

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS À BASE DE DAPSONA PARA O TRATAMENTO DA HANSENÍASE: ESTUDO DE ESTABILIDADE E PRÉ-FORMULAÇÃO

Rian Felipe de Melo Araújo (bolsista PIBIT/CNPq); José Lamartine Soares Sobrinho (orientador, departamento de bioquímica e farmacologia)

INTRODUÇÃO:

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (BRASIL, 2005).

Grande investimento tem sido feito nas indústrias e em instituições de pesquisas para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. O ponto de partida no desenvolvimento de um medicamento recebe o nome de etapa de “pré-formulação”, estágio no qual são obtidas diversas informações físicas e químicas sobre o fármaco em estudo e deste associado a excipientes (FIESE; HAGEN, 2001).

Deste modo, a utilização de técnicas de análise e de caracterização que permitam evidenciar tais interações entre substâncias nesta etapa do desenvolvimento adquire uma enorme importância. A predição de eventuais incompatibilidades químicas entre o fármaco e os excipientes torna-se necessária para que se possa garantir a integridade química do fármaco na formulação (NORRIS, 2005).

OBJETIVOS:

Este projeto visa o desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida (comprimidos) a base de dapsona. Além disso, foi feito estudo de estabilidade do fármaco (hidrólise e oxidação) e a determinação do comportamento térmico por meio de técnicas TG/DTG e DSC.

METODOLOGIA:

Para realização do método de separação por HPLC necessita-se de uma fase móvel e uma fixa. A fase móvel utilizada foi acetonitrila (20%) e ácido fosfórico (80%) de pH 3, enquanto a fase fixa foi uma coluna de sílica C18. O volume de injeção utilizado foi de 30 µL a uma concentração de 50 µg/ mL. O tempo de corrida foi avaliado em 18 minutos a uma temperatura de 30 °C e

pressão média da coluna de 124 kgf. Os resultados foram analisados nos comprimentos de onda de 295 e 240 nm.

Para a realização da estabilidade fotolítica, foram preparadas soluções aquosas de dapsona na concentração de 100 µg/mL e levadas à câmara de fotoestabilidade durante 48h. As retiradas ocorreram em triplicata nos tempos de 0, 5, 24, 29 e 48h.

O teste de estabilidade oxidativa foi realizado com solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 3%. A concentração de dapsona foi de 100 µg/mL e as amostras foram deixadas em repouso na ausência de luz durante 16h.

A avaliação do comportamento térmico da dapsona e dos excipientes foi realizada em célula calorimétrica, para obtenção das curvas de DSC, com razão de aquecimento (β) de 10 °C/min, no intervalo entre 25 e 550 °C. Atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹). Foram usadas cápsulas de Al parcialmente fechadas e massas de amostras m. As curvas de TG/DTG para caracterização térmica destes mesmos materiais foram obtidas em ensaios realizados em termobalanças modelo TGA-50. Os ensaios foram estudados sob atmosfera dinâmica N₂ (50 mL.min⁻¹) e β de 10°C.min⁻¹, para uma faixa de temperatura entre 25 e 900 °C, utilizando cadinho de Pt e massas de amostras de aproximadamente 4 mg.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O HPLC foi o método escolhido para as análises das soluções de dapsona pela capacidade intrínseca de separação do fármaco e seus possíveis produtos de degradação. As proporções dos solventes da fase móvel foram ajustadas de tal modo que permitisse a perfeita separação, de acordo com a polaridade dos produtos analisados. O tempo de corrida obtido foi relativamente curto, demonstrando rapidez e flexibilidade, necessários na rotina laboratorial de controle de qualidade. Os comprimentos de onda utilizados correspondem aos de maior absorvância da dapsona (295 nm) e dos produtos de degradação (240 nm).

O teste realizado (gráfico 1) demonstra que o fármaco não é estável na presença de luz. Registrou-se em HPLC um decaimento de 20% da dapsona após 48h de exposição, juntamente com o aparecimento de dois produtos desconhecidos decorrentes da degradação.

O teste de estabilidade referente à oxidação demonstrou que a dapsona é estável em uma condição oxidativa com peróxido de hidrogênio 3% (tabela 3). Houve o aparecimento de variações na concentração avaliada, no entanto este se deve a erros analíticos não significativos ao estudo.

A curva de DSC (Figura 1) mostrou um evento endotérmico entre 175.5 e 177.5 °C que indicou a fusão do composto ($T_{onset} = 175.5$ °C; $\Delta H_{fus} = -80.31$ J/g). Nesta faixa de temperatura, as curvas de TG/DTG não mostraram qualquer variação de massa. O segundo evento observado na curva de DSC da dapsona foi também endotérmica, o qual teve início após a completa fusão da substância e corresponde ao seu primeiro estágio de decomposição térmica ($T_{onset} = 337.4$ °C; $\Delta H_{fus} = -82.61$ J/g). O segundo estágio ocorre imediatamente após o primeiro e caracteriza-se por $T_{onset} = 341.95$ °C; $\Delta H_{fus} = -27.08$ J/g.

CONCLUSÃO:

Conclui-se que os estudos prévios realizados foram de substancial importância para o conhecimento das propriedades físicas e químicas do fármaco, além do treinamento laboratorial dos analistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Brasil. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>.

FIGEISE, E.F., HAGEN, T.A. Pré-formulação. In. LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.2, p.651-683.

NORRIS, D.A. Mechanisms of action of the tropical therapies and the rationale for combination therapy. Journal of American Academy of Dermatology, v.53, n.1, p.S17-S25, 2005.

PALAVRAS-CHAVE: Dapsona, estabilidade, HPLC