

# ESTUDO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DO PRINCÍPIO ATIVO DA DAPIRONA NA FORMA LÍQUIDA

## STUDY OF THE CHEMICAL STABILITY OF THE ACTIVE PRINCIPLE OF DAPIRONE IN LIQUID FORM

ANA CAROLINE SOUZA GUIMARÃES<sup>1</sup>, DÉBORA FERREIRA LOPES COSTA<sup>2</sup>, JULIANA CASTRO ELER<sup>3</sup>, PAULA CRISTINA PEREIRA BAROSO<sup>4</sup>, WILLIAM ARGOLO SALIBA<sup>5\*</sup>

1. Aluna do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Aluna do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Professor (a) do Curso de Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga; 4. Aluna do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga; 5. Professor do Curso de Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga.

\* Faculdade Única de Ipatinga, Rua Salermo, 299, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-799. [engenhariaquimica@unicaipatinga.com.br](mailto:engenhariaquimica@unicaipatinga.com.br)

Recebido em 16/11/2018. Aceito para publicação em 10/12/2018

### RESUMO

Difundida no Brasil com inúmeros nomes comerciais, a Dipirona é um fármaco com ações analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias, isento de prescrição médica, o que facilita a compra pela população em muitas partes do mundo. O grande consumo dos medicamentos que contém princípio ativo manipulado na forma de comprimidos, xaropes e cápsulas faz com que seja de suma importância a manutenção e avaliação da estabilidade, preservando a eficácia do princípio ativo. Em virtude disso, os medicamentos devem ser submetidos a um rígido controle de qualidade. No presente trabalho foi realizada uma investigação quantitativa com o objetivo de se avaliar a possível degradação da dipirona após a abertura da embalagem do medicamento, além de estabelecer um comparativo da estabilidade dos medicamentos referência e similar. Para determinar a quantidade do princípio ativo do fármaco referência e do similar, foi realizada uma titulação pelo método de iodometria, antes e depois do medicamento ser exposto à luz, variação de temperatura e a umidade do ambiente. Foi calculada a média e o desvio padrão dos resultados encontrados. Estes foram satisfatórios e condizentes com os valores preconizados na literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Princípio ativo, dipirona, controle de qualidade.

### ABSTRACT

Diffused in Brazil with numerous commercial names, Dipirone is a drug with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory actions, exempt from medical prescription, which facilitates the purchase by the population in many parts of the world. The high consumption of medicines containing active ingredient in the form of tablets, syrups and capsules makes it very important to maintain and evaluate stability, preserving the effectiveness of the active principle. As a result, medicines must undergo strict quality control. In the present work a quantitative investigation was carried out with the objective of evaluating the possible degradation of dipyrone after opening the drug package, besides establishing a comparative of the stability of the reference and similar drugs. To determine the amount of the active ingredient of the reference drug and the like, a titration was performed by the iodometry method, before and after the drug was exposed to light, temperature variation and ambient humidity. The

mean and standard deviation of the results were calculated. These were satisfactory and in accordance with the values recommended in the literature.

**KEYWORDS:** Active principle, dipyrone, quality control.

### 1. INTRODUÇÃO

A dipirona sódica é um medicamento da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais e têm função anestésica e antipirética. No Brasil, esse fármaco é caracterizado como medicamento Over the Counter (OTC- Sobre o balcão), ou seja, são comercializados livremente sem a necessidade de qualquer prescrição médica<sup>1</sup>.

A fácil comercialização faz com a dipirona seja utilizada amplamente, tanto em adultos quanto em crianças. O que aumenta ainda mais a preocupação quanto a sua eficácia após um determinado período guardado nas residências, pois, existe inúmeros fatores capazes de modificar e deteriorar um composto químico, como a temperatura, umidade, tipo de material utilizado nas embalagens, radiação solar, entre outros<sup>2</sup>.

Este trabalho torna-se relevante por apresentar um resultado analítico, ao quantificar o princípio ativo de um medicamento comum e considerado seguro, antes e após a reprodução do armazenamento mais comum utilizado pela população em geral. Ou seja, em seus armários com exposição à variação de temperatura, luz e umidade.

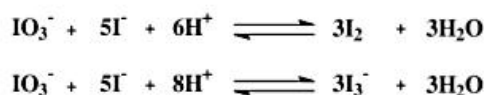
A verificação da degradação do princípio ativo da solução oral de dipirona com concentração 50 mg/mL e a comparação entre a estabilidade do medicamento referência e similar foram os objetivos centrais desse trabalho.

### 2. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto proposto trata-se de uma análise investigativa da degradação do princípio ativo da dipirona solução oral 50mg/mL por meio de testes químicos quantitativos

realizados em laboratório. A verificação foi realizada em duas etapas, onde a primeira utilizou o medicamento logo após a abertura da embalagem e na segunda o medicamento aberto, exposto à luz, à temperatura e a umidade, durante 130 dias.

Para a verificação quantitativa do princípio ativo do medicamento, foi utilizado o método titulométrico de iodometria em que o iodo é obtido de forma indireta através da reação entre iodato e iodeto em excesso como mostrado na figura 3 e a dipirona é oxidada em meio ácido. Esse método adaptado é proposto e descrito por Pestana *et al.* (2008)<sup>8</sup>, nele é utilizado o ácido sulfúrico 10% v/v para acidificar o meio e uma suspensão de amido como indicador, bem como iodato de potássio 0,015 mol/L como titulante.

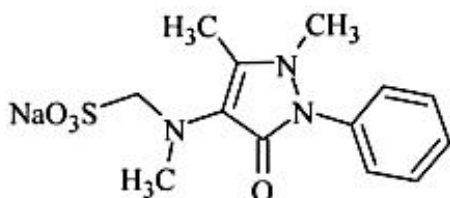


**Figura 3.** Formação do iodo através da reação entre iodato e iodeto. **Fonte:** Vogel,2002; Pereira *et al.*,2002.

### 3. DESENVOLVIMENTO

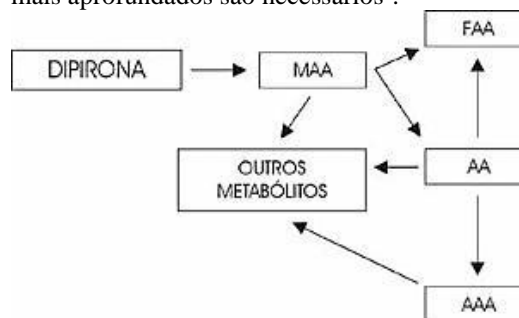
Medicamentos naturais com ação analgésica, antitússigena, vasodilatadoras, relaxantes musculares, antitérmicos, entre tantos outros fármacos foram descobertos e largamente utilizados a partir do século XIX. Entre tantos surge a dipirona, também conhecida como metamizol, que teve sua síntese iniciada de forma indireta em 1883 quando Perkin pesquisava um termolítico sintético como substituto do quinina, produto extraído da casca de Cinchona, antimalárico peruano. Do lavado hidro alcoólico da reação, Perkin isolou o primeiro corante sintético, a anilina. Usada então para a extração do derivado pirazolônico, a antipirina. A dipirona é, portanto, um derivado pirazolônico sintetizado na Alemanha pela Hoechst AG em 1920. E já no ano seguinte, foi comercializada a primeira pirazolona de uso clínico<sup>3</sup>.

A dipirona sódica monoidratada é um sal de sódio do ácido 1-[(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino] metassulfônico hidratado (Figura 1) pertencente à família das pirazolonas que são as substâncias farmacêuticas sintetizadas mais antigas<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Estrutura Química Dipirona. **Fonte:** Farmacopeia Brasileira, 2010.

A dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa após administração oral e a excreção ocorre via renal. Sua metabolização é hepática e gera formação de metabólitos com propriedades analgésicas entre os quais estão 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-aminoantipirina (4-AA) como mostrado na FIGURA 2. E por isso, o medicamento é indicado como analgésico e anti-térmico. A farmacocinética da dipirona e seus metabólitos não estão completamente elucidados e por isso, estudos mais aprofundados são necessários<sup>5</sup>.



**Figura 2:** Biotransformação da dipirona. **Fonte:** Bigal *et al.*, 2001.

A estabilidade dos medicamentos é sensível e pode ser comprometida por fatores ambientais como temperatura, umidade e luz. A solução oral de dipirona apresenta grande possibilidade de ocorrência de oxidação e hidrólise de seu princípio ativo, comprometendo sua estabilidade e eficácia<sup>6</sup>.

De acordo com o fabricante do medicamento em informação contida na sua bula, deve-se armazenar até o prazo de validade e em temperatura ambiente entre 15 e 30 °C, bem como proteger da luz.

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizado um teste de degradação do princípio ativo de uma solução oral de dipirona 50mg/ml utilizando medicamentos referência e similar. O teste consistiu em uma análise quantitativa através do doseamento do metamizol (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico), antes e após serem submetidas à temperatura, luz e umidade ambiente, durante 130 dias.

O método titulométrico utilizado neste trabalho é baseado na oxidação quantitativa da dipirona pelo iodo formado in situ na reação do iodato de potássio 0,015mol.L<sup>-1</sup>, com excesso de iodeto de potássio, em meio ácido e temperatura abaixo de 10°C<sup>6</sup>.

Na Tabela 1 estão representados os resultados individuais das 10 análises realizadas com cada medicamento contendo dipirona (referência e similar), logo após abertura da embalagem.

A quantidade de dipirona é calculada levando em consideração que a cada 1mL de iodato de potássio

0,015mol.L<sup>-1</sup> utilizado é equivalente a 15,8112mg do princípio ativo. Usando a média dos valores obtidos verifica a quantidade de 51,0702mg/ml (102,1403%) de dipirona no medicamento referência e 51,7058mg/ml (103,4117%) de dipirona no medicamento similar. A especificação consiste em obter 95% a 110% de dipirona sódica monoidratada (DSM), sendo assim as duas marcas estão dentro dos padrões estabelecidos<sup>4</sup>.

**Tabela 1.** Resultado do doseamento da dipirona referência e similar, logo após abertura da embalagem do medicamento.

Titulação	Dipirona referência (mL de Iodato)	Dipirona Similar (mL de Iodato)
1	2,80	3,40
2	2,60	3,20
3	3,00	3,00
4	2,80	3,70
5	2,80	3,50
6	3,20	3,10
7	2,80	3,10
8	3,60	3,10
9	3,20	3,20
10	3,20	3,40
Média	3,23	3,27
Desvio padrão	0,1829	0,2214

Fonte: Autores, 2018.

Na Tabela 2 podem ser verificados os valores de iodato de potássio obtidos na titulação dos medicamentos de dipirona após 130 dias expostas a variação de luz, calor e umidade.

**Tabela 2.** Resultado do doseamento da dipirona referência e similar após expostas a condições de calor e luz.

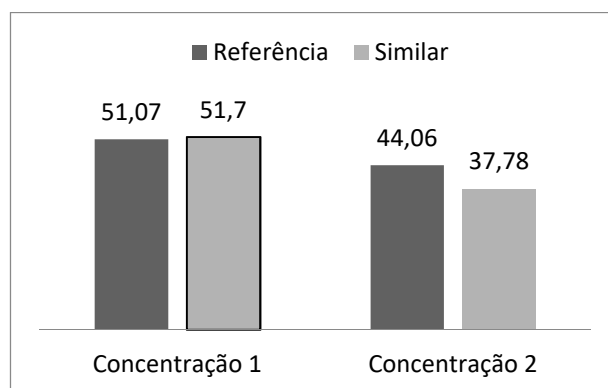
Titulação	Dipirona referência (mL de Iodato)	Dipirona Similar (mL de Iodato)
1	2,90	2,90
2	2,80	2,80
3	3,20	2,50
4	2,95	2,60
5	3,00	2,30
6	2,80	2,30
7	2,85	1,90
8	2,70	2,00
9	2,50	2,10
10	2,80	2,50
Média	2,85	2,39
Desvio padrão	0,1855	0,3314

Fonte: Autores, 2018.

Utilizando a média dos valores obtidos verifica a quantidade de 44,0619mg/ml (88,1238%) de dipirona no medicamento referência e 37,7887mg/ml (75,5774%) de dipirona no medicamento similar. As duas amostras estão fora das especificações ( $\pm 5\%$ ), o que pode ser explicado pela degradação parcial da dipirona, tais como hidrólise e oxidação, ao serem submetidas a condições indevidas de armazenamento<sup>7</sup>.

O gráfico a seguir representa a concentração em miligramas após as duas etapas de análise quantitativa do princípio ativo. A concentração 1 (g/mL) refere-se às amostras tituladas logo após abertura das embalagens dos

medicamentos, na primeira etapa do trabalho e a concentração 2 (g/mL) refere-se as amostras expostas à luz, à temperatura e à umidade, na segunda etapa da pesquisa.



**Figura 1.** Concentração (g/mL) das amostras referência e similar após análises. Fonte: Autores, 2018.

Após as análises, verificou-se que a amostra de dipirona referência teve uma redução em sua concentração de 14,0165% e a similar reduziu em 28,8343%. Além disso, pode-se afirmar que houve uma perda de 7,01 mg da amostra de dipirona referência em relação a concentração obtida inicialmente quando a amostra estava lacrada e de 13,92 mg da amostra de dipirona similar.

## 5. CONCLUSÃO

Pelo conjunto de resultados obtidos verificou-se que houve variação na concentração do princípio ativo das amostras de dipirona aberta em relação à lacrada, provavelmente devido à degradação do princípio ativo, tanto no medicamento referência quanto no similar, em um espaço de tempo relativamente pequeno.

O método utilizado para a quantificação do princípio ativo da dipirona apresentou-se viável e satisfatório para a verificação da degradação do fármaco.

As influências do quanto os fatores externos podem interferir na estabilidade do princípio ativo dos medicamentos não foi mensurada, para isso são necessários testes mais específicos.

## REFERÊNCIAS

- [1] Passoni M. Efeitos da dipirona na esteroidogênese e nas atividades (anti) androgênicas mediadas por receptores in vitro e in vivo. 2017. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/49349/R%20-%20D%20-%20MARCELLA%20TAPIAS%20PAS-SONI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 9 Abr. 2018.
- [2] Diogo ANM. Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. 2003. Tese de Doutorado. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8427>>. Acesso em: 15 Mar. 2018.

- [3] Rocha SJ, *et al.* Comparação da Estabilidade da Dipirona Sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. *Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2011; 15(6). Disponível em: <<http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/ensaioeciencia/article/view/2834/2687>>. Acesso em: 9 Abr. 2018.
- [4] Do Vale N. Desmistificando o Uso da Dipirona. Disponível em:<[http://saj.med.br/uploaded/File/novos\\_artigos/126%20-%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf](http://saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20-%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf)>. Acesso em: 2 Mai. 2018.
- [5] Da Farmacopéia, Comissão Permanente de Revisão. Brasileira. Farmacopéia Brasileira, v. 1,5ª edição, 2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf)Acesso em: 3 Mar. 2018.
- [6] BROGDEN, Rex N. Pyrazolonederivatives. *Drugs*. 1986; 32(4):60-70. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198600324-00006>. Acesso em: 3 Mar.2018.
- [7] Da ANVISA, Bula Profissional Dipirona.2013. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/data-visa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9505472013&pIdAnexo=1860179](http://www.anvisa.gov.br/data-visa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9505472013&pIdAnexo=1860179)>. Acesso em: 3 Mar. 2018.
- [8] Pestana JL, Prado MAF, Campos LMM. Desenvolvimento de método por iodimetria alternativo para doseamento da dipirona sódica em matéria-prima e medicamentos. *Rev. Bras. Farm.,[SI]*. 2008; 89(1):13-17. Disponível em:<[http://rbfarma.org.br/files/pag\\_13a17\\_desenv\\_iodimetria.pdf](http://rbfarma.org.br/files/pag_13a17_desenv_iodimetria.pdf)>Acesso em: 14 Mar. 2018.