

Estudo da degradação do fármaco Nabumetona por fotólise direta

Cristiane Moriwaki¹, Edeilza Gomes Brescansin¹, Noboru Hioka², Florangela Maionchi² e Graciette Matioli*¹

¹Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. ²Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. *Author for correspondence. E-mail: gmatioi@uem.br

RESUMO. O presente trabalho teve por objetivo estudar a degradação do fármaco Nabumetona por fotólise direta. Soluções etanólicas de amostras (20 mg/mL) foram preparadas e divididas em cubetas de quartzo com tampas de teflon. Estas foram colocadas em uma câmara de fotólise à temperatura de 35°C. As quantificações das fotodegradações foram analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE); após 47 dias de fotólise, a degradação da amostra foi de 67%, após 73 dias 88,5% e após 111 dias 89,5%. Determinações espectrofotométricas (240 a 360 nm) foram realizadas após 28, 47 e 73 dias de fotólise. Os fotoprodutos foram separados por CLAE e analisados por Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectro de Massa de Baixa Resolução (CG-EM). A análise em CG-EM da Nabumetona fotolisada durante 111 dias permitiu a sugestão de duas substâncias.

Palavras-chave: estabilidade de medicamentos, fotólise, fotoprodutos, nabumetona.

ABSTRACT. Study of Nabumetone degradation through direct photolysis. The present work aims to study the degradation of Nabumetone through direct photolysis. Solutions of Nabumetone in ethanol (20 mg/mL) were prepared and divided in quartz cuvettes with teflon lids. These were placed in the photolysis cabinet at 35°C. The photodegradation quantifications were analyzed in High Performance Liquid Chromatography (HPLC); after 47 days of photolysis the sample degradation was 67%, after 73 days 88.5% and after 111 days 89.5%. Spectrophotometers determinations (240 to 360 nm) were accomplished after 28, 47 and 73 days of photolysis. The photoproducts were separate for HPLC and analyzed by Gas Chromatograph coupled to Mass Spectrometer (GC-MS). The analysis in GC-MS of the Nabumetone photolysed for 111 days allowed the suggestion of two substances.

Key words: stability of drugs, photolysis, photoproducts, nabumetone.

A Nabumetona é um agente antiinflamatório não-esteroidal (AINES) pertencente à família das naftilcanonas e é designado quimicamente por 4-(6-metoxi-2-naftalenil)-2-butanona (Figura 1). A absorção da Nabumetona ocorre a partir do trato gastrointestinal e é rapidamente metabolizada no fígado (Goudie *et al.*, 1978). Além da propriedade antiinflamatória, a Nabumetona também tem propriedade analgésica. É usada em osteoartrite reumatóide (Reynolds, 1993; Boscá *et al.*, 2000).

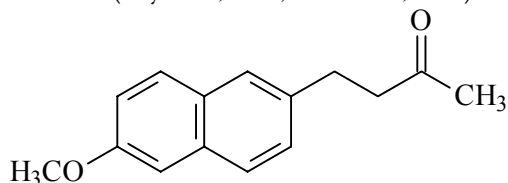


Figura 1. Fórmula Estrutural da Nabumetona

É sabido que a ação de agentes físicos tais como: calor, luz, umidade e gases, podem causar alterações químicas e modificações nas características organolépticas de uma determinada droga. Pode ocorrer a formação de produtos tóxicos e/ou a perda parcial ou total da atividade terapêutica do fármaco. Entre esses agentes destacamos a luz que pode causar reações fotoquímicas. Esta é uma via de degradação de elevada importância para medicamentos, tanto no período de elaboração, como na fase de armazenamento (Nudelman, 1975). Uma reação fotoquímica é iniciada pela absorção de radiação eletromagnética (Canet e Mani, 1972). Neste caso, uma das condições para que a reação fotoquímica se realize é que a molécula do fármaco absorva radiação emitida por uma fonte, por exemplo, solar. A maioria dos princípios ativos empregados na preparação de medicamentos apresenta máximos de

absorção na região do ultravioleta do espectro eletromagnético. A radiação ultravioleta é muito energética e pode fotolisar muitas ligações químicas com degradação da molécula. Desta forma, é importante conhecer a fotoestabilidade das drogas utilizadas como medicamentos e os fotoprodutos formados, além de avaliar a toxicidade destes últimos.

Não são conhecidas a fotoestabilidade química e fotoprodutos da fotólise da Nabumetona, desta forma este trabalho teve como objetivo estudar a degradação abiótica deste fármaco por fotólise direta em laboratório.

Material e métodos

Preparo e fotólise das amostras. Foi preparada uma solução etanólica de Nabumetona de concentração de 20 mg/mL. O etanol utilizado foi grau HPLC e a Nabumetona foi cedida pela Smithkline Beecham Farmacêutica. Esta solução foi dividida em duas cubetas de quartzo com tampa de teflon e 1 cm de caminho ótico. Estas cubetas foram colocadas na câmara de fotólise, um sistema triangular de madeira, revestido de espelhos contendo quatro lâmpadas Toshiba light blue FL8BLB de 8 watts, com espectro de emissão de 300 a 400 nm, a uma distância de cerca de 12 cm. Esta câmara foi mantida em estufa com temperatura controlada ($35^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$), por um período de 111 dias. Foram retiradas alíquotas para análise nos intervalos de tempo de 28, 47, 73 e 111 dias.

Análise espectrofotométrica da degradação da Nabumetona. Para cada análise espectrofotométrica foi retirada de uma das cubetas, uma alíquota de 0,2 mL da amostra e diluída para 10 mL. Foram realizados espectros de absorção no intervalo de 240 a 360 nm. O espectrofotômetro utilizado foi um modelo Cary 50, UV-VIS Varian.

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Solução etanólica de Nabumetona (0,04 mg/mL) foi analisada por CLAE a temperatura ambiente tendo como fase móvel acetonitrila:água (55:45), fluxo de 0,5 mL/min. O cromatógrafo líquido utilizado foi CG-480C, integrador processador CG-300 e detector UV. Utilizou-se a seguinte coluna cromatográfica: Supelcosil LC-18 (250 x 4,6 mm, com tamanho de partícula de 5 μm). A quantidade de amostra injetada foi de 20 μL . A detecção foi realizada a 260 nm.

Separação dos fotoprodutos de degradação da Nabumetona. A separação dos fotoprodutos foi realizada por CLAE dentro das condições citadas anteriormente. Após a separação das frações, as

mesmas foram submetidas à rotaevaporação a baixas temperaturas e posterior liofilização.

Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectro de Massa de Baixa Resolução (CG-EM). Frações da Nabumetona fotolisada por 111 dias foram dissolvidas em etanol e submetidas à CG-EM. O equipamento utilizado foi um cromatógrafo gasoso Shimadzu, modelo QP2000A, acoplado a espectro de massa Shimadzu, CG-14A. Para a determinação dos espectros obtidos utilizou-se coluna capilar de sílica fundida de 50 m com diâmetro interno de 0,25 mm. A temperatura inicial de análise foi de 100°C e a temperatura final foi de 250°C com variação de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. O gás de arraste utilizado foi o hélio com fluxo de 30 mL/min.

Determinação Estrutural dos Compostos Isolados. A determinação estrutural dos compostos isolados e da amostra fotolisada de Nabumetona foi realizada através da análise dos espectros de massa obtidos por meio do método instrumental CG-EM de baixa resolução.

Resultados e discussão

A Figura 2 mostra os espectros de absorções da Nabumetona não fotolisada e após 28, 47 e 73 dias de fotólise direta. Os espectros apresentam quatro máximos nos comprimentos de ondas: 260, 270, 318 e 333 e diminuições de absorções com o tempo de fotólise. A análise espectrofotométrica serviu para permitir avaliar a fotodegradação da Nabumetona, e após 47 dias foi realizada a primeira análise por CLAE.

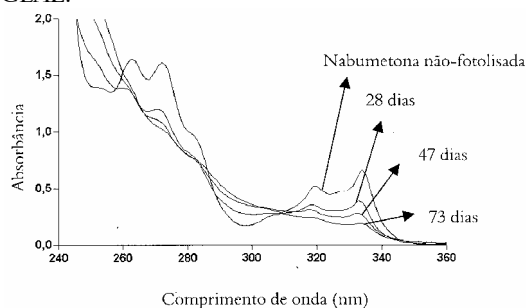


Figura 2. Espectro no UV/VIS da solução de Nabumetona fotolisada após 28, 47 e 73 dias e da solução de Nabumetona não fotolisada

A análise por CLAE indicou uma redução na concentração da Nabumetona de 67% após 47 dias (caiu de 20 mg/mL para cerca de 6,6 mg/mL), 88,5% após 73 dias (caiu de 20 mg/mL para 2,3 mg/mL) e 88,9% após 111 dias (caiu de 20 mg/mL para cerca de 2,1 mg/mL).

A Figura 3 apresenta a análise em CLAE da solução de Nabumetona não fotolisada. A Figura 4

apresenta o cromatograma em CLAE da solução de Nabumetona fotolisada por 111 dias. A concentração da Nabumetona foi reduzida ao redor de 89,5% em relação à concentração inicial, ou seja, caiu de 20 mg/mL para cerca de 2,1 mg/mL. Pode-se observar nesse cromatograma a formação de três fotoprodutos mais significativos com tempo de retenção de 3.40, 4.31 e 5.24 minutos, denominados fração A, B e C, respectivamente.

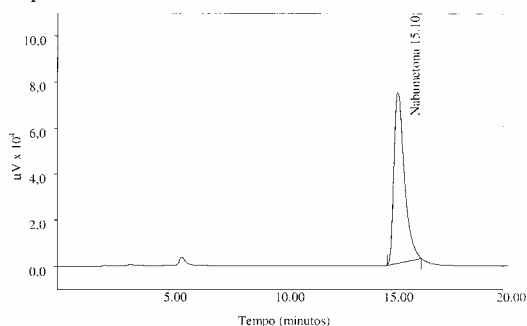


Figura 3. Cromatograma da Nabumetona não fotolisada

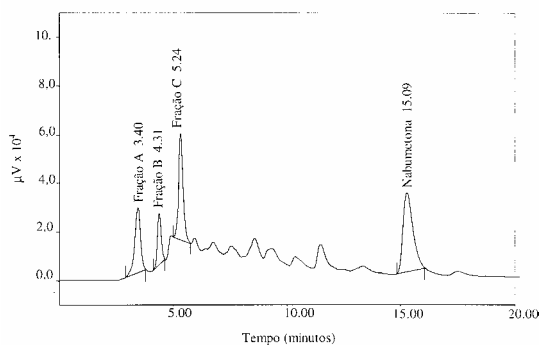


Figura 4. Cromatograma da amostra de Nabumetona submetida à degradação por um período de 111 dias a 35°C e diluída 100 vezes para análise

Repetidas injeções por CLAE possibilitaram a separação das três frações majoritárias citadas acima. Estas frações foram submetidas à rotaevaporação e liofilização. Posteriormente elas foram dissolvidas em etanol e analisadas por CG-EM, objetivando verificar se as frações separadas por CLAE tratavam-se de frações puras, isto é, constituídas de uma só substância. Também foi analisada por CG-EM a solução de Nabumetona fotolisada durante 111 dias. Devido à baixa concentração final dos produtos presentes nas frações, não foram possíveis as respectivas identificações. Somente a solução de Nabumetona fotolisada por 111 dias forneceu espectros de massa que puderam ser analisados e duas substâncias sugeridas.

Através da interpretação dos espectros de massa, apresentados nas Figuras 5 e 7, foram sugeridas as substâncias I (6-metoxi-2-naftalenil-etano) e II (4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil)-2-butanona), apresentadas nas Figuras 6 e 8, respectivamente. A substância I apresentou um espectro de massa de mais fácil interpretação, permitindo maior segurança na sugestão da estrutura acima citada. No entanto, o espectro de massa da estrutura II mostrou-se mais complexo, levando a uma menor confiabilidade na estrutura proposta.

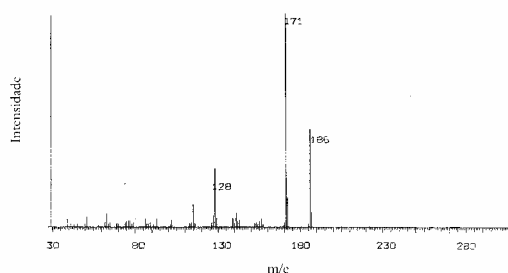


Figura 5. Espectro de massas da substância I

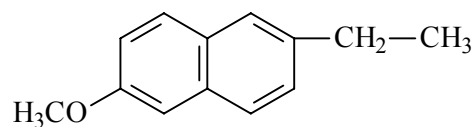


Figura 6. Substância I sugerida: 6-metoxi-2-naftalenil-etano

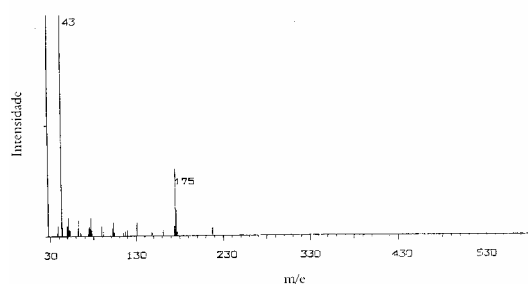


Figura 7. Espectro de massas da substância II

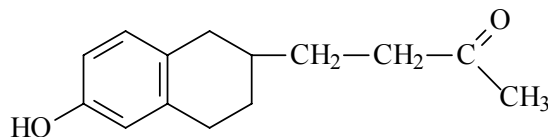


Figura 8. Substância II sugerida: 4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil)-2-butanona

Não foi verificado se os fotoprodutos são tóxicos, mesmo assim podemos afirmar que o efeito de degradação é prejudicial, devido à diminuição da concentração de Nabumetona. A fotodegradação da

Nabumetona pode ocorrer naturalmente através da luz solar, visto que este fármaco tem dois máximos de absorção em comprimentos de ondas que chegam na superfície da terra, acima de 300 nm.

Concluindo, a Nabumetona sofreu degradação abiótica por fotólise direta com quatro lâmpadas Toshiba light blue FL8BLB de 8 watts, a uma distância de 12 cm, em temperatura de 35 °C. A degradação foi de 67, 88,5 e 89,5%, após 47, 73 e 111 dias, respectivamente. Os possíveis fotoprodutos foram 6-metoxi-2-naftalenil-etano e 4-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil)-2-butanona.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Universidade Estadual de Maringá (UEM) pela bolsa concedida.

Referências

- BOSCÁ, F. *et al.* A photophysical and photochemical study of 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, the major metabolite of the phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug nabumetone. *Photochem. Photobiol.*, Augusta, v. 71, n. 2, p.173-177, 2000.
- CANET, M.M.; MANI, J.C. *Photochemistry and molecular reactions*. Jerusalém: Keter Press, 1972.
- GOUDIE, C.A. *et al.* 4-(6-methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and related analogs. Novel structural class of anti-inflammatory compounds. *J. Med. Chem.*, Washington D.C., v. 21, n.12, p.1260-1264, 1978.
- NUDELMAN, N. E. S. *Estabilidad de medicamentos*. Buenos Aires: El Ateneo, 1975.
- REYNOLDS, J. E. F. *Martindale*. The extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
- Received on March 06, 2001.*
- Accepted on May 24, 2001.*