

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Gustavo Adolfo Sierra Romero, Maria Regina Fernandes de Oliveira,
Dalmo Correia e Philip Davis Marsden

No período de outubro de 1992 a julho de 1995, realizaram-se medições da osmolaridade e pH de ampolas pertencentes a um único lote de meglumina antimoníato (Rhodia Farma Ltda, São Paulo, SP, Brasil. Lote 9206L-004) mantidos em três condições de temperatura (4°C, 37°C e temperatura ambiente). Embora fossem observadas diferenças estatisticamente significativas na osmolaridade média das ampolas submetidas aos diferentes tratamentos, o número limitado de medições e a variabilidade desta característica entre ampolas mantidas na mesma condição de temperatura, avaliadas no mesmo momento, não permitiram obter conclusões definitivas. Não foi demonstrada variação significativa do pH nas mesmas condições. Assumindo que a alteração nestes parâmetros poderia refletir mudanças na estrutura do antimonial pentavalente está indicada a realização de experimentos melhor controlados que possam definir a relação existente entre as variáveis estudadas.

Palavras-chaves: Antimonial pentavalente. Osmolaridade. pH. Temperatura de armazenamento.

Os antimoniais pentavalentes continuam sendo as drogas de primeira escolha para o tratamento das infecções produzidas por *Leishmania*¹². Existem no mercado duas apresentações: o estibogluconato de sódio (pentostam®) e o antimoníato de N-metilglucamina (glucantime®) sendo esta última fabricada por Rhodia Farma Ltda, para o Ministério da Saúde do Brasil e distribuída pela Central de Medicamentos com o nome genérico de meglumina antimoníato em ampolas de 5ml contendo 425mg de Sb^v (85mg/ml), segundo as informações do fabricante.

Reconhece-se que estas drogas possuem um nível de toxicidade importante^{7 8 9 10}, embora menor que o observado com os antimoniais trivalentes (Sbⁱⁱⁱ) e até hoje ignora-se a sua estrutura química real^{1 10} e o mecanismo de ação só é parcialmente conhecido²³. Recentemente tem-se demonstrado, no conteúdo das ampolas, a presença de antimonial trivalente (Sbⁱⁱⁱ) e variabilidade na quantidade de Sb^{vs 6}.

Durante a realização de estudos terapêuticos numa área endêmica de leishmaniose estabeleceu-se que a osmolaridade e a cor do antimonial utilizado é diferente para cada lote do medicamento (PD Marsden e GAS Romero: dados não publicados).

O objetivo do estudo foi determinar se existe variação na osmolaridade e o pH do medicamento armazenado em três condições de temperatura diferentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 150 ampolas de meglumina antimoníato (Rhodia Farma Ltda, São Paulo, SP, Brasil. Lote 9206L-004) mantidas inicialmente a 4°C e posteriormente divididas em três grupos de 50 ampolas que foram colocados em três condições de temperatura: 4°C (Grupo 1), 37°C (Grupo 2) e a temperatura ambiente (Grupo 3). A temperatura média do ar em Brasília durante o período de outubro de 1993 a setembro de 1995 foi de 21,3°C (média mensal, intervalo de 18,1 a 23,7°C) calculada diariamente pela fórmula: $T = [T(12h) + 2 T(24h) + T. \text{máxima} + T. \text{mínima}] / 5$.

O medicamento manteve-se protegido da luz e todas as medições foram realizadas dentro do período de validade indicado pelo fabricante (60 meses). Foram realizadas 11

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília, DF

Endereço para correspondência: Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Caixa postal 04671, Brasília, DF. 709-9970. Fax: (061) 273-2811 E-mail: gromero@guarany.cpd.unb.br Recebido para publicação em 30/10/95.

medições da osmolaridade e 8 medições do pH com o osmômetro de Fiske (Fiske Associates Inc. Oxbrige Mass, USA) e o pHmetro digital (Micronal B222, Brasil). Antes de cada medição os instrumentos foram calibrados adequadamente utilizando soluções padrão e a medição da osmolaridade foi realizada por um único observador durante toda a experiência.

RESULTADOS

As primeiras três medições da osmolaridade constituem a média da osmolaridade de três ampolas diferentes do grupo 1. A partir da quarta até a sétima medição, o valor da osmolaridade e o pH correspondem à medição em uma ampola de cada grupo e a partir da oitava até a décima primeira medição, os valores da osmolaridade e o pH correspondem à média das medições em duas ampolas de cada grupo. A média das medições da osmolaridade dos três grupos, durante o período completo de acompanhamento, foi: Grupo 1 = 844,2mosm/l (desvio padrão = 16,9), Grupo 2 = 859,4mosm/l (desvio padrão = 19,6) e Grupo 3 = 857,4mosm/l (desvio padrão = 17,9). Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos 1 e 2 ($t = 2,343$; $p < 0,025$; Intervalo de Confiança 95% ($CI_{95\%}$) = [1,95; 28,41mosm/l]) e as médias dos grupos 1 e 3 ($t = 2,1089$; $p < 0,025$; $CI_{95\%}$ = [0,42; 25,94mosm/l]). Não houve diferença

entre as médias dos grupos 2 e 3 ($t = 0,2607$; $p > 0,10$; $CI_{95\%}$ = [-13,90; 17,90mosm/l]) (Figura 1).

As médias das medições do pH foram: Grupo 1 = 5,48, Grupo 2 = 5,56 e Grupo 3 = 5,52. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (análise de variância: $F = 0,168$, $p = 0,85$) (Figura 2).

DISCUSSÃO

Até hoje não existem dados sobre a influência de fatores como a temperatura e a exposição à luz sobre as características físico-químicas dos antimoniais pentavalentes e sobre a relação da osmolaridade e o pH com outras variáveis que possam refletir deterioração do medicamento em diferentes condições de armazenamento. A instabilidade dos antimoniais foi descrita por Brahmachari na Índia¹¹ e conhece-se que podem sofrer transformações importantes sendo a mais perigosa a redução ao Sb^{III} que constitui uma espécie química muito mais tóxica^{6,10}. O presente trabalho mostra que a osmolaridade do medicamento poderia aumentar significativamente quando é mantido a temperaturas elevadas (Grupo 2) ou não controladas (Grupo 3), tendo como referência o medicamento mantido a 4°C (Grupo 1). Durante a realização deste trabalho foi evidente a variação no valor da osmolaridade entre ampolas de um mesmo grupo, medida

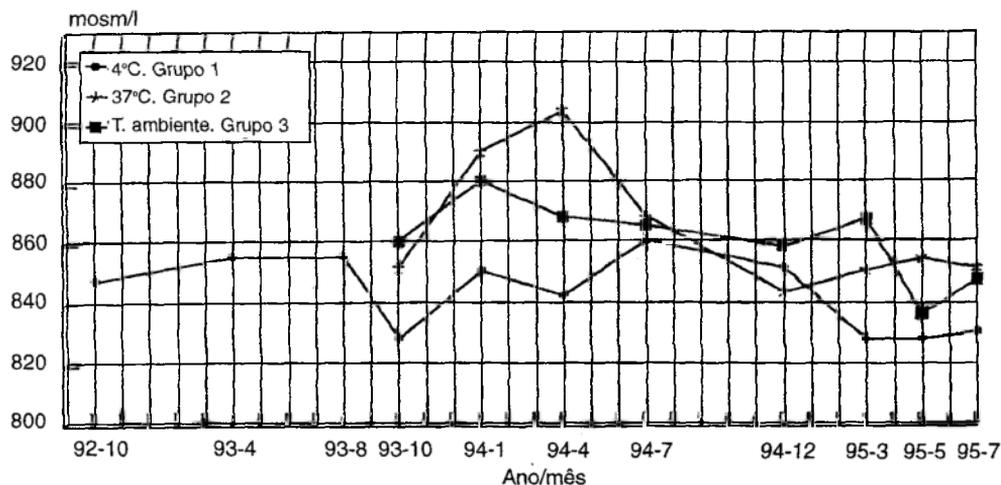


Figura 1 - Osmolaridade do antimoniato de meglumina armazenado em três condições de temperatura.

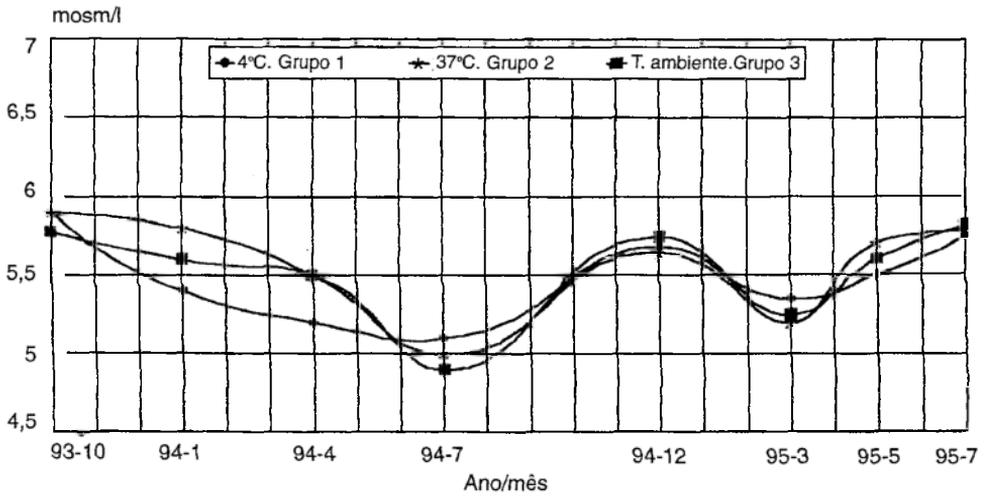


Figura 2 - pH do antimoniato de meglumina armazenado em três condições de temperatura.

no mesmo momento, pelo que se poderiam atribuir as diferenças observadas, neste experimento, a essa variabilidade. Realizamos uma última avaliação em outubro de 1995,

medindo a osmolaridade de 10 ampolas de cada grupo (Figura 3). A análise dos resultados desta última medição não confirmou as diferenças detectadas inicialmente, observando-

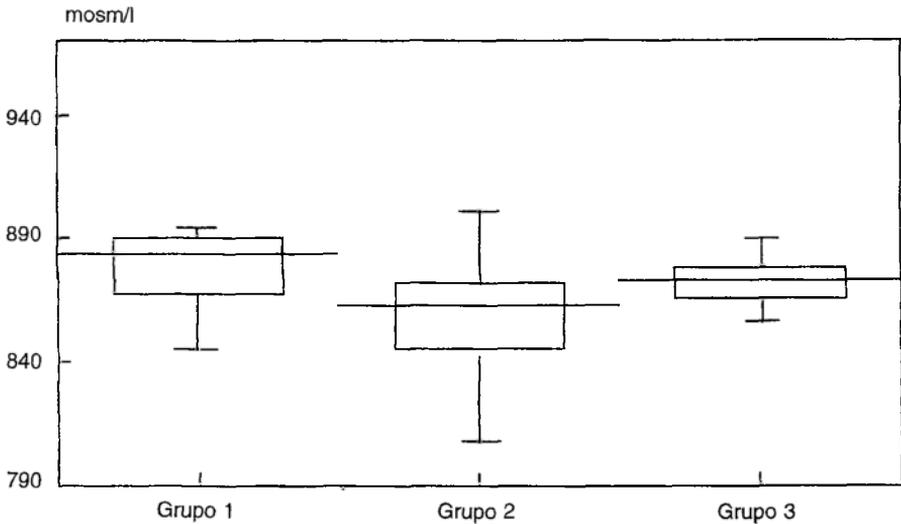


Figura 3 - Distribuição dos valores da osmolaridade medida ao final da experiência ao redor da mediana (barras horizontais).

se como única diferença com significância estatística, que a osmolaridade no grupo 2 (37°C) foi menor que a do grupo 1 (4°C). ($t = 2,218$; $p < 0,025$; $CI^{95\%} = [1,09; 40,11 \text{ mosm/l}]$).

Analisando globalmente estes resultados é muito provável que as diferenças detectadas pelos testes estatísticos não sejam reais e que reflitam as variações existentes entre as ampolas independentemente da ação de temperaturas diferentes. Os intervalos de confiança calculados para as diferenças com significância estatística têm limites muito amplos o que apoia a importância da variabilidade da osmolaridade entre ampolas de um mesmo grupo. Lamentavelmente, na fase inicial do experimento não foi considerada a variabilidade da osmolaridade entre ampolas de um mesmo lote o que impediu que se tivesse um controle adequado para fazer as comparações entre grupos. As diferenças de osmolaridade entre lotes do medicamento (PD Marsden, GAS Romero: dados não publicados) são muito maiores que as observadas entre os grupos de um mesmo lote em condições de temperatura diferentes pelo que a medição desta variável não parece ser um método sensível para avaliar a potencial deterioração do medicamento através do tempo. Considerando que as medições da osmolaridade e o pH são fáceis de serem realizadas, poderiam ser úteis na padronização inicial do medicamento sempre que investigações posteriores demonstrassem que têm relação com a quantidade de Sb^{V} e/ou Sb^{III} no conteúdo das ampolas. Outro fator que deve ser estudado é a influência da exposição à luz de diferentes longitudes de onda sob condições de temperatura controladas para acrescentar o conhecimento sobre fatores externos facilmente corrigíveis que poderiam contribuir a manter o medicamento em condições estáveis. Enquanto não se disponha de mais informação a respeito parece razoável continuar recomendando o armazenamento dos antimoniais a 4°C e protegidos da luz¹⁰.

SUMMARY

During the period October 1992 to July 1995 we measured the osmolarity and pH of ampoules of meglumina antimoniate (glucantime®) from lot 9206L-004 (manufactured by Rhodia Farma Ltd, of São Paulo, SP, Brazil) maintained in three temperature conditions namely 4°C, 37°C and ambiental. Although we observed statistically

significant differences in osmolarity between samples, the limited number of measurements and the variation of this property in ampoules maintained at the same temperature were obstacles to obtain definitive conclusions. Such a variation was not found with pH. Assuming these parameters could reflect structural changes in the pentavalent antimony molecule, clearly further better controlled experiments are indicated.

Key-words: Pentavalent antimonial. Osmolarity. pH. Temperature of storage.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Isaac Roitmann pelas facilidades para medir o pH, ao Sr. Fernando Vicente de Pádua pela sua dedicação na medição da osmolaridade e à Prof^a Ana Maria Vasconcelos pela revisão crítica da análise estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Reviews of Infectious Diseases* 10:560-586,1988.
2. Berman JD, Gallalec JV, Best JM. Sodium stibogluconate (pentostam) inhibition of glucose catabolism via the glycolytic pathway, and fatty acid B-oxidation in *Leishmania mexicana* amastigotes. *Biochemical Pharmacology* 36:197-201,1987.
3. Berman JD, Waddell D, Hanson BD. Biochemical mechanisms of antileishmanial activity of sodium stibogluconate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 27:916-920,1985.
4. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:702-709,1985.
5. Franco MA. Determinação de antimoniais (Sb^{III} e Sb^{V}) em fármacos. Tese de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1992.
6. Franco MA, Barbosa AC, Rath S, Dorea JG. Antimony oxidation states in antileishmanial drugs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52:435-437,1995.
7. Gasser Jr RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl LM, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 18:83-90,1994.

Romero GAS, Oliveira MRF, Correia Filho D, Marsden PD. Características físico-químicas do antimoniato de meglumina em diferentes condições de armazenamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29:461-465, set-out, 1996.

8. Hepburn NC. Thrombocytopenia complicating sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87:691,1993.
9. Hepburn NC, Siddique I, Howie AF, Beckett GJ, Hayes PC. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88:453-455,1994.
10. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:187-198,1985.
11. Marsden PD. The discovery of urea stibamine. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 19:115,1986.
12. Organización Mundial de la Salud. Lucha contra las leishmaniasis. *Série de Informes Técnicos* 793. 176p. Ginebra 1990.