

Novo processo de síntese do fármaco leishmanicida antimoniato de meglumina

Alcione Silva de Carvalho^{1*} (PQ), Silvio Luiz Duarte¹ (PQ), Jorge Carlos Santos da Costa¹ (PQ), Jorge Souza Mendonça¹ (PQ) e Núbia Boechat^{1*} (PQ)

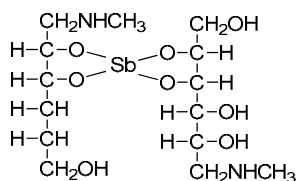
E-mail: boechat@far.fiocruz.br

¹Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Departamento de P&D em Síntese Orgânica- Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangunhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Palavras Chave: antimoniato de meglumina, leishmaniose, síntese

Introdução

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, endêmica em 88 países, que afeta mais de dois milhões de pessoas ao ano¹. O antimoniato de meglumina (Glucantime^R) é o medicamento de primeira escolha sendo eficaz nas três formas da leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral¹. Na literatura existem quatro patentes^{2,3,4,5} para a síntese do antimoniato de meglumina, porém todas complexas. Este trabalho descreve o desenvolvimento da síntese do antimoniato de meglumina como um processo simples, seguro e reprodutível, fornecendo o produto com alto grau de pureza e em bom rendimento.



Antimoniato de meglumina

Resultados e Discussão

A metodologia sintética desenvolvida na preparação do antimoniato de meglumina foi feita através da adição de pentacloreto de antimônio (SbCl₅) na solução aquosa de N-metil-D-dietilaminoglucamina, em baixa temperatura. A determinação da taxa de SbCl₅ no reator foi realizada com o controle da temperatura através do estudo calorimétrico RC₁⁶. A grande inovação do processo em relação ao descrito pela Roche² é a segurança e a pureza do produto final. Utilizando-se reação de solvólise a baixa temperatura, obteve-se o produto com baixa quantidade residual de Sb (III). Isto é de grande relevância, pois o Sb (III) apresenta toxicidade maior que ao Sb (V).

Outra vantagem deste processo é o isolamento do produto, o qual foi neutralizado com a própria dietilamina. Este método reduziu a possibilidade de formação de sub-produtos de reação.

A atividade leishmanicida do antimoniato de meglumina obtida com esse processo foi comparada a Pharma Ltda Glucantime^R Aventis, usando as formas amastigotas de *Leishmania in vitro*⁷. Os resultados mostraram similaridade da atividade do antimoniato de meglumina produzido por Farmanguinhos com o medicamento de referência Glucantime®-Aventis.

Todos os testes de doseamento de antimônio, arsênio e chumbo foram realizados mostrando que o produto é seguro.

Finalmente, a reciclagem de efluentes também foi obtida neste trabalho, através da destilação das camadas de água e dietilamina. Este novo processo pode ser aplicado à produção industrial do antimoniato de meglumina com custos reduzidos.

Conclusões

Em conclusão, foi desenvolvida uma rota de síntese eficiente do antimoniato de meglumina. Foi realizada uma reação "one-pot", com a adição do reagente com controle de temperatura. O produto final foi obtido em alta qualidade e com bom rendimento. Estudos calorimétricos, farmacológicos e técnicas de análise confirmaram a segurança do processo. Foi realizada também a reciclagem de efluentes visando a redução de custos do processo para indústria farmacêutica.

Agradecimentos

René Rachou-FIOCRUZ, Pólo Xistoquímica-Instituto de Química, Ao Dr. Érico Flores pelos doseamento dos metais pesados.

¹Singh S., Sivakumar R. *J Infect Chemother*, **2004**, *10*, 307.

²Gailliot, P.L. *Patent* FR 868747, **1941**

³Bazaco, F. and Coca, J.Y.M. *Patent* ES2050614, **1994**

⁴Demicheli, C. *Patent* PI9907575-0, **1999**.

⁵Demicheli, C. and Frézard, F. *Patent* PI0106305-7, **2001**.

⁶Barreto Jr., A.G.; Estevão, L.R.M.; Biscaia Jr, E.C.; Carvalho, A.S.; Duarte, S.L.; Costa, J.C.S.; Souza, M.V.N.; Mendonça, J.S. and Silva, J.F.C *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, *44*, 6578.

⁷Morais-Teixeira, E.; Carvalho, A.S.; Costa, J.C.S.; Duarte, S.L.; Mendonça, J.S.; Boechat, N. and Rabello, A. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **2008**, *103*, 358.