

Resumo do Trabalho em português:



## Caracterização térmica do maleato de enalapril

**Michele Maria de Souza; Ana Paula Garcia Ferreira;  
Éder Tadeu Gomes Cavalheiro**

Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo

michele.maría.souza@usp.br

### Objetivos

O objetivo deste trabalho é estudar o comportamento térmico do maleato de enalapril propondo um mecanismo de decomposição térmica. Com o uso de termogravimetria e termogravimetria diferencial (TG/DTG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise de gases evolvidos por TG\_FTIR e caracterização de intermediário.

### Métodos e Procedimentos

As curvas termogravimétricas foram obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ), razão de aquecimento de  $10,0^\circ\text{C min}^{-1}$  e intervalo de temperatura de 25 a  $1000^\circ\text{C}$ , com massa de amostra da ordem de 7 mg. Foram utilizados suportes de amostra abertos de  $\alpha$ -alumina. As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico DSC Q10, com acessório de resfriamento “Refrigerating Cooling System (RCS)” e, obtidas no modo aquecimento-resfriamento-aquecimento-resfriamento, sob razão de aquecimento utilizada de  $5^\circ\text{C min}^{-1}$ , atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ), massa de amostra da ordem de 5 mg, suporte de amostra em alumínio fechado com orifício central ( $\phi = 0,7 \text{ mm}$ ), em um intervalo de temperatura de  $-60^\circ\text{C}$  a  $220^\circ\text{C}$ . Os equipamentos foram gerenciados pelo programa Thermal Advantage for Q Series, ambos da TA Instruments.

### Resultados

Segundo as curvas TG a amostra é termicamente estável até  $137,6^\circ\text{C}$ , após a qual se decompõe em duas etapas. A primeira entre  $137,6$  e  $225,7^\circ\text{C}$  com uma perda de massa de 27,4%, correspondendo à perda de uma molécula de ácido maleico e uma de água que

é eliminada na ciclização intramolecular que produz a dicetopiperazina (calc. 27.2%). Entre  $225,7$  e  $383,4^\circ\text{C}$  tem-se a segunda etapa, com a perda de 72,6% correspondendo a decomposição da dicetopiperazina, sem resíduo ao final do experimento. As curvas DTA em atmosfera de nitrogênio mostram dois picos endotérmicos, em  $156,8$  e  $325,1^\circ\text{C}$ , que se referem a decomposição térmica do fármaco, em concordância com TG/DTG. Análise por TG\_FTIR deixa evidente a liberação de anidrido maleico durante a primeira etapa de decomposição. A curva DSC mostra um pico endotérmico em  $150,3^\circ\text{C}$  referente à fusão do maleato de enalapril, seguido por outro sinal endotérmico em  $158,4^\circ\text{C}$ , que corresponde à decomposição do fármaco. No resfriamento não se observa a cristalização da amostra, apenas transições de 2ª ordem durante os ciclos de resfriamento, mostrando que a mesma permanece amorfada após a fusão.

### Conclusões

Foi observado que a decomposição térmica do maleato de enalapril ocorre em duas etapas, logo após a fusão da amostra com uma ciclização intramolecular, produzindo dicetopiperazina, seguida da decomposição deste intermediário. Durante o processo total observou-se a liberação de água, anidrido maleico e  $\text{CO}_2$ .

### Referências Bibliográficas

- [1] Holenarsipur VK; et.al. Absorption and cleavage of enalapril, a carboxyl ester prodrug, in the rat intestine. *Biopharm. Drug Dispos.* 2015; 36:385-97.
- [2] Lin SY; Wang SL; Chen TF; Hu TC. Intramolecular cyclization of diketopiperazine formation. *Eur. J. of Pharm. Bio.* 2002; 54:249-54.