

DETERMINAÇÃO DA ENERGIA DE ATIVAÇÃO E PUREZA DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO PARACETAMOL UTILIZANDO TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS

De Paula, S. F. A¹; Oliveira, S. E¹; Junior, C. A. S. C, E¹; *Fernandes, N. S¹.

1 UFRN; *Nedja Suely Fernandes - IQ/UFRN
nedja.ufrn@gmail.com

Accepted 10/08/2016
Published in 01/03/2017

ABSTRACT

Paracetamol (acetaminophen , N -acetyl- p- aminophenol) is an antipyretic analgesic that has anti -inflammatory effect and is widely used in Brazil . This work was made use of Thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC) to determine the activation energy and purity of pharmaceutical commercial forms of reference, generic and similar containing the active principle paracetamol . The Ozawa method was applied for the activation energy using thermogravimetric curves in three heating rates (5 , 10 and 20 ° C min⁻¹) . The results showed an average activation energy for the thermal decomposition evaluated between 87.2 and 103.7 kJ mol⁻¹ . The Van't Hoff equation applied to the paracetamol fusion event observed in the DSC curves showed 99.5 , 99.3 and 99.6 % purity for the reference samples , and like generic , respectively.

Keywords

Paracetamol
Termogravimetria
Calorimetria Exploratória Diferencial

DOI 10.18362/bjta.v6.i1.9

Introdução

Medicamentos são produtos farmacêuticos produzidos com um rigoroso controle de qualidade e são utilizados na prevenção e tratamento de doenças. Neste sentido, no Brasil temos hoje três tipos de medicamentos diferentes: o de referência, genérico e similar. O medicamento de referência é o primeiro que surgiu no mercado, é o mais caro dos três devido ao alto investimento feito pelos laboratórios nas fases de pesquisa e até a sua chegada ao mercado, estes custos referem-se a estudo da molécula e propaganda. A indústria possui a exclusividade de comercialização deste medicamento durante aproximadamente 20 anos. Quando a patente expira, os outros laboratórios podem ter acesso a esta formulação farmacêutica e com isso, surgem os medicamentos genéricos e similares. O medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo, a mesma dose, forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica do medicamento de referência. Ele passou por testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica, que comprovam sua eficácia, segurança e qualidade [1]. O genérico costuma ser em média 30% mais barato do que o de referência porque a indústria não teve gastos com estudo da molécula nem com propaganda, visto que, estes medicamentos são conhecidos apenas pelo princípio ativo e não pelo laboratório. Já o medicamento similar também possui o mesmo princípio ativo, a mesma dose, forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica do medicamento de referência, mas ele é identificado por um nome comercial e nem todos são obrigados a passarem por testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica [1]. Foi publicada uma resolução da ANVISA (RDC 134/2003 e RDC 133/2003) que estabelece que a partir do ano de 2003, por ordem de prioridade (antibióticos, antineoplásicos, antirretrovirais) devem passar por

estes testes. Os demais medicamentos tiveram até o ano de 2014 para se adequar a esta resolução.

O paracetamol, N-(4-Hidroxifenil) acetamida, é um analgésico antipirético com ação anti-inflamatória. Apresenta fórmula molecular C₈H₉NO₂, com massa molar relativa de 151,16 g mol⁻¹, se apresenta como um pó cristalino branco, inodoro, com leve sabor amargo, ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico. Solúvel em hidróxido de sódio, com faixa de fusão de 168 °C a 172 °C. Sua fórmula estrutural está representada na Figura 1 [2].

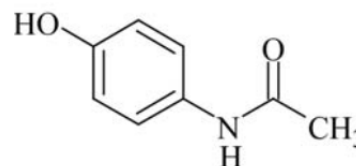


Figura 1 - Estrutura Química do Paracetamol

O fármaco paracetamol, se ingerido em doses terapêuticas únicas ou repetidas não tem efeito sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, sobre as plaquetas ou sobre a coagulação. Não há alterações ácido-básicas bem como efeitos uricosúricos, e o fármaco não produz a irritação, erosão ou sangramentos gástricos que podem ocorrer após a administração de salicilatos. O paracetamol administrado de forma oral possui excelente biodisponibilidade e cerca de 90 a 100% podem ser recuperados na urina no primeiro dia de uso terapêutico. A sobredose deste medicamento constitui

emergência médica, pois ocorre lesão hepática grave em 90% dos pacientes com concentrações plasmáticas de paracetamol $> 300 \mu\text{g mL}^{-1}$ em 4 horas ou $45 \mu\text{g mL}^{-1}$ em 15 horas após a ingestão do fármaco. O diagnóstico e tratamento precoces da overdose deste medicamento são essenciais para otimizar o desfecho. Dos pacientes envenenados que não recebem tratamento específico, talvez 10% desenvolvam lesão hepática grave; destes, 10 a 20% posteriormente morrem de insuficiência hepática a despeito dos cuidados intensivos de suporte. O carvão ativado, quando dado até 4 horas após a ingestão, diminui a absorção deste medicamento em 50 a 90%. [3].

A determinação da energia de ativação foi realizada através do método não isotérmico ou dinâmico aplicando o modelo de *Ozawa* que é um método integral aproximado, onde constrói-se o log da razão de aquecimento pelo inverso da temperatura para um dado valor de massa do reagente e o resultado é uma reta na qual a inclinação nos fornece a energia de ativação. Através desta pode-se inferir a estabilidade do medicamento, visto que, quanto maior a energia de ativação maior a estabilidade do medicamento.

No estudo da pureza, aplicou-se a equação de *Van't Hoff*. Nesta equação é possível determinar a pureza dos medicamentos conhecendo os pontos de fusão dos princípios ativos presentes nas formulações farmacêuticas.

Materiais e metodos

As amostras de medicamentos de Referência, Genérico e Similar do paracetamol foram adquiridos em farmácias locais. Eles foram pesados em balança analítica, pulverizados (para garantir a homogeneização da amostra), transferidos para um frasco de vidro âmbar, armazenados em dessecador e enviados para o Laboratório de Análise Térmica e Eletroanalítica (LATEL) para serem analisados. A Tabela 1 relaciona os dados referentes a estes medicamentos.

Tabela 1 - Dados referentes aos medicamentos de referência, genérico e similar.

Medicamento	Excipientes	Classe terapêutica	Qdade teórica (mg)	Massa do comprimido (g)
Referência	Amido, celulose microcristalina, dioctilsulfosuccinato de sódio, estearato de cálcio e metabissulfito de sódio.	Analgésico	750	0,8328
Genérico	Xarope de frutose de milho, propilenoglicol, glicerina, sorbitol solução, goma, celulose microcristalina, ácido cítrico, benzoato de sódio, butilparabenzeno, corante.	Analgésico	750	0,8315
Similar	-	Analgésico	750	0,8440

O equipamento utilizado nos ensaios de termogravimetria foi uma termobalança da marca Shimadzu, modelo TGA 50, com os seguintes parâmetros: Razão de aquecimento: 5, 10° e 20 °C min⁻¹, atmosfera de nitrogênio, fluxo de 50 mL min⁻¹ e cadinho de α -alumina. Para analisar a linha de base do sistema, antes das análises foram realizadas as curvas do branco. Foi verificada também a calibração do equipamento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratada conforme a norma [4]. O modelo cinético utilizado para a determinação da energia de ativação foi o de *Ozawa* e esta foi calculada usando *software* TA 60 WS.

Os ensaios de calorimetria exploratória diferencial (DSC) para as amostras dos medicamentos de referência, genérico e similar foram realizados no Laboratório de Análise Térmica e Eletroanalítica (LATEL). O equipamento utilizado foi DSC 20 da TA Instruments, atmosfera de nitrogênio (50 mL min⁻¹), a faixa de temperatura foi de 30 a 500 °C com uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e cadinho de alumínio. As amostras foram pesadas na balança AUW 220 D da Shimadzu. As massas das amostras utilizadas nos ensaios de TG e DSC estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Massa das amostras utilizadas nos ensaios de TG e DSC

TG	Paracetamol referência	Paracetamol genérico	Paracetamol similar
Massa (mg)	4,42	4,33	4,48
DSC	Paracetamol referência	Paracetamol genérico	Paracetamol similar
Massa (mg)	2,14	2,00	2,18

Para avaliar a linha base do sistema antes das análises de DSC foram obtidas curvas do branco. A célula do DSC foi calibrada empregando como padrão o metal Índio que apresenta $T_{\text{Fusão}} = 156,16 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{Fusão}} = 28,71 \text{ J g}^{-1}$ com pureza de 99,999%.

Resultados e Discussão

Nas Figuras 2, 3 e 4 estão representadas as curvas termogravimétricas, as quais apresentaram comportamentos térmicos bastante semelhantes entre as amostras dos comprimidos de paracetamol de referência, genérico e similar. Estas curvas apresentaram duas perdas de massa, não sendo observado evento relacionado a desidratação. Houve formação de uma pequena quantidade de resíduo. Isto se deve ao fato de, nestas formulações farmacêuticas, ter-se uma maior proporção do princípio ativo (88,8 a 90,1%) quando comparado à presença de excipientes.

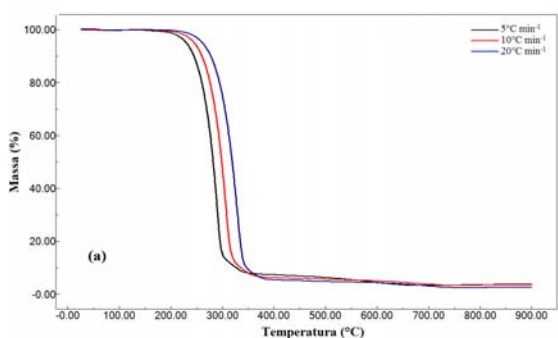


Figura 2 - Curvas termogravimétricas para a amostra de paracetamol (forma farmacêutica referência).

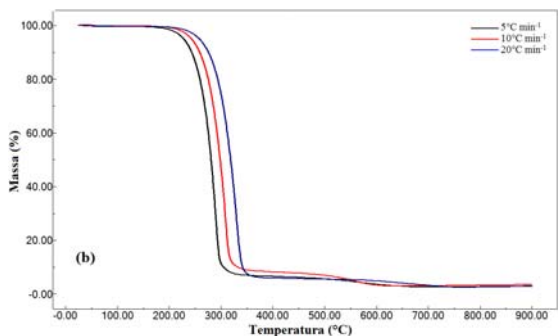


Figura 3 - Curvas termogravimétricas da amostra de paracetamol (forma farmacêutica genérico)

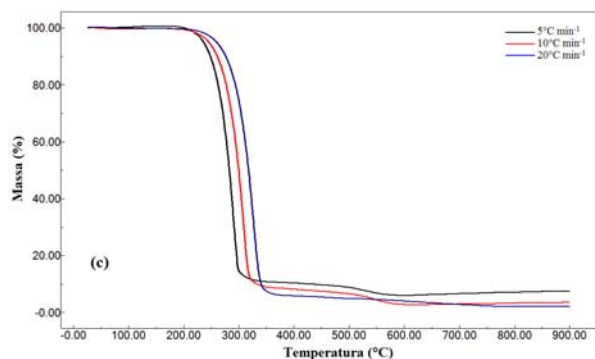


Figura 4 - Curvas termogravimétricas da amostra de paracetamol (forma farmacêutica similar)

Tomassetti et al. [5] realizaram o estudo das interações entre o paracetamol e os excipientes contidos nas misturas binárias (medicamentos). Eles usaram a Termogravimetria e a Calorimetria Exploratória Diferencial para avaliar a compatibilidade entre o paracetamol e alguns excipientes que eram bastante usados em medicamentos comerciais. Os pesquisadores concluíram que só ocorreram modificações apreciáveis quando as proporções dos excipientes eram muito grandes. O paracetamol apresentou incompatibilidade apenas para amostras contendo apreciável conteúdo de manitol.

Morais et al. [6] realizaram o estudo do comportamento térmico do paracetamol e dos medicamentos de referência, genérico e similar. Para isso, eles utilizaram técnicas

termoanalíticas (TG, DTG, DTA e DSC) e para confirmação dos dados as amostras foram caracterizadas por IV, DRX e MEV. As curvas TG/DTG apresentaram comportamentos semelhantes indicando a baixa influência dos excipientes.

O estudo cinético foi realizado na faixa de perda de massa de 3,7% a 99,6%, para o medicamento de referência, 3,5% a 99,9% para o genérico e de 11,1% a 99,7% para o similar. O modelo de *Ozawa* foi aplicado aos dados obtidos nas curvas termogravimétricas, para a determinação de energia de ativação (E_a) durante todo o intervalo de todas as perdas de massa, ou seja, foi aplicada considerando todo o evento, utilizando percentual de conversão de 10,0 a 90,0%.

As Figuras 5, 6 e 7 correspondem ao logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura absoluta, obtida após o tratamento de dados pelo método de Ozawa.

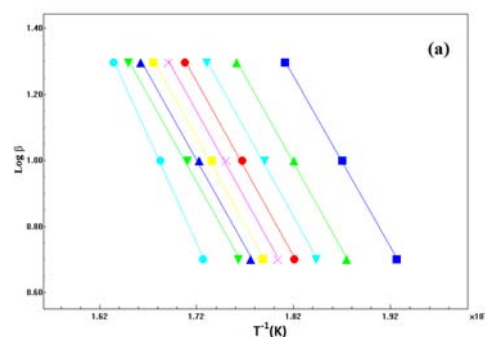


Figura 5 - log da razão de aquecimento versus o inverso da temperatura, em K, da amostra de paracetamol (forma farmacêutica referência).

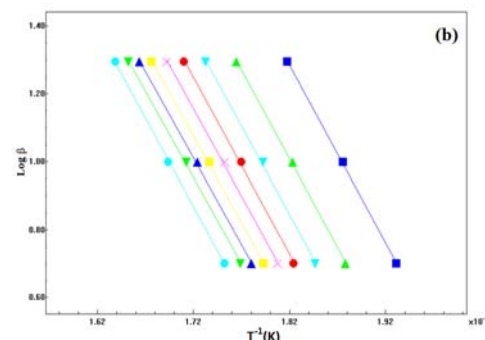


Figura 6 - log da razão de aquecimento versus o inverso da temperatura, em K, da amostra de paracetamol (forma farmacêutica genérico).

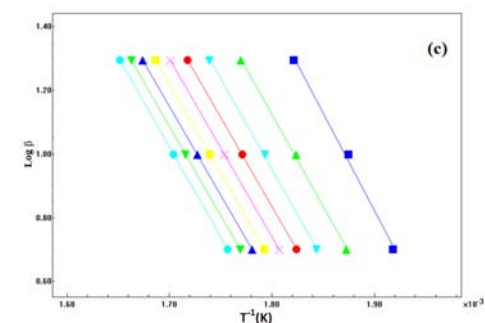


Figura 7 - log da razão de aquecimento versus o inverso da temperatura, em K, da amostra de paracetamol (forma farmacêutica similar).

No caso dos medicamentos de referência, genérico e similar do paracetamol, é observado um processo de decomposição com cinética de primeira ordem, e isto significa que, a degradação do fármaco é diretamente proporcional à concentração restante em relação ao tempo. De acordo com o indicado nas figuras, tem-se que ocorre correlação entre o resultado obtido e a curva teórica, ou seja, os resultados obtidos nestes gráficos apresentam boa correlação entre os percentuais de perda de massa e energia de ativação envolvida na decomposição térmica do paracetamol com as três razões de aquecimento adotadas. Para os medicamentos de referência, genérico e similar as retas obtidas do ajuste linear são paralelas na faixa de 10,0 a 90,0% de conversão.

A Tabela 3 lista as energias de ativação referente a cada etapa de perda de massa (dada em percentual) e a média destas energias.

Tabela 3- Dados obtidos do estudo da cinética de decomposição térmica das amostras de paracetamol referência, genérico e similar

referência		genérico		similar	
% de conversão	Energia de Ativação (kJ mol ⁻¹)	% de conversão	Energia de Ativação (kJ mol ⁻¹)	% de conversão	Energia de Ativação (kJ mol ⁻¹)
10,0	94,0	9,8	95,3	9,1	112,5
19,6	95,4	19,4	95,4	18,0	105,6
29,2	95,8	29,7	94,8	26,9	103,1
38,8	96,1	38,7	94,8	35,7	101,8
48,4	96,0	48,3	94,2	44,6	102,2
57,9	95,8	57,9	93,1	53,4	101,9
67,5	95,5	67,6	92,7	62,3	101,7
77,0	95,4	77,2	92,7	71,2	101,7
86,7	116,6	86,9	95,3	80,0	103,2

Analisando de modo comparativo os valores apresentados na Tabela 3, pode se observar que os valores de energia de ativação encontrados no processo de decomposição térmica dos medicamentos de referência e genérico são bem próximos. Já para o similar observa-se, exceto na conversão de 90,0%, que a energia de ativação é sempre maior quando comparada aos medicamentos de referência e genérico. O medicamento similar apresenta maior energia de ativação na faixa de conversão de 10,0 a 80,0%. Em 90,0% de conversão ainda restam 20,0% da amostra para perder massa. Os de referência e genérico, restam 13,3 e 13,1% da amostra da formulação farmacêutica em sofrer decomposição. Apesar dos medicamentos apresentarem baixa quantidade de excipientes, não se pode relacionar o que existe de diferente, em relação aos excipientes, no medicamento similar que justifique esta diferença na energia de ativação, visto que, não foram encontradas as informações descritivas sobre os excipientes que compõem esta formulação.

A Figura 8 mostra um gráfico comparativo entre os resultados da energia de ativação obtida no intervalo de

decomposição térmica das amostras contendo paracetamol nas formas farmacêuticas de referência, genérico e similar para cada fator de conversão (%) avaliado que foi definido entre 10 e 90%. Nota-se que as energias de ativação obtidas para estes medicamentos, em toda a faixa de conversão, são muito próximas, indicando a uniformidade da composição das formas farmacêuticas, caracterizada pelo percentual elevado do princípio ativo.

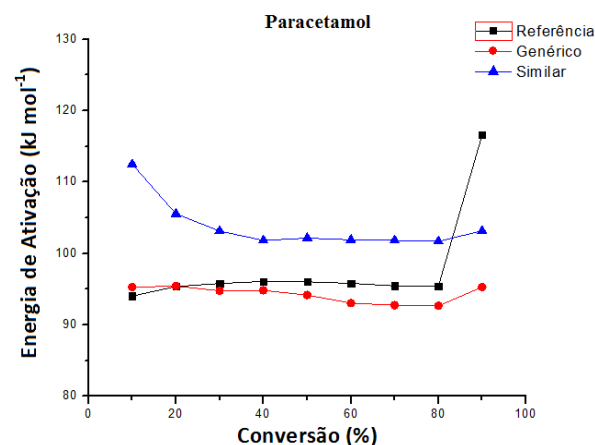


Figura 8 - Relação entre a energia de ativação e o fator de conversão (%) das amostras de paracetamol nas formas farmacêuticas de referência, genérico e similar

O estudo de pureza do paracetamol de referência, genérico e similar foi realizado utilizando a equação de *Van't Hoff*, que prevê a depreciação do ponto de fusão do composto puro devido à presença de impurezas [7]. As Figuras 9, 10 e 11 ilustram as curvas DSC obtidas para as amostras das formas farmacêuticas do paracetamol de referência, genérico e similar e os valores encontrados a partir do cálculo descrito na metodologia e empregado na quantificação do teor de pureza do material.

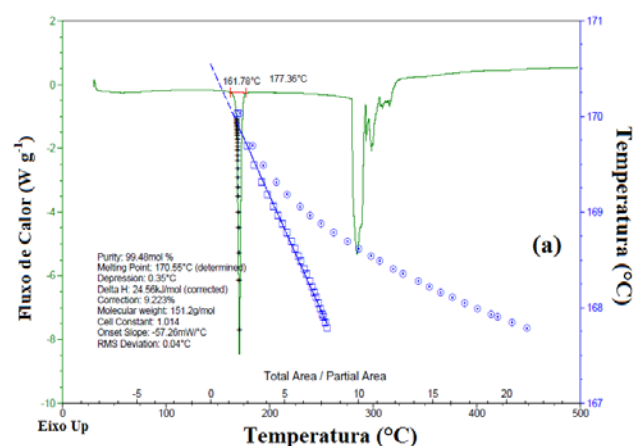


Figura 9 - Curva DSC da amostra de paracetamol (forma farmacêutica referência).

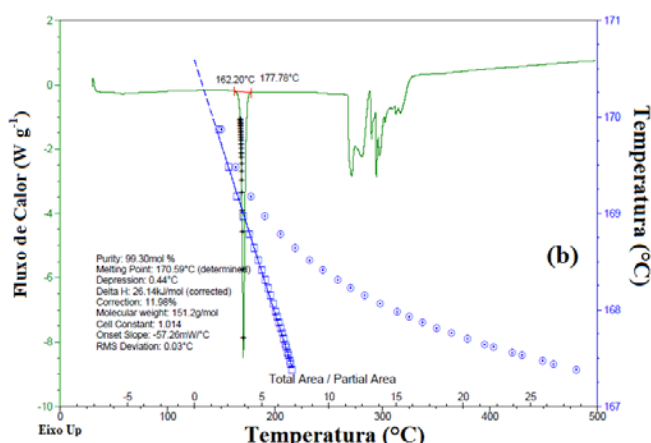


Figura 10 - Curva DSC da amostra de paracetamol (forma farmacêutica genérico).

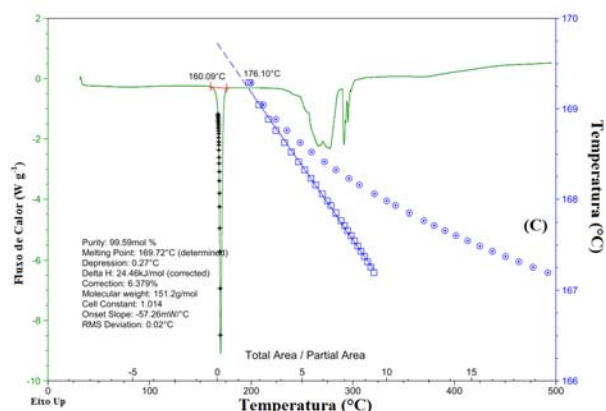


Figura 11 - Curva DSC da amostra de paracetamol (forma farmacêutica similar).

Como pode ser observado, as curvas DSC apresentaram um pico endotérmico bem definido e simétrico, o que caracteriza uma transição de fusão, indicativo de elevada pureza. A amostra de referência apresentou uma região de fusão de 161,8 a 177,4 °C, o genérico de 162,2 a 177,8 °C e o similar no intervalo de 160,1 a 176,1 °C. As curvas DSC dos medicamentos de paracetamol de referência, genérico e similar, mostraram além do evento de fusão, mais dois picos endotérmico sendo o primeiro referente à decomposição do princípio ativo e o segundo a decomposição dos excipientes que fazem parte da formulação dos medicamentos.

A pureza do paracetamol presente nos medicamentos de referência, genérico e similar foi calculada através da aplicação da equação de *Van't Hoff*, na linearização do evento de fusão. Neste modelo a pureza foi determinada através do desvio da linearidade do evento de fusão que ocorre pela presença de impurezas e os valores encontrados estão descritos na Tabela 4. De acordo com esta tabela, tem-se que as formas farmacêuticas contendo paracetamol apresentam pureza e ponto de fusão muito próxima, com isso, pode-se inferir que provavelmente não há interação entre o princípio ativo e os excipientes, ou ainda, isso ocorre, devido a grande proporção do princípio ativo nestes medicamentos.

Tabela 4 - Relaciona os dados de pureza, ponto de fusão e entalpia das amostras de paracetamol de referência, genérico e similar.

	referência	genérico	similar
Pureza (%mol)	99,5	99,3	99,6
Ponto de Fusão (°C)	170,5	170,6	169,7
Entalpia (kJ mol ⁻¹)	24,6	26,1	24,5

Desta forma, o emprego da equação de *Van't Hoff* sobre o evento endotérmico relativo à fusão do paracetamol permitiu estimar o grau de pureza para este princípio ativo, sendo encontrados 99,5, 99,3 e 99,6% respectivamente, para as amostras de referência, genérico e similar. Observa-se também que, de acordo com a curva DSC, o pico de fusão do paracetamol para as amostras de referência, genérico e similar começam, respectivamente, em 161,8°, 162,2 e 160,1 °C consumindo 24,6, 26,1 e 24,5 kJ mol⁻¹.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira [2] o ponto de fusão do paracetamol ocorre na faixa de 168 a 172 °C, o que é totalmente condizente com os valores encontrados para os picos de fusão que são de 170,5, 170,6 e 169,7 °C respectivamente, para as amostras das formas farmacêuticas de referência, genérico e similar. Além disso, estes valores também estão de acordo com a literatura, visto que, Mathkar et al. [8], fez o estudo de pureza do paracetamol e encontrou dados de 99,96 %mol, ponto de fusão de 169,0 °C e entalpia de fusão de 27,2 kJ mol⁻¹. Vale salientar que após avaliar o ponto de fusão de excipientes [9] presentes nas formulações farmacêuticas, verificou-se que não há interferência no intervalo de fusão do princípio ativo paracetamol.

Conclusão

As curvas TG das amostras das formulações farmacêuticas de referência, genérico e similar contendo paracetamol apresentaram características semelhantes no comportamento térmico, com uma excelente reprodutibilidade devido, provavelmente devido a elevada quantidade do princípio ativo presente nas amostras. Os resultados mostraram que as curvas termograviméticas ficaram quase sobrepostas, ou seja, com os eventos muito próximos. Já as curvas DSC apresentaram de forma reprodutível o evento de fusão dos medicamentos a base de paracetamol, o que correspondeu a um alto valor de pureza encontrado, e com isso, confirmando que não ocorre interação entre o princípio ativo e os excipientes.

Referências

- [1] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>. Acesso em: 05 Mai. 2013.
- [2] FARMACOPÉIA Brasileira, 5 ed. São Paulo: Ed. Atheneu Editora São Paulo. Part.2, Fasc. 1, 2010.
- [3] Brunton, L.; Parker, G. K. Manual de farmacologia e terapêutica. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

- [4] ASTM E – 1582-14. Standard Practice for Calibration of Temperature Scale for Thermogravimetry, 7 p., 2000. Disponível em: <http://www.astm.org/Standards/E1582.htm>. Acesso em: 02 jan. 2013.
- [5] Tomassetti, M.; Catalani, A.; Rossi, V.; Vecchio, S.; Thermal analysis study of interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *Science Direct*, v. 37, p. 949-955, 2005.
- [6] Morais, F.E.; Cabral, S.P.M.; Araújo, E.G, Martinez-Huitle, C.A.; Fernandes, N.S.; Comportamento térmico do paracetamol e dos medicamentos de referência, genérico e similar. *Tchê Química*, v. 9, n. 17, 2011.
- [7] ASTM E – 928-03. Standard Test Method for Determination of Purity by Differential Scanning Calorimetry, 7 p., 2003. Disponível em: <http://www.astm.org/Standards/E928.htm>. Acesso em: 20 mar. 2013.
- [8] Mathkar, S.; Kumar, S.; Bystol, A.; Olawoore, K.; Min, D.; Markovich, R.; Rustum, A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 49, p. 627-631, 2009.
- [9] Rowe, R.C; Sheskey, S. J; Handbook of pharmaceutical excipients. 5. ed. London Chicago, 2006. 430 p.