

# Fotodegradação do cloridrato de propranolol na presença de betaciclodextrina

<sup>1</sup>Maurício F. Rosa<sup>1</sup>; Francielli B. Galvan<sup>1</sup>; Viviane S. Lobo<sup>2</sup>; F. F. Dourado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) <sup>2</sup>Tecnologia em Processos Químicos, UTFPR e-mail: mauricio rosa@ymail.com

## Submetido em 07/04/2013; versão revisada em 27/05/2013; aceito em 29/05/2013

#### Resumo

Este trabalho investigou a fotoestabililidade em solução aquosa do fármaco cloridrato de propranolol (CP) irradiando-se a amostra por 60 min no comprimento de onda de 300 nm, avaliando-se também a influência da concentração de betaciclodextrina (bCD) na cinética do processo. Observou-se que a cinética de degradação apresenta perfil muito semelhante para todas as amostras, com a diminuição das bandas centradas em 234 nm e 289 nm e o crescimento de duas bandas, centradas em 350 nm e 260 nm, além da presença de tres pontos isosbésticos em torno de 239, 280 e 325 nm. Considerando os 30 minutos inicias as amostras apresentaram uma cinética de primeira ordem, mas observou-se que o efeito de fotoproteção é dependente da concentração de bCD, sendo que a concentração de bCD 10 vezes superior à concentração do fármaco apresentou os melhores resultados. **Palavras-chave:** Fotoestabilidade, química ambiental, fármacos no ambiente.

#### Abstract

This study investigated the photostability of aqueous solution of the drug propranolol hydrochloride (CP) irradiating the sample for 60 min at wavelength of 300 nm, evaluating also the influence of the concentration of beta-cyclodextrin (bCD) on the kinetics of the process . It was observed that the degradation profile presents very similar for all samples with a decrease of the bands centered at 234 nm and 289 nm and the rising of two bands centered at 350 nm and 260 nm, and the presence of three isosbestics points around 239, 280 and 325 nm. Considering the first 30 min of irradiation the samples showed a first order kinetics, but it was observed that the effect of photoprotection is dependent on the concentration of bCD. The concentration of bCD 10 times the concentration of the drug showed the best results.

Kewords: Photostability, environmental chemistry, pharmaceuticals in the environment.

## INTRODUÇÃO

Muitos medicamentos utilizados para prevenir ou combater doenças são apenas parcialmente metabolizados, sendo, desta forma, excretados na rede de esgoto ou no ambiente. A contaminação de águas servidas por resíduos de medicamentos ou seus metabólitos é um problema emergente. Muitas vezes estas substâncias não são completamente removidas no tratamento padrão efetuado nas estações de tratamento, sendo, portanto, redistribuídas à população pelo sistema de abastecimento de água potável ou devolvidas ao meio ambiente.

São encontrados, dentre outros, analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, psicotrópicos, hormônios e beta-bloqueadores. Isto significa que muitas vezes estamos recebendo em nossa casa água tratada livre de contaminação microbiológica, mas contendo quantidades residuais de fármacos que estão sendo ingeridos sem necessidade.

A presença de fármacos em ambientes aquáticos pode comprometer a qualidade dos recursos hídricos, alterando a biodiversidade e o equilíbrio de ecossistemas aquáticos, fenômeno conhecido como ecotoxicologia.

Na literatura podem ser encontradas diversas revisões sobre o assunto (HALLING- SORENSEN *et al.*, 1998; KLAVARIOTI, MANTZAVINOS, KASSINOS, 2000; BILA & DEZOTTI, 2003; MARTINEZ, 2009; CALISTO & ESTEVES, 2009; MELO *et al.*,2009; SANTOS *et al.*, 2010).

O cloridrato de propranolol-CP (Figura 1) é um beta-bloqueador adrenérgico não-seletivo. O medicamento é indicado principalmente para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica, podendo ser usado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos.



As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos formados por unidades de glicose unidas por ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4, formando uma estrutura toroidal. Elas são obtidas biologicamente pela degradação enzimática do amido pela ação da enzima ciclodextrina glicosil transferase (CGTase), que é capaz de hidrolisar um segmento da amilase e ligar os extremos

deste fragmento. As ciclodextrinas conhecidas são formadas por 6, 7 ou 8 unidades de glicose, sendo denominadas  $\alpha$ ,  $\beta e \gamma$ , respectivamente (Figura 2).

FIGURA 2 - Estrutura da bCD



Por apresentarem uma cavidade em sua estrutura as CD apresentam a capacidade de encapsular determinadas moléculas, formando complexos de inclusão, sendo muito empregadas na indústria farmacêutica para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, ou então como forma de liberação controlada (BREWSTER & LOFTSSON, 2007). Esta inclusão também pode conferir à molécula encapsulada alguma proteção quanto à oxidação, pH ou à luz (fotoproteção).

Este trabalho visa estudar a fotoestabilidade do CP em solução aquosa e verificar a influência do agente encapsulante bCD nesta propriedade.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

As amostras de análise foram preparadas dissolvendo-se em água um comprimido de CP 40 mg adquirido no comércio local. A solução foi submetida ao ultra-som por 5 min, a fim de garantir o máximo de solubilidade e filtrada para se retirar os resíduos insolúveis. Esta solução filtrada foi reavolumada para 50 mL. A concentração de CP nesta solução, considerando-se a presença de 40 mg do principio ativo e a total solubilização deste no meio, é de 3,1 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.

A solução de bCD foi preparada pesando-se a quantidade necessária para se obter uma solução aquosa na concentração 1,0 x 10<sup>-2</sup> mol L<sup>-1</sup>.

As amostras que foram submetidas à irradiação foram preparadas reunindo-se em diferentes balões volumétricos de 10 mL, alíquotas de 1 mL da solução-mãe de CP e volumes variáveis (de 1 a 8 mL) da solução-mãe de bCD, sendo o volume do balão completado com água destilada. Assim a concentração final de CP em todas as amostras era idêntica  $(3,1 \times 10^{-4} \text{ mol } \text{L}^{-1})$  e a concentração de bCD variava de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> a 8,0 x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>.

As amostras foram irradiadas por 60 min utilizando-se uma cubeta de quartzo com as quatro faces polidas de 1 cm de caminho óptico e com tampa vedante. Esta cubeta foi colocada no centro de um fotorreator Rayonet RPR-100 (The Southern New England Ultraviolet Company) equipado com 8 lâmpadas com máximo de emissão em 300 nm (potência de cada lâmpada de 32 W). Os experimentos foram acompanhados por espectrofotometria de UV-vis, obtendo-se os espectros de absorção em intervalos de 10 min, utilizando-se para tal um espectrofotômetro T80+ (PG Instruments) varrendose na região de 200 a 400 nm. Para o tratamento dos dados foi empregada a planilha eletrônica Microsoft Excel® e os gráficos foram traçados utilizando-se o programa Origin® 8.0.

#### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Observando-se os espectros de absorção verificase que todas as amostras sofrem alterações semelhantes. As bandas localizadas em 234 e 289 nm sofrem redução de intensidade enquanto que se observa o crescimento de duas bandas, uma centrada em 350 nm e outra em 260 nm. São observados em todos os casos a presença de três pontos isosbésticos centrados em 239, 280 e 325 nm, o que nos indica que está havendo a conversão de uma estrutura em outra sem a presença de uma terceira forma. A Figura 3 mostra o resultado dos experimentos de fotólise do CP na presença de 3x10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> de bCD. O perfil dos demais espectros é essencialmente o mesmo variando somente a velocidade com que ocorre o processo de degradação.

Para se determinar as constantes cinéticas (k) envolvidas no processo foi traçado o gráfico de ln(A<sub>0</sub>/A) vs tempo para todos os experimentos, acompanhando-se o comportamento da banda em 289 nm (Figura 4). Observa-se nesta figura 4 que as amostras apresentam comportamento semelhante, ou seja, os gráficos apresentam ajuste linear dos pontos experimentais, indicando um processo de primeira ordem.

FIGURA 3 - Espectros de absorção do CP em função do tempo de irradiação



Comparando-se os experimentos verifica-se que a cinética de degradação da amostra com a presença de, por exemplo,  $[bCD] = 8 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  possui uma constante de velocidade (*k*) da ordem de (17,8 ± 0,9) x 10<sup>-3</sup> min<sup>-1</sup> (R<sup>2</sup>= 0,99378), cerca de quatro vezes maior do que aquela calculada para o processo com a presença de  $[bCD] = 3 \times$ 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>, que é da ordem de (4,4 ± 0,2) x 10<sup>-3</sup> min<sup>-1</sup> (R<sup>2</sup>= 0,99260). Estes resultados mostram que a bCD confere alguma fotoestabilização para a molécula de CP, comportamento semelhante ao observado para derivados azalactônicos em solução de isopropanol (ROSA; SAVARIZ, 2005).



Figura 4: Gráficos de In(A<sub>0</sub>/A) vs tempo para todos os experimentos

[bCD] mol L *	k (10 ° min †)	R
0	8,6 ± 0,9	0,99131
2	7,9 ± 0,6	0,98495
3	4,4 ± 0,2	0,99260
4	6,4 ± 0,3	0,99471
5	6,3 ± 0,3	0,9955
6	8,2±0,7	0,97997
7	11,7 ± 0,8	0,99883
8	17,8 ± 0,9	0,99378

Tabela 1: Constantes de velocidade (k) obtidas pelo método gráfico em função da concentração de bCD

Ao se traçar o gráfico de *k vs* [bCD] (Figura 5) observa-se que este efeito de fotoestabilização é dependente da concentração de bCD. Verifica-se ainda que, em altas concentrações de bCD (7,0 x  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> e 8,0 x  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>), esta atua como um catalisador na degradação do CP, pois as constantes de velocidade obtidas foram superiores àquela obtida na ausência de bCD. Apesar de, a primeira vista, ser um comportamento contraditório, isto já foi observado por Wang *et al.* (2007).

### CONCLUSÕES

No caso do CP o efeito de fotoproteção conferido pela bCD é dependente da concentração desta ultima no meio. Foi observado que a concentração de 3,0 x  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de bCD para uma concentração de 3,1 x  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> de CP, ou seja, uma proporção 10:1, é a que confere melhor fotoproteção.



Figura 5: Influência da concentração de bCD na constante de velocidade da reação de degradação Concentrações maiores de bCD podem apresentar efeito inverso, isto é, a bCD atua como um catalisador no processo de degradação fotolítica.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação Araucária, convenio 320/07, Projeto 9397, pelo auxílio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Fármacos no ambiente. *Quimica Nova*, vol. 26, n. 4, 523-530,2003.
- BREWSTER, M. E.; LOFTSSON,T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Advances in Drug Delivery Reviews,vol.59,pp.645-666,2007.
- CALISTO, V.; ESTEVES, V.I. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, vol. 77, 1257-1274, 2009.
- HALLING-SORENSEN, B.; NIELSEN, S. N.; LANZKY, P. F.;
  INGERSLEV, F.; KLAVARIOTI, M.; MANTZAVINOS, D.;
  KASSINOS, D. Removal of residual pharmaceuticals
  from aqueous systems by advanced oxidation processes.
  Environmental International, vol. 35, 402-417, 2009.
- LÜTZHOFT,H. C. H.; JORGENSEN, S. E. Ocurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere*, vol. 36, 357-393, 1998.
- MARTINEZ, J. L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, vol. 157, 2893-2902, 2009.
- MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química Nova*, vol. 32, 188-197, 2009.
- ROSA, M. F.; SAVARIZ, F.C. Síntese e estudo da fotoestabilidade de derivados azalactônicos encapsulados em betaciclodextrina. *Ecletica Quimica*, vol. 30, 75-81, 2005.
- SANTOS, L. H. M. L. M.; ARAUJO, A. N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, vol. 175, 45-95, 2010.
- WANG; G.; XUE, X.; LI, H.; WU, F.; DENG, N. Journal of Molecular Catalysis A, vol. 276, 143, 2007.