nas curvas DSC, ou seja, as transições em 98 e 120 °C. Dessa forma, não houve transformação visível após a sua fusão. Somente foi observado a passagem do DRV do estado físico sólido para o estado físico líquido.

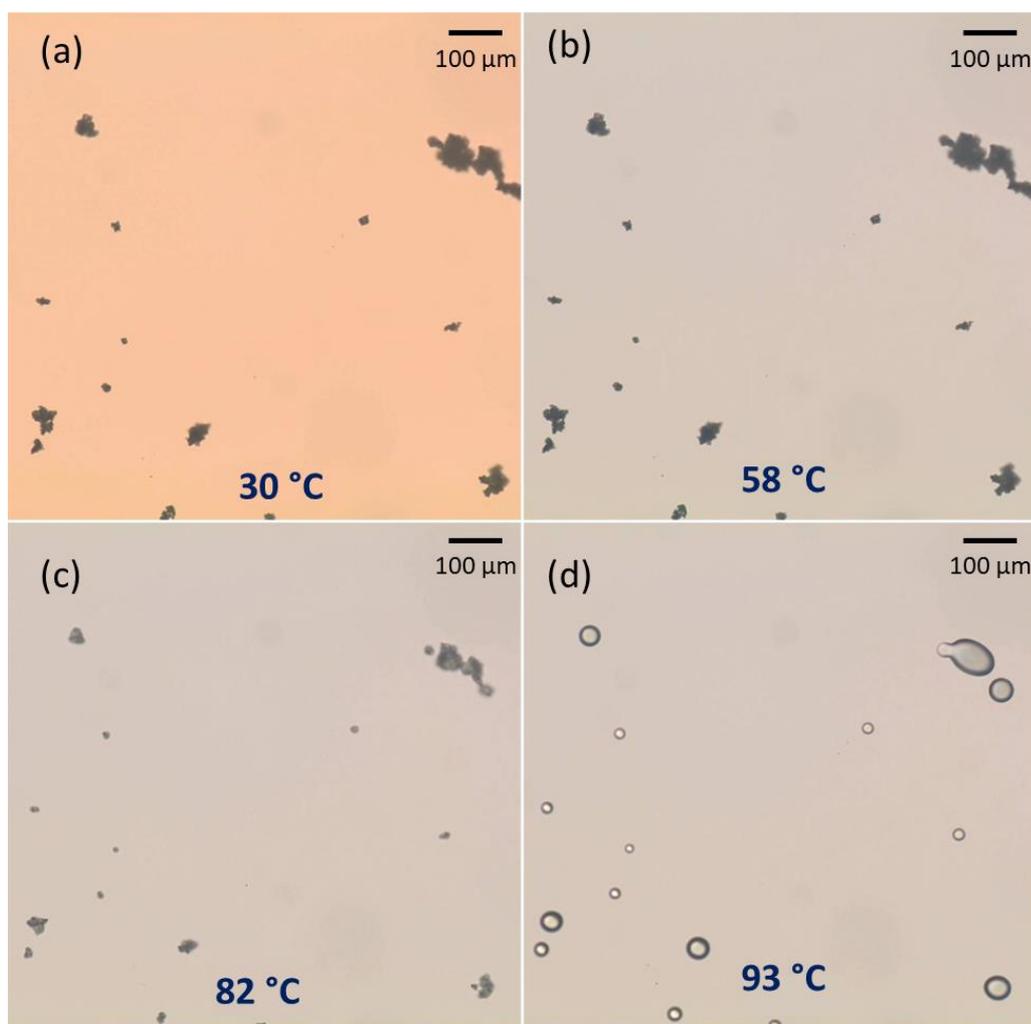


Figura 28. Imagens obtidas por termomicroscopia durante o aquecimento do darunavir, com magnificação de 10x e razão de aquecimento de 4 °C min⁻¹. (a) 30 °C, (B) 58 °C, (C) 82 °C e (d) 93 °C.

Difratometria de raios X em pó (PDRX)

Para investigar esse possível evento de transformação de fase, frações de DRV foram aquecidas na temperatura de interesse no DSC, coletas e submetidas a análise de difratometria de raios X, comparando com a amostra padrão, sem tratamento. A Figura 29 ilustra os difratogramas do DRV original, e comparada com as amostras coletas em 94 e 110 °C.

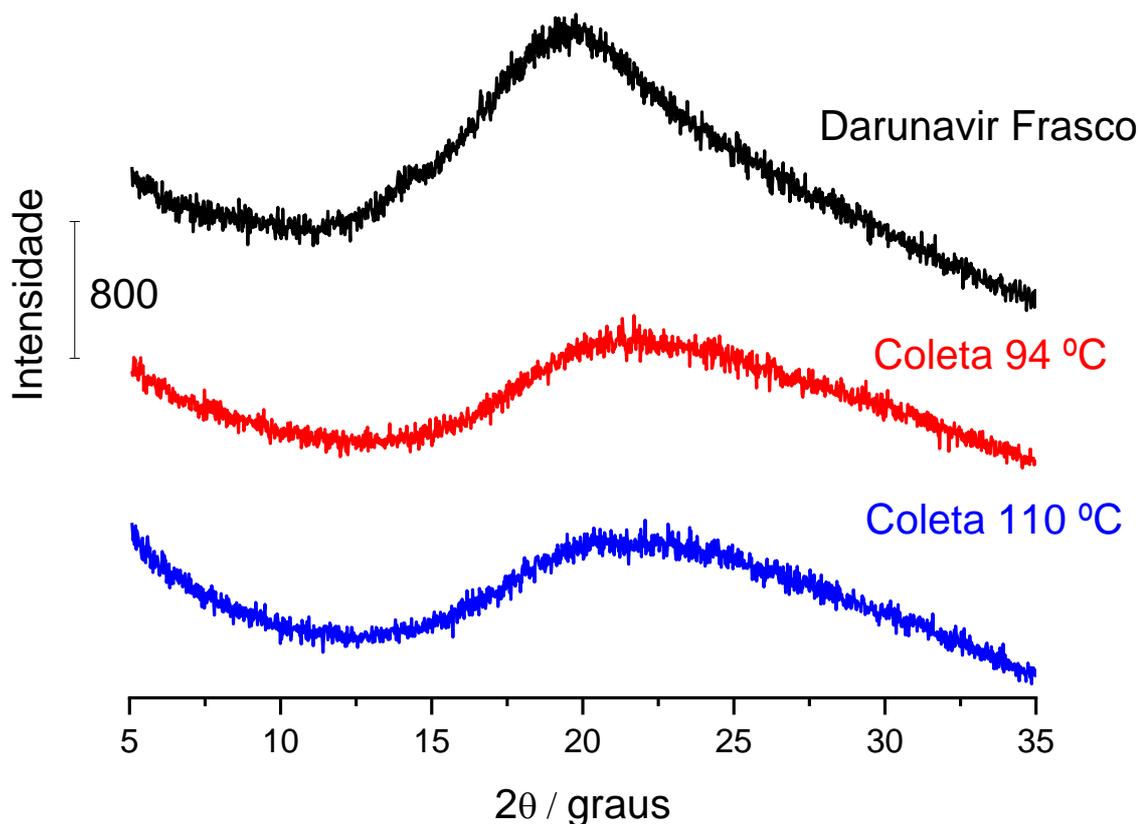


Figura 29. PDRX para darunavir retirado do frasco, coletado a 94 °C no primeiro aquecimento e 110 °C no primeiro aquecimento.

A partir da Figura 29, nota-se que o perfil da coleta em 94 °C assemelha-se ao difratograma da coleta em 110 °C. Ambos amorfos, o que sugere que as amostras coletadas nessas temperaturas podem ter passado por alguma transformação que não foi possível visualizar por termomicroscopia. Além disso, nota-se que o valor de estimativa de entalpia de fusão correlacionando com os difratogramas, sugere-se que o DRV é semi cristalina.

Termogravimetria Acoplada à Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (TGA-FTIR)

Os gases emanados durante a decomposição térmica foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho. A Figura 30 apresenta os espectros em que houve maior evolução dos gases no decorrer da decomposição térmica do darunavir. Os tempos escolhidos foram: 21,8, 26,7, 30,1, 33,7, 36,3, 39,0 e 44,4, correspondendo às temperaturas 230,8, 280,7, 320,1, 350,7, 380,3, 410,0 e 464,4 °C, respectivamente. Esses espectros foram comparados com os padrões disponíveis nas bibliotecas Nicolet TGA Vapor Phase e NIST Webbook [44, 45].

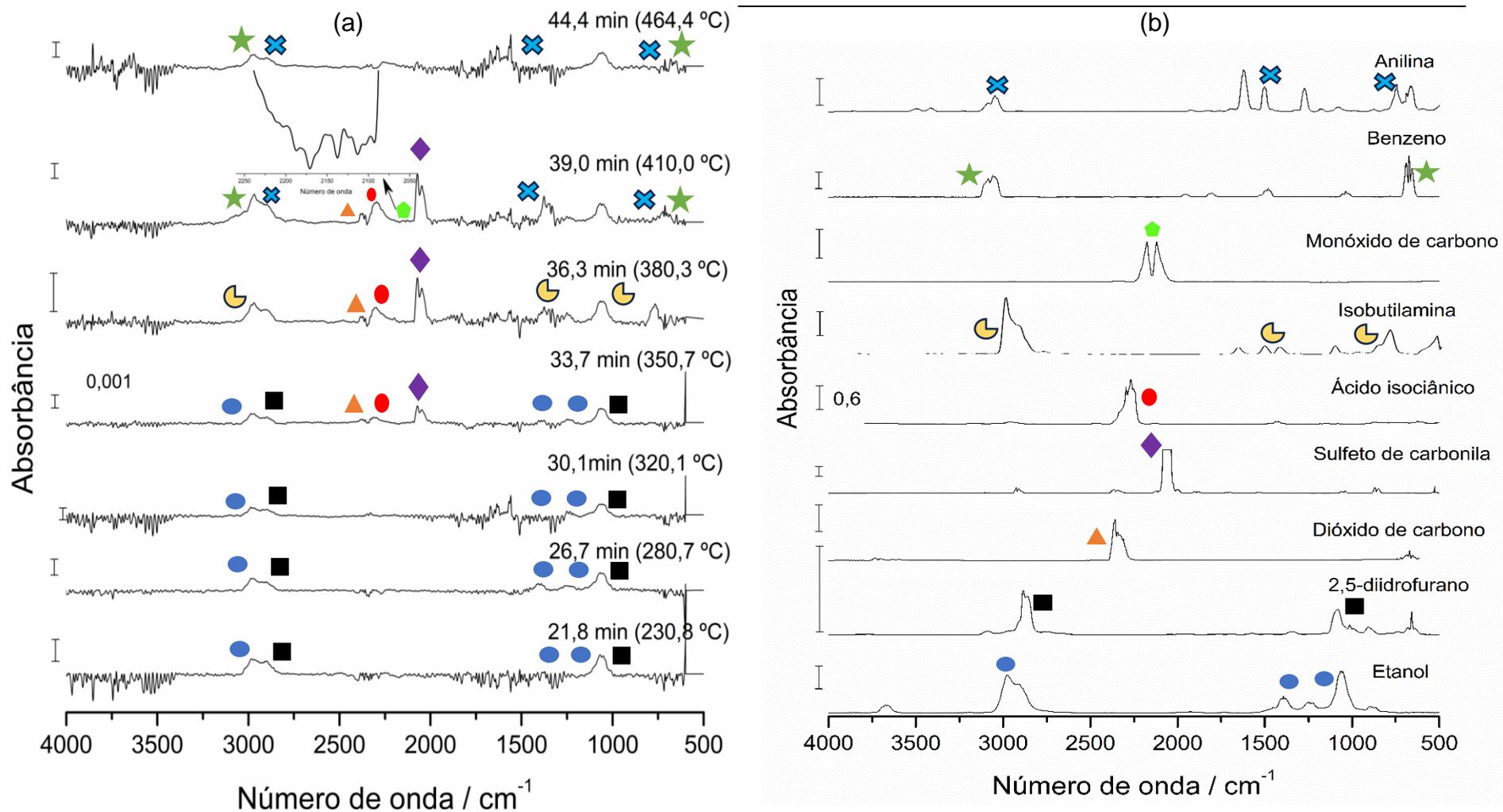


Figura 30. Espectros FTIR dos produtos gasosos evoluídos durante à decomposição térmica do darunavir. (a) Espectros experimentais, (b) Espectros das bases de dado Nicolet TGA Vapor Phase® e NIST Webbook [44, 45].

Ao relacionar os espectros experimentais com os da base de dados, nota-se que, inicialmente, em 21,8 min (230,8 °C), às bandas na região entre 3100 e 2700 cm^{-1} e 1200 e 970 cm^{-1} , que correspondem à liberação de etanol e entre 3100 e 3000 cm^{-1} e 3000 e 2600 cm^{-1} , além de bandas na região entre 1450 e 900 cm^{-1} , referente à presença do 2,5-diidrofurano. Também é detectado esses gases nos tempos 26,7 e 30,1 min (280,7 e 320,1 °C), respectivamente.

Aos 33,7 min, o espectro correspondente à temperatura de 350,7 °C, além da continuação de bandas referente à molécula de etanol, nota-se novas bandas em 2392 e 2348 cm^{-1} , relativo à saída do HNCO. Entre 2340 e 2256 cm^{-1} , observa-se uma banda referente aos estiramentos das ligações da molécula do CO_2 . Nesse mesmo espectro, há bandas na região entre 2096 e 2016 cm^{-1} que correspondem a molécula de SCO.

O espectro no tempo 36,3 min (380,3 °C), é semelhante com o espectro no tempo 33,7 min, todavia, há o aparecimento de bandas na região 1671 e 689 cm^{-1} , o que sugere a saída de isobutilamina, bem como as bandas na região 2248 e 1997 cm^{-1} , referente aos estiramentos da molécula de CO.

Em 39,0 e 44,4 min (410,0 e 464,4 °C), respectivamente, há bandas na região nos intervalos 3166 e 2977; 1741 e 1529; 1529 e 1365; 1365 e 1207; 837 e 554 cm^{-1} , relativo à molécula de anilina. As bandas na região 3151 e 2979 cm^{-1} e 749 e 601 cm^{-1} , são referentes ao benzeno. A Figura 31 apresenta uma proposta de mecanismo de decomposição do darunavir em atmosfera de nitrogênio, com base nas técnicas termoanalíticas e caracterização dos gases emanados.

Segundo à proposta ilustrada na Figura 31, o darunavir é estável termicamente até 74 °C. Nessa temperatura, ele muda do estado físico sólido para o líquido. Entre a temperatura ambiente e 181,0 °C, o fármaco tem uma perda de massa de 1,2%, a qual corresponde a resíduo de solventes de síntese. Na primeira etapa de decomposição, que ocorre entre 181,0 – 300,0 °C, foi identificado o etanol e o 2,5-diidrofurano como produtos gasosos. Por sua vez, na segunda etapa de decomposição foi identificado o dióxido de carbono, ácido isociânico, sulfeto de carbonila, isobutilamina, monóxido de carbono, benzeno e anilina.

A Tabela 3 descreve os eventos das curvas TGA/DTG/DTA em atmosfera de nitrogênio juntamente com os dados obtidos da caracterização dos gases evoluídos da decomposição térmica do darunavir.

Processos	TGA / °C	TGA-FTIR / °C	Perda de massa / %		picos DTA / °C
			(calc)	(exp)	
Nitrogênio					
$C_{27}H_{37}N_3O_7S_{(s)} \rightarrow C_{27}H_{37}N_3O_7S_{(s)} + \text{solvente residual}$	25 – 113,7		-	1,2	-
$C_{27}H_{37}N_3O_7S_{(s)} \rightarrow C_{27}H_{37}N_3O_7S_{(l)}$	-		-	-	74,7 (endo)
$C_{27}H_{37}N_3O_7S_{(l)} \rightarrow \text{res1} + C_2H_6O_{(g)} + C_4H_6O_{(g)}$	181,0 – 300,0	230-280	23,5	21,3	275,8 (endo)
$\text{res1} \rightarrow \text{res2} + HNCO_{(g)} + CO_{2(g)} + SCO_{(g)}$		350,7			
$\text{res2} \rightarrow HNCO_{(g)} + C_4H_{11}N_{(g)} + CO_{2(g)} + SCO_{(g)}$	300,0 - 445,7	380,3	76,5	73,2	371,9 (endo)
$\text{res2} \rightarrow HNCO_{(g)} + CO_{(g)} + C_6H_6_{(g)} + CO_{2(g)} + SCO_{(g)}$		410			
$\text{res2} \rightarrow C_6H_6_{(g)} + C_4H_{11}N_{(g)}$		464,4			
pirolise do material carbonizado	445,7 - 1000	-	-	3,2	-
Resíduo	1000	-	-	1,1	-

Tabela 3. Propostas de etapas, intervalo de temperatura, perda de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados na curva TGA/DTG em atmosfera dinâmica de N₂ para o darunavir.

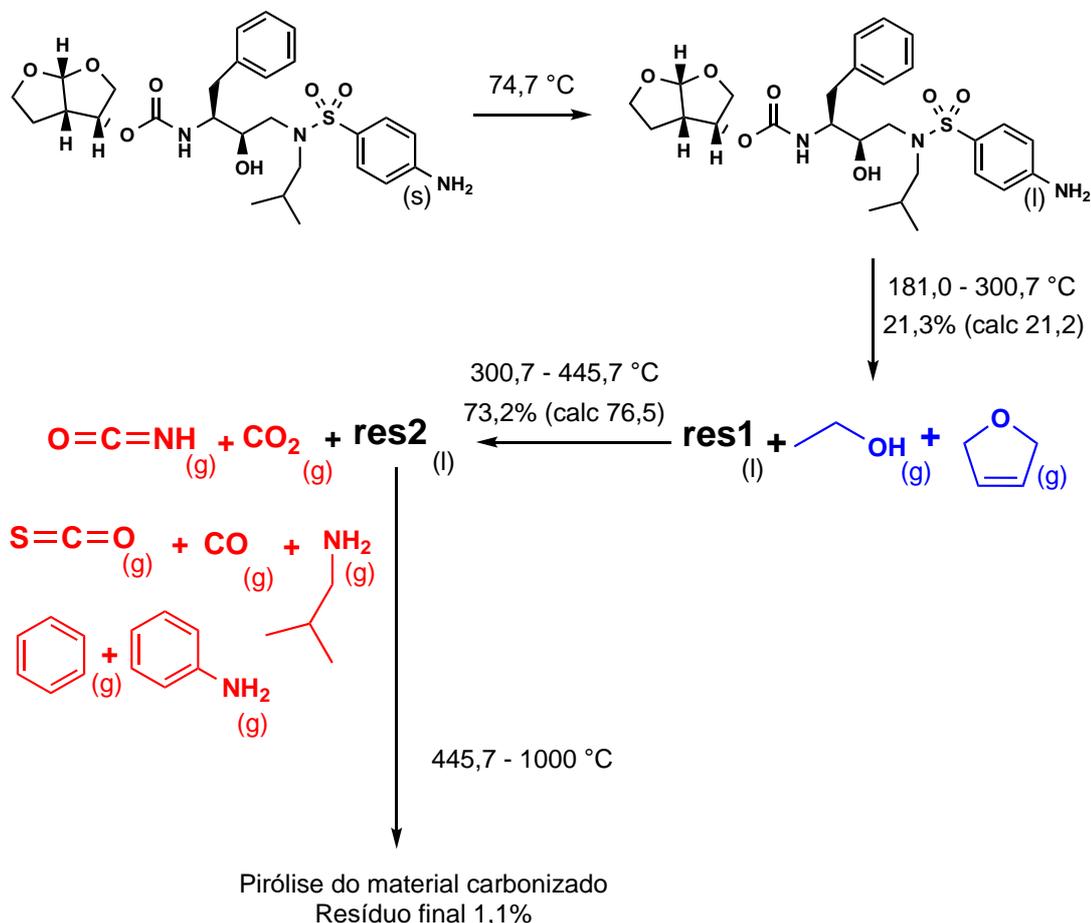


Figura 31. Esquema proposto para o comportamento térmico do darunavir em nitrogênio. res1 -primeiro intermediário desconhecido de decomposição; res2 – segundo intermediário desconhecido da decomposição do res1.

CONCLUSÃO

Foram empregadas técnicas analíticas para investigar o comportamento termo-analítico do DRV. Há uma perda de massa antes da fusão que está relacionada à evaporação de solventes de síntese do fármaco. Após a fusão, a decomposição da substância ocorreu em três etapas em atmosfera inerte, nitrogênio, e em duas etapas em atmosfera oxidativa, ar. As análises por DSC indicaram que o fármaco não se recristalizou e nem passou por transformações de fase durante o processo de resfriamento e subsequente aquecimento. Embora foram realizadas análises de termomicroscopia e difratometria de raios X para caracterizar o pico endotérmico após a fusão, ainda é necessário utilizar técnicas complementares, como espectrometria de massa, para maior entendimento dos eventos térmicos.

6. CONCLUSÃO GERAL

Foi realizado um estudo sobre o comportamento térmico dos antivirais, sulfato de indinavir, ritonavir e darunavir, usando diferentes técnicas termoanalíticas e espectroscópicas.

As curvas TGA/DTG/DTA revelaram que, após a fusão, o IDV, RTV e DRV passaram pelo processo de decomposição em 3, 2 e 3 etapas de perdas de massa, em nitrogênio, respectivamente.

Não há sinais de recristalização ou transformação de fase em nenhum dos fármacos, quando submetidos ao resfriamento, de acordo com as curvas DSC, nas condições executadas e na modalidade heat/cool/heat, ou seja, sob ciclos de aquecimento e resfriamento sucessivos.

Foi observada a liberação de dióxido de carbono e sulfeto de carbonila na fase gasosa para os três antivirais, provavelmente provenientes do sulfato no caso do indinavir e dos grupos funcionais contendo enxofre nos demais casos.

Além desses gases, o IDV se decompôs liberando também ácido isociânico, 2-indanol, 2-pentanol e amônia. No caso do RTV também foi detectado 5-metil tiazol, etanamina, formamida, benzeno e 2-isopropil-4-metil tiazol. Já para o DRV foram identificados o etanol, 2,5-dihidrofurano, ácido isociânico, monóxido de carbono, benzeno e anilina.

A partir desses resultados, foi possível propor um esquema de decomposição térmica, em nitrogênio, para os três antivirais, conforme o objetivo principal desse trabalho.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A.; PAOLO D. F.; ANGIOLELLA, L. **Microbiologia medica**. 26. ed. Milano: Edra, 2017. p. 524–653.
- ²MADIGAN, M. T.; AL, E. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 245–260.
- ³TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: ArtMed, 2012. p. 245-397.
- ⁴CANN, A. J. **Principles of molecular virology**. 5. ed. Amsterdam: Academic Press, 2016. p. 2–20.
- ⁵SKALKA, A. M. **Discovering retroviruses: beacons in the biosphere**. Cambridge: Harvard University Press, 2018. p. 72–96
- ⁶CLEVELAND CLINIC. **Viruses: what they are & how they work**. Cleveland, 2023. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24861-virus>. Acesso em: 30 jan. 2023.
- ⁷EBRAHIM, G. J. Virology: principles and applications J. Carter, V. Saunders (eds). **Journal of Tropical Pediatrics**, Oxford, v. 55, n. 1, p. 66–66, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmn001>. Acesso em: 30 jan. 2023.
- ⁸JOHNSON, N.P.A.S.; MUELLER, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 “Spanish” Influenza Pandemic. **Bulletin of the History of Medicine**, Baltimore, v. 76, n. 1, p. 105–115, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1353/bhm.2002.0022>. Acesso em: 30 jan. 2023.
- ⁹SINGHAL, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, Baltimore, v. 87, n. 4, p. 281–286, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>. Acesso em: 2 jan. 2023.
- ¹⁰SCHÄFFER, J R.; KAWAOKA, Y; BEAN, W. J.; SÜSS, J; SENNE, D; WEBSTER, R. G. Origin of the Pandemic 1957 H2 Influenza A virus and the persistence of its possible progenitors in the avian reservoir. **Virology**, San Diego, v. 194, n. 2, p. 781–788, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1319>. Acesso em: 2 jan. 2023.
- ¹¹LAVER, W. G.; WEBSTER, R. G. Studies on the origin of pandemic influenza. **Virology**, San Diego, v. 51, n. 2, p. 383–391, 1973. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(73\)90437-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(73)90437-6). Acesso em: 2 jan. 2023.

12. GAO, F.; BAILES, E.; ROBERTSON, D. L.; CHEN, Y.; RODENBURG, C. M.; MICHAEL, S. F.; CUMMINS, L. B.; ARTHUR, L. O.; PEETERS, M.; SHAW, G. M.; SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. **Nature**, Berlin, v. 397, n. 6718, p. 436–441, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/17130>. Acesso em: 2 jan. 2023.
13. EISINGER, R. W.; FAUCI, A. S. Ending the HIV/AIDS pandemic. **Emerging infectious diseases**, Atlanta, v. 24, n. 3, p. 413–416, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2403.171797>. Acesso em: 3 jan. 2023.
14. LANE, J. M. Mass vaccination and surveillance/containment in the eradication of smallpox. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Chan, p. 17–29, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1007/3-540-36583-4_2. Acesso em: 2 fev. 2023.
15. SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, São Paulo, v. 10, n. suppl 2, p. 655–669, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-59702003000500010>. Acesso em: 2 fev. 2023.
16. SOUZA, H. C.; MOTA, M. R.; ALVES, A. R.; LIMA, F. D.; CHAVES, S. N.; DANTAS, R. A. E.; ABDELMUR, S. B. M.; MOTA, A. P.; VAZ, S. Analysis of compliance to antiretroviral treatment among patients with HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 72, n. 5, p. 1295–1303, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/revben/a/JJWnF69NSTYd6z6DxdPRyft/?lang=pt#:~:text=ao%20tratamento%20antirretroviral>. Acesso em 1 fev. 2024.
17. LITTLE, S. J.; HOLTE, S.; ROUTY, J. P.; DAAR, E. S.; MARKOWITZ, M.; COLLIER, A. C.; KOUP, R. A.; MELLORS, J. W.; CONNICK, E.; CONWAY, B.; KILBY, M.; WANG, L.; WHITCOMB, J. M.; HELLMANN, N. S.; RICHMAN, D. D. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 347, n. 6, p. 385–394, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa013552>. Acesso em: 2 fev. 2023.
18. PLOSKER, G. L.; NOBLE, S. Indinavir. **Drugs**, Auckland, v. 58, n. 6, p. 1165–1203, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-199958060-00011>. Acesso em: 2 fev. 2023.
19. O'NEIL, M. J.; HECKELMAN P. E.; DOBBELAAR, P. H. **The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biological**. 15. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013.
20. LEA, A. P.; FAULDS, D. Ritonavir. **Drugs**, Auckland, v. 52, n. 4, p. 541–546, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-199652040-00007>. Acesso em: 2 fev. 2023.

21. MCKEAGE, K.; PERRY, C. M.; KEAM, S. J. Darunavir. **Drugs**, Auckland, v. 69, n. 4, p. 477–503, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-200969040-00007>. Acesso em: 20 fev. 2023.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 222, 28 de março de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 61, 29 de mar. 2018.
23. PHARMACIA BRASILEIRA. Brasília, Conselho Federal de Farmácia, nº 87, 2013. Disponível em: [https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/139/revista_web_\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/139/revista_web_(1).pdf). Acesso em: 20 fev. 2023.
24. CONECTA BRASIL. **ODS 1: o que significa o primeiro objetivo do Pacto Global da ONU**. Goiânia, 2023. Disponível em: <https://conectabrasil.org/#/blogs/details/ods-1-significado-pacto-global>. Acesso em: 23 fev. 2023.
25. LEVER, T.; HAINES, P.; ROUQUEROL, J.; CHARLESLEY, E.L.; VAN ECKEREN, P.; BURLETT, D. J. ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014). **Pure and Applied Chemistry**, Berlin, v. 86, n. 4, p. 545–553, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/pac-2012-0609>. Acesso em: 23 fev. 2023.
26. WENDLANDT, W. W. **Thermal analysis**. 3 ed. New York: John Wiley, 1986. 814 p.
27. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. **Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial**. São Paulo: Giz Editorial, 2005, 80p.
28. CIDES, L. C. S.; ARAÚJO, 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**, Dordrecht, v. 84, n. 2, p. 441–445, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-005-7131-8>. Acesso em: 25 fev. 2023.
29. ARAÚJO, A. A. S.; STORPITIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; FILHO, M. S.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 260, n. 2, p. 303–314, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(03\)00288-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(03)00288-6). Acesso em: 25 fev. 2023.
30. IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v. 26, p. 17-24, 1980.

- ³¹.BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, É. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais - DSC. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, p. 849–855, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000500023>. Acesso em: 25 abr. 2023.
- ³².THOMPSON, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochemica Acta**, Amsterdam, v. 355, n. 1-2, p. 83–87, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0040-6031\(00\)00461-5](https://doi.org/10.1016/s0040-6031(00)00461-5). Acesso em: 25 abr. 2023.
- ³³.CLAS, S.D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, Oxford, v. 2, n. 8, p. 311–320, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1461-5347\(99\)00181-9](https://doi.org/10.1016/s1461-5347(99)00181-9). Acesso em: 26 abr. 2023.
- ³⁴.LEONE, R. S.; CALMAN, T. A. D.; SCHNITZLET, E.; ELLENDERSON, L. N.; MASSON, M. L. Evolved gas analysis (coupled TG–DSC–FTIR) applied to the thermal behaviour of inulin. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, Amsterdam, v. 108, p. 323–326, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2014.04.009>. Acesso em: 27 abr. 2023.
- ³⁵.OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422011000700022>. Acesso em: 23 ago. 2023.
- ³⁶.HANCOCK, B. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 148, n. 1, p. 1–21, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(96\)04828-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(96)04828-4). Acesso em: 23 ago. 2023.
- ³⁷.SINGH, P.; PREMKUMAR, L.; MEHROTRA, R.; KANDPAL, H. C.; BAKHSI, A. K. Evaluation of thermal stability of indinavir sulphate using diffuse reflectance infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam, v. 47, n. 2, p. 248–254, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.01.001>. Acesso em: 23 ago. 2023.
- ³⁸.DO NASCIMENTO, T. G.; BASÍLIO JÚNIOR, I. D.; MACÊDO, R. O.; MOURA, E. A.; DORNELAS, C. B.; BERNARDO, V. B.; ROCHA, V. N.; NÓVAK, C. Characterization of the indinavir raw materials stability in some pharmaceutical processes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 102, n. 1, p. 269–275, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-009-0446-0>. Acesso em: 26 ago. 2023.

39. FERREIRA DA SILVA, R. M.; MORAIS DE MEDEIROS, F. P.; NASCIMENTO, T. G.; MACÊDO, R. O.; ROLIM NETO, P. J. Thermal characterization of indinavir sulfate using TG, DSC and DSC-photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 95, n. 3, p. 965–968, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-008-8912-7>. Acesso em: 28 ago. 2023.
40. ELDER, J. D. Sublimation measurements of pharmaceutical compounds by isothermal thermogravimetry. **Journal Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 49, n. 2, p. 897–905, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf01996775>. Acesso em: 23 nov. 2023.
41. MORISSETTE, S. L.; SOUKASENE, S.; LEVINSON, D.; CIMA, M. J.; ALMARSSON, Ö. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Minsk, v. 100, n. 5, p. 2180–2184, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0437744100>. Acesso em: 23 nov. 2023.
42. BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 18, n. 6, p. 859–866, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/a:1011052932607>. Acesso em: 25 nov. 2023.
43. CORRÊA, J. C. R.; PERISSINATO, A. G.; DOS REIS SERRA, C. H.; TREVISAN, M. G.; SALGADO, H. R. N. Polymorphic stability of darunavir and its formulation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 123, n. 3, p. 2185–2190, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4984-3>. Acesso em: 25 nov. 2023.
44. NICOLET-THERMOSCIENTIFC. **Nicolet EPA Vapor Phase data-base**. Omnic 8.0 software. Madison: ThermoScientific, [20--?].
45. NIST. **NIST Chemistry WebBook**. NIST Standard Reference Database Number 69. Gaithersburg, 2023.
46. FERM, R. J. The chemistry of carbonyl sulfide. **Chemical Reviews**, Washington, v. 57, n. 4, p. 621–640, 1957. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr50016a002>. Acesso em: 28 nov. 2023.
47. GINOSAR, D. M. Activity and stability of sulfuric acid decomposition catalysts for thermochemical water splitting cycles. In: AICHE ANNUAL MEETING, 2005, Cincinnati. **Proceedings** [...]. Cincinnati: AIChE, 2005.
48. PANDYA R.; MEHTA, T.; GOHEL, M. C. Amalgamation of solid dispersion and adsorption technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 699–709, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-014-3994-x>. Acesso em: 29 nov. 2023.

- ⁴⁹.BHALEKAR, M.; UPADHAYA, P.; MADGULKAR, A. Formulation and characterization of solid lipid nanoparticles for an anti-retroviral drug darunavir. **Applied Nanoscience**, Heidelberg, v. 7, n. 1-2, p. 47–57, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13204-017-0547-1>. Acesso em: 29 nov. 2023.

APÊNDICE A
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O MESTRADO
Artigos publicados em periódicos:

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (2022) 147:13413–13423
<https://doi.org/10.1007/s10973-022-11596-x>



Investigating the thermal behavior of doxycycline and meclocycline

Jonatha de Freitas¹ · Ana P. G. Ferreira¹ · Éder T. G. Cavalheiro¹

Received: 14 April 2022 / Accepted: 20 August 2022 / Published online: 16 October 2022
 © Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2022

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry
<https://doi.org/10.1007/s10973-023-12308-9>



Thermal analysis of tetracyclines: a review

Jonatha de Freitas¹ · Ana Paula Garcia Ferreira¹ · Éder Tadeu Gomes Cavalheiro¹

Received: 17 January 2023 / Accepted: 4 June 2023
 © Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2023

Thermochemica Acta 731 (2024) 179636



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Thermochemica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tca



Investigating the thermal behavior of acyclovir

Luciano C.R. Rais, Jonatha de Freitas, Ana P.G. Ferreira, Éder T.G. Cavalheiro^{*}

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Avenida Trabalhador, São-carlense, 400, 13566-590, São Carlos, SP, Brazil



APÊNDICE B

Participação, apresentação e prêmios de trabalhos em congressos

2022

- Luciano C. R. Rais, Jonatha de Freitas, Ana P. G. Ferreira & Éder T. G. Cavaleiro. Investigating the Thermal Behavior of Acyclovir. *13th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC 13)*, Palermo - Itália.
- Jonatha de Freitas, Luciano C. R. Rais, Ana P. G. Ferreira & Éder T. G. Cavaleiro. Thermoanalytical Study of Meclocycline Sulfosalicylate. *13th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC 13)*, Palermo - Itália.
- Jonatha de Freitas, Luciano C. R. Rais, Ana P. G. Ferreira & Éder T. G. Cavaleiro Prêmio de melhor pôster no *13th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC 13)*, Palermo - Itália. Link de divulgação do prêmio: <http://www.saocarlos.usp.br/estudo-avalia-comportamento-termico-de-antibiotico-usado-para-tratar-infeccoes-bacterianas/>.

2023

- Jonatha de Freitas, Ana P. G. Ferreira & Éder T. G. Cavaleiro. Investigation of the Thermal Degradation of Indinavir Sulfate. *30th Peruvian Congress of Chemistry 30th SILAE*, Lima - Peru.

Atividades complementares

- Qualificação de mestrado; 05/2023.
- Workshop Horiba Scientific - Análise Espectroscópica Raman NanoRaman de Polímero e Outros Materiais; 05/2023.
- II Workshop de Cristalografia de São Carlos; 10/2023.

APÊNDICE C

[Vídeo Microscopia Hot Stage Sulfato de Indinavir](#)



[Vídeo Microscopia Hot Stage Darunavir](#)

