

13º Congresso de Inovação, Ciência e Tecnologia do IFSP - 2022

VERIFICAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE DIPIRONA SÓDICA SOB INFLUÊNCIA DA LUZ E TEMPERATURA

Ana Paula Martins dos Santos¹, Emanuel Carlos Rodrigues²

¹ Graduanda em Licenciatura em Química, Bolsista PIBIFSP, IFSP, Câmpus Barretos, martins.paula@aluno.ifsp.edu.br.

² Docente do Curso de Licenciatura em Química, Orientador PIBIFSP, IFSP, Câmpus Barretos, emanuelbarretos@ifsp.edu.br.

Área de conhecimento (Tabela CNPq): 4.03.04.00-0: Análise e Controle e Medicamentos

RESUMO: A estabilidade físico-química de medicamentos está relacionada à capacidade do fármaco de manter as características moleculares e de conformação espacial do princípio ativo, bem como sua pureza e capacidade de ação. Os principais fatores que interferem na estabilidade química de um medicamento podem ser variações de pH, a temperatura, umidade ou sua exposição à luz. Dentro desse contexto cabe afirmar que a dipirona sódica é um dos medicamentos mais utilizados no Brasil. Quando armazenada nas residências, a dipirona pode sofrer um aumento gradual de temperatura e/ou a incidência de luz. Esta exposição ao calor e a luz pode provocar a sua degradação. O controle de qualidade da indústria farmacêutica prevê a execução de testes de estabilidade dos fármacos levando em consideração as condições climáticas para o armazenamento dos diferentes países. Nesse sentido a Farmacopeia brasileira apresenta os testes de doseamento e de identificação do princípio ativo por espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV/Vis). Assim, esse trabalho visa descobrir a influência da temperatura e da luz na estabilidade da dipirona comercial utilizando as análises da Farmacopéia. Os resultados preliminares indicam influência desses fatores na estabilidade do fármaco.

PALAVRAS-CHAVE: fármaco; analgésico; análise; controle; degradação.

VERIFICATION OF THE PHYSICO-CHEMICAL STABILITY OF SODIUM DIPYRONE UNDER THE INFLUENCE OF LIGHT AND TEMPERATURE

ABSTRACT: The physicochemical stability of drugs is related to the drug's ability to maintain the molecular characteristics of the active ingredient, as well as its purity and capacity for action. The main factors that interfere with the chemical stability of a drug can be pH variations, temperature, humidity or its exposure to light. In this context, it can be said that sodium dipyrone is one of the most used drugs in Brazil. The storage of dipyrone in the residences can get influence by temperature and/or light. The quality control of the pharmaceutical industry provides for the execution of stability tests of accessories taking into account the climatic conditions for storage in different countries. In this sense, the Brazilian Pharmacopoeia presents tests for the dosage and identification of the active ingredient by spectrophotometry in the ultraviolet and visible (UV/Vis) region. Thus, this work aims to discover the influence of temperature and light on the stability of commercial dipyrone using the perspectives of Pharmaceuticals. The preliminary results indicate these factors influence the drug stability.

KEYWORDS: drug; analgesic; analysis; control; degradation.

INTRODUÇÃO

A estabilidade físico-química de medicamentos está relacionada à capacidade do fármaco de manter as características moleculares e de conformação espacial do princípio ativo, bem como sua pureza e capacidade de ação. Um dos fatores que pode influenciar essa estabilidade é a luz e a temperatura, além do pH e a umidade (MIRCO; ROCHA, 2015).

A dipirona é um dos medicamentos mais utilizados no Brasil, devido a ser de fácil acesso e baixo custo, sendo utilizada principalmente para o combate às dores e a febre por ter ação analgésica e antipirética, além de serem isento de prescrição médica, o que facilita a compra pela população (GUIMARÃES et al., 2019).

O armazenamento adequado tem um papel fundamental para manter a eficácia do fármaco, porém quando armazenado nas residências, a dipirona pode sofrer um aumento gradual de temperatura e/ou a incidência de luz. Esta exposição ao calor e a luz pode provocar a sua degradação.

Durante o processo de degradação ou metabolismo da dipirona, muitas substâncias podem ser produzidas, em especial o metabólito 4-metilaminoantipirina, que é formado espontaneamente após a ingestão do medicamento ou sua dissolução em água (ESTRADA, 2008; GUIMARÃES et al., 2019).

Assim, esse projeto visa descobrir como essas condições podem influenciar na estabilidade do fármaco e diminuir o teor do seu princípio ativo. Nesse contexto, esse projeto irá verificar a estabilidade física e química de comprimidos de dipirona sódica comercial.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras da dipirona comercial (três lotes de medicamento de referência e três lotes de medicamento genérico) foram obtidas em farmácias locais.

Foi realizada análise de doseamento inicial por meio de titulação das amostras com solução padrão de iodo conforme a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). Na sequência, as amostras foram submetidas às diferentes condições experimentais de temperatura e luminosidade. No experimento da influência da temperatura as amostras foram colocadas em uma estufa em temperatura constante de 41 a 51 °C durante 3 e 6 meses. No outro experimento, as amostras foram mantidas em suas embalagens primárias e colocadas em aquário de vidro transparente em local de luz do sol intensa durante todo o dia. Até a presente data foram realizadas as análises de doseamento após 3 meses de acondicionamento em estufa e também das amostras expostas ao sol. As análises de varredura por espectrofotometria na região do visível e ultravioleta foram obtidas em equipamento Thermo Scientific™ GENESYS™ 10S Uv/Vis conforme prescreve a Farmacopéia Brasileira. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os resultados atuais e posteriores ainda serão submetidos ao tratamento estatístico padrão (média, desvio padrão e coeficiente de variação).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 apresenta os resultados preliminares obtidos nas análises de doseamento das amostras iniciais e após 3 meses de exposição às condições experimentais. Foi observado que a dipirona durante os três primeiros meses sofreu uma pequena degradação corroborada pela diminuição nos teores do princípio ativo em todas as amostras.

Tabela 1: Teor por comprimido da dipirona sódica inicial e após 3 meses de exposição solar e ao aquecimento (média $\pm$ desvio padrão).

Amostras	Teor inicial da dipirona sódica	Teor da dipirona após exposição solar	Teor da dipirona após acondicionamento em estufa
Referência 1	518,5 $\pm$ 3,1 mg	509,0 $\pm$ 6,3 mg	492,7 $\pm$ 3,4 mg
Referência 2	496,2 $\pm$ 11,9 mg	466,9 $\pm$ 20,5 mg	480,0 $\pm$ 4,1 mg
Referência 3	538,7 $\pm$ 26,0 mg	502,3 $\pm$ 3,2 mg	489,2 $\pm$ 16,8 mg
Genérico 1	567,8 $\pm$ 22,2 mg	541,9 $\pm$ 10,4 mg	545,0 $\pm$ 20,5 mg
Genérico 2	543,2 $\pm$ 14,6 mg	514,0 $\pm$ 10,0 mg	535,3 $\pm$ 10,3 mg
Genérico 3	544,0 $\pm$ 8,5 mg	540,1 $\pm$ 6,0 mg	523,1 $\pm$ 32,0 mg

A maior dosagem do princípio ativo por comprimido foi apresentada pelo medicamento Genérico 1, com 567,8 mg de dipirona sódica por comprimido. Um destaque para a amostra Referência 2 que apresentou massa inicial média de 496,2 mg de dipirona/comprimido, abaixo dos 500 mg anunciados em sua embalagem e bula. No que se refere aos resultados após o tratamento de exposição à luz e calor, a maior variação do teor de dipirona sódica em relação ao doseamento inicial das amostras

ocorreu no medicamento Referência 3, com perda de 9,19%. As amostras Genéricas 1, 2 e 3 apresentaram, inicialmente e após os tratamentos descritos, teores acima dos 500 mg de dipirona sódica/comprimento anunciados em suas respectivas bulas.

A figura 1 apresenta o espectro de absorção molecular de uma das amostras iniciais, que permite observar que a região do espectro entre 200 e 400 nm é a que apresenta maior absorbância, incluindo os comprimentos de onda (λ) característicos da transição dos elétrons não ligantes para orbital molecular sigma antiligante, de 208 nm e transições dos elétrons de orbitais moleculares pi (π) ligantes para orbitais pi (π^*) antiligantes, de 220, 230 e 263 nm (HABEKOST, 2018). Essas análises vêm sendo realizadas para todas as amostras e condições e se encontra em fase de interpretação dos dados obtidos.

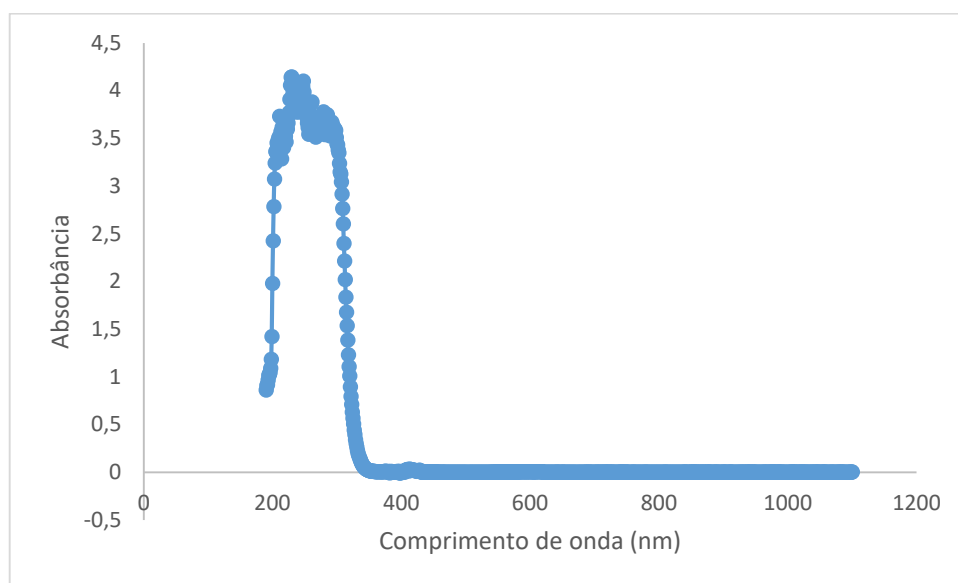


Figura 1: espectro de absorção molecular na região do UV/Vis de uma das amostras.

CONCLUSÕES

As análises realizadas até o presente momento permitiram verificar que houve influência da temperatura e da luz solar no teor de dipirona sódica nos diferentes medicamentos analisados, uma vez diminuíram os valores dos teores em miligramas do princípio ativo. O projeto ainda está em andamento, com a verificação da influência de um tempo maior de exposição à temperatura e luz, e da formação de compostos intermediários através dos espectros de varredura por espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV/Vis).

AGRADECIMENTOS

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (PIBIFSP), pelo apoio financeiro concedido.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, v.1, 5ª edição, 2010.

ESTRADA, L. A. P. **Degradación fotoquímica de contaminantes emergentes mediante procesos solares**. Evaluación analítica. 2008. 222 f. Tese (doutorado em Ciencias Químicas) – Universidad de Almería, Espanha, 2008.

GUIMARÃES, A. C. G.; COSTA, D. F. L.; ELER, J. C.; BAROSO, P. C. P.; SALIBA, W. A. Estudo da estabilidade química do princípio ativo da dipirona na forma líquida. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. v. 25, n.2, 2019.

HABEKOST, A. The Analgesic Metamizole (Dipyrone) and Its Related Products Antipyrine, 4-Aminoantipyrine and 4-Methylaminoantipyrine. Part 1: Mass Spectrometric and Electrochemical Detection. **World Journal of Chemical Education**, v. 6, n. 3, p. 134-144, 2018.

MIRCO, J.; ROCHA, M. S. Estudo de estabilidade de medicamentos. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**. n.7, julho-setembro, 2015.

WANCZINSKI, B. J.; SANCHES, D. S.; WOLF, T. G. Estabilidade de medicamentos. **Revista UNINGÁ**, n.12, 2007.