

Aplicações da cinética química. A estabilidade dos medicamentos

Eduarda Rosa ^a

Eduarda Rosa

Nasceu em 1949 em Caldas da Rainha. Em 1972 licenciou-se em Farmácia na Faculdade de Farmácia de Lisboa e em 1978 doutorou-se em Química Orgânica no Imperial College of Science and Technology em Londres. Actualmente é Professora Associada do Sub-Grupo de Química Farmacêutica e Fitoquímica da Faculdade de Farmácia de Lisboa. Desde 1985 que é responsável pela Linha 3 do Centro de Estudos de Ciências Farmacêuticas onde se realizam trabalhos de investigação na área da Química Orgânica Física aplicada a substratos com actividade farmacológica. Entre os seus interesses destacam-se o estudo mecanístico de reacções de hidrólise de triazenos com actividade antitumoral, de nitro e nitrosoamidas cancerígenas e de cefalosporinas. Mais recentemente tem-se dedicado ao estudo de mecanismos de oxidação por sistemas biomiméticos de amidas antitumorais.

Um medicamento é uma associação de um ou mais princípios activos (fármacos) com determinadas acções farmacológicas, e de um ou mais excipientes, geralmente compostos inertes que vão permitir uma forma de dosagem apropriada ao seu uso. Este sistema complexo pode alterar-se como resultado da acção do ambiente (efeito da temperatura, humidade, radiação, oxigénio, ácidos, bases, etc.), ou ainda em resultado da interacção dos seus componentes. O tipo de alteração pode ser químico, quando se formam novos compostos no processo, ou físico quando a perda do princípio activo não originou diferentes produtos químicos (por exemplo comprimidos endurecidos podem não dissolver no organismo, impedindo a libertação do fármaco ou mesmo causando obstrução intestinal).

A degradação química dos princípios activos é a causa mais frequente da instabilidade dos medicamentos. Estes são geralmente moléculas orgânicas que estão sujeitas a reacções químicas. É fundamental saber quando ocorrem essas reacções, em que condições ocorrem e qual a velocidade a que ocorrem, a fim de se poder estabelecer um prazo de validade durante o qual se pode garantir que o princípio activo do medicamento se manterá na dosagem indicada.

O aspecto da manutenção da dose é mais importante do que pode parecer à primeira vista. Existem medicamentos para os quais a diferença entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito pequena sendo muito importante que a forma de dosagem ministre reprodutivamente a mesma quantidade. Um exemplo é a digoxina, um fármaco usado no tratamento dos déficiências cardíacas.

Um outro problema associado com a instabilidade química dos fármacos é a possível formação de produtos tóxicos durante a sua degradação. Neftel e colaboradores estudaram a incidência das reacções alérgicas às injeções intravenosas da penicilina G e verificaram que as soluções degradadas continham produtos mais potentes como antigénios do que as soluções recentes. Além deste são conhecidos muitos outros exemplos de produção tóxicos durante a degradação dos fármacos.

O estudo das reacções que levam à decomposição dos compostos orgânicos com actividade farmacológica recorrerá fundamentalmente à Análise Orgânica e à Química Orgânica Física. Em primeiro lugar é preciso desenvolver um método de determinação quantitativa do composto activo e/ou dos seus produtos de degradação. Seguidamente é necessário

^a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. das Forças Armadas, 1600 Lisboa.

estudar a cinética da reacção e todos os factores que a podem influenciar, a fim de se poder compreender o mecanismo da degradação. Este estudo permite ao Químico contribuir para que se encontre a melhor formulação para o princípio activo, isto é, quais os excipientes a usar, quais os aditivos protectores, quais as condições de empacotamento e armazenagem ideais para a manutenção da integridade do medicamento.

Degradação Química

Apesar do grande número de reacções químicas possíveis que podem levar à degradação dos medicamentos, a maioria das que ocorrem são hidrólises e/ou oxidações. Em parte isto é consequência da natureza dos grupos funcionais mais comuns presentes nos compostos com actividade farmacológica e da ocorrência ubíqua da água e do oxigénio.

Hidrólise

Muitos fármacos possuem funções químicas que podem sofrer o ataque da água. Ésteres (aspirina), lactonas (pilocarpina), amidas (cloranfenicol), ureídios (barbituratos) são exemplos de grupos funcionais frequentemente presentes e que por ataque da água sofrem a cisão da molécula ou a abertura do ciclo conduzindo à perda da sua actividade farmacológica (Figura 1).

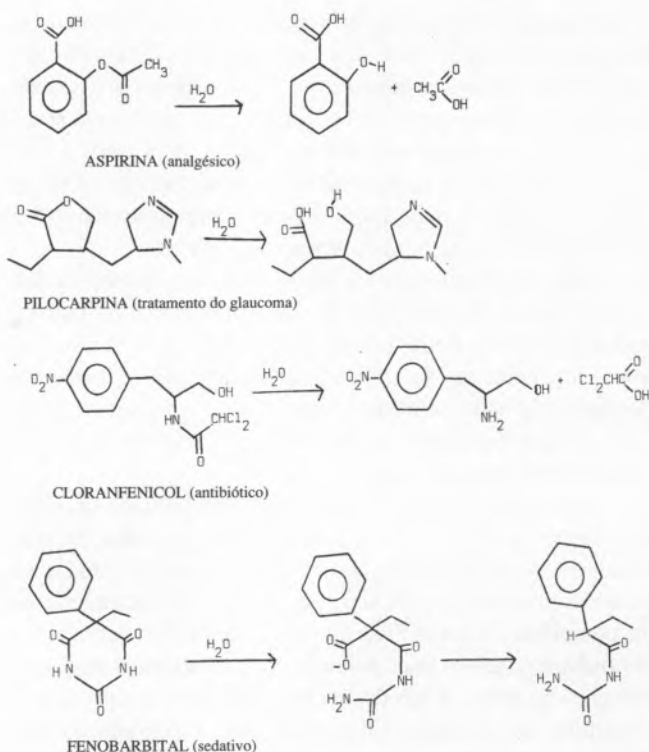
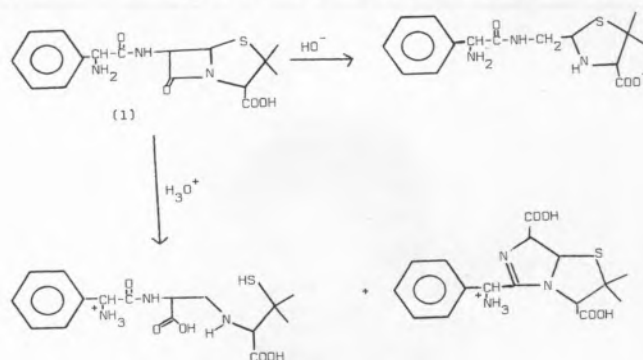


FIGURA 1
Reacções de hidrólise de alguns fármacos

Como é bem conhecido pelos Químicos Orgânicos as reacções de hidrólise sofrem catálise ácido-base. Assim, quando este tipo de compostos se encontram em soluções aquosas as suas hidrólises podem ser catalisadas apenas pelo ião hidróxido (catálise básica específica) ou por todas as bases presentes em solução (catálise básica geral), e por ácidos (catálise

ácida específica ou geral). As hidrólises podem ainda ser catalisadas por iões metálicos e sofrer a influência da polaridade do meio e da força iónica. Todos estes factores têm de ser considerados a fim de se determinarem as condições de formulação, empacotamento e armazenamento do fármaco. Os antibióticos-lactâmicos, como as penicilinas e as cefalosporinas, usados no tratamento de muitos tipos de doenças infecciosas, são muito facilmente hidrolizáveis. Vejamos como exemplo o estudo da hidrólise da ampicilina (1), uma penicilina de largo espectro antibacteriano (Esquema 1).



ESQUEMA 1
Hidrólise da ampicilina

A pH, força iónica e temperatura constantes, a degradação da ampicilina segue uma cinética de primeira ordem em relação ao substrato (S).

$$-dS / dt = K_{obs} S$$

Verificou-se que os valores das constantes de velocidade observadas (K_{obs}) eram dependentes das concentrações dos tampões utilizados. Na Figura 2 mostram-se os resultados obtidos com o tampão citrato a vários valores de pH que sugerem tratar-se de uma catálise geral.

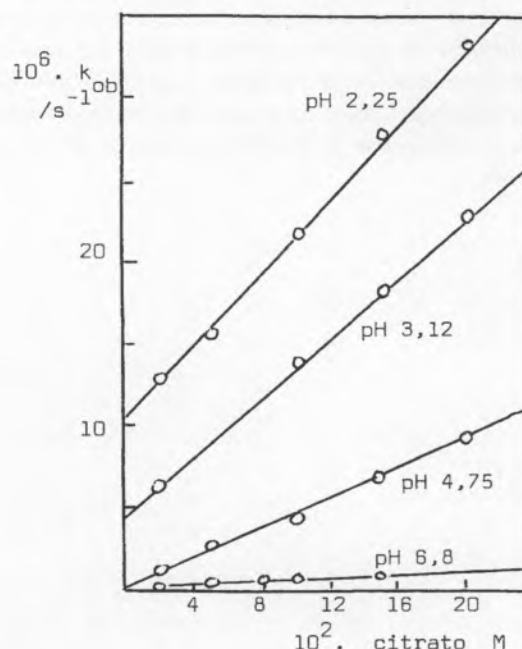


FIGURA 2
Efeito da concentração de tampão citrato nas constantes de velocidade (K_{obs}) da ampicilina à temperatura de 35 °C

O tampão citrato e o tampão fosfato são muitas vezes utilizados em preparações farmacêuticas líquidas para ajustar o pH, e é portanto essencial verificar se a velocidade da reacção é influenciada pela sua concentração. Em resultado do estudo de uma gama de tampões de vários valores de pH, e utilizando os valores de k_{obs} extrapolados para uma concentração de tampão zero, construiu-se o perfil de pH-velocidade (Figura 3) que indica qual o pH no qual a ampicilina tem estabilidade máxima.

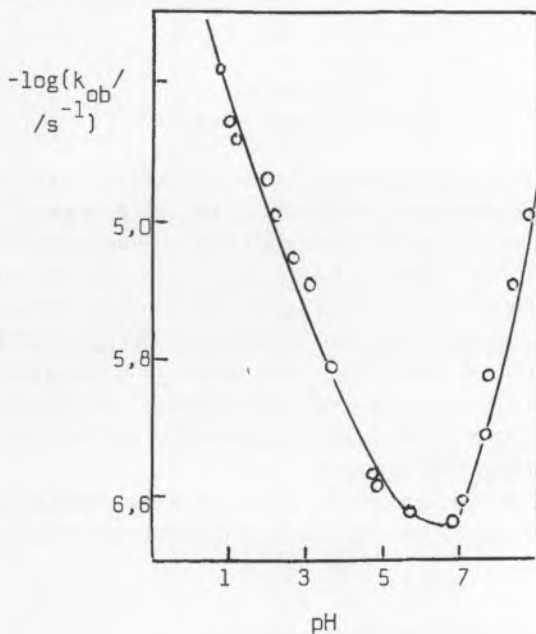


FIGURA 3

Perfil do pH-velocidade para a hidrólise da ampicilina à temperatura de 35 °C

A grande sensibilidade da ampicilina à hidrólise vai determinar o modo da sua formulação. Mesmo em fórmulas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos e as cápsulas, é necessário levar os níveis de humidade ao mínimo, pois são possíveis reacções hidrolíticas no estado sólido. Quando é necessário o uso de uma solução, esta só é feita no momento da administração. Assim nas fórmulas injectáveis o veículo aquoso vem separado do composto no estado sólido. As suspensões orais, fórmulas frequentemente destinadas a crianças, são preparadas na altura da venda por adição de água. O uso de suspensões em vez de soluções destina-se também a dificultar a reacção de hidrólise. Mesmo assim estas preparações têm um pequeno prazo de validade (8-15 dias) e é recomendado que se conservem no frigorífico.

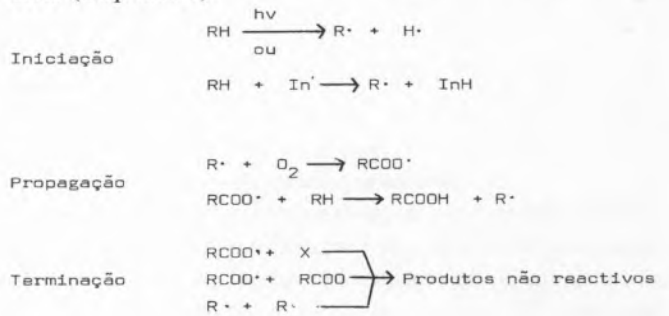
No caso de compostos que se hidrolizam mais dificilmente, como por exemplo as amidas, por vezes é possível produzir fórmulas líquidas relativamente estáveis através do controle do pH do meio ou por adição de um solvente alcoólico em substituição da água.

Oxidação

As reacções de oxidação mais comuns em preparações farmacêuticas são reacções com o oxigénio atmosférico, vulgarmente chamadas auto-oxidações. São geralmente reacções complexas envolvendo radicais livres.

Os radicais necessários à iniciação da reacção de oxidação

são geralmente formados por clivagem homolítica, promovida pelo calor, luz ou por um processo de oxi-redução envolvendo transferências de um electrão. Esses radicais reagem muito rapidamente com o oxigénio molecular formando peróxidos, que podem reagir formando outros radicais. O passo final ocorre quando os radicais reagem com outros compostos ou entre si formando moléculas não reactivas (Esquema 2).



ESQUEMA 2

Reacções de auto-oxidação

Muitos fármacos contêm grupos funcionais que podem estar sujeitos à oxidação, como por exemplo os fenóis, catecóis, éteres e tioéteres. Na Figura 4 dão-se exemplos de reacções de oxidação de alguns medicamentos.

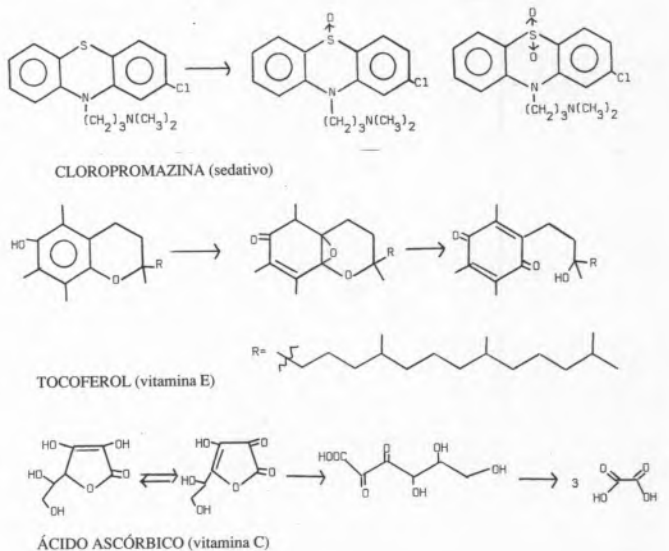


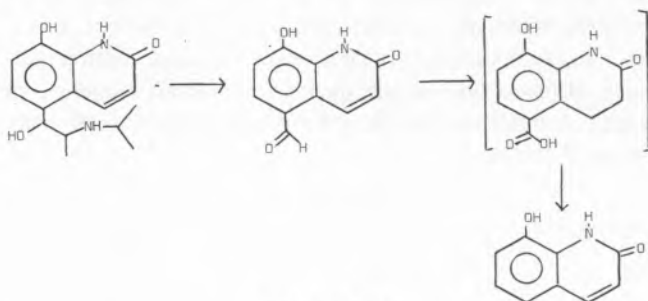
FIGURA 4

Reacções de oxidação de alguns fármacos

A reprodutibilidade dos processos oxidativos é difícil devido à sua complexidade e ao facto de eles serem catalisados pela luz, presença de traços de metais e outras impurezas que possam promover a formação de radicais. Em consequência o estudo dos seus mecanismos é também difícil. Os resultados apresentados na literatura são muitas vezes apenas qualitativos e em muitos casos os produtos de oxidação nem sequer estão identificados.

A auto-oxidação do procaterol (2), uma amina simpaticomimética com acção broncodilatadora, foi recentemente estudada. Os autores verificaram que uma solução aquosa de procaterol em ampolas fechadas, à temperatura de 37 °C durante 18 dias, mostrava 67,8% de degradação. Ampolas semelhantes em condições idênticas mas nas quais o ar foi

substituído por azoto, apresentavam apenas 11,2% de degradação (Esquema 3).



ESQUEMA 3

Auto-oxidação do procaterol

Testes deste tipo são frequentemente usados para decidir se a degradação se deve à presença de oxigénio. Determinando a concentração do procaterol remanescente por um método de hplc, foi possível estudar a velocidade da reacção e verificar que ela era catalisada pelo ião hidróxido e pelo ião Fe^{3+} (Figura 5). Como resultado deste estudo os autores preconizam a minimização da exposição ao oxigénio durante o fabrico e o uso de meio tão ácido quanto possível. Recomendam ainda que em formulações líquidas os materiais sejam testados para a presença de metais.

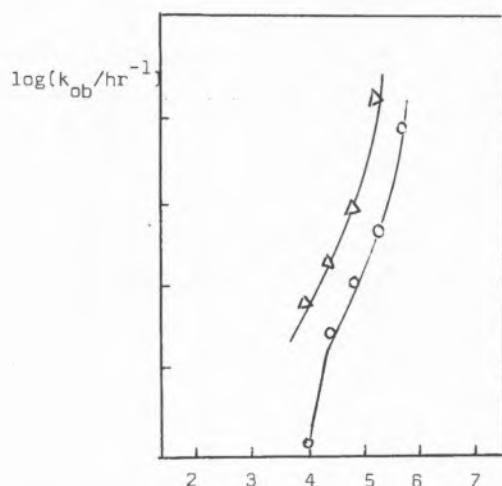


FIGURA 5

Perfil pH-velocidade para a auto-oxidação do procaterol à temperatura de 80 °C. (Δ) na presença de Fe^{3+} (2 μ g/ml); (O) na ausência de Fe^{3+}

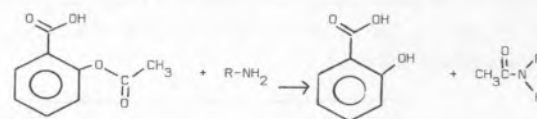
A estratégia a seguir para evitar a autooxidação envolve na maioria dos casos a protecção contra os catalisadores da reacção. A luz pode ser excluída por intermédio de embalagens opacas. A acção dos iões metálicos pode ser evitada por adição de um agente quelante (EDTA, ácido cítrico, glicerina, etc.). A adição de um antioxidante, material que actua por ser mais facilmente oxidado do que o composto que está a proteger, é outra das estratégias seguidas.

Incompatibilidades

São conhecidos muitos casos de interacções químicas entre os fármacos componentes de um medicamento. Além dos princípios activos, estão presentes nas formulações farmacêuticas muitos outros materiais. Estes podem ser corantes,

aromatizantes, adoçantes, emulsificantes, etc. Também estes poderão reagir com certos fármacos.

A aspirina traz muitos problemas de incompatibilidades devido ao facto de ser um bom agente acetilante. Quando em presença de outros fármacos contendo a função amina ela pode transferir o seu grupo acetil (Esquema 4).



ESQUEMA 4

Acetilação de aminas pela aspirina

Várias tentativas foram efectuadas para encontrar um solvente que permitisse uma formulação líquida para a aspirina. Visto que não é estável em solução aquosa foram experimentados alcoóis como o etanol, propilenoglicol, glicerina, polietilenoglicol, etc. Verificou-se que o uso deste último era impraticável pois a aspirina acetilava os seus grupos OH. O bissulfito de sódio é por vezes usado como antioxidante. No entanto é sabido que conduz à alteração de certos fármacos. Um exemplo é a racemização da epinefrina que leva à perda da sua actividade biológica.

A velocidade de degradação das penicilinas e cefalosporinas é aumentada na presença de açúcares como a dextrose e a sacarose.

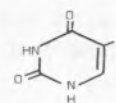
Efeito da temperatura.

Estudos acelerados da estabilidade

É importante notar que as condições em que se dão as reacções de degradação dos medicamentos são geralmente a temperatura ambiente e às vezes mesmo as temperaturas frigoríficas. E que a duração destas reacções é dada em termos de meses ou anos e não de horas ou dias como acontece em reacções orgânicas de síntese.

O estudo do efeito da temperatura nas constantes de velocidade destas reacções tem normalmente não só o objectivo de determinar qual a melhor temperatura de armazenagem do produto, mas também permite fazer um estudo acelerado da velocidade. Estudando a reacção a temperaturas altas, nas quais a reacção se dá mais rapidamente, e usando a equação de Arrhenius, é possível por extrapolação, obter valores estimados das constantes de velocidade à temperatura ambiente.

A decomposição do 5-fluorouracilo (3), fármaco usado na quimioterapia do cancro, foi estudada a várias temperaturas.



(3)

Com os resultados obtidos contruiu-se o gráfico de Arrhenius que se mostra na Figura 6 a partir do qual se obteve por extrapolação o valor da constante de velocidade a 25 °C ($k_{25}=1,38 \cdot 10^{-9} s^{-1}$). Este valor permitiu calcular o tempo necessário para que 10% do composto se degrade ($t_{90}=7,6 \cdot 10^7 s=2,4$ anos).

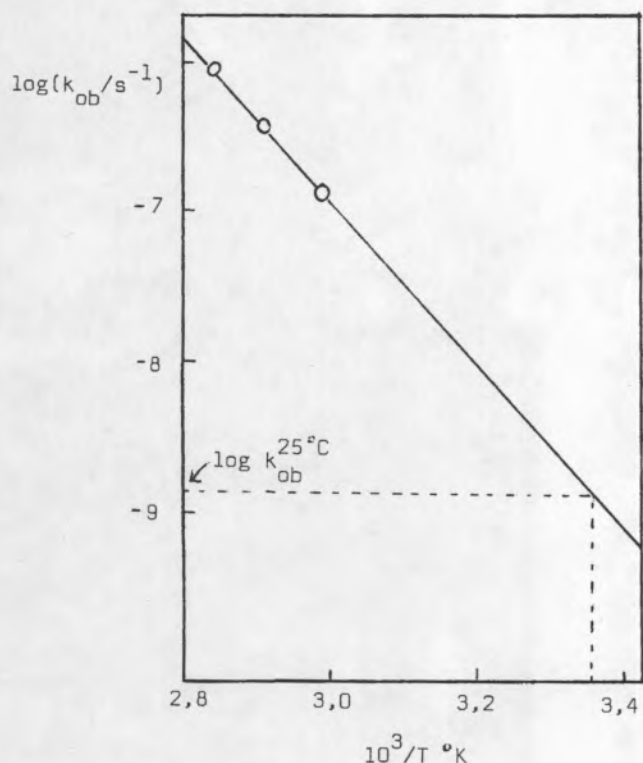


FIGURA 6

Gráfico de Arrhenius para a decomposição do 5-fluorouracilo

A utilidade da equação de Arrhenius depende da sensibilidade da reacção à temperatura, só sendo útil quando o valor da energia de activação for elevado. Mesmo nesses casos está sujeita a muitas limitações. Assume-se a linearidade do efeito da temperatura, o que nem sempre pode acontecer. Pode dar-se uma mudança do mecanismo da reacção com a temperatura ou uma simples mudança das condições em que a reacção é levada a cabo devido a factores como por exemplo a evaporação de solventes a alta temperatura, modificação da humidade relativa e da solubilidade do oxigénio.

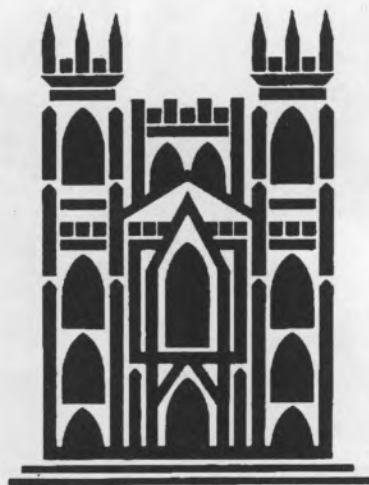
Conclusão

A vastidão do tema traz como consequência que a matéria exposta neste artigo seja necessariamente limitada. Note-se que foram referidas apenas reacções químicas em solução. No entanto a maioria das fórmulas farmacêuticas são sólidas. Os resultados obtidos em solução dificilmente nos permitem tirar conclusões sobre as reacções que se podem dar nas fórmulas sólidas. Consideremos por exemplo o caso da hidrólise. De facto é difícil excluir completamente a água. Por exemplo, no caso dos comprimidos, esta está geralmente presente numa percentagem de cerca de 2% w/w, o que é necessário para facilitar uma boa compressão. Esta água pode promover reacções de hidrólise na superfície do cristal, ou reacções entre o princípio activo e os excipientes, que se encontrarão em soluções saturadas. Estas soluções saturadas poderão em certos casos ter valores de pH e de força iónica muito diferentes das soluções diluídas.

O estudo da degradação de um fármaco, por si só ou nas várias formulações em que é apresentado pode ser um problema químico complexo. Especialmente no que respeita a reacções de oxidação-redução e a reacções em preparações sólidas existem ainda muitos desses problemas que não estão ainda completamente esclarecidos e para a sua resolução é fundamental a contribuição dos químicos.

Referências

- K.A. Connors, G.L. Amodon e L. Kennon. «Chemical Stability of Pharmaceuticals», John Wiley, New York, 1978.
- Ed. J.T. Carstensen and C.T. Rhodes, «Expiration dating for pharmaceuticals», *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 10(8,9), 1984.
- W. Grimm, «Stability Testing of Drug Products», Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1987.
- L. Lachman, P. Deluca and M.J. Akers, in «The Theory and Practice of Industrial Pharmacy», 3. Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1986.
- J.I. Wells, «Pharmaceutical Preformulation, the physicochemical properties of drug substances», Ellis Horwood Ltd., John Wiley, New York, 1988.
- J.P. Hou, J. W. Poole, *J. Pharm. Sciences*, 58(4), 1969, 447.
- T. Chen, L. Chafetz, *J. Pharm. Sciences*, 76(9), 1987, 703.
- K.A. Neftel, et al., *Lancet*, 1982, 986.



4th European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules

1-6 September 1991

ECSBM '91

UNIVERSITY
OF
YORK

ENGLAND

