

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.maria.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 evoluídos por TG-FTIR e caracterização de intermediário.

Métodos e Procedimentos

As curvas termogravimétricas foram obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10,0°C min⁻¹ e intervalo de temperatura de 25 a 1000°C, com massa de amostra da ordem de 7 mg. Foram utilizados suportes de amostra abertos de α -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°C min⁻¹, atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min⁻¹), massa de amostra da ordem de 5 mg, suporte de amostra em alumínio fechado com orifício central ($\phi = 0,7$ mm), em um intervalo de temperatura de -60°C a 220°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°C, após a qual se decompõe em duas etapas. A primeira entre 137,6 e 225,7°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°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°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°C referente à fusão do maleato de enalapril, seguido por outro sinal endotérmico em 158,4°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 amorfa 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 CO₂.

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.