

Obtenção e caracterização da 4-Metilaminoantipirina, para aplicação no controle de qualidade da dipirona matéria-prima e em medicamentos.

Janaína L. Pestana* (PG)¹ Maria Auxiliadôra F. Prado (PQ)¹ Ligia Maria M. de Campos (PQ)¹

*janainalube@yahoo.com.br

¹ Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, UFMG.

Palavras Chave: Dipirona, 4-Metilaminoantipirina, degradação.

Introdução

A dipirona, sal sódico monoidratado do ácido [(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-fenil-1H-pirazol-4-ona) metil-amino] metanossulfônico, é um analgésico e antitérmico amplamente utilizado no Brasil. Estudos de estabilidade^{1,2} mostram que a dipirona sofre degradação imediata em solução aquosa, originando como produto principal a 4-metilaminoantipirina (MAA) (Figura 1). A BP 2005³ preconiza a determinação de impurezas (substâncias relacionadas), entre elas a MAA, na dipirona matéria-prima, utilizando CLAE, mas não disponibiliza a MAA comercialmente. Atualmente, a LGC Promochem disponibiliza a MAA na forma de cloridrato com alto custo e em pequena quantidade. Considerando a necessidade de se dispor de MAA para realizar o controle de qualidade de dipirona matérias-primas e medicamentos, principalmente soluções orais e injetáveis, foi proposta a síntese da MAA, sua caracterização por métodos espectrométricos no infravermelho (IV), de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C e a determinação de sua pureza por CLAE. Caso fosse obtida com pureza e rendimento satisfatórios, eventualmente, a MAA seria produzida para atender à demanda de indústrias farmacêuticas públicas e privadas.

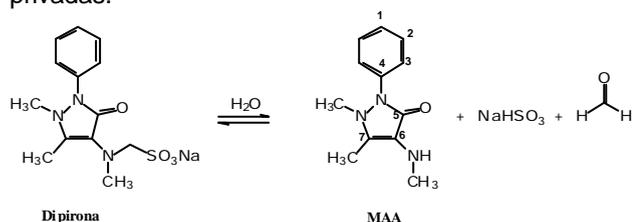


Figura 1. Reação de hidrólise da dipirona¹.

Resultados e Discussão

Para a obtenção da MAA, a 1 g de dipirona foram adicionados 10 ml de solução aquosa de KOH 10%. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 3 horas, quando por CCD verificou-se o consumo total da dipirona. Resfriou-se a mistura e extraiu-se três vezes com éter etílico. As fases etéreas foram reunidas e lavou-se com água. Adicionou-se Na₂SO₄ anidro à fase etérea e filtrou-se. O solvente orgânico foi removido em rotavapor e

obteve-se um resíduo oleoso e amarelado (0,44 g). A análise dos espectros no IV e de RMN de ¹H e RMN de ¹³C (Tabela 1) indicaram que o produto obtido foi a MAA. O cromatograma obtido por CLAE, em fase reversa e detecção UV (254 nm) (Figura 2b) demonstrou que o produto foi sintetizado com pureza satisfatória. Estudos estão sendo realizados com o objetivo de verificar a estabilidade da MAA.

Tabela 1: Dados dos espectros no IV e de RMN da MAA sintetizada.

IV	3443; 3320 cm ⁻¹ (N-H); 1629 cm ⁻¹ (C=O)
RMN ¹ H	7,48-7,35 (4H, m, H-2 ou H-3) 7,27-7,19 (1H, m, H-1) 2,85 (3H, s, CH ₃); 2,81 (3H, s, CH ₃) 2,77 (1H, sl, N-H); 2,20 (3H, s, CH ₃)
RMN ¹³ C	139,63; 135,41 e 123,33 (C-4, C-6 ou C-7) 129,10; 126,00 e 122,98 (C-1, C-2 ou C-3) 162,52 (C=O); 37,87; 35,09 e 10,97 (CH ₃)

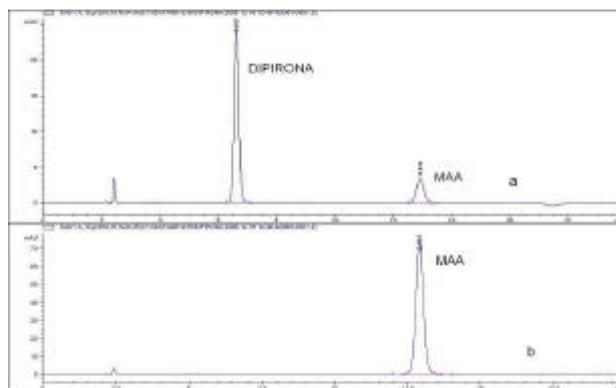


Figura 2. Cromatograma de dipirona degradada em solução aquosa (a) e da MAA sintetizada (b).

Conclusões

Da reação de hidrólise básica da dipirona sob refluxo obteve-se a 4-metilaminoantipirina com rendimento de 71%. A MAA foi caracterizada por métodos espectrométricos e sua pureza confirmada por CLAE.

Agradecimentos

À CAPES pela bolsa de mestrado.

¹ Ergun, H. et al.. *J. Pharm. Biom. Analysis*, **2004**, 35, 479-487.

² Golubitskii, G.B et al. *J. Anal. Chem.*, **2006**, 61(10), 1081-1085.

³ BRITISH pharmacopoea 2005. London: Her Majesty's Stationary Office, **2005**.