**EXPERIÊNCIA DA MONITORIA NA QUÍMICA FARMACÊUTICA**

Ilana Karine Medeiros Araújo 1; Maria Ladjane Sodré de Melo2;Pablo Queiroz Lopes3;Centro de Ciências da Saúde – CCS; Farmácia – DF – MONITORIA

1Bolsista de Monitoria - ilaninha.medeiros@yahoo.com.br

2.Profa Orientadora - ladjanesodre@hotmail.com

3 Coordenador do Projeto

**RESUMO**

O presente estudo reflete a experiência da monitoria na disciplina curricular de Química Farmacêutica. A química farmacêutica é uma ciência que se preocupa com o estudo da síntese e o desenvolvimento de fármacos. Para tanto, estudos sobre os aspectos físico-químicos que interferem na atividade dos fármacos são de fundamental importância para a compreensão de modificações estruturais que permitam uma melhor atividade biológica. Esta aula prática foi desenvolvida durante o projeto de monitoria e teve como objetivo demonstrar a importância de determinadas propriedades físico-químicas para a ação biológica desejável de um fármaco considerando que qualquer fármaco antes de interagir com o sítio-alvo precisa ultrapassar as membranas biológicas para uma eficiente absorção, transporte, metabolismo e excreção pelo organismo. Neste contexto, a solubilidade relativa da substância em óleo-água, definida como coeficiente de partição óleo-água (P) e também propriedades como o pKa da substância e pH do meio onde ocorrerá o processo de absorção serão de extrema importância considerando que a forma não ionizada de uma substância é mais lipossolúvel que a ionizada. Desta forma, como a maioria dos fármacos é composta de sais de ácidos ou bases fracas, o pH do meio biológico e pKa do fármaco são parâmetros que irão levar a uma variação das formas ionizadas e não ionizadas.

Considerando que alguns alunos ao verem este assunto no campo teórico tem dificuldade de compreensão devido a uma deficiência no aprendizado de química analítica, foi desenvolvido um experimento prático com o objetivo de demonstrar a importância do coeficiente de partição, pH e pKa para a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) e consequentemente, atividade biológica.

Neste experimento, determinou-se o coeficiente de partição de uma alíquota de 10 mL de uma solução de biftalato ácido de potássio (2,55g/100mL) por método titulométrico em meio aquoso. No processo de separação das fases O/A, utilizou-se como solvente orgânico, o diclorometano para simular a fase oleosa. A determinação titulométrica do teor de biftalato ácido de potássio, distribuído em cada fase após o processo de separação, foi realizada com o NaOH, 0,05M. O resultado obtido foi um P de 0,037 indicando que o biftalato ácido de potássio ficou retido quase que totalmente na fase aquosa. O percentual de ionização do biftalato, calculado pela equação de Handerson- Hasselbalch, foi de (96,1), evidenciando a influência do pH do meio e pKa na ionização das substâncias.

Palavras-chave: Monitoria, coeficiente de partição, química farmacêutica

1. **INTRODUÇÃO**

A monitoria destaca-se como uma experiência muito importante para o desenvolvimento do início das experiências profissionais. Além disso, muitos outros benefícios podem ser encontrados no decorrer das atividades, como o maior aprofundamento na disciplina, obtenção de mais conhecimentos e também a relação entre professor e o monitor (ANJOS R.; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2009).

A disciplina curricular Química Farmacêutica do Curso de Graduação em Farmácia tem como objetivo principal o estudo da relação estrutura- atividade (REA) dos fármacos para a compreensão do seu mecanismo de ação a nível molecular. Nestes estudos observa-se que determinados grupamentos ou funções presentes na estrutura de um fármaco são de fundamental importância para a sua atividade biológica e caracterizam as propriedades físico-químicas responsáveis pela farmacocinética, principalmente com relação a sua absorção e disponibilidade no meio biológico.

Os estudos de REA podem ser feitos de maneira qualitativa e quantitativa e no último caso, os efeitos eletrônicos, estereoquímicos e de solubilidade dos grupos funcionais substituintes presentes na estrutura do fármaco são medidos e relacionados à atividade por meio de modelos matemáticos. (ANDREI et al., 2003),

De todos os parâmetros físico - químicos o coeficiente de partição (P) tem sido o mais utilizado nos estudos de relação estrutura atividade quantitativa (QREA), uma vez que este parâmetro influencia efetivamente as propriedades farmacocinéticas e permite avaliar a possibilidade de ligações hidrofóbicas com os receptores. A contribuição dos diversos substituintes na relação lipo/hidrossolubilidade das moléculas é medida e denominada constante hidrofóbica, ou constante lipofílica ou, ainda constante de Hansch (π). (GARETH, 2003).

Hansch et al.( 1962) determinaram que a π de um substituinte X corresponde a diferença dos coeficientes de partição óleo/água (P) de uma substância de estrutura RX e de uma substância de estrutura RH (GARETH, 2003), (BARREIRO e FRAGA, 2008).

A lipofilicidade é definida pelo coeficiente de partição de uma substância entre uma fase aquosa e uma fase orgânica. O conceito atualmente aceito para o coeficiente de partição (P) pode ser definido pela razão entre a concentração da substância na fase orgânica (Corg) e sua concentração na fase aquosa (Caq) em um sistema de dois compartimentos sob condições de equilíbrio.

Os fármacos que apresentam maior coeficiente de partição, ou seja, têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a ultrapassar com maior facilidade as biomembranas hidrofóbicas, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade (fração da dose que atinge a circulação), o que pode refletir em um melhor perfil farmacológico.

O coeficiente de partição (P) é tradicionalmente determinado pelo método de shake flask, empregando o n-octanol como fase orgânica devido a sua semelhança estrutural com os fosfolipídeos da membrana. Os valores do logaritmo do coeficiente de partição (log P) são normalmente correlacionados com atividade biológica, descrevendo um modelo parabólico bilinear, que indica a lipofilicidade ótima capaz de expressar requisitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ideais, cujo incremento leva à progressiva redução da atividade biológica. (BARREIRO e FRAGA, 2008) .

Considerando a importância da correlação entre o aprendizado teórico e prático para o entendimento das bases moleculares da ação dos fármacos a professora e a monitora desenvolveram durante o período 2012.2 a 2013.1, atividades teórico/práticas e estudos dirigidos voltados para o entendimento da REA na disciplina Química Farmacêutica.

Este experimento consiste em uma adaptação de uma prática descrita in: Da química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Modelar - curso prático pág 34, onde substituiu-se o ácido mandélico pelo biftalato ácido de potássio em razão da falta de matéria- prima. Nesta adaptação o professor estimulou o monitor a pensar em diversas alternativas de matéria-prima para a realização do experimento a fim de desenvolver a capacidade conciliar as dificuldades encontradas para a realização das atividades de ensino.

**2. METODOLOGIA**

Preparou-se uma solução de Biftalato ácido de Potássio de 2,55g/250mL (0,05M) Tomou-se uma alíquota de 10 mL da solução de Biftalato ácido de Potássio e transferiu-se para um funil de separação; Acrescentou-se 10 mL de diclorometano ao funil de separação, agitou-se com cuidado e deixou-se em repouso até a separação das fases. Recolheu-se a fase inferior (orgânica) e a fase superior (aquosa) e titulou-se com uma solução de NaOH 0,05M previamente padronizada, fc = 1,005, utilizando-se a fenolftaleína como indicador. Anotou-se os volumes gastos e depois procedeu-se os cálculos para a determinação das concentrações de biftalato ácido de potássio na fases orgânica e aquosa respectivamente e do coeficiente de partição (P) - razão entre a concentrações obtidos na fase orgânica e aquosa. Determinou-se em seguida o grau de ionização do biftalato ácido de potássio (pKa = 5,4) na fase aquosa ( água destilada de pH 6,8) aplicando-se a equação de Henderson- Hasselbalch descrita abaixo: % de ionização = 100 – 100: (1 + antilog pH – Pka)

**3. RESULTADOS**

Os resultados obtidos podem ser resumidos na quadro I

**Quadro – Concentração do Biftalato ácido de Potássio nas fases O/A e (P)**

|  |  |
| --- | --- |
| Concentração da solução de Biftalato ácido de Potássio | 2,55 g/ 250 mL (0,05M) |
| Concentração do Biftalato na alíquota (10mL) | 0,102g |
| Volume de NaOH 0,05 M gasto na titulação da fase orgânica (diclorometano) | 0,35 x 1,005 = 0,0036 |
| Volume de NaOH gasto na titulação da fase aquosa (água destilada, pH = 6,8) | 9,6 x 1,005 9,648 |
| Concentração do Biftalato na fase orgânica | 0,0036 |
| Concentração do Biftalato na fase aquosa | 0,0984 |
| Coeficiente de Partição (P) | 0,037 |
| % de ionização do Biftalato ácido de Potássio | 96,1 |

**4. CONCLUSÃO**

Os resultados obtidos neste experimento demonstraram que o Biftalato ácido de Potássio apresentou uma elevada afinidade pela fase aquosa fato caracterizado pelo valor muito baixo do coeficiente de partição (0,037). Logo conclui-se que o percentual de ionização do Biftalato do de potássio foi elevado em razão do pH da água destilada (6,8) e Pka do Biftalato (5,4). Quando o Pka da substância coincide com o pH do meio a substância ficará retida 50% na fase aquosa e 50% na fase oleosa e o seu P será igual a um (1), coeficiente considerado ideal para uma boa absorção e biodisponibilidade farmacológica.

**5. REFERÊNCIAS**

ANJOS JUNIOR, E. V.; OLIVEIRA, G. M. P.; NASCIMENTO, J. M. L. Perfil dos monitores da UFPB – Campus III/Bananeiras. 2008. Disponível em:

<http://www.prac.ufpb.br/anais/xenex\_xienid/xi\_enid/monitoriapet/ANAIS/Area4/4CCHSADCBSMT03.pdf>. Acesso em: 25 out. 2009.

ANDREI, C. C et al. Da química Medicinal à Química Medicinal e Modelagem molecular – um curso prático. Barueri, SP : Manole, 2003.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, M. C. A. Química Medicinal - As Bases moleculares da ação dos fármacos, 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

GARETH, T. Química Medicinal. Uma Introdução. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.