

**UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO**

**ANA LETICIA CARVALHO**

**ANÁLISE DA DEGRADAÇÃO FORÇADA DA DIPIRONA  
POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA  
EFICIÊNCIA**

BAURU  
2015

**ANA LETICIA CARVALHO**

**ANÁLISE DA DEGRADAÇÃO FORÇADA DA DIPIRONA  
POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA  
EFICIÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen.

BAURU  
2015

Carvalho, Ana Leticia

C3311a

Análise da degradação forçada da dipirona por cromatografia líquida de alta eficiência / Ana Leticia Carvalho. -- 2015.

49f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Dipirona. 2. Degradação. 3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. 4. Farmaco. I. Johansen, Herbert Duchatsch. II. Título.

**ANA LETICIA CARVALHO**

**ANÁLISE DA DEGRADAÇÃO FORÇADA DA DIPIRONA POR  
CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Dra. Ana Paula Cerino Coutinho  
Universidade do Sagrado Coração

---

Prof. Dr. Marcelo Telascrea  
Universidade do Sagrado Coração

Bauru 15 de junho de 2015.

Aos meus pais e irmão, que amo incondicionalmente e que são parte do que sou hoje. Ao meu amor, amigo e companheiro, que está sempre comigo.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores que participaram da minha base acadêmica, compartilhando seus conhecimentos e experiências, ao professor Prof. Dr. Herbert Duchatsch Johansen pela confiança e orientação e ao grupo de pesquisa em eletroquímica e corrosão da USC. Ao Laboratório Farmacêutico Santisa de Bauru, que foram fundamentais nas análises do trabalho. Aos familiares, colegas e amigos que estiveram sempre presente nesta etapa da minha vida.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na  
beleza de seus sonhos.”

(Eleanor Roosevelt).

## RESUMO

A dipirona possui sua ação terapêutica na dor e na febre e é o analgésico mais vendido no Brasil e também pode ser encontrado como constituinte de outros medicamentos. Em virtude de sua importância e do alto consumo, cabe ao controle de qualidade verificar as propriedades do fármaco, satisfazendo as normas de atividade, dose e eficácia. Para garantir a qualidade e integridade de estruturas de fármacos, são realizados os estudos da estabilidade e de sua degradação. As alterações de estabilidade do medicamento podem ser influenciadas pelo ambiente como a temperatura, luz e umidade. Através do estudo de estabilidade, é possível fazer uma análise da degradação do medicamento, descrevendo os resultados na detecção, identificação e determinação quantitativa dos produtos de degradação presentes do insumo farmacêutico ativo e no medicamento. Neste trabalho foram realizados testes de estresse com a dipirona injetável, pelas rotas de oxidação, degradação térmica, alteração de pH e por radiação UV para observar os efeitos da degradação. O acompanhamento da degradação da dipirona foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência. Dentre as análises de estresse realizadas, notou-se maior eficiência da oxidação com o peróxido de hidrogênio.

**Palavras-chave:** Dipirona. Degradação. Cromatografia líquida de alta eficiência. Fármaco.

## ABSTRACT

Dipyrone has its therapeutic effect on pain and fever and is the best-selling painkiller in Brazil. Its characteristic hidrossolubidade contributes to abuse of the drug, which can also be found as a constituent of other drugs. Because of its importance, it is the quality control check drug properties, meeting the standards of activity, dose and efficacy. To ensure the quality and integrity of drug structures, studies of stability and degradation are performed. The drug stability changes can be influenced by the environment such as temperature, light and humidity. Through the study of stability, it is possible to analyze the drug degradation, describing the results and analytical activities used in the detection, identification and quantitative determination of degradation products present the active pharmaceutical ingredient and medicine. In this work we were performed stress tests with injectable dipyrone, by oxidation routes, thermal degradation, and pH change by UV radiation to observe the effects of degradation. Among the stress analyzes, it was noted higher oxidation efficiency with hydrogen peroxide. The monitoring of the degradation of dipyrone was carried out by high-performance liquid chromatography.

**Keywords:** Dipyrone. Degradation. High performance liquid chromatography. Pharmaceutical drug.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural da dipirona. ....	11
Figura 2 - Propagação da energia radiante.....	21
Figura 3 - Espectros de absorção para compostos orgânicos típicos. ....	22
Figura 4 - Principais componentes de um espectrofluorímetro .....	24
Figura 5 - Processos da atomização .....	25
Figura 6 - Princípio da separação cromatográfica.....	26
Figura 7 - Separação cromatográfica de analgésicos .....	28
Figura 8 - Estruturas químicas dos compostos da Figura 7 .....	29
Figura 9 - Separação cromatográfica de convulsivantes.....	30
Figura 10 - Estrutura química dos compostos da Figura 9.....	31
Figura 11 - Gráfico da dipirona padrão.....	37
Figura 12 - Dipirona Injetável degradada por peróxido de hidrogênio 0,50%.....	38
Figura 13 - Dipirona Injetável degradada por peróxido de hidrogênio 0,75%.....	39
Figura 14 - Matéria Prima dipirona degradada por peróxido de hidrogênio 0,50% .....	39
Figura 15 - Matéria Prima dipirona degradada por peróxido de hidrogênio 0,75% .....	40
Figura 16 - Dipirona Injetável em degradação térmica úmida .....	41
Figura 17 - Dipirona injetável em degradação por radiação UV .....	41
Figura 18 - Dipirona injetável em degradação ácida .....	42
Figura 19 - Dipirona injetável em degradação básica .....	43

## SUMÁRIO

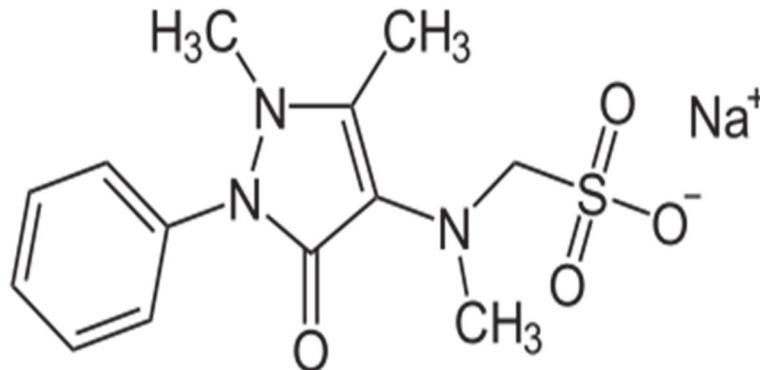
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	14
2.1	OBJETIVO GERAL .....	14
2.1	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	14
<b>3</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	15
3.1	DEGRADAÇÃO .....	15
3.1.1	<b>Perfil de Degradação</b> .....	15
3.1.2	<b>Degradação por Oxidação</b> .....	15
3.1.3	<b>Degradação Térmica Úmida</b> .....	17
3.1.4	<b>Degradação por Radiação Ultravioleta</b> .....	18
3.1.5	<b>Degradação por Alteração de pH</b> .....	19
3.2	Técnicas Analíticas Farmacêuticas .....	20
3.2.1	<b>Métodos Espectrométricos</b> .....	21
3.2.1.1	<i>Espectroscopia no UV-visível</i> .....	21
3.2.1.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho</i> .....	23
3.2.1.3	<i>Espectroscopia de Fluorescência</i> .....	23
3.2.1.4	<i>Absorção atômica</i> .....	24
3.2.2	<b>Técnicas de Separação Cromatográfica</b> .....	25
3.2.2.1	<i>Cromatografia Gasosa</i> .....	27
3.2.2.2	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência</i> .....	27
3.3	Análise da Dipirona .....	31
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
4.1	MATERIAIS .....	33
4.1.1	<b>Reagentes e solventes</b> .....	33
4.1.2	<b>Fármacos de referência</b> .....	33
4.1.3	<b>Equipamentos e acessórios</b> .....	33
4.2	MÉTODOS .....	34
4.2.1	<b>Dipirona padrão</b> .....	34
4.2.2	<b>Degradação por oxidação</b> .....	34
4.2.3	<b>Degradação Térmica Úmida</b> .....	35

4.2.4	Degradação por Radiação UV .....	35
4.2.5	Degradação por Alteração de pH.....	35
4.2.5.1	Adição de ácido .....	35
4.2.5.2	Adição de base.....	35
4.2.6	Cálculo da degradação .....	36
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	37
5.1	DIPIRONA PADRÃO .....	37
5.2	DEGRADAÇÃO POR OXIDAÇÃO .....	38
5.2.1	Peróxido de Hidrogênio 0,50% - Injetável .....	38
5.2.2	Peróxido de hidrogênio 0,75%, injetável .....	38
5.2.3	Peróxido de Hidrogênio 0,50%, matéria-prima .....	39
5.2.4	Peróxido de Hidrogênio 0,75% - Matéria Prima .....	40
5.3	DEGRADAÇÃO TÉRMICA ÚMIDA .....	40
5.4	DEGRADAÇÃO POR RADIAÇÃO UV.....	41
5.5	DEGRADAÇÃO POR ALTERAÇÃO DE PH.....	42
5.5.1	Degradação Ácida .....	42
5.5.2	Degradação básica.....	42
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	45
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO

A dipirona sódica, nome genérico do ácido [(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanossulfônico e também conhecida como metamizol, é um fármaco pertencente à família das pirazolonas; substâncias mais antiga obtidas por síntese farmacêutica. A dipirona tem sua ação terapêutica na dor e na febre, apresentando o grupo fenila (-Ph) e um grupamento ácido sulfônico, responsável por sua alta solubilidade em meio aquoso e sua facilidade de absorção. A Figura 1 apresenta a fórmula estrutural da Dipirona.

Figura 1 - Fórmula estrutural da dipirona.



Fonte: (1)

Pode ser utilizado em grandes doses, devido à sua característica de hidrossolubidade; fato que, provavelmente, contribui para o abuso deste fármaco. A dipirona sódica pode ser encontrada em forma sólida comprimida, líquida oral e injetável e supositórios. A dipirona é o analgésico mais vendido no Brasil sob diversos nomes comerciais, e também como constituinte de associações medicamentosas. (1,2)

Os medicamentos injetáveis são caracterizados por serem de grande utilidade quando há necessidade da rápida ação do fármaco, em caso de emergências ou quando o paciente está inconsciente, e por serem preparações estéreis e livres de substâncias orgânicas originadas de micro-organismos, conhecidas como pirogênio; responsável por muitas reações febris em pacientes após injeção intravenosa. O primeiro medicamento injetável a ser oficialmente reconhecido foi uma solução

hipodérmica de morfina, a qual apareceu pela primeira vez em 1874 no adendo da *British Pharmacopeia*, de 1867. (3)

Para a análise do fármaco, cabe ao controle de qualidade verificar as propriedades de cada lote do medicamento, satisfazendo as normas de atividade, doseamento, eficácia e inocuidade. Ensaio de potência ou doseamento são aqueles que possuem o intuito de quantificar o teor de substância ativa em medicamentos (4). Tratando-se de métodos oficiais, existem diferenças quanto às formas de análise, as quais são formuladas de acordo com cada país. Na Farmacopeia Brasileira (5) foram editadas monografias de dipirona na forma oral, injetável e comprimida. Para o medicamento em sua forma injetável utiliza-se um método analítico clássico não instrumental, a volumetria de oxido-redução. Entretanto, as multinacionais farmacêuticas e países desenvolvidos adotam os métodos cromatográficos como oficiais de potência, destacando-se a Farmacopeia Americana.

Com o intuito de garantir a qualidade e integridade de estruturas química, física, microbiológica e terapêutica do fármaco, são realizados os estudos da estabilidade que é definida através do tempo em que o medicamento (ou matéria prima) se mantém dentro do limite especificado. (6)

As alterações de estabilidade do medicamento podem ser influenciadas pelo ambiente como temperatura, luz, umidade e gases que compõe o ar. Através do estudo de estabilidade, é possível fazer uma análise da degradação do medicamento, descrevendo os resultados e as atividades analíticas utilizadas na detecção, identificação e determinação quantitativa dos produtos de degradação presentes do insumo farmacêutico ativo e no medicamento. (6)

Contudo, há poucas monografias existentes em farmacopeias que incluam metodologias para a análise de produtos de degradação, e poucos fabricantes conhecem e desenvolvem metodologias validadas para a detecção e quantificação desses produtos. Para o desenvolvimento e validação de metodologias indicativas de estabilidade, preconiza-se a realização de testes de estresse. A natureza do teste de estresse depende de suas características intrínsecas e físico-químicas, como por exemplo, a constante de acidez ( $pK_a$ ), solubilidade ( $S$ ), absorvidade ( $\epsilon$ ) e comprimento

de onda máxima do medicamento ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) e deve levar em conta o estudo de suas propriedades e seus excipientes. (7)

Segundo o Guia para obtenção de degradação, identificação e qualificação de produtos de degradação, proposto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (8), a técnica recomendada para o desenvolvimento e métodos de produtos de degradação é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), também conhecida como *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Os estudos de degradação forçada também podem auxiliar na escolha adequada do material de embalagem e de excipientes mais compatíveis com o fármaco. (9)

## 2 OBJETIVOS

Apresenta-se nas seções abaixo o objetivo geral e os objetivos específicos da pesquisa.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os estudos de degradação da dipirona, através da análise de qualidade por cromatografia líquida de alta eficiência.

### 2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

- a) reconhecer o perfil de degradação qualitativo da dipirona;
- b) identificar as condições que a dipirona é especificamente sensível por meio de testes de estresse: adição de peróxido de hidrogênio, temperatura, umidade, luz ultravioleta (UV), adição de ácido ou base;
- c) demonstrar a eficácia da cromatografia líquida de alta eficiência na degradação da dipirona.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 DEGRADAÇÃO**

#### **3.1.1 Perfil de Degradação**

O perfil de degradação é um estudo feito para conservar as características do medicamento, dependendo de fatores ambientais, como umidade, luz, temperatura e pH. (6,8,9)

O estudo de degradação é fundamental para diversos campos industriais, colaborando desde a melhor seleção do material de embalagem, passando pela seleção dos excipientes ao tratamento dos resíduos gerados. Em um estudo de estabilidade é necessário considerar o efeito da embalagem sobre o produto em questão, pois os materiais de acondicionamento e embalagem conservam as propriedades dos fármacos. Portanto, a escolha do material de embalagem deve assegurar a conservação do medicamento e de seu princípio ativo. (6-10)

Após a ingestão do fármaco, parte significativa do mesmo é eliminada pelo corpo humano e soltas no ambiente, não sendo totalmente removidas. Estes resíduos possuem certo potencial de desenvolvimento de bactérias resistentes no meio ambiente. Ainda não é bem definida na literatura qual a melhor forma de realizar um estudo de degradação forçada aplicando o teste de estresse, havendo muita divergência nas indústrias farmacêuticas. O teste de estresse é classificado como um teste de estabilidade dos medicamentos em condições extremas e a natureza de suas características dependem do estudo das propriedades do fármaco e dos excipientes usados em sua formulação. (8-16)

#### **3.1.2 Degradação por Oxidação**

Define-se por oxidação a transferência de um ou mais elétrons de um doador (reduzidor) para um receptor de elétrons (oxidante). Essa transferência de elétrons resulta em uma transformação química, em que ambos, em alguns casos, produzem espécies

químicas, também conhecidas como radicais, com um número par de elétrons de valência, e podem ser representada genericamente pela Equação 1. (17,15)



A capacidade de um agente oxidante para iniciar uma reação química, é classificada pelo seu potencial de oxidação. Os oxidantes mais fortes são compostos de flúor, radicais hidroxilas ( $\bullet OH$ ), ozônio ( $O_3$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), com potenciais de oxidação de: +3,03 V; +2,80 V; +2,07 V e +1,78 V, respectivamente, como mostra a Tabela 1. (17-19)

Tabela 1 - Potencial redox de algumas espécies oxidantes

<b>Espécie</b>	<b>Fórmula Química</b>	<b>E<sup>0</sup> (V, 25 °C)</b>
Flúor	F <sub>2</sub>	+3,03
Radical Hidroxila	OH <sup>•</sup>	+2,80
Ozônio	O <sub>3</sub>	+2,07
Peróxido de Hidrogênio	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	+1,78
Dióxido de Cloro	ClO <sub>2</sub>	+1,52
Ácido Hipocloroso	HClO	+1,49
Cloro	Cl <sub>2</sub>	+1,36

Fonte: (19)

Os Processos Oxidativos Avançados, conhecidos por POA, têm sido extremamente estudados devido ao seu potencial, como alternativas ou complementos ao processo convencionais de tratamento de efluentes de diversas áreas. Podem converter muitas substâncias persistentes e dificilmente elimináveis, como por exemplo, hidrocarboneto clorado, carvão ativo pulverizado, policloreto de bifenila, defensivos agrícolas e formadores de complexos, em substâncias ecologicamente inofensivas, biologicamente degradáveis e muitas vezes à total mineralização, ou seja,

apresentando como produtos finais do tratamento o  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e íons inorgânicos. (15,16,20)

Em resumo, os POAs são capazes de desenvolver a oxidação de uma grande variedade de compostos orgânicos, também são úteis para a destruição de contaminantes refratários, que resistem a outros métodos de tratamento. Porém, podem ser citados algumas desvantagens, como por exemplo o fato de nem todo processo estar em escalas apropriadas e em raros casos que há a formação de subproduto tóxico. (20,21)

Dentre os diversos meios de degradação por oxidação ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), este trabalho apresentará degradação por peróxido de hidrogênio; um dos oxidantes mais multifuncionais que existe.

Apesar do seu poder de reação, quando decomposto, resulta em oxigênio molecular e água. O  $\text{H}_2\text{O}_2$  tem sua importância em áreas alimentícias, medicamentos e monitoramento de processos, e pode ser determinado por cromatografia, espectrofotometria, fluorimetria, volumetria e por quimiluminescência. (21,22)

### **3.1.3 Degradação térmica úmida**

Atualmente diversos trabalhos em análise térmica vêm sendo publicados em todas as áreas de conhecimento na química básica aplicada. Essas publicações demonstram que os dados obtidos são cada vez mais importantes para garantir a qualidade final de um produto farmacêutico, seja quanto a sua eficácia ou quanto a sua estabilidade. Porém, a importância da análise térmica abrange não apenas a indústria farmacêutica alcança também, por exemplo, a indústria alimentícia e outros setores, permitindo avaliar a estabilidade de vários produtos, visando encontrar melhores condições de armazenamento e manter a qualidade do produto formado. (6,23-25)

A aplicação dessa metodologia foi favorecida pela versatilidade de equipamentos e por ampliar uma ampla faixa de aplicação para medidas de propriedades físicas, como por exemplo, o estudo de reações químicas e estabilidade térmica. Na área farmacêutica, essas análises vêm sendo utilizadas como uma ótima ferramenta para

avaliar uma possível interação entre os componentes ativos e os seus excipientes em um estudo de compatibilidade. (6)

### 3.1.4 Degradação por radiação ultravioleta

A radiação ultravioleta (UV) pertence ao espectro eletromagnético e se encontra entre os raios-X e a luz visível, na faixa de  $40 < \lambda < 400$  nm de comprimento de onda. A reação de fotólise é iniciada após absorção de radiação eletromagnética e nos fármacos, a maioria dos princípios ativos empregados na preparação de medicamentos apresenta máximos de absorção na região do ultravioleta do espectro eletromagnético. Sua divisão pode ser exemplificada na Tabela 2. (6,9,26)

Tabela 2 - Comprimento de onda da radiação UV

Luz UV	Comprimento de onda / nm
UV vácuo	$40 < \lambda < 200$
UV C	$200 < \lambda < 280$
UV B	$280 < \lambda < 315$
UV A	$315 < \lambda < 400$

Fonte: (26)

Na rotina de testes de fotoestabilidade, medicamentos são iluminados com o extremo cuidado em condições controladas a fim de se determinar se eles são fotossensíveis e quantificar a extensão da fotodegradação de medicamentos que mostram certa sensibilidade à luz. (27)

Fármacos sensíveis podem ser afetados pela luz natural solar, principalmente pela radiação ultravioleta, ou por fontes de luz artificial fluorescente. A radiação ultravioleta é muito energética e pode propiciar a clivagem de muitas ligações químicas, ocorrendo a degradação da molécula. Sendo assim, é necessário conhecer a

fotoestabilidade do medicamento utilizado e produtos formados devido à fotólise, avaliando sua toxicidade. (6,28,29)

A primeira lei da fotoquímica, desenvolvida por Grotthus em 1817, propõe que apenas radiações que são absorvidas por moléculas podem ser efetivas na promoção de mudanças fotoquímicas nesta molécula. Muito embora, medicamentos que absorvem radiação eletromagnética nem sempre sofrem fotodegradação. Essa teoria pode ser explicada pela Equação 2 (30):



Em que F é o fármaco, hv a radiação eletromagnética e F\* é o fármaco em um estado eletronicamente excitado. (30)

Segundo o guia de estabilidade da ANVISA (8), o estudo de degradação forçada fotolítico tem como objetivo mostrar que a exposição à luz não resulta alterações significativas no produto.

### 3.1.5 Degradação por alteração de pH

O conhecimento do pH é essencial em qualquer ensaio de qualidade de um medicamento; erros em sua formulação podem favorecer a decomposição do princípio ativo e prejudicar sua atividade terapêutica. (31)

Na indústria farmacêutica, a alteração do pH pode diminuir a estabilidade do medicamento na ordem de um fator 10 ou ainda mais, pois um pH indevido pode acarretar danos significativos no teor e em sua atividade terapêutica, pois os íons hidrônio ( $H_3O^+$ ) e hidroxila ( $OH^-$ ) podem acelerar o processo de degradação do fármaco. (27,31)

Para estudos de degradação forçada ácida, segundo o guia de degradação da ANVISA, utiliza-se o ácido clorídrico (HCl), e para degradação básica, é feita a utilização de hidróxido de sódio (NaOH). As condições de estresse iniciais são realizadas partindo do suposto de que o fármaco seja instável, portanto, sujeito a receber condições mais amenas. (6-9,27)

### 3.2 Técnicas analíticas farmacêuticas

A química analítica é a parte da química que estuda os fundamentos e métodos teóricos das análises que são úteis em todos os campos da ciência e tem o objetivo de determinar a composição química das espécies (elementos e/ou compostos) presentes em uma amostra. (4)

Os métodos analíticos são divididos em métodos clássicos e instrumentais. Métodos clássicos se baseiam em reações químicas, fatores como detecção no ponto de viragem ou formação de precipitado devem ser bem definidos nos métodos clássicos. Métodos instrumentais são baseados no uso de determinados instrumentos apropriados e modernos, destacam-se pela maior sensibilidade. (4,32)

Na indústria farmacêutica, dentre os métodos clássicos, destacam-se as técnicas volumétricas e podem ser exemplificadas na Tabela 3. (4)

Tabela 3 - Técnicas volumétricas e aplicações

<b>Método</b>	<b>Aplicação</b>
Volumetria de neutralização ácido-base	Doseamento de ácido acetilsalisílico
Volumetria em meio não-aquoso	Doseamento de probenicida
Volumetria de oxirredução	Doseamento do ácido ascorbico
Volumetria de precipitação	Doseamento da aminofilina

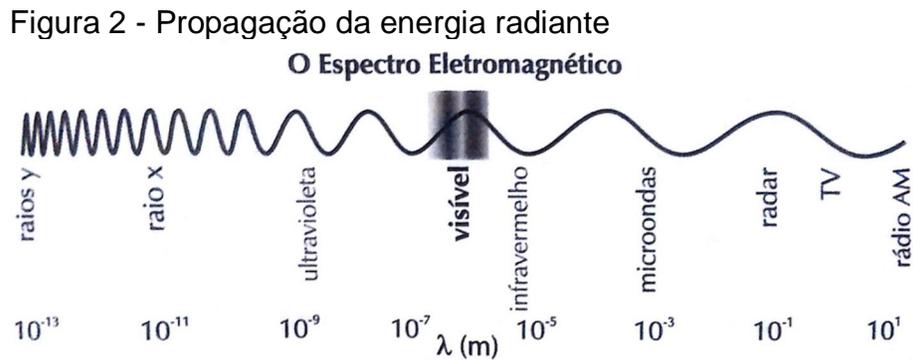
Fonte: (4)

Contudo, técnicas instrumentais altamente eficientes passaram a substituir métodos clássicos e manuais. Entre os principais métodos instrumentais na área farmacêutica, destacam-se a espectroscopia de absorção UV-visível e infravermelho, espectroscopia de fluorescência (fluorimetria), absorção atômica e técnicas cromatográficas. (4,32)

### 3.2.1 Métodos Espectrométricos

Métodos espectrométricos englobam um grande número de métodos analíticos baseados na espectroscopia atômica e molecular.

Espectroscopia é a ciência que trata das interações dos diversos tipos de radiação com a matéria. A energia eletromagnética pode ser calculada em função de seu comprimento de onda ( $\lambda$ ), velocidade, frequência, potência ou intensidade. Entre essas grandezas, a mais utilizada são a frequência e comprimento de onda. A Figura 2 mostra que quanto menor o comprimento de onda, maior a frequência e intensidade da radiação. (4,32)



Fonte: (4)

#### 3.2.1.1 Espectroscopia no UV-visível

Entre as técnicas espectroscópicas, destaca-se a espectroscopia no UV-visível, que talvez seja uma das técnicas mais utilizadas, não apenas em todas as indústrias farmacêuticas, mas também em laboratórios químicos e clínicos. Esta espectrometria se baseia na medida de transmitância ou absorvância de soluções contidas em células transparentes. Esta solução, quando iluminada por uma luz branca, apresenta uma cor respectiva dos vários comprimentos de onda, mostrados na Tabela 4. (4,32)

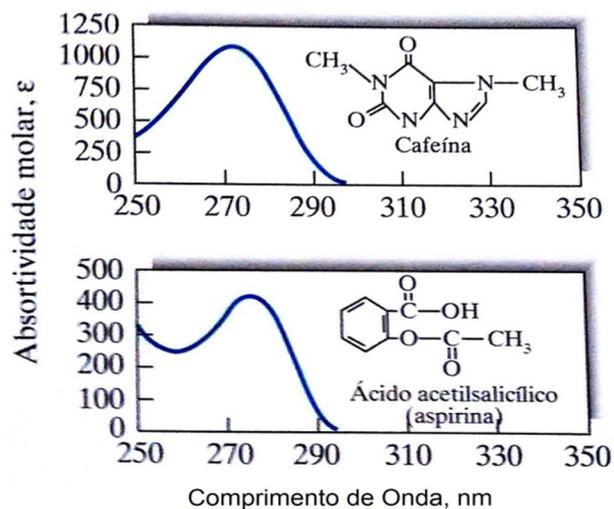
Tabela 4 - Luz visível e cores complementares

Comprimento de onda / nm	Cor absorvida	Cor complementar
$380 < \lambda < 430$	Violeta	Amarelo-verde
$430 < \lambda < 475$	Azul	Amarelo
$475 < \lambda < 495$	Azul-verde	Laranja
$495 < \lambda < 505$	Verde-azul	Vermelho
$505 < \lambda < 555$	Verde	Púrpura
$555 < \lambda < 575$	Amarelo-Verde	Violeta
$575 < \lambda < 600$	Amarelo	Azul
$600 < \lambda < 620$	Laranja	Azul-verde
$620 < \lambda < 700$	Vermelho	Verde-azul

Fonte: (4)

Todos os compostos orgânicos são capazes de absorver radiação eletromagnética, pois todos contêm elétrons de valência que podem ser excitados em níveis altos de energia. Espectros de absorção são mostrados na Figura 3.

Figura 3 - Espectros de absorção para compostos orgânicos típicos.



Fonte: (32)

Cada composto possui seu próprio comprimento de onda e sua própria absorção, como mostrado na Figura 3, os comprimentos de onda da cafeína e da aspirina.

### 3.2.1.2 Espectroscopia no infravermelho

A espectroscopia no infravermelho assume a região do espectro eletromagnético de comprimento de onda variando de  $0,75 \mu\text{m} < \lambda < 1.000 \mu\text{m}$  ( $670$  a  $4000 \text{ cm}^{-1}$ ). As transições vibracionais são associadas a mudanças na rotação dos átomos sobre ligações químicas, que podem ser formadas por diferentes combinações de átomos. Portanto, cada pico em um espectro no infravermelho corresponde a um grupo funcional único. Na Tabel 5 são apresentadas algumas faixas de absorção. (4,32)

Tabela 5 - Faixa de absorção de alguns grupos funcionais

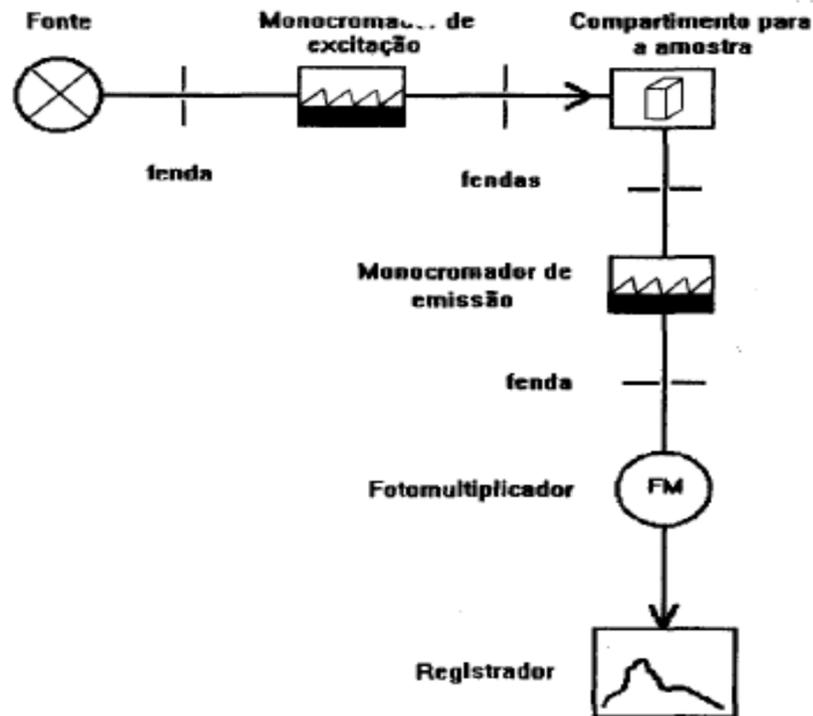
Grupo Funcional	Faixa de Absorção ( $\text{cm}^{-1}$ )
N-H	3500 - 3300
O-H	3650 - 2700
C-H	3200 - 2800
$\text{C}\equiv\text{C}$	2300 - 2100
$\text{C}\equiv\text{N}$	2300 - 2200
$\text{C}=\text{C}$	1600 - 1500
$\text{C}=\text{O}$	1760 - 1690

Fonte: (4)

### 3.2.1.3 Espectroscopia de fluorescência

Esta é uma técnica muito versátil e multielementar, que ocorre em sistemas químicos gasoso, líquidos e sólidos que podem ser simples ou complexos. A fluorescência é emitida quando a molécula retorna do primeiro estado excitado para o estado fundamental. Os espectrofluorímetros requerem fonte luminosa de alta energia (lâmpada de xenônio) e seus principais componentes podem ser mostrados na Figura 4. (4,32,33)

Figura 4 - Principais componentes de um espectrofluorímetro



Fonte: (34)

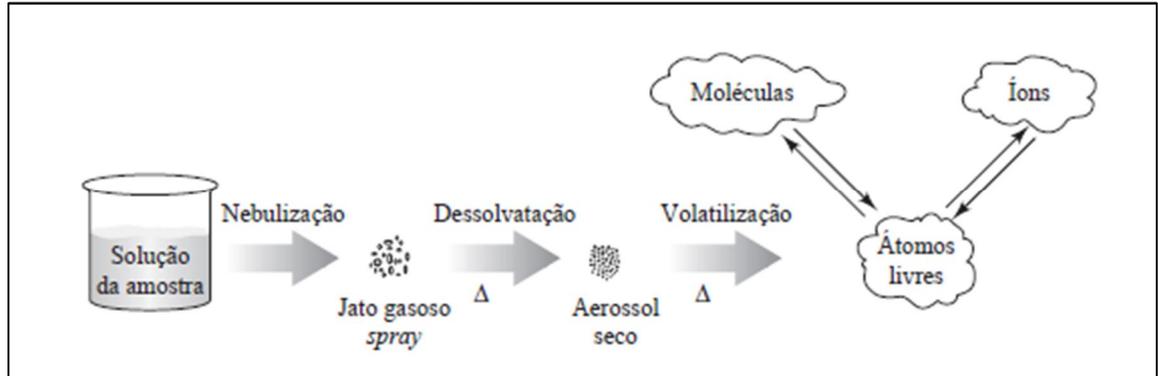
Em um breve comparativo entre a espectroscopia de fluorescência e a absorção no UV-visível, pode se dizer que a fluorescência possui uma sensibilidade elevada, cerca de 100 vezes maior e possui mais seletividade. (4)

#### 3.2.1.4 Absorção atômica

É o método de análise aplicado a determinações qualitativas e quantitativas de aproximadamente 70 elementos diferentes em amostras biológicas, farmacêuticas, metalúrgicas e atmosféricas. É uma técnica bem estabelecida e altamente seletiva, pois suas linhas de absorção são muito estreitas (0,002 a 0,005 nm) e podem ser desenvolvidas em laboratórios com análises em larga escala e baseia-se no suposto que estabelece que átomos livres em estado estável possam absorver luz a certo comprimento de onda. (4,32,35)

Para esta análise, é necessária a atomização da amostra através de um combustível e um oxidante; os processos de atomização são mostrados na Figura 5.

Figura 5 - Processos da atomização



Fonte: (36)

A escolha do combustível está relacionada aos compostos intermediários considerando os mecanismos de dissociação na formação de átomos neutros. A Tabela 6 mostra os combustíveis e oxidantes que podem ser usados na absorção atômica. (4,32)

Tabela 6 - Propriedade das chamas

Combustível	Oxidante	Temperatura / °C	Velocidade máxima de queima / cm s <sup>-1</sup>
Gás natural	Ar	1700 - 1900	39 - 43
Gás natural	Oxigênio	2700 - 2800	370 - 390
Hidrogênio	Ar	2000 - 2100	300 - 440
Hidrogênio	Oxigênio	2550 - 2700	900 - 1400
Acetileno	Ar	2100 - 2400	158 - 266
Acetileno	Oxigênio	3050 - 3150	1100 - 2480
Acetileno	Óxido nitroso	2600 - 2800	285

Fonte: (32)

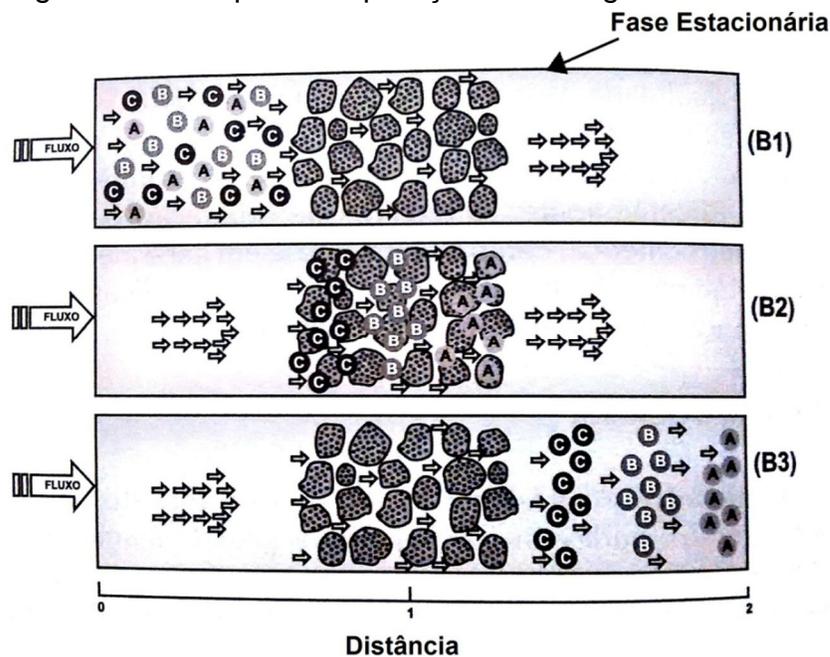
### 3.2.2 Técnicas de Separação Cromatográfica

A cromatografia é um método de separação muito eficiente e pode ser aplicada em diversos ramos da ciência, sendo que sua aplicação cresceu nos últimos cinquenta

anos, devido ao fato do desenvolvimento de vários tipos de técnicas cromatográficas e também à necessidade dos cientistas por métodos mais avançados de análise para misturas mais complexas. (32)

A separação é realizada através da distribuição destes componentes entre duas fases, uma móvel e outra estacionária, ambas em contato direto com o analito. As duas fases são escolhidas de modo que os componentes da amostra se espalhem entre fase móvel e estacionária em graus diferenciados, como mostra a Figura 6. (4,32,37,38)

Figura 6 - Princípio da separação cromatográfica



Fonte: (4)

A Figura 6 mostra a atuação das fases móvel e estacionária. No quadro B1 podemos observar a amostra sendo injetada e movida pela fase móvel, enquanto no quadro B2, o analito passa pela fase estacionária. Nota-se no quadro B3 que as moléculas são separadas e o composto A foi eluído primeiro, devido maior afinidade com a fase móvel, enquanto o composto C foi o último a ser eluído, mostrando ter mais afinidade com a fase estacionária.

### 3.2.2.1 Cromatografia Gasosa

Este método foi desenvolvido para compostos voláteis ou que possa ser volatilizado sem degradação sob aquecimento. São divididas em dois tipos: cromatografia gás-líquido e cromatografia gás-sólido; enquanto a gás-líquido utiliza como fase estacionária um líquido, a gás-sólido utiliza um sólido como fase estacionária. Para a primeira, a técnica se baseia em um mecanismo de partição das substâncias entre a fase líquida e a fase gasosa; a segunda baseia-se em um mecanismo de adsorção das substâncias no sólido. (32,37,38)

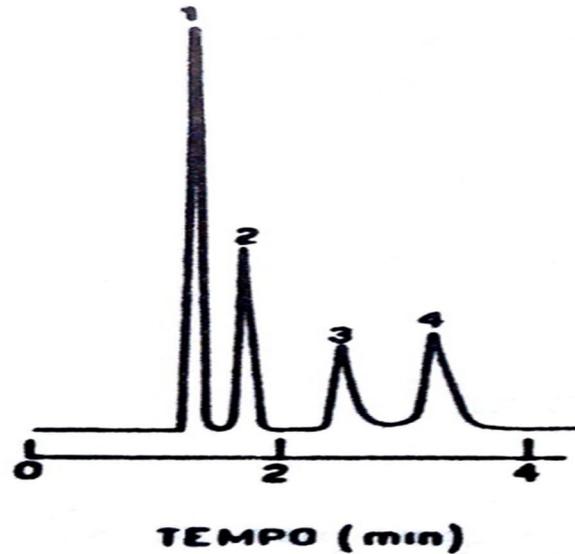
### 3.2.2.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os métodos cromatográficos são os mais requisitados pelas indústrias farmacêuticas no doseamento de fármacos, sendo o mais presente a cromatografia líquida de alta eficiência. Diante de suas vantagens, destacam-se as simplicidades da preparação das amostras e o tempo de análise. (32,37,38)

Conhecido por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) e HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), a técnica veio inicialmente como uma análise de separação, porém, com seus diversos recursos passou a ocupar um lugar de enorme destaque como técnica analítica qualitativa e quantitativa. (37)

Esta técnica utiliza recursos muito sofisticados que podem ser totalmente automatizados. Utiliza pequenas colunas, materiais especializados e uma fase móvel que é eluída sob altas pressões. Em suas análises, o que se obtém são gráficos com picos apresentando a passagem do analito pelo detector em determinado tempo de análise, conforme mostrado na Figura 7. (32,37,38)

Figura 7 - Separação cromatográfica de analgésicos



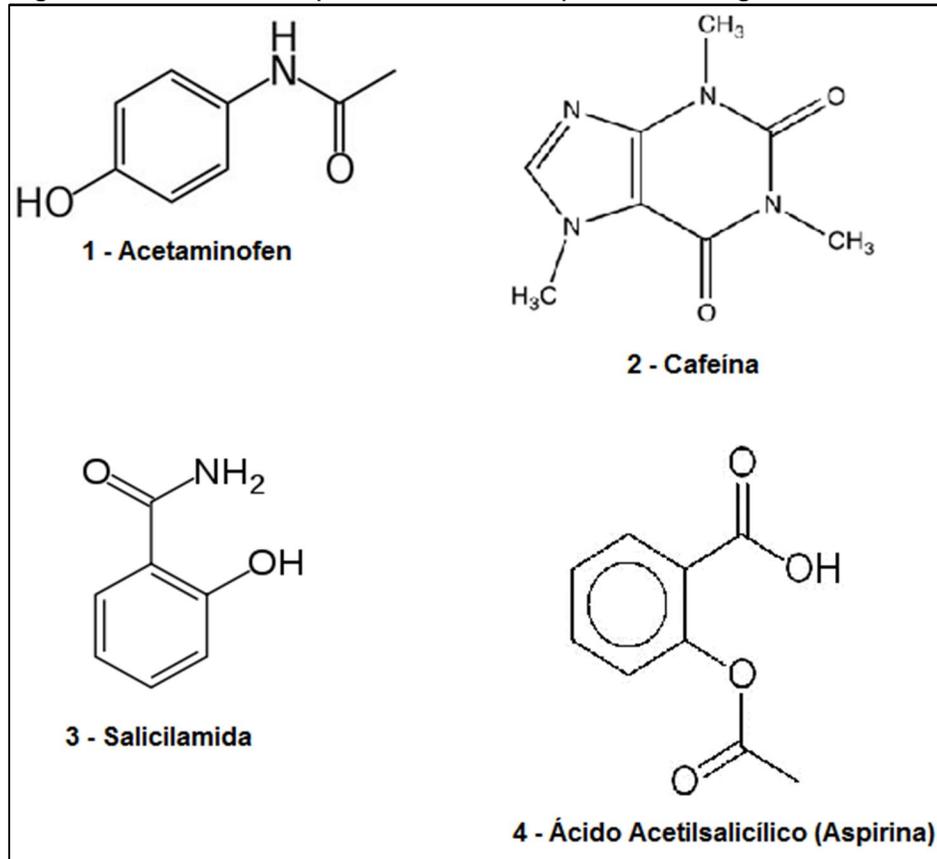
Fonte: (37)

Nota: Amostra 1: acetaminofen; 2: cafeína; 3: salicilamida; 4: aspirina.

Utilizou-se uma coluna  $\mu$ -Bondapack CN e para a fase móvel, foi utilizado ácido acético 1% em água:metanol (80:20) e sua detecção no UV foi 254 nm.

Na Figura 7, pode se observar que a acetaminofen (tylenol) obteve um tempo de retenção menor em relação aos demais compostos, mostrando maior afinidade com a fase móvel, enquanto a aspirina, com maior tempo de retenção comparado aos outros compostos, apresenta maior afinidade com a fase estacionária. A Figura 8 apresenta as fórmulas estruturais dos compostos da Figura 7.

Figura 8 - Estruturas químicas dos compostos da Figura 7

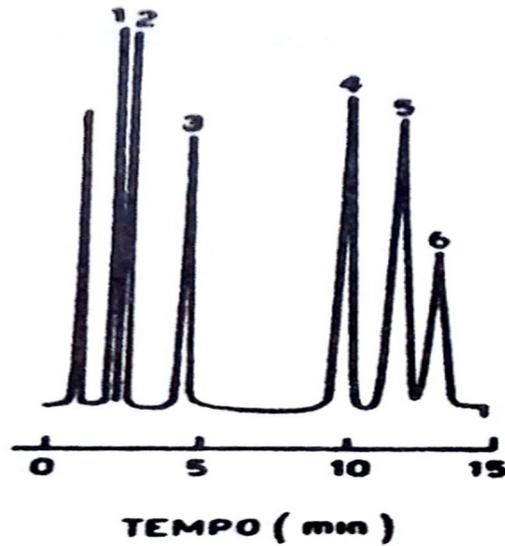


Fonte: (37)

Através da estrutura química dos analgésicos, é possível notar a maior polaridade da aspirina, comparada com as demais estruturas. A acetaminofen (tylenol) apresenta menor polaridade.

A Figura 9 representa a separação cromatográfica de anticonvulsivantes.

Figura 9 - Separação cromatográfica de anticonvulsivantes.



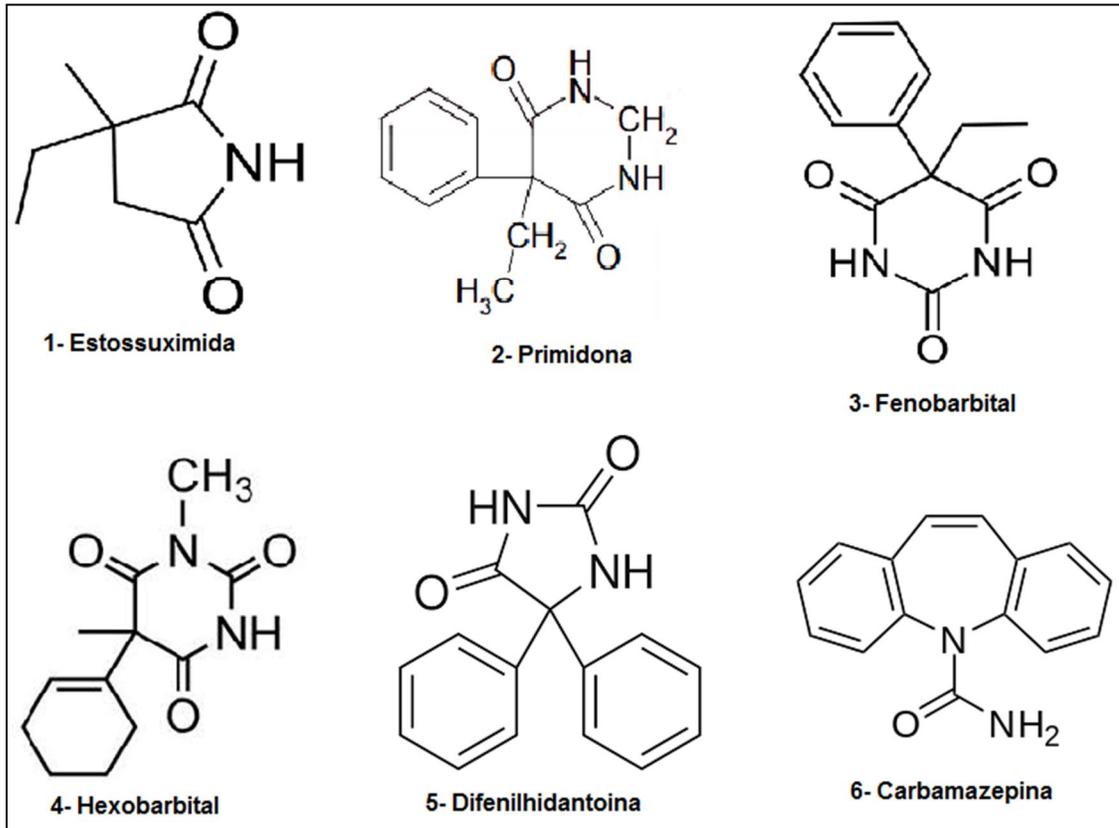
Fonte: (37)

Nota: Amostra 1: etossuximida; 2: primidona; 3: fenobarbital; 4: hexobarbital; 5: difenilhidantoina; 6: carbamazepina.

Foi utilizada uma coluna  $\mu$ -Bondapack C-18 e para a fase móvel utilizou-se acetonitrila:tampão fosfato (21:79).

A Figura 9 indica menor tempo de eluição para os compostos de etossuximida e primidona, enquanto os compostos difenilhidantoina e carbamazepina apresentam maior tempo de eluição.

Figura 10 - Estrutura química dos compostos da Figura 9

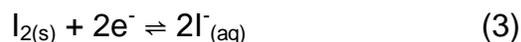


Fonte: (37)

### 3.3 Análise da Dipirona

Tratando-se de analisar a potência do fármaco, podem existir diferentes métodos válidos oficiais ou não. Em relação aos métodos oficiais, existem diferenças quanto às metodologias, que possuem relação com a realidade de cada país. Multinacionais farmacêuticas adotam métodos cromatográficos como oficiais de doseamento. (4)

Segundo a Farmacopeia Brasileira, para o doseamento da dipirona está proposto um método clássico volumétrico de oxirredução por titulação com iodo. O iodo ( $I_2$ ) uma espécie oxidante moderada, capaz de oxidar quantitativamente apenas substâncias fortemente redutora e sua semirreação pode ser representada pela equação 3. (4,5)



As titulações que utilizam iodo como titulante podem apresentar certas dificuldades como perda de iodo por volatilização, necessidade de padronização de substâncias e realização da análise o mais rapidamente possível. Por razões como essa e para melhor visualização da degradação do fármaco, o guia de obtenção de degradação da ANVISA recomenda a análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). (4,8)

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os materiais, reagentes, solventes e fármacos, assim como todas as análises foram, gentilmente, fornecidos pelo laboratório farmacêutico Santisa, da cidade de Bauru, Estado de São Paulo.

### 4.1 MATERIAIS

#### 4.1.1 Reagentes e solventes

- a) Acetonitrila (JT Baker);
- b) Ácido Clorídrico (Nuclear);
- c) Fosfato de sódio monobásico anidro (Nuclear);
- d) Hidróxido de Sódio (Synth);
- e) Metanol (JT Baker);
- f) Peróxido de Hidrogênio (Synth);
- g) Trietilamina (Nuclear).

#### 4.1.2 Fármacos de referência

- a) Dipirona Sódica Matéria Prima;
- b) Dipirona Sódica Injetável 1 g/ 2 mL.

#### 4.1.3 Equipamentos e acessórios

As análises foram realizadas em um aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência, o CLAE, modelo *1260 infinity binary LC system* da Agilent Technologies, utilizando uma coluna C-8 (*Phenomenex*).

Para a análise de degradação por radiação UV, foi utilizada uma lâmpada de 366 nm, e para a térmica úmida, foi utilizada a estufa Fanem 60 °C.

## 4.2 MÉTODOS

- a) Fase Móvel: Fosfato de sódio monobásico anidro 6,9 g/L : Metanol : Trietilamina (58,0 : 42,0 : 0,1) e pH ajustado para 7,8 com hidróxido de sódio 5 mol L<sup>-1</sup>. A fase móvel foi filtrada em membrana Millipore® de 0,5 µm;
- b) Vazão: 1,0 mL/min;
- c) Detecção no UV: 254 nm;
- d) Volume de injeção: 20 µL.

### 4.2.1 Dipirona padrão

Para diluir o padrão, retirou-se uma alíquota de 0,1 mL da dipirona diluída em 500 mg para cada 1 mL e foi diluída em 10 mL com água purificada. Foi feita uma nova diluição de 0,1 mL da primeira diluição, completada para 10 mL com água purificada e analisou-se a amostra.

### 4.2.2 Degradação por oxidação

Os testes de estresse por oxidação foram feitos com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em concentrações de 0,75% e 0,5% com o injetável e com a matéria-prima. Para o injetável, adicionou-se 0,1 mL da amostra injetável de concentração 1 g/L de dipirona em 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e deixado em repouso durante 4 h em um balão de 10 mL. Após o tempo determinado, completou-se o balão com água purificada e retirou-se uma alíquota de 0,1 mL da solução e foi adicionado 0,9 mL de água. Analisou-se a amostra e foi feita a leitura. Para a análise da matéria prima, pesou-se 10 mg e adicionou-se 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e foi feito o mesmo procedimento da dipirona injetável.

### 4.2.3 Degradação térmica úmida

Para a análise de degradação térmica úmida, foi deixada uma ampola 2 mL em uma estufa em temperatura entre 28 °C a 32 °C durante 24 h. Retirou-se uma alíquota de 0,1 mL e transferiu-se para um balão volumétrico de 10 mL e foi completado o volume com água. Em seguida, foram removidos 0,1 mL da solução e adicionou-se 0,9 mL de água e analisou-se a amostra.

### 4.2.4 Degradação por radiação UV

Foi colocada uma ampola em uma câmara escura com uma luz UV de 366 nm durante 24 h e em seguida foi retirado 0,1 mL da dipirona degradada e transferiu-se para um balão volumétrico de 10 mL com água purificada. Retirou-se 0,1 mL da solução e adicionou-se 0,9 mL do diluente, injetando a amostra para leitura.

### 4.2.5 Degradação por alteração de pH

#### 4.2.5.1 Adição de ácido

Foram adicionados 1 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol L<sup>-1</sup> em uma amostra de 0,1 mL do injetável em um balão volumétrico de 10 mL. A solução ficou em repouso durante 24 h e então, foi completado o volume com água. Em seguida, foi retirada uma alíquota de 0,1 mL e diluída com 0,9 mL de água. Realizou-se, em seguida, a leitura da amostra.

#### 4.2.5.2 Adição de base

Adicionou-se 1 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol L<sup>-1</sup> em uma amostra de 0,1 mL do injetável em um balão volumétrico de 10 mL. A solução ficou em repouso durante 24 h e então, foi completado o volume com água. Em seguida, foi retirada uma alíquota de 0,1 mL e diluída com 0,9 mL de água. Realizou-se, em seguida, a leitura da amostra.

#### 4.2.6 Cálculo da degradação

Utilizando a concentração do padrão, foi realizado o cálculo para quantificar a degradação da dipirona em cada teste, como mostra a Equação (4)

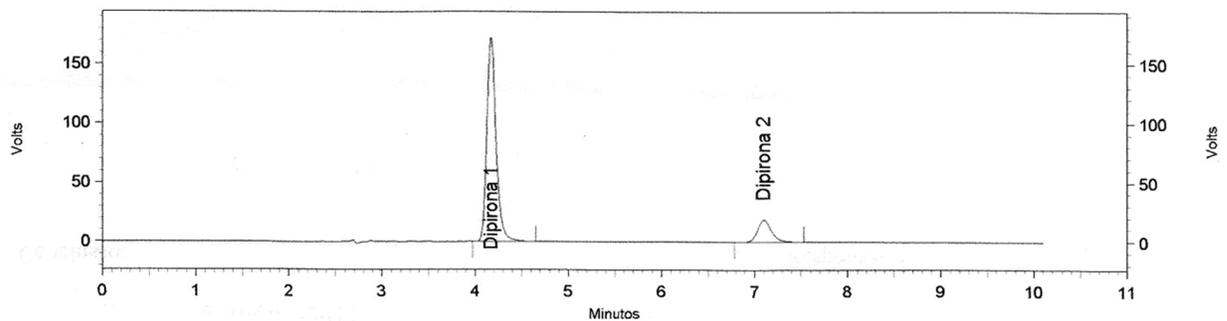
$$\% \text{Degradação} = 100\% \frac{(C_{\text{inicial}} - C_{\text{final}})}{C_{\text{inicial}}} \quad (4)$$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 DIPIRONA PADRÃO

A primeira parte do experimento consistiu em avaliar a dipirona padrão, mostrado na Figura 11, considerando seus pontos característicos, para futuras comparações com a amostra degradada.

Figura 11 - Cromatograma da dipirona padrão



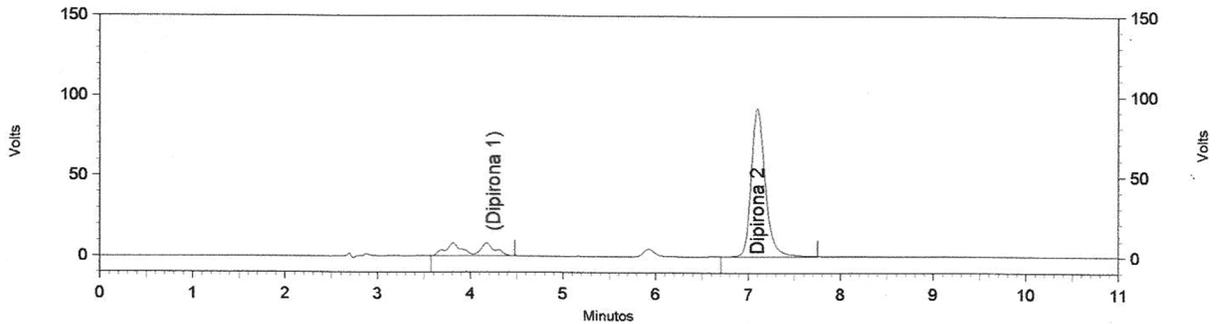
Fonte: Elaborada pela autora.

Podem ser observados dois picos característicos da dipirona, o primeiro em um tempo de 4,2 min e o segundo e menor pico em 7,1 min minutos. O cromatograma constatou uma concentração de dipirona 0,051 mg/mL, e a partir dessa concentração, pode ser encontrado a porcentagem das amostras degradadas, utilizando a Equação 4.

## 5.2 DEGRADAÇÃO POR OXIDAÇÃO

### 5.2.1 Peróxido de Hidrogênio 0,50% - Dipirona Injetável

Figura 12 - Dipirona Injetável degradada por peróxido de hidrogênio 0,50%



Fonte: Elaborada pela autora.

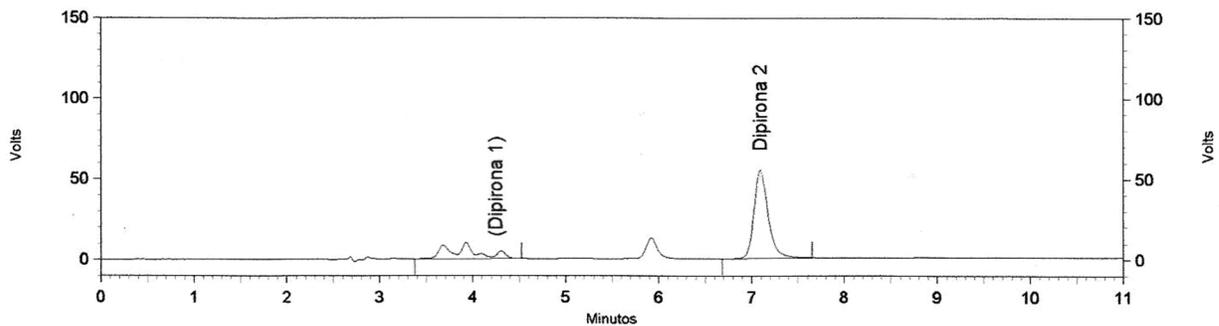
A degradação por oxidação pode ser observada na Figura 12. Notou-se a deformação do primeiro pico (~ 4,2 min) e o aparecimento de um pequeno pico no tempo próximo a 6 min, indicando o aparecimento de um subproduto de degradação. O segundo pico (~ 7,1 min) teve um aumento muito significativo de intensidade.

Para essa amostra, o equipamento acusou uma concentração de dipirona de 0,035 mg/mL. Na amostra analisada observou-se uma degradação maior que 31% de dipirona.

### 5.2.2 Peróxido de hidrogênio 0,75% - Dipirona Injetável

De acordo com a Figura 13, é notável a total degradação do primeiro pico, que deu origem a outros picos menores. O segundo pico também teve um aumento de intensidade (acima de 50 volts), assim como na análise com o  $H_2O_2$  0,50%, e semelhante a este, também apareceu um novo pico em um tempo de retenção próximo a 6 min.

Figura 13 - Dipirona Injetável degradada por peróxido de hidrogênio 0,75%



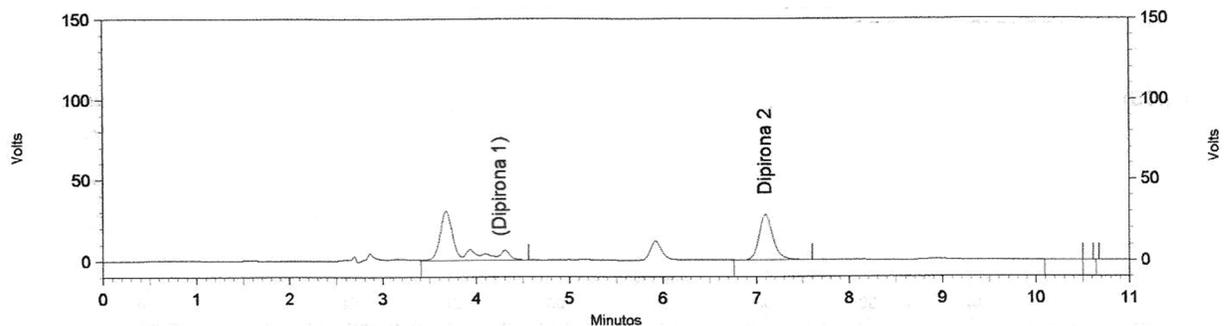
Fonte: Elaborada pela autora.

Notou-se maior eficácia com o peróxido de hidrogênio 0,75%, pois a concentração de dipirona baixou para 0,021 mg/mL, o que resulta em quase 59% de degradação da concentração inicial.

### 5.2.3 Peróxido de Hidrogênio 0,50% - Dipirona matéria-prima

Observando a Figura 14, pode-se notar que o primeiro pico foi visivelmente degradado em outros picos menores, enquanto o segundo pico teve um leve aumento de intensidade. Também há a aparição de um pequeno pico em quase 6 min de eluição.

Figura 14 - Matéria Prima dipirona degradada por peróxido de hidrogênio 0,50%



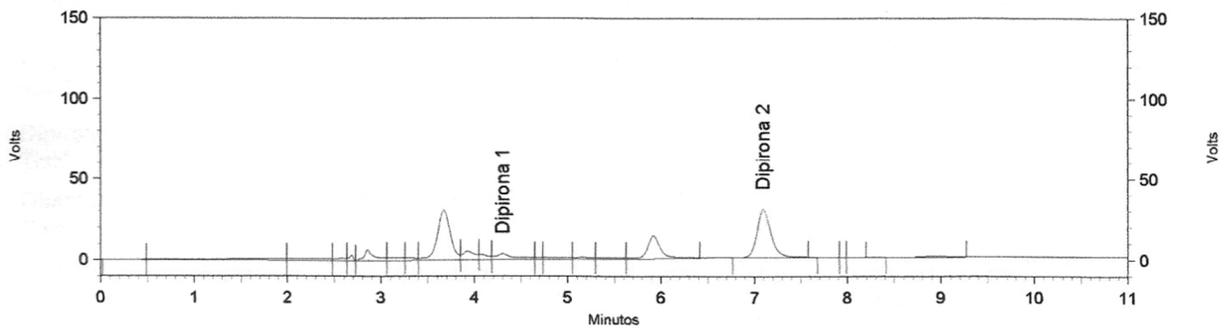
Fonte: Elaborada pela autora.

A concentração de dipirona baixou para 0,010 mg/mL, sendo notável o grande desempenho de degradação (> 80%) do peróxido de hidrogênio 0,50% sobre a matéria-prima.

### 5.2.4 Peróxido de Hidrogênio 0,75% - Dipirona matéria prima

A Figura 15 representa a degradação da matéria prima em peróxido de hidrogênio 0,75%. É notável a total degradação do primeiro pico em novos e menores picos e a aparição de um novo pico em aproximadamente 6 min de eluição. O segundo pico teve um leve aumento.

Figura 15 - Matéria Prima dipirona degradada por peróxido de hidrogênio 0,75%



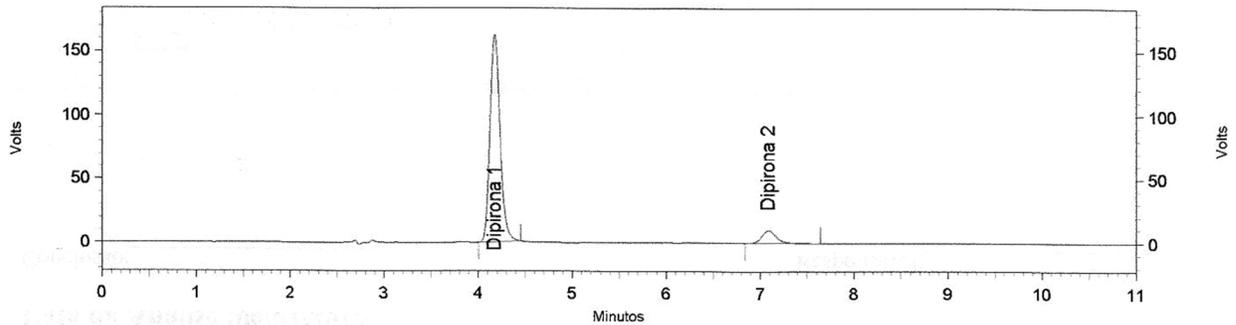
Fonte: Elaborada pela autora.

A concentração de dipirona na degradação da matéria prima por peróxido 0,75% é de 0,020 mg/mL. Observou-se um decaimento significativo no seu teor, representado pela degradação de 61% da concentração de dipirona inicial:

### 5.3 DEGRADAÇÃO TÉRMICA ÚMIDA

Na análise de degradação térmica úmida, não apareceram novos picos e houve leve diminuição no primeiro pico, porém, se manteve muito semelhante ao padrão. O segundo pico teve uma leve diminuição, pouco significativa comparada à degradação com o peróxido. Estas observações podem ser vistas na Figura 16.

Figura 16 - Dipirona Injetável em degradação térmica úmida



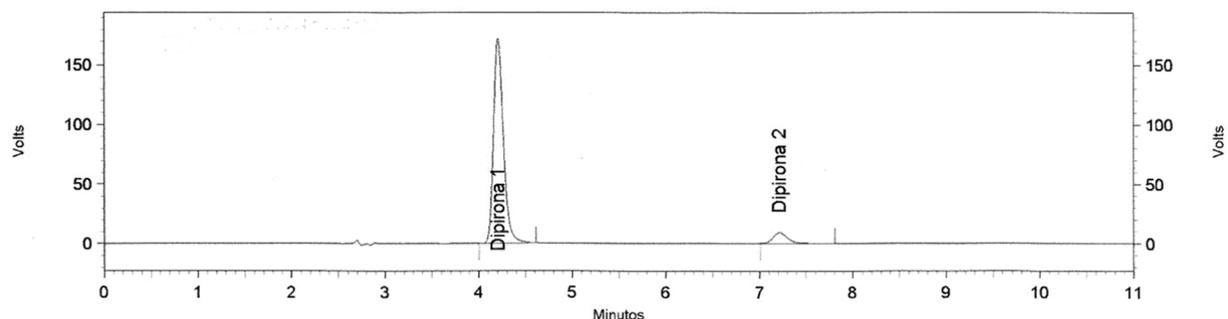
Fonte: Elaborada pela autora.

Houve apenas uma ligeira diminuição no teor de dipirona com a degradação térmica úmida (menos de 6% da concentração inicial), sendo ainda quantificados 0,048 mg/mL de dipirona após o procedimento de degradação.

#### 5.4 DEGRADAÇÃO POR RADIAÇÃO UV

Através da radiação UV, não pode se perceber grandes alterações, assim como a degradação térmica. Pode ser observada na Figura 17 que o primeiro pico não obteve alterações e o segundo pico teve uma pequena redução de tamanho. Não houve o aparecimento de novos picos.

Figura 17 - Dipirona injetável em degradação por radiação UV



Fonte: Elaborada pela autora.

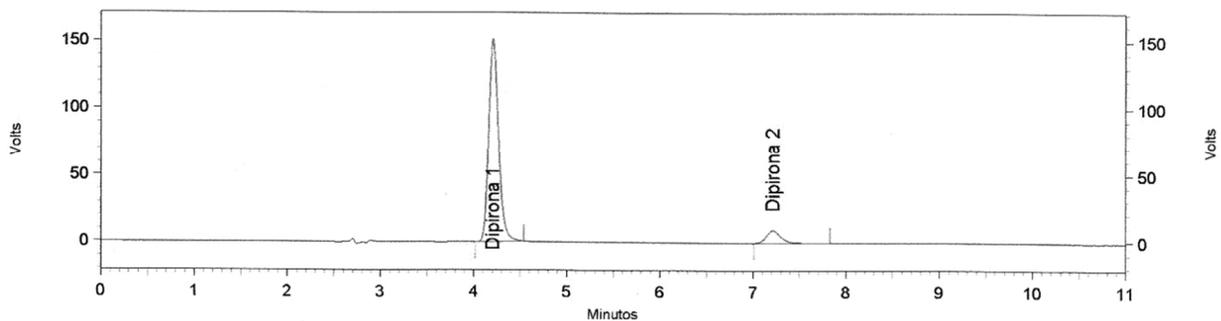
Seu teor teve uma leve decaída, porém, tendo sido degradados menos que 4% da concentração de dipirona inicial. Assim, mesmo após o procedimento de degradação a quantidade de dipirona ainda continua próxima à concentração do padrão.

## 5.5 DEGRADAÇÃO POR ALTERAÇÃO DE PH

### 5.5.1 Degradação Ácida

Houve uma pequena redução no primeiro e no segundo pico, como mostrado na Figura 18, também observou-se que não apareceram picos novos.

Figura 18 - Dipirona injetável em degradação ácida



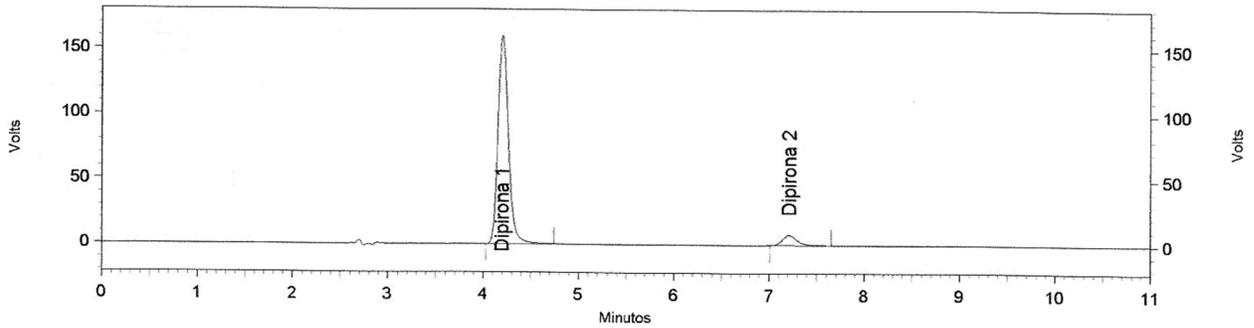
Fonte: Elaborada pela autora.

Houve uma pequena redução no teor, considerando que foram identificados 0,045 mg/mL, que, conforme à equação da degradação resulta em uma diminuição de pouco mais que 11% da concentração de dipirona inicial.

### 5.5.2 Degradação básica

Na Figura 19 pode ser observado que, assim como a degradação com ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>, o hidróxido de sódio também não transmitiu alterações no cromatograma. Ambos os picos apresentam leve diminuição de tamanho.

Figura 19 - Dipirona injetável em degradação básica



Fonte: Elaborada pela autora.

Houve apenas uma pequena redução de teor por degradação básica, considerando apenas 0,047mg/mL de dipirona pura, o que representa uma degradação menor que 8% da concentração inicial.

Através dos cromatogramas dos ensaios de degradação realizados é possível perceber que para alguns testes de estresse a dipirona não apresenta alteração visível, porém, em todos os casos sua pureza foi reduzida.

A Tabela 6 apresenta de maneira comparativa a degradação proporcionada mediante cada teste realizado.

Tabela 6 – Porcentagem de dipirona degradada

<b>Analito</b>	<b>Agente Estressante</b>	<b>Degradação</b>
Dipirona Injetável	Peróxido de hidrogênio 0,50%	31,37%
Dipirona Injetável	Peróxido de hidrogênio 0,75%	58,82%
Dipirona Matéria Prima	Peróxido de hidrogênio 0,50%	80,39%
Dipirona Matéria Prima	Peróxido de hidrogênio 0,75%	60,78%
Dipirona Injetável	Temperatura Úmida	5,88%
Dipirona Injetável	Luz UV	3,92%
Dipirona Injetável	Ácido Clorídrico 0,1M	11,76%
Dipirona Injetável	Hidróxido de Sódio 0,1M	7,84%

Fonte: Elaborada pela autora.

Através dos testes, notou-se maior eficácia de degradação com o peróxido de hidrogênio, devido à sua alta capacidade de oxidação, enquanto os demais agentes estressantes causaram danos menores à dipirona.

## 6 CONCLUSÃO

A dipirona é um medicamento muito importante devido ao seu grande consumo e fácil acesso aos consumidores, sendo também considerado o analgésico mais vendido no Brasil. Devido à escassez de estudos acerca do comportamento deste fármaco, a análise de degradação forçada abordada neste Trabalho de Conclusão de Curso apresentou contribuições importantes sobre o comportamento da dipirona diante de determinadas condições de estresse, possibilitando o melhor conhecimento do medicamento sobre seu armazenamento, excipiente e embalagem.

Através deste estudo, foi possível perceber que o analgésico possui um perfil de degradação muito eficaz diante da oxidação por  $H_2O_2$ , porém, não tão visível para com os demais testes de estresse. Isso ocorre devido ao fato do peróxido de hidrogênio ser um forte agente oxidante que conseguiu reduzir o teor da dipirona em até 80%. Porém, os outros agentes de estresse também reduziram o teor da dipirona, indicando instabilidade do fármaco diante de condições como radiação UV, alteração de pH ou alteração de temperatura.

A técnica cromatográfica escolhida mostra-se muito eficiente para o estudo de degradação, permitindo comparar os cromatogramas da dipirona padrão com as amostras degradadas, possibilitando o acompanhamento da degradação da dipirona nas diversas amostras de dipirona estudadas.

## REFERÊNCIAS

- (1) KOROLKOVAS, A., BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1988.
- (2) DIOGO, A. N. M. **Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais**. 2003. 89 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em:  
<<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fteses.iciq.fiocruz.br%2Fpdf%2Fandreiadiogo.pdf&ei=rBAvVdTnNrT-sASE4IC4Dw&usg=AFQjCNGbuUQF2q-qj5GFfIHsUV4qjkTVmQ&bvm=bv.91071109,d.cWc>>. Acesso em: 20 abr. 2015.
- (3) ALLEN-JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Tradução Elenara lemos-Senna et al. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- (4) GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- (5) FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/4\\_edicao/parte1/4\\_edicao\\_part1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/publicacoes/4_edicao/parte1/4_edicao_part1.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2015.
- (6) SILVA, K. E. R. et al. Modelos de avaliação da Estabilidade de Fármacos e medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Recife, v. 30, n. 3, p. 1-8, set. 2009.
- (7) BOUDREAU, S. P. et al. Development an acceptable analytical practice. **Pharmaceutical Tecnology**, Mountain View, v. 28, n. 11, p. 54-66, nov. 2004.
- (8) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação**. Brasília, 2014. Disponível em:  
<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/11674b00455047269157d7aa67d7913d/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%B0+68+SUMED.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 18 mar. 2015.
- (9) SILVA, J. R. et al. Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, Campo Grande, v. 15, n. 6, p. 63-83, set. 2011.
- (10) LACHMAN, L. et al. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Tradução P.H.D. João E. Pinto; P.H.D. Ana Isabel Fernandes. Serviço de Educação e Bolsa; Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.2.

- (11) PRADO, M. S. et al. Estudo da degradação do fármaco dipirona sódica utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eletrogerado em eletrodos de difusão gasosa modificados (EGDM). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 35., 2012, Águas de Lindóia. **Anais...** São Carlos: Instituto de Química de São Carlos, 2012.
- (12) BEATI, A. A. G. F. et al. Estudo da degradação de ranitidina via H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eletrogerado/Fenton em um reator eletroquímico com eletrodos de difusão gasosa. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 1, p.125-130, jan. 2009.
- (13) BEATI, A. A. G. F. et al. Avaliação da degradação do diclofenaco sódico utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/fenton em reator eletroquímico. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 2, p.354-358, fev. 2009.
- (14) TIBURTIUS, E. R. L. et al. Degradação de BTXS via processos oxidativos avançados. **Química nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 61-64, jan. 2005.
- (15) MELO, S. A. S. et al. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química nova**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 188-197, jan. 2009.
- (16) ASSUMPÇÃO, M. H. M. T. et al. Degradation of dipyrone via advanced oxidation processes using a cerium nanostructured electrocatalyst material. **Applied Catalysis A: General**, Amsterdam, v. 462-463, p. 256-261, abr. 2013.
- (17) MELIN, G. (Ed.) **Treatment technologies for removal of methyl tertiary butyl ether (MTBE) from drinking water**: Air Stripping, Advanced Oxidation Process, Granular Activated Carbon, Synthetic Resin Sorbents. 2. ed. Califórnia: Center for Groundwater Restoration and Protection National Water Reserch Institute, 2000.
- (18) SAUER, T. **Degradação fotocatalítica de corante e efluente têxtil**. 2002. 108 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.
- (19) SALAZAR, R. F. S. **Aplicação de processo oxidativo avançado (POA) como pré-tratamento de efluente de laticínio para posterior tratamento biológico**. 2009. 210 f. Dissertação (Mestrado em engenharia Química) - Escola de Engenharia de Lorena Universidade de São Paulo, Lorena, 2009.
- (20) HASSEMER, M. E. N. **Oxidação Fotoquímica - UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Para degradação de Poluentes em Efluentes da Indústria Têxtil**. 2006. 162 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- (21) TEIXEIRA, C. P. A. B. **Estudo Comparativo de Tipos Diferentes de Processos Oxidativos Avançados**. 2002. 165 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Civil) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

- (22) MATTOS, I. L. et al. Peróxido de Hidrogênio: Importância e Determinação. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 373-380, 2003.
- (23) OLIVEIRA, A. M.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Formulações Farmacêuticas na Indústria Farmacêutica. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.
- (24) GUIMARÃES, L. G. L. G. et al. Influência da Luz e da Temperatura Sobre a Oxidação do Óleo Essencial de Capim-limão. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 1476-1480, 2008.
- (25) GARCIA, J. U. et al. Estudo da estabilidade térmica de óleos de peixes em atmosfera de nitrogênio. **Eclética Química**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 41-46, 2004.
- (26) TAMBOSI, J. L. **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento**. 2008. 141 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) - Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- (27) ROLIM, L. A. **Estudo de degradação do fármaco benznidazol utilizado no combate a doença de chagas por hidrólise, oxidação, fotólise e termodegradação**. 2010. 129 f. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.
- (28) SINGH, S.; BAKSHI, M. Guidance on conduct of stress tests to determine inherent stability of drugs. **Pharmaceutical Technology On-line**, [s.l.], n. 24, p. 1-14, apr. 2000.
- (29) AHN, A.V. **Estudo do comportamento do fármaco nitrato de isoconazol na matéria prima e matriz creme em condições forçadas de degradação**. 2011. 94 f. Dissertação (Mestrado em química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- (30) TONNESEN, H. H. **Photostability of drugs and drug formulations**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2004.
- (31) FERREIRA, B. C. A. et al. Estudo de estabilidade físico-química e microbiológica de dipirona em gotas armazenadas em residências do município de São Luis de Montes Belos-GO. **Revista Faculdade Montes Belo**, São Luis de Montes Belos, v. 7, n. 1, p. 109-120, 2014.
- (32) SKOOG, I.; DOUGLAS, A.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. São Paulo: Bookman, 2009.
- (33) SCHIMIDT, F.; BUENO, M. I. M. S.; POPPI, R. J. Aplicações de alguns modelos quimiométricos à espectroscopia de fluorescência de raios-x de energia dispersiva. **Química nova**, São Paulo, v. 25, n. 6, p. 949-956, 2002.

- (34) SIERRA, M. M. S. et al. A utilização da espectroscopia de fluorescência no estudo da matéria orgânica dissolvida nas águas naturais: evolução e perspectivas. **Química nova**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 294-301, 1996.
- (35) FERNANDES, K. G.; MORAES, M.; NETO, J. A. G. Padronização interna em espectrometria de absorção atômica. **Química nova**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 249-252, 2003.
- (36) SKOOG, D.A.; WEST, D.M.; HOLLER, F.J. **Fundamentos de química analítica**. 8. ed. São Paulo: Bookman, 2006.
- (37) COLLINS, C.H.; BRAGA, G. L.; **Introdução a métodos cromatográficos**. Campinas: Unicamp, 1987.
- (38) PEREIRA, A. S. et al. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. **Química nova**, São Paulo, v. 28, supl. 0, p. 108-111, nov./dez. 2005.