

Avaliação de derivados de psoraleno

Evaluation of psoralen derivatives

Paulo Roberto H. Moreno¹, Ana Maria Bergold² & Amélia T. Henriques²

RESUMO – Neste trabalho apresentamos métodos analíticos para avaliação quantitativa das furanocumarinas 8-metoxipsoraleno e 4,5',8-trimetilpsoraleno. Métodos complementares para identificação das substâncias são também sugeridos.

Palavras-chaves: 8-metoxipsoraleno, 4-5',8-trimetilpsoraleno

SUMMARY – The furocoumarins analogous of psoralen: 8-methoxy psoralen and 4,5',8 Trimethylpsoralen, commercially available without correct identification, were analysed for the determination of the analytical profiles.

Key-Words: 8-methoxypsoralen, 4,5',8-trimethylpsoralen, methoxsalen, trioxsalen

INTRODUÇÃO

Os psoralenos são furanocumarinas de origem sintética ou natural, ocorrendo em diversas famílias vegetais (p.e. Leguminosae, Umbelliferae e Rutaceae) (3) e utilizados em tratamento de psoríases e micoses fúngicas (9), nos quais, por fototerapia, produzem repigmentação da pele (1). Devido a isso, esses produtos, atualmente, estão sendo utilizados em larga escala para bronzeamentos fotoinduzidos, nos chamados "banho de lua". Como os psoralenos produzem fototoxicidade (6) podendo levar à formação de câncer (11), seu uso deveria ser restringido às necessidades reais e não apenas para fins estéticos.

A pressão econômica resultante dessa crescente utilização levou à comercialização de produtos de identificação e pureza inadequados.

Os produtos comumente utilizados são o 8-metoxipsoraleno (comercializado com os nomes Metoxaleno, 8-MOP, 8-MP, Meloxina, Xantotoxina, Meladinina, Oxsoraleno e Metoxadome) e o 4,5',8-trimetilpsoraleno (Trioxaleno, Trissoaleno).

A USP XXI (10) inclui entre suas monografias, a de metoxaleno e a de trioxaleno, enquanto que a F. Bras. III (5) só registra a de metoxaleno.

Enquanto a USP XXI indica uma identificação espectrofotométrica para ambas as substâncias – infra-vermelho para o metoxaleno e

infra-vermelho e ultra-violeta para o trioxaleno, a F. Bras. III faz a identificação do metoxaleno por espectrofotometria infra-vermelho, além de uma identificação química inespecífica.

Em ambos os códigos, para as identificações espectrofotométricas deve-se utilizar um padrão de referência. Não se dispondo do mesmo, é impossível identificar as substâncias e especialmente diferenciar uma da outra.

O Index Merck (8) indica que na região do ultravioleta, Metoxaleno apresenta máximos em 219,249 e 300nm (log E 4,32; 4,35 e 4,06 respectivamente), enquanto que para o trioxaleno esses máximos, em solução metanólica, ocorrem em 250,295 e 335nm (log E 4,35; 3,99 e 3,80 respectivamente). Para o trioxaleno, em solução metanólica Clarke (9) indica os seguintes máximos:

248nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}} = 981$),

296nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}} = 428$) e

338nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}} = 276$).

Essas indicações, além do ponto de fusão distinto permitem, não apenas caracterizar essas duas substâncias, como também diferenciar uma da outra.

Visando operacionalizar a identificação e doseamento dessas substâncias, tornando-os viáveis mesmo sem possuir padrões de re-

ferência, estamos propondo as técnicas a seguir descritas.

MATERIAL E MÉTODOS

Técnica de doseamento: pesar 50mg de Metoxaleno (ou trioxaleno) e dissolver com 100ml de metanol aquecido completando o volume em balão volumétrico. Retirar 1,00ml dessa solução e transferir para balão volumétrico de 50ml, completando o volume com metanol. Determinar a absorvância da solução em cubeta de 1cm, no comprimento de onda máximo, em espectrofotômetro ultra-violeta, usando metanol como branco. Calcular a quantidade de metoxaleno ou trioxaleno, usando os valores de $A_{1\%}^{1\text{cm}} = 428$ em 295nm para o trioxaleno e $A_{1\%}^{1\text{cm}} = 531$ em 330nm para o metoxaleno.

Traçar também o espectro completo entre 200 e 400nm.

Identificação Cromatográfica: preparar uma solução de 5mg de psoralenos em 10ml de clorofórmio e aplicar 6 μ l em cromatofolhas AL de gel de sílica 60 F 254. Desenvolver o cromatograma utilizando os sistemas eluentes I: tolueno, clorofórmio, acetona (40:25:35) e II: clorofórmio. Para visualização utilizar luz UV-366nm. Nebulizar o cromatograma com o reativo de Ehrlich (4) verificando o desenvol-

¹Aluno do curso de Pós-Graduação em Farmácia – UFRGS

²Professor Adjunto – Departamento de Produção de Matéria Prima
Faculdade de Farmácia – UFRGS

vimento de coloração vermelha característica de furanocumarinas.

Metoxaleno: fluorescência amarela, Rf 0,85 (sistema I) e 0,44 (sistema II).

Trioxaleno: fluorescência azul, Rf 0,92 (sistema I) e 0,50 (sistema II).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

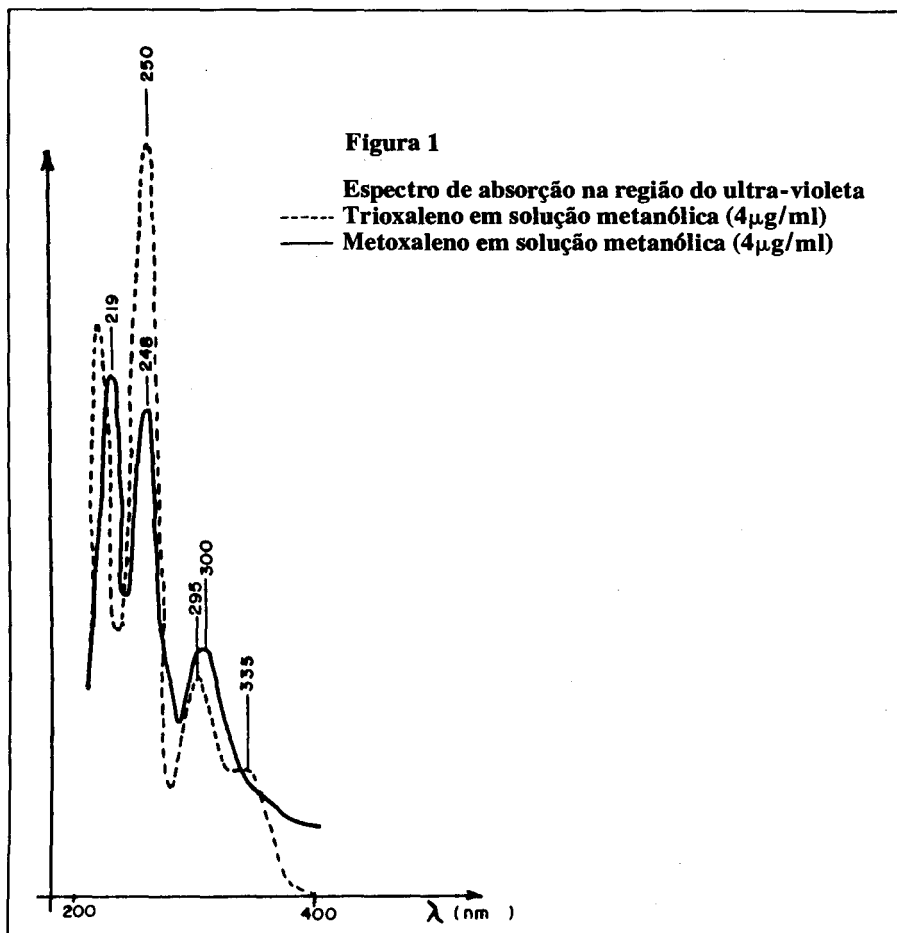
Para o metoxaleno a técnica proposta diferencia-se da existente nos códigos anteriormente referidos, não só por não utilizar padrão de referência, como também, na concentração final da amostra, em torno de 10 µg/ml (5) em lugar de 8 µg/ml previstos na F. Bras. III e na USP XXI (10).

Já para o trioxaleno a USP XXI (10) prevê solução clorofórmica e uma concentração final de 5 µg/ml. De acordo com a Martindale, (7) a solubilidade do trioxaleno é: 1:1,50 em álcool. Assim, visando uniformizar a técnica para esses psoralenos e considerando a menor toxicidade e custo do metanol em relação ao clorofórmio, propusemos a técnica anteriormente descrita, também para o trioxaleno. Recordamos ainda que Clarke (2) ao indicar os valores de $A_{1\%}^{1\text{cm}}$ para o trioxaleno o faz em relação à solução metanólica.

Os resultados obtidos foram reprodutíveis e permitiram a diferenciação entre ambos os derivados de psoralenos. Ver figura 1.

Em nossa rotina tivemos oportunidade também de constatar que às vezes o metoxaleno era comercializado em lugar do trioxaleno e que quando essas substâncias eram manipuladas na forma de cápsulas, não só apresentavam um teor muito inferior ao rotulado, como também havia uma grande variação individual entre as cápsulas (20-50% do valor rotulado), indicando um mau processamento farmacotécnico.

Além da caracterização usual para cumarinas, intensificação de



fluorescência em meio alcalino, recomendamos o teste de Ehrlich, em placa cromatográfica, que identifica furanocumarinas, pelo desenvolvimento de coloração vermelha (4) que, aliado aos valores de Rf permite a diferenciação dos dois psoralenos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ANDERSON, T.F. & VOORHEES, J.J., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20: 235-58, 1980.
- 2) *Clarke's Isolation and identification of Drugs*, 2 ed., London, Pharmaceutical Press, 1986.
- 3) DEAN, M.F., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 9: 226-71, 1952.
- 4) DOMINGUEZ, X.A., *Métodos de Investigación Fitoquímica*. México, Limusa, 1973.
- 5) *Farmacopéia Brasileira* 3ª ed., São Paulo, Andrei, 1977.
- 6) KORNHAUSER, A.; WUNNER, W.G.; GILES, A.L., Jr., *Science* 217: 733-5, 1982.
- 7) *Martindale, the Extra Pharmacopoeia*, 28. ed., London, Pharmaceutical Press, 1982.
- 8) *The Merck Index*, 10 ed., Rahway, Merck, 1983.
- 9) PARRISH, J.A.; FITZPATRIK, T.B.; PATHAK, M.A., *Int. J. Dermatol.* 19, 379, 1980.
- 10) *The United States Pharmacopoeia*, 21. ed., Easton, Mack, 1985.
- 11) ZAJDELA, F. & BISAGNI, E, *Carcinogenesis*, 2:121-7, 1981.

2º Congresso Brasileiro de Produtos Farmacêuticos Cosméticos e Afins

7º Congresso Paulista de Farmacêuticos
5 a 8 de dezembro de 1989 – São Paulo – SP
Secretaria do Congresso: Rua Capote Valente, 487 – 4º andar
Pinheiros – SP – CEP 05409 – Tel.: (011) 64-8773