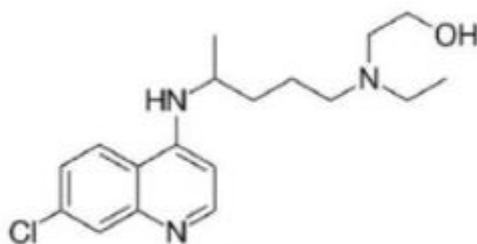
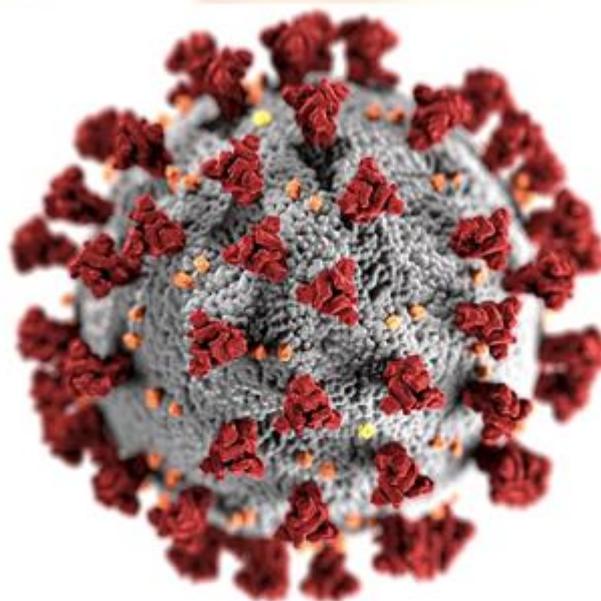
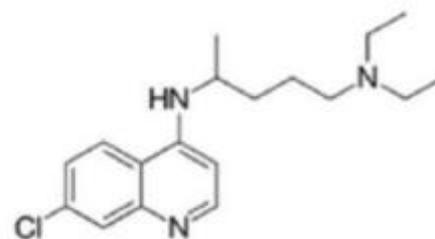


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



CLOROQUINA

VOLUME I
INFORMATIVO Nº 07

FATORES DE EQUIVALÊNCIA DOS SAIS DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

JUNHO/2020

CiPharma - Ciência em Ação

CLOROQUINA

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Elaboração, distribuição e informações

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br

Equipe responsável

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr^a. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Coordenação e supervisão

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

FATORES DE EQUIVALÊNCIA DE SAIS

Muitos fármacos na forma de base livre apresentam baixa solubilidade aquosa, o que dificulta a sua administração por via oral em formas farmacêuticas líquidas (soluções) e sólidas (comprimidos e cápsulas). Sendo assim, sais do fármaco podem ser utilizados, em substituição a base livre, por aumentar a solubilidade em meio aquoso e melhorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco (AULTON; TAYLOR, 2016).

A solubilização do fármaco em meio aquoso, a exemplo dos líquidos do trato gastrointestinal, constitui etapa prévia e necessária a absorção. Sendo assim, no caso das cápsulas e dos comprimidos, para alcançar a solubilidade do fármaco, deve ocorrer a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica (AMIDON et al., 1995; DRESSMAN et al., 1998).

Em vista do exposto, é notável a importância da obtenção e disponibilização dos fármacos na forma de sais na produção de formas farmacêuticas líquidas e sólidas. No caso de utilização de um sal de um determinado fármaco, é necessário empregar o fator de equivalência (FEq) para estabelecer a conversão do sal em base, considerando que a base corresponde a porção da molécula responsável pela ação farmacológica (BRASIL, 2016).

O FEq é calculado pelo quociente da massa molecular do sal pela massa molecular da respectiva base. Considera-se que a molécula do sal é constituída pela base, usualmente um fármaco ácido fraco ou base fraca, que reage com uma espécie iônica de caráter básico ou ácido (contraíon), respectivamente, mantendo-se unidas por ligações iônicas, conforme apresentado na Figura 1 (AULTON; TAYLOR, 2016).

O sal sempre apresentará massa molecular superior àquela da base que lhe deu origem. Portanto, o valor calculado de FEq deve ser superior a 1. A massa requerida da substância ativa, que é a base livre, deve ser multiplicada pelo FEq correspondente ao sal do fármaco a ser utilizado na produção de medicamentos (BRASIL, 2016).

Fármacos classificados como ácidos e bases fracas são candidatos à formação de sais, desde que apresentem uma constante de dissociação ácida (pKa) maior que 5. O sal do fármaco usado na produção de medicamentos deve ser selecionado na etapa de desenvolvimento, durante os ensaios de pré-formulação, sendo importante destacar que as autoridades regulatórias tratam cada sal do fármaco como uma entidade diferente (AULTON; TAYLOR, 2016). Na Figura 2 está elucidado como fármacos classificados como ácidos e bases fracas na forma de sais podem ter sua solubilidade em meio aquoso significativamente aumentada a partir da formação de sais. Em alguns casos, este aumento de solubilidade, promovido pela formação do sal, varia da ordem de mil a dez mil vezes comparativamente à solubilidade da base livre (AULTON; TAYLOR, 2016).

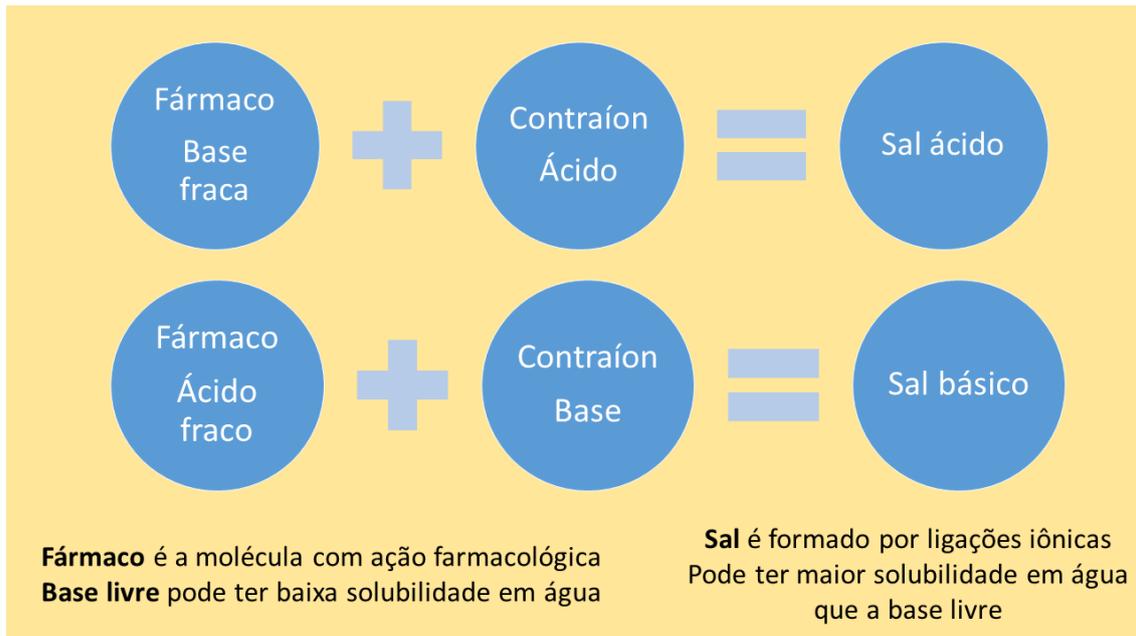


Figura 1. Formação de sais de fármacos ácidos e bases fracas.

FÁRMACO ÁCIDO FRACO	SAL ÁCIDO	<p>Dissolução do sal promove sua dissociação na água Dissocia em base conjugada e recebe próton Na solução, base conjugada retorna a base livre Com isso o pH da água aumenta Ocorre um aumento da solubilidade do fármaco</p>
FÁRMACO BASE FRACA	SAL BÁSICO	<p>Dissolução do sal promove sua dissociação na água Dissocia em ácido conjugado e doa próton Na solução, ácido conjugado retorna a base livre Mas causa a redução do pH do meio Ocorre um aumento da solubilidade do fármaco</p>

Figura 2. Promoção da solubilidade em água de fármacos classificados como ácidos e bases fracas a partir de seus sais.

A seguir serão apresentados os FEq para os sais de cloroquina (CQ) e e de hidroxiclороquina (HCQ).

Sais de cloroquina

A CQ e seus sais (cloridrato, difosfato e sulfato monohidratado) foram descritos na produção de medicamentos. As estruturas químicas da CQ e de seus sais, bem como, os respectivos valores de FEq estão apresentados na Figura 3 (PRESTON; STEWART, 1970; MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

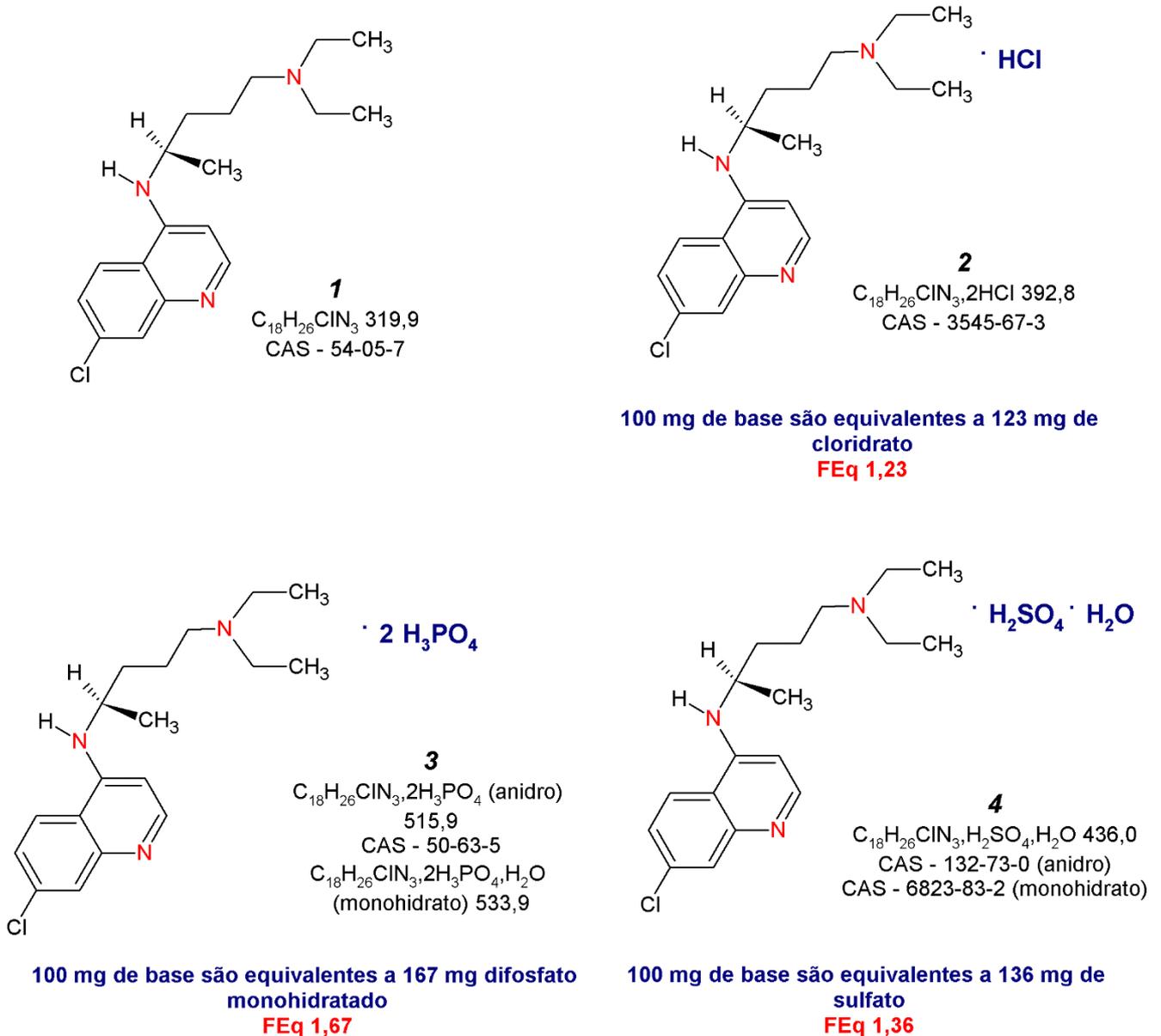


Figura 3. Dados moleculares da cloroquina (1) e dos seus sais (2) cloridrato, (3) difosfato e (4) sulfato monohidratado e respectivos fatores de equivalência (FEq).

A formação dos sais cloridrato (HCl), difosfato (H_2PO_4^-) e sulfato (H_2SO_4^-) promovem aumento significativo da solubilidade da CQ, uma vez que todos os sais são facilmente solúveis em água, ou seja, para solubilizar 1 g de qualquer dos sais da CQ é necessário 1 mL a 10 mL de água. Por outro lado, a base livre é menos solúvel que seus respectivos sais, sendo classificada como pouco solúvel em água, ou seja, 1 g da base livre da CQ é solúvel em maior volume de água, de 100 a 1000 mL (OSOL; HOOVER, 1975; VERBEECK et al, 2005; EUROPEAN PHARMAPOEIA, 2013; BRASIL, 2019; CLINICALKEY, 2020; DRUGBANK, 2020). É importante destacar que a seleção do sal durante a etapa de pré-formulação de formas farmacêuticas sólidas leva em consideração sua estabilidade no estado sólido e solubilidade em meios aquosos. Muitas vezes, formas sólidas mais estáveis são selecionadas, em detrimento da solubilidade, visto que a dissolução do medicamento pode ser promovida a partir de estratégias adotadas na formulação, baseada em uma apropriada seleção dos excipientes e processos produtivos (AULTON; TAYLOR, 2016).

O cloridrato de CQ, por apresentar alta solubilidade em água, em torno de 0,0175 mg/mL conforme informações disponibilizadas no Drugbank (2020), era empregado em preparações injetáveis nos Estados Unidos (ARALEN Hydrochloride®) e no Brasil (LCFEx Cloroquina, QUINACRIS®) na concentração de 50 mg por mililitro, equivalente a 40 mg de CQ base por mililitro. Contudo, o(s) registro(s) do(s) medicamento(s) foi descontinuado nos Estados Unidos e foram cancelados ou expiraram no Brasil. No Brasil, estes medicamentos injetáveis para uso intramuscular eram fabricados pelo Laboratório Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda (Itapira, SP) e pelo Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (Rio de Janeiro, RJ) (BRASIL, 2020a; FDA, 2020).

O difosfato de CQ é o único atualmente empregado como insumo farmacêutico ativo na produção de medicamentos, tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos, conforme registros ativos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2020b) e no *Food and Drug Administration* (2020), respectivamente. Em ambos os países, os medicamentos estão registrados na forma farmacêutica comprimidos em dose 250 mg de difosfato de CQ equivalente a 150 mg de CQ base. Comprimidos contendo 500 mg de difosfato de CQ equivalente a 300 mg de CQ base também estão disponíveis nos Estados Unidos. Cápsulas gelatinosas duras contendo difosfato de CQ eram produzidas no Brasil pelo laboratório Quimioterápica Brasileira Ltda (Uberlândia, MG), mas os registros foram cancelados ou expiraram (BRASIL, 2020; DRUGBANK, 2020; FDA, 2020).

O sulfato de CQ foi usado no Brasil na produção de comprimidos simples e solução injetável para administração intramuscular (50 mg/mL) pela empresa Quimioterápica Brasileira Ltda (Uberlândia, MG) detentora do registro de julho de 1999 a outubro de 2004 (BRASIL, 2020c).

Em vista da relação risco benefício do uso da CQ e de seus sais (previamente discutida nos informativos nº 5-A e nº 5-B), associada ao estado de saúde e as características do paciente, em algumas situações, conforme abordado por Brasil (2016), pode ser recomendável o uso de doses ou de formas farmacêuticas distintas daquelas dos medicamentos com registro nos órgãos competentes. Nesta situação e diante dos diversos usos da CQ, especialistas como dermatologistas e reumatologistas têm prescrito CQ em dosagens diferentes das usuais, principalmente na forma de medicamentos magistrais, os quais podem ser obtidos em farmácias de manipulação. Particularmente, os pediatras costumam fazer prescrições após calcular a massa de CQ (base) em miligramas de acordo com o peso em quilogramas da criança. Por essas razões, recomenda-se ao farmacêutico, em caso de dúvida sempre contatar o médico para esclarecimento quanto a dose prescrita (BRASIL, 2016).

Sal de hidroxicloroquina

A HCQ apresenta um único sal usado na produção de medicamentos, que é o sulfato de HCQ. As informações referentes a HCQ e seu sal sulfato, incluindo o seu FEq, estão apresentadas na Figura 4 (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

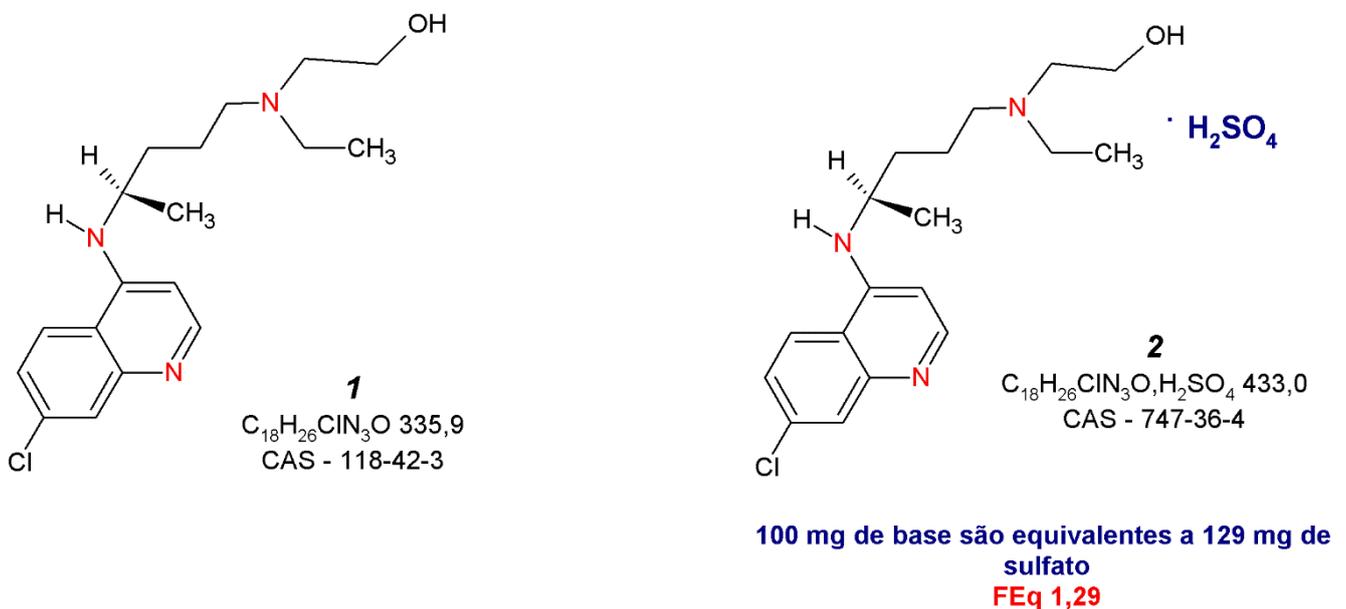


Figura 4. Dados moleculares da hidroxicloroquina (1) e do seu sal (2) sulfato e respectivo fator de equivalência (FEq).

O sulfato de HCQ é classificado como facilmente solúvel em água (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; FERRAZ, 2014) e em soluções tamponadas com valor de pH que

varia entre 2 e 8 (FERRAZ, 2014). Dessa forma, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 mL de solvente (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; BRASIL, 2019). A partir do exposto, pressupõe-se que a solubilidade do sal de HCQ é superior à da HCQ base (dados de solubilidade da base não encontrados), o que justificaria o emprego do sal na produção de medicamentos.

O sulfato de HCQ está disponível em medicamentos sob a forma farmacêutica comprimidos contendo 400 mg (BRASIL, 2020) e 200 mg (FDA, 2020) equivalente a aproximadamente 310 mg e 155 mg de HCQ base, respectivamente.

Da mesma forma que o difosfato de CQ, o sulfato de HCQ pode ser empregado em farmácias magistrais para produção de medicamentos em formas farmacêuticas e doses distintas daquelas disponibilizadas por laboratórios farmacêuticos.

Em síntese, a aplicação apropriada do FEq deve ser realizada em cálculos farmacotécnicos, seja na farmácia magistral ou na produção industrial em larga escala, de modo a assegurar a correta dosagem do ativo na formulação.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Cloridrato de cloroquina. 2020a. Acesso: 02 de junho de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=3644>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Difosfato de cloroquina. 2020b. Acesso: 02 de junho de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=3758>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Sulfato de cloroquina. 2020c. Acesso: 02 de junho de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500100640384/?substancia=8486>

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*. v. 12, p. 413-420, 1995. <https://doi.org/10.1023/a:1016212804288>

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 4ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 855 p., 2016.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Comitê de Medicamentos e Produtos Magistrais (Organização). Manual de orientação ao farmacêutico: Manual de equivalência sal/base. 2016. Acesso: 01 de junho de 2020. Disponível em: https://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Manual_de_Equivalencia_Sal_Base.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Anvisa, 2019.

BRITISH PHARMACOPOEIA. British Pharmacopoeia, London, 2013.

CLINICALKEY. Chloroquine (All Populations Monograph). *Clinical Pharmacology powered by ClinicalKey*. 2020. Acesso: 15 de abril de 2020. Disponível em: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0008/990728/Chloroquine-Drug-Monograph_3.17.2020.pdf

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C., SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical Research*. v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998. <https://doi.org/10.1023/a:1011984216775>

DRUGBANK, 2020. Acesso: 15 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT001317>

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 8ª ed. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg, France, 2013.

FERRAZ, Leslie Raphael de Moura. *Aplicação de quality by design no estudo de pré-formulação farmacêutica do sulfato de hidroxicloroquina*. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION [FDA]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Aralen hydrochloride. 2020. Acesso: 02 de junho de 2020. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=006002>

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4ª ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.

OSOL, A.; HOOVER, J.E. (eds.). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15ª ed. Easton: Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1155 p., 1975.

PRESTON, H. S.; STEWART, J. M. The crystal structure of the antimalarial chloroquine diphosphate monohydrate. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. p. 1142-1143, 1970. <https://doi.org/10.1039/C29700001142>

VERBEECK, R. K.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; BARENDT, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: chloroquine phosphate, chloroquine sulfate, and chloroquine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 94, n. 7, p. 1389-1395, 2005. <https://doi.org/10.1002/jps.20343>