

Estudo da degradação do Antihelmíntico Citrato de Dietilcarbrazina em diferentes pHs por CLAE-DAD e CLAE-MS.

Aline Silva Guimarães¹ (PG)*, Larissa Araújo Rolim² (PQ), Luciano Augusto de Araújo Ribeiro^{1,2} (PQ), Luíse Lopes Chaves³ (PG), Maria Luiza Carneiro Moura³ (PG), José Lamartine Soares-Sobrinho³ (PQ), Pedro José Rolim-Neto³ (PQ) e Maria do Carmo Alves de Lima³ (PQ). asg_aline@hotmail.com

¹ Pós-Graduação em Ciências dos Materiais. Avenida Antonio Carlos Magalhães, 510 - Santo Antônio CEP: 48902-300 - Juazeiro/BA.

² Colegiado de Ciências Farmacêuticas. Av. José de Sá Maniçoba, S/N – Centro CEP: 56304-917 - Petrolina/PE

³ Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária, CEP – Recife – PE

Palavras Chave: Citrato de dietilcarbrazina (DEC), produtos de degradação (PD), hidrólise e CLAE-DAD.

Introdução

O estudo de estabilidade é uma etapa fundamental para garantir a qualidade e segurança de um medicamento. A partir desse estudo pode-se obter evidências sobre o comportamento das alterações de um medicamento ao longo do tempo, sob a influência de uma variedade de fatores, estabelecendo o prazo de validade, assim como as condições de armazenamento do medicamento (ICH, 2003; SEHAWAT, MAITHANI, SINGH, 2010). A dietilcarbrazina (DEC) [N,N-dietil-4-Metilpiperazina-1-carboxamida] é um derivado da piperazina, sintetizado como um sal de citrato. O citrato de DEC é o principal fármaco utilizado no programa de combate à filariose linfática. O objetivo desse trabalho foi a realização do estudo da degradação da DEC em solução aquosa em diferentes pH (ácido, neutro e básico) por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detecção de arranjo de diodo (CLAE-DAD).

Resultados e Discussão

As amostras submetidas à hidrólise neutra não apresentaram degradação após o período máximo de análise em 30 dias (a 25°C), evidenciando a estabilidade da DEC base livre em solução aquosa. Portanto, para hidrólise neutra foram realizadas novas análises com adição de temperatura a reação para que o fornecimento de calor atingisse a energia de ativação necessária para hidrólise da DEC em pH neutro, já que em condições mais amenas a reação não ocorreu. A DEC base livre demonstrou-se mais estável a degradação ácida (solução aquosa 2 M de HCl a 25°C), visto a necessidade de realizarmos os estudos degradativos com o dobro da concentração da solução degradativa utilizada na degradação alcalina (solução aquosa 1 M de NaOH a 25°C). As amostras submetidas à hidrólise evidenciaram o aparecimento do mesmo produto de degradação obtido na fragmentação da DEC denominado de PDH-1, identificado por análise de CLAE-MS: 1-metilpiperazina, bem como de mais dois produtos de degradação minoritários em

tempos de retenção de 7,2 (PDH-2) e 8,7 (PDH-3) minutos. A partir da análise da degradação da DEC nas três diferentes condições foi possível calcular as constantes de degradação da DEC base livre conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Equações calculadas, a partir da reação de primeira ordem, das hidrólises da DEC, e seus respectivos coeficientes de determinação linear.

Hidrólise	Equação	R ²
Ácida	$y = 4,664 - 0,00157 \cdot x$	0,998
Básica	$y = 4,5471 - 2,2828 \cdot 10^{-4} \cdot x$	0,987
Neutra	$y = 4,5920 - 2,3367 \cdot 10^{-4} \cdot x$	0,997

As constantes de velocidade das reações de hidrólise são semelhantes ao coeficiente angular das retas obtidas, tomadas com o sinal oposto. Sua análise revelou que, nestas condições experimentais o valor da taxa constante de decomposição hidrolítica do DEC base livre em condições ácida, básica e neutra, são, respectivamente, $k = 0,00157 \text{ horas}^{-1}$, $2,2828 \cdot 10^{-4} \text{ horas}^{-1}$, $2,3367 \cdot 10^{-4} \text{ horas}^{-1}$.

Conclusões

A análise do comportamento da DEC base livre em condições hidrolíticas (ácida, básica e neutra a 50°C) evidenciaram sua degradação, de forma que todas apresentaram cinética de primeira ordem, ou seja, a ordem da reação de hidrólise demonstrou-se independente do pH do meio, servindo apenas como catalisador da reação.

Agradecimentos



¹ International Conference on Harmonisation (ICH). Guidance for industry Q1A(R2) stability testing of new drug substances and products. nov, 2003.

