COMPORTAMENTO TÉRMICO DO PARACETAMOL E DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

THERMAL BEHAVIOR OF PARACETAMOL AND TABLETS OF REFERENCE, GENÉRIC AND SIMILAR

MORAIS, Francisca Edivânia¹; CABRAL, Sheila Pricila Marques¹; ARAUJO, Eliane Gonçalves¹, MARTINEZ-HUITLE, Carlos Alberto¹; FERNANDES, Nedja Suely¹.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química,
Av. Senador Salgado Filho 3.000, Campus Universitário, CEP: 59078-970

* Autor correspondente

* e-mail: nedja@ufrnet.br

Received 27 September 2011; received in revised form 08 December 2011; accepted 21 December 2011

RESUMO

O presente estudo utilizou as técnicas termoanalíticas (TG, DTG, DTA e DSC) para avaliar o comportamento térmico de comprimidos contendo paracetamol comercializados como referência, genérico e similar. As amostras foram também caracterizadas por IV, DRX e MEV. As curvas TG/DTG mostraram comportamentos semelhantes indicando uma baixa influência dos excipientes presentes nas formulações farmacêuticas. As curvas DTA e DSC apresentaram um pico endotérmico entre aproximadamente 165,0 e 195,0 °C característico da fusão do paracetamol em todas as amostras. Os difratogramas de raios X mostraram similaridades e caracterizaram os compostos como cristalinos. As micrografias indicaram heterogeneidade no tamanho das partículas.

Palavras-chave: *Paracetamol, análise térmica, decomposição térmica, fármacos*

ABSTRACT

The present study utilized the thermoanalytical techniques (TG, DTG, DTA and DSC) to evaluate the thermal behavior of tablets containing paracetamol and marketed as reference, generic and similar. The samples were also characterized by IR, X-ray diffraction and SEM. The TG/DTG curves presented similar behaviour indicating a low influence of the excipients present in pharmaceutical formulations. The DTA and DSC curves showed an endothermic peak between about 165.0 and 195.0 °C characteristic of melting of paracetamol in all samples. The X-ray diffraction patterns showed similarities and characterized the compounds as crystallines. The micrographs indicated heterogeneity in particle size.

Keywords: *Paracetamol, thermal analysis, thermal decomposition, drugs*

INTRODUÇÃO

No Brasil, cabe ao estado a responsabilidade sobre formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem, entre outros, estabelecerem condições que assegurem acesso universal às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde. Neste contexto, insere-se a política nacional de medicamentos, cujo objetivo é garantir o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais, bem como a sua necessária segurança, qualidade e eficácia dos considerados essenciais (Brasil, 1998).

Dentre as estratégias para a promoção do acesso a medicamentos, encontra-se a política de medicamentos genéricos e similares. Esses medicamentos geralmente são mais baratos que os de referência devido em grande parte ao fato de não recaírem principalmente sobre o genérico, os custos relativos ao desenvolvimento da nova molécula e dos estudos clínicos necessários (Brasil, 2003). Outro fator que contribui para um menor custo é o menor investimento em propaganda para tornar a marca conhecida.

O paracetamol (*N*-(4-hidroxifenil) acetamida), Figura 1 está entre os fármacos mais consumidos no mundo. É também conhecido como acetaminofeno, possui efeito analgésico e antipirético similares aos da aspirina, apresentando a vantagem de não irritar a mucosa gastrointestinal (Sena *et al.*, 2007). Pode apresentar três diferentes formas polimórficas conhecidas como formas I, II, III. A forma I é comercialmente disponível, pois é estável a temperatura e pressão ambiente, possui estrutura cristalina monoclinica e solubilidade em água (Giordano *et al.*, 2002).

O presente estudo tem como objetivo avaliar o comportamento térmico do paracetamol e dos medicamentos de referência, similar e genérico, comercializados na forma de comprimidos utilizando a Termogravimetria -TG, Termogravimetria Derivada - DTG, Análise Térmica Diferencial - DTA e a Calorimetria Exploratória Diferencial – DSC (Giolito, 1988).

A aplicação de métodos térmicos de análises em especial o DSC e a TG/DTG tem sido amplamente utilizados no estudo de caracterização, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos (Rodrigues, 2005, p.383). Em estudos de pré-formulações é

possível obter informações sobre potenciais incompatibilidades físicas ou químicas entre um ingrediente ativo e os chamados "inertes" excipientes. Informações adicionais sobre os efeitos do armazenamento em temperaturas elevadas também podem ser obtidas. Estas reações podem ou não levar a inativação do ingrediente ativo na formulação. Vários estudos já foram feitos neste domínio (Araújo, 2003).

A aplicação da análise térmica a indústria farmacêutica no Brasil cresce significativamente a cada ano. Poucos trabalhos foram publicados na literatura contendo dados de análise térmica para medicamentos genéricos, similares, de referência e princípio ativo em estudo comparativo. Esse fato motiva o desenvolvimento de uma investigação científica envolvendo vários aspectos, como estabilidade térmica desses fármacos e compatibilidade fármaco/excipiente.

Desta forma as técnicas termoanalíticas têm mostrado inúmeras vantagens para se estudar algumas interações entre os princípios ativos e os excipientes, realizar estudo da cinética de degradação e estabilidade de formas farmacêuticas, tempo de meia vida entre outras aplicações, por serem rápidas e precisas, sendo um fator indispensável para a indústria farmacêutica (Wendlandt, 1986). As técnicas modernas de análises térmicas apresentam como vantagem a habilidade em fornecer informações detalhadas sobre as propriedades físicas e químicas de uma substância. Estas são técnicas usadas extensamente nas ciências farmacêuticas para a caracterização de drogas e de excipientes. A robustez e sensibilidade da instrumentação, a introdução da automatização e de *software* de confiança de acordo com as necessidades das indústrias alargou consideravelmente as áreas de aplicações dessas técnicas nos anos 90. (Clas; Dalton; Hancock, 1999, Giron, 2002, Araújo *et al.*, 2003).

Giordano *et al* (2002) fizeram um estudo térmico de misturas binárias de paracetamol e excipientes poliméricos. Eles utilizaram misturas na proporção de 50 a 90% de massa da droga e submeteram a um sistema de aquecimento e resfriamento numa faixa de 35 a 180°C utilizando DSC. Eles relataram que o DSC é uma das primeiras técnicas analíticas a ser escolhida quando se pretende estudar a compatibilidade entre componentes de formulações

farmacêuticas. As medidas de DSC permitiram uma análise rápida do desempenho dos excipientes.

DESENVOLVIMENTO

Os medicamentos foram adquiridos nas farmácias locais e analisados após pesagem, maceração e armazenamento em dessecador (Tabela 1). A amostra do princípio ativo paracetamol foi fornecida pela IQUEGO (Laboratório farmacêutico do estado do Goiás).

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos princípios ativos e dos medicamentos foram obtidos em equipamento de marca Nexus FT-IR 470 Thermo Nicolet, na região de 4000 a 400 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr.

As curvas TG/DTG e DTA para o estudo do comportamento térmico dos medicamentos foram obtidas nas termobalanças DTG 60 e TGA-50 da Shimadzu na faixa de temperatura entre 25 e 900°C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$), em razão de aquecimento de 10°C $\cdot\text{min}^{-1}$, utilizando cadinho de α -alumina e massa das amostras em torno de 6 mg. Antes das análises foram obtidas curvas de um branco para avaliar a linha base do sistema e verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado conforme norma da ASTM (E1582-043).

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50 da Shimadzu sob atmosférica dinâmica de nitrogênio 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de 10°C $\cdot\text{min}^{-1}$, no intervalo de temperatura de 25 a 500°C, em cadinho de alumínio com massa de amostra em torno de 1mg. Inicialmente foram obtidas curvas de um branco para avaliar a linha base do sistema. A célula DSC foi calibrada empregando como padrão o metal índio ($T_{\text{fusão}} = 156,16^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,7\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$) com pureza de 99,99%.

Os difratogramas de raios-X das amostras foram obtidos em um equipamento da marca Shimadzu, modelo XRD-600, com tubo de cobre, 30 KV de potência e corrente de 30 mA, na faixa de 5 a 80 (2 θ), usando o método de DRX em pó.

As micrografias das amostras foram obtidas em um Microscópio Eletrônico de

Varredura, modelo Philips XL-30 nas seguintes condições instrumentais: voltagem 20,0V e diâmetro do feixe 4,0 (aumento de acordo com a necessidade de cada amostra). As amostras foram fixadas utilizando cola prata e as imagens foram processadas no software (*X'pert HighScore*) do equipamento Philips XL-30-ESEM.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

Na Figura 2 são mostrados os espectros de absorção na região do infravermelho referentes às amostras do paracetamol (princípio ativo) e dos medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente. É possível observar, que em geral os espectros são muito semelhantes, no entanto, observam-se diferenças nas intensidades das bandas, como também deslocamentos para as amostras dos medicamentos em relação ao princípio ativo devido à presença dos excipientes.

Bandas do princípio ativo e dos medicamentos são observadas em 3328, 3323 e 3329 cm^{-1} referentes aos estiramentos OH e NH, sendo que nos medicamentos ela se apresenta de forma menos intensa. Em 3100, 3030, 3095 e 3090 cm^{-1} são observadas as bandas atribuídas à deformação axial CH de aromáticos nas amostras do princípio ativo, referência, genérico e similar, respectivamente.

A absorção referente ao estiramento C=O do grupo amida ocorre em 1657, 1657, 1663 e 1653, respectivamente para o princípio ativo, referência, genérico e similar. Na região de caracterização de vibração do anel aromático foram encontradas bandas em: 1565 1559, 1561 e 1560 cm^{-1} , respectivamente (ROSSI. *et al.*, 2003 Silverstein, Webster, Kiemle, 2007).

As bandas referentes à deformação angular δCH_3 de amida ocorreu em 1368, 1362 1363 e 1363 cm^{-1} respectivamente, para o princípio ativo, referência, genérico e similar

A absorção referente à deformação δ CNH foi visualizada em 1233 cm^{-1} para o princípio ativo e para os medicamentos de referência, genérico e similar ocorreram em 1252, 1220 e 1226 cm^{-1} , respectivamente (Burgina *et al.*, 2004).

As curvas TG/DTG do paracetamol e dos medicamentos visualizadas na Figura 3

apresentam similaridades no comportamento térmico com elevada reprodutibilidade. Isso se deve provavelmente à maior proporção de princípio ativo presente nas formas farmacêuticas, sendo 92,2; 87,4 e 89,7% para os medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente, minimizando a influência dos excipientes na decomposição térmica. Os resultados mostraram curvas sobrepostas com intervalos de temperaturas muito próximos em cada evento das curvas TG/DTG.

As amostras não apresentaram perdas de massa relacionadas à desidratação e não formaram resíduos, indicando que a decomposição térmica foi completa.

A curva TG do princípio ativo mostrou-se estável até 181,0°C, em seguida ocorrem duas perdas de massa, sendo a primeira no intervalo de 181,0 a 364,0°C com $\Delta m = 90,0\%$ e a segunda perda de massa de 364,0 a 813,3°C com $\Delta m = 9,1\%$. A curva DTG confirma estes resultados, mostrando um pico de máximo em 307,0°C referente à primeira perda de massa. No entanto, a segunda perda de massa não apresenta pico na curva DTG, uma vez que o evento ocorre provavelmente a uma velocidade constante.

Na curva TG da amostra do medicamento de referência observa-se uma estabilidade até 179,8°C, com dois eventos de perdas de massa na seqüência. O primeiro ocorreu no intervalo de 179,8 a 362,5 °C com $\Delta m = 92,0\%$ e o segundo entre 362,5 a 870,7°C com $\Delta m = 7,3\%$.

Para a amostra do medicamento genérico, a curva TG manteve-se estável até 177,9°C e em seguida também apresentou duas perdas de massa. A primeira ocorreu de 177,9 a 347,9°C com $\Delta m = 90,0\%$ e a segunda de 347,9 a 839,6°C com $\Delta m = 9,1\%$.

O medicamento similar apresentou estabilidade térmica até 178,5°C apresentado em seguida sua primeira perda de massa até 352,5 °C com $\Delta m = 91,6\%$ e um segundo evento de perda de massa entre 352,5 e 841,9°C com $\Delta m = 8,4\%$.

As curvas DTG para todas as amostras apresentam apenas um pico relacionado ao primeiro evento de perda de massa visualizado nas curvas termogravimétricas.

As curvas DTA do princípio ativo e dos

medicamentos apresentadas na Figura 4 mostram um evento endotérmico na região de 165,0 a 195,0°C com $T_{pico} = 173,0^\circ C$ que de acordo com Medeiros *et al*, (2007) corresponde a fusão do paracetamol. O segundo evento observado, também endotérmico entre 233,0 e 340,0°C com T_{pico} em 309,3, 310,6, 310,1 e 309,9°C referente ao paracetamol, referência, genérico e similar respectivamente, foi atribuído a evaporação do princípio ativo.

As curvas DSC, Figura 5 está em acordo com os resultados encontrados nas curvas TG e DTA, mostrando que não ocorre evento de desidratação. Essas curvas mostraram que o evento de fusão do fármaco ocorreu na região de 157,0 a 181,9°C com $T_{pico} = 168,4, 168,1, 167,7$ e $168,2^\circ C$ para o princípio ativo e os medicamentos de referência, genérico e similar respectivamente, concordante com Qi *et al*, (2008) e a Farmacopéia Brasileira (1996). O segundo evento endotérmico observado nas curvas DSC para todas as amostras foi atribuído a evaporação do princípio ativo.

As curvas DSC apresentaram de forma reprodutível o evento de fusão do princípio ativo indicando uma alta pureza e confirmando que os excipientes influenciam no comportamento térmico do fármaco.

Para o medicamento genérico é observado um terceiro evento endotérmico ($T_{pico}=309,1^\circ C$) provavelmente relacionado à decomposição dos excipientes presentes na formulação do medicamento.

A Figura 6 mostra os difratogramas de raios – X do paracetamol e dos demais medicamentos indicando a formação de estrutura cristalina. Os valores de 2θ mais intensos para os picos do paracetamol são: 11,8, 15,3, 18,2, 23,4, 24,2 e 26,4 e caracterizam fortemente a presença do paracetamol em todos os medicamentos avaliados. Considerando o elevado percentual do princípio ativo nas formas farmacêuticas correspondendo a 92,2; 87,4 e 89,7% para as amostras de referência, genérico e similar, respectivamente, observa-se uma elevada semelhança entre os difratogramas, indicando nesse caso, uma menor influência dos excipientes.

Os difratogramas de raios – X também apresentaram de forma reprodutível os picos indicativos do paracetamol presente nos medica-

mentos com uma intensidade indicando uma elevada pureza e menor influência dos excipientes.

Na Figura 7 observam-se as características morfológicas do paracetamol e das demais formas farmacêuticas. As micrografias mostram que a amostra de paracetamol apresenta um agregado de partículas da ordem de 150µm não sendo observado indício de cristalinidade, embora o difratograma de raios-X do paracetamol tenha apresentado picos indicativos de estrutura cristalina. O medicamento genérico apresenta uma distribuição uniforme no tamanho das partículas $\leq 25\mu\text{m}$. Para os medicamentos de referência e similar observam-se uma distribuição heterogênea nas partículas e nos agregados.

Os resultados indicam que todas as amostras dos medicamentos analisados apresentam características similares mostrando uma garantia da presença do paracetamol e pouca influência dos excipientes utilizados na formulação farmacêutica.

REFERÊNCIAS

1. Araújo, A. A. S., Storpirts, I., Mercuri, L. P., Carvalho, F. M. S., Filho, M. S., Matos, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutical Medicine**, v. 260, n. 2, p. 303-314, 2003.
2. ASTM E1582-043. Standard Practice for Calibration of Temperature Scale for Thermogravimetry, USA, 2003.
3. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787_99.htm. Acesso em 06 Abr 2011.
4. **Medicamentos genéricos** 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos> Acesso: 14 de Out. 2010.
5. **Medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>. Acesso em: 20 Jan. 2011.
6. Ministério da saúde. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003(*)** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/134_03rdc.htm. Acesso em: 05 abr 2010.
7. **Genéricos - referência - similares**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33014&janela=1. Acesso em: 05 mar. 2010.
8. **Portaria n. 3916, de 30 de outubro de 1998**. Disponível em: http://www.mp.ro.gov.br/c/document_library/get_file?p_l_id=42535&folderId=41928&name=DLFE-32699.pdf Acesso em 05 abr 2011.
9. Burgina, E. B., Baltakhinov, V.P., Boldyreva, E. V., Shakhtschneider, T. P. IR Spectra of Paracetamol and Phenacetin. 1. Theoretical and Experimental Studies. **Journal of Structural Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 64-73, 2004.
10. Clas, S-D.; Dalton, C.R.; Hancock, B. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science e Technology Today, Cambridge**, V. 2, n. 8, p. 311 – 320, 1999.
11. Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo : Ed. Atheneu Editora São Paulo, 1996. Part. 2, Fasc. 1.
12. Giolito, I. Ionashiro, M.; A nomenclatura em análise térmica – parte II. **Cerâmica**, 34, (225), 163 – 164, 1988.
13. Giordano, F., Rossi, A., Bettinil, R., Savio, A., Gazzaniga, A., Novak, C. Thermal Behavior of Paracetamol-Polymeric Excipients Mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 575-590, 2002.
14. Qi, S., Gryczke, A., Belton, P., Craig, D. Q. M. Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microtherm-

al and spectroscopic analysis. **International Journal of Pharmaceutical Medicine**, v. 354, n. 1-2, p. 158-167, 2007.

15. Medeiros, A. F. D., Santos, A. F. O., Souza, F. S., Procópio, J. V. V., Pinto, M. F., Macêdo, R. O. Thermal stability of paracetamol and its pre-formulates obtained by spray drying. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 88. n. 2. p. 377-382, 2007.

16. Rodrigues, J. A. **Raio X: difração e espectroscopia**. São Carlos: Edufscar, 2005.

17. Rossi, A., Savioli, A., Bibi, M., Capsoni, D., Massarotti, V., Bettini, R., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Giordani, F. Solid-state characterization of paracetamol metastable polymorphs formed in binary mixtures with hydroxypropylmethylcellulose. **Thermochimica Acta**, v. 406, p. 55-67, 2003.

18. Sena, M. M., Freitas, C. B., Silva, L. C., Pérez, C. N., Paula, Y. O. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas

usando calibração multivariada. **Química Nova**, v. 30, n.1, p.75-79, 2007.

19. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos Científicos, 2007.

20. Wendlandt, W.W. **Thermal Analysis**. 3 ed, New York: Ed.Wiley. 1986. p. 814.

Figura 1. Estrutura Química do paracetamol
Fonte: adaptada de <http://www.google.com.br/images>

Figura 2. Espectros de absorção na região do infravermelho do a) paracetamol, b) referência, c) genérico, d) similar.

Figura 3. Curvas TG/DTG do paracetamol e dos medicamentos de referência, genérico e similar

Figura 4. Curvas DTA do paracetamol (1) PA, (2) referência, (3) genérico e (4) similar

Figura 5. Curvas DSC (1) paracetamol, (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

Figura 6. Difratoograma de raios - X: a) paracetamol, b) referência, c) genérico d) similar.

Figura 7. Micrografia do a) paracetamol, b) referência, c) genérico d) similar.

Tabela 1. Dados dos medicamentos analisados

Medicamento	Excipiente	Classe terapêutica	Quantidade teórica do PA (mg)	Massa do comprimido (g)	% PA
Paracetamol (referência)	Amido, celulose microcristalina, diotilsulfosuccinato de sódio, estearato de cálcio e metabissulfito de sódio.	Analgésico	750	0,8131	92,2
Paracetamol (genérico)	Xarope de frutose de milho, propilenoglicol, glicerina, sorbitol solução, goma, celulose microcristalina, ácido cítrico, Benzoato de sódio, butilparabeno, corante.	Analgésico	750	0,8582	87,4
Paracetamol (similar)	Sem informação	Analgésico	750	0,8360	89,7