

Otimização de processos para obtenção de Fenitoína

Improvements chemical processes to obtain Fenitoin

Ponte, C.I.R.V.¹; Bacha, C.T.M.²; Seixas, L.M.J.³; Todeschini, A.R.⁴; Cunha, A.⁵ & Carvalho, E.⁵

RESUMO – Foram otimizados os processos para obtenção de Fenitoína (5, 5-difenil-2, 4-imidazolidinadiona), fármaco utilizado no grande mal da epilepsia psicomotora. Os processos poderão ser adaptados para escala piloto visando suprir a demanda do Rio Grande do Sul, que foi de 1.395 kg e 8.690 kg no Brasil, em 1990.

UNITERMOS – Processos; Fenitoína

SUMMARY – Improvements were made with the chemical processes to obtain Fenitoin, a drug used in the psychomotor epilepsy treatment.

The processes can be adapted to "pilot plant scale" in order to achieve the demand of fenitoin in Rio Grande do Sul.

In 1990 the consumption on fenitoin in Brazil was 8.650 Kg and in Rio Grande do Sul 1.395 Kg.

UNITERMS – Processes; Fenitoin

INTRODUÇÃO

A área de química fina, produtora de insumos farmacêuticos, é de suma importância para a indústria farmacêutica, uma vez que cerca de 50% dos fármacos são de origem sintética. Investimentos nesta área de pesquisa devem ser feitos, abordando a possibilidade de uma integração entre a pesquisa laboratorial e o setor produtivo.

Iniciou-se um trabalho de intercâmbio entre a Universidade e a indústria químico-farmacêutica, visando suprir a demanda do Rio Grande do Sul em insumos farmacêuticos. Neste trabalho foi desenvolvido o processo de obtenção de Fenitoína (5, 5-difenil-2, 4-imidazolidinadiona), fármaco utilizado no grande mal da epilepsia psicomotora. Utilizado pela CEME em ambulatórios, centros de saúde e hospitais, com a demanda de 1.395 kg no Rio Grande do Sul e 8.690 kg no Brasil, no ano de 1990 (fonte LAFERGS).

Reagentes e solventes

- Aldeído benzóico PA
- Cianeto de sódio PA
- Etanol PA
- Ácido Nítrico Concentrado PA
- Uréia
- Solução de hidróxido de potássio 66%
- Solução de ácido clorídrico 20%

MÉTODOS

A metodologia seguida foi a seguinte:

- coleta de técnicas disponíveis, estudo baseado em matérias primas, rendimentos e seleção das rotas consideradas viáveis;
- estudo da rota selecionada, etapas, intermediários formados, mecanismos químicos envolvidos;
- elaboração de fichas das matérias primas, intermediários e produtos finais, constantes físicas, toxidez, identificação;
- fluxograma de obtenção de cada intermediário e observações quanto ao desenvolvimento.

DISCUSSÃO

Fenitoína

Nome químico: 5, 5-difenil-2, 4-imidazolidinadiona
Fórmula geral: C₁₅ H₁₂ N₂ O₂
Peso molecular: 252,26
Descrição: Pó branco, cristalino, insípido e inodoro
Solubilidade: Insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, levemente solúvel em éter e clorofórmio e solúvel nas soluções de hidróxidos alcalinos.

Categoria: Anticonvulsivante, depressor cardíaco.

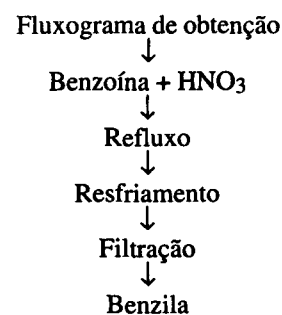
Obtenção:

Etapa 1: Obtenção de Benzofina
Reação de condensação benzóica
Fluxograma de obtenção



Nesta etapa preconiza-se a estequiometria de 0,47 mol de aldeído benzóico para 0,13 mol de cianeto de sódio. Obtendo-se um rendimento de 99,23%.

Etapa 2: Obtenção de Benzila
Reação de oxidação



Recebido em 05/02/1992

Trabalho premiado no III Salão de Iniciação Científica de 1991

¹Professor Assistente do Departamento de Produção de Matéria Prima da Faculdade de Farmácia da UFRGS

²Professor Titular do Departamento de Produção de Matéria Prima da Faculdade de Farmácia da UFRGS

³Professor Adjunto do Departamento de Produção de Matéria Prima da Faculdade de Farmácia da UFRGS

⁴Bolsista PROPESP, Faculdade de Farmácia da UFRGS

⁵Bolsistas da Faculdade de Farmácia da UFRGS

Verificou-se que o rendimento é otimizado a 98,76% quando utilizou-se como agente oxidante HNO₃ concentrado, levou-se a mistura reacional a uma temperatura de no máximo 100°C, interrompendo-se a reação quando do desprendimento total de gases nitrosos.

Etapa 3: Obtenção de Fenitoína
Reação de transposição benzílica
Fluxograma de obtenção



O rendimento da reação sem o isolamento do intermediário ácido benzílico é de 75% superior à reação em que isolou-se o intermediário.

CONCLUSÃO

A otimização das técnicas de síntese, com detecção dos pontos de estrangulamento, levou à melhoria dos rendimentos (rendimento médio de 91%), a partir de matérias primas abundantes e de baixo custo.

A rota sintética otimizada poderá ser adaptada para produção em escala piloto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

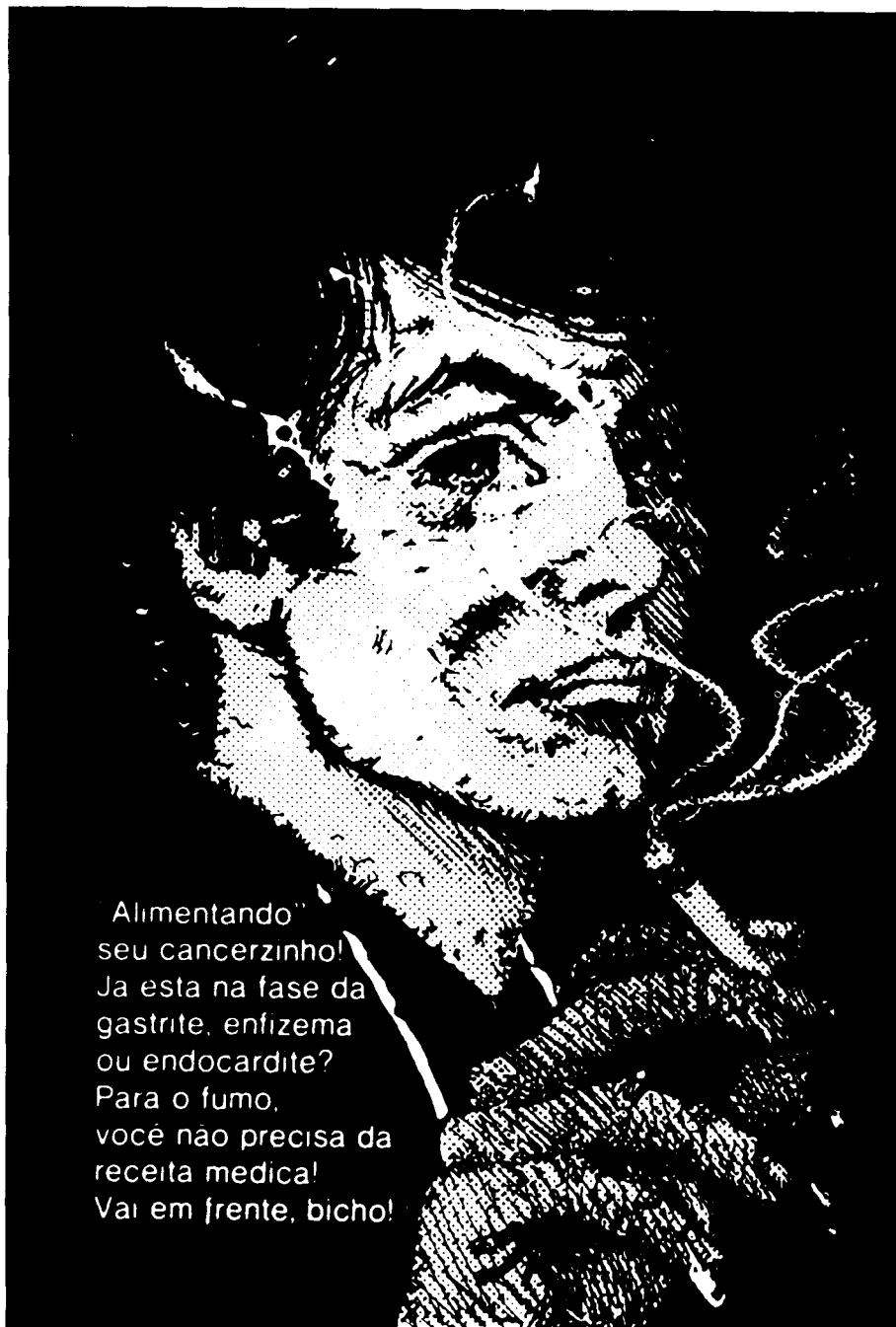
- 1- Giral, Francisco - *Productos químicos y farmacêuticos*, Mexico, Atlante, 3 v.
- 2- Martínez, Crespo - *Síntesis Industrial de Medicamentos: Obtencion Industrial, Analisis y Farmacologia de los Medicamentos*. Madrid, Dossot.
- 3- Clarke's - *Isolation and Identification of Drugs*. 2ª ed., London, Pharmaceutical Press. 1986, 1223 p.
- 4- THE MERCK Index of Chemical and Drugs. 6ª ed., Rohway; Merck, 1989.
- 5- Dyson, G. Malcolm - *May's Chemistry of Synthetic drugs*. 5ª ed., London, Londmans.
- 6- Chemical Abstracts. - Columbus, American Chemical Society.

Inibição do vírus da influenza por alguns constituintes do própolis e de seus análogos

J. Serkedjieva *et al.* - *J. Nat. Products*, 55: 294-297, 1992.

A atividade antiviral de seis substâncias sintéticas, ésteres substituídos do ácido cinâmico, idênticos ou análogos a alguns dos constituídos da fração etanólica do própolis, o isopentil ferulato, inibe significativamente a atividade infectuosa do vírus A/Hong Kong (H₃ N₂) *in vitro* e a produção de hemaglutininas no ovo.

Os achados são importantes para o uso do própolis na medicina folclórica.



Alimentando
seu cancerzinho!
Ja esta na fase da
gastrite, enfizema
ou endocardite?
Para o fumo,
você não precisa da
receita medica!
Vai em frente, bicho!