

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DIRETORIA DE GRADUAÇÃO E EDUCAÇÃO PROFISSIONAL
COORDENAÇÃO DO CURSO DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

SABRYNA ISABELLY GIORDANI DA COSTA

**DEGRADAÇÃO DA AZITROMICINA ATRAVÉS DE PROCESSOS OXIDATIVOS
AVANÇADOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TOLEDO
2015

SABRYNA ISABELLY GIORDANI DA COSTA

**DEGRADAÇÃO DA AZITROMICINA ATRAVÉS DE PROCESSOS OXIDATIVOS
AVANÇADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC II, do Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos da Coordenação de Processos Químicos – COPEQ – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Processos Químicos.

Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª. Viviane da Silva Lobo

TOLEDO, Novembro de 2015

**TERMO DE APROVAÇÃO
DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

SABRYNA ISABELLY GIORDANI DA ROSA

**DEGRADAÇÃO DA AZITROMICINA ATRAVÉS DE PROCESSOS OXIDATIVOS
AVANÇADOS**

Trabalho apresentado como forma de avaliação para o Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Tecnologia em Processos Químicos da UTFPR, *Campus* Toledo, e aprovado pela banca examinadora abaixo.

Prof^aDr^aViviane da Silva Lobo
UTFPR - Toledo

Prof^a Dr^a. InaraStaubProchnau
PUC- Toledo

Prof^o Dr. Mauricio Ferreira da Rosa
UNIOESTE - Toledo

Toledo, Novembro de 2015

*A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à essa Universidade, ao seu corpo docente, à direção e à administração, que através desse conjunto, me proporcionaram um horizonte superior e conhecimento.

Imensamente à minha Avó Maria Soares Giordani, podendo, por mim, ser chamada de mãe, pelo amor, incentivo, apoio, conselhos e compreensão nos períodos de ausência.

Ao meu Avô Airto José Giordani, “in memoriam”, em que suas últimas palavras para mim foram: “Eu te amo e Estude”. Ao meu Pai Enoque da Costa, por todo apoio durante esse período. E à minha Mãe, Marta Ana Giordani, pelo carinho.

Ao meu namorado Jhonatan Richart, por todo esse tempo compartilhando alegrias e tristezas, compreensão, apoio e tenho certeza que muita paciência.

Aos meus Primos e Tios, em especial à Thais Giordani pelo incentivo e aprendizado. Aos demais por todo apoio, e por fazerem parte da minha família. E também à Nadir Barbosa Alves pelo carinho e incentivo.

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^a Viviane da Silva Lobo, pela orientação, confiança, e estímulo no desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores responsáveis por parte do meu aprendizado e aos que me ajudaram durante o trabalho, em especial ao Prof^ºDr^º Ricardo Schneider e Prof^ºDr^º Maurício Rosa.

Aos amigos, Anderson Ramos, Joel Marcos Cechin, Paula Frohlich, Rafael Carminati, Ana Linus, Jessica Portugal, Eduardo Griebeler, André Felipe, Munice Eninger e aos demais pelo apoio e por toda a amizade durante o período da Graduação, espero que esse laço permaneça.

Em especial, agradeço às amigas Letícia Bastian e Maiara Käfer, por não medirem esforços para me ajudar, e pelas madrugadas no laboratório.

Aos técnicos de Laboratório, Daniele Camargo, Rafael Davis e Caroline Aguiar, pela ajuda sempre que precisei, e pela amizade.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho, meu muito obrigada.

RESUMO

COSTA, Sabryna I. G. **Degradação da azitromicina através de Processos Oxidativos Avançados**. 2015. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso, curso superior de Tecnologia em Processos Químicos – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Toledo, 2015

A Azitromicina é um antibiótico potente e de uso habitual pelas pessoas no tratamento de doenças infecciosas. Muitas vezes, ocorre o descarte de comprimidos que não foram utilizados diretamente ao meio ambiente, além disso, há o aumento da contaminação, por esse fármaco, através de esgotos domésticos. Assim objetivou-se buscar uma técnica para degradar o princípio ativo do fármaco utilizando de Processos Oxidativos Avançados, dentre eles, os métodos fotolítico e Fenton. Todos utilizam formas de gerar radicais hidroxilas que interagem com o fármaco e catalisam reações. A metodologia de Fenton baseou-se na combinação de peróxido de hidrogênio e sulfato ferroso, em quantidades de 0,1 mL em concentrações de 0,01 a 0,001 molL⁻¹ para o FeSO₄ e 0,003 molL⁻¹ para H₂O₂. O método fotolítico utilizou-se lâmpada de vapor de mercúrio (sem bulbo de vidro) para geração desses radicais oxidantes. Utilizou-se da técnica de espectroscopia UV-Vis para acompanhamento das análises. No método fotolítico apresentou eficiência de 95,98% de degradação para pH 7,0, em 780 minutos, e 89,34%, em 20 minutos, para pH 4,0. Já, em pH 10,0 ocorreu o aumento da absorvância logo na adição da base, o que pode ter acontecido é formação de produtos de degradação, que absorve no mesmo comprimento de onda. Isso também ocorre na técnica de Fenton, o que impossibilitou o cálculo da eficiência. A determinação da cinética se mostrou como o esperado para as reações de fotólise que normalmente são de ordem zero.

Palavras-chaves: Azitromicina. POA. Fotodegradação.

ABSTRACT

COSTA, Sabryna I. G. **Deterioration of azithromycin through Oxidative Advanced Processes.** 54 l. Course Conclusion Study - Course of Technology in Chemical Processes, Federal Technological University of Paraná - UTFPR. Toledo. 2015.

Azithromycin is a potent antibiotic and regularly used by people and in the treatment of infectious diseases. Often occurs the discharge of tablets that were not used directly to the environment, moreover, there is increased contamination by this drug, through domestic sewage. So objective was to seek a technique to degrade the active ingredient of the drug using Advanced Oxidation Processes, among them, the photolytic and Fenton methods. All forms used to generate hydroxyl radicals which interact with the drug and catalyze reactions. Fenton methodology is based on the combination of hydrogen peroxide and ferrous sulfate, in quantities of 0.1 ml in the concentrations of 0.01 mol 0.001 L^{-1} for FeSO_4 and 0.003 mol l^{-1} to H_2O_2 . The photolytic method uses a mercury-vapor lamp (no glass bulb) for generating these oxygen radicals. We used the UV-Vis spectroscopy to monitor the analysis. The method presented photolytic efficiency 95.98% degradation at pH 7.0 in 780 minutes and 89.34% within 20 minutes to pH 4.0. Already in pH 10.0 absorbance was increased immediately on addition of the base, which may have occurred is the formation of degradation products which absorb the same wavelength, as well as the Fenton technique in which also the increase in absorbance occurred, making it impossible to calculate efficiency. The determination of the kinetics showed as expected for photolysis reactions are typically zero order..

Keywords: Azithromycin. AOP. Photobleaching.

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AZ	Azitromicina;
CCD	Cromatografia em Camada Delgada;
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência;
POA	Processos Oxidativos Avançados;
ETE's	Estações de tratamento de efluentes;
UV	Ultravioleta;
UV-Vis	Ultravioleta visível;
IV-TF	Infravermelho com transformada de Fourier;
nm	Nanômetro;
mL	Mililitro;
L	Litro;
Kg	Quilogramas;
Ca	Concentração da amostra;
Cf	Concentração do fármaco;
C _i	Concentração inicial;
C ₀	Concentração final;
ppm	Partes por milhão;
•HO	Radical hidroxila;
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio;
TiO ₂	Dióxido de titânio;
ZnO	Óxido de zinco;
Fe ₂ O ₃	Óxido férrico;
FeSO ₄	Sulfato ferroso;
NaOH	Hidróxido de sódio;
HCl	Ácido clorídrico;
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da azitromicina ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$)	16
Figura 2. Sistema de degradação fotolítica	24
Figura 3. Espectro IV-TF do princípio ativo da AZ e do padrão de referência.	27
Figura 4. Espectro IR da Azitromicina Diidratada.....	28
Figura 5. Espectro de absorção da AZ.	29
Figura 6 Curva de Calibração da AZ.	30
Figura 7. Espectro da degradação fotolítica em pH 4,0	31
Figura 8. Espectro de degradação fotolítica em pH 7,0	33
Figura 9. Espectro de degradação em pH 10,0	34
Figura 10. :(A) Macrolactona (B) Açúcar (C) Amino-açúcar	35
Figura 11. Hidrólise do éster	35
Figura 12. Estruturas químicas propostas dos produtos de degradação da AZ.	36
Figura 13. Espectros de degradação da AZ pelo método Fenton.....	38
Figura 14. Gráficos das ordens para determinação da cinética de reação: Método Fotolítico pH 7,0.....	42
Figura 15. Gráficos das ordens para determinação da cinética de reação: Método Fotolítico pH 4,0.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos Processos Oxidativos Avançados	19
Tabela 2. Volume de reagentes adicionados na degradação da AZ pelo método Fenton	37
Tabela 3. Eficiência e concentrações das soluções nos testes Fotolítico.....	40

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1.1	Objetivo Geral	12
1.1.2	Objetivos específicos	12
1.2	JUSTIFICATIVA	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	FÁRMACOS	14
2.1.1	Antibióticos	15
2.1.1.1	Azitromicina	15
2.1.2	Estabilidade dos fármacos	17
2.2	PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS (POA) E FÁRMACOS	18
2.2.1	Método Fotolítico	19
2.2.2	Método do reagente Fenton	20
2.3	CINÉTICA DA REAÇÃO	21
3	MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1	OBTENÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	22
3.2	COMPARAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO COM PADRÃO DE REFERÊNCIA DA AZITROMICINA	22
3.3	MÉTODOS DE DEGRADAÇÃO	23
3.3.1	Preparo das soluções	23
3.3.2	Teste degradativo por método Fotolítico	23
3.3.3	Teste degradativo por método Fenton	24
3.3.4	Eficiência da degradação	25
3.4	CINÉTICA DA REAÇÃO	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1	CARACTERIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO COM O PADRÃO ATRAVÉS DE IV-TF	27
4.2	CURVA DE CALIBRAÇÃO	29
4.3	DEGRADAÇÃO FOTOLÍTICA	30
4.3.1	Degradação Fotolítica pH 4,0	31
4.3.2	Degradação Fotolítica pH 7,0	32
4.3.3	Degradação Fotolítica pH 10,0	34
4.4	DEGRADAÇÃO DA AZITROMICINA PELO MÉTODO FENTON	37

4.5	EFICIÊNCIA DA DEGRADAÇÃO E CÁLCULO DA CONCENTRAÇÃO ...	39
4.6	CINÉTICA DA REAÇÃO	41
5	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), fármaco é a substância principal da formulação do medicamento, responsável pelo efeito terapêutico; composto químico obtido por extração, purificação, síntese ou semi-síntese (BRASIL, 2015)

Esses compostos, quando consumidos, são parcialmente metabolizados e excretados na urina ou fezes e,consequentemente, vão para as estações de tratamento de esgoto, logo, participam do tratamento de efluente juntamente com composto orgânicos e inorgânicos (TAMBOSI, 2008). Porém, estudos têm mostrado que resíduos de fármacos são identificados em efluentes tratados e em águas superficiais (BILA; DEZOTTI, 2003).

O crescimento da contaminação de águas superficiais e subterrâneas, por esses compostos químicos, gera uma preocupação em como identificá-los e removê-los, uma vez que trazem riscos à saúde humana e ao ambiente aquático, sendo esses não totalmente conhecidos (MELO *et al.*, 2009).

A azitromicina (AZ), que é um antibiótico potente utilizado pelas pessoas no tratamento de infecções, será tratado nesse trabalho e representa um importante fármaco para a classe dos antibióticos. Sua produção chega a 10.000 toneladas por ano. (FEBRAFARMA, 2011).

Se tratando de um medicamento de fácil acesso à população, ocorre o descarte de comprimidos que não foram utilizados diretamente ao meio ambiente, além disso, há o aumento da contaminação, por esse fármaco, através de esgotos domésticos (MELO *et al.*, 2009).

A degradação de fármacos por Processos Oxidativos Avançados (POA) tem sido bastante utilizada para promover a remoção do mesmo do meio ambiente, pois tem alto potencial de oxidação de compostos farmacêuticos, tanto em águas como em efluentes aquosos. Nos POA, a oxidação ocorre quando um agente oxida os contaminantes ou promove a geração de radicais hidroxilas, espécies altamente reativas e pouco seletivas (BAPTISTUCCI, 2012).

No intuito de obter uma máxima degradação do fármaco (AZ), este trabalho abordou métodos oxidativos avançados, como o método do reagente Fenton e o fotolítico, buscando obter informações como tempo de degradação, condições para otimizá-lo, assim como a quantidade de reagente necessário.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar o método oxidativo avançado mais adequado para degradar a Azitromicina.

1.1.2 Objetivos específicos

- Avaliar a degradação da Azitromicina pelo método Fenton;
- Avaliar a degradação da Azitromicina pelo método Fotolítico;
- Estimar a ordem da cinética de reação para cada método;
- Fazer uma comparação entre métodos para verificar a eficiência.

1.2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a grande contaminação encontrada em ambientes aquáticos, como tratamento de águas residuais de efluentes, águas superficiais e também potáveis, busca-se métodos alternativos para eliminar ou reduzir compostos farmacêuticos desses sistemas (TONG *et al.*, 2011).

Os antibióticos têm sido bastante usados na medicina humana e na veterinária. Quando administrados são parcialmente metabolizados pelo organismo e parcialmente excretados pelas fezes e urina, contaminando as ETE's, que são descartadas em ambientes aquáticos podendo causar efeitos adversos à saúde humana e de outros organismos aquáticos (BILA; DEZOTTI, 2003).

A remoção de resíduos de fármacos do meio ambiente, inclusive os antibióticos, já vem sendo estudada por pesquisadores. Tambosi (2008) utilizou de POA (radiação UV, Foto-Fenton, Fenton, Ozonização) para avaliar a degradação de diversos fármacos, entre eles o antibiótico sulfametoxazol, que é muito comum no tratamento de infecções no sistema respiratório, urinário, gastrointestinal e pele.

A partir disso, baseando-se na literatura já existente, que obtiveram resultados satisfatórios utilizando os POA, buscou-se um método rápido, eficiente e barato para a degradação do princípio ativo azitromicina, visando reduzir a contaminação de ambientes aquáticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FÁRMACOS

Segundo Rang&Dale (2011), um fármaco é uma substância química de estrutura conhecida e que não funciona como ingrediente essencial, que quando é administrado por um organismo vivo, produz efeito biológico que pode ser tanto maléfico quanto benéfico ao mesmo. Podem ser substâncias sintéticas, naturais de plantas ou produtos da engenharia genética. Os princípios ativos podem ser extraídos de um fármaco, na qual é a matéria prima mineral, vegetal ou animal, sendo que os agentes terapêuticos e origem sintética não são fármacos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

Segundo a Resolução Nº 59, de 17 de dezembro de 2010 da ANVISA, componente ativo ou princípio ativo é aquele que está presente na formulação para conferir eficácia ao produto, segundo sua finalidade, obtido por um processo de fabricação (químico, físico ou biológico), contendo porcentagem definida de pureza (BRASIL, 2014).

A maioria das substâncias químicas utilizadas como fármacos é uma base orgânica fraca ou um ácido orgânico fraco, não ionizado e lipossolúvel. Há uma estimativa de que no mercado mundial, cerca de 75% dos fármacos disponíveis são bases fracas, e aproximadamente 20% são ácidos fracos ou ésteres e apenas cerca de 5% são compostos não iônicos. Muitas vezes são utilizados na forma de sais hidrossolúveis quando por via injetável, para melhorar a estabilidade e as características organolépticas ou aumentar a potência e prolongar o efeito terapêutico ou ainda reduzir a toxicidade (LARINI, 2008).

Os fármacos, assim como outras substâncias químicas, são armazenados no corpo ou removidos por eles após um período de tempo. Em geral, os fármacos são metabolizados no fígado através da ação de enzimas microsômicas. Porém, muitas vezes fármacos pouco solúveis ou contidos em formas farmacêuticas mal formuladas podem ser absorvidos de forma incompleta, passarem inalterados pelo trato gastrointestinal e serem eliminados com as fezes (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007; KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 2008).

2.1.1 Antibióticos

Na década de 1940, Walsman definiu antibiótico como substância produzida por microrganismos e que tem a capacidade de inibir o crescimento e até de destruir outros microrganismos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER; 2008).

Portanto, antibióticos são substâncias químicas específicas, derivadas de organismos vivos ou produzidas por eles, bem como seus análogos estruturais obtidas por síntese, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos e bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causa a morte de bactérias, e como bacteriostático, quando inibem o crescimento microbiano (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; KOROLKOVAS; BURCKHALTER; 2008).

Os antibióticos de origem natural ou semi-sintéticos são principalmente para uso medicinal e são classificados em β -lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídeos cíclicos, entre outros. Já os de origem sintética são classificados como sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinas (BAPTISTUCCI, 2012).

A preocupação com os antibióticos deve-se principalmente pela alteração na constituição genética dos microrganismos com efeitos diretos e indiretos por contato em baixa concentração, permitindo o aparecimento de bactérias multirresistentes. Como os antibióticos, assim como todos os fármacos, não são totalmente metabolizados pelo organismo e também são excretados, juntamente com esses resíduos estão as referidas bactérias multirresistentes, que muitas vezes não são totalmente eliminadas nos tratamentos de efluentes e acompanham o efluente final que é descartado em ambientes aquáticos (BAPTISTUCCI, 2012).

2.1.1.1 Azitromicina

A azitromicina (AZ) (Figura 1) é um antibiótico da classe dos azalídeos, uma subclasse dos macrolídeos (MORENO; SILVA; SALGADO, 2009). Derivada da eritromicina diferencia-se desta por apresentar um anel macrocíclico de 15 membros em sua estrutura. Essa modificação confere a AZ uma maior estabilidade em meio ácido, maior disponibilidade por via oral e maior duração de efeito, como também aumento no espectro de ação como

composto antimicrobiano (CARVALHO; CARVALHO; SILVA, 1998; RANG¹& DALE, 2003 *apud* MIRANDA, 2013).

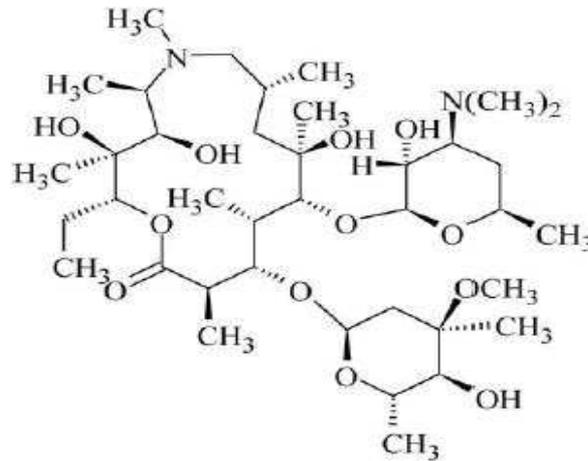


Figura 1. Estrutura química da azitromicina (C₃₈H₇₂N₂O₁₂)
Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2010).

Os macrolídeos são um grupo de antibióticos quimicamente constituídos por um anel macrocíclico de lactona, ao qual ligam-se um ou mais açúcares. Pertencem a este grupo azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, entre outros. O espectro de ação é semelhante, diferindo apenas na ação frente a microrganismos. Essas substâncias atuam inibindo a síntese de proteínas e a multiplicação microbiana, fazendo com que proteínas vitais deixem de ser sintetizadas e conseqüentemente levando a morte celular do patógeno (LUISI *et al.*, 2012).

A AZ apresenta características físicas de um pó cristalino de cor branca, muito pouco solúvel em água, mais solúvel em soluções ácidas e substâncias como clorofórmio, metanol e etanol (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Contudo, alguns fatores são considerados determinantes para a alteração da estabilidade do AZ em forma de solução aquosa, tais fatores como, ph, temperatura, presença de luz e o ambiente que podem levar a possível oxidação do fármaco (MORENO; SILVA; SALGADO, 2009).

Tratando-se de um antibiótico importante no tratamento de infecções, ao fim de um tratamento ou após o vencimento pode ocorrer o descarte dos comprimidos que não foram utilizados, como resíduo de medicamentos, diretamente no meio ambiente por meio do

¹RANG, H. P; DALE M. M; RITTER J. M; MOORE P. K. **Farmacologia**. 5ª Ed., Editora Elsevier, Rio de Janeiro, p.721, 2003.

lançamento direto na rede de esgotos domésticos tratados ou em cursos de água, causando problemas ao meio ambiente a contribuição no potencial ecotoxicológico (MELO *et al.*,2009).

2.1.2 Estabilidade dos fármacos

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica se mantém dentro dos limites especificados e durante o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características de quando possuía na época de sua fabricação. Essa estabilidade depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas (ROLIM NETO *et al.*,2009).

Há cinco tipos de estabilidade: química, na qual o fármaco deve manter sua integridade química e sua potência; física, incluindo aparência, patabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade; microbiológica, na qual condiz a esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes; terapêutica, no qual sua eficácia deve permanecer inalterada e a estabilidade toxicológica (LEITE, 2005).

Segundo a Anvisa (BRASIL, 2005), pelo documento RE nº1/2005, o estudo da estabilidade é descrito como sua aplicabilidade para determinação do prazo de validade do produto farmacêutico e também a quantificação dos produtos de degradação e o método analítico correspondente.

Há três tipos de estudos da estabilidade (CARVALHO *et al.*, 2014):

- Estabilidade acelerada, que se trata do estudo em que se acelera a degradação química ou mudanças físicas de um produto em condições forçadas de armazenamento;
- Estabilidade de longa duração, projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas;
- Estabilidade de prateleira, para verificar manutenção das características físicas, químicas e microbiológicas previstas, realizado após a comercialização do produto.

O estudo da estabilidade de fármacos é muito importante para o presente trabalho, pois ele propõe um monitoramento através de diferentes tipos de degradação, na qual os

produtos gerados podem levar a perda da atividade terapêutica ou toxicidade (ROLIM NETO *et al* 2009).

A estabilidade dos fármacos está relacionada a vários tipos de fatores - os extrínsecos, como temperatura, luz, umidade, e gases atmosféricos; e os intrínsecos, que podem ser a hidrólise, a oxidação, fotólise. Outros fatores que também influenciam diretamente na estabilidade são: os inerentes a formulação como poliformismo, incompatibilidade, pH, tamanho da partícula e vaporização; fatores relacionados ao processo de fabricação e transporte (LEITE, 2005).

Conhecendo esses fatores, que podem causar a instabilidade do fármaco, pode-se acelerar o processo de degradação química e física do mesmo, aplicando métodos de degradação como: oxidação, fotólise e hidrólise (ROLIM NETO *et al.*, 2009).

Na hidrólise, a água é considerada o principal catalisador na reação de degradação. Nesse método leva-se em consideração o pH do meio, pois íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo.

A degradação oxidativa é uma das principais causas de instabilidade de fármacos, na qual envolve a remoção de um átomo eletronegativo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical. Na fotólise, a reação é iniciada após a absorção de radiação eletromagnética. A maioria dos princípios ativos apresenta máximos de absorção na região ultravioleta do espectro eletromagnético. Essa radiação é muito energética e propicia a clivagem de muitas ligações químicas ocorrendo a degradação da molécula (ROLIM NETO *et al.*, 2009).

2.2 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS (POA) E FÁRMACOS

Os POA têm sido muito estudados como alternativa promissora para o tratamento de efluentes, contendo poluentes orgânicos não biodegradáveis, uma vez que os radicais hidroxila gerados são altamente reativos e poucos seletivos, podendo atuar na oxidação química de uma vasta gama de substâncias. São capazes de mineralizar contaminantes a dióxido de carbono e água ou oxidá-los a compostos biodegradáveis e não tóxicos (MELO *et al.*, 2009; BAPTISTUCCI, 2012).

Os POA podem ser classificados em sistemas homogêneos ou heterogêneos, sendo que este último utiliza catalisadores sólidos e possui mais de uma fase no meio reacional (Tabela 1)(BAPTISTUCCI, 2012; BUTH, 2009).

Tabela 1. Classificação dos Processos Oxidativos Avançados

COM OU SEM RADIAÇÃO	TIPO DE SISTEMAS
COM RADIAÇÃO	Sistemas homogêneos
	H ₂ O /UV
	Feixe de elétrons
	Ultrassom
	H ₂ O /US
SEM RADIAÇÃO	Sistemas heterogêneos
	TiO ₂ /UV
	TiO ₂ /H ₂ O ₂ /UV
SEM RADIAÇÃO	Sistemas Homogêneos
	H ₂ O /Fe ²⁺ (Fenton)
	O ₃ / H ₂ O
	O ₃ /HO [•]
	Sistemas heterogêneos
	Eléto-Fenton

Fonte: BAPTISTUCCI, 2012.

Buth (2009), em sua pesquisa, utilizou os POA para degradação da tetraciclina, um antibiótico de uso comum. A porcentagem da degradação do fármaco foi de 29,9 % (utilizando 3% de H₂O₂), 60,6% (H₂O₂/UV), e o mais eficiente com 68,6% de degradação se demonstrou a fotocatalise conjunta com peróxido de hidrogênio.

2.2.1 Método Fotolítico

O método fotolítico também denominado como fotólise, se baseia na radiação ultravioleta para que aconteça a degradação. O método de fotólise pode ser dividido em dois tipos (PUC, 2015)

- Fotólise homogênea: Soluções homogêneas contendo H₂O₂, O₃ ou uma combinação dos dois são submetidos à luz ultravioleta. A fotólise pode promover reações de oxidação/redução se a energia eletromagnética fornecida for equivalente à energia necessária para promover os elétrons do estado fundamental para o estado excitado. As reações fotolíticas podem ser induzidas diretamente se os compostos

absorventes forem as espécies a serem degradadas ou indiretamente se os compostos absorventes estiverem disponíveis para transferir a energia de um fóton para as espécies a serem remediadas

- Fotólise heterogênea: partículas coloidais de semicondutor, como o TiO_2 , absorvem a luz ultravioleta gerando o radical $\bullet\text{OH}$ na interface partícula/solução. Neste caso, a fotoexcitação é transferida para comprimentos de onda maiores (com menor energia) pelo uso do semicondutor como fotoreceptor.

Entretanto, Tong *et al* (2011) utilizaram reações fotolíticas induzidas pela luz solar para degradação do antibiótico AZ; essa luz solar foi simulada por uma lâmpada Xenon, utilizando como filtros de vidro, janelas adequadas para restringir transmissão de luz abaixo de 290 nm. Como resultado aAZ reduziu de forma constante cerca de 70% da sua concentração em 9 dias.

2.2.2 Método do reagente Fenton

O método do reagente Fenton é um dos POA promissores, que consiste na reação entre Fe^{2+} e H_2O_2 . Os radicais hidroxilas são gerados pela decomposição do H_2O_2 na presença de íons Fe^{2+} em meio ácido (Equação 1) (MELO *et al.*, 2009).



O radical $\bullet\text{OH}$ pode atuar como um eletrófilo ou como um nucleófilo, atacando moléculas orgânicas pela abstração do hidrogênio ou acoplando-se em duas ligações e anéis aromáticos (hidroxilação), inclusive em posições substituídas causando reações como desmetoxilação, desalogenação, desalquilação, desnitração, desaminação, descarboxilação (AGUIAR *et al.*, 2007).

A utilização desse método é amplamente reportada na literatura no tratamento de efluentes na indústria de papel e celulose e indústria de couros, porém há pouquíssimos trabalhos referente ao tratamento de efluentes de estações de esgotos, visando à remoção da AZ (TAMBOSI, 2008).

2.3 CINÉTICA DA REAÇÃO

O estudo da estabilidade de um fármaco baseia-se na cinética de reação, isto é, no estudo da velocidade de degradação e do modo como essa velocidade é influenciada pela concentração dos reagentes, excipientes e outras substâncias químicas que possam estar presentes e por fatores como pressão, luz, umidade e temperatura. A expressão da velocidade da reação é uma descrição da concentração do fármaco com relação ao tempo (LEITE, 2005).

Para eficiência do método, as demais variáveis devem ser mantidas constantes, tais como: concentração de íons ferrosos, temperatura, quantidade de catalisador, incidência de radiação e pH. Trata-se de uma técnica que possibilita acabar com interferências que se referem às reações paralelas, assim, é possível focar uma única variável e determinar a ordem de reação (primeira, segunda ou terceira) de acordo com a plotagem de um gráfico que comporta-se de acordo com sua respectiva ordem (AMORIM; LEÃO; MOREIRA, 2009).

Estudos comprovaram que uma degradação fotolítica, sem o uso de catalisadores, satisfaz uma cinética de ordem zero, e quando se adiciona algum catalisador e passa-se para um método foto-Fenton, por exemplo, altera esse padrão o qual deve ser comprovado através dessa plotagem gráfica (SOUZA; FARIAS, 2008).

Para ter-se certeza de qual ordem de reação trata-se a degradação, faz-se necessário gerar um gráfico para cada possível ordem: Para reações de ordem zero, usa-se um gráfico da concentração da solução A (Ca) pelo tempo decorrente. Nas reações de ordem unitária se refere a plotagem do $\ln Ca$ por tempo. As reações de segunda ordem são representadas por $1/Ca$ pelo tempo da reação. Assim, o termo que apresentar maior R^2 determina-se a ordem da reação (LEVENSPIEL, 2000)

As reações de degradação em produtos farmacêuticos ocorrem com velocidade definida, em geral são de ordem zero e de primeira ordem e, mais raramente, de segunda ordem (LEITE, 2005).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO

Para realização do trabalho foi adquirido o princípio ativo Azitromicina dihidratada e seu padrão de referência, com certificado de análise da *Hebei Dongfeng Pharmaceutical Co. LTD*, em uma indústria farmacêutica do Município de Toledo.

O padrão foi armazenado em um frasco âmbar com tampa vedante, para evitar contaminação e absorção da umidade, dentro do freezer. O princípio ativo adquirido para análise foi armazenado em papel alumínio sob refrigeração.

3.2 COMPARAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO COM PADRÃO DE REFERÊNCIA DA AZITROMICINA

As análises foram realizadas no Laboratório de Instrumental da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Câmpus Toledo.

Para comprovação de que o princípio ativo utilizado nas análises se tratava da AZ, realizou-se a identificação e comparação em espectrofotômetro de Infra-Vermelho com transformada de Fourier (Marca: PerkinElmer; Modelo: Spectrum 65 FT-IR Spectromer). Para isso, foi feita a leitura da amostra sólida, tanto do princípio ativo quanto do padrão de referência da AZ, a partir de 16 varreduras numa faixa de 650 à 4000 cm^{-1} .

3.3 MÉTODOS DE DEGRADAÇÃO

3.3.1 Preparo das soluções

Primeiramente preparou-se uma solução mãe a partir do princípio ativo da AZ, a qual foi diluída em metanol P.A. (Marca Alphatec, 99,8%) resultando em uma concentração de 5 gL^{-1} . A partir dessa solução foram realizadas 5 diluições utilizando como solvente o metanol, para determinação da curva de calibração: 300 ppm, 250 ppm, 200 ppm, 150 ppm, 100 ppm. As leituras das amostras foram realizadas em espectrofotômetro de varredura UV-Vis (Marca ThermoScientific; Modelo: Genesys 10uv scanning) numa banda de absorção de 190 a 300 nm.

A curva de calibração foi utilizada como base para melhor definição da concentração para solução trabalho, comprimento de onda para realização dos testes e determinação da linearidade do método utilizado.

Para o método fotolítico, analisou-se a influência do pH na reação, pH 4,0, 7,0 e 10,0, utilizando-se uma solução de NaOH $0,48 \text{ molL}^{-1}$ e HCl $0,5 \text{ molL}^{-1}$ para correção do pH. As leituras foram feitas em pHmetro (POLICONTROL – PH250).

Para o teste degradativo do reagente Fenton, foram preparadas solução estoque de FeSO_4 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ utilizando $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Marca Alphatec) e solução de H_2O_2 $0,03 \text{ molL}^{-1}$, padronizado utilizando peróxido de hidrogênio (Marca Alphatec, 37%).

3.3.2 Teste degradativo por método Fotolítico

O método de degradação fotolítica foi realizado em foto-reator, o qual continha em sua parte superior interna uma lâmpada de vapor de mercúrio com potencia de 125 W (Marca EMPALUX), na qual foi retirado o bulbo de vidro, e instalado um sistema de circulação de ar.

Para realização da degradação utilizou-se a solução de trabalho em pH 4,0, 7,0 e 10,0. Para alteração do pH utilizaram soluções de NaOH $0,48 \text{ mol.L}^{-1}$ e HCl $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$.

A exposição à radiação e leitura em espectrofotômetro UV-Vis foram realizadas em cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm (Figura 2), que possuía uma tampa vedante, para evitar perdas por evaporação do solvente.

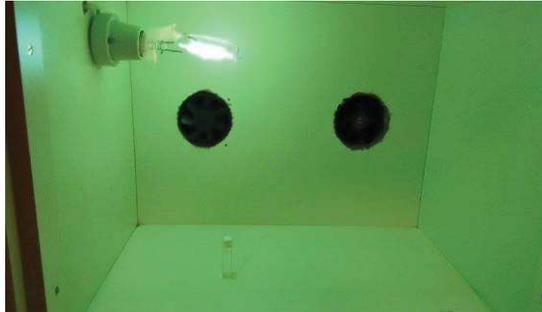


Figura 2. Sistema de degradação fotolítica

Realizou-se a leitura da absorvância antes da exposição à radiação, e após submetida à radiação, realizou-se a leitura em intervalos de tempo predefinidos para monitoramento das degradações. A temperatura foi monitorada com auxílio de um termômetro de mercúrio.

3.3.3 Teste degradativo por método Fenton

Para a degradação do antibiótico pelo método Fenton, utilizaram-se 150 mL da solução de 300 ppm e faixa de pH determinada posteriormente.

Colocou-se a solução de AZ em um béquer de 250 mL recoberto com papel alumínio e adicionou-se quantidades predefinidas dos reagentes com auxílio de uma pipeta (FeSO_4 e H_2O_2). Em seguida, colocou-se sob agitação utilizando um agitador magnético (Nova Ética – 114) e barra magnética.

Para o acompanhamento da reação utilizou-se espectrofotômetro UV-Vis em intervalos de tempo predefinidos.

3.3.4 Eficiência da degradação

Segundo Salgado *et al* (2009), a eficiência de degradação é analisada por espectrofotometria no determinado comprimento de onda que foi indicado pela curva de calibração, assim tem como parâmetros analisados a absorvância final e inicial da solução. A concentração foi calculada segundo a Equação 2.

$$\frac{C_i}{C_0} \times 100 = \frac{a_i}{a_0} \times 100 \quad (2)$$

Onde:

C_i = concentração do princípio ativo em um tempo qualquer de amostragem;

C_0 = concentração inicial de princípio ativo;

a_i = absorvância no comprimento de onda (nm) correspondente a C_i ;

a_0 = absorvância no comprimento de onda (nm) correspondente a C_0 .

A eficiência da degradação foi estimada a partir das absorvâncias medidas, conforme a Equação 3, também de acordo com Salgado *et al.* (2009):

$$\text{Eficiência da degradação (\%)} = \left(1 - \frac{a_i}{a_0}\right) \times 100 \quad (3)$$

Onde:

a_i = absorvância final das amostras em um tempo reacional qualquer;

a_0 = absorvância inicial das soluções.

3.4 CINÉTICA DA REAÇÃO

Para determinar a ordem de reação utilizou-se o método pela taxa de reação, que tem como princípio o quanto da reação se completou em determinado instante de tempo. Então, em cada instante tem-se uma concentração da solução inicial distinta, obtida pela concentração do mesmo durante os testes de degradação (LEVENSPIEL, 2000).

Plotou-se gráficos de C_f x tempo, $\ln C_f/C_0$ x tempo e $1/C_a$ x tempo, para reações de ordens zero, primeira e segunda, respectivamente. Então, em todos os gráficos, obteve-se as

equações da reta e os coeficientes de determinação (R^2), e a curva que apresentou o maior (R^2) se aplica como a ordem de reação para cada um dos processos (LEVENSPIEL, 2000). Isso foi possível pela definição do R^2 que, segundo Giacomello (2009), quanto maior for esse valor, mais explicativo é o modelo. Ou seja, estima-se qual é a possível ordem de reação.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO COM O PADRÃO ATRAVÉS DE IV-TF

Os espectros de IV obtidos através das leituras do princípio ativo da AZ e do padrão (Figura 3) mostraram que o fármaco utilizado para o trabalho corresponde ao padrão de referência com certificado de análises.

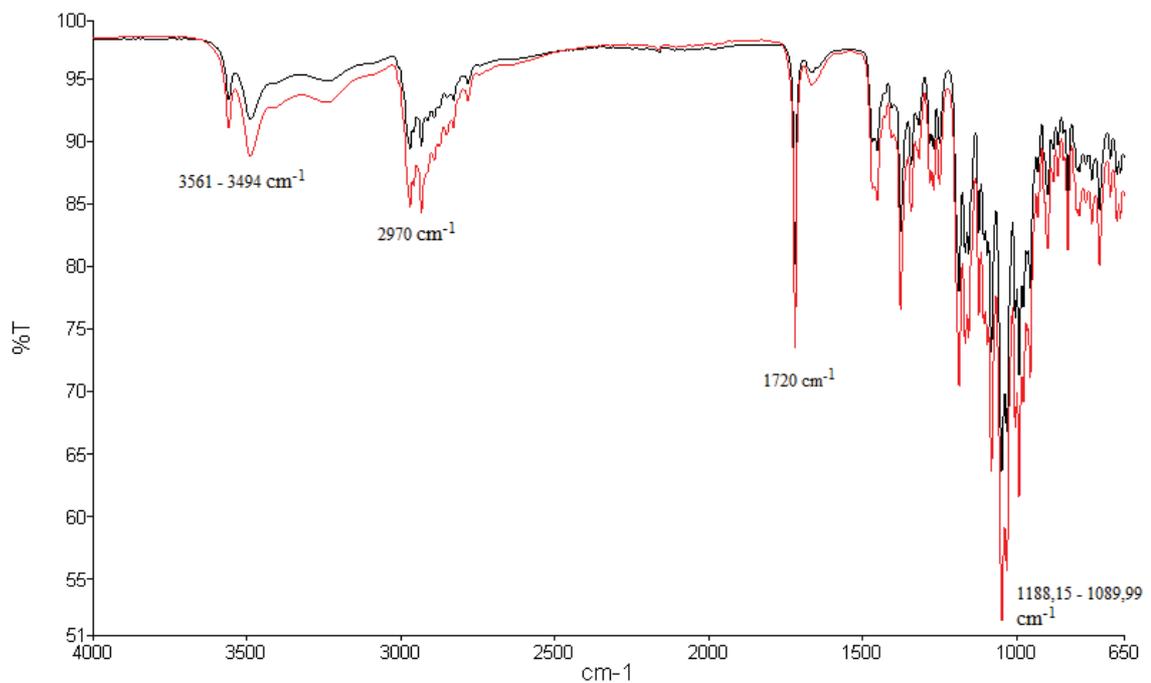


Figura 3. Espectro IV-TF do princípio ativo da AZ e do padrão de referência.

*Linha preta: referente IR do princípio ativo; Linha vermelha: referente ao IR do padrão de referência.

Observando-se o espectro, identificou-se bandas características de grupo funcionais da AZ (SILVERSTEIN, 2000).

- As bandas de 3561 e 3494 cm^{-1} podem ser atribuídas a vibrações de deformação axial dos grupos OH livre e com ligações intermoleculares;

- As bandas na região de 2970 cm^{-1} podem ser devido a vibrações de deformação axial de C-H, de grupamentos metila. Essas estruturas pertencem ao anel macrocíclico e às duas porções açucares;
- As vibrações da deformação axial de C=O podem ser observadas na banda da região de 1720 cm^{-1} ;
- As vibrações de deformação axial de C-C-O e C-O podem ser encontradas nas bandas da região de $1188,15$ e $1083,99\text{ cm}^{-1}$.

Para certificar-se de que o princípio ativo se tratava da AZ, comparou-se com o IR da AZ diidratada (Figura 4), disponível na base de dados Spectral Database for Organic Compounds SDBS.

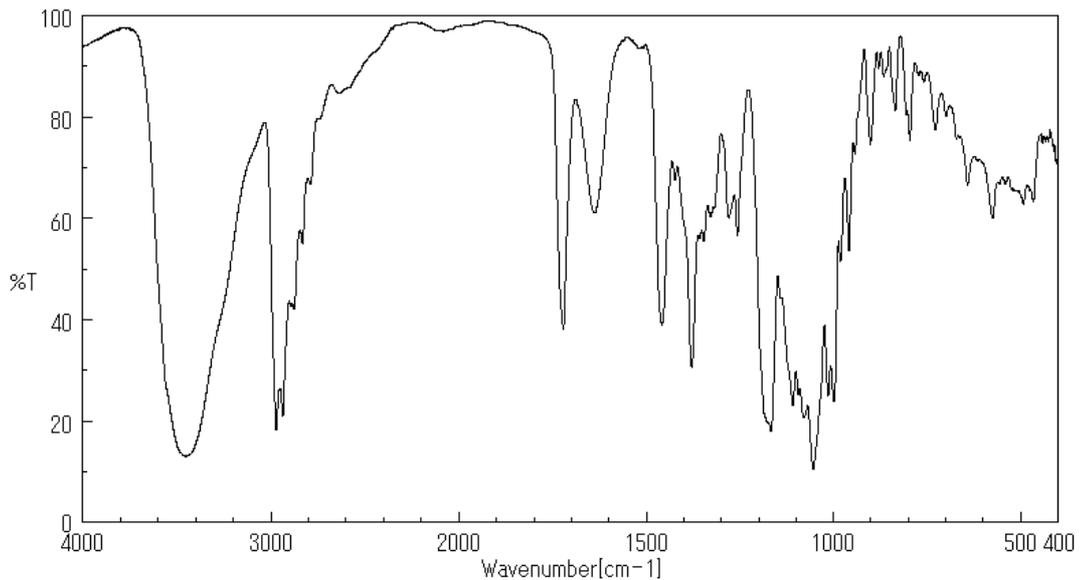


Figura 4. Espectro IR da Azitromicina Diidratada.
Fonte: SPECTRAL DATABASE FOR ORGANIC COMPOUNDS SDBS.

Comparando-se os espectros, comprova-se que ambos possuem as mesmas bandas nos mesmo comprimento de onda, porém possui diferentes valores de transmitância, isso pode ser ao fato de que para obtenção desse espectro utilizaram-se pastilhas de KBr.

4.2 CURVA DE CALIBRAÇÃO

Para a construção da curva de calibração, iniciou-se obtendo o espectro de UV-vis da AZ para identificar o pico máximo da absorvância, o qual ocorreu em 203 nm (Figura 5).

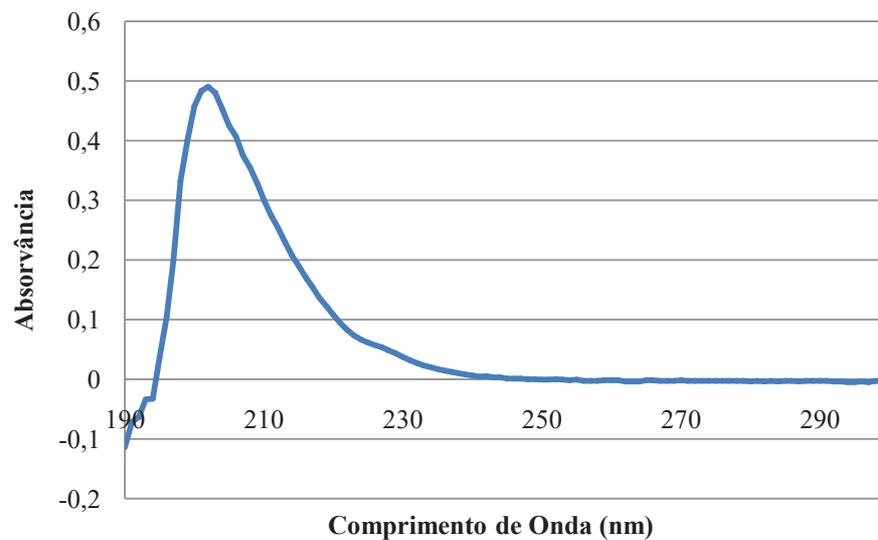


Figura 5. Espectro de absorção da AZ.

Em estudo do desenvolvimento de validação de métodos para formas farmacêuticas realizado por Ferreira (2007), a AZ diluída em acetonitrila com adição de ácido sulfúrico apresentou comprimento de onda máximo em 226 nm. Isso significa que mesmo apesar do comprimento de onda em que se determinou nesse trabalho não ser o mesmo da literatura, ele está coerente, já que as condições de outros trabalhos são diferentes.

Com base no fármaco estudado, fez-se necessário a criação de um perfil de absorvância com relação ao comprimento de onda.

Durante a determinação da melhor faixa de concentração da AZ, observou-se a necessidade de trabalhar com a faixa de 95 ppm a 300 ppm, devido aos desvios da lei de Beer-Lambert, quando em maiores ou menores concentrações dentro dessa faixa, provocava-se um deslocamento de banda.

A lei de Beer-Lambert nos mostra que a absorvância é diretamente proporcional à concentração de uma espécie absorvente c e ao caminho óptico b do meio absorvente. A

linearidade dessa lei é limitada por fatores químicos e instrumentais (SKOOG *et al.*,2008). Soluções com altas concentrações há uma maior interação entre as moléculas, provocando uma alteração no coeficiente molar. Por outro lado os elétrons da camada externa interagem eletrostaticamente de modo repulsivo, interferindo na radiação. Isso provoca, em geral, uma diminuição da intensidade emergente, que deixa de ser proporcional à concentração (GARCIA, 2009).

Com a finalidade de comprovar uma boa correlação, apresentou-se na Figura 6 a curva de calibração da AZ, com base nos valores máximos de absorvância para cada concentração.

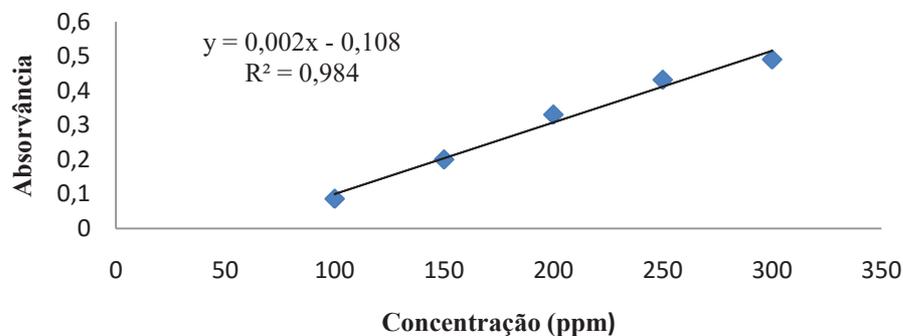


Figura 6 Curva de Calibração da AZ.

Por meio da curva de calibração determinou-se a concentração da solução de trabalho, equivalente a 300 ppm, sendo que a absorvância sempre esteve próxima de 0,5. O ajuste linear foi teve uma valor de R^2 equivalente a 0,984.

4.3 DEGRADAÇÃO FOTOLÍTICA

Para análise da degradação fotolítica, realizaram-se testes preliminares para identificar o intervalo de tempo necessário para cada método e condição diferente.

Verificou-se a necessidade de utilizar, no teste, uma cubeta com tampa vedante, para que o aumento da temperatura, devido ao aquecimento da lâmpada de mercúrio, não concentrasse a solução, mascarando os dados da análise. A temperatura foi acompanhada

através de um termômetro de mercúrio, assim se tinha valores do aumento da temperatura ao longo da análise. Através disso identificou-se que a temperatura dentro do foto-reator variou-se de 40°C a 48°C.

A influência do pH na fotodegradação também foi investigada, para isso preparou-se três soluções de 300 ppm com pH's 4, 7 e 10.

4.3.1 Degradação Fitolítica pH 4,0

Para degradação em pH 4,0, verificou-se a necessidade de um intervalo de tempo de 5 em 5 minutos para leitura da absorvância. Conforme apresentado na Figura 7 pode-se observar o processo inteiro de degradação nesse método.

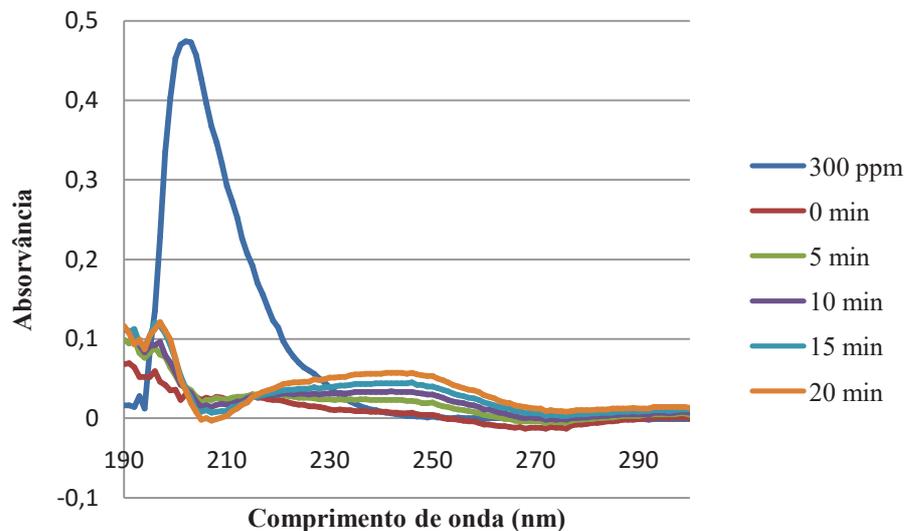


Figura 7. Espectro da degradação fotolítica em pH 4,0

Conforme o espectro da Figura 7, observou-se que a degradação em meio ácido é eficiente e rápido, conseguindo degradar totalmente a AZ em 20 minutos, nota-se também o principal responsável pela degradação quase que imediata não é a influência na luz e sim a alteração do pH.

Zhang *et al* (2009) avaliaram a degradação da AZ e concluíram que o fármaco tem instabilidade em pH abaixo de 6,3, e quanto menor o pH maior o grau de degradação (ZHANG²*et al.*,2009 *apud* VERONES, 2010).

É possível observar também que, ao decorrer da degradação, ou seja, a queda da absorvância na banda de absorção da AZ surge a absorção de uma produto de degradação na banda de 240 nm.

Devido à falta de recursos e tempo hábil, não foi possível analisar os produtos de degradação, apenas observar o possível surgimento de um novo composto através do espectro de absorção na região UV.

Em estudo da fotodegradação da AZ realizado por Tong *et al* (2011), quando os autores submeteram a degradação em presença de ácidos húmicos, apresentou uma maior taxa de fotólise do que quando submetida na presença de nitratos. Isso pode ser explicado pois ácidos húmicos podem absorver energia da radiação UV, assim ser promovido a um transiente estado excitado que venham a reagir com o oxigênio em solução para formar espécies reativa (Tong *et al*, 2011).

4.3.2 Degradação Fitolítica pH 7,0

A partir dos testes preliminares, verificou-se que a degradação fotolítica em pH 7,0 ocorria lentamente, então observou-se a necessidade de um intervalo de tempo de 30 em 30 minutos para o acompanhamento da degradação com a leitura da absorvância. Conforme a Figura 8 observa-se o processo inteiro de degradação nesse método.

²ZHANG,Y.; LIU, X.; CUI, Y.; HUANG, H.; CHI, N.; TANG, X. Aspects of degradation kinetics of azithromycin in aqueous solution. **Chromatographia**, Braunschweig, v 70, p. 67-73, jul. 2009.

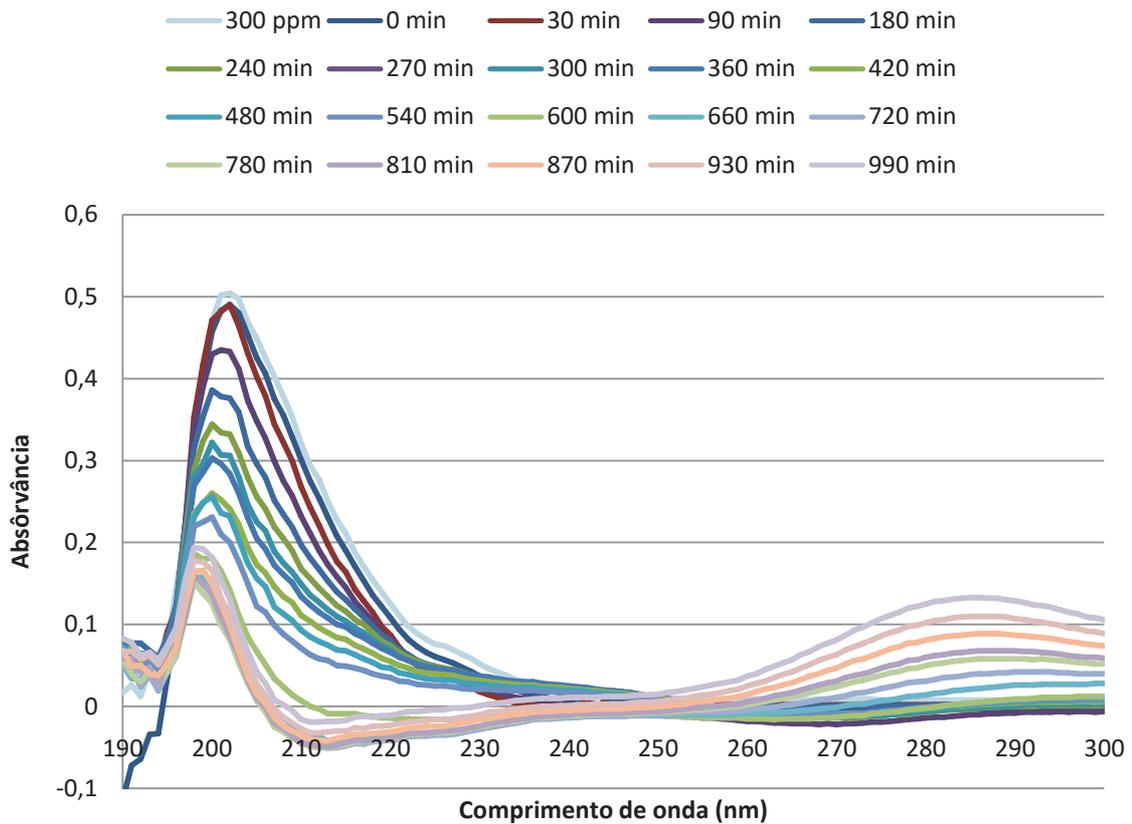


Figura 8. Espectro de degradação fotocatalítica em pH 7,0

Analisando o espectro de absorção da Figura 8, notou-se que o método apresentado é lento e ineficiente, assim, pode ser taxado como inviável. Além de o processo ter apresentado um longo tempo de degradação, observou-se que, nas proximidades do tempo 810 minutos, a absorvância começou a aumentar vagarosamente.

Tambosi (2008), em seu estudo da degradação de fármacos por POA, mostrou que o método de radiação UV foi o mais lento para quase todos os fármacos em estudo, os fármacos acetaminofeno, naproxeno, roxitromicina e trimetoprima, após 30 minutos de exposição a radiação não foi possível a completa degradação. A trimetoprima não teve queda da concentração durante os 30 minutos, se mostrando estável ao método.

A degradação completa da AZ em pH 7,0 foi reportada por Huber *et al* (2005), quando submetida ao processo de ozonização, mas nenhum subprodutos de degradação foi identificado (HUBER³*et al*, 2005 *apud* IKEHATA; NAGHASHKAR; EL-DIN, 2006).

³Huber, M.M., A. Göbel, A. Joss, N. Hermann, D. Löffler, C.S. McArdell, A. Ried, H. Siegrist, T.A. Ternes, and U. von Gunten. Oxidation of Pharmaceuticals During Ozonation of Municipal Wastewater Effluents: A Pilot Study”, *Environ. Sci. Technol.*, v.39(11) p. 4290–4299, 2005.

4.3.3 Degradação Fotolítica pH 10,0

Nesse método, a degradação não aconteceu como o esperado. Ao adicionar a base à solução, a absorvância aumentou (Figura 9).

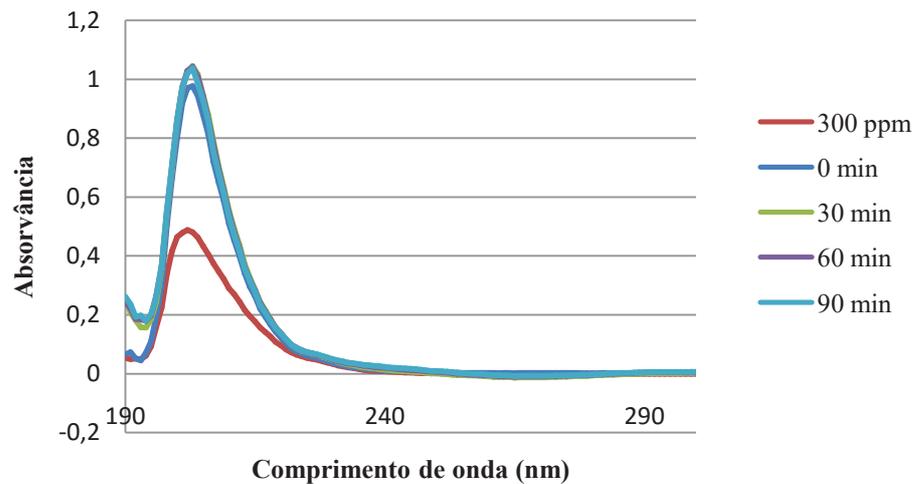


Figura9. Espectro de degradação em pH 10,0

Observando-se a Figura 9, notou-se que no instante 0 min a absorvância aumentou significativamente e quando passado 30 minutos aumentou ainda mais, e se manteve por mais 60 minutos.

Conforme mostra a Figura 10 a estrutura molecular da AZ possui um grupo macrolactona (A) com função éster.

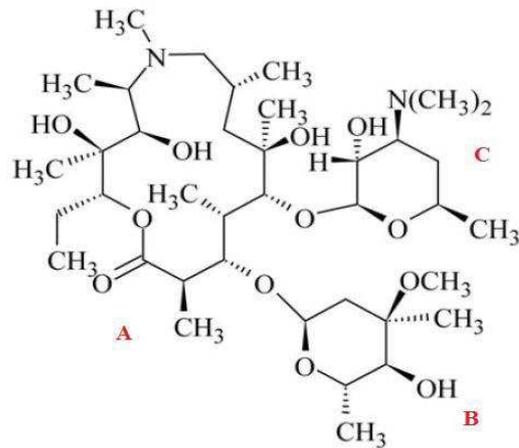


Figura 10. : (A) Macrolactona (B) Açucar (C) Amino-açucar
Fonte: Farmacopéia Brasileira adaptado (2010)

É sabido que ésteres podem reagir com grupos químicos como a hidroxila (OH) (Figura 11). No presente trabalho a hidroxila fornecida pelo NaOH pode ter reagido com o éster da molécula da AZ e assim formando um subproduto que absorve na mesma região UV.

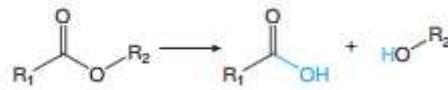


Figura 11. Hidrólise do éster
Fonte. TANIGUCHI; GUENGERICH (2015).

No caso da hidrólise do éster, é formado um grupo cromóforo carboxila (-COOH) que são característicos de uma banda de absorção UV de 200-210 nm, então o aumento da concentração desses grupos pode explicar o aumento da absorvância na mesma banda de absorção. (SOUZA, 2013)

Tong *et al.* (2011) também identificaram os produtos da fotodegradação da AZ. Eles fizeram a separação através de Cromatografia Líquida de Ultra Performance e identificação por espectrometria de massas. A fotodegradação aconteceu na presença de ácidos húmicos, na presença de sais como o nitrato de potássio e também apenas com a radiação UV com intensidade de 500 W.m⁻². Eles verificaram que, independente da matriz ou da condição que foi submetida à amostra, apareciam seis produtos de degradação (Figura 12).

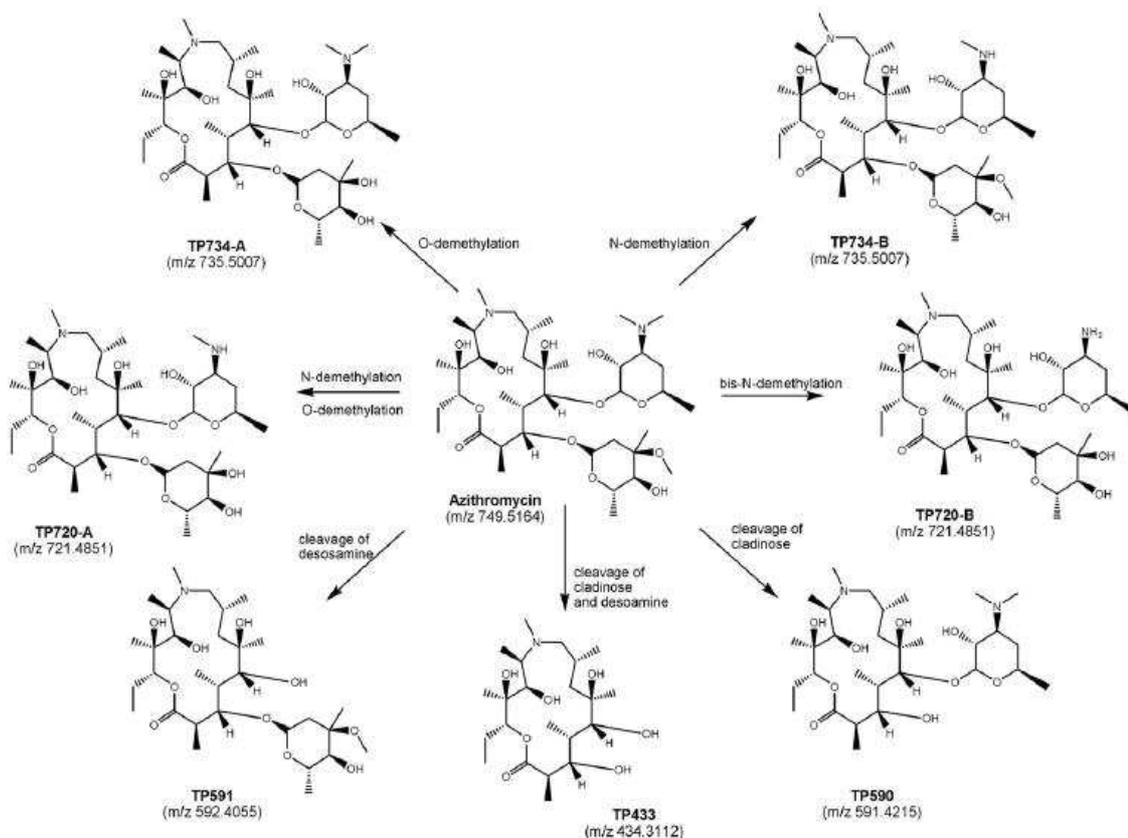


Figura 12. Estruturas químicas propostas dos produtos de degradação da AZ.
Fonte: Tong *et al*, 2011.

A influência da radiação UV foi um fator crucial nas formações dos subprodutos. Por exemplo, do ponto de vista de mecanismos de reações, a formação dos produtos, que ainda estão contendo os anéis, podem ser racionalizadas como reações N- e O-desmetilação. Essas ocorrem pelo ataque de um radical hidroxila na abstração do grupo metil, um átomo de hidrogênio ou a oxidação de um elétron (FASARINI; ALBINI, 1998⁴ *apud* TONG *et al*, 2011).

Em comparação com as vias de degradação fotolíticas de outros antibióticos macrolídeos, a irradiação de um espiramicina com uma lâmpada de Xe (> 340 nm) geram produtos de degradação resultantes da clivagem hidrolítica da ligação glicosídica entre o anel de lactona central e os aminoaçúcares (CALZA *et al.*, 2010⁵ *apud* TONG *et al*, 2011).

No entanto, tendo em vista esses estudos da literatura, os resultados da degradação do presente trabalho mostraram que a interação da radiação UV com grupos funcionais

⁴FASANI, E., ALBINI, A. Photochemistry of drugs: an overview and practical problems. In: Fasani, E., Albini, A. (Eds.), *Drugs: Photochemistry and Photostability*. **The Royal Society of Chemistry**, Cambridge, p. 1–73, 1998.

⁵CALZA, P., MARCHISIO, S., MEDANA, C., BAIOCCHI, C., 2010. **Fate of antibacterial spiramycin in river waters**. *Anal. Bioanal. Chem.* 396, 1539–1550.

presentes na molécula de AZ formam grupos químicos diferentes, mas que não deixam de absorverem na mesma banda ou em bandas próximas, ou seja, a AZ não desaparece por inteira e sim modifica sua estrutura. Verificou-se, então, que, em todos as condições de fotólise tanto em pH básico quanto ácido ou neutro, houve a formação de produtos de degradação. Em pH 7,0 é possível visualizar a formação de um produto a partir do tempo de 810 min, quando começa a aumentar a absorvância, no pH 4,0 observa-se a formação de um produto em faixa 230 a 250 nm ao decorrer da reação e no pH básico a formação do produto é instantânea.

4.4 DEGRADAÇÃO DA AZITROMICINA PELO MÉTODO FENTON

Nesse processo, preparou-se 100 mL de soluções de AZ de 300 ppm sem alteração no pH, visto que, em pH 4,0, o fármaco degradou rapidamente, e, em pH 7,0, teve a formação de um produto de degradação, que absorveu no mesmo comprimento de onda.

As soluções foram colocadas em béquer de 250 mL devidamente isoladas da luz e adicionaram-se em cada teste quantidades combinadas de peróxido de hidrogênio ($0,003 \text{ molL}^{-1}$) e sulfato ferroso ($0,01 \text{ molL}^{-1}$) (Tabela2).

Tabela 2. Volume de reagentes adicionados na degradação da AZ pelo método Fenton

Teste	H ₂ O ₂ (mL)	FeSO ₄ (molL ⁻¹)
A	0,1	0,1
B	0,1	0,1*

*O sulfato Ferroso utilizado foi de concentração $0,001 \text{ mol.L}^{-1}$

Realizaram-se testes preliminares que mostraram que quanto maior a concentração do sulfato ferroso adicionada mais aumentava a absorvância desde o primeiro minuto. Então só para demonstrar o processo, foram apresentados, neste trabalho, apenas dois teste de todos realizados, mudando a concentração da solução de sulfato ferroso, já que não houve diferença significativa entre eles.

A análise procedeu-se sob agitação magnética e acompanhada de 10 em 10 minutos e também de 15 em 15 minutos. O processo de degradação de cada teste está demonstrado na Figura 13.

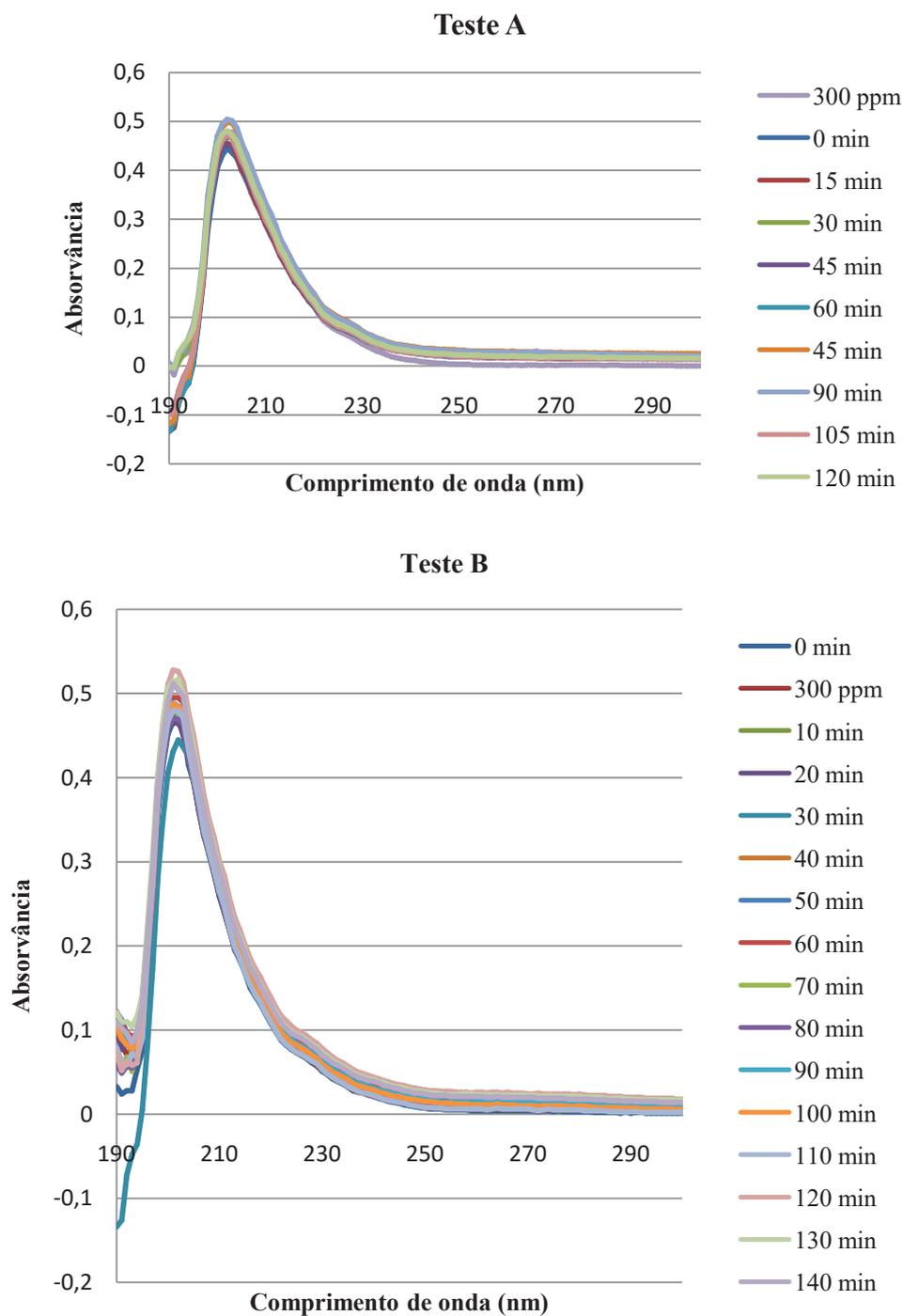


Figura 13. Espectros de degradação da AZ pelo método Fenton

Como pode-se observar nos dois espectros da Figura 13, ao adicionar os reagentes a absorvância aumentou. Os íons de ferro são o que mais interferem na reação, pois quando diminuiu a concentração da solução de Fe^{2+} a absorvância não elevou tanto quanto o adicionado à solução com maior concentração.

Durante os teste preliminares foi utilizado FeSO_4 com uma concentração maior, de $0,1 \text{ molL}^{-1}$, a leitura do primeiro minuto, da solução de AZ com as mesmas quantidades dos reagentes Fenton do teste A, a absorvância foi para 4, com isso o sulfato ferroso foi diluído para verificar essa interação.

Segundo VIONE *et al.* (2009), a ligação de Fe (III) com antibióticos macrolídeos são de extrema importância para degradação fotoquímica. Os autores estudaram a influência do Fe (III) em degradação de antibióticos macrolídeos (Clarithromicina e Roxitromicina). Na análise os fármacos em solução 1:1 metanol e água na presença de FeCl_3 , como fonte de Fe^{3+} , mostram um deslocamento da banda de absorção além do aumento da intensidade da absorção da fármaco com o metal. Este aumento na absorvância foi atribuída à formação de complexo entre o Fe (III) e os antibióticos. Não foi possível elucidar os sítios quelantes, mas tem sido relatado que a formação do complexo entre os fármacos e os cátions envolvem vários átomos de oxigênio do anel lactona. Isso pode explicar o aumento da absorvância utilizando esse método na degradação da AZ, já que ela é um antibiótico macrolídeo e também possui um anel lactona.

Em algumas moléculas, é visto uma degradação extensa quando expostas a peróxido de hidrogênio 3% em um curto período de tempo a temperatura ambiente. Então se essas condições não mostrarem nenhuma alteração, mesmo na presença de elevadas doses de agentes oxidantes, a droga pode ser declarada praticamente estável (MORENO; SILVA; SALGADO, 2009). Isso não se aplica ao estudado nesse trabalho, pois o peróxido de hidrogênio não foi adicionado sozinho, e sim com presença de Fe^{2+} o que alterou o perfil da degradação com o H_2O_2 .

4.5 EFICIÊNCIA DA DEGRADAÇÃO E CÁLCULO DA CONCENTRAÇÃO

A eficiência da degradação e concentração final da solução degradada são parâmetros primordiais para determinar o quão eficiente cada teste foi, com base na utilização

da absorvância, consegue-se calcular tanto a concentração (Equação 2), quanto a eficiência (Equação 3).

Nos testes realizados com método fotolítico foram analisados as absorvâncias iniciais e finais, para posteriores resultados, apresentados nas Tabelas 3.

Tabela 3. Eficiência e concentrações das soluções nos testes Fotolítico

pH	A_i	A_f	C_i (ppm)	C_f (ppm)	Eficiência (%)	Tempo (min)
4,0	0,473	0,02	300,00	12,05	95,98	20 min
7,0	0,497	0,05	300,00	31,99	89,34	780 min

Utilizou-se uma faixa de 190 a 300 nm no espectrofotômetro, uma vez que o comprimento de onda máximo ($\lambda_{m\acute{a}x}$) encontrado para aAZ diluída em metanol é em 203 nm. A eficiência é importante para determinar o quanto de AZ cada técnica foi capaz de degradar, conforme o tempo de exposição à radiação UV.

Para o método Fenton não foi possível realizar esses cálculos, já que o método não foi viável, devido às reações e aos produtos formados, impedindo o acompanhamento por inteiro da degradação da AZ por espectrometria UV-Vis. Então, fez-se uma comparação entre os pH's 4,0 e 7,0 utilizados no método Fotolítico, para poder analisar qual é o mais eficiente dentre eles. Em pH básico também não foi possível realizar essa análise.

No teste de pH 7,0, a absorvância final utilizada foi no tempo de 780 min, pois a partir daí a absorvância começou a aumentar com a possível formação de um produto de degradação. Analisando as eficiências apresentadas na Tabela 3, foi possível observar que o processo de degradação fotolítica em pH ácido é o mais indicado para eliminação da azitromicina de uma solução, já que apresentou 95,98% de eficiência em 20 min de exposição.

Na literatura foram reportadas as eficiências de fotodegradação por outros fármacos. Tambosiet *al* (2008) eliminaram 100 % do fármaco cetoprofeno em apenas 5 minutos de exposição à radiação UV, enquanto que o processo Fenton degradou apenas 8% do fármaco após 30 minutos. Eles também degradaram a roxitromicina, que é da mesma família da azitromicina, quando exposta a radiação UV alcançando-se a degradação 46% contra 12% pelo tratamento por H_2O_2/UV . Já o sulfametoxazol foi degradado por todos os POA submetidos exceto o processo Fenton.

No estudo feito por Vieira (2011), aplicou-se os POA para degradação do etinilestradiol e da carbamazepina, e utilizando radiação UV apresentaram uma eficiência de degradação de 0,0 e 8,2%.

Tong *et al* (2011) obtiveram 70% da degradação da AZ após 9 dias de exposição a radiação artificial solar. No presente trabalho foi possível observar maior eficiência de degradação quando comparados com a literatura, no entanto o tempo de exposição à fonte degradante é maior do que para alguns trabalhos.

Não há muitos estudos na literatura em que reporta a eficiência da degradação da AZ com o processo de fotólise.

4.6 CINÉTICA DA REAÇÃO

Para determinar a ordem de reação plotou-se gráficos de ordem zero ($C_f \times t$), primeira ordem ($\ln C_f \times t$) e segunda ordem ($1/(C_f/C_o) \times t$) do teste fotolítico no pH 7,0 e pH 4,0, a concentração foi dada em ppm e o tempo em minutos (Figuras 14 e 15). Utilizaram-se tais testes, pois estes foram os que apresentaram resultados significativos para acompanhamento da degradação.

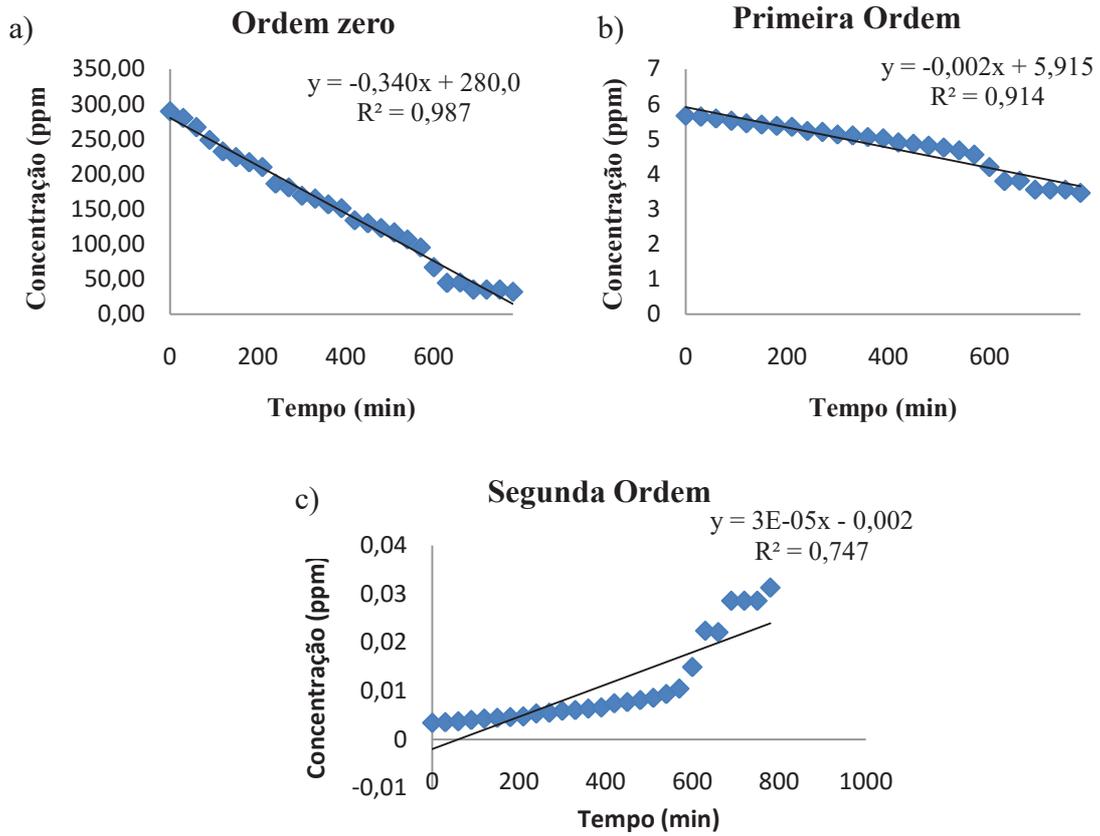


Figura 14. Gráficos das ordens para determinação da cinética de reação: Método Fotolítico pH 7,0.

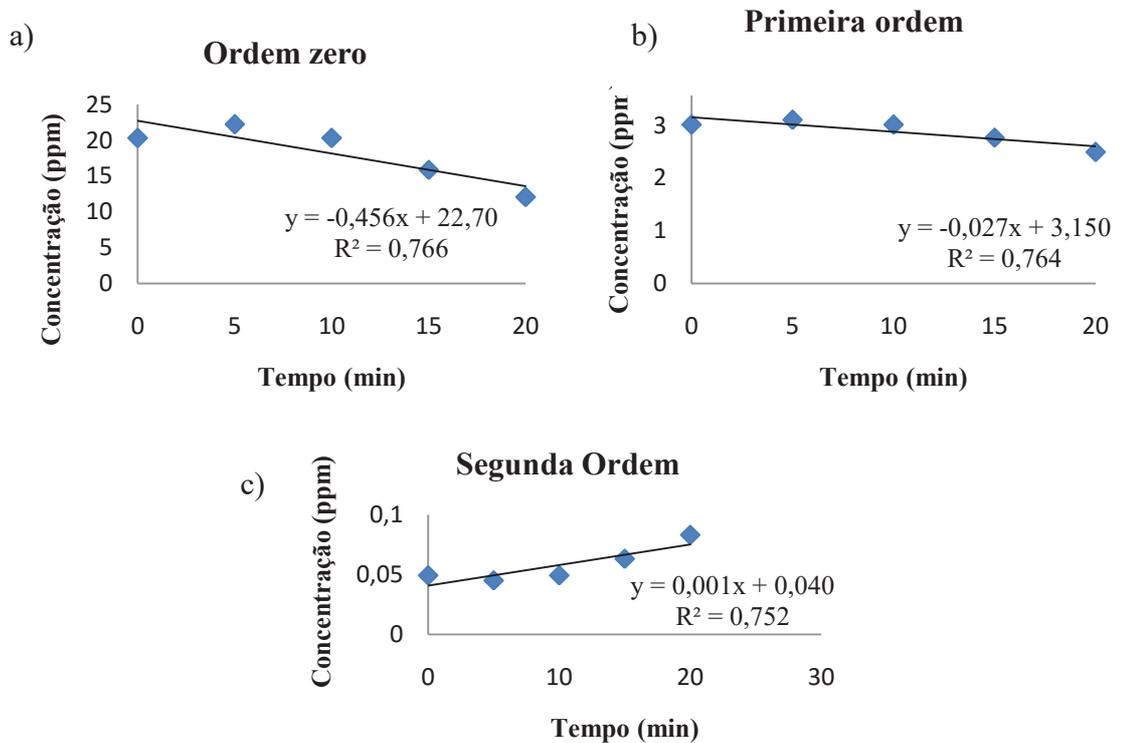


Figura 15. Gráficos das ordens para determinação da cinética de reação: Método Fotolítico pH 4,0

Pelos gráficos plotados nas Figuras 14 e 15, com referência ao coeficiente de determinação (R^2), o modelo mais explicativo é aquele que tem o valor mais próximo ao valor unitário. Assim, pode-se concluir que, ao isolar e tratar os testes paralelamente, o modelo mais explicativo para escolha da cinética de reação para os métodos é de ordem zero, tanto para pH 7,0 quanto para pH 4,0, pois obteve R^2 mais elevado para tal cinética.

No pH 4,0, obteve-se uma diminuição do valor de R^2 em todas as ordens quando se comparou com os valores de R^2 dos gráficos plotados para pH 7,0. Isso é explicado pelo fato de não haver adição de reagente no teste de radiação UV com pH 7,0, então a formação de radicais hidroxilas foi de forma constante e extremamente lenta, assim, tem-se uma velocidade regular e quase linear de degradação. No entanto, não se pode afirmar que a cinética de reação da degradação em pH ácido, é a de ordem zero, pois as diferenças entre os valores de R^2 para ordem zero e de primeira ordem são pequenas e se encontram na terceira casa decimal.

Em geral, as reações de degradação de produtos farmacêuticos são de ordem zero e primeira ordem e, mais raramente de segunda ordem (LEITE, 2005). Tambosi (2008) avaliou a cinética para todos os processos de degradação em estudo e verificou que a degradação dos fármacos em função do tempo de tratamento, apresentou um perfil típico de reações de primeira ordem. No estudo da cinética da fotodegradação da AZ, realizado por Tong *et al.* (2011), em todas as condições, os perfis de degradação se encaixaram em uma reação de pseudo primeira ordem.

Bautitz (2010) realizou a fotodegradação de fármacos, entre eles o diazepam, no qual o método de degradação na presença de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ seguiu uma cinética de ordem zero, ou seja, a velocidade da reação é independente da concentração dos reagentes.

No presente estudo, obtiveram-se reações de ordem zero. Essas reações ocorrem quando a degradação do fármaco independe da concentração de reagente e é constante em relação ao tempo (LEITE, 2005). Porém estudos comprovaram que uma degradação fotolítica, sem o uso de catalisadores, satisfaz uma cinética de ordem zero, e quando adiciona-se algum catalisador e passa-se para um método foto-Fenton, por exemplo, altera esse padrão o qual deve ser comprovado através dessa plotagem gráfica (SOUZA; FARIAS, 2008).

5 CONCLUSÃO

Buscou-se ponderar todos os parâmetros para escolha de método que se mostre eficiente e rápido para a degradação da AZ. Com isso, concluiu-se que o método fotolítico, em pH ácido, obteve uma degradação rápida e que foi possível acompanhar através de espectroscopia UV. Em pH 7,0, a degradação não é viável pois apresentou um tempo demorado para degradação. A determinação da cinética se mostrou como o esperado para as reações de fotólise que normalmente são de ordem zero.

Sobre os outros métodos de degradação não se pode ter uma conclusão afirmativa se degradou a AZ ou não, pois com a técnica utilizada não foi possível essa identificação. Apesar de estudos na literatura mostrarem os produtos de degradação, sob condições de degradação parecidas com o realizado nesse trabalho, é preciso técnicas mais eficazes para se ter certeza dos produtos que foram gerados nesses métodos.

Portanto, a fotólise pode constituir o processo chave abrindo o caminho para a remoção de Azitromicina no meio ambiente. No que diz respeito à comportamento e fotoprodutos, as possíveis modificações na estrutura química podem alterar a atividade antibiótica diminuindo-se assim a preocupação com a alteração genética dos microrganismo.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. FERRAZ. A.; CONTRERAS, D.; RODRIGUEZ J. Mecanismo e aplicações da reação de Fenton assistida por compostos fenólicos redutores de ferro. **Química Nova**, vol. 30, n. 3, p. 623-628, 2007.

ALLEN JR. A. V.; POPOVISH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Editora Artmed. 8ª edição. Porto Alegre, 2007. 776p.

AMORIM, C., C; LEÃO, M.,M., D.; MOREIRA, R. F. P. M. Comparação entre diferentes processos oxidativos avançados para degradação de corante azo. **Engenharia Sanitária e ambiental**, vol. 14, n.4, p. 543-550, 2009.

ANVISA. **Resolução nº 59, de 17 de dezembro de 2010**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3f223000465c2662abbfbf99223cd76e/RDC+059++2010+%28GERAL++registros+e+notifica%C3%A7%C3%B5es%29.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em 15 jun. 2014.

BAPTISTUCCI, C.,B. **Degradação do antibiótico ciprofloxacina em solução aquosa por meio de processo oxidativo avançado baseado em ozônio**. Dissertação (Mestrado) Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Engenharia. São Paulo, 2012.

BAUTITZ, I., R. **Degradação de fármacos por processo foto-Fentoneferro metálico**. 2010,170 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química. Araraquara, 2010.

BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, vol 26, n4, p. 523-530, Rio de Janeiro, 2003.

BRASIL. **Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005**. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília,DF, Diário Oficial da União. 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf. Acessado em out. 2014.

BRASIL (2015). **Conceitos gerais sobre medicamentos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/conceitos.htm>. Acessado em 21 de nov. 2015.

BUTH, D., F. **Degradação fotocatalítica da tetraciclina em solução aquosa empregando TiO₂ suportado**. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Engenharia, 2009.

CARVALHO, P.; SANTOS, A. S.; SA, A. S.; TEIXEIRA, C. S.; NOGUEIRA, M. S. **Estabilidade de medicamento no âmbito da farmacovigilância**. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/36e56f00474580fc8d0ddd3fbc4c6735/RACINE_ESTABILIDADE.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 20 out. 2014.

CARVALHO, E. V. FERREIA, E.; MUCINA L.; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 22, n. 1-2 (1-8), Campinas-SP, 2009.

CARVALHO, R. D. S; CARVALHO, W. A, SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro, 5. ed, p. 1314, 1998.

DEGANI, A. L.; CASE, Q. L.; VIERA, P. C. Cromatografia um breve ensaio. **Química Nova na escola**, São Paulo, n. 7, p. 21-25, 1998.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.904p., 2v/il.

FEBRAFARMA – FEDERAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA E COMÉRCIO FARMACÊUTICO. Disponível em: www.febrafarma.org.br acessado em 18 de out 2015

FERREIRA, J. R. N. **Azitromicina: Desenvolvimento e Validação de métodos de análises em formas farmacêuticas**. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, 2007.

GARCIA, A. R. **Métodos Instrumentais**. 2009. Disponível em: http://download14.docslic.com.br/uploads/check_up14/322015/55721108497959fc0b8e2d03.pdf. Acesso em 17 out. 2015.

GIACOMELLO, C.P.; **Probabilidade e Estatística**. Universidade Federal de Caxias do Sul, 2009. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/17910359/36/Coefficiente-de-determinacao>> Acesso em: 14 set.2014

GUIMARÃES, D.,O.; MOMESSO, L.,S.; PUPO, M.,T.Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.**Química Nova**, v. 33, No 3 p. 667-679. Ribeirão Preto, SP, 2010.

IKEHATA ,K.; NAGHASHKAR, N., J; EL-DIN, M., G. Degradation of Aqueous Pharmaceuticals byOzonation and Advanced Oxidation Processes: **AReview.Ozone: Science &Engineering**, 28:6, p.353-414, 2006.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.,H. **Química Farmacêutica** . Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. p. 792, 2008.

KUNZ, A.; ZAMORA, P. P.; MORAES, S. G.; DURÁN, N.Novas tendências no tratamento de efluentes têxteis. **QuímicaNova**.v. 25, No. 1, p.78-82, 2002.

LARINI, L. **Fármacos e Medicamentos**. Editora Artimed. Porto Alegre. p 17, 2008.

LEITE, E.,G. **ESTABILIDADE: Importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciência Farmacêutica. Porto Alegre, 2005.

LEVENSPIEL, O.; **Chemical Reaction Engineering**.John Wiley & Sons Inc., Blucher, Eua, p.10-36, 2000.

LINDEN, R.; SARTORI, S.; KELLERMANN, E.; SOUTO, A. A. Identificação de substâncias em análise toxicológica sistemática utilizando um sistema informatizado para cálculo de parâmetros cromatográficos e busca em bases de dados. **Química Nova**, V. 30, n. 2, São Paulo, 2007.

LUISI, F.; GANDOLFI, T. D.; DAUDT, A. D.; SANVITTO, J. P. Z.; PITREZ, P M.; PINTO, L. A.Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância.**Jornal brasileiro pneumologia**.v.38 n.6, São Paulo,p. 787-790, 2012.

MELO, S.A.S.; TROVÓ, A.G.; BAUTITZ, I.R.; NOGUEIRA,R.F.P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v.32, n.1, p. 188-197, 2009.

MIRANDA, A. C. **Desenvolvimento de um método para monitoramento da contaminação do solo pelo fármaco azitromicina: uma abordagem sustentável**. 2013, 73 f. Dissertação de mestrado – Faculdade Uninove, São Paulo, 2013.

MORENO, A.H.; SILVA, M. F. C.; SALGADO, H. R. N. Stability study of azithromycin in ophthalmic preparations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 219-220, 2009.

PUC. **Processos Oxidativos Avançados**. Disponível em: http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/6043/6043_6.PDF. Acesso em 21 nov. 2015

RANG, H. P. DALE M. M. **Farmacologia**. Editora Elsevier. 7ª edição. Rio de Janeiro, 2011. 768p

ROLIM NETO, P. J.; SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S. SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**. v.30(2): 129-135, 2009.

SALGADO, B. C. B.; NOGUEIRA, M. I. C.; RODRIGUES, K.A.; SAMPAIO, G. M. M. S.; BUARQUE, H. L. B.; ARAÚJO, R. S. Descoloração de Efluentes Aquosos Sintéticos e Têxtil Contendo Corantes Índigo e Azo via Processos Fenton e Foto-assistidos (UV e UV/H₂O₂). **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2009.

SILVERSTEIN, R.M; BASSLER, G.C; MORRIL, T.C. **Spectrometric identification of organics compounds**, 4.Ed., 2000.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos da Química Analítica**. 8ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

SOUZA, A.A.; FARIAS, R.F.; **Cinética Química – Teoria e Prática**. Editora Átomo, Campinas – SP, p. 20 – 45, 2008;

SOUZA, R. **Espectrofotometria no UV-Vis**. Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2013. Disponível em: http://www.ufjf.br/baccan/files/2010/10/Aula-4-ESPECTROFOTOMETRIA-parte-1_1S-2013-Modo-de-Compatibilidade.pdf.

SPECTRAL DATABASE FOR ORGANIC COMPOUNDS SDBS. Disponível em: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi. Acesso em 01 out. 2015

TAMBOSI, J. L. **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento**. Tese (doutorado) Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2008

TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, F. P. Metabolismo de fármacos. In: GOLAN, D. E.; TASHJUA JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Capítulo 4.

TONG, L.; EICHHORN, P.; PÉREZ, S.; WANG, Y.; BARCELÓ, D. Photodegradation of azithromycin in various aqueous systems under simulated and natural solar radiation: Kinetics and identification of photoproducts. **Chemosphere**, v.83, p. 340-348, 2011.

UNESP (2015) Disponível em: http://www.cempeqc.iq.unesp.br/Jose_Eduardo/Cromatografia%20em%20Camada%20Delgada.pdf. Acessado em out. 2015.

USP (2013). **Cromatografia de Camada Delgada – CCD**. Disponível em: http://www.iq.usp.br/wjbaader/qfl2343/Coloquio_CCD_2013.pdf. Acesso em out. 2015

VERONES, D. A. G. **Desenvolvimento de micropartículas gastro-resistentes contendo azitromicina por *spray-drying***. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo (USP). Ribeirão Preto, SP. 2010.

VIEIRA, K. M. **Aplicação dos Processos oxidativos, redutivos e (foto)eletroquímicos na degradação de fármacos em meio aquoso**. Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG. 2011

VIONE, D.; FELIZZOLA, J. F.; MINERO, C.; C., SERGE. Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water: Kinetics, model predictions and degradation pathways. **Elsevier Journal. Water Research**, v. 4, p.1959–1967, 2009.