

## DETERMINAÇÃO DA PUREZA DE DROGAS PSICOTRÓPICAS POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E SUA APLICABILIDADE FORENSE

GABRIELA TOLFO GUERRA<sup>1</sup>; MARCELO GUERREIRO CRIZEL<sup>2</sup>  
VINICIUS LENZ<sup>3</sup>; CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA<sup>4</sup>, CLARISSA  
MARQUES MOREIRA DOS SANTOS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – gabrielatguerra@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – necocrizel2008@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – lenzvinicius@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – claudiochemistry@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – clafarm.mms@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Drogas psicotrópicas atuam no sistema nervoso central (SNC) causando alterações comportamentais e de cognição, no entanto, nos últimos tempos estas drogas têm sido utilizadas de forma abusiva (sem orientação médica) devido à rápida ação dos efeitos hipnótico-sedativos. ABRAMS (2006), OBID (2016), CEBRID (2016) A análise de identificação de drogas psicotrópicas é de enorme interesse para diversas áreas (ambiente de trabalho, esporte e forense) uma vez que estas substâncias químicas podem causar tolerância, abstinência e dependência. GALINDO (2010) Neste sentido, análises térmicas podem ser aplicadas na área farmacêutica e forense para obtenção de informação físico-química (ponto de fusão, calor de fusão, transição cristalina e polimorfismo) necessária para complementar um laudo técnico pericial com dados importantes para fins investigativos. PASSAGLI (2009), WHO (1995) A calorimetria exploratória diferencial (DSC) apresenta enorme relevância nas análises forenses, pois permite a determinação direta da pureza de drogas evitando o uso demasiado de materiais de referência, menor tempo de análise e de preparo da amostra. IONASHIRO; GIOLITO (1980), HAINES (1995), BERNAL et. al. (2002) Na DSC, a identificação e caracterização de substâncias químicas são obtidas pela medida das variações de energia térmica fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura enquanto a substância e o material de referência são submetidos a um programa de temperatura controlada. A variação de temperatura é proporcional a variação de entalpia, a capacidade calorífica e a resistência térmica total ao fluxo calórico. GIRON (2000), MATOS; MERCURI (2009), OLIVEIRA et. al. (2011) Dessa forma, o presente trabalho têm por objetivo avaliar a aplicabilidade da DSC na identificação das substâncias psicotrópicas correlacionando com os eventos endotérmicos e exotérmicos podendo auxiliar nas investigações forenses.

### 2. METODOLOGIA

Neste estudo foram utilizadas duas amostras de drogas comerciais (maleato de midazolam - Dormium® e cloridrato de clorpromazina - Longactil®) e substâncias químicas de referência para avaliação da pureza e identificação das mesmas. As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico exploratório diferencial DSC 200 F3 Maia (tipo fluxo de calor) utilizando-se razão de aquecimento de  $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de gás de  $50\text{ ml min}^{-1}$ , sob pressão atmosférica. As amostras de drogas comerciais foram maceradas com auxílio de grau e pistilo e pesadas (drogas comerciais e

substâncias químicas de referência) na ordem de massa de 3 mg em recipientes hermeticamente fechados em cadrinhos de alumínio com temperatura programada de 25 a 230 °C. O equipamento foi previamente calibrado para temperatura utilizando como padrão de pico de fusão, o índio ( $156,4 \pm 0,3$  °C) com pureza de 99,99%. A calibração para energia foi feita com base na entalpia de fusão do índio metálico conforme procedimento e especificação do fabricante.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da pureza das substâncias químicas pode ser observada através da curva de DSC com a presença de eventos térmicos característicos das substâncias químicas em estudo, principalmente através do evento físico do pico de fusão do analito. De forma qualitativa, a avaliação foi feita através de eventos térmicos obtidos neste estudo comparando com eventos térmicos preconizados em métodos oficiais. FARMACOPEIA BRASILEIRA (2016), O'NEIL (2006) Foram obtidas curvas de DSC para as drogas psicotrópicas de maleato de midazolam - Dormium® e cloridrato de clorpromazina - Longactil®, assim como as substâncias químicas de referência destas drogas, conforme apresentado na Figura 1.

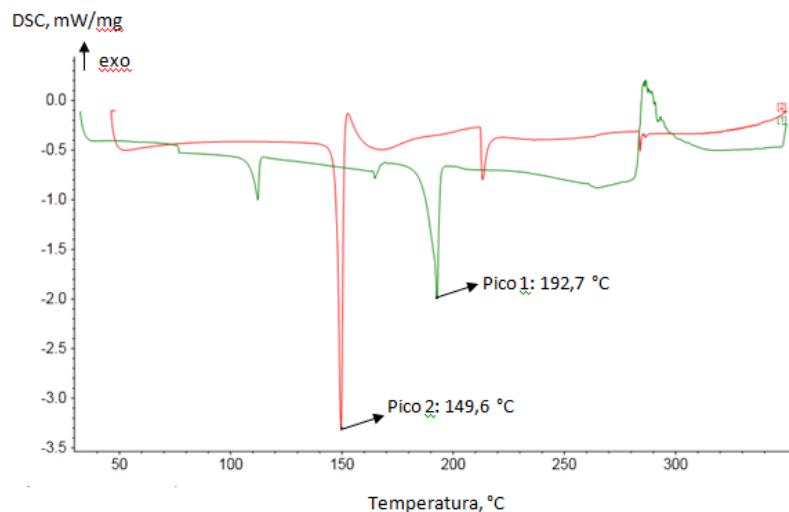


Figura 1. Sobreposição de curvas de DSC para o evento térmico de fusão (pico 1 e 2) mostrado na curva 1 (em verde) para cloridrato de clorpromazina e curva 2 (em vermelho) para maleato de midazolam com razão de aquecimento de  $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de gás de  $50\text{ ml min}^{-1}$ , sob pressão atmosférica com temperatura programada de 25 a 230 °C.

Na Figura 1 foi mostrado através do registro do fluxo de calor em função da temperatura, picos endotérmicos (sentido para baixo) e picos exotérmicos (sentido para cima). Conforme literatura O'NEIL (2006), os efeitos de calor são associados às alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão e inversões de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, dissociação e decomposição capazes de causar variações de calor. Sendo assim, o maleato de midazolam apresenta faixa de fusão de 161 a 164 °C e o cloridrato de clorpromazina de 192 a 196 °C, no entanto, o valor do evento térmico de fusão obtido para o pico 1 (cloridrato de clorpromazina) apresenta concordância com o valor preconizado em compêndios oficiais FARMACOPEIA BRASILEIRA (2016), O'NEIL (2006), mas o pico 2 (maleato de midazolam) correspondente ao evento endotérmico de fusão está abaixo do valor preconizado na literatura.

FARMACOPEIA BRASILEIRA (2016), O'NEILL (2006), o experimento foi repetido em dias diferentes e esta temperatura foi mantida com variação de cerca de  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ , sendo considerado aceitável para a identificação de substâncias químicas com confiabilidade de acordo com método de DSC e avaliação do mesmo especificado em compêndio oficial. FARMACOPEIA BRASILEIRA (2016), O'NEILL (2006) Além disso, foi feita avaliação das curvas de DSC para drogas psicotrópicas comerciais sobrepondo com as curvas de DSC obtidas para substâncias químicas de referência, observando de forma qualitativa, o evento endotérmico de fusão. De acordo com os resultados obtidos, as curvas de DSC para as drogas comerciais comparadas as curvas de substâncias químicas de referência apresentaram comportamento semelhante, identificando a presença de substância química (cloridrato de clorpromazina e maleato de midazolam) nas drogas comerciais. A avaliação qualitativa de identificação destas substâncias químicas psicotrópicas foi confirmada, pois para o maleato de midazolam, a temperatura de início do evento de fusão para o pico 2 foi de  $147,1^{\circ}\text{C}$  e para a droga comercial contendo a substância psicotrópica e excipientes foi de  $138,4^{\circ}\text{C}$ . Para a amostra de cloridrato de clorpromazina, a temperatura de início do evento de fusão obtida na curva de DSC para substância química de referência foi de  $192,7^{\circ}\text{C}$ , concordando com a faixa de temperatura de fusão preconizada em compêndios oficiais FARMACOPEIA BRASILEIRA (2016), O'NEILL (2006), assim como para o Longactil®, a temperatura de início de evento de fusão foi de  $196,7^{\circ}\text{C}$ . As diferenças de temperatura observadas podem ser consideradas como aceitáveis, tendo em vista que a composição das drogas comerciais contém excipientes que causam o deslocamento nos picos do evento endotérmico de fusão. A proporção da substância ativa de psicotrópicos nos cadiinhos contendo as substâncias químicas de referência em relação aos cadiinhos contendo as drogas comerciais foi considerada, uma vez que se utilizou cerca de 3 mg de medicamento, os quais continham em sua composição aproximadamente 27% e 28% de excipiente para cloridrato de clorpromazina e maleato de midazolam, respectivamente, de acordo com a composição total das drogas comerciais.

### 3. CONCLUSÕES

De acordo com o trabalho proposto, a DSC contribui na consolidação de técnica rápida, menor consumo de reagentes e preparo de amostra sendo aplicada na identificação de substâncias químicas psicotrópicas e entre outras para fins de esclarecimento judicial de investigações periciais. DSC também pode ser utilizada como técnica alternativa à avaliação da pureza de medicamentos, no entanto, pode ser complementar a outras técnicas de identificação de substâncias químicas quanto ao comportamento térmico de excipientes presentes nas formulações farmacêuticas, uma vez que estes apresentam características físico-químicas específicas para cada excipiente.

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS AC. **Farmacoterapia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
2. OBID. **Informações sobre drogas**. Acessado em 08 agosto 2016. Online. Disponível em: <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php>

3. CEBRID. **Folheto sobre drogas.** Acesso em: 08 agosto 2016. Online. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br/index.php>.
4. GALINDO CT. **Química Forense: a aplicação da química no contexto da perícia criminal.** 2010. 48 f. Monografia (Especialização) - Faculdade Câmara Cascuda, Natal/RN, 2010.
5. PASSAGLI M. **Toxicologia Forense: teoria e prática.** 2<sup>a</sup> Ed. Campinas: Millennium, 2009.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Programme on substance abuse. Deaths related to drug abuse - report on a WHO consultation. **Geneva WHO**, p. 1-7.
7. IONASHIRO, M. e GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação de resultados em análise térmica.** Cerâmica 26, (121), 17 – 24, 1980.
8. HAINES, P. J.; **Thermal Methods of Analysis - Principles, Applications and Problems**, Champman & Hall: Glasgow, 1995.
9. BERNAL, C. COUTO, A.B. BREVIGLIERI, S.T. CAVALHEIRO E.T.G. *Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC*. 2002, **Quím. Nova**, Vol. 25, n.5, 849-855, 2002
10. GIRON, D. *Characterization of Pharmaceuticals by Thermal Analysis*. **Am. Pham. Rev.**, v.3, n.2, p.53-61, 2000.
11. MATOS, J.R;MERCURI, L.;Barros, G. **Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos.** In: STORPIRTIS, S.et al. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.4, p.32-65.
12. OLIVEIRA, M. A. DE;YOSHIDA, M. I., GOMES, E. C.DE L. *Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica*. **Quím. Nova**, v. 34, n.7, p.1224-1230, 2011.
13. FARMACOPEIA BRASILEIRA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2000 Acessado em 8 de agosto de 2016. Online. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm).
14. O'NEILL MJ. **The Merck Index**. 14th ed. Whitehouse Station(NJ): Merck & Co., Inc, 2006.