



Estabilidade de fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Stability of drugs used in the treatment of rheumatic diseases

Recebido em 13/11/2012

Aceito em 27/03/2013

Giovana Damasceno Sousa*, Karoline Belém Seixas, Gustavo Augusto Pereira dos Santos, Isabelle Moura Fittipaldi de Souza Dantas & Leila Bastos Leal

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas. Av. Professor Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-520, Recife, PE, Brasil

RESUMO

A técnica de análise térmica apresenta aplicações em diversos ramos da ciência, entre eles, a indústria farmacêutica e farmácia magistral, que pode utilizá-la para caracterização e estudo das matérias primas e produtos finais. O desenvolvimento e fabricação de medicamentos requerem intenso cuidado devido à pureza, qualidade e estabilidade dos componentes. Um dos itens necessários para se obter uma formulação estável depende da escolha dos excipientes e associação de fármacos utilizados, onde uma de suas propriedades é a de interferir na biodisponibilidade e proteção do fármaco frente à degradação. Neste trabalho, foram utilizadas técnicas de análise térmica diferencial (DTA) e espectroscopia para estudar possíveis interações fármaco-fármaco e fármaco-excipiente, durante o estudo de estabilidade de formulações contendo ciclobenzaprina, meloxicam, prednisona e diacereína. Estes fármacos são comumente utilizados para tratamento de doenças reumatológicas. Os resultados obtidos não evidenciaram uma possível interação entre os diferentes excipientes e princípios ativos. Estes dados corroboram com os resultados obtidos do teste de estabilidade, no tempo estudado.

Palavras-chave: Farmácia magistral, Análise térmica, Doenças reumatológicas

ABSTRACT

Thermal analysis technique can be used to characterize raw materials and products developed from them in the pharmaceutical industries and magistral pharmacy. The development and manufacture of drugs requires close attention to purity, quality, stability and safety, in order to ensure that the drug performs as intended. The successful formulation of a stable and effective solid dosage form depends on careful selection of the excipients and drugs used, as these can make administration easier or more suitable, improve patient compliance, promote release and bioavailability of the drug and protect it from degradation. In this study we used differential thermal analysis (DTA) and spectroscopy to study interactions between drugs and excipients, during the stability study of magistral formulations containing ciclobenzaprina, hydroxychloroquine, meloxicam, prednisone and diacerein. These drugs are used on diseases rheumatologic treatment. Evidence was not obtained for interactions between the different excipients and the drugs, and these results were correlated by stability study.

Keywords: Magistral pharmacy, Differential thermal analysis, Diseases rheumatologics

INTRODUÇÃO

A farmácia magistral é um estabelecimento de fórmulas magistrais e oficinais, do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo dispensação e atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra atividade de assistência médica (Brasil, 2007). No Brasil, este setor apresentou um grande crescimento nos últimos anos devido ao preço mais baixo, à personalização do medicamento e, principalmente, à associação de fármacos

em uma mesma forma farmacêutica (Ferreira, 2000). No entanto, dentre as suas desvantagens, encontra-se o curto prazo de validade que, por sua vez, está ligado à dificuldade na obtenção de produtos estáveis. Neste contexto, encontram-se medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas, onde são associados em uma mesma forma farmacêutica, ativos analgésicos, antiinflamatórios, antiartríticos, antimaláricos, relaxantes musculares, entre outros.

* Contato: Giovana Damasceno Sousa. Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético – NUDFAC, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Av. Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521 – Recife – PE, Brasil, Tel: (081) 3302 6594, E-mail: giovana.sousa@nudfac.com

Dentre os fármacos mais prescritos em associação na reumatologia encontram-se a ciclobenzaprina (C), a diacereína (D), a Hidroxicloroquina (H), a Prednisona (P) e o Meloxicam (M), utilizados no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite (Garcia et al., 2000; Borenstein & Korn, 2003; Ji & Lee, 2005).

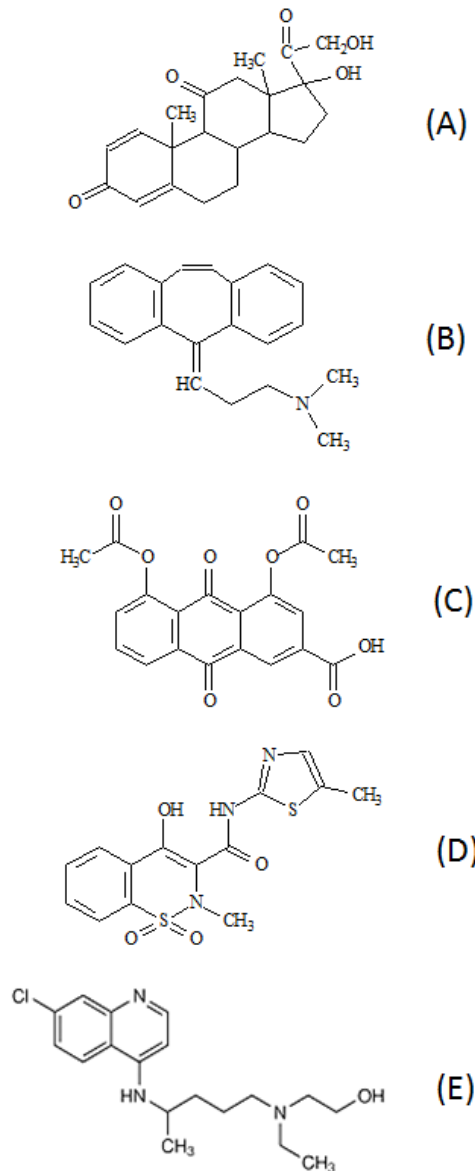


Figura 1. Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereína, (D) meloxicam e (E) hidroxicloroquina.

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria-prima considerada isoladamente, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação (Taborianski, 2003; Vehabovic et al., 2003; Stulzer & Silva, 2006).

Os métodos termoanalíticos são bastante utilizados para a caracterização e avaliação da estabilidade de fármacos. Eles permitem medir as mudanças de uma propriedade física ou química de um material, em função da

temperatura. Assim, mediante a análise térmica, é possível avaliar as interações fármaco/fármaco, fármaco/excipientes, pureza, polimorfismo, além de prever a estabilidade de uma formulação (CHENG & CHRISTOPHER, 2000). Os métodos termoanalíticos mais utilizados são a termogravimetria (TG), a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise térmica diferencial (DTA).

Diante do que foi exposto, o objetivo deste estudo foi investigar, através da DTA, a estabilidade térmica da ciclobenzaprina (C), hidroxicloroquina (H), prednisona (P) e meloxicam (M) como ativos isolados e associados em misturas binárias, ternárias e quaternárias, com e sem aquecimento, bem como a avaliação da estabilidade dos medicamentos contendo os referidos ativos isolados e associados entre eles.

MATERIAL E MÉTODOS

As matérias-primas prednisona e ciclobenzaprina foram obtidas da DEG Importação de Produtos Químicos Ltda. e o meloxicam, hidroxicloroquina e a diacereína foram obtidos na Galena Química e Farmacêutica, ambos distribuidores de insumos nacionais.

Análise Térmica

Para o estudo de Análise Térmica Diferencial (DTA), as misturas foram preparadas na proporção 1:1. As curvas do DTA das matérias primas e das misturas binárias foram obtidas no equipamento modelo Shimadzu – DTA-50, sob atmosfera de Hélio, com fluxo de 50 mL/min., obedecendo a uma razão de aquecimento de 10°C/min. até atingir 400°C, seguindo com 25°C/min. até atingir a temperatura final de 900°C. Foram utilizadas amostras de aproximadamente 8 mg em panela de alumina (Nameide et al., 2006).

Espectrometria no Infravermelho

O estudo de Espectrometria no Infravermelho (IR) foi realizado em duas etapas no equipamento modelo Bruker IFS 66 utilizando pastilhas de KBr. Na primeira etapa do estudo, os fármacos isolados e as misturas binárias, preparadas na proporção 1:1, foram submetidas ao IR. Na segunda etapa do estudo, os fármacos isolados e as misturas, preparadas à temperatura ambiente na proporção 1:1, foram aquecidas em mufla EDGCON 3P da EDG Equipamentos, com razão de aquecimento de 10°C/min. até atingir a temperatura desejada de (130°C), permanecendo nela por cinco minutos. Após resfriamento, os fármacos isolados e as misturas foram submetidos ao IR.

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Os analitos foram dosados por CLAE-UV, utilizando o comprimento de onda 230nm (Leal et al., 2007).

Estudo de Estabilidade

O estudo de estabilidade das formulações foi realizado segundo a RE nº 1 de 29 de julho de 2005 (Brasil, 2005). Ambos os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração foram realizados por um período de três meses (validade normalmente utilizada para medicamentos sólidos manipulados).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As curvas de DTA dos fármacos isolados (C, D, H, M e P) (Figura 2) apresentaram fusão característica de processos endotérmicos. Os dados da Tabela 1 mostram os processos de fusão dos fármacos C, D, H, M e P em temperaturas de 219,62°C, 250,30°C, 247,41°C, 261,63°C e 242,50°C, respectivamente, que corroboram com os dados da literatura (Merck Index, 2001).

Através das curvas de DTA das misturas binárias (C-M, C-P, C-H, C-D, P-D, P-M, P-H, D-M, D-H, M-H), ternárias (CPD, COM, CPH, CDM, CDH, CMH, PDM, PDH, PCM, DMH) e quaternárias (CPDM, CPDH, CDMH, CPMH, PDMH), pôde-se observar que todas as misturas apresentam processo de fusão característico de misturas eutéticas com deslocamento significativo para temperaturas inferiores, podendo indicar uma incompatibilidade entre as misturas alterando sua estabilidade.

Através do estudo de Espectrometria no Infravermelho (IV), não foi possível identificar através dos espectros, diferenças significativas nos fármacos isolados, nas misturas binárias, terciárias e quaternárias, antes e após o aquecimento, uma vez que as principais bandas de absorção dos fármacos permaneceram nos espectros mesmo depois da amostra aquecida, como pode ser verificado no exemplo mostrado na Figura 3, para os fármacos isolados.

Através da análise cromatográfica, foi possível observar alterações quantitativas tanto nos fármacos isolados como nas misturas binárias, ternárias e quaternárias após aquecimento em mufla a 130°C durante cinco minutos. Dentre os ativos estudados, a diacereína mostrou ser o fármaco mais instável quando submetido às condições de temperatura citada, tendo degradado cerca de 31%, seguido pelo meloxicam 30%, da prednisona, que degradou 26,2%, e, por último, a ciclobenzaprina com

14% aproximadamente (Figura 4).

Com relação às misturas binárias envolvendo a prednisona, quando associada ao meloxicam e / ou a ciclobenzaprina seja em misturas binárias, seja terciárias, foi observada sua degradação em 100%. No entanto, quando associada à hidroxicloroquina ou à diacereína, em mistura ternária e quaternária, essa degradação diminuiu para cerca de 70 e 80% respectivamente.

A ciclobenzaprina (fármaco que apresenta o menor ponto de fusão) por sua vez, foi o fármaco menos afetado pelo aquecimento quando sozinho ou associado em misturas binárias, ternárias e quaternárias, chegando a uma degradação máxima de 30%.

A diacereína, fármaco que sofreu maior degradação quando isolado (31%), após associação em misturas binárias, secundárias, terciárias e quaternárias, teve sua degradação diminuída, independente do fármaco associado.

A Tabela 2 mostra os percentuais de degradação dos ativos quando submetidos à estabilidade de longa duração (30°C ± 2°C/ 75% UR±5%) e estabilidade acelerada (40°C ± 2°C/ 75% UR±5%). Os resultados demonstram que os medicamentos avaliados são seguros no que concerne à estabilidade, podendo ser utilizados durante o prazo dos 90 dias (prazo de validade indicado normalmente para preparações sólidas manipuladas) sejam manipulados isoladamente, ou associados entre si.

Também não foi verificada, no tempo estudado, qualquer influência dos excipientes na estabilidade destas formulações, nem mesmo influências devido a possíveis interações fármaco-fármaco como observado no estudo através do DTA. Uma relação positiva entre o estudo de estabilidade e a utilização do DTA não foi encontrada, muito provavelmente pelo pequeno tempo de acompanhamento dos medicamentos avaliados.

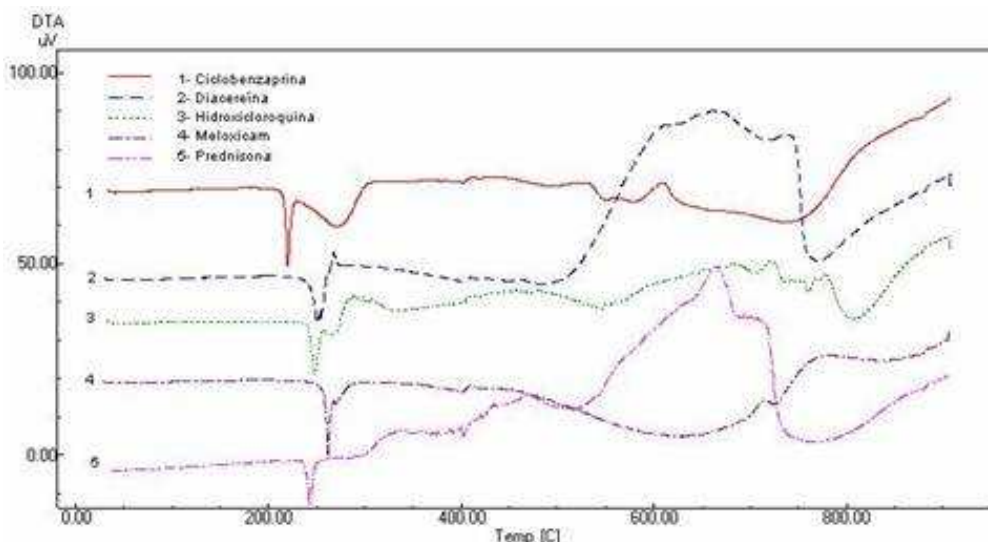


Figura 2. Curva DTA dos fármacos isolados (C, D, M, P, H)

Tabela 1. Valores dos parâmetros das curvas de DTA das matérias-primas isoladas

Amostra	Processo	Onset (°C)	Endset (°C)	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Height (UV)
C	1°	216,45	224,08	219,62	-65,07	-18,06
D	1°	216,7	256,33	250,3	-164,34	-14,85
H	1°	242,23	253,94	247,41	-69,32	-12,43
M	1°	257,51	265,87	261,63	-40,25	-15,3
P	1°	238,03	247,12	242,5	-54,83	-11,37

Tabela 2. Teor e controle de estabilidade acelerada e de longa duração (3 meses) dos medicamentos estudados

Fórmula	T0 Teor (100%)	T amb. 30 dias	T40°C 30 dias	T amb. 60 dias	T40°C 30 dias	T amb. 90 dias	T40°C 30 dias
F1-FA							
M-7,5mg	102,3	99,50	99,40	98,81	98,00	97,50	96,77
C-5mg	99,40	99,95	99,89	98,82	98,03	97,78	96,67
P-10mg	99,90	99,44	99,42	98,95	98,92	97,62	97,00
D-50mg	98,92	99,39	99,35	98,97	98,00	97,50	97,33
F1-FB							
M-7,5mg	101,58	99,64	99,64	98,88	98,34	98,00	97,35
C-5mg	101,36	99,70	99,67	97,90	97,56	97,00	96,56
P-10mg	99,79	99,55	99,50	97,94	97,21	97,00	96,89
D-50mg	99,50	99,43	99,40	98,76	98,04	97,60	97,12
F1-FC							
M-7,5mg	98,79	99,78	99,75	99,33	99,01	98,60	97,70
C-5mg	101,30	99,59	99,50	98,76	98,21	98,01	97,69
P-10mg	101,59	99,56	99,57	98,17	97,89	97,00	96,34
D-50mg	103,32	99,50	99,46	97,84	97,67	97,57	96,33
F2-FA							
M-15mg	104,95	99,60	99,50	98,81	98,56	98,04	97,88
C-10mg	101,30	99,60	99,53	99,24	98,09	97,88	97,45
P-20mg	99,40	99,58	99,51	99,15	98,67	98,00	97,67
D-50mg	103,02	99,33	99,33	98,67	98,01	97,90	97,78
F2-FB							
M-15mg	89,98	99,79	99,55	97,90	97,60	97,33	97,08
C-10mg	101,46	99,99	99,88	98,60	98,03	97,56	97,00
P-20mg	101,69	99,80	99,75	98,84	98,44	97,50	97,22
D-50mg	99,24	99,58	99,52	98,46	98,00	97,70	97,21
F2-FC							
M-15mg	98,70	99,50	99,45	97,87	97,33	97,00	96,78
C-10mg	101,00	99,84	99,83	98,76	98,32	97,60	97,44
P-20mg	99,90	99,78	99,77	99,34	98,55	98,07	98,00
D-50mg	103,02	99,50	99,49	97,83	97,05	97,00	96,80
M1-FA							
M1-FA	101,93	99,50	99,45	98,91	98,00	97,56	97,00
M1-FB							
M1-FB	99,79	99,70	99,68	99,10	98,67	97,56	97,34
M1-FC							
M1-FC	103,00	99,79	99,78	98,42	98,05	97,89	97,09
M2-FA							
M2-FA	101,42	99,75	99,70	98,43	97,78	97,00	96,78
M2-FB							
M2-FB	101,30	99,59	99,40	98,64	98,45	98,00	97,45
M2-FC							
M2-FC	98,59	99,57	99,55	99,05	98,46	98,06	97,56
P1-FA							
P1-FA	101,07	99,57	99,49	98,36	98,05	97,59	97,12
P1-FB							
P1-FB	100,89	99,59	99,45	98,47	98,31	97,56	97,12
P1-FC							
P1-FC	101,96	99,60	99,50	97,86	97,23	97,00	96,66
P2-FA							
P2-FA	99,99	99,68	99,50	98,78	98,22	97,69	97,33
P2-FB							
P2-FB	102,07	99,60	99,51	97,89	97,34	97,03	96,23
P2-FC							
P2-FC	101,42	99,70	99,66	98,62	98,45	97,05	96,24
C1-FA							
C1-FA	101,79	99,98	99,80	99,10	98,59	97,59	96,77
C1-FB							
C1-FB	99,99	99,76	99,70	99,38	98,49	98,09	97,55
C1-FC							
C1-FC	101,78	99,74	99,71	98,55	97,98	97,06	96,55
C2-FA							
C2-FA	100,32	99,96	99,88	99,10	98,69	98,06	97,77
C2-FB							
C2-FB	100,97	99,93	99,78	99,23	98,50	98,00	97,55
C2-FC							
C2-FC	99,00	99,95	99,91	98,55	98,06	97,57	97,00
D1-FA							
D1-FA	101,78	99,30	99,24	98,64	98,07	97,56	97,06
D1-FB							
D1-FB	100,06	99,57	99,55	98,76	98,00	97,40	97,00
D1-FC							
D1-FC	102,89	99,65	99,50	98,88	98,00	97,34	96,88
D2-FA							
D2-FA	98,89	99,39	99,30	98,01	97,88	97,00	96,56
D2-FB							
D2-FB	102,09	99,40	99,35	97,88	97,67	97,43	97,00
D2-FC							
D2-FC	100,67	99,57	99,55	99,48	98,57	98,05	97,34

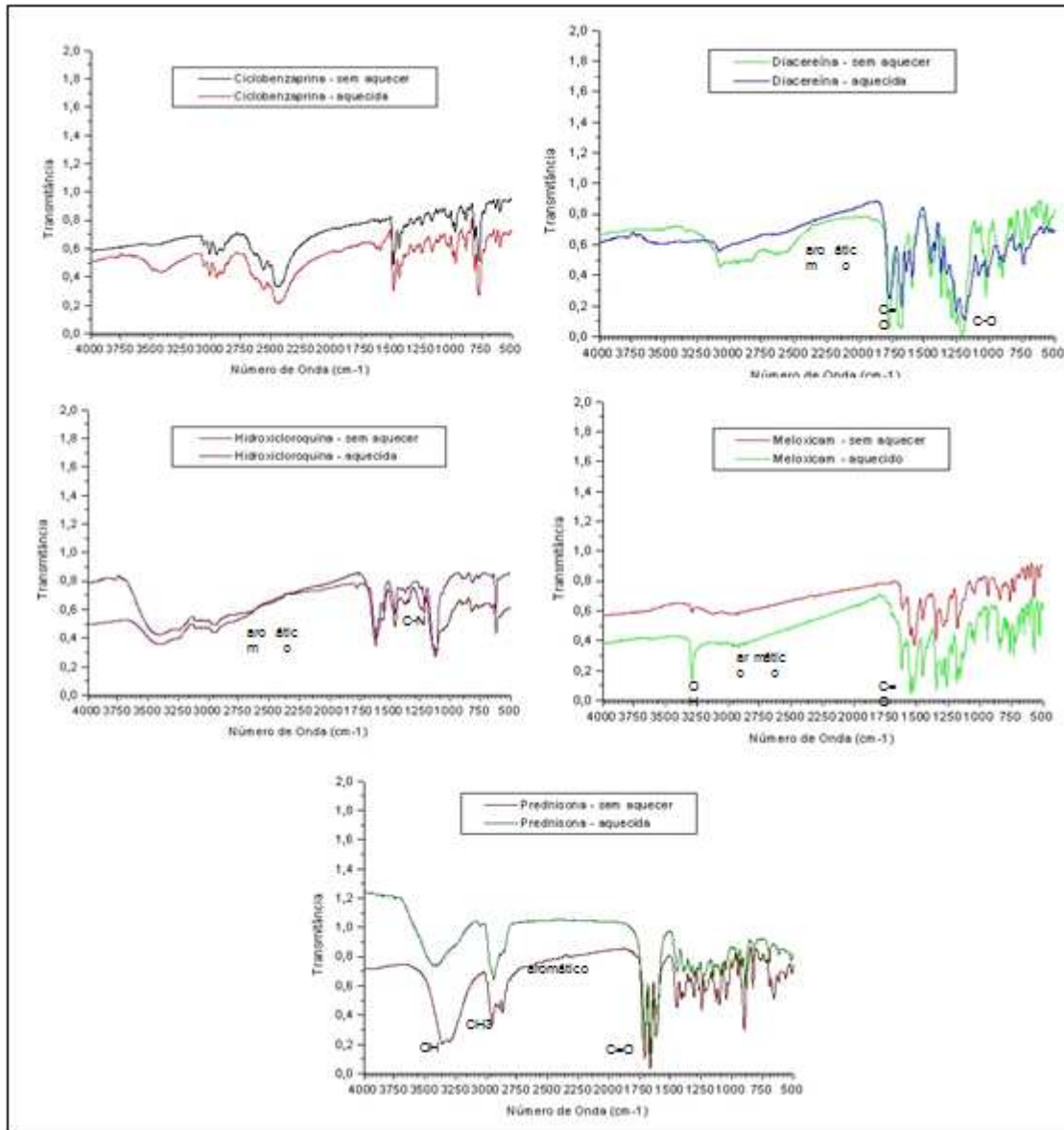


Figura 3. Espectros dos fármacos isolados antes e após aquecimento

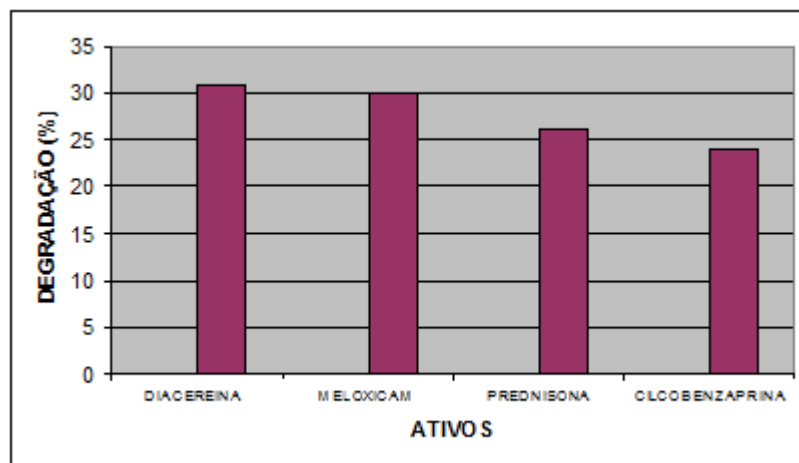


Figura 4. Degradação dos fármacos isolados quando submetidos ao aquecimento (130°C por 5 minutos)

CONCLUSÕES

Os resultados do DTA demonstraram haver uma possível interação fármaco-fármaco, devido ao deslocamento dos picos dos fármacos quando associados para temperaturas menores. A análise destas misturas de fármacos realizadas por CLAE após aquecimento, por sua vez, também demonstrou haver degradação. No entanto, o estudo de estabilidade no tempo de uso (três meses) realizado em formulações manipuladas contendo ciclobenzaprina, meloxicam, prednisona e diacereína isoladas e associadas entre si demonstraram que, no período de uso, em condição ambiental e temperatura de 40°C, estas formulações não degradaram mais que 4% para todos os ativos estudados. Como também não foi verificada, no tempo estudado, qualquer influência dos excipientes na estabilidade destas formulações, nem mesmo influências devido a possíveis interações fármaco-fármaco como observado no estudo através do DTA; conclui-se que, uma relação positiva entre o estudo de estabilidade e a utilização do DTA não foi encontrada, muito provavelmente pelo pequeno tempo de acompanhamento dos medicamentos e as condições drásticas empregadas no DTA.

REFERÊNCIAS

Borenstein DG & Korn S. Efficacy of a Low-Dose Regimen of Cyclobenzaprine Hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebo-controlled trials. *Clin Ther.* 25(4):1056-73, 2003.

Brasil. Resolução RDC n.67 de 08 de outubro de 2007. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.195, 09 out 2007.

Brasil. Resolução RE nº 1 de 29 de julho de 2005. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para realização de estudos de Estabilidade. *Diário Oficial da União*, Brasília, 01 de agosto de 2005.

Cheng SZD, Li CY, Calhoun BH, Zhu L & Zhou WW. Thermal analysis: the next two decades. *Thermochim Acta.* 355:59-68, 2000.

Ferreira AO. *Guia prático de farmácia magistral*. 2.ed. Juiz de Fora: Tecnopress; 2000. p.3.

Garcia MS, Sánchez-Pedreño C & Martí MIA. Spectrophotometric methods for determining meloxicam in pharmaceuticals using batch and flow-injection procedures. *Eur J Pharm Sci.* 9:311-316, 2000.

Ji HY, Lee HW, Kim YH, Jeong DW & Lee HS. Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 826:214-9, 2005.

Leal LB, Vasconcelos PB, Bedor DBG, Sousa CEM & Santana DP. Desenvolvimento e Validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças Reumatológicas. *Rev Bras Far.* 88:33-8, 2007.

Namede LC, Caetano BL & Rocha LA. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Rev Cienc Farm Básica Apl.* 27(2):151-5, 2006.

Taboriński AM. Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th.ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc; 2001.

Stulzer HK, Silva MA. Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril. *Acta Farm Bonaer.* 2006; 25(4):497-504.

Vehabovic M, Hadzovic S, Stambolic F, Hadzic A, Vranjes E, Haracic E. Stability of ranitidine in injectable solutions. *Int J Pharm.* 2003; 256:109-15