

CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA RPE DOS EXCIPIENTES DOS MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO EM DOSIMETRIA DE ACIDENTE

Barbara S. Marczewski; Orlando Rodrigues Jr; Ocimar L. Galante; Zélia M. da Costa e Letícia L. Campos

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP
Av. Lineu Prestes 2.242
05508-900 Butantã, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Alguns medicamentos são amplamente utilizados pela população, podendo ser empregados para a retrospectiva de dose. Os carboidratos (sacarídeos), utilizados como excipientes na indústria farmacêutica, produzem uma quantidade de radicais-livres após a irradiação com radiação gama, o que os tornam interessantes para a dosimetria em situações de emergência ou acidente, na qual uma estimativa da dose pode ser feita através da análise de materiais encontrados próximos ou em contato com as vítimas. Em geral, os sinais RPE de comprimidos pulverizados de certos medicamentos são muito complexos devido à variedade de componentes na formulação. Por este motivo, também foram analisados por espectrometria de RPE, alguns excipientes de fármacos identificados na composição de comprimidos. Foram estudados os medicamentos de venda livre como Cebion[®] glicose, AAS[®], Aspirina[®], Conmel[®], Lacto-Purga[®] e o edulcorante ZeroCal[®]. Já os excipientes foram: lactose, amido, glicose anidra e estearato de magnésio. Em algumas amostras o número de radicais formados aumenta com a dose, revelando uma resposta linear em um intervalo de dose de interesse e uma sensibilidade adequada para a dosimetria em caso de acidente.

Keywords: EPR, high dose, dosimetry

I. INTRODUÇÃO

Após os acidentes de Chernobyl na ex-URSS em 1986 e de Goiânia em 1987, ficou evidente que qualquer pessoa poderia estar envolvida em uma exposição à radiação durante um acidente [1, 2, 3].

A dosimetria da radiação em situações de emergência, visa fornecer informações que poderão ajudar a estabelecer os procedimentos de Proteção Radiológica para garantir limites aceitáveis e permitir, em casos de superexposição, a assistência médica adequada.

A espectroscopia por Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE), também conhecida como Ressonância de Spin Eletrônico (RSE), é uma técnica espectroscópica que permite a quantificação do número de radicais livres presentes em substâncias chamadas de paramagnéticas [4, 5].

Os compostos orgânicos, em especial, apresentam a formação de radicais livres quando irradiados. Desse modo, a técnica de RPE permite uma estimativa das doses em cenários acidentais, através da análise de substâncias paramagnéticas presentes no local [6,7, 8, 9, 10, 11, 12].

Certos medicamentos possuem na sua formulação alguns carboidratos, que são adjuvantes farmacotécnicos, e que podem servir de dosímetros em situações de emergência ou acidente, fornecendo informações referentes à dose absorvida com resultados reprodutíveis.

O objetivo deste trabalho é caracterizar o sinal de RPE de amostras irradiadas e não irradiadas de alguns medicamentos populares e com grande probabilidade de estarem presentes num cenário acidental.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho foram estudados os medicamentos de venda livre e de grande penetração no mercado.

Separadamente, foram caracterizados os excipientes farmacotécnicos presentes nos medicamentos estudados: lactose, amido, glicose anidra e estearato de magnésio.

Seleção das Amostras. Para o estudo com a técnica de RPE foram selecionados medicamentos na forma de pó ou comprimidos, de modo que, no final da preparação das amostras se mantivesse a forma policristalina.

Medicamentos Selecionados. Os medicamentos selecionados foram Cebion[®] glicose, AAS[®], Aspirina[®], Conmel[®], Lacto-Purga[®] e o edulcorante ZeroCal[®]. Já os excipientes analíticos foram obtidos da Labsynth Produtos para Laboratórios LTDA: lactose, amido, glicose anidra sendo o estearato de magnésio proveniente da CAAL.

Os medicamentos, na forma farmacêutica original em comprimidos, foram triturados em almofariz e posteriormente tamizadas em peneiras de 80 mesh (abertura de 0,177 mm).

Técnica de Preparação das Amostras. Foram utilizados tubetes de polietileno, pois esta técnica permite o melhor controle da quantidade das amostras. O tubete é cortado no comprimento de 30 mm e uma das extremidades é selada com parafina.

As vantagens de utilizar os tubetes de polietileno são: a garantia da integridade física da amostra, baixa intensidade do sinal de RPE na região de interesse (não interferindo nas medidas), e proteção contra umidade e outros fatores agressivos do ambiente.

A massa das amostras foi de 200 mg, medidas com balança analítica, modelo H-35 (Mettler-USA), com precisão de 0,0001. As amostras foram inseridas e compactadas dentro do tubete, selando-se a outra extremidade com a parafina [13].

Irradiação das Amostras. A fonte panorâmica de ^{60}Co , encapsulado em aço inoxidável em forma de lápis da YOSHIZAWA KIKO Co pertencente ao Centro de Tecnologia das Radiações CTR/IPEN, com atividade igual a $4,93 \times 10^{13}$ Bq, foi utilizada para todas as irradiações.

Método de Irradiação As amostras foram posicionadas atrás da fonte a 10 cm, para todas as irradiações, padronizando os testes. E ainda, para corresponder ao centro geométrico da fonte, utilizou-se um suporte de madeira que posiciona a amostra cerca de 10 cm de altura.

Leitura das Amostras. As medidas de RPE das amostras foram realizadas utilizando o espectrômetro modelo EMX, marca Bruker, pertencente ao IFUSP.

Parâmetros de Leitura. A Tabela 1 mostra os principais parâmetros escolhidos e mantidos durante todas as leituras. A potência de trabalho escolhida em todas as leituras foi de 10 mW, de modo a garantir a proporcionalidade do sinal com o número de spins que, em termos absolutos, está diretamente relacionado com a dose absorvida pela amostra [14].

TABELA 1. Principais Parâmetros de Leitura RPE.

RPE	Valores
Região Analisada	3350-3550 G
Potência de Microondas	10 mW
Amplitude de Modulação	5,0 G
Frequência de Modulação	100 kHz
Número de Varreduras ^a	1
Temperatura de Leitura	19-21 °C

a.Exceto a amostra de Cebion[®] glicose com 5 varreduras.

Método de Leitura das Amostras. A amostra foi posicionada no centro da cavidade ressonante retangular. Cada amostra foi fixada na extremidade de um suporte de polietileno de alta densidade, que isento de qualquer tipo de sinal, permite a leitura sem interferências. A reprodutibilidade do posicionamento das amostras foi assegurada através de outro suporte de polietileno (próprio do equipamento), que se ajusta perfeitamente à cavidade ressonante onde o campo magnético é máximo. Para cada dose (entre 10 Gy até 1 kGy), foram preparados 3 tubetes, permitindo avaliar a reprodutibilidade do sistema.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram agrupados segundo a composição de cada medicamento.

O primeiro grupo refere-se ao medicamento que possui uma grande porcentagem de glicose anidra como excipiente. Mesmo não sendo muito comum a adição da glicose anidra como excipiente durante a produção de medicamentos, por ser um material muito oneroso, um estudo de caracterização foi realizado para comparar com os sinais apresentados de outro sacarídeo (sacarose). A Figura 1 apresenta a sinal de RPE da amostra de glicose anidra.

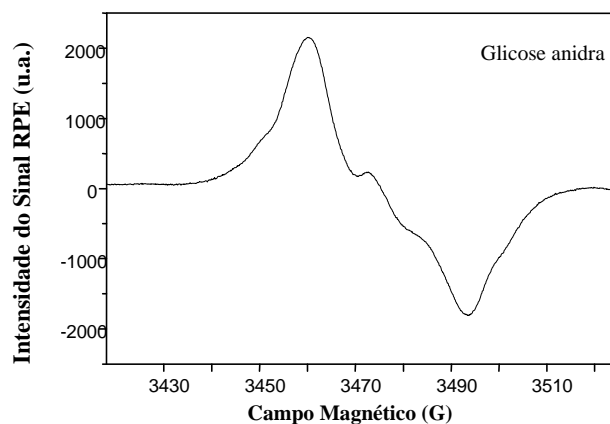


Figura 1. Espectro RPE das amostras de glicose anidra irradiada com radiação gama do ^{60}Co com dose de 500 Gy.

A glicose anidra apresentou um espectro de RPE similar ao da sacarose, comumente utilizada na produção de medicamentos [8].

A sensibilidade da glicose anidra e do Cebion[®] glicose apresentam-se muito similares, como demonstra a Figura 2. Assim, fica claro que a glicose anidra é a principal responsável pela amplitude e forma do sinal de RPE nas amostras do medicamento Cebion[®] glicose.

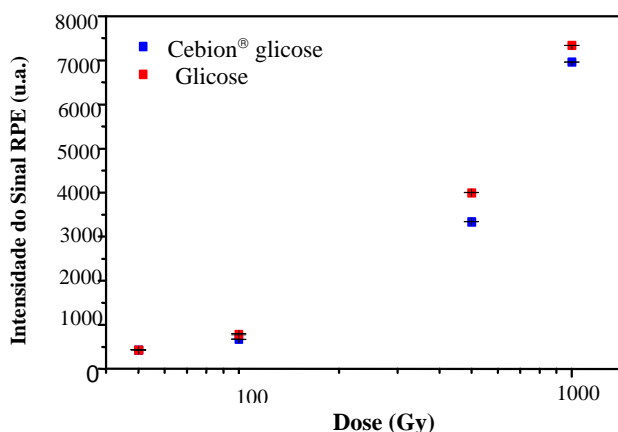


Figura 2. Comparação da amplitude do sinal de RPE de amostras de Cebion® glicose e glicose anidra irradiadas com diferentes doses.

O segundo grupo de medicamentos analisados apresenta a lactose na sua formulação. Este excipiente é amplamente empregado na produção de medicamentos em geral, tanto os de venda livre como aqueles vendidos sob prescrição médica. Os produtos Lacto-Purga® e ZeroCal®, possuem na sua formulação uma alta concentração de lactose. Dessa maneira, pretendeu-se estudá-los para fazer uma comparação com sinal de RPE obtido da lactose pura.

A Figura 3 mostra a comparação do espectro RPE das amostras de lactose, ZeroCal® e Lacto-Purga® irradiadas com radiação gama do ⁶⁰Co, dose de 1 kGy.

Como esperado, o sinal de RPE da amostra de ZeroCal® é proveniente dos radicais livres formados na lactose. Para a amostra de Lacto-Purga®, que possui outros excipientes na sua formulação, pode-se notar uma redução e uma perturbação no sinal de RPE, decorrente da menor quantidade de lactose.

O sinal de RPE das amostras apresentou-se estável após um período de uma semana de irradiação.

O terceiro grupo de medicamentos analisados apresenta amido como componente básico.

Foram avaliados os medicamentos AAS®, Aspirina® e Conmel® e o amido puro para doses entre 10 e 500 Gy.

Os resultados mostraram pouca variação da amplitude do sinal em função da dose devido à fraca intensidade dessas amostras e o alto ruído dos sinais em doses altas, revelando-se, durante o estudo, um material de baixa sensibilidade à indução de radicais ao serem irradiados.

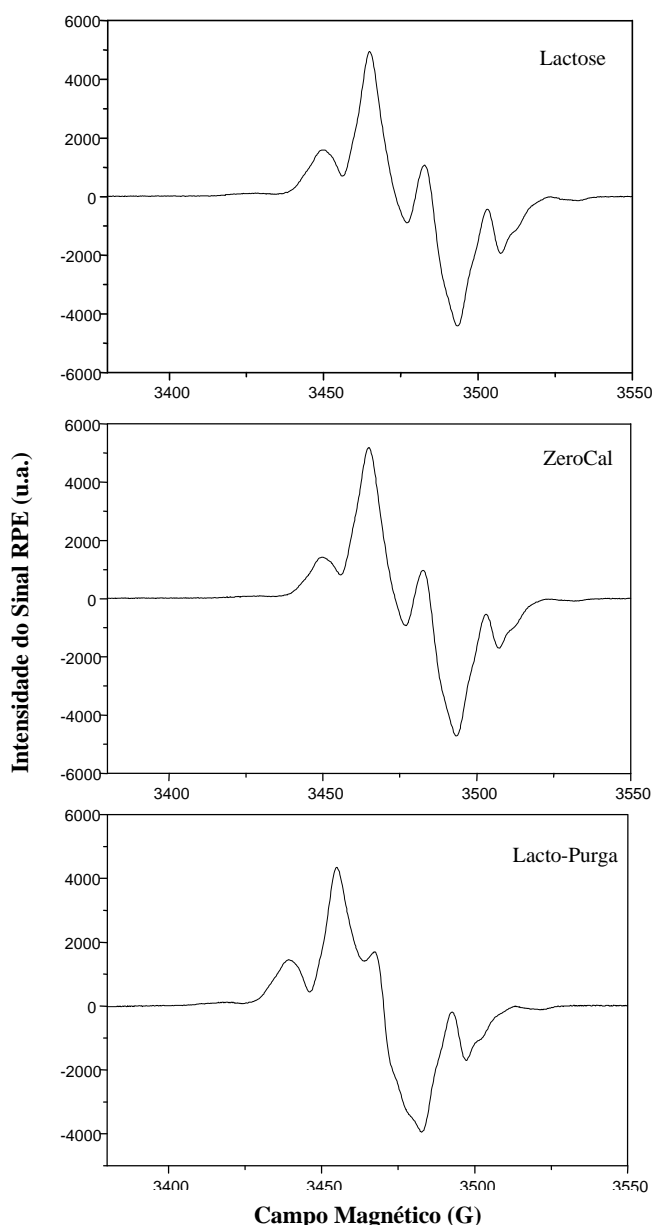


Figura 3. Espectro RPE das amostras de lactose, ZeroCal® e Lacto-Purga® irradiadas com radiação gama do ⁶⁰Co com dose de 1 kGy.

A Figura 4 ilustra os espectros RPE de amostras de medicamentos cujo excipiente principal é o amido. A Figura 5 ilustra o espectro RPE de uma amostra de amido não irradiada.

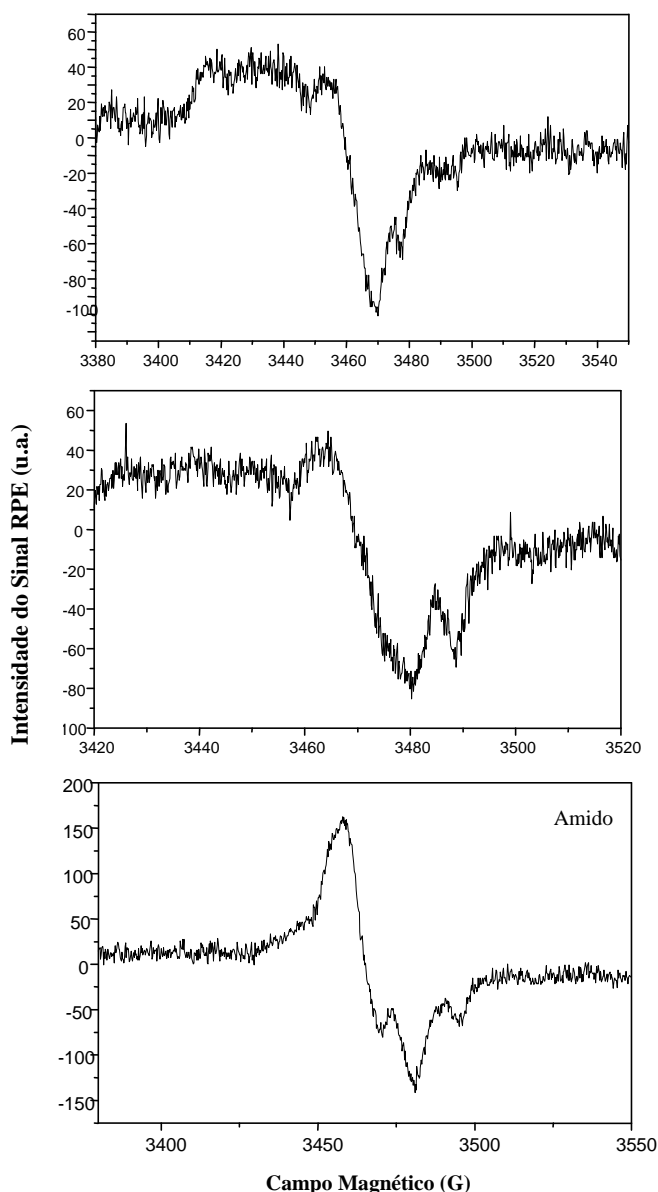


Figura 4. Espectro RPE de amostras de Aspirina[®], AAS[®] e amido, irradiadas com radiação gama do Co-60 com dose de 500 Gy.

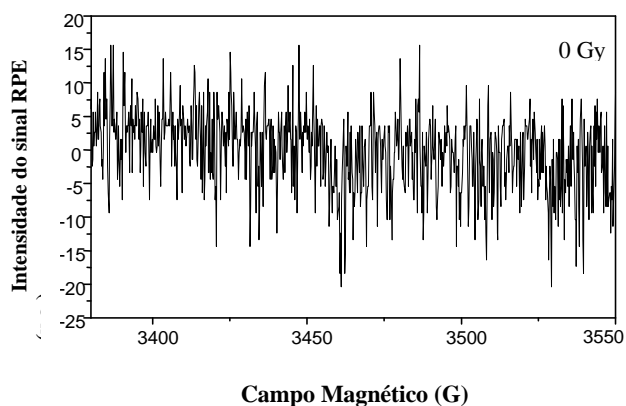


Figura 5. Espectro RPE de amostra de amido não-irradiada

O estearato de magnésio, um componente muito comum na indústria farmacêutica, também foi estudado. Seu uso está associado basicamente ao seu poder lubrificante, considerado perfeito na obtenção de comprimidos [15]. Este adjuvante apresenta sinais RPE de fraca intensidade e baixa resolução, ou seja, com o comportamento semelhante àquele encontrado nas amostras cujo componente principal era o amido. O objetivo do seu estudo foi observar se os excipientes não-sacarídeos contribuem significativamente com a formação de radicais livres. Desse modo, sua presença na composição dos medicamentos não altera a resposta dos sinais obtidos.

IV. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que a intensidade dos sinais de RPE está diretamente relacionada com o número de radicais livres formados nos excipientes dos medicamentos estudados. Os princípios ativos não revelaram contribuições significativas na formação dos radicais livres. Isso decorre principalmente da própria dosagem, que em termos absolutos de massa é insignificante perto das quantidades de excipiente presente nos medicamentos avaliados.

Para as moléculas orgânicas de dissacarídeos (e.g. lactose e sacarose), que são formados por diferentes monossacarídeos (e.g. glicose), os sinais RPE também são proporcionalmente diferentes, de acordo com o tipo de radical livre formado induzido pela irradiação em cada monossacarídeo. Entre os carboidratos, a lactose se revelou mais sensível à indução de radicais por radiação ionizante.

Para que um medicamento possa ser utilizado em situações de acidente radioativo ou nuclear é necessário que se faça uma triagem dos seus componentes (excipientes), para relacionar a resposta com a dose absorvida, pois alguns excipientes apresentam maior sensibilidade na indução de radicais livres do que outros componentes nos medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos ao CNPq e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP**, pelo financiamento do projeto de pesquisa que deu origem a este estudo. Agradecemos ao Instituto de Física da USP/ Laboratório de Biofísica, pela colaboração no desenvolvimento do projeto. Os agradecimentos se estendem a todos do IPEN-CNEN/SP que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] GRIFFITH, R.V. **Retrospective dosimetry needs from an IAEA perspective.** Radiation Protection Dosimetry, vol. 77(1/2), p. 3-9, 1998.
- [2] NAKAGIMA, E; WATANABE, S; **New method for estimating α -ray exposure sustained in radiation accidents-possibility of using organic substances as monitor.** J. Nucl. Sci. Technol., vol. 11(12), p. 575-582, 1972.
- [3] OLIVEIRA, A.R.; VALVERDE, N.J.L.; BRANDÃO-MELLO, C.E.; ALMEIDA, C.E.V. **Revisiting the Goiânia accident: medical and dosimetric experiences.** Rad. Protection Dosimetry, vol. 77(1/2), p. 107-111, 1998.
- [4] PRYOR, W. A. **Free radicals in biology**, vol. 3, Academic Press, N.Y., 1977.
- [5] HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free Radicals in Biology and Medicine**, Oxford, 1995.
- [6] TCHEN, A.; GREENSTOCK, C.L.; TRIVEDI, A.; **The use of sugar pellets in ESR dosimetry.** Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 46 (2), p. 119-121, 1993.
- [7] KAIT, A.; IKEYA, M.; MIKI, T.; **ESR accident dosimetry using medicine tablets coated with sugar.** Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 34 (1-4), p. 307-310, 1990.
- [8] TRIVEDI, A. ; GREENSTOCK, C.L.; **Use of sugars and hair for ESR emergency dosimetry.** Appl. Radiat. Isot., vol. 44 (1-2), p. 85-90, 1993.
- [9] FLORES, C.J.; CABRERA, E.B.; CALDERÓN,T.; ET ALI. **ESR and optical absorption studies of gamma and electron-irradiated sugar crystals.** Appl. Radiat. Isot., vol. 52, p. 1229-1234, 2000.
- [10] VANHAELEWYN,G.; SADLO, J.; CALLENS, F.; ET ALI. **A decomposition study of the EPR spectrum of irradiated sucrose.** Appl. Radiat. Isot., vol. 52, p. 1221-1227, 2000.
- [11] NAKAGIMA, T.; OTSUKI, T.; HARA, H.; NISHIWAKI, Y.; MATSUOKA, M. **ESR sensitivity comparison of sugar from various sources and cavity mode effect.** Radiat. Prot. Dosimetry, vol. 34 (1-4), p. 303-306, 1990.
- [12] FATTIBENE, P.; DUCKWORTH, T.L.; DESROSIERS, M.F., **Critical evaluation of the sugar-EPR dosimetry system**, Appl. Radiat. Isot., vol. 47(11-12), p.1375-1379, 1996.
- [13] GALANTE, O.L. **Padronização do método de dosimetria de doses altas pela técnica de ressonância paramagnética eletrônica.** Dissertação de Mestrado, IPEN/USP, 2000.
- [14] COSTA, Z. M. **Desenvolvimento de um sistema dosimétrico para situações de emergência utilizando a técnica de ressonância paramagnética eletrônica.** Tese de Doutorado, IPEN/USP, 1998.
- [15] PRISTA, L.N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**; 4ª ed, v. 1,2 e 3, Portugal, 1996.

ABSTRACT

Some drugs are widely used by the population and can be employed to dose retrospective. The carbohydrates (saccharides), commonly used as excipients in the pharmaceutical industry, produce a quantity of free radicals after gamma irradiation, making them useful for dosimetry in emergency or accident situations that imply in dose evaluation from the materials found nearby or in contact with victims. In general, RPE signal from pulverized pills of some drugs are very complex due to the variety of components in the formulation. Because of this fact, some pharmaceutical excipients identified in the pill composition were also analysed by RPE spectrometry. On the counter drugs were studied: Cebion[®] glucose, AAS[®], Aspirina[®], Conmel[®], Lacto-Purga[®] and sugar substitutive ZeroCal[®]. The excipients were: lactose, amide, anhydrous glucose and magnesium stearate. In some samples the number of radicals produced increased with the dose, showing a linear response for a dose range of interest and an adequate sensibility for dosimetry in accident cases.