

# Desenvolvimento de método por iodimetria alternativo para doseamento da dipirona sódica em matéria-prima e medicamentos

## An alternative development titration method to sodium dipyrone assay in pharmaceutical raw material and dosage forms

Janaína Lube Pestana<sup>1</sup>, Maria Auxiliadora Fontes Prado<sup>2</sup> & Lígia Maria Moreira de Campos<sup>2</sup>

**RESUMO** – Um método titulométrico rápido e simples para determinação de dipirona sódica monoidratada (metamizol, sulpirina) na matéria-prima e em medicamentos (comprimidos, solução oral e injetável), é descrito. A determinação é baseada na oxidação quantitativa da dipirona pelo iodo formado *in situ* pela reação do iodato de potássio 0,015 mol.L<sup>-1</sup>, com excesso de iodeto de potássio em meio ácido e temperatura abaixo de 10 °C. A precisão do método foi avaliada em sextuplicata para as 6 matérias-primas disponíveis e em quintuplicata para os 12 medicamentos nas diferentes formas farmacêuticas citadas. O desvio padrão relativo (DPR) foi adequado, abaixo de 0,45% e de 1,00% nas matérias-primas e medicamentos, respectivamente.

**PALAVRAS-CHAVE** – Dipirona, titulação, doseamento.

**SUMMARY** – A simple and rapid titration method is described to dipyrone (metamizol, analgin) determination in pharmaceutical raw material and dosage forms (tablets, oral solution and injection). The determination is based on the quantitative dipyrone oxidation by iodine, which is formed *in situ* by potassium iodate 0.015 mol.L<sup>-1</sup> reaction with excess potassium iodide in medium acid and cooled below 10 °C. The precision was determined by 6 distinct pharmaceutical raw materials (n=6) measurements and 12 dosage forms (n=5). The relative standard deviation (R.S.D) was suitable, below 0.45% and 1.00% in pharmaceutical raw material and dosage forms, respectively.

**KEYWORDS** – Dipyrone, titration, assay.

### INTRODUÇÃO

A dipirona (também conhecida como metamizol e sulpirina) é o sal sódico do ácido [(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-ona)metilamino] metanosulfônico. Foi introduzida na terapêutica em 1922, sendo classificada farmacologicamente como um analgésico não-opiíide derivado da pirazolona que apresenta propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias relacionadas à inibição do sistema enzimático da cicloxigenase (COX1 e COX2) (Fuchs *et al.*, 1998; Levy *et al.*, 1995). Quimicamente, a dipirona apresenta em sua estrutura um grupo metanosulfonato de sódio e é comercializada na sua forma monoidratada que se apresenta como um pó cristalino branco muito solúvel em água e etanol (The Merck..., 2006).

A dipirona é amplamente utilizada no Brasil, o que torna essencial a existência de monografias farmacopéicas confiáveis para avaliar a sua qualidade e suas formulações, além de dar suporte às ações de vigilância sanitária, visando assegurar a eficácia e a segurança dos medicamentos consumidos pela população.

Para o doseamento da matéria prima, o principal método mencionado nas farmacopéias é a titulação de

oxi-redução direta com iodo (iodimetria), em meio ácido em baixa temperatura, utilizando suspensão de amido para indicação do ponto final.

Existe nas farmacopéias consideradas oficiais no Brasil, variabilidade nas condições utilizadas nas análises por titulação.

A Farmacopéia Japonesa (The Japanese..., 2001) preconiza a utilização de ácido clorídrico 1:20 v/v, temperatura entre 5°C e 10°C e ponto final indicado pela cor azul persistente por 1min após agitação vigorosa. As condições descritas na Farmacopéia Britânica (British..., 2007) são: ácido clorídrico 0,01 mol. L<sup>-1</sup>, temperatura abaixo de 10°C e ponto final indicado pela cor azul persistente por 2 min após agitação vigorosa.

Esse método é semelhante ao descrito na F. Brasileira, 3ª edição (Farmacopéia..., 1977). A Farmacopéia Brasileira, 4ª edição (Farmacopéia..., 2001) também preconiza iodimetria para a determinação quantitativa de dipirona sódica, tanto na matéria-prima quanto em medicamentos (comprimidos, solução oral e injetável). A F. Bras. IV recomenda ácido acético 6% p/v para matéria-prima e ácido acético glacial para os medicamentos, temperatura abaixo de 20°C e não havendo referência quanto ao tempo de permanência da cor azul do indicador.

Recebido em 25/6/2007

<sup>1</sup>Farmacêutica, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFMG

<sup>2</sup>Farmacêuticas, docentes do Depto. de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia/UFMG

O objetivo do trabalho foi comparar os métodos iodimétricos oficiais descritos para o doseamento da dipirona matéria-prima e propor um método por iodimetria alternativo, adaptado do descrito para o doseamento do captopril (Farmacopéia..., 2002; The United..., 2006), visando sua aplicação na análise de matérias-primas e de medicamentos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas amostras de 6 diferentes lotes de matérias-primas de dipirona sódica monoidratada (DSM) provenientes da China: MP1 (Lote: 0307023); MP2 (Lote: AR217/05); MP3 (Lote: W-103097); MP4 (Lote: 03071884); MP5 (Lote: 20030204) e MP6 (Lote: 200301040).

Em complemento, 12 amostras de medicamentos de 5 diferentes laboratórios (A, B, C, D e E) foram adquiridas no comércio da cidade de Belo Horizonte contendo dipirona como monofármaco, nas formas farmacêuticas, gotas 500mg/mL (GA, GB, GC, GD e GE), comprimidos de 500mg (CA, CB, CC, CD e CE), solução injetável a 500mg/mL (SIE) e solução oral a 250mg/5 mL (SOE). Dos medicamentos analisados, 4 eram referência (GE, CE, SIE e SOE), 4 similares (GA, GB, CA e CB) e 4 genéricos (GC, GD, CC e CD). Os teores foram expressos em DSM como é adotado nas monografias de produtos acabados contendo dipirona (Farmacopéia..., 2001).

A solução de iodo 0,05mol.L<sup>-1</sup> foi preparada e padronizada como descrito no método geral XII.3 da F. Bras. IV (Farmacopéia..., 2000) e armazenada em frasco âmbar hermeticamente fechado e padronizada em triplicata, antes dos doseamentos. A solução de iodato de potássio 0,015mol.L<sup>-1</sup> foi preparada conforme descrito na monografia de captopril da F. Bras. IV (Farmacopéia..., 2002). A suspensão indicadora de amido a 2% foi preparada como descrito no método geral XII. 1, da F. Bras. IV (Farmacopéia..., 1988). Quatro métodos titulométricos foram utilizados nas análises das matérias-primas: três métodos iodimétricos farmacopéicos (*Métodos A, B e C*) e o método por iodimetria adaptado (*Método D*). As titulações foram feitas em sextuplicata para avaliação da precisão dos métodos. Outros aspectos também foram avaliados como rapidez, facilidade de execução do método e nitidez da visualização do ponto final da titulação.

### Método A (F. Bras. IV)

Pesou-se cerca de 0,250g da amostra de matéria-prima, dissolvendo-a em 50mL de água. Adicionou-se 3mL de ácido acético 6% (v/v) e titulou-se com solução de iodo 0,05 mol. L<sup>-1</sup> em banho de gelo, mantendo a temperatura abaixo de 20 °C utilizando 1mL de amido 2% como indicador. O ponto final foi caracterizado pelo aparecimento da cor azul. Cada 1mL de iodo 0,05 mol. L<sup>-1</sup> equivale a 17,57mg de DSM.

### Método B (BP 2007)

Dissolveu-se cerca de 0,200g da amostra de matéria-prima em 10mL de ácido clorídrico 0,01mol.L<sup>-1</sup> previamente resfriado e titulou-se imediatamente, sob agitação, com solução de iodo 0,05mol.L<sup>-1</sup>. Próximo ao ponto final da titulação, adicionou-se 2mL de amido titulando-se até que a cor do meio de titulação permanecesse azul por, no mínimo, 2min. A temperatura durante a titulação não excedeu 10°C, conforme recomendado.

### Método C (JP XIV)

Pesou-se cerca de 0,250g da amostra de matéria-prima, dissolvendo-a em 100mL de ácido clorídrico diluído 1:20, previamente resfriado abaixo de 10°C. Titulou-se imediatamente com solução de iodo 0,05 mol.L<sup>-1</sup> sob agitação, mantendo a temperatura entre 5°C e 10°C. Foi então utilizado 1mL de amido como indicador. Considerou-se como ponto final o aparecimento de cor azul permanente por, no mínimo, 1min.

### Método D (Método por iodimetria adaptado)

Pesou-se cerca de 0,150g da matéria-prima dissolvendo-a em 50mL de água destilada previamente resfriada abaixo de 10°C. Adicionou-se 5mL de ácido sulfúrico (Synth) 10% v/v e 1g de iodeto de potássio (Synth). Agitou-se, magneticamente, em banho de gelo, até completa solubilização. Titulou-se com solução de iodato de potássio (Merck) 0,015mol.L<sup>-1</sup>, gota a gota, sob agitação constante, mantendo a temperatura abaixo de 10°C. Próximo ao ponto final, foi adicionado 0,5mL de suspensão de amido e titulou-se até coloração azul-cobalto persistente por, no mínimo, 1min. Cada 1mL de iodato de potássio 0,015mol.L<sup>-1</sup> equivale a 15,8112mg de DSM.

As 12 amostras de medicamentos contendo dipirona como monofármaco foram analisadas pelo método por iodimetria - *Método D*. A preparação prévia de cada forma farmacêutica encontra-se descrita a seguir.

### Solução injetável e gotas

Determinou-se, previamente, a densidade das soluções em triplicata, utilizando picnômetro de 10mL. Pesou-se em balão volumétrico de 100mL, volume equivalente a 2,5g de DSM (cerca de 5mL) completando-o com água previamente resfriada abaixo de 10°C, mantendo o balão em banho de gelo. A alíquotas de 5mL de cada uma dessas soluções, equivalentes a 0,125g de DSM, adicionou-se 50mL de água destilada previamente resfriada abaixo de 10°C, prosseguindo-se à titulação, conforme descrito no *Método D*.

### Comprimidos

Determinou-se o peso médio de 20 comprimidos que foram triturados até pó fino. Pesou-se uma quantidade de pó equivalente a cerca de 0,125g de DSM, adicionando-se 50mL de água destilada resfriada abaixo de 10°C, prosseguindo-se à titulação conforme descrito no *Método D*.

### Solução oral

Determinou-se a densidade das soluções, em triplicata, utilizando picnômetro de 10mL. Pesou-se em balão volumétrico de 100mL um volume de solução oral (cerca de 25mL) equivalente a 1,25g de DSM completando-se o volume com água previamente resfriada abaixo de 10°C, mantendo o balão em banho de gelo. Às alíquotas de 10mL das soluções, equivalentes a 0,125g de DSM, adicionaram-se 50mL de água destilada previamente resfriada abaixo de 10°C, prosseguindo-se à titulação, conforme descrito no *Método D*.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As titulações diretas utilizando soluções padronizadas de iodo também são denominadas "titulações iodimétricas" e envolvem reações de oxi-redução (Vogel, 2002). Nas Farmacopéias oficiais, para doseamento da

dipirona, quando o método é por titulação de oxi-redução, são descritas apenas titulações iodimétricas que utilizam, como titulante, solução de iodo 0,05 mol.L<sup>-1</sup>. O fundamento químico proposto por Gachon *et al.* (1974) para explicar a oxidação da dipirona pelo iodo, em meio ácido, está representado na **Figura 1**. Segundo os autores ocorre, inicialmente, formação de 4-hidroxidimetilaminoantipirina e liberação de sulfato, iodeto, H<sup>+</sup> e que, se decompõe em seguida, em formaldeído e 4-metilaminoantipirina (MAA).

Nas condições dos métodos oficiais A, B e C observou-se dificuldade na visualização do ponto final da titulação. Quando o amido é utilizado como indicador, o ponto final se caracteriza pelo aparecimento da cor azul-cobalto, devido à complexação do amido com iodo. No entanto, essa coloração final variou gradativamente, passando a roxo e, em seguida, a rosa, deixando dúvidas sobre o momento exato da viragem. Um fato que chama a atenção é a diferença nos tempos de persistência da cor azul adotados nas monografias. Na F. Bras. IV, o tempo não é mencionado, na JP XIV é de um minuto e na BP 2007, de dois minutos. Apesar da padronização do tempo de permanência da cor azul, a visualização do ponto final demonstrou ser subjetiva. Em todos os casos, a alteração da cor de azul para o roxo e rosa, certamente, levou a erros no estabelecimento do momento exato do ponto de viragem. Outra consequência em relação ao tempo de espera foi o fato de tornar cada titulação muito demorada, chegando a durar de 15 a 20 min.

Na **Tabela I** são apresentados os resultados das análises de três matérias-primas (MP1, MP2 e MP4) pelos métodos A, B e C. A menor precisão foi obtida quando se utilizou o método da F. Bras. IV (valores de desvio padrão relativos superiores a 1,0%). Coincidentemente, os maiores problemas em relação à visualização do ponto final foram observados no método da F. Bras. IV. Uma diferença nas condições da titulação pode estar associada à maior dificuldade na determinação do ponto final: o fato de se utilizar um ácido orgânico mais fraco (ácido acético) no lugar do ácido mineral (ácido clorídrico), preconizado nas demais farmacopéias.

Os resultados individuais de cada titulação (*n*=6) nos três métodos foram analisados estatisticamente para cada matéria-prima (MP1, MP2, MP4), utilizando GraphPad Prisma 4<sup>®</sup>. Para MP2 e MP4, os resultados de teor encontrados pelos três procedimentos foram, pelo

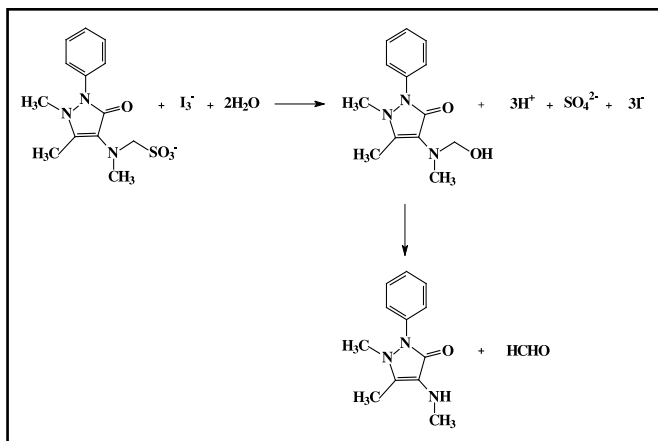


FIG. 1 - Reação da dipirona com iodo, em meio ácido, segundo Gachon *et al.* (2004).

**TABELA I**  
Resultados médios (*n*=6) do doseamento da DSM nas matérias-primas (como tal) utilizando os métodos de titulação iodimétricas descritos em farmacopéias oficiais

Matéria-prima	Condições	Média (%)*	DPR (%)
MP1	F. Bras. IV	100,39 <sup>a</sup>	1,58
	BP 2007	98,10 <sup>b</sup>	0,60
	JP XIV	99,37 <sup>ab</sup>	0,46
MP2	F. Bras. IV	99,86 <sup>c</sup>	1,57
	BP 2007	99,94 <sup>c</sup>	0,46
	JP XIV	100,13 <sup>c</sup>	0,32
MP4	F. Bras. IV	99,11 <sup>d</sup>	1,61
	BP 2007	99,66 <sup>d</sup>	0,79
	JP XIV	98,79 <sup>d</sup>	0,34

\*médias (*n*=6) seguidas de letras minúsculas distintas na coluna (dentro de cada célula) diferem entre si pelo teste Tukey (*p*<0,01).

teste de Tukey, estatisticamente equivalentes com *p*>0,05. Para MP1, o resultado médio de teor pelo método da JP XIV foi estatisticamente equivalente aos dos métodos da BP 2007 e da F. Bras. IV, com *p*>0,05. Entretanto, observou-se diferença significativa entre os teores encontrados pelos métodos da BP 2007 e da F. Bras. IV com *p*<0,01. Essa diferença encontrada unicamente para MP1 poderia ser atribuída às dificuldades na execução do método da F. Bras. IV o que levaria ao aumento do erro.

O método por iodimetria descrito para a determinação de captopril na F. Bras. IV e na USP 29 foi adaptado para o doseamento da dipirona visando ao menor tempo de análise e melhor precisão. Esse método utiliza como titulante, o iodato de potássio que reage com excesso de iodeto de potássio em meio ácido, formando iodo *in situ*, que promove a oxidação quantitativa da dipirona. A reação de formação de iodo (ou de íon triiodeto) pode ser representada de duas maneiras, como indicado (Vogel, 2002; Pereira *et al.*, 2002):



Existem algumas vantagens do método proposto em relação aos métodos oficiais. Destacam-se a nítida visualização do ponto final, com o aparecimento de coloração azul-cobalto estável, e o fato de que não há necessidade de padronização do titulante, iodato de potássio, que é padrão primário. Ao contrário, as soluções de iodo necessitam ser padronizadas diariamente devido à instabilidade pela exposição ao ar e volatilização (Vogel, 2002; Ohlweiler, 1982; Skoog *et al.*, 2004).

Nos métodos oficiais para o doseamento do captopril na matéria-prima, a amostra é dissolvida em água, adicionam-se 10 mL de ácido sulfúrico 10% v/v, 1 g de iodeto de potássio e 1 ml de suspensão de amido. A titulação com iodato de potássio 0,015 mol.L<sup>-1</sup> ocorre à temperatura ambiente. Essas condições foram adaptadas para o doseamento da dipirona. Para verificar a influência da temperatura foram comparadas duas condições: temperatura ambiente, adotada na titulação do captopril e temperatura inferior a 10°C, usual nas titulações iodimétricas da dipirona. Foram realizadas 8 ti-

tulações de 0,250g da MP1, à temperatura ambiente e 10 titulações com resfriamento a 10°C. Os valores médios de teor e de DPR foram, respectivamente, 91,20% (DPR = 2,72%) e 97,10% (DPR = 0,77%).

A hidrólise ácida da dipirona já é conhecida e ocorre mais rapidamente na temperatura ambiente do que na temperatura de refrigerador. A hidrólise resulta na perda do grupo metanossulfônico, com formação de MAA, não susceptível à oxidação pelo iodo. Este fato pode explicar os menores teores de dipirona encontrados no doseamento à temperatura ambiente, já que nesta condição a velocidade de hidrólise aumenta consideravelmente (Pereira *et al.*, 2002; Ergun *et al.*, 2004). Assim sendo, torna-se necessário realizar a titulação em temperatura inferior a 10°C, para garantir a estabilidade da dipirona, assegurando maior confiabilidade ao método.

Para verificar a influência do pH do meio na velocidade da reação, foram utilizados 10mL de ácido sulfúrico a 10% v/v, o mesmo volume empregado no doseamento do captopril, e os volumes de 5mL e 2mL. Os valores de pH do meio de titulação foram de 0,50, 0,90 e 1,33, respectivamente. A reação ocorreu rapidamente nas três situações, tendendo a ser mais lenta com o volume de 2mL, que corresponde ao maior valor de pH. O volume adotado para as titulações foi o de 5mL de ácido sulfúrico a 10% v/v, com pH em torno de 1,0. Também foram feitos testes para avaliar a quantidade e o melhor momento de adição do indicador (suspensão de amido). As condições testadas foram volumes de 0,5mL e 1,0mL e adição no início e próximo do ponto final da titulação.

A visualização do ponto final foi mais nítida quando se adicionou menor volume de suspensão de amido (0,5mL). A sensibilidade do amido em relação ao íon triiodeto é grande, de modo que a cor azul é visível em concentrações muito pequenas de iodo ( $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ). Portanto, pequena quantidade do indicador já é suficiente para uma adequada percepção do ponto final (Vogel, 2002). A adição do amido no final da titulação proporcionou visualização mais nítida do ponto final devido, provavelmente, à reação preferencial da dipirona com o íon triiodeto à medida que esse vai sendo formado no meio reacional. Observou-se, também, que a cor azul-cobalto obtida no final da titulação foi mais estável do que nos métodos iodimétricos oficiais testados. O tempo de espera de 1min foi padronizado para indicar o ponto final.

O método desenvolvido foi aplicado no doseamento das 6 matérias-primas disponíveis. Foram realizadas 6 determinações em cada matéria prima, como tal, sem prévia dessecação. Os resultados médios encontrados, expressos em DSM, estão apresentados na **Tabela II**, com os respectivos valores de DPR. Os teores pureza variaram de 98,28% a 99,43%, dentro da faixa estipulada pela F. Bras. IV, de 98,0% a 101,0%. Os baixos valores de DPR, inferiores a 0,5%, demonstram a adequada precisão do método proposto. Os resultados obtidos para as matérias-primas MP1, MP2 e MP4 foram comparados estatisticamente com os dos três métodos oficiais testados (**Tabela III**). É interessante observar que os menores valores de DPR foram obtidos com o método por iodimetria desenvolvido, indicando sua maior precisão em relação aos métodos oficiais.

Os resultados individuais de cada titulação ( $n=6$ ) nos 4 procedimentos foram analisados estatisticamente

**TABELA II**  
Médias ( $n=6$ ) com respectivos de valores DPR do doseamento das 6 matérias-primas disponíveis utilizando o método por iodimetria adaptado

Resultados	MP1	MP2	MP3	MP4	MP5	MP6
Média ( $n=6$ )	98,9%	98,57%	99,43%	98,97%	98,28%	98,40%
DPR	0,38%	0,16%	0,44%	0,14%	0,16%	0,22%

**TABELA III**  
Resultados médios ( $n=6$ ) do doseamento da DSM nas matérias-primas (como tal) utilizando os métodos iodimétricos farmacopéicos e o método por iodimetria adaptado

Matéria-prima	Condições	Média ( $n=6$ )*	DPR (%)
MP1	F. Bras. IV	100,39 <sup>a</sup>	1,58
	BP 2007	98,10 <sup>c</sup>	0,60
	JP XIV	99,37 <sup>abc</sup>	0,46
	Método adaptado	98,90 <sup>c</sup>	0,38
MP2	F. Bras. IV	99,86 <sup>cd</sup>	1,57
	BP 2007	99,94 <sup>c</sup>	0,46
	JP XIV	100,13 <sup>ab</sup>	0,32
	Método adaptado	98,57 <sup>d</sup>	0,16
MP4	F. Bras. IV	99,11 <sup>f</sup>	1,61
	BP 2007	99,66 <sup>f</sup>	0,79
	JP XIV	98,79 <sup>f</sup>	0,34
	Método adaptado	98,97 <sup>f</sup>	0,14

\*médias ( $n=6$ ) seguidas de letras minúsculas distintas na coluna (dentro de cada célula) diferem entre si pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ).

**TABELA IV**  
Resultados médios ( $n=5$ ) do doseamento da DSM em medicamentos utilizando o método por iodimetria adaptado

Formas farmacêuticas	Amostras	Tipo	Média ( $n=5$ )	DPR (%)
Gotas	GA	Similar	95,50	0,85
	GB	Similar	94,85*	0,39
	GC	Genérico	94,19*	0,97
	GD	Genérico	102,31	0,34
	GE	Referência	93,92*	0,22
Comprimidos	CA	Similar	96,30	0,50
	CB	Similar	97,52	0,24
	CC	Genérico	108,49*	0,50
	CD	Genérico	104,38	0,47
	CE	Referência	97,92	0,19
Solução injetável	SIE	Referência	94,33*	0,88
Solução oral	SOE	Referência	98,69	0,83

\* médias ( $n=5$ ) fora dos limites especificados pela F. Bras. IV.

pelo teste de Tukey, para cada matéria-prima (MP1, MP2, MP4), utilizando GraphPad Prisma 4<sup>®</sup>. O resultado obtido com o método por iodimetria proposto foi estatisticamente equivalente aos da BP 2007 e JP XIV para a MP1, ao da F. Bras. IV, para MP2 e aos três métodos farmacopéicos, para MP4. A não equivalência dos resultados para as matérias-primas MP1 e MP2 pode ser atribuída aos erros inerentes aos métodos farmacopéicos.

Os resultados de média e DPR dos teores d e DSM nas 12 amostras de medicamentos estão relatados na **Tabela IV**. Sete amostras apresentaram teor dentro da faixa recomendada pela F. Bras. IV. Das 5 marcas de comprimidos analisadas, apenas uma apresentou teor fora da especificação de 95% a 105% da quantidade declarada de DSM. Existem controvérsias em relação ao modo de expressar o teor, se em dipirona sódica (DS) ou em DSM. Valores elevados podem ser explicados pelo fato de algumas indústrias expressarem o teor em DS, embora a F. Bras. IV recomende que seja em DSM.

Três amostras da forma farmacêutica gotas e a amostra de solução injetável apresentaram teores fora da especificação e abaixo do mínimo de 95,0% da quantidade declarada, o que poderia ser justificado pela degradação parcial da dipirona, quando dissolvida em água. No entanto, segundo Ergun *et al.* (2004) a velocidade de degradação da dipirona está associada à sua concentração em solução aquosa. Os autores afirmam que soluções injetáveis cujo solvente é apenas água, sem conservantes, permanecem estáveis por longos períodos (validade de aproximadamente 5 anos) devido à alta concentração dessas soluções, da ordem de  $1,42\text{mol.L}^{-1}$ , que corresponde ao valor rotulado de  $500\text{mg.mL}^{-1}$ .

### CONCLUSÕES

Pelo conjunto dos resultados, conclui-se que o método por iodimetria proposto constitui alternativa viável para o doseamento titulométrico da dipirona em matérias-primas e medicamentos, pela facilidade de execução, rapidez e precisão. Um método por cromatografia líquida de alta eficiência para separar a dipirona de seus principais produtos de degradação e dos excipientes das formulações encontra-se em desenvolvimento. O estudo comparativo entre os dois métodos permitirá avaliar a seletividade do método por iodimetria proposto e confirmar se os baixos teores encontrados nos medicamentos com veículo aquoso é realmente devido à degradação parcial da dipirona.

### AGRADECIMENTOS

A CAPES pela bolsa de mestrado e à Fundação Ezequiel Dias (FUNED) pelas matérias-primas.

### REFERÊNCIAS

1. British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office; 2007. Volume 1.
2. Ergun, H.; Frattarelli, D.A.C.; Aranda, J.V. Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyrone. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 35, 2004, 479.
3. Farmacopéia Brasileira, 3ª ed. Andrei Ed: São Paulo, 1977.
4. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed. Atheneu Ed: São Paulo, 1988. Parte I.
5. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed. Atheneu Ed: São Paulo, 2000. Parte II. Fascículo 2.
6. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed. Atheneu Ed: São Paulo, 2001. Parte II. Fascículo 3.
7. Farmacopéia Brasileira, 4ª ed. Atheneu Ed: São Paulo, 2002. Parte II. Fascículo 4.
8. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica*, 2ª ed., Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro, 1998.
9. Gachon M.; Maire G.; Éloy F. Dosage du Mélange noramidopyrine méthanesulfonate de sodium-métabisulfite de sodium. *Ann. Pharm. Fr.* 1974, 32.
10. Levy, M.; Zylber-Katz, E.; Bernd, R. Clinical Pharmacokinetics of Dipyrone and its Metabolites. *Clin. Pharmacokinet.* 1995, 28(3), 216.
11. Ohlweiler, O. A. *Química Analítica Quantitativa*, 3ª ed. Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 1982.
12. Pereira, A.V.; Penckowski, L.; Vosgerau, M.; Sassá, M.F.; Filho, O.F. Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção de fluxo pela geração de íons triiodeto. *Quím. Nova*, 25 (4), 2002, 553.
13. Skoog, D.A.; West D.M.; Holler, F.J.; Crouch S. R.; *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 5ª ed. Thomson: Belmont, 2004.
14. The Japanese Pharmacopoeia, JP XIV, 2001. Part I. Acesso em 29 de março 2007. Disponível em [jpdb.nihs.go.jp/jp14e/](http://jpdb.nihs.go.jp/jp14e/).
15. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14ª ed. Merck Co: Rahway, 2006.
16. The United States Pharmacopoeia, USP 29: NF 24, Rockville. The United States Pharmacopoeial Convention; 2006.
17. Vogel, A.I. *Análise Química Quantitativa*. 6ª ed. LTC: Rio de Janeiro, 2002.

#### Endereço para correspondência

Janaína Lube Pestana  
Faculdade de Farmácia/UFMG  
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Belo Horizonte/MG. - 31.270-901  
e-mail: [janainalube@yahoo.com.br](mailto:janainalube@yahoo.com.br)