



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Estudo do comportamento térmico dos antidepressivos citalopram e escitalopram

Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química.

Bárbara Vieira Pinto

São Carlos
2017

Bárbara Vieira Pinto

Estudo do comportamento térmico dos antidepressivos citalopram e escitalopram

Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

São Carlos

2017

AGRADECIMENTOS

Quem me apoiou no início desta fase deve ser o primeiro a ser agradecido. Nada disso seria possível sem o apoio da minha família, desde o ano de 2013 quando cheguei a São Carlos, muito obrigada.

Aos meus amigos, majoritariamente masculinos, Anderson, Cláudio, Kaique, Matheus, Edvair, Derik, Jonathan, William e Paula, obrigada por fazer esses 1581 dias mais felizes.

A minha nova família em São Carlos, Gaio e Terezinha, obrigada por me alimentar sempre que possível e por sanar a minha solidão familiar.

Ao meu orientador Éder Tadeu, que me recebeu por três anos em NOSSO laboratório, muitíssimo obrigada por contribuir tão fortemente para minha formação, pois nada disso seria possível sem seu incentivo.

A todos os funcionários e alunos que passaram pelo LATEQS, em especial a Ana Paula Garcia Ferreira que trabalhou junto a mim durante todo este estudo, sendo coautora deste trabalho.

A FAPESP (processo 2014/22142-4), pelo fomento concedido a meu projeto durante todo esse tempo de estudo.

Durante meus quatro anos e seis meses de graduação muitos professores, funcionários e colegas deixaram suas marcas contribuindo para minha formação nesta universidade, e a todos eles meus agradecimentos.

RESUMO

Os fármacos citalopram e escitalopram são antidepressivos inibidores seletivos da recaptacão da serotonina (ISRS), com ampla utilização no tratamento da depressão. O hidrobrometo de citalopram é uma mistura racêmica (*R,S*), enquanto o oxalato de escitalopram compreende apenas a forma *S* do fármaco. Neste trabalho buscou-se estabelecer uma proposta para o mecanismo de decomposição térmica para cada uma dessas apresentações. Para a realização do trabalho, foi utilizada termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (TG-FTIR), microscopia com *hot stage* e análise dos intermediários de decomposição por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS). Segundo as curvas TG, os fármacos se decomuseram em duas etapas, em atmosfera de N₂ e em três eventos em ar seco. Esse evento adicional observado em ar refere-se à queima da matéria orgânica resultante da degradação da amostra. Segundo as curvas DSC, o citalopram funde a 189,7°C ($\Delta H_{fus} = 97,2 \text{ J g}^{-1}$) e o oxalato de escitalopram a 153,8°C ($\Delta H_{fus} = 106,2 \text{ J g}^{-1}$), ambos sem evidências de cristalização durante seu resfriamento. As análises por TG-FTIR sugerem a decomposição desses fármacos com liberação de dimetilamina e fluorobenzeno. Os gases evoluídos da análise de TG-FTIR, para as duas formas do fármaco diferem apenas pela liberação dos contra-íons, sendo que o citalopram libera o HBr enquanto o escitalopram libera o oxalato decomposto em ácido fórmico, CO₂ e CO. As análises dos intermediários de decomposição por GC-MS confirmaram o observado pela análise térmica. O mecanismo de decomposição térmica dos fármacos apesar de apresentar grandes semelhanças tem suas diferenças atribuídas às estruturas dos contra-íons.

ABSTRACT

The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressant drugs citalopram and escitalopram are widely used in the treatment of depression. The citalopram hydrobromide consists in a racemic mixture (*R,S*), while the escitalopram oxalate is composed only by the *S* form of the isomer. This work aims to propose a thermal behavior mechanism for each one of these drugs. The thermal analysis techniques used were Thermogravimetry (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry coupled to Fourier Transform Infrared Spectroscopy (TG-FTIR) and *hot stage* Microscopy. The decomposition intermediates were analyzed by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS). According to the TGA/DTG curves both drugs decomposed into two steps under nitrogen, and three steps under dry air. The additional step seen under dry air is related to the burning of carbonaceous matter resulted from the degradation of the sample. According to DSC curves, the citalopram melts at 189.7°C ($\Delta H_{fus} = 97.2 \text{ J g}^{-1}$) and the escitalopram at 153.8°C ($\Delta H_{fus} = 106.2 \text{ J g}^{-1}$), without evidences of crystallization on cooling. The TG-FTIR analysis suggests that both drugs decompose releasing dimethylamine and fluorobenzene. The differences of the drugs degradations are in the releasing of the counter-ion, since the citalopram releases HBr while escitalopram releases oxalate decomposed into formic acid, CO₂ and CO. The intermediate analysis by GC-MS of both medicines confirmed the data discussed above. Finally, a thermal behavior mechanism for both drugs could be proposed.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fórmulas estruturais dos fármacos oxalato de escitalopram (a) e hidrobrometo de citalopram (b).....	14
Figura 02 – Diferentes modos de termogravimetria (a) isotérmica, (b) quasi-isotérmica e (c) dinâmica	16
Figura 03 – Curvas TG/DTG do oxalato de escitalopram em (a) N ₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg (± 0,1 mg) utilizando cadinho aberto de α -alumina.....	23
Figura 04 – Curvas DTA do oxalato de escitalopram em (a) N ₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg (± 0,1 mg) utilizando cadinho aberto de α -alumina.....	24
Figura 05 – Curva DSC do oxalato de escitalopram em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento em atmosfera de N ₂ , vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 5,0 mg (± 0,1 mg), realizadas em porta amostra de alumínio fechado com orifício central na tampa (0,7 mm).....	26
Figura 06 – Acompanhamento da fusão do escitalopram por microscopia com <i>hot stage</i> nas temperaturas (a) 139, (b) 148 e (c) 156°C.....	27
Figura 07 – Gráfico Gram-Schmidt da análise TG-FTIR do antidepressivo oxalato de escitalopram.....	28
Figura 08 – Espectro FTIR dos gases evolidos da decomposição do oxalato de escitalopram a (a) 21,2 min (232,9°C) comparado com o espectro do ácido fórmico e (b) 31,2 min (332,3°C) comparado com o espectro da dimetilamina.....	29
Figura 09 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmento resultante do pico em 22,44 min (b), para o intermediário obtido a 220°C.....	31

Figura 10 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmentos resultantes para os picos a 22,24 min (b), 22,44 min (c), 25,26 min (d) e 25,54 min, para o intermediário obtido a 290°C.....	32
Figura 11 – Proposta de mecanismo de decomposição térmica para o antidepressivo oxalato de escitalopram.....	33
Figura 12 – Curvas TG/DTG do hidrobrometo de citalopram em (a) N ₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg (± 0,1 mg) utilizando porta amostra de α-alumina.....	35
Figura 13 – Curvas DTA do hidrobrometo de citalopram em (a) N ₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 7,0 mg (± 0,1 mg) utilizando porta amostra de α-alumina.....	36
Figura 14 – Curvas DSC do hidrobrometo de citalopram em nitrogênio, vazão de 50 mL min ⁻¹ , razão de aquecimento de 10°C min ⁻¹ , massa de amostra de 5,0 mg (± 0,1 mg), em porta amostra de alumínio fechado com orifício na tampa (0,7 mm).....	38
Figura 15 – Acompanhamento da fusão do citalopram por microscopia com <i>hot stage</i> a (a) 179, (b) 181 e (c) 187°C.....	39
Figura 16 – Gráfico Gram-Schmidt para a análise TG-FTIR da amostra de citalopram.....	40
Figura 17 – Espectro FTIR do hidrobrometo de citalopram em 28,8 e 43,0 min, dimetilamina e fluorobenzeno obtidos da base de dados.....	41
Figura 18 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmentogramas resultantes para os picos em 20,65 (b), 20,80 (c), 21,05 (d), 21,09 (e), 21,31 (f) 21,33 (g) min, para o intermediário obtido a 290°C.....	42
Figura 19 – Proposta de mecanismo do comportamento térmico do hidrobrometo de citalopram.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Dados obtidos das curvas TG e DSC do antidepressivo escitalopram em N ₂ e ar.....	25
Tabela 02 – Dados obtidos das curvas TG e DSC para o citalopram em atmosfera de N ₂ e ar seco.....	37
Tabela 03 – Atribuição dos picos mais intensos do GC-MS do intermediário de decomposição do citalopram a 290°C.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSC – calorimetria exploratória diferencial

DTA – análise térmica diferencial

DTG – termogravimetria diferencial

EGA – análise dos gases evolvidos

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GC-MS – cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas

ICTAC – Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

TG – termogravimetria

TG-FTIR – termogravimetria acoplada a espectroscopia na região do infravermelho

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Transtornos de Estado de Ânimo.....	11
1.2 Medicamentos da classe dos antidepressivos	12
1.3 Escitalopram e Citalopram	13
1.4 Análise Térmica.....	14
1.4.1 Termogravimetria (TG)	15
1.4.2. Análise Térmica Diferencial (DTA).....	17
1.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	17
1.4.4 Análise de gases evoluídos (EGA) por termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho (TG-FTIR).....	18
1.5 Análise Térmica do Escitalopram e Citalopram	18
2 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	20
2.1 Reagentes.....	20
2.2 Termogravimetria (TG).....	20
2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	20
2.4 Termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do Infravermelho em fase gasosa(TG-FTIR).....	21
2.5 Microscopia com <i>hot stage</i>	21
2.6 Cromatografia em fase Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS)	21
3 DESENVOLVIMENTO	22
3.1 Oxalato de escitalopram	22
3.2 Hidrobrometo de citalopram	34
4 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtornos de Estado de Ânimo

Apesar de ser tratada como uma enfermidade contemporânea, alguns textos antigos já se referiam a transtornos dos estados de ânimo como o escrito por Hipócrates em aproximadamente 400 a.C., em que ele usa as palavras “mania” e “melancolia” para descrever os transtornos mentais [1].

Os estados de ânimo são divididos em normal, elevado e deprimido. Geralmente as pessoas sentem que estão no controle de seu estado de ânimo. Entretanto, quando um indivíduo perde este controle sobre suas emoções ou humor os transtornos são desenvolvidos.

Os transtornos de estado de ânimo depressivos apresentam sintomas como: tristeza, angústia, falta de concentração, desinteresse, além de ideias de culpa, autodesvalorização, suicídio, entre outros.

Segundo os conceitos médicos atuais, os transtornos do estado de ânimo, que levam a um quadro depressivo, parecem estar relacionados com falhas na neurotransmissão [2].

Tais estudos, reunidos como a *Teoria das Monoaminas*, sugerem que as falhas envolvem os neurotransmissores monoaminérgicos: norepinefrina, flucoxantina, dopamina e serotonina, esta última via receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dihidroxitriptamina (5,7-HT) [3].

Entretanto, em casos de depressão unipolar, em que são encontradas apenas fases de depressivas no paciente, muitas vezes as diminuições nos níveis de neurotransmissores são muito pouco significativas, mas podem ser melhoradas com uso de medicamentos que aumentem os níveis de tais substâncias.

Foi descoberto que, em cobaias de laboratório com depressão induzida, assim como em pessoas deprimidas, há níveis reduzidos de uma proteína chamada p11 [4].

Segundo esse estudo, essa proteína aumenta a alocação de receptores 5-HT na superfície das células cerebrais, com conseqüente aumento na recaptação de serotonina. Já o uso de antidepressivos ou terapias eletroconvulsivas incrementaria a presença dessa proteína em cérebros de cobaias, a qual diminui em pessoas acometidas por depressão. A partir dessa publicação houve significativo avanço no

tratamento dos transtornos de ânimo, alterações do sono e outras áreas importantes.

De qualquer forma, o uso de medicamentos é eficaz nesse processo, permitindo controle e cura da depressão.

1.2 Medicamentos da classe dos antidepressivos

Uma forma de tratamento para controle da depressão amplamente empregada é o uso de medicamentos antidepressivos. Os fármacos antidepressivos são cada vez mais prescritos aos pacientes que buscam tratamento. Segundo dados da consultoria IMS – Health no intervalo dos anos de 2009-2013 houve um aumento do consumo destes fármacos de 8,9% [5].

Um fármaco antidepressivo pode ser definido como “uma substância considerada eficaz na remissão de sintomas característicos da síndrome depressiva, em pelo menos um grupo de pacientes com transtorno depressivo” [6]. Existem diferentes tipos de neurotransmissores, sendo mais importantes serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, glutamato e GABA.

Cada antidepressivo tem sua indicação específica para cada diagnóstico e para cada indivíduo. Estes medicamentos são divididos em grupos, de acordo com a forma de atuação do princípio ativo [7]:

- i. Inibidores da monoaminoxidase;
- ii. Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas;
- iii. Inibidores seletivos da recaptura de serotonina/noradrenalina;
- iv. Inibidores da recaptura de serotonina;
- v. Estimulantes da recaptura de serotonina
- vi. Inibidores seletivos da recaptura de noradrenalina

Para este trabalho, foram selecionados dois antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina/noradrenalina (ISRS, ou, do inglês, SSRI), o escitalopram e o citalopram.

Este grupo de antidepressivos age a partir de sua associação com os receptores dos neurônios pré-sinápticos, aumentando a concentração de serotonina livre para serem detectadas pelos neurônios pós-sinápticos. Esses medicamentos representam a primeira classe de fármacos psicotrópicos desenvolvidos com a

finalidade específica de antidepressivos inibidores seletivos da recaptacão da serotonina[8].

A escolha desses antidepressivos é resultado da quantidade relativamente reduzida de trabalhos científicos sobre seu comportamento térmico frente à sua importância.

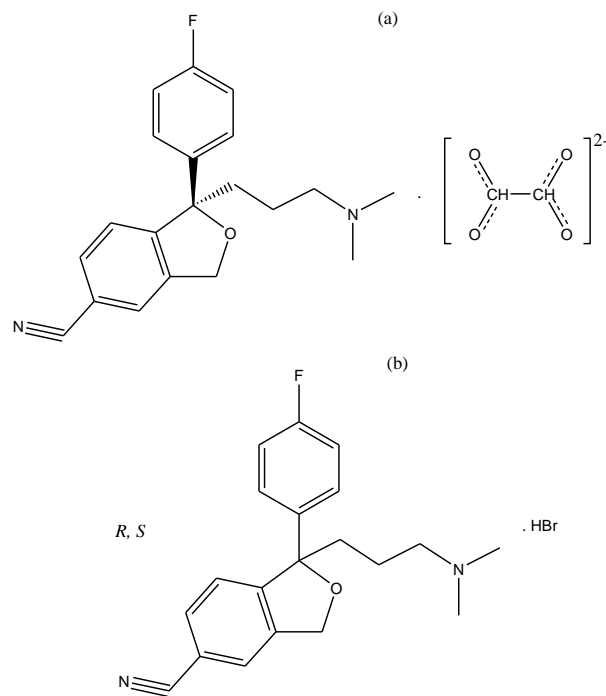
1.3 Escitalopram e Citalopram

Os antidepressivos, pertencentes à classe dos inibidores seletivos da recaptacão de serotonina (ISRS), oxalato de escitalopram (*S*)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrila e hidrobrometo de citalopram (*R,S*) são fármacos amplamente administrados para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão [9]. Estes fármacos são comercialmente conhecidos como Lexapro® (escitalopram) e Procimax® ou Cipramil® (citalopram), mas há também os genéricos.

O escitalopram é composto do isômero *S*, Figura 1 (a), do citalopram (*R,S*), Figura 1 (b), e foi desenvolvido por apresentar maior tolerabilidade e eficácia que a mistura racêmica [10].

A fórmula molecular é dada por $C_{20}H_{21}N_2FO$ e apresenta massa molecular de $324,4 \text{ g mol}^{-1}$. Podem ser comercializados na forma de sais com diferentes contra-íons.

Figura 1 – Fórmulas estruturais dos fármacos oxalato de escitalopram (a) e hidrobrometo de citalopram (b)



1.4 Análise Térmica

A definição de análise térmica aceita pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) foi proposta por T. Lever *et al.* [11]:

Análise Térmica é o estudo das relações entre as propriedades da amostra e sua temperatura à medida que a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada.

(LEVER, T. 2014, p.546)

Esta definição estabelece que para uma análise térmica possa ser considerada termoanalítica ela deve obedecer três condições [12]:

- i. Uma propriedade física deve ser medida;
- ii. A medida deve ser obtida em função da temperatura;
- iii. A análise deve ser feita em ambiente com temperatura controlada.

Segundo Wendlandt (1986, p.2) as propriedades físicas possíveis de serem medidas são massa, temperatura, entalpia, dimensões, características: mecânicas,

acústicas, ópticas, elétricas e magnéticas, obtendo a cada uma delas uma ou mais análises térmicas correspondentes.

Dentre as técnicas mais conhecidas e utilizadas estão a termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise dos gases evoluídos (EGA) e análise dinâmico-mecânica (DMA). Estas técnicas permitem obter informações a respeito da variação de massa, estabilidade térmica, água livre, água ligada, pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, diagramas de fase, cinética da reação, transições vítreas, dentre outros [13].

Frequentemente, o uso de técnicas complementares como difração de raios X, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, ou mais de uma técnica termoanalítica, é necessário para concluir uma análise do comportamento térmico e possibilitar uma interpretação inequívoca de fenômenos de maior complexidade [13-14]. Há ainda, a possibilidade do uso de técnicas termoanalíticas acopladas a técnicas capazes de promover a identificação de produtos voláteis evoluídos durante a decomposição, por exemplo, termogravimetria acoplada à espectrometria de massas (TG-MS) ou à espectroscopia na região do infravermelho (TG-FTIR).

1.4.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria corresponde ao estudo da variação de massa (negativa ou positiva) em função da temperatura ou tempo [12]. O equipamento empregado para este tipo de análise é a termobalança, proposta por Kotaro Honda, que consiste na associação de uma microbalança e um forno.

Esta análise termoanalítica pode ser realizada por três modos diferentes:

- i. Termogravimetria isotérmica: a massa da amostra é gravada em função do tempo, mantendo a temperatura constante, Figura 2 (a);
- ii. Termogravimetria quasi-isotérmica: a temperatura da análise aumenta até a massa da amostra começar a variar; iniciada a variação de massa o aumento de temperatura cessa e essa se mantém constante até que a massa se estabilize, voltando a fornecer calor em seguida, Figura 2 (b);

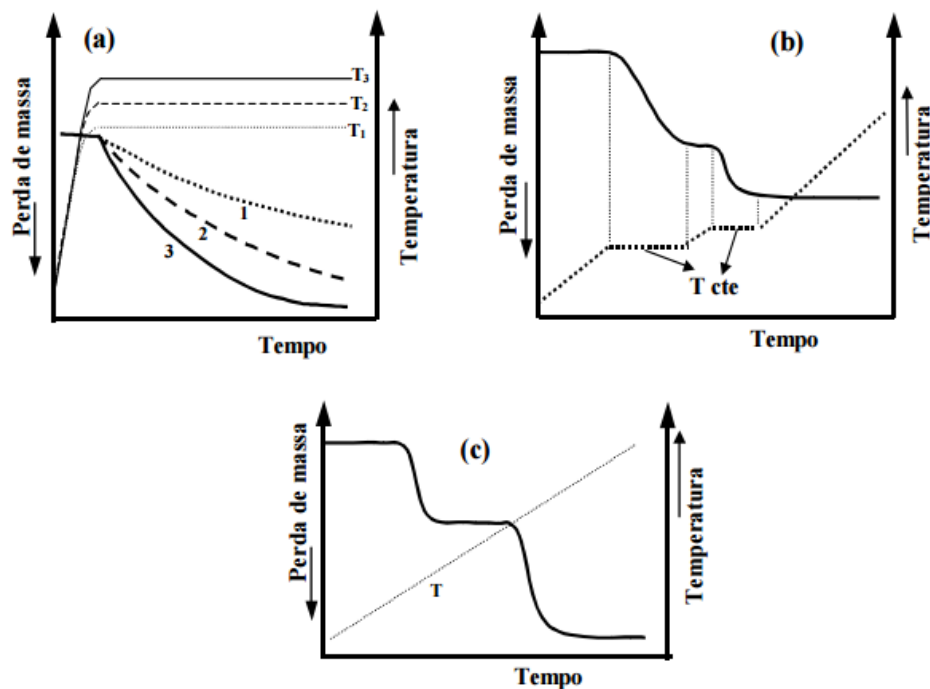
- iii. Termogravimetria dinâmica: a amostra é aquecida a uma razão de aquecimento constante e determinada, Figura 2 (c)

No desenvolvimento deste estudo foi utilizada a termogravimetria dinâmica.

A termogravimetria fornece informações a respeito da estabilidade térmica e composição do composto inicial, de qualquer intermediário de decomposição e do resíduo final.

Nessas curvas, são observados degraus em relação ao eixo das ordenadas correspondentes aos eventos térmicos de decomposição que se referem a variações de massa apresentadas pela amostra, e permitem a obtenção de dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas [13].

Figura 2 – Diferentes modos de termogravimetria (a) isotérmica, (b) quasi-isotérmica e (c) dinâmica [15]



Fonte: Gomes, A.C.R., 2007, p. 12.

A derivada da variação de massa em relação ao tempo (dm/dt) é registrada em função da temperatura ou do tempo e é chamada de curva DTG. Essas curvas evidenciam as temperaturas correspondentes ao início e ao instante em que a velocidade de reação é máxima, formando picos agudos, em grande parte das

análises, os quais permitem distinguir de forma mais clara uma sucessão de reações que, em geral, podem não ser observadas nas curvas TG [13].

1.4.2. Análise Térmica Diferencial (DTA)

Nesta análise são detectadas as variações de temperatura da amostra e comparada às de um material de referência inerte.

As mudanças de temperatura observadas nesse método são obtidas a partir de um módulo diferencial. Considerando que a temperatura da amostra seja T_a e a temperatura do material de referência T_r , os dados gravados por esta análise correspondem a diferença $\Delta T = T_a - T_r$, uma vez que uma medida direta da temperatura da amostra não conseguiria detectar mudanças tão pequenas quanto as que ocorrem durante o experimento, já que é utilizada pouca massa de amostra [12].

As variações de temperatura podem ser resultado de processos entálpicos endotérmicos ou exotérmicos como mudança de fase, degradação, oxidação, desidratação entre outros. Geralmente processos como degradação, mudança de fase e desidratação são processos endotérmicos, cristalização e oxidação são processos exotérmicos [12].

1.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

É chamada de Calorimetria Exploratória Diferencial a técnica termoanalítica que apresenta seu resultado baseado na diferença de energia entre uma substância experimental e um material referência (termicamente inerte), quando submetidos a variações de temperatura ou tempo [11].

Existem dois modos de obter curvas DSC, a calorimetria exploratória diferencial por compensação de potência e a calorimetria exploratória diferencial por fluxo de calor (utilizada nos experimentos deste trabalho) [13,16].

A diferença de energia estudada pode ser resultado de variações de entalpia ou entropia. Quando se trata de eventos que promovem variações na entalpia, como absorção, decomposição, desidratação, desorção, fusão, reações de oxidação-redução, sublimação, vaporização, adsorção e cristalização, eles aparecem na forma de picos, podendo ser endotérmicos ou exotérmicos. Já quando as modificações na curva DSC ocorrem sem variação na entalpia, estes eventos

térmicos são transições de segunda ordem e apresentam-se como um desvio da linha base, sendo as mais comuns as transições vítreas [17-18].

1.4.4 Análise de gases evolvidos (EGA) por termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho (TG-FTIR)

A análise dos gases evolvidos (EGA) por termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho (TG-FTIR) corresponde à associação de uma técnica termoanalítica e uma técnica complementar, o FTIR, para determinar os compostos liberados, em temperatura específica, pela amostra analisada, durante seu aquecimento.

Para obter os espectros na região do infravermelho dos gases evolvidos a amostra é submetida a uma rampa de temperatura determinada e os produtos voláteis de decomposição térmica são levados, através de uma linha de transmissão que usa nitrogênio como gás de arraste, até o espectrômetro.

Os voláteis evolvidos da amostra podem ou não chegar ao detector ao mesmo momento. Esta quantificação de voláteis que chega ao detector em tempos determinados produz um gráfico chamado de Gram-Schmidt. Por meio dele é possível determinar em qual tempo a maior quantidade de gases chega ao detector, bem como em quantos e quais momentos da análise ocorre a liberação de gases. Conhecendo a temperatura inicial de análise e o tempo decorrido até o ponto de interesse é possível estimar a temperatura na qual aquele volátil foi liberado.

Cada tempo da análise apresentado no Gram-Schmidt possui um espectro na região do infravermelho característico, possibilitando elucidar os compostos que chegam ao detector em determinadas temperaturas [19-21].

1.5 Análise Térmica do Escitalopram e Citalopram

A literatura apresenta poucos relatos envolvendo análise térmica dos antidepressivos citalopram e escitalopram publicados até o presente momento. Estes trabalhos publicados envolvendo técnicas termoanalíticas apresentam em sua composição TG/DTG e DSC, não sendo encontrados relatos sobre estudo dos gases evolvidos.

Balawejder *et al.* buscaram separar a mistura racêmica do citalopram usando cristalização em multiestágios. De acordo com os autores, embora DSC seja

considerada uma técnica de alcance para determinação de comportamento em fase sólida ela não foi utilizada devido à decomposição da amostra, fator limitante para este tipo de estudo [22].

Giridhar *et al.* usaram a técnica de DSC como uma ferramenta para determinar o ponto de fusão de uma nova forma cristalina de um intermediário sólido da síntese do citalopram [23].

Recentemente um trabalho incluindo interação fármaco/excipiente foi publicado por Pires *et al.*, onde TG/DTG e DSC foram utilizados para avaliar tais interações, apresentando inclusive os intervalos de temperatura e as perdas de massa correspondentes [24].

Embora estes exemplos de artigos publicados contendo as técnicas termoanalíticas TG e DSC tenham sido relatados para esses fármacos, nenhum estudo foi encontrado usando tais dados a fim de propor um mecanismo de decomposição térmica para esses antidepressivos, até o momento.

Portanto, este trabalho busca propor um mecanismo de comportamento térmico para o oxalato de escitalopram e hidrobrometo de citalopram utilizando das técnicas termoanalíticas TG/DTG-DTA, DSC, TG-FTIR e análise dos intermediários de decomposição por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS).

2 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

2.1 Reagentes

Os princípios ativos dos antidepressivos, oxalato de escitalopram e hidrobrometo de citalopram, foram utilizados como obtidos da Fagron Farmacêutica e mantidos ao abrigo de luz e umidade como indicado pela portaria 344/C1 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária [i].

2.2 Termogravimetria (TG)

Foi utilizado o módulo simultâneo TG/DTG/DTA Q600 gerenciado pelo programa Thermal Advantage para Q Series (v. 2.5.0.256) ambos da TA Instruments. Os dados foram adquiridos sob atmosfera dinâmica de ar seco ou nitrogênio, vazão de 50 mL min⁻¹, utilizando massa de amostra de 7,0 ± 0,1 mg, pesadas com precisão de ± 0,1 µg, intervalo de temperatura de T_{amb} a 1000°C, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ e suporte de amostra aberto de α-alumina.

2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para as medidas de DSC foi utilizado o módulo calorimétrico DSC Q10, com acessório de resfriamento “*Refrigerating Cooling System (RCS)*” e gerenciado pelo programa Thermal Advantage para Q Series (v. 2.5.0.256) ambos da TA Instruments no modo aquecimento-resfriamento-aquecimento. Para a obtenção das curvas DSC foram usados os seguintes parâmetros: atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, utilizando massa da amostra de 3,0 ± 0,1 mg, pesada com precisão de ± 0,1 mg, em diferentes intervalos de temperatura para o escitalopram (1^o ciclo: T_{amb} a 175°C demais ciclos: -60 a 175°C) e para o citalopram (1^o ciclo: T_{amb} a 225°C demais ciclos: -60 a 225°C), em suporte de amostra em alumínio fechado com orifício central ($\phi = 0,7$ mm). Esta análise não foi realizada em atmosfera dinâmica de ar, pois além de ser aconselhado pelo fabricante o uso do equipamento DSC Q10 em atmosfera inerte, as análises dos intermediários de decomposição, por GC-MS, foram obtidas em atmosfera inerte por recomendações do fabricante do equipamento.

2.4 Termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do infravermelho em fase gasosa (TG-FTIR)

Os gases evoluídos da decomposição dos fármacos foram analisados em um espectrofotômetro Nicolet iS10. A linha de transferência dos gases evoluídos é composta de um tubo de aço inox termicamente isolado de 120 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno e com detector do tipo DTGS na célula de gás. A termogravimetria foi realizada sob atmosfera dinâmica de nitrogênio, com fluxo de gás de 50 mL min⁻¹, sob razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ e massa de amostra de aproximadamente 15 ± 0,1 mg. Durante a análise dos gases evoluídos, a linha de transferência foi aquecida a 225°C enquanto a célula e gás foi aquecida a 250°C. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos utilizando resolução 4 e 16 corridas, no intervalo de 4000-400 cm⁻¹.

2.5 Microscopia com *hot stage*

A microscopia com *hot stage* foi realizada utilizando um equipamento Mettler HS82 acoplado a um microscópio óptico Olympus BX51. As amostras foram aquecidas até atingir uma temperatura inicial de 10-15°C anterior a sua fusão e então aquecidas sob a razão de 2°C min⁻¹ até observar o final do evento de interesse (139-186°C para o escitalopram e 174-193°C para o citalopram).

2.6 Cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS)

A análise dos fármacos por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas foi realizada em um Cromatógrafo a gás da Schimidzu, acoplada a um espectrômetro de massas GCMC-QP2010 Ultra com a temperatura da interface dos equipamentos a 300°C, fluxo de gás nitrogênio de 1,8 mL min⁻¹, usando uma coluna de 30 m e 0,25 mm de diâmetro interno. Os intermediários da degradação térmica foram obtidos pelo aquecimento de uma amostra dos fármacos até 220°C e 280°C para o escitalopram e 290°C para o citalopram em termobalança sob as mesmas condições experimentais realizadas para curva TG. Os resíduos sólidos foram dissolvidos em clorofórmio e submetidos as análises GC-MS.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Oxalato de escitalopram

A caracterização térmica do fármaco foi realizada por TG/DTG-DTA, DSC, microscopia com *hot stage* e análise dos gases evolvidos por TG-FTIR. Além disso os intermediários de decomposição foram analisados por GC-MS para auxiliar no entendimento do mecanismo de decomposição térmica.

Antes de submetido às análises térmicas, o princípio ativo dos medicamentos obtido comercialmente foi analisado por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Com esses resultados foi possível concluir que estes princípios ativos apresentaram alto grau de pureza da amostra.

As curvas TG/DTG e DTA para o escitalopram são apresentadas nas Figuras 3 e 4 respectivamente. Os dados obtidos das curvas termogravimétricas e uma breve descrição do evento foram sumarizados na Tabela 1, assim como os eventos observados nas curvas DSC, que são apresentados na Figura 5.

O oxalato de escitalopram apresentou perfil de perda de massa com dois eventos na atmosfera de N_2 e três em ar, Figura 3 (a) e (b), respectivamente. O evento adicional observado em ar foi atribuído a uma terceira perda de massa resultado da queima de material carbonizado.

A curva DTA deste fármaco em N_2 , Figura 4 (a), apresentou dois eventos endotérmicos relativos às perdas de massa observadas na curva TG, além da fusão da amostra em $155,3^\circ\text{C}$. Em ar a curva DTA, Figura 4 (b), apresentou a fusão do fármaco em $155,5^\circ\text{C}$. Em seguida eventos endotérmicos e exotérmicos foram observados característicos da degradação da amostra e da queima de material carbonizado, respectivamente, concordando com o observado por termogravimetria.

Uma especulação sobre essas perdas de massa é apresentada na Tabela 1, e uma identificação dos voláteis será descrita a seguir.

Figura 3 – Curvas TG/DTG do oxalato de escitalopram em (a) N_2 e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min^{-1} , razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, massa de amostra de $7,0 \text{ mg}$ ($\pm 0,1 \text{ mg}$) utilizando cadinho aberto de α -alumina

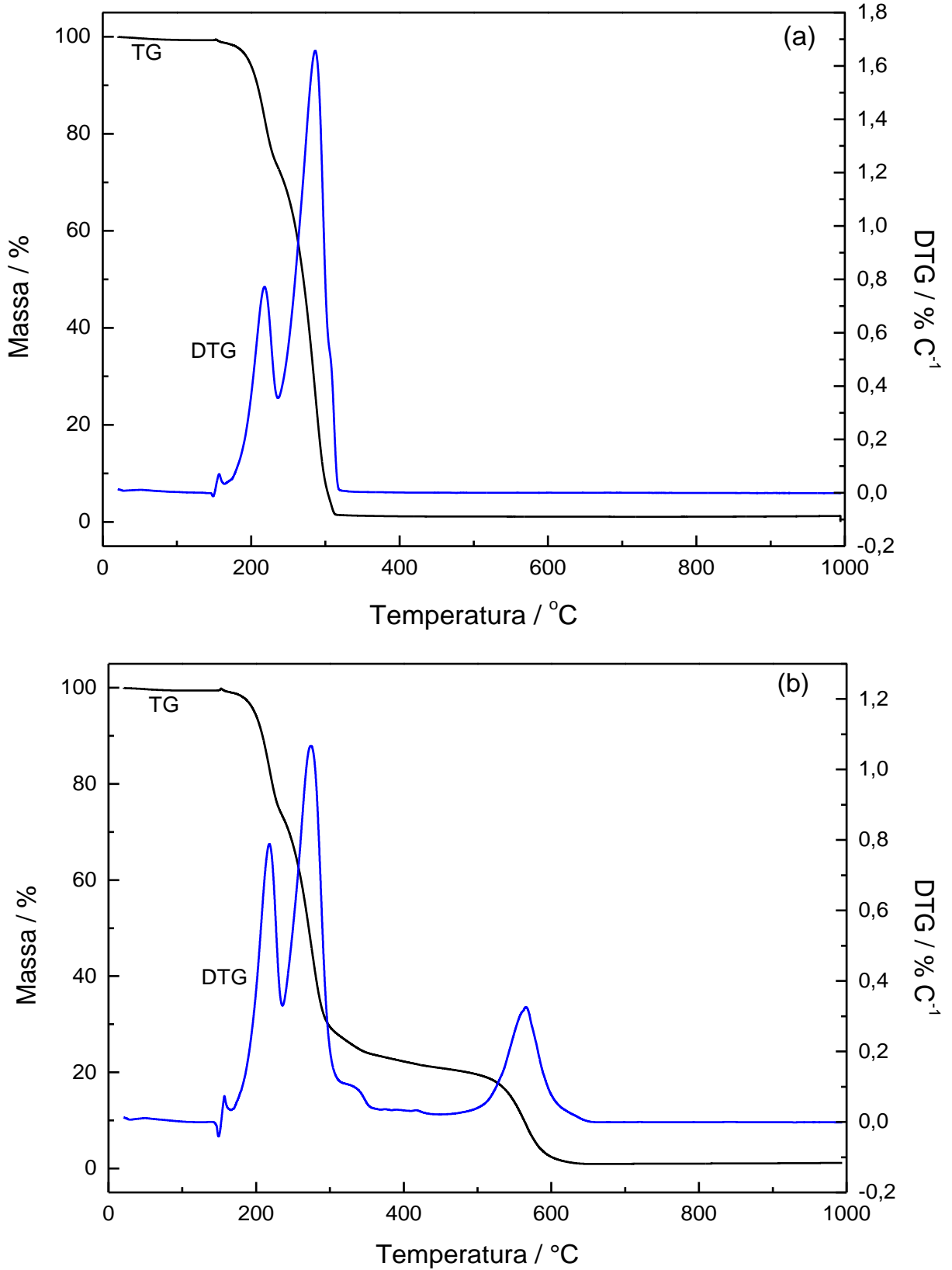


Figura 4 – Curvas DTA do oxalato de escitalopram em (a) N_2 e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min^{-1} , razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, massa de amostra de $7,0 \text{ mg}$ ($\pm 0,1 \text{ mg}$) utilizando cadinho aberto de α -alumina

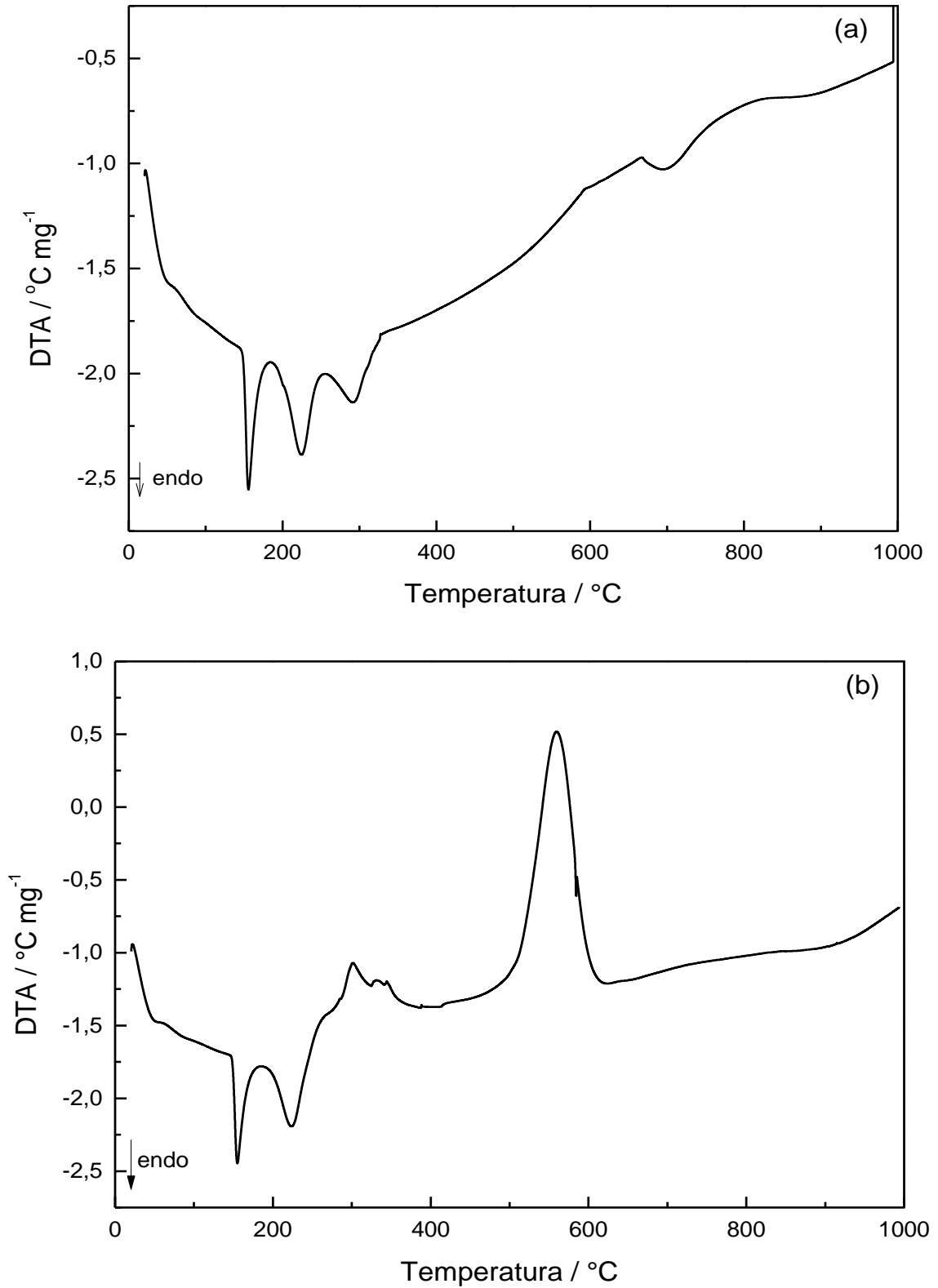


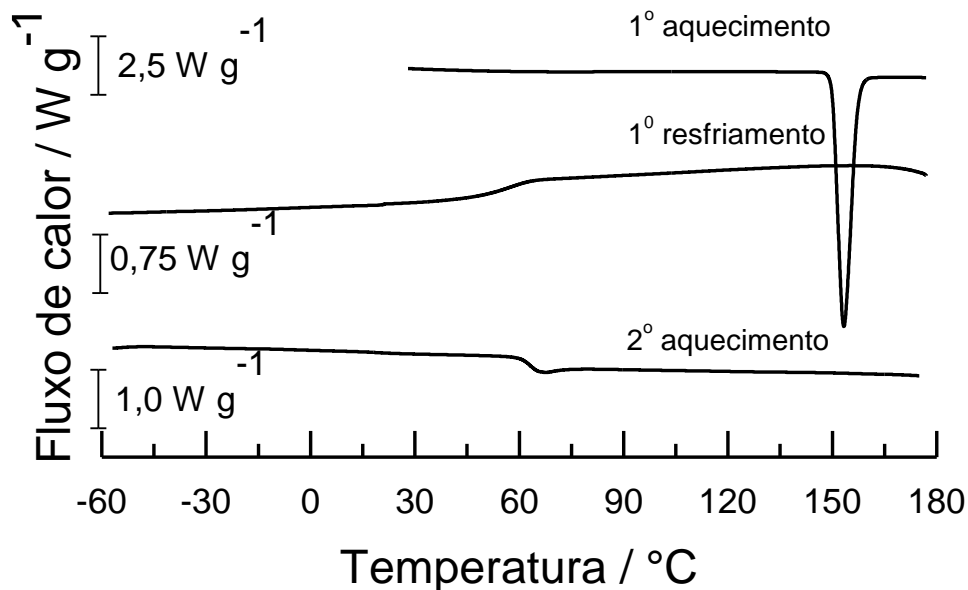
Tabela 1 – Dados obtidos das curvas TG e DSC do antidepressivo escitalopram em N₂ e ar

Descrição do evento / atmosfera	TG		DSC		
	T _{intervalo} / °C	Perda de massa / %		T / °C	ΔH_{fus} / J g ⁻¹
		TG	Calc.		
Nitrogênio					
$C_{20}H_{21}N_2FO.C_2H_2O_4 (s) \rightarrow C_{20}H_{21}N_2FO.C_2H_2O_4 (l)$	-	-	-	153,8 ^a endo	106,2
$C_{20}H_{21}N_2FO.C_2H_2O_4 (l) \rightarrow CH_2O_{2(g)} + CO_{2(g)} + CO_{(g)} + HCN_{(g)}$	165,3 – 237,3	27,2	27,5	-	-
$C_{19}H_{21}NFO_{(l)} \rightarrow C_2H_7N_{(g)} + C_6H_5F_{(g)} + \text{resíduo carbonizado}$	237,3 – 664,2	70,2	74,1	-	-
Ar					
$C_{20}H_{21}N_2FO.C_2H_2O_4 (s) \rightarrow C_{20}H_{21}N_2FO.C_2H_2O_4 (l)$	-	-	-	- ^c	- ^c
$C_{20}H_{21}NFO.C_2H_2O_4 (l) \rightarrow CH_2O_{2(g)} + CO_{2(g)} + CO_{(g)} + HCN_{(g)}$	165,4 – 235,9	25,8	27,5	-	-
$C_{19}H_{21}NFO_{(l)} \rightarrow C_2H_7N_{(g)} + C_6H_5F_{(g)} + \text{resíduo carbonizado}$	235,9 – 402,7	52,3		-	-
Queima de resíduo carbonizado	402,7 – 662,4	20,0	74,1 ^b	-	-

^a endo = evento endotérmico; ^b refere-se a soma dos dois últimos eventos; ^c não foram realizadas curvas DSC em ar

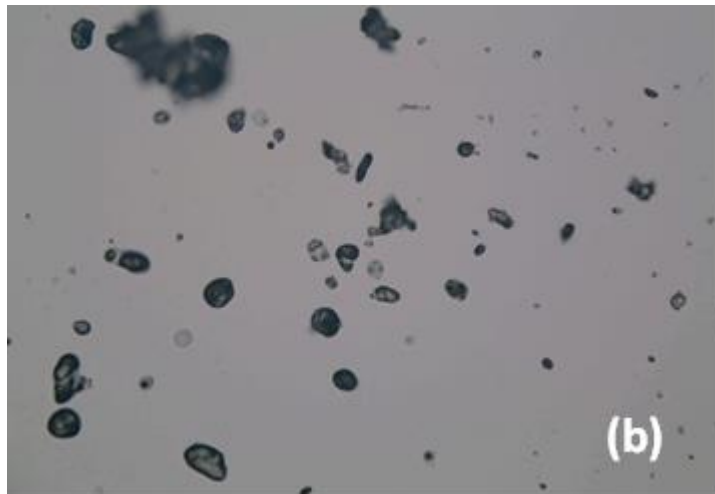
As curvas DSC, apresentadas na Figura 5, obtidas em atmosfera de nitrogênio, permitiram observar o comportamento térmico do fármaco em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento. O fármaco escitalopram fundiu durante seu primeiro aquecimento em 153,8°C ($\Delta H_{fus} = 106,2 \text{ J g}^{-1}$) concordando com o proposto por de Diego *et al.* no qual o escitalopram funde a 150°C [26]. Durante o resfriamento não foi observada cristalização do fármaco. Em 57,7°C (resfriamento) e 62,9°C (2º aquecimento) pôde ser observada uma transição de segunda ordem do fármaco sem evidência de pico, representada por um desvio na linha base.

Figura 5 – Curva DSC do oxalato de escitalopram em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento em atmosfera de N₂, vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, massa de amostra de 5,0 mg ($\pm 0,1 \text{ mg}$), realizadas em porta amostra de alumínio fechado com orifício central na tampa (0,7 mm)



A fusão do fármaco também foi acompanhada utilizando microscopia com *hot stage* conforme apresentado na Figura 6. Neste resultado a fusão do antidepressivo parece começar em 148°C e termina em 156°C. As diferenças de temperatura iniciais para a fusão entre o *hot stage* e a curva DSC, devem-se às diferenças de massas da amostra e razões de aquecimento utilizadas para os procedimentos. Os dados obtidos pela microscopia corroboram com os observados pela curva DSC, sem evidências de outras formas sólidas ou transições sólido-sólido.

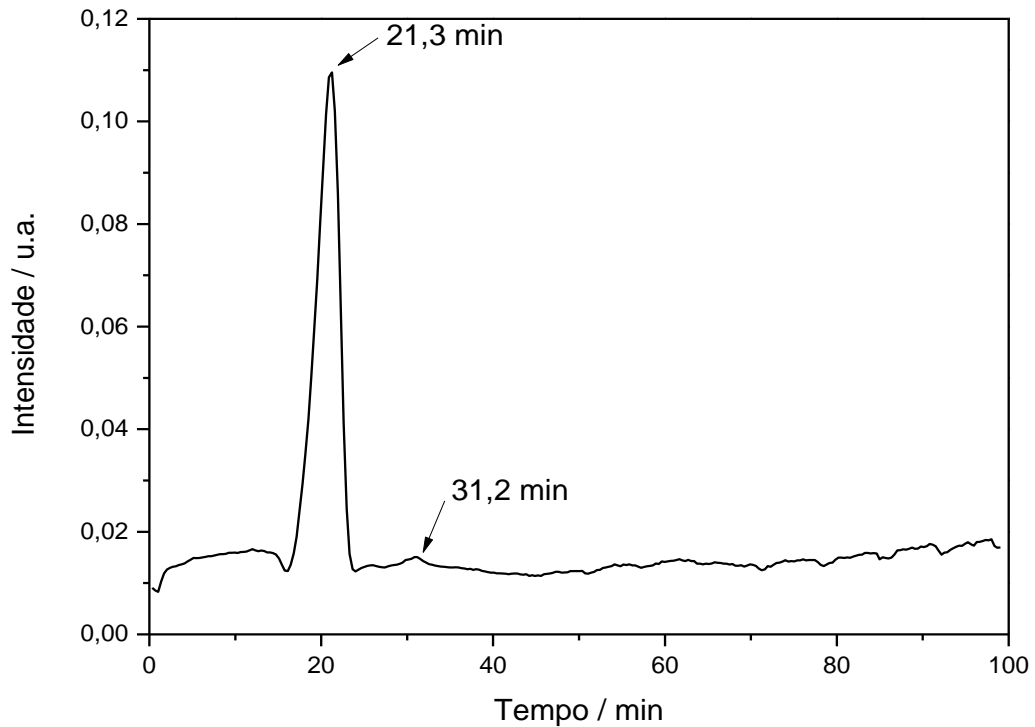
Figura 6 – Acompanhamento da fusão do escitalopram por microscopia com *hot stage* nas temperaturas (a) 139, (b) 148 e (c) 156°C.



A caracterização dos gases evolvidos foi realizada por TG-FTIR. A maioria dos gases evolvidos do fármaco chegou ao detector aos 21,3 min de medida

(aproximadamente 232°C), de acordo com o observado em maior concentração pelo gráfico Gram-Schmidt apresentado na Figura 7.

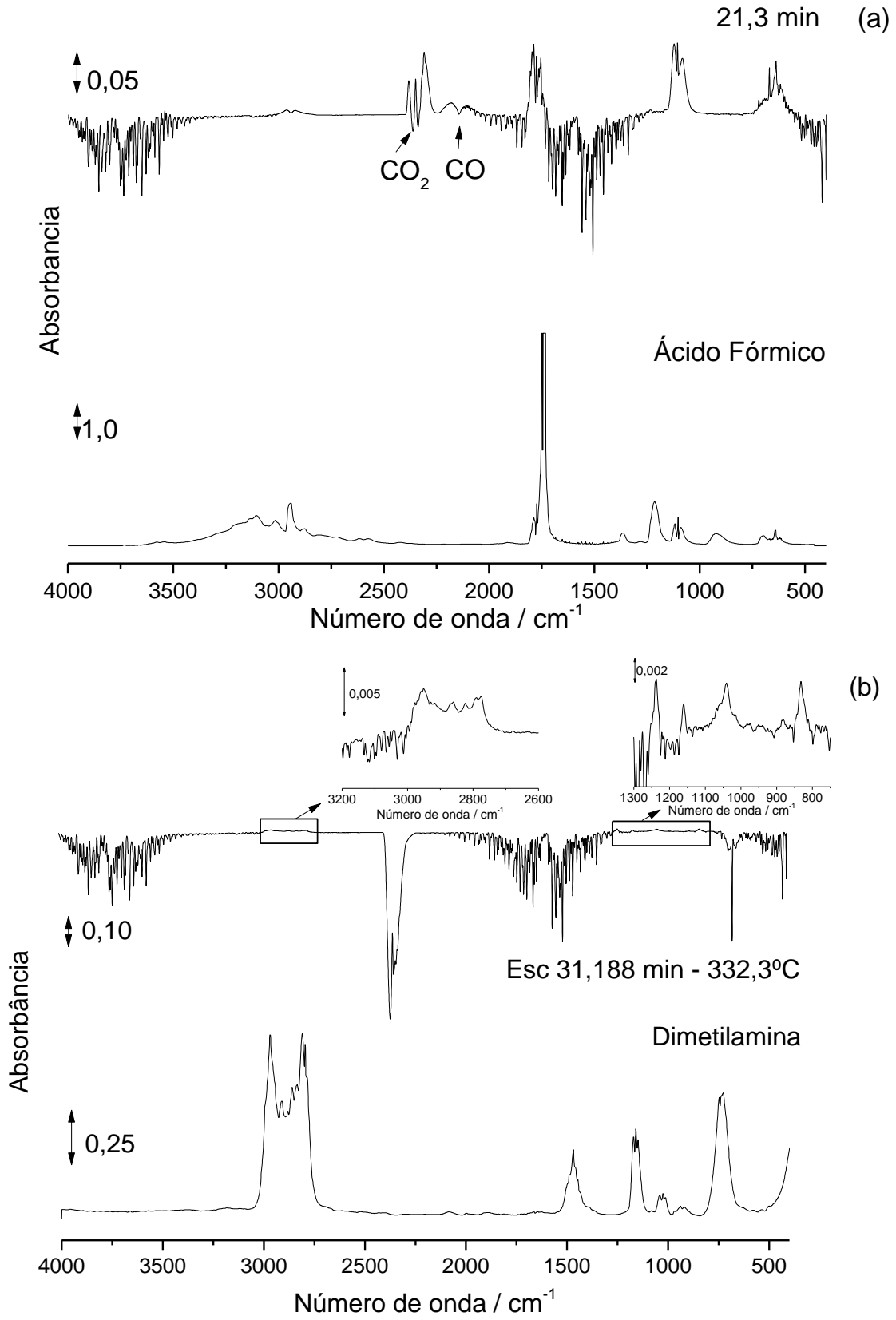
Figura 7 – Gráfico Gram-Schmidt da análise TG-FTIR do antidepressivo oxalato de escitalopram



O espectro na região do infravermelho aos 21,3 min de análise é apresentado na Figura 8 (a), assim como o espectro para o ácido fórmico obtido na base de dados *EPA Vapor Phase*. [27] Nesta etapa foram encontradas evidências de ácido fórmico (picos 3145, 2963, 2917, 1798, 1750 1120, 1087 cm^{-1}), CO (2373, 2262 cm^{-1}) e CO₂ (2177, 2094 cm^{-1}), liberados a partir da decomposição do contra-íon oxalato, o que concorda com o proposto por Hotová *et al.* [28].

Embora tenham sido observados apenas esses três gases no espectro na região do infravermelho obtido em 21,3 min, a perda de massa calculada correspondente a este evento na curva TG revela uma perda de 27,2%. Entretanto, a perda de massa calculada para esses três gases resultaria em apenas 21,7%.

Figura 8 – Espectro FTIR dos gases evoluídos da decomposição do oxalato de escitalopram a (a) 21,2 min (232,9°C) comparado com o espectro do ácido fórmico e (b) 31,2 min (332,3°C) comparado com o espectro da dimetilamina



Essa diferença pode ser atribuída à liberação de HCN, quando a perda de massa calculada passaria a ser de 27,5%. De acordo com *Coblentz Society Collection*, o HCN apresenta dois conjuntos de bandas no infravermelho em fase gasosa, em 1385, 1440 e 3275, 3325 cm^{-1} [29], essas bandas entretanto coincidem com ruídos referentes a água residual da linha de transmissão não tendo sido possível observá-las com absoluta certeza no espectro da Figura 8 (a).

Entretanto considerando-se os cálculos estequiométricos propõe-se efetivamente a liberação de HCN nesta fase.

A Figura 8 (b) apresenta o espectro FTIR dos gases envolvidos em 31,2 min da curva TG, devido aos sinais observados serem pouco intensos uma ampliação é apresentada como inserção nesta Figura. Foi possível observar bandas em 2959, 2890, 1068, 1041 cm^{-1} , que concordam com as bandas características da dimetilamina (295, 2859, 1018, 910 cm^{-1}), de acordo com o obtido na base de dados *EPA Vapor Phase* [30]. Neste mesmo tempo, o espectro na região do infravermelho em fase gasosa revelou bandas em 1237, 1160 e 882 cm^{-1} , sugerindo a presença de fluorobenzeno (bandas características em 1232, 1160 e 830 cm^{-1} , de acordo com *Coblentz Society Collection* [30]). Nenhuma evidência de propano, benzofurano, ou outro fragmento que poderia ser liberado do escitalopram pôde ser observado no espectro em fase gasosa.

Os intermediários de decomposição do oxalato de escitalopram foram obtidos aquecendo a amostra até 220°C. Os dados da cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas apresentaram um único pico cromatográfico em 22,4 min, Figura 9 (a), cujo espectro de massas revelou a presença de escitalopram, Figura 9 (b), corroborando a proposta de liberação do contra-íon oxalato no primeiro evento de decomposição.

Por sua vez, o intermediário aquecido previamente a 280°C apresentou dois picos no cromatograma gasoso, Figura 10 (a). O tempo de retenção de 22,24 min, Figura 10 (b), foi relacionado com o escitalopram residual enquanto em 25,26 min, Figura 10 (d), o espectro de massas revelou fragmentos do fármaco sem dimetilamina e ácido hidrocianico ($m/z = 256$), e fragmentos sem dimetilamina e fluorobenzeno ($m/z = 183$), sugerindo que os dois são fragmentos viáveis e confirmando que a dimetilamina é liberada primeiro. Outros dois picos menos intensos foram observados no cromatograma do intermediário obtido a 280°C. O primeiro em 22,44 min, Figura 10 (c), onde o espectro de massas relevou um íon

molecular $m/z = 238$, que corresponde a massa molar no escitalopram sem o grupo propil-dimetil, e outro em 25,54 min, Figura 10 (e), com evidências de íon molecular $m/z = 261$ referente à liberação de trimetilamina. Entretanto, a intensidade relativa desses picos sugere uma quantidade muito pequena destes compostos.

Figura 9 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmento resultante do pico em 22,44 min (b), para o intermediário obtido a 220°C

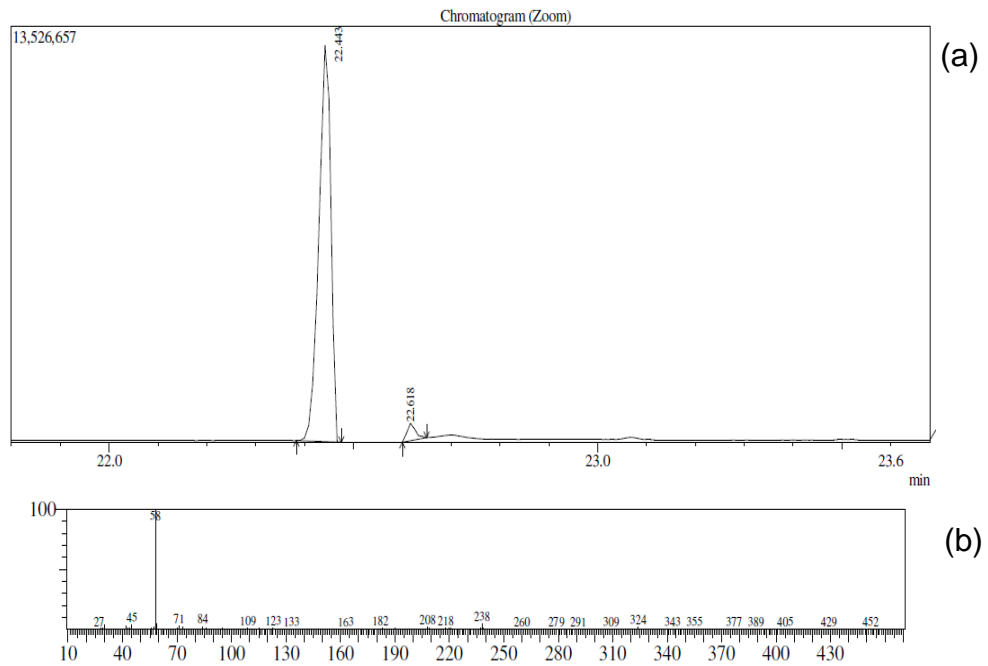
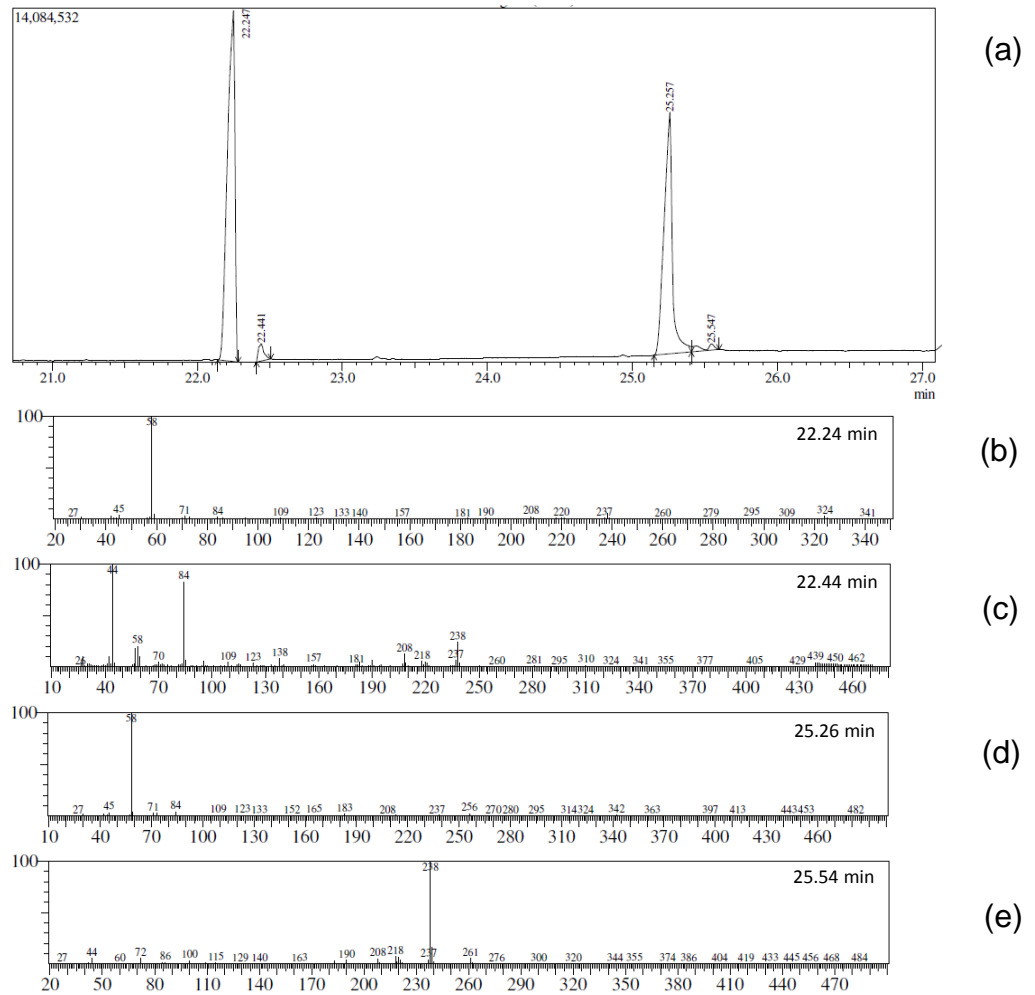
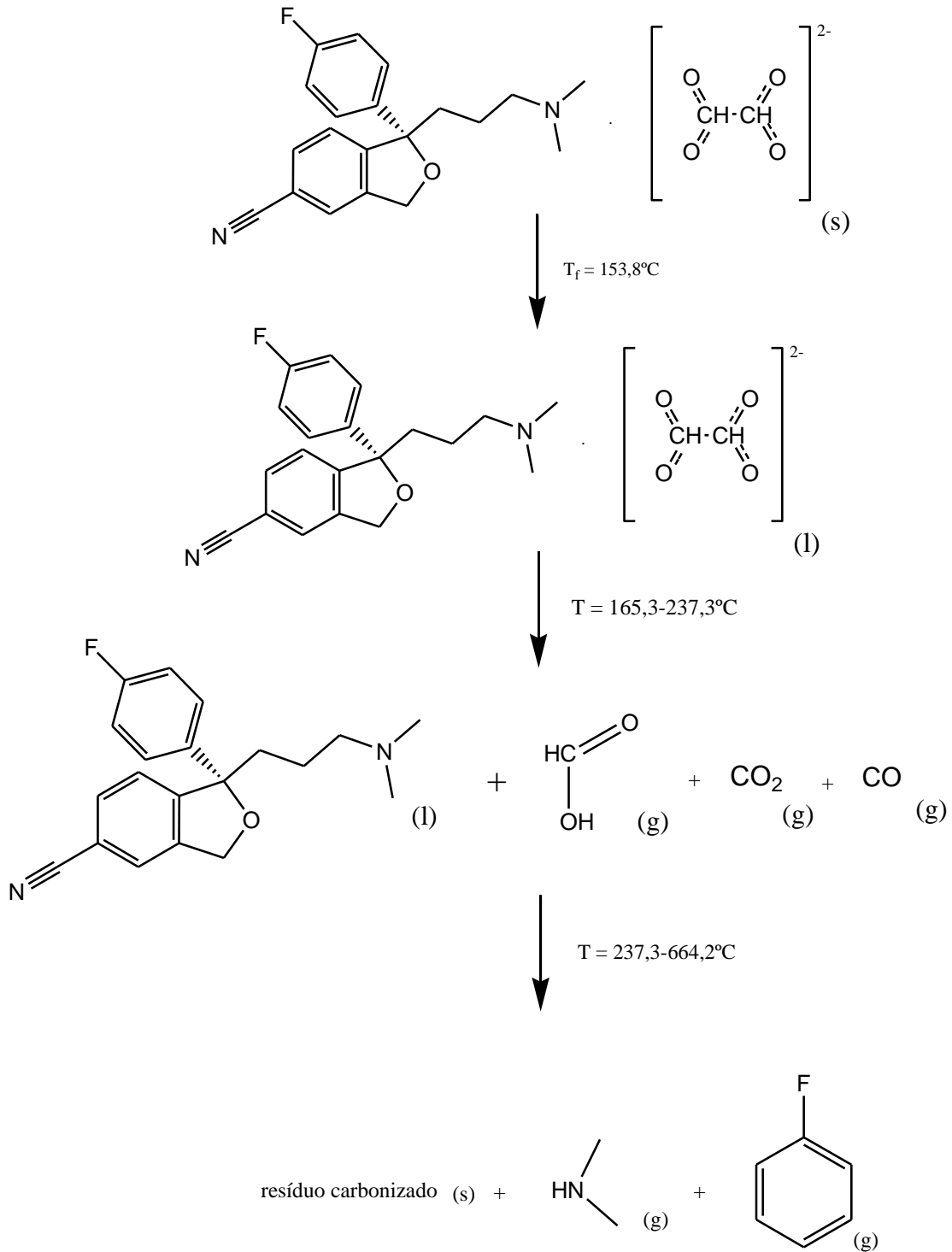


Figura 10 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmentos resultantes para os picos a 22,24 min (b), 22,44 min (c), 25,26 min (d) e 25,54 min, para o intermediário obtido a 290°C



Conhecidos todos esses resultados, uma proposta de mecanismo de decomposição térmica do antidepressivo oxalato de escitalopram é apresentada na Figura 11.

Figura 11 – Proposta de mecanismo de decomposição térmica para o antidepressivo oxalato de escitalopram



3.2 Hidrobrometo de citalopram

Os estudos termoanalíticos do hidrobrometo de citalopram realizados, buscam propor um mecanismo de decomposição térmica utilizando TG/DTG-DTA, DSC, TG-FTIR, Microscopia com *hot stage* e GC-MS.

As curvas TG/DTG do fármaco em atmosfera de N₂ e ar seco são apresentadas nas Figuras 11 (a) e (b), respectivamente. Os dados obtidos destas curvas, juntamente com os obtidos da curva DSC e uma breve descrição do evento foram sumarizados na Tabela 2.

As curvas obtidas nas atmosferas de ar e N₂ apresentaram 3 eventos na curva TG. Em N₂ foram observados dois eventos de decomposição consecutivos, resultando em material carbonizado. Em seguida esse material carbonizado passa por pirólise lentamente até 1000°C, Figura 12 (a). Em atmosfera dinâmica de ar os dois primeiros eventos consecutivos observados são resultado da degradação da amostra resultando em material carbonizado. O terceiro evento observado aqui apresentou perda de massa mais intensa e em maior velocidade. Este evento é característico da queima de material carbonizado, Figura 12 (b).

As curvas DTA dos fármacos em N₂ e ar, Figura 13 (a) e (b), revelaram estes eventos observados pela curva TG. Em N₂ o fármaco funde-se como um pico endotérmico em 189,3°C. Em ar sua fusão é observada em 190,3°C, seguida por um pico endotérmico em 294,2°C relativo a decomposição do citalopram. Neste caso também foram observados dois picos exotérmicos em 343,7 e 637,5°C, característicos da queima de matéria orgânica e do material carbonizado, respectivamente

Uma proposta para os produtos desses eventos térmicos é feita na Tabela 2.

Figura 12 – Curvas TG/DTG do hidrobrometo de citalopram em (a) N₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg (± 0,1 mg) utilizando porta amostra de α -alumina

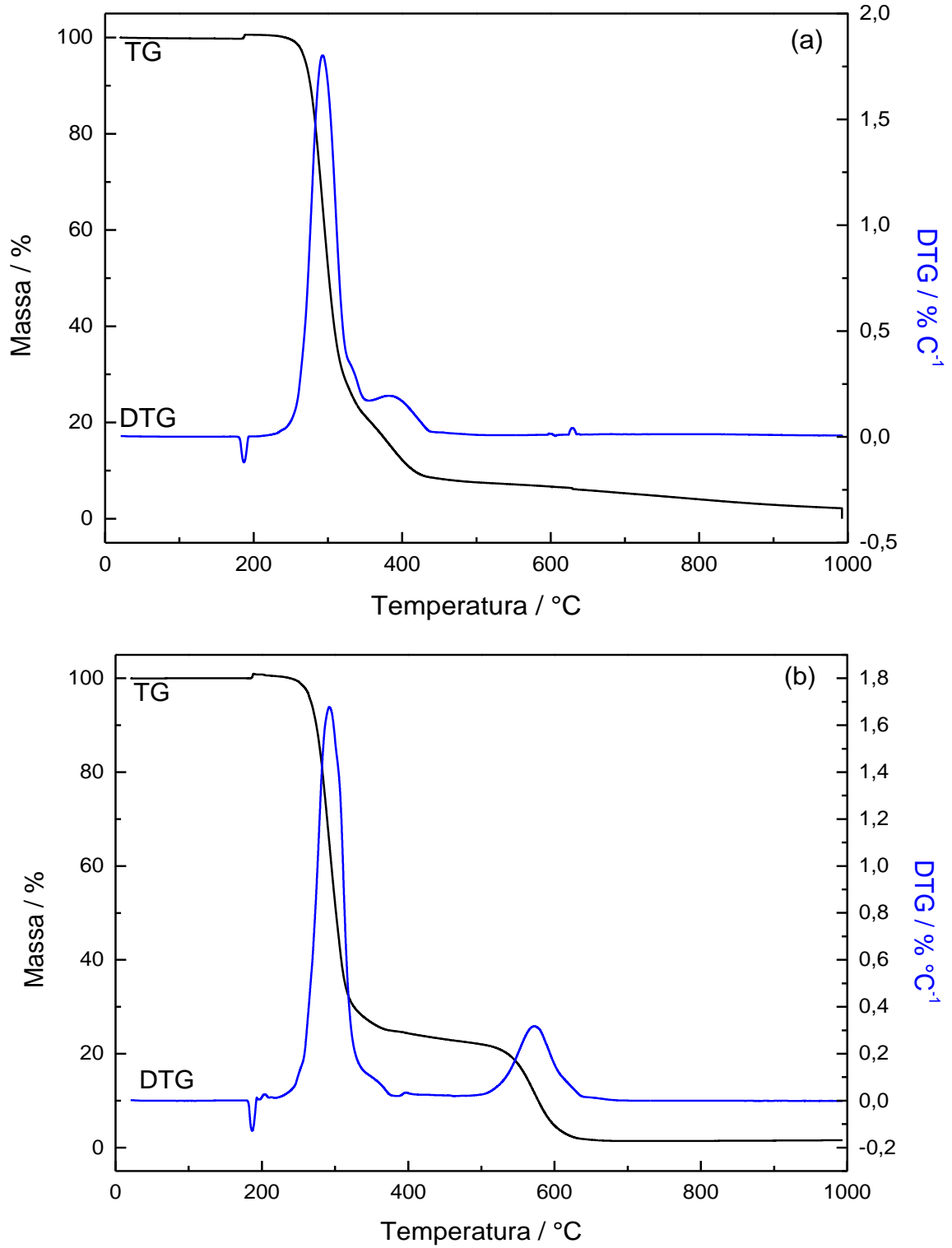


Figura 13 – Curvas DTA do hidrobrometo de citalopram em (a) N₂ e (b) ar seco. Condições: vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, massa de amostra de 7,0 mg (\pm 0,1 mg) utilizando porta amostra de α -alumina

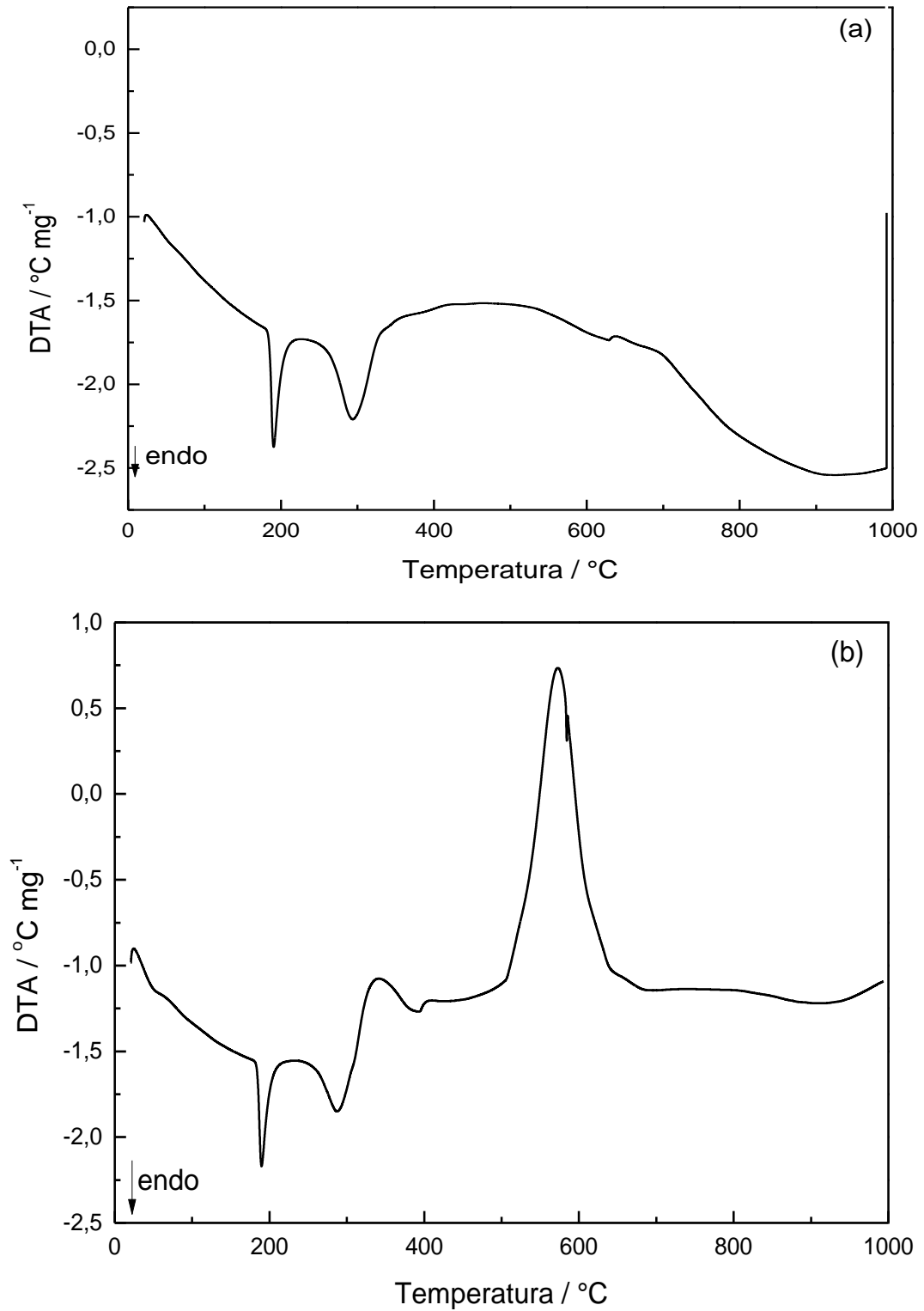


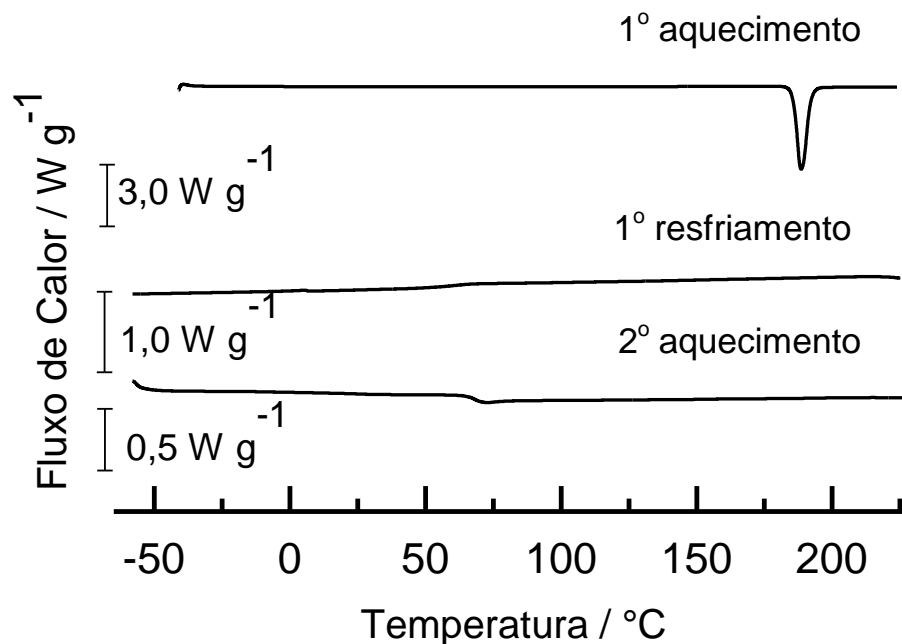
Tabela 2 – Dados obtidos das curvas TG e DSC para o citalopram em atmosfera de N₂ e ar seco

Descrição do evento / atmosfera	TG			DSC ^b	
	T _{intervalo/ °C}	Perda de massa / %		T / °C	$\Delta H_{fus} / J g^{-1}$
		TG	Calc.		
Nitrogênio					
$C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(s)} \rightarrow C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(l)}$	-	-	-	189,6 ^a endo	97,2
$C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(l)} \rightarrow C_8H_8O_{(l)} + HBr_{(g)} + HN(CH_3)_2_{(g)} + C_6H_5F_{(g)}$	204,2 – 322,3	71,7	72,3	-	-
$C_8H_8O_{(l)} \rightarrow$ resíduo carbonizado	322,3 – 502,0	21,5		-	-
decomposição do resíduo carbonizado	502,0 - 1000	5,37			
Ar					
$C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(s)} \rightarrow C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(l)}$	-	-	-	- ^b	- ^b
$C_{20}H_{21}N_2FO.HBr_{(l)} \rightarrow C_8H_8O_{(l)} + HBr_{(g)} + HN(CH_3)_2_{(g)} + C_6H_5F_{(g)} + HCN_{(g)}$	215,1 – 324,3	70,3	72,3	-	-
$C_8H_8O_{(l)} \rightarrow$ resíduo carbonizado	324,3 – 438,3	6,84		-	-
queima do resíduo carbonizado	438,3 – 689,9	21,9		-	-

^a endo = evento endotérmico; ^b não foram realizadas curvas DSC em ar

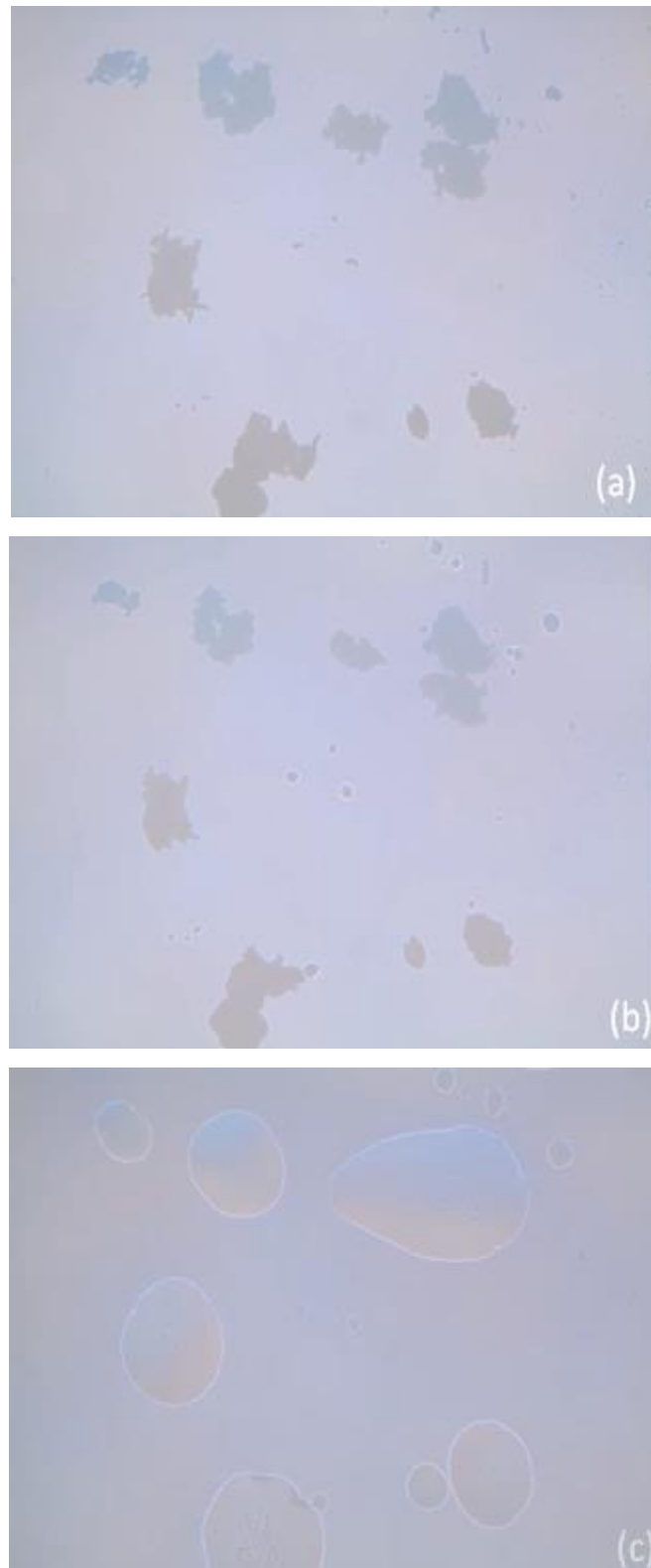
As curvas DSC do citalopram, Figura 14, foram obtidas em atmosfera de nitrogênio em módulo de aquecimento-resfriamento-aquecimento, buscando investigar o comportamento térmico desse fármaco. Durante o primeiro aquecimento a amostra funde em 189,7°C ($\Delta H_{fus} = 97,2 \text{ J g}^{-1}$), sem evidências de cristalização. Segundo o Merk Index o citalopram funde entre 182-183°C, porém as condições não são apresentadas [31]. Nas etapas de resfriamento e segundo aquecimento foram observados desvios da linha base correspondentes a uma transição de segunda ordem em 59,9°C e 68,5°C, respectivamente. Essa transição é típica de material amorfo.

Figura 14 – Curvas DSC do hidrobrometo de citalopram em nitrogênio, vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, massa de amostra de 5,0 mg ($\pm 0,1 \text{ mg}$), em porta amostra de alumínio fechado com orifício na tampa (0,7 mm)



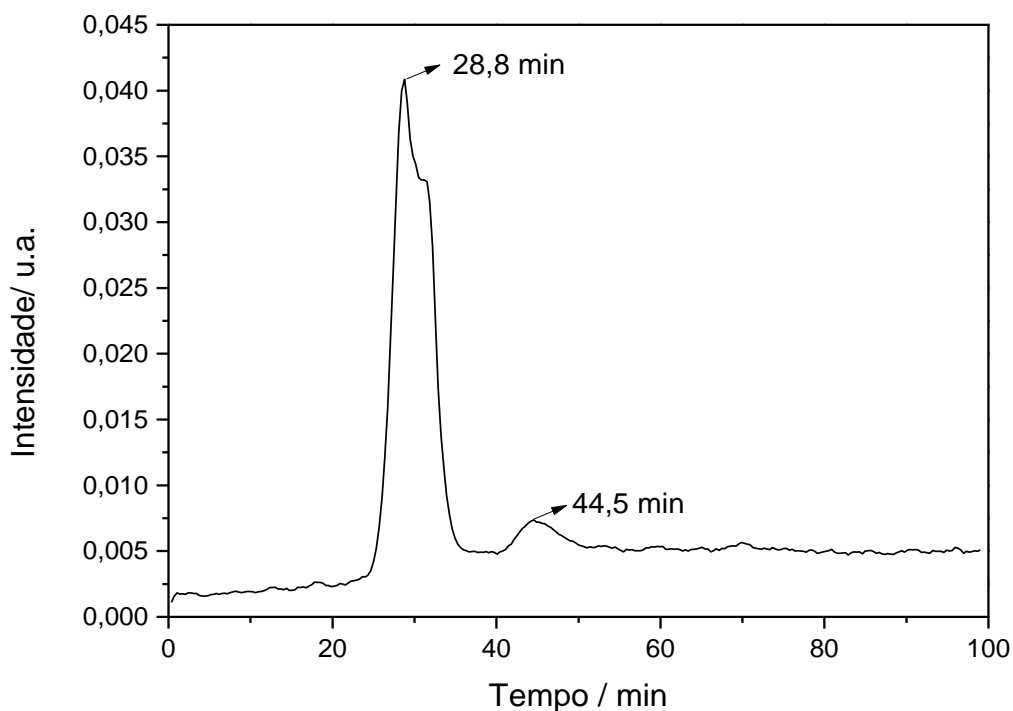
Por microscopia com *hot stage* também foi estudada a fusão do fármaco, Figura 15. Os resultados encontrados corroboram com o observado pelas curvas DSC, acrescentando ainda nenhuma evidência de outras formas sólidas ou transição sólido-sólido.

Figura 15 – Acompanhamento da fusão do citalopram por microscopia com *hot stage* a (a) 179, (b) 181 e (c) 187°C



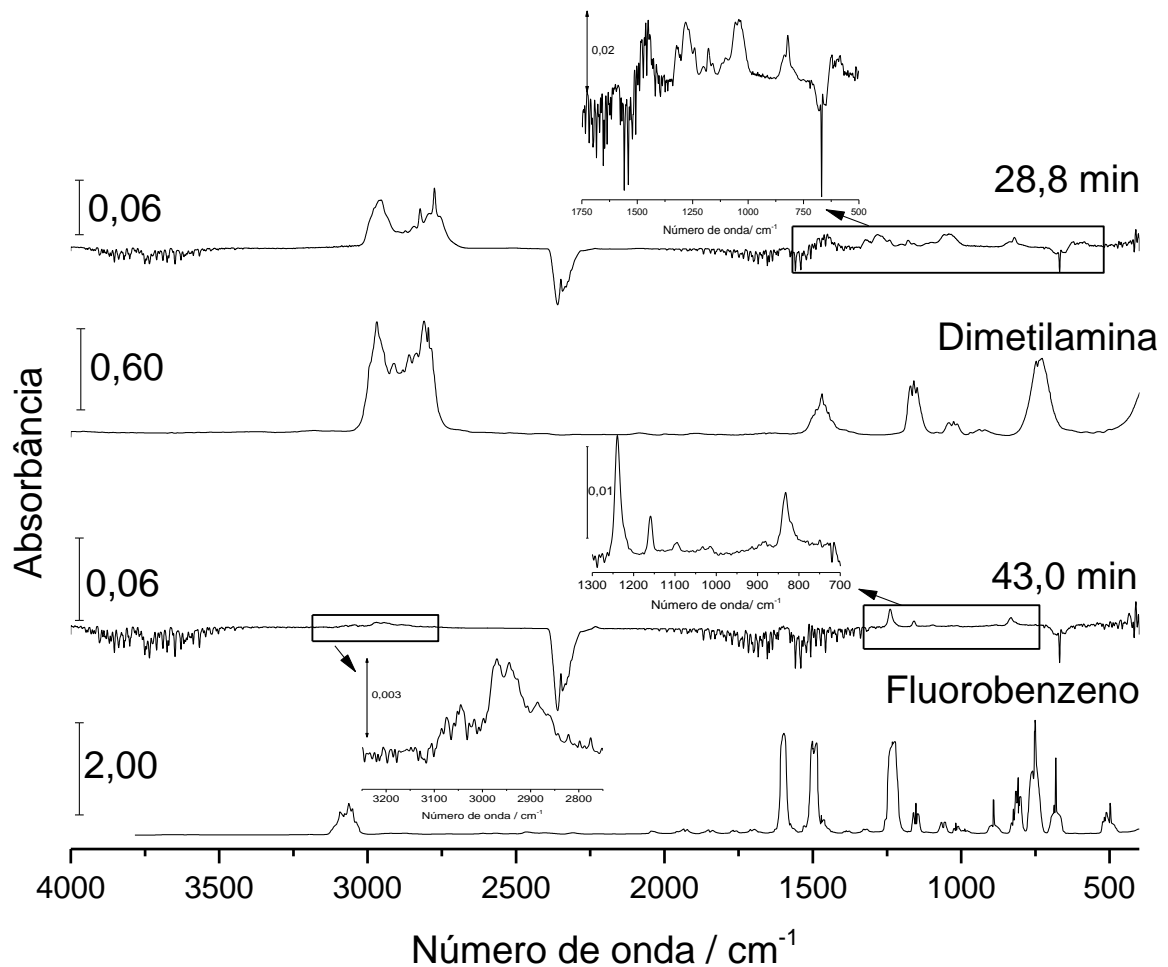
Os gases evoluídos durante a degradação do fármaco foram analisados por TG-FTIR. A intensidade de gases que chega ao detector pôde ser avaliada pelo gráfico Gram-Schmidt, Figura 16, em 28,8 min (308,9°C), 31,5, min (335,9°C) e 44,5 min (465,9°C).

Figura 16 – Gráfico Gram-Schmidt para a análise TG-FTIR da amostra de citalopram



O espectro FTIR dos gases evoluídos a 28,8 min de medida é apresentado na Figura 17, no qual sinais de pouca intensidade foram observados. A presença das bandas nos intervalos de 3000-2700 e 1550-1000 cm^{-1} , combinam com as bandas características de dimetilamina, segundo a base de dados *EPA Vapor Phase* [27]. Neste mesmo tempo o espectro de infravermelho apresentou bandas em 3000-3100, 1237, 1160 e 832 cm^{-1} , sugerindo a presença de fluorobenzeno cujas bandas características são 3000-3100, 1132, 1160 e 830 cm^{-1} , segundo a base de dados *Coblentz Society Collection* [30]. Estes sinais se tornam mais intensos próximo dos 43 minutos de análise (450°C). Propano, benzofurano ou outros possíveis fragmentos para o citalopram não foram observados no espectro na região do infravermelho em fase gasosa. Sinais de intensidade muito baixa, próximo a ruídos, puderam ser observados entre 2600-2400 cm^{-1} , depois de 21-23 minutos de análise, os quais podem estar relacionados com a liberação do contra-íon HBr.

Figura 17 - Espectro FTIR do hidrobrometo de citalopram em 28,8 e 43,0 min, dimetilamina e fluorobenzeno obtidos da base de dados



Os intermediários de decomposição foram obtidos aquecendo o citalopram obtido comercialmente até 290°C e em seguida analisados por GC-MS. O resultado desta análise gerou picos cromatográficos no intervalo de tempo de retenção de 19-25 minutos, Figura 18 (a). O mais intenso apareceu em 21,31 minutos, cujo espectro de massas revelou a presença do íon molecular $m/z = 278$ correspondente ao citalopram sem dimetilamina e HBr, Figura 18 (f). Estes resultados concordam com o observado por TG-FTIR que mostrou a presença de dimetilamina em fase gasosa. Os outros picos relevantes nos tempos de retenção de 20,65, 20,80, 21,05, 21,09, 21,33 min. com m/z máximo de 251 [Figura 18 (b)], 263 [Figura 18 (c)], 275 [Figura 18 (d)], 261 [Figura 18 (e)], 324 [Figura 18 (g)], respectivamente, foram atribuídos de acordo com a Tabela 3.

Figura 18 – Cromatograma GC-MS (a) e fragmentogramas resultantes para os picos em 20,65 (b), 20,80 (c), 21,05 (d), 21,09 (e), 21,31 (f) 21,33 (g) min, para o intermediário obtido a 290°C

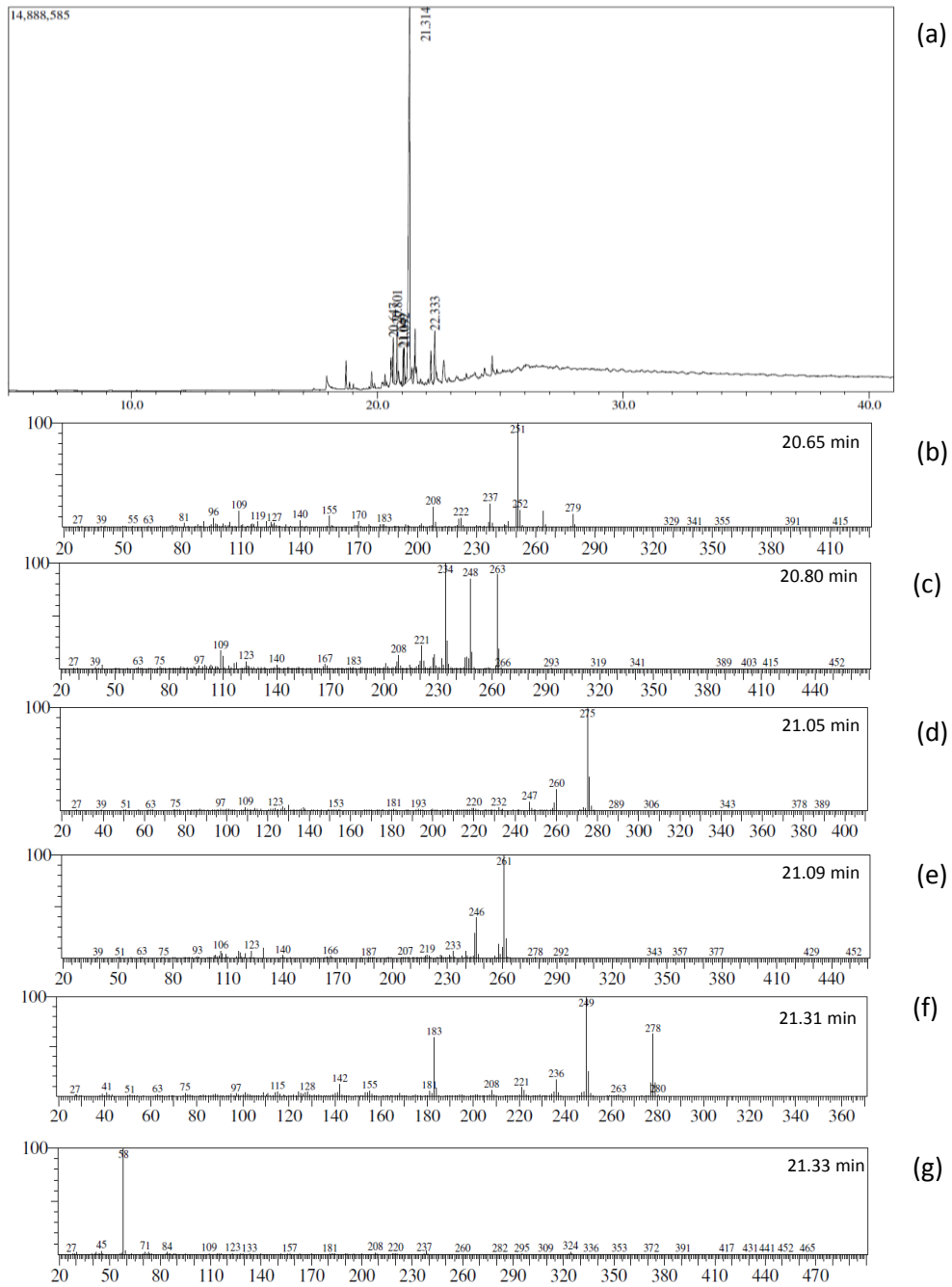


Tabela 3 – Atribuição dos picos mais intensos do GC-MS do intermediário de decomposição do citalopram a 290°C

Tempo de retenção / min	m/z	Atribuição / citalopram.HBr menos
20,65	251	(-) HBr e dimetil-etilamina
20,80	263	(-) HBr e trimetilamina
21,05	275	(-) HBr, 2CH ₄
21,09	261	(-) HBr, CH ₃ , F
21,31	278	(-) dimetilamina e HBr
21,33	324	(-) HBr

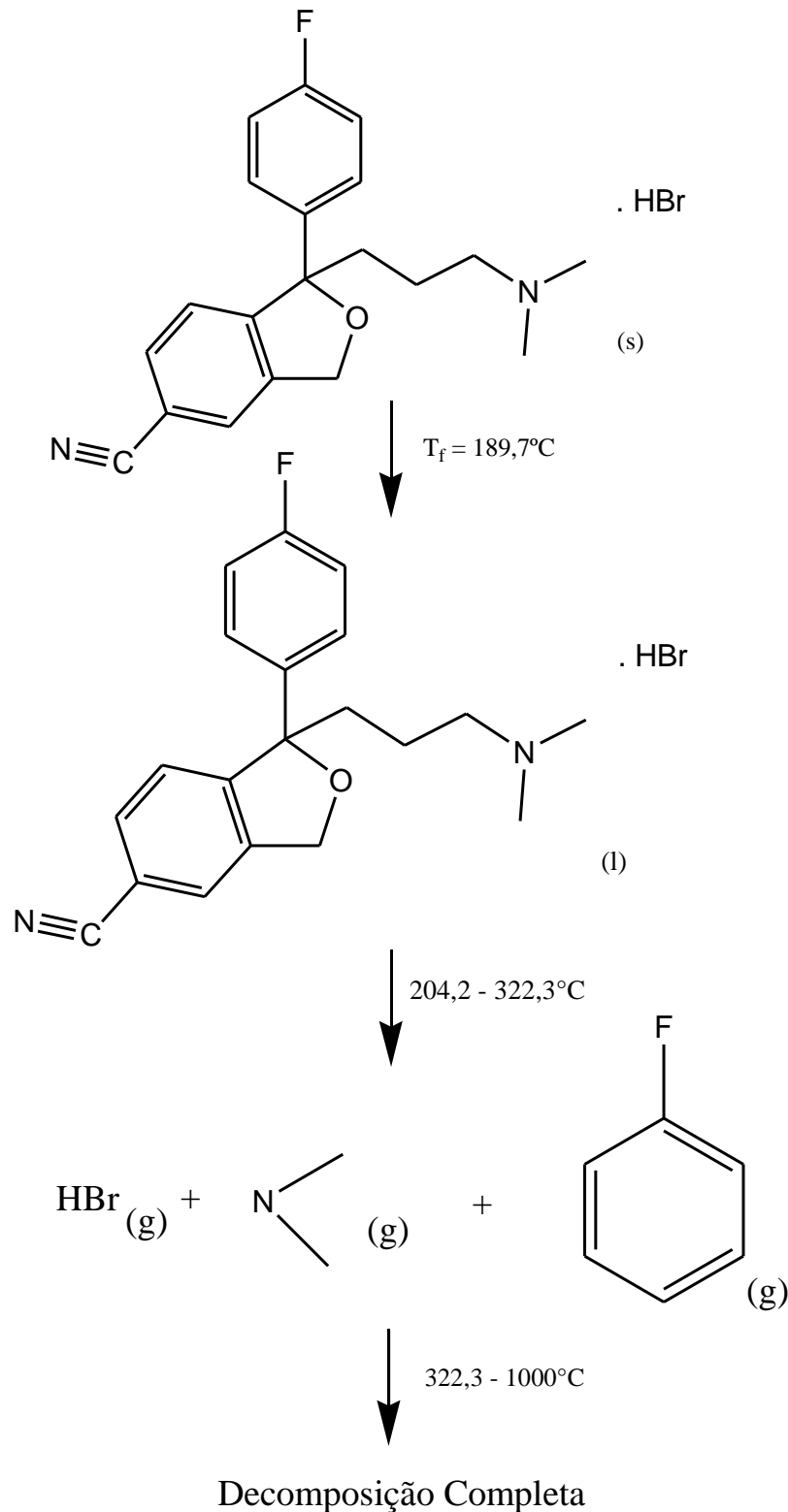
Diferentemente do escitalopram, o citalopram produziu mais intermediários de decomposição, provavelmente por ser composto de uma mistura racêmica ou a presença do hidrobrometo como contra-íon ao invés do oxalato. A presença dessas diferentes aminas em fase gasosa não pôde ser detectada uma vez que são liberadas em quantidades muito menores que a dimetilamina, de acordo com o cromatograma gasoso.

Outra possibilidade para a presença desses compostos observados no GC-MS é que ocorram decomposições adicionais no forno e na linha do equipamento, pois são mantidos a 300°C. Devido à inércia do forno nem sempre é possível alcançar a exata temperatura desejada para preparar o intermediário, razão esta para que alguns dos intermediários não pudessem ser detectados na temperatura proposta.

Embora não pôde ser observada pelo espectro TG-FTIR devido à dispersão na linha de transmissão e massa relativamente baixa, é clara a liberação de HBr.

Estes estudos do comportamento térmico do citalopram nos permitiram propor um mecanismo de decomposição térmica para o citalopram, Figura 19.

Figura 19 – Proposta de mecanismo do comportamento térmico do hidrobrometo de citalopram



Este trabalho com propostas de mecanismo de decomposição térmica dos princípios ativos oxalato de escitalopram e hidrobrometo de citalopram foi submetido ao *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* e encontra-se em processo de análise.

4 CONCLUSÃO

Foram propostos mecanismos dos respectivos comportamentos térmicos a partir do estudo dos gases evolvidos e dos resíduos sólidos resultante do aquecimento do oxalato de escitalopram e hidrobrometo de citalopram.

Os dois antidepressivos apresentaram mecanismos similares, consideradas as diferenças nos contra-íons. O citalopram se decompõe em duas etapas liberando HBr, dimetilamina e fluorobenzeno, enquanto o escitalopram se decompõe em dois eventos, o primeiro resultado da decomposição do contra-íon oxalato em ácido fórmico, CO e CO₂, e o segundo como resultado da decomposição do fármaco em dimetilamina e fluorobenzeno.

REFERÊNCIAS

- [1] Maurília, A. B. Z.; Villegas, A. S.; Torres, C. C. U.; Juárez, N. H.; Bayardo, S. J. V. Los trastornos del estado de ánimo, *Revista Digital Universitaria*, v. 6, p. 2-14, 2010, <http://www.revista.unam.mx/vol.6/num11/art110/nov_art110.pdf>, acessado em junho/2017.
- [2] Turner, E. H.; Matthews, A. M.; Linardatos, E.; Tell. R. A.; Rosenthal, R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy, *New England Journal of Medicine*, v. 358, p. 252, 2008.
- [3] Stahl, S. M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects, *Journal of Affective Disorders*, v. 51, p. 215-235, 1998.
- [4] Svenningsson, P.; Chergui, K.; Rachleff, I.; Flajolet, M.; Zhang, X.; El Yacoubi, M.; J.M.; Vaugeois, Nomikos, G.G.; Greengard, P. Alterations in 5-HT_{1B} Receptor Function by p11 in Depression-Like States *SCIENCE*, v. 311, p. 77-80, 2006.
- [5] <http://www.sincofarma-rj.org.br/noticias/antidepressivos-e-calmantes-tem-aumento-nas-vendas>, acessado em junho/2017
- [6] Moreno, D. H.; Dias, R. S.; Moreno, R. A. Transtornos do humor. In: Neto MRL, Elkis H. *Psiquiatria básica 2ª ed.* Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 219-34.
- [7] Bezchlibnik-Butler, K. Z.; Jeffries, J. J. *Clinical Handbook of psychotropic drugs*. 9th Ed. Toronto: Hogrefe & Huber, 1999.
- [8] Preskorn, S. H.; Stanga, C. Y.; Ross, R. Selective serotonin reuptake inhibitor. In S.H. Preskorn, C.Y. Stanga, J.P. Feighner, R. Ross. *Antidepressants: Past, present and future*, New York: Springer, 2004.
- [9] Jagtap, A.; Bhaskar, M. Evaluation of Antidepressant and Antinociceptive Activity of Escitalopram. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, v. 47, p. 97-102, 2013.
- [10] Burke, W. J.; Christopher, J.; Kratochvil, M. D. Stereoisomers in Psychiatry: The Case of Escitalopram. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 4, p. 20-24, 2002.
- [11] Lever, T.; Haines, P.; Rouquerol, J.; Charsley, E. L.; Eckerren, P. V.; Burlett, B. J. ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014), *Pure and Applied Chemistry*, v. 86, p. 545-553, 2014.
- [12] Wendlandt, W. W. *Thermal Analysis*. New York: John Wiley, 1986.
- [13] Ionashiro, M. *Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz Editorial, 2005.

- [14] Cides, L. C. S.; Araújo, A. A. S.; Santos-Filho, M.; Matos, J. R. Thermal Behaviour, Compatibility study and decompositions kinetics of Glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 84, p. 441-445, 2006.
- [15] Gomes, A.C.R. Síntese, caracterização e estudo termoanalítico de etanossulfonados em terras raras, *Dissertação (Mestrado)*, 2007.
- [16] Clas, S. D.; Dalton, C. R.; Hancock, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, v. 2, p. 311-320, 1999.
- [17] Breviglieri, S. T.; Couto, A. B.; Bernal, C.; Cavalheiro, E. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais, DSC. *Química Nova*, v. 25, p. 849-855, 2002.
- [18] Thompson, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. *Thermochimica Acta*, v. 355, p. 83-87, 2000.
- [19] Leona, R. S.; Colmanb, T. A. D.; Schnitzler, E.; Ellendersena, L. N.; Massona, M. L. Evolved gas analysis (coupled TG–DSC–FTIR) applied to the thermal behaviour of inulin. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, v. 108, p. 323-326, 2014.
- [20] Ledeti, I.; Fulias, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Bercean, V.; Doca, N. Thermal behaviour and kinetic study of some triazoles as potential anti-inflammatory agentes, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 114, p. 1295-1305, 2013.
- [21] Vecchioa, S.; Materazzi, S.; Woc, L. W.; De Angelis Curtis, S. Thermoanalytical study of imidazole-substituted coordination compounds: Cu(II)- and Zn(II)-complexes of bis(1-methylimidazol-2-yl)ketone. *Thermochimica Acta*, v. 568, p. 31–37, 2013.
- [22] Balawejder, M.; Mossety-Leszczak, B.; Poplewska, I.; Lorenz, H.; Seidel-Morgenstern, A.; Pistkowski, W.; Antos, D. Resolution of a Diastomeric Salt of Citalopram by Multistage Crystallization. *Crystal Growth & Design*, v. 12, p. 2557-2566, 2012.
- [23] Giridhar, T.; Srinivasa Rao, K.; Srinivasulo, G.; Gudipati, S.; Kotaru, S. R.; Thota, G.; Srinivasa, R. K. New crystalline form of citalopram diol intermediate useful for preparation of citalopram and its salt used as antidepressant drug. *WO2010004575-A2*, 2010.
- [24] Pires, S. A.; Mussel, W. N.; Yoshida, M. I. Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility between citalopram and excipients using thermal and non-thermal techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 127, p. 535-542, 2016.
- [25] Brasil. Portaria 344/C1 de 12 de maio de 1998. Aprova o “Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial”. Órgão emissor:

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br => acesso em 22/06/2017.

[26] de Diego, H. L.; Bond, A. D.; Dancer, R. J. Formation of solid solutions between racemic and enantiomeric citalopram oxalate. *Chirality*, v. 23, p. 408-416, 2011.

[27] Nicolet-Thermo Scientific Co. Nicolet EPA Vapor Phase database. Omnic 8.0 software. Thermo Scientific, Madison.

[28] Hotová, G.; Slovak, V. Quantitative TG-MS analysis of evolved gases during the thermal decomposition of carbon containing solids. *Thermochimica Acta*. v. 632, p. 23-28, 2016.

[29] Coblenz Society, Inc., "Evaluated Infrared Spectra" in NIST Chemistry Webbook, NIST Standard Reference Database Number 69, Eds. P.J. Linstrom and W.G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 20899, <http://webbook.nist.gov> (recovered at 11/10/2016). Coblenz NO.10480.

[30] Coblenz Society, Inc., "Evaluated Infrared Spectra" in NIST Chemistry Webbook, NIST Standard Reference Database Number 69, Eds. P.J. Linstrom and W.G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 20899, <http://webbook.nist.gov> (recovered at 11/10/2016). Coblenz NO.8839.

[31] Budavari S, editor. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. 12th ed. White House Station: Merck; 1996.