

## Síntese de malato de N-fenilefrina: produto de degradação encontrado em antigripais

Diogo de O. Silva<sup>1,\*</sup> (PQ), Felipe A. Dörr<sup>2</sup> (PQ), Elaine C. Barros<sup>3</sup> (PQ), Iguatemi M. Costa<sup>2</sup> (PQ), Ernani Pinto<sup>2</sup> (PQ), Pio Colepicolo<sup>1</sup> (PQ)

1- Depto. de Bioquímica, Instituto de Química, USP – São Paulo, SP.

2- Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP – São Paulo, SP.

3- Novartis Biociências S/A – Taboão da Serra, SP.

E-mail: silvado@usp.br

Palavras Chave: antigripal, fenilefrina, maleato, produto de degradação, estabilidade.

### Introdução

Os medicamentos antigripais geralmente associam fármacos com ações analgésica, antipirética, descongestionante, antihistamínica e antitússica. A fenilefrina (na forma de cloridrato) tem sido o descongestionante de escolha das indústrias farmacêuticas, variando-se o antihistamínico (na forma de maleato) entre clorfeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, dimetindeno, entre outros. A estabilidade destas formulações está sob constante estudo, uma vez que a redução de teor (degradação do ativo) e a toxicidade (formação de compostos nocivos) afetam a atividade do medicamento.

Recentemente foi caracterizado o malato de N-fenilefrina (Figura 1), um dos produtos de degradação entre o grupo maleato do antihistamínico e a fenilefrina.<sup>1</sup> É sugerido que este intermediário compromete os níveis terapêuticos da fenilefrina.

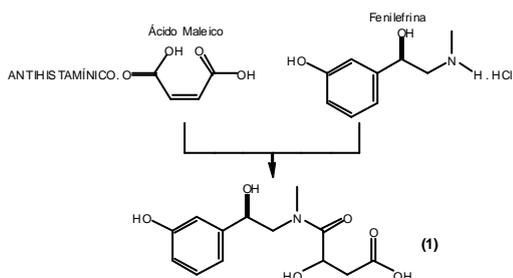


Figura 1. Malato de N-fenilefrina (1): produto de degradação.

O objetivo do presente trabalho foi sintetizar o produto de degradação malato de N-fenilefrina (1), para ser empregado como padrão de referência em análises de controle de qualidade e estudos de estabilidade de medicamentos.

### Resultados e Discussão

Inicialmente, os testes de obtenção basearam-se na reação do cloridrato de fenilefrina com os ácidos málico ou maleico (Figura 2), em meio aquoso,

combiando as seguintes condições e aditivos: t.a., 45 °C, MW, NaOH 2%, NH<sub>3</sub> aq.

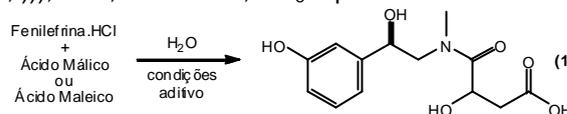


Figura 2. Testes de obtenção do malato de N-fenilefrina (1).

A formação dos produtos da reação foram acompanhados simultaneamente por TLC e ES-MS, e em nenhum dos casos foi observada a formação do composto de interesse.

Alternativamente, preparou-se o anidrido málico *in situ*, seguido pela adição regio-seletiva<sup>2</sup> da fenilefrina (Figura 3).

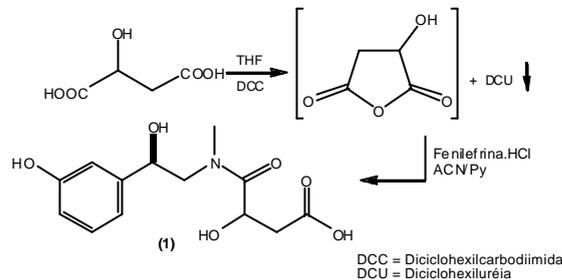


Figura 3 Síntese do malato de Nfenilefrina (1) via anidrido málico.

A conversão dos compostos de partida em malato de N-fenilefrina (1) ocorreu em bons rendimentos e o produto foi caracterizado por ES-MS<sup>n</sup> (Ion Trap HCT Esquire – Bruker Daltonics).

### Conclusões

O produto de degradação malato de Nfenilefrina (1) foi obtido com sucesso. O isolamento da substância continua sob estudo para possibilitar sua caracterização total e o seu emprego como padrão analítico de referência.

### Agradecimentos

Novartis Biociências S/A, FAPESP, CNPq

<sup>1</sup> Marin, A.; Espada, A.; Vidal, P.; Barbas, C. *Anal. Chem.* **2005**, *77*(2), 471.

<sup>2</sup>(a) Liesen, G. P.; Sukenik, C. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 455. (b) Miller, M. J.; Bajwa, J. S.; Mattingly, P. G.; Peterson, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4928. (c) Rajashekhar, B.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5480.