

# DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE MISTURA DE 5 ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS

ERNESTO MILANESE

*Químico do Instituto Adolfo Lutz.*

Existem no mercado inúmeras especialidades farmacêuticas de associações de analgésicos e antitérmicos, com grande variedade de combinações e com a freqüente presença de anti-reumáticos, hipnóticos, anti-espasmódicos, anti-histamínicos e alcalóides, numa extensa gama de misturas. A Secção de Química Farmacêutica dêste Instituto defronta-se, na sua rotina, com os problemas que apresentam as análises de tais associações. Regra geral, são inaplicáveis, diretamente, os métodos de doseamento de cada constituinte na mistura integral. Impõe-se um estudo prévio de cada caso particular de mistura, para estabelecimento do processo a empregar numa preliminar separação dos componentes. Depois de completa revisão comparativa das propriedades físicas e químicas e métodos de doseamento dos constituintes, há freqüente necessidade de se realizarem ensaios em mistura — padrão, para se concluir da viabilidade e exatidão do processo delineado. A determinação das constantes físicas, a realização de reações de identificação e o doseamento dos componentes isolados deverão confirmar o acerto do processo empregado.

O presente trabalho foi executado na Secção de Química Farmacêutica dêste Instituto, como estudo prévio de uma análise, por nós realizada, em especialidade farmacêutica que apresentava a seguinte fórmula :

Antipirina (fenazona) .....	0,20 g
Dimetilaminoantipirina (Piramido) .....	0,20 g
Fenacetina (4-acetil-fenetidina) .....	0,15 g
Acetil-p-amino-salol (Salofeno) .....	0,10 g
Ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico (Atofã) .....	0,05 g

Em uma cápsula amilácea

## PARTE EXPERIMENTAL

No presente caso, empregamos 2 processos de separação, com tomada de 0,70 g, correspondente a uma cápsula.

### 1.º PROCESSO

*Operação 1-Ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico* — Considerando que todos os constituintes, numa extração em meio alcalino, passam ao clorofórmio, com exceção do ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico, transferimos a tomada para um funil de separação de 125 cm<sup>3</sup>, juntamos 20 cm<sup>3</sup> de água

Entregue para publicação em 1.º de Dezembro de 1953.

destilada e cêrca de 1 g de carbonato ácido de sódio e extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio. Estas extrações foram filtradas, através de algodão embebido em clorofórmio, para um bquer de 250 cm<sup>3</sup> e seu volume foi reduzido, por evaporação em B. M., acêrca de 20 cm<sup>3</sup> (fração 2). Esta fração foi separada para a operação 2.

O soluto aquoso (fração 1), mantido ainda no funil de separação, foi acidulado com ácido sulfúrico diluído e o ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico foi extraído com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de éter etílico, cujas porções foram filtradas, através de algodão embebido nesse solvente, para um bquer de 150 cm<sup>3</sup> prèviamente tarado. Todo solvente foi evaporado em B. M. e o resíduo foi pesado até pêsco constante, após dessecação em vácuo e sôbre cloreto de cálcio.

*Operação 2 — Dimetilaminoantipirina* — Tendo em vista que, sômente a dimetilaminoantipirina, numa extração em meio ácido, não passa ao clorofórmio, procedemos da seguinte maneira: a fração 2 (extração clorofórmica da operação anterior) foi transferida para um funil de separação de 125 cm<sup>3</sup>, lavando-se o bquer que a continha com 3 porções de 5 cm<sup>3</sup> de clorofórmio. Juntamos, no funil de separação, 20 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico a 2 por cento. Agitamos fortemente, durante 10 minutos, para que a dimetilaminoantipirina passasse à solução ácida, e deixamos em repouso até completa separação das camadas. Filtramos a camada clorofórmica, através de algodão embebido em clorofórmio, para um bquer de 150 cm<sup>3</sup>. Efetuamos mais 6 extrações com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio, cujas porções foram sendo filtradas para o bquer à proporção que o solvente foi sendo evaporado em B. M..

O resíduo resultante da evaporação de todo clorofórmio (fração 4) foi separado para a operação 3. A solução ácida (fração 3) foi alcalinizada com cêrca de 2 g de carbonato de sódio sêco. Em seguida, extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de éter etílico, cujas porções foram transferidas, através de algodão embebido nesse solvente, para um bquer de 150 cm<sup>3</sup>, prèviamente tarado. Todo solvente foi evaporado em B. M. e o resíduo foi pesado até pêsco constante, após dessecação em vácuo e sôbre cloreto de cálcio.

*Operação 3 — Antipirina* — À fração 4 (extração clorofórmica da operação anterior) juntamos 10 cm<sup>3</sup> de água destilada fervente, no próprio bquer; esfriamos com água corrente e filtramos para um bquer de 250 cm<sup>3</sup>, através de algodão embebido em água destilada. Repetimos a operação duas vês com a mesma quantidade de água destilada e nas mesmas condições; finalmente, lavámos o filtro três vezes com 10 cm<sup>3</sup> de água destilada fria. O filtro, contendo fenacetina e acetil-p-amino-salol, foi reservado para a operação 4. Ao filtrado adicionamos 0,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico diluído e 30 cm<sup>3</sup> de ácido silicotúngstico a 10 por cento, agitando. Após 24 horas, filtramos por papel e lavamos o filtro duas vês com 20 cm<sup>3</sup> de água destilada. O filtrado foi separado para a operação 4. O filtro e seu conteúdo (silicotungstato de antipirina) foram transferidos para um funil de separação de 125 cm<sup>3</sup>, ao qual adicionamos 30 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sódio a 5 por cento. Extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio e filtramos, através de algodão embebido nesse solvente, para um bquer de

150 cm<sup>3</sup>, previamente tarado. Todo solvente foi evaporado em B. M. e o resíduo pesado até peso constante, após dessecação em vácuo e sobre cloreto de cálcio.

*Operação 4 — Fenacetina* — O filtro, contendo fenacetina e acetil-p-amino-salol, foi lavado com 5 cm<sup>3</sup> de álcool etílico e 5 vezes com 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio, o total dos solventes foi recolhido num béquer de 150 cm<sup>3</sup> e evaporado, à secura, em B. M. A este mesmo béquer foi juntado e evaporado, à secura, todo solvente resultante da extração do filtrado do silicotungstato de antipirina com 25, 20, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio. Ao resíduo total, no béquer, adicionamos 30 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sódio a 2,5 por cento e aquecemos à fervura durante 5 minutos. Após resfriamento em água corrente, transferimos o líquido alcalino para um funil de separação de 125 cm<sup>3</sup>; lavamos o béquer duas vezes com 5 cm<sup>3</sup> de água, que passamos ao funil de separação. Extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio, que foi totalmente transferido, através de algodão embebido nesse solvente, para um béquer de 250 cm<sup>3</sup>. O volume foi reduzido, por evaporação em B. M., acêrca de 20 cm<sup>3</sup>. Juntamos cêrca de 0,1 g de carvão animal purificado, deixando uma hora em contato e agitando de quando em vez. Filtramos por papel para um béquer de 150 cm<sup>3</sup>, previamente tarado; a este béquer também juntamos o total do solvente resultante da lavagem do béquer de 250 cm<sup>3</sup> e do filtro com 3 porções de 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio. Após a total evaporação do solvente em B. M., o resíduo foi pesado até peso constante, depois de dessecado em vácuo e sobre cloreto de cálcio.

*Operação 5 — Acetil-p-amino-salol* — O líquido alcalino, esgotado da fenacetina na operação anterior, foi acidulado com 5 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico a 30 por cento. Extraímos o ácido salicílico com mistura de 3 volumes de éter de petróleo e 1 volume de éter etílico, até que cêrca de 0,5 cm<sup>3</sup> do líquido de extração não deixasse resíduo perceptível quando evaporado em vidro de relógio. Recolhemos as sucessivas porções de solvente, através de algodão embebido na mistura éter-éter de petróleo, em um béquer de 250 cm<sup>3</sup>. O volume foi reduzido por evaporação em B. M. acêrca de 20 cm<sup>3</sup> e juntamos, aproximadamente, 0,1 g de carvão animal purificado. Deixamos uma hora em contato, agitando de quando em vez. Filtramos por papel para um béquer de 150 cm<sup>3</sup>, previamente tarado, ao qual juntamos também o total do solvente resultante da lavagem do béquer de 250 cm<sup>3</sup> e do filtro com 3 porções de 20 cm<sup>3</sup> da mistura éter-éter de petróleo. O solvente foi totalmente evaporado em B. M. e o resíduo pesado até peso constante, após dessecação em vácuo e sobre cloreto de cálcio. O peso de ácido salicílico equivale a 51 por cento do peso de acetil-p-amino-salol.

## 2.º PROCESSO

As 3 primeiras operações foram as mesmas do 1.º processo.

*Operação 4 — Acetil-p-amino-salol* — Ao resíduo constituído de fenacetina e acetil-p-amino-salol adicionamos 30 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico a 5 por cento e mantivemos o líquido ácido em B. M. fervente durante 4 horas, mantendo o volume inicial por adições de água destilada quente. Após resfriamento, transferimos o líquido ácido para um funil de separação de

250 cm<sup>3</sup>, ao qual juntámos também o líquido resultante da lavagem do béquer com 2 porções de 10 cm<sup>3</sup> de água destilada. Extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de clorofórmio e todo solvente foi transferido, através de algodão embebido em clorofórmio, para um béquer de 150 cm<sup>3</sup>, previamente tarado. O solvente foi totalmente evaporado em B. M. e o resíduo pesado até peso constante, após dessecação em vácuo e sobre cloreto de cálcio.

*Operação 5 — Fenacetina* — O líquido ácido esgotado de acetil-p-amino-salol na operação anterior foi alcalinizado com cerca de 3 g de carbonato de sódio seco; extraímos com 30, 25, 20, 10, 10 e 10 cm<sup>3</sup> de éter etílico; o total deste foi transferido, através de algodão embebido naquele solvente, para um béquer de 150 cm<sup>3</sup>, previamente tarado. Juntamos cerca de 1 cm<sup>3</sup> de anidrido acético e evaporamos, em B. M., à secura. Adicionamos, ao resíduo, 5 cm<sup>3</sup> de álcool metílico, que foi levado à secura. Repetimos a adição de 5 cm<sup>3</sup> de álcool metílico e a evaporação à secura. O resíduo foi pesado até peso constante, após dessecação em vácuo e sobre cloreto de cálcio.

#### DISCUSSÃO

Foram efetuados 3 determinações em cada um dos processos. A mistura empregada para estas determinações foi preparada com os constituintes, de comprovada pureza, dessecados durante 48 horas em vácuo e sobre cloreto de cálcio. O erro máximo verificado foi de 3 por cento. Foram efetuadas reações de identificação e determinados os pontos de fusão das substâncias isoladas.

Na operação 3, comum aos 2 processos, efetuamos a separação da antipirina valendo-nos:

1.º — da diferença de solubilidade na água à temperatura ambiente entre a antipirina, muito solúvel, o acetil-p-amino-salol, quase insolúvel e a fenacetina, muito pouco solúvel, análogamente ao método empregado por MIKO (1932), para separação de cafeína, dimetilaminoantipirina e fenacetina;

2.º — da precipitação, FULLER (1920), da antipirina pelo ácido silicotúngstico. Essa precipitação foi por nós verificada ser quantitativa, conforme trabalho que brevemente publicaremos.

O filtrado ácido obtido na filtração do silicotungstato de antipirina foi extraído, com clorofórmio, para recuperar pequenas quantidades de fenacetina e acetil-p-amino-salol dissolvidas com a antipirina, e permanecendo em solução após a precipitação desta última.

Na operação 4 do 1.º processo realizamos a separação da fenacetina pelo mesmo método inscrito no Official Methods of Analysis of the A. O. A. C., 1950, para separação de fenacetina e salol, considerando, no caso em aprêço, que o acetil-p-amino-salol hidrolisa-se com formação de acetato, salicilato e p-amino-fenol (OSOL e FARRAR, 1947). LEBEAU e COURTOIS (1946), referem-se, erroneamente, à presença de anilina entre os produtos da hidrólise do acetil-p-amino-salol, pelo hidróxido de sódio a 1/3. Nas operações 4 e 5 do 1.º processo, tornou-se necessário o descora-

mento dos líquidos de extração da fenacetina e do ácido salicílico devido à presença de substância corada, provavelmente originada pelo p-aminofenol.

Esse inconveniente foi afastado no 2.º processo. Neste, a separação do acetil-p-amino-salol foi realizada pela hidrólise ácida da fenacetina e posterior reacetilação da fenetidina (A. O. A. C., 1950); empregamos, entretanto, ácido clorídrico a 5 por cento por observarmos que não há, praticamente, alteração da fenetidina, o que ocorre, em parte, com o uso do ácido sulfúrico diluído, empregado no método citado. O acetil-p-amino-salol não sofre hidrólise pelos ácidos diluídos (SCHOORL, 1941).

#### RESUMO

O autor apresenta dois processos de determinação quantitativa de uma mistura de antipirina, dimetilaminoantipirina, fenacetina, acetil-p-amino-salol e ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico, isolando, sucessivamente, numa mesma tomada :

a) o ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico, por extração com clorofórmio dos restantes componentes, em meio alcalino ;

b) a dimetilaminoantipirina, por extração com clorofórmio, dos restantes componentes, em meio ácido ;

c) a antipirina, por sua solubilidade na água e formação de silicotungstato insolúvel na água ;

d) a fenacetina, por extração com clorofórmio, após hidrólise alcalina do acetil-p-amino-salol. Este foi calculado pelo peso de ácido salicílico formado por sua hidrólise alcalina e extraído após esgotamento da fenacetina. No 2.º processo, o acetil-p-amino-salol é separado da fenacetina por extração com clorofórmio, após hidrólise ácida desta última. A fenetidina, resultante desta hidrólise, é então extraída por éter etílico em meio alcalino e reacetilada.

#### SUMMARY

By two processes of quantitative determination of a mixture of antipyrine, aminopyrine, phenacetin, acetylparaminosalol, and 2-phenylquinoline-carboxylic acid, are isolated successively, in the same portion taken for the assay :

a) the 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid by extraction with chloroform of the remaining components, in alkaline medium ;

b) the aminopyrine by extraction with chloroform of the remaining components, in acid medium ;

c) the antipyrine by its solubility in water and formation of silicotungstate which is insoluble in water ;

d) the phenacetin by extraction with chloroform, after the alkaline hydrolysis of acetylparaminosalol. This was calculated by the weight of salicylic acid formed by its alkaline hydrolysis and extracted after the exhaustion of phenacetin. In the second process, the acetylparaminosalol is separated from the phenacetin by the extraction with chloroform, after the acid hydrolysis of phenacetin. The resultant phenetidine of this hydrolysis is in such way extracted with ethylic ether in alkaline medium and by other acetylation, the phenacetin is reformed.

## BIBLIOGRAFIA

- ASSOCIATION OF OFFICIAL AGRICULTURAL CHEMISTS — Methods of Analysis. 7th ed. Washington, A. O. A. C., 1950; 583.
- FULLER, H. C. — The Chemistry and Analysis of Drugs and Medicines. New York, John Wiley & Sons, 1920; 793.
- LEBEAU, P. e G. COURTOIS — Traité de Pharmacie Chimique. 3. ed., Paris, Masson et Cie., 1946; 3 : 1858.
- MIKO, M. J. — 1932 — Sur le dosage de la caféine, de l'amidopyrine et de la phénacétine en mélange. *Pharm. Zentr.* 33 : 179-181. Resumo em *J. Pharm. Chim.* 1934, 19 (8) : 509.
- OSOL, A. e G. E. FARRAR — The Dispensatory of the United States of America. 24th, ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1947; 1549.
- SCHOORL, N. — 1941 — Quantitative saponification of nitrogen esters. *Pharm. Weelblad*, 78 : 433-435. (1941 — *Chem. Zentr. II* : 644). Resumo em *Chem. Abstracts* 1942, 36 : 3456.