

VERIFICAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO pH E DO pKa NA IONIZAÇÃO DO AAS E PARACETAMOL

VERIFICATION OF pH AND pKa INFLUENCE ON IONIZATION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND PARACETAMOL

¹AMARAL, T. D.; ¹CORREA, L. R.; ¹GOMES, V. F.; ²MOMESSO, L. S.

¹Discente do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

²Professor do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

As titulações de base de ácido são usadas para determinar a constante de acidez, chamada pKa. A variação de pH observada de acordo com o volume de reagente adicionado pode interferir qualitativamente com as constantes de acidez. pH e pKa influenciam intimamente as concentrações de drogas ionizadas e não ionizadas. O ácido acetilsalicílico e o paracetamol foram os fármacos utilizados no experimento, avaliando sua capacidade de ionizar ou ser absorvidos em meios com diferentes pH. O ácido acetilsalicílico é um fármaco ácido absorvido em pH ácido e o paracetamol é um fármaco alcalino e, de acordo com os dados obtidos no experimento, uma pequena parte pode ser absorvida no estômago, um meio ácido e a maior parte do intestino, um meio alcalino.

Palavras-chave: Ácido Acetilsalicílico. Paracetamol. PKA

ABSTRACT

The acid base reactions are used to determine the constant of acidity, named pKa. The pH variation observed according to the volume of added reagent may interfere qualitatively with the acidity constants. PH and pKa intimately influence ionized and non-ionized concentrations of drugs. Acetylsalicylic Acid and Paracetamol were the drugs used in the experiment, evaluating their ability to ionize or to be absorbed in media with different pH. Acetylsalicylic acid is an acidic drug absorbed in acid pH medium and Paracetamol is an alkaline drug and, according to the data obtained in the experiment, a small part can be absorbed in the stomach, an acid medium, and most of it in the intestine, an alkaline medium.

Keywords: Acetylsalicylic Acid. Paracetamol. PKA

INTRODUÇÃO

As titulações ácido base ilustram a natureza das constantes de acidez, o pKa. A presença de uma variação de pH por volume de reagente adicionado, pode inferir qualitativamente sobre o número das constantes de acidez e as características das mesmas. (LEMOS; TAKIYAMA, 1999)

O conhecimento desta propriedade também é importante para o desenvolvimento de medicamentos, estando intimamente relacionada à fase farmacêutica (dissolução) e à farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). O pH influencia a solubilidade aquosa e a lipofilicidade de uma substância, que são considerações úteis para entender a biodisponibilidade. (MEDEIROS, 2013)

Uma das propriedades físico-químicas dos fármacos que influem diretamente em sua ação biológica é o grau de ionização das moléculas no sistema fisiológico. A sua extensão relacionada ao pH é descrita pelo pKa. Sendo assim, o pKa é do pH no

qual o fármaco encontra-se 50% na forma ionizada e 50% na forma não ionizada. (MEDEIROS, 2013)

A absorção de substâncias no trato gastrintestinal é afetada por fatores fisiológicos como o tempo de esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal, características físico-químicas do fármaco e também é influenciada pela forma farmacêutica e excipientes. Os fármacos pouco solúveis em água ou com solubilidade pH dependente são altamente afetados pelas mudanças pós-prandial do trato gastrointestinal, podendo alterar significativamente a sua biodisponibilidade. As alterações de pH, a área de contato, a atividade enzimática e a microflora também podem modificar a absorção de fármacos. A velocidade e a extensão da absorção de um fármaco podem ser alteradas devido à sua lipofilicidade, estado de ionização ou tamanho das partículas. Assim sendo, os fármacos ácidos são melhor absorvidos no estômago, pois nesta região, o pH ácido dificulta sua dissociação, promovendo sua difusão passiva pela porção lipofílica da bicamada da membrana. Os fármacos básicos são absorvidos preferencialmente no intestino. (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007)

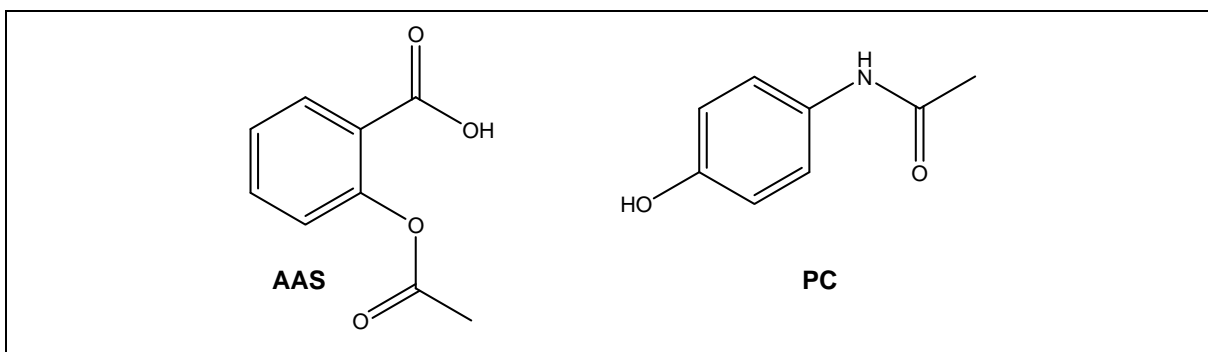
A ionização afeta não apenas a velocidade na qual os fármacos atravessam as membranas, mas também a distribuição de equilíbrio das moléculas dos fármacos entre compartimentos aquosos, se houver uma diferença de pH entre eles. Ou seja, um ácido fraco e uma base fraca, podem estar distribuídos, no equilíbrio, entre compartimentos do organismo. Em cada compartimento, a razão entre as formas ionizada e não ionizada de um fármaco é determinada pelo seu pKa e o pH do compartimento. Pressupõe-se que a forma não ionizada possa atravessar a membrana e conseqüentemente atingir concentrações iguais em cada compartimento, e que a forma ionizada não consegue atravessá-la. Com isso, no equilíbrio, a concentração total (ionizada e não ionizada) do fármaco será diferente nos compartimentos, com um fármaco ácido sendo concentrado no compartimento com um pH alto e um fármaco de base fraca, sendo concentrado no compartimento com um pH baixo. (RANG et al., 2011)

Com base nisso, este trabalho teve por objetivos verificar experimentalmente como o pH do meio influencia na absorção de um fármaco, de acordo com o seu pka, através da utilização do acetato de etila.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia é baseada em modelos experimentais, no qual foram utilizados os fármacos ácido acetilsalicílico (AAS), um fármaco de caráter ácido com valor de pka 5,0 e o paracetamol (PC), pka 10,0, com caráter alcalino, cujas estruturas químicas estão ilustradas na Figura 1.

Figura 1. Estruturas químicas do AAS e do PC.



Para tal, foram preparados 4 tubos de ensaio, conforme disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Preparo do procedimento experimental.

Tubo	Substância (peso em mg)	Vol. (mL) Sol. HCl (pH = 1)	Vol. (mL) Sol. tampão Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄ * (pH = 8)	Vol. (mL) Acetato de etila
1	AAS (30 mg)	3	-	3
2	AAS (30 mg)	-	3	3
3	PC (20 mg)	3	-	3
4	PC (20 mg)	-	3	3

* Mistura de 1 mL de solução de NaH₂PO₄ a 0,2 mol/L e 19 mL de solução de Na₂HPO₄ a 0,2 mol/L

Após agitação vigorosa dos tubos, estes foram deixados em repouso para a separação das fases aquosa e orgânica. Com o auxílio de um capilar de vidro aplicou-se numa cromatoplaça de sílica com indicador de fluorescência a fração orgânica (acetatoetílica) de cada um dos tubos, secou-se e observou-se a placa sob luz ultravioleta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O AAS e o PC foram os fármacos utilizados como modelo neste experimento, devido ao fato dos mesmos serem, respectivamente, fármacos com pKa ácido e alcalino.

Através deste experimento avaliou-se a capacidade dos fármacos se ionizarem ou não para poderem ser absorvidos, uma vez que os fármacos são absorvidos na sua forma íntegra.

O acetato de etila é um solvente orgânico que foi utilizado para simular a absorção, ou seja, quando o fármaco não se ioniza, o mesmo irá ser dissolvido nesse solvente, uma vez que ele mimetiza quimicamente a seletividade lipofílica das membranas plasmáticas.

No primeiro tubo de ensaio utilizou-se um fármaco ácido, com pKa ácido, e solubilizou-se em meio ácido com pH ácido, ocorrendo a liberação de H⁺ do fármaco e liberação de H⁺ do meio. Ao realizar a separação com acetato de etila observou-se que o fármaco não se ionizou e a molécula íntegra foi absorvida pelo solvente orgânico. Ao aplicar, com o auxílio de um capilar, a fase orgânica na placa de sílica e observar a mesma sob luz ultravioleta, constatou-se uma fluorescência mais intensa quando comparada ao segundo tubo, no qual foi acrescentado um fármaco ácido e uma solução alcalina, ocorrendo uma ionização. Fato esse comprovado ao se adicionar o acetato de etila, cuja fração foi aplicada na mesma cromatoplaça e apresentou uma fluorescência fraca.

Nos tubos 3 e 4 utilizou-se o PC. Este fármaco não se ionizou nem em meio ácido, nem em alcalino, uma vez que foi observada fluorescência intensa para ambas as frações orgânicas aplicada na cromatoplaça. Cabe aqui enfatizar que o acetato de etila é um solvente que simula a absorção que acontece no organismo, sendo tal procedimento apenas ilustrativo, apesar que o PC realmente é um fármaco de difícil ionização. Assim, pode-se dizer que o PC possui uma pequena absorção no estômago, porém a maior parte dele é absorvida no intestino delgado (pH alcalino).

Como os fármacos, em sua maioria, são ácidos ou bases fracas, no meio biológico estarão mais ou menos ionizados, dependendo da constante de acidez (pKa) e do pH do meio em que se encontram. Considerando-se que a forma não ionizada de um fármaco é mais lipossolúvel que a forma ionizada, o pKa da substância e o pH do meio são dois parâmetros que influem diretamente na passagem dos fármacos

através das membranas biológicas e, portanto, estes dois parâmetros são determinantes dos processos de absorção, transporte e excreção dos fármacos. (RANG et al., 2011; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008)

CONCLUSÃO

O AAS é um fármaco ácido absorvido em meio com pH ácido (estômago), já o PC, um fármaco alcalino é melhor absorvido preferencialmente em meio alcalino (intestino delgado), porém uma pequena parte pode ser absorvida em meio ácido.

Neste experimento, o acetato de etila simulou-se processo de absorção dos fármacos, pois o mesmo mimetiza quimicamente a seletividade lipofílica das membranas plasmáticas neste processo. Entretanto, absorção depende de vários fatores, entre os mesmo está a vascularização do local de administração.

REFERÊNCIAS

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 2008. 783 p.

LEMO, S. G.; TAKIYAMA, L. R. Avaliação de um método alternativo para a caracterização das propriedades ácido-base de substâncias húmicas aquáticas. **Cadernos de Pesquisa**, v. 10, p. 22-35, 1999.

MEDEIROS, G. C. R. Determinação espectrofotométrica do pKa e desenvolvimento de dispersões sólidas da nova entidade química LPSF/FZ4: um promissor agente esquistossomicida. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2013.

PREVIDELLO, B. A. F. et al. O pKa de indicadores ácido-base e os efeitos de sistemas coloidais. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 600-606, 2006.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.