

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**MULTIPLICIDADE ESTRUTURAL DO  
PARACETAMOL NO ESTADO SÓLIDO**

ODEIZE VIANA COSTA

Goiânia  
2009

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**MULTIPLICIDADE ESTRUTURAL DO  
PARACETAMOL NO ESTADO SÓLIDO**

ODEIZE VIANA COSTA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, oferecido numa associação entre a Universidade Católica de Goiás, a Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Goiânia

2009

C837m Costa, Odeize Viana.

Multiplicidade estrutural do paracetamol no estado sólido / Odeize Viana Costa. – 2009.

56 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás,  
Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, 2009.  
“Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano”.

1. Paracetamol – polimorfismo – estado sólido. 2. Fármaco –  
cristalização – aspecto estrutural. 3. Polimorfismo. I. Título.

CDU: 615.015(043.3)



UNIVERSIDADE  
**Católica**  
DE GOIÁS

PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário  
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010  
Goiânia • Goiás • Brasil  
Fone: (62) 3946.1071 • Fax: (62) 3946.1073  
www.ucg.br • prope@ucg.br

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,  
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELA MESTRANDA ODEIZE VIANA COSTA, EM 03  
DE JULHO DE 2009 E APROVADA COM A NOTA 10,0  
( DEZ ) PELA BANCA EXAMINADORA.

1) Dr. Hamilton Barbosa Napolitano / UEG (Presidente) Hamilton B. Napolitano

2) Dr. Ademir João Camargo / UEG (Membro Interno) Ademir

3) Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira / UEG (Membro Externo) Heibbe Cristhian

## **DEDICATÓRIA**

A Deus que sempre iluminou minha vida guiou meus caminhos e me deu força, coragem e determinação para lutar pelos meus sonhos e jamais desistir diante das adversidades.

Ao meu esposo Ronaldo e aos meus filhos Vitor e Talles, pelo incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pois sem Ele este momento não seria possível. Ele guia meus passos a cada dia de minha vida, dando-me coerência e determinação para não desistir diante das adversidades.

Ao meu orientador Hamilton Barbosa Napolitano, exemplo de seriedade, competência, dedicação, excelência e simplicidade, seus princípios e caráter simbolizam o verdadeiro mestre. Sua atenção, disposição e ensinamentos permitiram a concretização desse trabalho.

Aos professores da banca examinadora, por aceitar o convite para avaliar esta dissertação, me sinto honrada.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente, participaram comigo da realização deste sonho de vida, vibrando por cada conquista.

**“Tudo é possível ao que crê” (Marcos 9.23)**

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água do mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

**Madre Tereza de Calcutá**

vi

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	x
LISTA DE TABELAS .....	xii
LISTA DE ABREVIACÕES.....	xiii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT .....	xv
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. CONSIDERAÇÕES SOBRE O PARACETAMOL .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Aspectos Químicos .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Aspectos Gerais .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Farmacocinética e Metabolismo .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Posologia .....</b>	<b>7</b>
<b>2.5 Reações Adversas e Toxicologia.....</b>	<b>8</b>
<b>2.6 Métodos Oficiais para Quantificação de Paracetamol .....</b>	<b>8</b>
<b>2.6.1 Farmacopéia Brasileira (2004).....</b>	<b>9</b>
<b>2.6.2 Farmacopéia Americana (USP XXI, 1985).....</b>	<b>9</b>
<b>2.6.3 Método Oficial de Análise (AOAC, 1984).....</b>	<b>10</b>
<b>2.6.4 Laboratórios Que Produzem o Paracetamol.....</b>	<b>10</b>
<b>2.7 Análises para Identificação e Detecção de Polimorfos.....</b>	<b>11</b>
<b>2.7.1 Análise Térmica.....</b>	<b>11</b>

<b>2.7.2 Espectrofotometria de Infravermelho</b> .....	13
<b>2.7.3 Microscopia Óptica e Eletrônica</b> .....	14
<b>2.7.4 Espectroscopia Vibracional: Espectroscopia Raman</b> .....	15
<b>2.8 Análise Conformacional</b> .....	15
<b>2.9 Parâmetros Estruturais</b> .....	16
<b>2.10 Parâmetros Físicos Químicos e Físicos Mecânicos</b> .....	18
<b>2.11 Polimorfismo do Paracetamol</b> .....	19
<b>3. DESCRIÇÃO ESTRUTURAL DO PARACETAMOL</b> .....	23
<b>3.1 Fórmula Estrutural do Paracetamol</b> .....	23
<b>3.2 Cristalografia</b> .....	23
<b>3.2.1 Simetria Translacional em Sólidos Cristalinos</b> .....	25
<b>3.2.2 Simetria Pontual</b> .....	25
<b>3.2.3 Redes de Bravais</b> .....	26
<b>3.2.4 Os 32 Grupos Pontuais Cristalinos</b> .....	27
<b>3.2.5 Os Grupos de Laue</b> .....	29
<b>3.2.6 Os Grupos Espaciais</b> .....	30
<b>3.2.7 Difração de Raios X</b> .....	32
<b>3.3 Dados Cristalográficos obtidos pelo Banco de Dados CCDC para os trinta e oito polimorfos para o Paracetamol</b> .....	40
<b>3.4 Trinta e duas diferentes formas de empacotamento cristalino obtidos pelo Banco de Dados CCDC para o Paracetamol</b> .....	43

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....49**

**5. REFERÊNCIAS.....51**

**APÊNDICES A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub> (POLIFORMOS DO PARACETAMOL)**

**APÊNDICES B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> (Resolução da Farmacopéia Brasileira)**

**APÊNDICES C (Resolução da Farmacopéia Americana)**

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Série de compostos derivados do para-Aminofenol. Legenda: (1) para-Aminofenol, (2) Acetanilida, (3) Fenacetina e (4) Paracetamol. (SILVA, 2002).....	5
Figura 2 - Curva de DSC de um Material Polimérico.....	13
Figura 3 - Representação de um Espectrômetro de Infravermelho Simples .....	14
Figura 4 - Sistemas Cristalinos Fundamentais .....	17
Figura 5 - A molécula de Paracetamol .....	20
Figura 6 - Fórmula Estrutural do Paracetamol.....	23
Figura 7 - Disposição dos cristais no espaço .....	24
Figura 8 - Retículo cristalino de um cristal de NaCl e sua cela unitária respectiva ....	25
Figura 9 - Redes de Bravais.....	27
Figura 10 - Grupos pontuais para os sistemas triclinico, monoclinico, tetragonal e ortorrômbico. ....	28
Figura 11 - Grupos pontuais para os sistemas trigonal, hexagonal e cúbico. ....	29
Figura 12 - Grupos cristalinos centrossimétricos.....	29
Figura 13 - Operação de simetria de rotação helicoidal. ....	30
Figura 14 - Operação de simetria de reflexão deslizante. ....	31
Figura 15 - Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga.....	35
Figura 16 - Dependência do vetor espalhamento $\mathbf{S}$ em relação a $\mathbf{s}$ e $\mathbf{s}_0$ . ....	37
Figura 17 - Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg.....	39
Figura 18 - Forma 01: empacotamento cristalino AHEPUY .....	43
Figura 19 - Forma 02: empacotamento cristalino HUMJEE .....	43
Figura 20 - Forma 03: empacotamento cristalino HXACAN01 .....	43
Figura 21 - Forma 04: empacotamento cristalino HXACAN04 .....	43
Figura 22 - Forma 05: empacotamento cristalino HXACAN06 .....	43
Figura 23 - Forma 06: empacotamento cristalino HXACAN07 .....	43

Figura 24 - Forma 07: empacotamento cristalino HXACAN08 .....	44
Figura 25 - Forma 08: empacotamento cristalino HXACAN09 .....	44
Figura 26 - Forma 09: empacotamento cristalino HXACAN10 .....	44
Figura 27 - Forma 10: empacotamento cristalino HXACAN11 .....	44
Figura 28 - Forma 11: empacotamento cristalino HXACAN12 .....	44
Figura 29 - Forma 12: empacotamento cristalino HXACAN13 .....	44
Figura 30 - Forma 13: empacotamento cristalino HXACAN14 .....	45
Figura 31 - Forma 14: empacotamento cristalino HXACAN15 .....	45
Figura 32 - Forma 15: empacotamento cristalino HXACAN16 .....	45
Figura 33 - Forma 16: empacotamento cristalino HXACAN17 .....	45
Figura 34 - Forma 17: empacotamento cristalino HXACAN18 .....	45
Figura 35 - Forma 18: empacotamento cristalino HXACAN19 .....	45
Figura 36 - Forma 19: empacotamento cristalino HXACAN21 .....	46
Figura 37 - Forma 20: empacotamento cristalino HXACAN22 .....	46
Figura 38 - Forma 21: empacotamento cristalino HXACAN23 .....	46
Figura 39 - Forma 22: empacotamento cristalino HXACAN24 .....	46
Figura 40 - Forma 23: empacotamento cristalino MUPPES .....	46
Figura 41 - Forma 24: empacotamento cristalino MUPPES01 .....	46
Figura 42 - Forma 25: empacotamento cristalino MUPPES02 .....	47
Figura 43 - Forma 26: empacotamento cristalino MUPPIW .....	47
Figura 44 - Forma 27: empacotamento cristalino MUPPOC .....	47
Figura 45 - Forma 28: empacotamento cristalino MUPPUI .....	47
Figura 46 - Forma 29: empacotamento cristalino MUPQAP .....	47
Figura 47 - Forma 30: empacotamento cristalino MUPQET .....	47
Figura 48 - Forma 31: empacotamento cristalino OSMISIM .....	48
Figura 49 - Forma 31: empacotamento cristalino OSMISIM .....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Os sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias e restrições de parâmetros de cela unitária.....	17
Tabela 2- Os trinta e oito polimorfos para o Paracetamol .....	40

## **LISTA DE ABREVIações E ACRÔNIMOS**

**PVP** - Polivinilpirrodona

**DSC** - Calorimetria Diferencial por Varredura

**USP** - Farmacopéia Americana

**P& D** - Pesquisa e Desenvolvimento

**FDA** - Food and Drugs Administration

**AINE** - Antiinflamatório não esteroideal

**SQR** - Substância Química de Referência

**COX-1** - Enzima Cicloxigenases 1

**COX-2** - Enzima Cicloxigenases 2

**TG** - Termogravimetria

**PG** - Prostaglandina

**DL** - Dose Letal

**MEV** - Microscópio Eletrônico de Varredura

**PPM** – Parte por milhão

## RESUMO

O tema deste estudo focou a análise do polimorfismo do Paracetamol no estado sólido. Assim, diante do uso constante do Paracetamol na farmacologia e na química em geral, justifica-se estudos que possam mostrar mais sobre sua composição e suas variantes no estado sólido. Conclui-se que as técnicas de análise de polimorfismo do fármaco Paracetamol, bem como outros, permitem verificar diferentes aspectos estruturais, dinâmicos e energéticos da substância. Existem diferentes técnicas e metodologia empregadas, tais como Cristalografia, Espectroscopia, Análise Térmica e Microscopia. Neste estudo verificou-se a existência de polimorfos que possam ser formados durante o último estágio do desenvolvimento de um composto. A presença de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada por mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos. Qualquer alteração na forma de cristalização pode, assim, alterar também a biodisponibilidade, a estabilidade química e física e ter implicações na elaboração da forma farmacêutica. Conclui-se, portanto que fatores tecnológicos como a utilização de solventes de cristalização, precipitação, processos de compressão e redução do tamanho de partículas são de grande importância na transição polimórfica de fármacos. Caso no momento da formulação não se verifique qual será o polimorfo utilizado pode-se obter um produto ineficaz devido ao comprometimento da dissolução do princípio ativo e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade.

**Palavras chaves:** aspectos estruturais, cristalização, Paracetamol, polimorfismo.

## ABSTRACT

The theme of this study focused on polymorphisms of Paracetamol in the solid state. So, before the constant use of Paracetamol in Pharmacology and Chemistry in general, it justifies studies that more about, its composition and its variations in the solid state. It is concluded that the technical analysis of polymorphism of the drug Paracetamol, as well as others, shows different structural aspects, and dynamic energy of the substance in the solid state. There are different techniques employed, such as Crystallography, Spectroscopy, Thermal Analysis and Microscopy. This study was important to verify the existence of polymorphisms that can be formed during the last stage of the development of a compound. Thus, the presence of polymorphism is a major source of variation in the behavior of dissolution of drugs, and the influence on the dissolution rate is determined by changes in the solubility of the different polymorphous. Any change in the way of crystallization can also change the bioavailability, chemical stability and physical development and have implications for the pharmaceutical form. It is finally concluded that technological factors such as the use of solvents to the crystallization, precipitation, process of compression and reducing the size of particles are of great importance in the polymorphic transition of drugs. If, at the time of formulation, it is not verified which polymorphous can be used, it's possible to obtain a product ineffective due to the involvement of the dissolution of the active principle and hence its bioavailability.

**Key words:** crystallization, Paracetamol, polymorphism, structural aspects.

## 1. INTRODUÇÃO

Frente à necessidade de conhecimentos cada vez mais vastos dentro da área de Síntese Orgânica, Química Orgânica e Química Medicinal, este estudo propõe o tema: polimorfismo do Paracetamol no estado sólido. Tem-se como objetivo principal analisar o polimorfismo do Paracetamol no estado sólido. Como objetivos específicos têm-se: destacar a importância do conhecimento estrutural molecular do Paracetamol; evidenciar as análises necessárias para o Paracetamol; ressaltar quantos laboratórios produz; demonstrar a descrição estrutural do Paracetamol, evidenciando a cristalografia, os parâmetros estruturais e demais análises, e fazer um parâmetro físico-químico e físico-mecânico do Paracetamol. Para este fim, há uma variedade de técnicas químicas e físicas. Dentre as químicas temos faixa de fusão, pH, teor de água resíduo por incineração, cloreto, sulfato, sulfeto, metais pesados, substâncias facilmente carbonizáveis, aminofenol livre, cloroacetanilida. A quantificação do princípio ativo no produto final é um dos mais importantes, uma vez que é fator primário na garantia da administração de doses corretas do Paracetamol. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2004). As técnicas físicas, associadas principalmente aos métodos espectroscópicos e espectrométricos constituem uma tarefa que recebe contribuições de caráter multidisciplinar.

Entretanto, poucas são as ferramentas rotineiramente disponíveis quando se faz necessário saber a distribuição espacial relativa dos átomos constituintes de uma dada molécula. Essas ferramentas incluem as seguintes metodologias: Difração de Raios-X por Monocristais, Difrações de Nêutrons, Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espalhamento de Raios-X a Baixo Ângulo (SAXS) em Solução, Microscopia Eletrônica (ME), Modelagem Teórica e outros. Dentre estas, o método cristalográfico apresenta-se como o mais adequado devido à alta resolução com que se pode descrever a densidade eletrônica (DRENTH, 1994). Esse método fornece o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular para compostos no estado cristalino quando expostos à radiação X, não necessitando algum conhecimento a respeito do composto (GIOCOVAZZO *et al.*, 1992).

A Cristalografia de Raios-X é uma metodologia de determinação da estrutura molecular e da estrutura cristalina, baseada no fenômeno da difração que ocorre devido à interação da radiação eletromagnética com a matéria cristalina. Quando um

feixe de raios-X atinge algum material cristalino, seus elétrons são forçados a oscilar devido ao campo eletromagnético da radiação incidente, tornando-se uma nova fonte espalhadora em todas as direções, uma vez que carga acelerada emite radiação (GIACOVAZZO, 1992; CULLITY, 1978). Estes feixes difratados apresentam um padrão recíproco ao padrão dos átomos no cristal. O padrão de difração é o resultado da superposição das ondas espalhadas devido às interferências construtivas e destrutivas, por objetos que sejam da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda da radiação (NAPOLITANO *et. al.*, 2005).

Os dados obtidos através de experimentos de Difração de Raios-X consistem apenas nas intensidades e nas posições dos feixes difratados, a partir dos quais se pode obter a amplitude dos fatores de estrutura e, a partir destes, a estrutura molecular e cristalina (VITERBO, 1992). Toda informação explícita das fases dos fatores de estrutura é perdida durante o experimento, o que impossibilita a determinação analítica da estrutura a partir das intensidades medidas (CULLITY, 1978). As posições atômicas são determinadas pelos valores máximos da função da densidade eletrônica (VITERBO, 1992). Para que essa função seja conhecida, torna-se necessário o conhecimento dos fatores de estrutura (amplitude e fase) de cada reflexão coletada. Nesse sentido, o trabalho de caracterização estrutural da amostra cristalina é a construção da densidade eletrônica a partir das amplitudes e fases dos fatores de estrutura. Uma vez que estas informações são obtidas e as posições dos átomos precisamente conhecidas, são calculadas as distâncias inter-atômicas, os ângulos de ligação, e as características moleculares de interesse como, por exemplo, a planaridade e a estabilidade de um grupo particular de átomos, os ângulos entre os planos e os ângulos conformacionais (GLUSKER & TRUEBLOOD, 1985; STOUT & JENSEN, 1989).

Assim, diante do uso constante do Paracetamol na farmacologia e na química em geral, justifica-se estudos que possam mostrar mais sobre ele, sua composição e suas variantes no estado sólido. Como metodologia, destaca-se que a pesquisa terá uma abordagem descritiva, de acordo com seus objetivos, apontando características de um fenômeno: o polimorfismo do Paracetamol no estado sólido. O método de procedimento será a pesquisa bibliográfica onde os dados serão coletados na literatura especializada, tratando os dados de forma clara e contextual dentro do que for utilizado como base bibliográfica. Será uma pesquisa exploratória que visa proporcionar maior familiaridade com o problema com vistas a torná-lo explícito ou a

construir hipóteses. Atualmente, a grande maioria dos fármacos são sintetizados em laboratórios. (LEE, STEVEN, 1995). Várias etapas são necessárias para o seu processamento, e a caracterização de um composto é uma das fases mais relevantes. Por ser bastante seguro e não interagir com a maioria dos medicamentos, o Paracetamol ou Acetaminofeno é um dos analgésicos mais utilizados atualmente. É um fármaco com propriedades analgésicas, mas sem propriedades antiinflamatórias clinicamente significativas. Atua por inibição da síntese das prostaglandinas (HINZ *et al.*, 2007), mediadores celulares responsáveis pelo aparecimento da dor. Essa substância tem também efeitos antipiréticos (SCHILDKNECHT *et al.*, 2008). É utilizado nas formas de apresentação: cápsulas, comprimidos, gotas, xaropes e injetáveis. Difere dos analgésicos opióides, porque não provoca euforia nem altera o estado de humor do doente. Da mesma forma que os antiinflamatórios não esteroidais (AINES), não causa problemas de dependência, tolerância e síndrome de abstinência. (BRUNTON *et al.*, 2003).

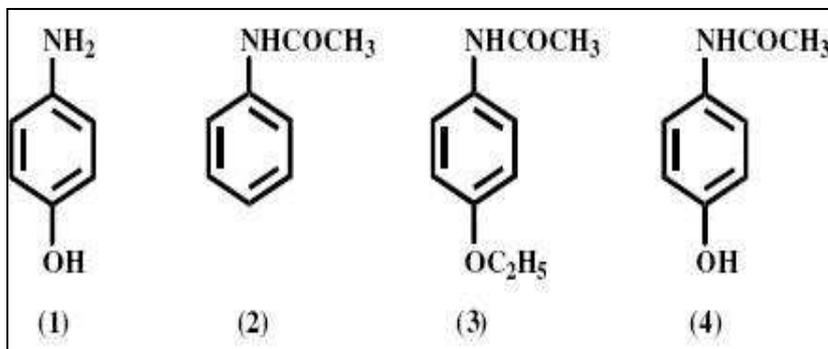
## 2. CONSIDERAÇÕES SOBRE O PARACETAMOL

O Paracetamol, também denominado Acetaminofeno, foi sintetizado na Alemanha em 1878 por Morse, e primeiramente utilizado na clínica por Von Mering em 1887 (BERTOLINI *et al.*, 2003). Porém, somente em 1949 foi oficialmente introduzido como agente terapêutico, uma vez que foi reconhecido que essa substância era o principal metabólito ativo da Fenacetina e da Acetanilida, fármacos analgésicos e antipiréticos que o precederam terapeuticamente desde o século XVIII (SILVA, 2002). A Acetanilida, membro original dos derivados do p-Aminofenol, foi introduzida na medicina em 1886 com o nome de antifebrina e sua ação antipirética foi descoberta acidentalmente. Todavia, a Acetanilida demonstrou ser excessivamente tóxica. Na busca de compostos menos tóxicos, outros derivados do p-Aminofenol foram testados e um dos mais satisfatórios foi a Fenacetina, introduzida para fins terapêuticos em 1887, e foi extensamente empregada em misturas analgésicas até ser implicada em nefropatia causada por abuso de analgésicos (BRUNTON *et al.*, 2003). Viu-se, então, que as atividades analgésicas e antipiréticas do Paracetamol eram semelhantes às da Fenacetina e da Acetanilida, contudo, ao contrário destas duas drogas, não apresentava como efeito tóxico a formação de metahemoglobina (hemoglobina incapaz de transportar oxigênio). A popularidade do Paracetamol como analgésico e antipirético tornou-se marcante a partir de 1955 quando foi lançado nos EUA com o nome comercial de Tylenol® (BOOTING, 2000).

### 2.1 Aspectos Químicos

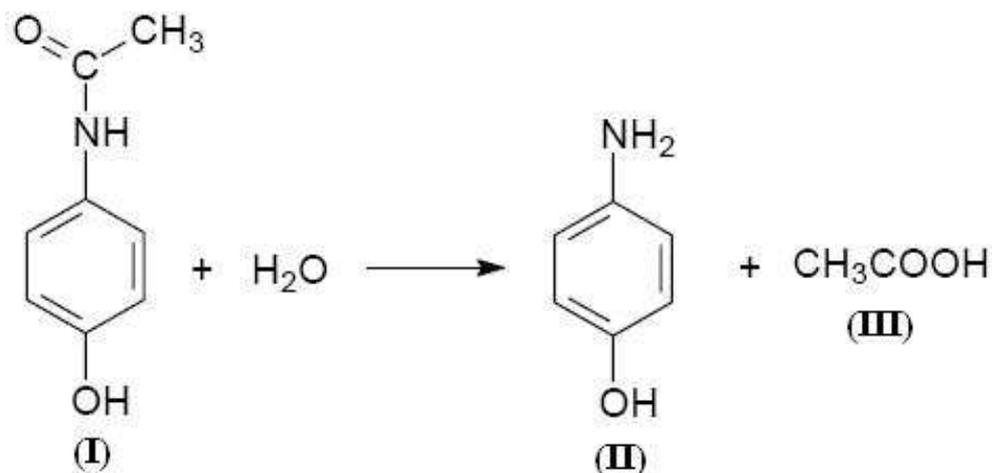
O Paracetamol, Acetaminofeno ou N-acetil-p-Aminofenol ou 4-acetamidofenol, é um ácido orgânico fraco ( $pK_a = 9,5$ ). Pertencente à classe dos derivados do para-Aminofenol (Figura 1), é o último fármaco ainda utilizado na clínica médica representante dos “analgésicos anilínicos”: Acetanilida, Fenacetina e Paracetamol (BERTOLINI *et al.*, 2003). Ele é obtido por meio da redução do p-Nitrofenol a p-Aminofenol, que é acetilado por aquecimento de uma mistura de anidrido acético e ácido acético glacial. A sua fórmula química, cuja estrutura molecular está

representada na (Figura 1), é  $C_8H_9NO_2$  e a massa molar é 151,16g/mol (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 1993).



**Figura 1** - Série de compostos derivados do para-Aminofenol.  
Legenda: (1) para-Aminofenol, (2) Acetanilida, (3) Fenacetina e (4) Paracetamol. (SILVA, 2002).

A principal rota de degradação que contribui para a instabilidade do Paracetamol (I) é a sua hidrólise que produz p-Aminofenol (II) e ácido acético (III). A reação de hidrólise (Equação 1) é catalisada por ácidos ou bases (CONNORS *et al.*, 1986).



**Equação 1** - Hidrólise do paracetamol

## 2.2 Aspectos Gerais

- I. Solubilidade – É solúvel em álcool, tem dificuldade de solubilizar em água a 25°C, é insolúvel em benzeno e éter (DIAS *et al.*, 2004). Apresenta estabilidade em solução aquosa, cuja estabilidade máxima pode ocorrer em pH 6-7 (CONNORS *et al.*, 1986).

- II. Estabilidade – Quando puro e seco é estável a temperaturas inferiores a 45°C.
- III. Absorção no ultravioleta – O pico de máxima absorção no ultravioleta em meio ácido é a 245nm, e em meio básico, está a 257nm com uma absorvidade molar de 13.000.
- IV. Sistema de classificação biofarmacêutica – É considerado, no sistema de classificação biofarmacêutica, altamente solúvel e pouco permeável, sendo classificado no grupo 3. (LINDENBERG *et al.*, 2004)

### 2.3 Farmacocinética e Metabolismo

O Paracetamol é administrado por via oral e a absorção está relacionada à taxa de esvaziamento gástrico, sendo que as concentrações sanguíneas máximas habitualmente são alcançadas em 30-60 minutos (KATZUNG, 2003). Em crianças, os níveis máximos são obtidos após 30 minutos (GOODMAN *et al.*, 2003). No plasma, a concentração terapêutica está na faixa de 10 a 20 µg/ml e pequenas doses de Paracetamol são rapidamente absorvidas, todavia a absorção de doses mais elevadas varia consideravelmente com o esvaziamento intestinal, a presença de alimento e a hora do dia. A biodisponibilidade é de 70 a 90 % (MOFFAT, 1986). A meia-vida plasmática do Paracetamol é de 1,5 a 3 horas em adultos e de cerca de 5 horas em recém nascidos, e é largamente distribuído no corpo humano por meio dos fluidos biológicos sendo encontrado na mesma concentração na saliva e no plasma. (MOFFAT, 1986; KATZUNG, 2003). A eliminação se dá primariamente como conjugados não tóxicos de glicorunídeos e sulfatos, mas uma pequena proporção é oxidada pelo sistema enzimático citocromo P450 (BRUNTON *et al.*, 2003). Outras reações metabólicas acontecem nos rins e no intestino (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 1993), sendo que a conversão do Acetaminofeno em p-Aminofenol nos rins é a provável responsável por nefrotoxicidade em altas doses de Paracetamol.

Existem evidências de que o Paracetamol atue no mecanismo antinociceptivo das vias descendentes serotoninérgicas (BONNEFONT *et al.*, 2007), o que explicaria os seus efeitos analgésicos. Por outro lado, assim como os demais AINES, o Paracetamol também age sobre as cicloxigenases COX-1 e COX-2.

Ambas as enzimas convertem o ácido araquidônico, inicialmente, em intermediários instáveis das prostaglandina G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>) e prostaglandina H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>), os quais são precursores de todos os isômeros de prostaglandina (PG), como também, da prostaciclina e do tromboxano (BRUNTON *et al.*, 2003). A COX-1 é a isoforma constitutiva, encontrada na maioria das células e tecidos normais. A COX-2, por sua vez, é uma proteína rara nos tecidos dos mamíferos (SIMMONS *et al.*, 2000). Dentre seus vários efeitos fisiológicos, a COX-1 induz a síntese de PG, que confere proteção à mucosa gástrica, e síntese de tromboxanos envolvidos na agregação plaquetária (BRUNTON *et al.*, 2003). A COX-2 é altamente induzida nos fibroblastos, nos macrófagos, no endotélio vascular e em outros tipos celulares, por uma variedade de estímulos, especialmente em condições de inflamação, sendo responsável pela síntese de PG relacionado aos processos febris, no sistema nervoso central, (SIMMONS *et al.*, 2000) e pela síntese de prostaglandina relacionada aos processos inflamatórios (BRUNTON *et al.*, 2003). Têm sido reportadas evidências de que o Paracetamol atue como inibidor da síntese de Prostaglandina por meio de suas ações sobre a ciclooxigenase (COX-2) e, também, de que os efeitos deste fármaco sejam similares aos dos inibidores seletivos da COX-2 (HINZ *et al.*, 2007). Tal observação permite a compreensão da eficácia do Paracetamol como antipirético sem atividade gastrotóxica e antiplaquetária associadas. Por outro lado, a fraca atividade antiinflamatória deste fármaco poderia ser explicada pela redução da sua ação sobre a COX-2 na presença de altas concentrações de peróxidos no tecido, como verificado nas lesões inflamatórias (SCHILDKNECHT *et al.*, 2008).

## **2.4 Posologia**

A dose habitual varia de 300 mg a 1g diários, em intervalo de 4 horas (KOROLKOVAS *et al.*, 1988). A dor aguda e a febre podem ser tratadas com 325-500 mg, quatro vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores em crianças (KATZUNG, 2003). Já LINDENBERG *et al.*, (2004), citam doses de 100 a 500 mg.

## 2.5 Reações Adversas e Toxicologia

O Paracetamol acabou substituindo a Fenacetina em diversas formulações farmacêuticas por apresentar menor toxicidade (não apresentar metemoglobinemia) (KOROLKOVAS *et al.*, 1988). Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar, algumas vezes, um leve aumento das enzimas hepáticas na ausência de icterícia: esse aumento é reversível quando se suspende a utilização desse fármaco. Em doses maiores, observa-se a ocorrência de tonteira, excitação e desorientação (KATZUNG, 2003). Dose letal ( $DL_{50}$ ) é a quantidade de uma determinada substância que é necessário ingerir ou administrar para provocar a morte a pelo menos 50% da população em estudo, geralmente expressa-se em mg/kg, o Paracetamol tem  $DL_{50}$  de 338 mg/mL em ratos por via oral e de 500 mg/mL por via intra-peritoneal. A dose letal mínima é cerca de 10 g do fármaco, sendo encontrados sintomas de necrose hepática após 12 horas. Porém, com doses plasmáticas de 120 a 300  $\mu\text{g/mL}$  pode-se verificar necrose hepática a partir de 4 horas da ingestão (MOFFAT, 1986). A ingestão de 15 g pode se fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave com necrose no centro lobular, algumas vezes associadas à necrose tubular renal aguda. Os sintomas iniciais da lesão hepática incluem náuseas, vômitos, diarreia, e dor abdominal. Dados recentes citam o Paracetamol em raros casos de lesão renal sem comprometimento hepático. Em casos de superdosagens, além da terapia de apoio, o suprimento de grupos sulfídricos para neutralizar os metabólitos tóxicos constitui uma medida que se mostrou extremamente útil (KATZUNG, 2003).

## 2.6 Métodos Oficiais para Quantificação de Paracetamol

Para garantir que os medicamentos estejam adequados para administração e assegurar que seu emprego não venha acarretar riscos à saúde humana, diversas análises de qualidade descritas em compêndios oficiais e baseadas em medidas físicas, químicas e microbiológicas são recomendadas, devendo ser realizadas pelas empresas produtoras antes de sua liberação ao consumidor. A pureza das substâncias de referência é de fundamental importância para a validação dos métodos analíticos. Segundo a *Food and Drugs Administration* (FDA), existem duas

categorias de Sustâncias Químicas de Referência (SQR): compendiais, são obtidas de fontes como *The United States Pharmacopeia* (USP) e não necessitam de caracterização posterior; e as não compendiais que são aquelas com elevado teor de pureza, mas que devem ser cuidadosamente caracterizadas para garantir sua identidade, potência e pureza (SWARTZ & KRULL, 1998). A credibilidade nos procedimentos aplicados ao controle de qualidade de medicamentos é um fator essencial na indústria farmacêutica. Para isto, é necessário que o método analítico empregado seja, então, validado, assegurando, assim, a confiabilidade dos resultados obtidos (GOMES, 2003). Com relação ao Paracetamol, dentre as análises de qualidade realizadas temos: faixa de fusão, pH, teor de água, resíduo por incineração, cloreto, sulfato, sulfeto, metais pesados, substância facilmente carbonizáveis, Aminofenol livres, Cloroacetanilida. A quantificação do princípio ativo no produto final é um dos mais importantes, uma vez que é fator primário na garantia da administração de doses corretas. Desta forma, a quantificação visa contornar episódios decorrentes da não-conformidade dos teores da substância com o indicado nominalmente nos rótulos dos medicamentos, tais como: ineficácia terapêutica devido à administração de subdoses, ou ainda, quadros de intoxicação associados às doses acima das recomendadas, (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2004)

### **2.6.1 Farmacopéia Brasileira (2004)**

A Farmacopéia Brasileira (2004) preconiza, para o doseamento de Paracetamol em amostras sólidas (comprimidos e tabletes orais), a Espectrofotometria de Absorção Molecular na região do Ultravioleta.

### **2.6.2 Farmacopéia Americana (USP XXI, 1985).**

A Farmacopéia dos Estados Unidos em seu Formulário Nacional (*The United States Pharmacopeia – USP XXI; The National Formulary – NF XVI, 1985*) recomenda, para o doseamento de Paracetamol em amostras sólidas (tabletes orais), a Cromatografia Líquida com Detecção Espectrofotométrica na região do Ultravioleta.

### **2.6.3 Método Oficial de Análise (AOAC, 1984)**

O método oficial recomendado pela Associação dos Químicos Analíticos Oficiais *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC), emprega para o doseamento do Paracetamol em tabletes orais a Espectrofotometria de Absorção Molecular na região do Ultravioleta. O procedimento assemelha-se bastante ao método empregado pela Farmacopéia Americana.

### **2.6.4 Laboratórios que Produzem o Paracetamol**

A indústria farmacêutica possui características diferenciadas em relação a outros, e a sua principal característica é o elevado gasto com Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos processos e produtos. Para se ter uma idéia, enquanto os outros setores gastam em média 4% do faturamento em P&D, a indústria farmacêutica gasta em média 21,2% (LISBOA *et al.*, 2001). Conseqüentemente, possui um elevado ritmo de inovações e isto implica em variações profundas em lideranças de mercado. O lançamento de um medicamento revolucionário pode elevar um laboratório a uma posição de destaque em pouco tempo. A concorrência dos genéricos e a sua rápida difusão pelo mundo também vem contribuindo para diminuir o tempo do monopólio efetivo do produto e, com isso, tem exercido maior pressão sobre os laboratórios por novas descobertas. Olhando a questão sob outra perspectiva, questionam-se quantas das registradas “inovações” na indústria nos últimos 50 anos realmente representam novos benefícios aos consumidores. Segundo LISBOA *et al.* (2001): “Não é temerário afirmar que a estratégia de lançar novos produtos, mais que uma preocupação dos laboratórios em tratar um número cada vez maior de doenças, vem a ser uma estratégia de pré-ocupação de espaço no mercado”. De acordo com GRABOWSKI e VERNON (1994) os investimentos altos são conseqüências do tipo de desenvolvimento que ocorre no setor farmacêutico onde a maior parte resulta em fracasso: dentre 5.000 a 10.000 moléculas sintetizadas, em média, apenas uma é aprovada. Apenas 3 de cada 10 drogas lançadas de 1980 a 1984 tiveram retornos maiores que os custos médios de P&D antes de incidirem os impostos. Segundo FAGAN (1998) os custos em P&D são muito elevados na indústria farmacêutica, pois a aprovação de um medicamento

pelos órgãos regulatórios requer que se efetuem estudos muito dispendiosos em seres humanos. A cifra para o desenvolvimento completo de um medicamento chega a alcançar 350 milhões de dólares e chegam a atingir, de acordo com RUPPRECHR (1999) em média 20,3% da receita da empresa. O tempo médio entre o início de um desenvolvimento e o lançamento do medicamento é de 12 anos. A disponibilidade e o acesso aos medicamentos constituem parâmetros que permitem medir a qualidade dos serviços de saúde e constituem indicadores sociais de justiça e equidade na distribuição das riquezas de uma nação. Para se ter uma idéia da concorrência no setor, há sete anos existia apenas cinco laboratórios que fabricavam cerca de 260 medicamentos genéricos. Hoje, já são 54 indústrias produzindo 1.670 diferentes produtos dessa categoria, segundo a Pró-Genéricos. O Paracetamol, que tem o Tylenol® como referencial, é feito por 24 laboratórios, dentre eles: Apotex, Biosintética, Brainfarma, Bunker, EMS, Eurofarma, Greenpharma, Hipolabor, Kinder, Medley, Merck, Neo Química, Prati-Donaduzzi, Prodotti, Teuto, Theodoro F Sobral, União Química, etc.

## **2.7 Análises Para Identificação e Detecção de Polimorfos**

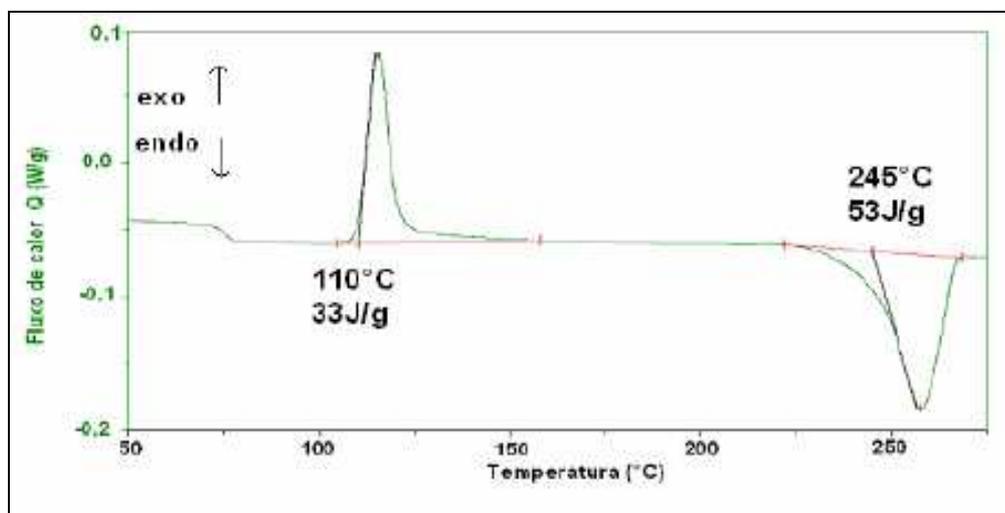
As técnicas analíticas mais importantes e capazes de gerar dados que em conjuntos confirmam a presença de diferentes formas polimórficas cristalinas são: Análise térmica, espectroscopia vibracional, espectrofotometria de infravermelho, microscopia eletrônica, estudos de solubilidade.

### **2.7.1 Análise Térmica**

As técnicas de análise térmica são amplamente utilizadas para caracterização de substâncias farmacêuticas no estado sólido. São técnicas que avaliam as propriedades físicas de uma amostra em função da temperatura ou do tempo, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura. Embora exista um número grande de técnicas termo analíticas, as mais usadas são a Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e a Termogravimetria (TG) (GIRON, 1995). Este conjunto de técnicas permite determinar características térmicas de

materiais puros ou em mistura, medindo suas propriedades endotérmicas, como, por exemplo, fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação, transição de fase sólido-sólido e degradação química, ou medindo propriedades exotérmicas, como, cristalização e decomposição oxidativa. A Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) mede a diferença de energia fornecida à substância em análise e a um material de referência em função da temperatura, enquanto essas são submetidas a uma programação controlada de temperatura (BRITTAIN, 1999). É aplicada para investigações de mudanças termodinâmicas que ocorram durante o aquecimento da substância. Na técnica de DSC, a amostra e a referência - que é um cadinho de alumínio vazio, são aquecidas a uma taxa controlada, e o fluxo de calor necessário para mantê-las à mesma temperatura é medido durante o acontecimento de um fenômeno físico ou químico que ocorra com a amostra. As curvas de DSC são registradas como fluxo de calor *versus* temperatura. A área do sinal é diretamente proporcional à quantidade de calor liberado (evento exotérmico) ou absorvido (evento endotérmico), e a integração desse sinal fornecem a quantidade de calor envolvida em J/g ou cal/g. Na avaliação de substâncias que apresentam diferentes formas cristalinas é possível determinar a mudança de estrutura cristalina, as temperaturas de fusão e dessolvatação que aparecem em sinais endotérmicos e exotérmicos na curva de DSC. Permite ainda a discriminação entre os sistemas polimórficos como monotropismos ou enantiotropismos e auxilia na prevenção e análise para a descoberta de hidratos e solvatos. Estudo de sorção-dessorção também pode ser avaliado por esta técnica provendo maiores detalhes para a caracterização de estruturas polimórficas (GIRON, 1995; BRITTAIN, 1999).

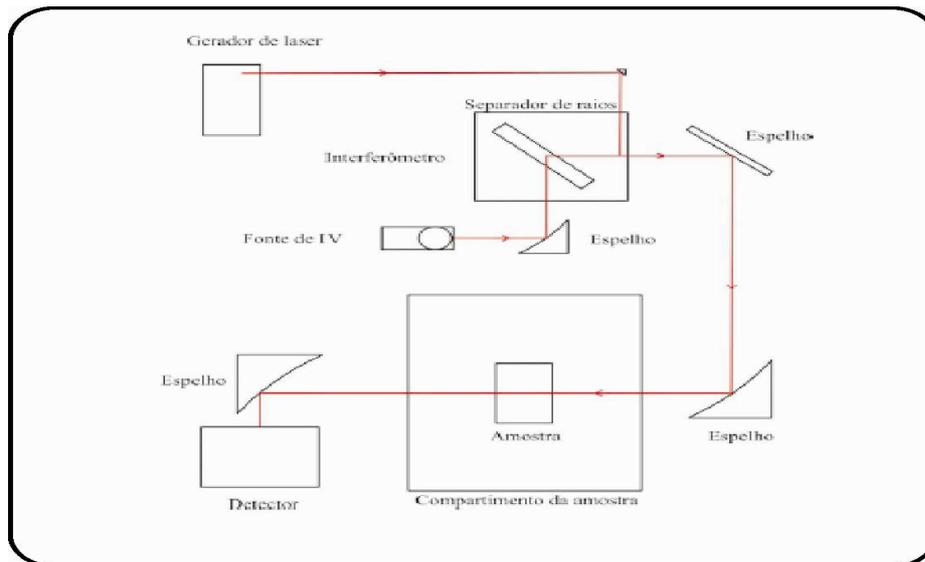
Curva típica de DSC (Fig.2). Transições endotérmicas são representadas por sinais descendentes enquanto as transições exotérmicas são reconhecidas por sinais ascendentes.



**Figura 2** - Curva de DSC de um Material Polimérico

## 2.7.2 Espectrofotometria de Infravermelho

A Espectrofotometria de Absorção na região do Infravermelho é uma técnica espectroscópica fundamental que permite a identificação de uma substância orgânica ou mineral pelos grupos funcionais presentes no material em análise. Baseia-se na medida da energia absorvida para a vibração de cada uma das ligações químicas presentes na substância (BRITAIN, 1999). A amostra é submetida a uma radiação de comprimento de onda na região do Infravermelho. A faixa de radiação utilizada na química orgânica e vai de 0,6 a 2,5  $\mu$  (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ ). Um espectro de Infravermelho apresenta grande quantidade de sinais, chamados de bandas, e é característico de uma molécula como um todo, porém os grupamentos e ligações apresentam absorções que geram bandas de formato característico da estrutura da molécula (BRITAIN, 1999).



**Figura 3** - Representação de um Espectrômetro de Infravermelho Simples

### 2.7.3 Microscopia Óptica e Eletrônica

A Microscopia é uma técnica importante para a caracterização de polimorfos, pois através dela pode-se observar a forma cristalina de uma substância, como por exemplo, o tamanho e a forma dos cristais (BRITAIN, 1999).

O Microscópio Óptico tem a iluminação e o conjunto de lentes como seus elementos básicos. Para materiais opacos à luz, observa-se uma superfície polida e utiliza-se a luz refletida na amostra. A superfície polida pode ou não sofrer ataque químico para evidenciar a presença de alguns cristais. O aumento máximo de um microscópio óptico é da ordem de 2000 vezes. Conseqüentemente, alguns elementos estruturais, por serem muito pequenos, tornam-se difíceis de serem observados neste tipo de microscópio. Neste caso, emprega-se o Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV). O MEV é um equipamento que alcança um aumento máximo muitas vezes maior que o Óptico. Permite a obtenção de informações estruturais como tamanho e forma dos cristais.

## 2.7.4 Espectroscopia Vibracional: Espectroscopia Raman

O espectro Raman é obtido fazendo-se a luz monocromática de um *laser* incidir sobre a amostra que se deseja estudar. A luz espalhada é dispersa por uma rede de difração no espectrômetro e suas componentes são recolhidas num detector que converte a intensidade da luz em sinais elétricos que são interpretados na forma de um espectro Raman (BRITAIN, 1999). A Espectroscopia Raman permite uma caracterização mais fácil das diferenças estruturais e também pode ser usada como um método de diferenciação de polimorfos ou solvatos, pois, devido à sua habilidade em obter dados em frequências vibracionais muito baixas, pode dar informações sobre a rede vibracional de um cristal.

## 2.8 Análise Conformacional

Uma variedade de métodos encontra-se disponível hoje, com os quais se pode determinar a estrutura dos receptores e seus complexos com os respectivos ligantes (sejam eles agonistas<sup>1</sup> totais, parciais ou antagonistas<sup>2</sup>). Entre eles pode-se citar a Cristalografia de Raios-X de Alta Resolução, que mostra quais subunidades do ligante estão interagindo com quais regiões do receptor e onde as interações por ligação hidrogênio e hidrofóbicas estão ocorrendo. Similarmente, as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear bi e tri-dimensionais podem fornecer detalhes das interações que há pouco tempo ainda não eram conhecidas. A expressão pseudopolimorfismo se aplica aos hidratos e solvatos<sup>3</sup> obtidos numa cristalização. As implicações do pseudopolimorfismo se referem ao fato de que algumas moléculas de solvente podem estar presentes na estrutura cristalina de uma substância, interferindo na sua cristalização (MORRIS, 1999; BECKMAN, 2003). Se a água for a molécula solvatante, isto é, se um hidrato for formado, a interação entre

---

<sup>1</sup> Agonista: substância química que, na dinâmica biológica, ao se conectar com os receptores alteram a sua conformação desencadeando um efeito celular.

<sup>2</sup> Antagonista: substância ou medicamento que se opõe às atividades de outra substância orgânica ou medicamentosa, por efeito fisiológico, químico ou mediante medicamento competitivo.

<sup>3</sup> Solvatos: são cristais de uma substância em que moléculas de solvente (orgânico ou inorgânico) estão incorporadas ao retículo cristalino.

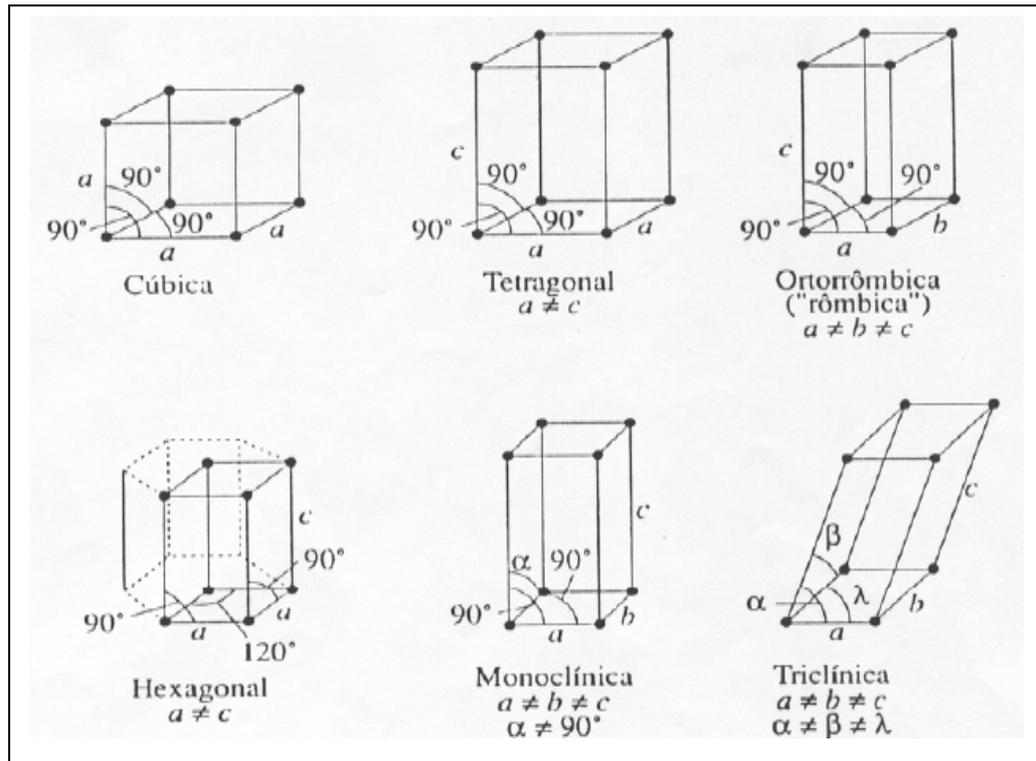
a substância e a água, que ocorre na fase cristalina, reduz a quantidade de energia liberada quando o hidrato sólido dissolve-se em água.

Consequentemente, cristais hidratados tendem a exibir uma solubilidade aquosa inferior à de suas formas não hidratadas. Esse decréscimo em solubilidade pode levar à precipitação de fármacos de soluções (AULTON, 2005). Quando outros solventes, que não a água, está presente no retículo cristalino, a substância é denominada solvato. De modo geral, é indesejável utilizar solvatos para fins farmacêuticos, dado que a presença de vapores orgânicos pode ser vista como impureza desnecessária no produto. No caso de vapores orgânicos serem tóxicos, obviamente, sob nenhuma circunstância a substância será apropriada para fins farmacêuticos. A presença de pseudopolimorfos deve ser identificada, uma vez que a maioria dos polimorfos pode ser obtida mudando-se o solvente de cristalização (AULTON, 2005). Esses resultados evidenciam a necessidade de se controlar e detectar todas as possíveis formas cristalinas de um fármaco, evitando o aparecimento de diferentes fases cristalinas, de fases amorfas e solvatadas, em função da interação das espécies do soluto com o solvente.

## **2.9 Parâmetros Estruturais**

As substâncias no estado sólido podem ser cristalinas ou amorfas ou uma combinação de ambas. As substâncias cristalinas são aquelas nas quais as moléculas estão dispostas segundo uma ordem definida, que se repete indefinidamente ao longo de toda a partícula. Uma das propriedades características dos cristais é o Ponto de Fusão, que é definido como a temperatura na qual a rede cristalina é desestruturada, fazendo com que as moléculas ganhem, a partir do aquecimento, energia suficiente para vencer as forças de atração que mantêm o cristal coeso. Consequentemente, o cristal, cujas moléculas são mantidas por forças fracas, tem pontos de fusão baixos, enquanto cristais com estruturas mantidas por forças de atração mais fortes, como numerosas ligações de hidrogênio, têm elevados pontos de fusão (VLACK, 1970). No estado sólido, os átomos de uma molécula podem existir em um dos sete arranjos cristalinos fundamentais: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, romboédrico, tetragonal, hexagonal ou cúbico (VLACK, 1970). Qualquer empacotamento atômico deverá se encaixar em um dos sete

principais tipos de cristais. Estes estão intimamente associados com o modo pelo qual o espaço pode ser dividido em volumes iguais, pela interseção de superfícies planas. O mais simples e mais regular deles envolve três conjuntos, mutuamente perpendiculares, de planos paralelos, igualmente espaçados entre si, de forma a dar uma série de cubos. Outros métodos de divisão do espaço inclui as combinações mostradas na Tabela 1 (VLACK, 1970).



**Figura 4 – Sistemas Cristalinos Fundamentais**

**Tabela 1 - Os sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias e restrições de parâmetro de cela unitária.**

Sistemas	Eixos	Ângulos Axiais
Cúbico	$a = b = c$	Todos os ângulos = $90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	Todos os ângulos = $90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$	Todos os ângulos = $90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	2 ângulos = $90^\circ$ ; 1 ângulo $\neq 90^\circ$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	Todos os ângulos diferentes; nenhum igual a $90^\circ$ .
Hexagonal	$a = b \neq c$	Ângulo = $90^\circ$ e $120^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	Todos os ângulos iguais, mas não $90^\circ$ .

Numa definição simples, cristais são arranjos atômicos ou moleculares cuja estrutura se repete numa forma periódica tridimensional, a qual é devida à coordenação atômica no interior do material. Algumas vezes, esta repetição controla a forma externa do cristal, mas em todos os casos, o arranjo atômico persiste mesmo que as superfícies externas sejam alteradas. Diferenças visuais não caracterizam polimorfismo, pois a cristalização de uma substância ocorre em três diferentes direções e um composto pode produzir cristais morfologicamente diferentes porque cresceu preferencialmente numa determinada direção (VLACK, 1970)

## **2.10 Parâmetros Físico-Químicos e Físico-Mecânicos**

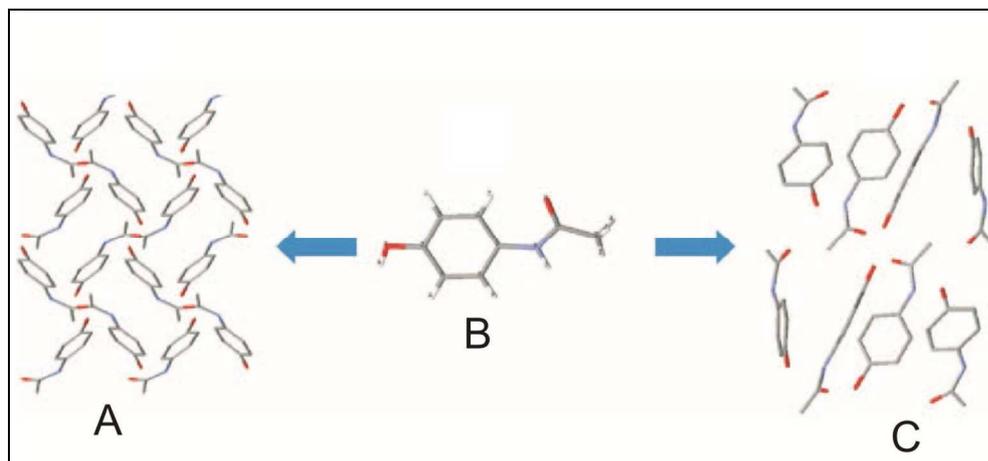
Entre as principais propriedades farmacotécnicas do Paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a tendência ao capeamento e o baixo escoamento como o descrito por HONG-GUANG e RU-HUA (1995). Essas características fazem com que sua fabricação na forma de comprimidos seja quase que exclusivamente por granulação úmida. Na granulação úmida, um agente aglutinante na forma de solução é adicionado à mistura de pós promovendo a formação do granulado. O granulado é submetido à secagem, calibrado por meio da passagem através de um tamis de tamanho definido, misturado com o lubrificante e comprimido. Na compressão direta os pós são misturados e comprimidos. A simplicidade desse processo em relação à granulação úmida traz inúmeras vantagens como a diminuição no tempo de fabricação, aumentando a produtividade, a eliminação de várias etapas de processamento, diminuindo a probabilidade de contaminação cruzada, o consumo de energia e a redução do custo final do produto (THOMPSON, 2004). A compressão direta também requer uma área física menor e menor número de equipamentos e de mão-de-obra, já que envolve somente três estágios: a pesagem dos pós componentes da formulação, a mistura destes e a compressão (PRISTA et al., 1995). Além disso, o método de compressão direta é o que melhor preserva a estabilidade dos componentes da formulação, quando comparado aos procedimentos que incluem granulação, já que não utiliza umidificação (adição de solução aglutinante) e aquecimento (secagem) durante a produção. Por isso é considerado adequado para o processamento de substâncias higroscópicas e

termolábeis. Outra vantagem da compressão direta é a desintegração rápida do comprimido, onde as partículas do fármaco são liberadas facilmente dos excipientes do comprimido e ficam prontamente disponíveis para a dissolução (SHANGRAW, 1989). Por essas razões, o método de obtenção de comprimidos por compressão direta é muito utilizado e, cada vez mais, as indústrias farmacêuticas estão procurando desenvolver formulações que possam ser fabricadas por esse método. A principal limitação dessa técnica consiste em utilizar até 30 % de princípio ativo, não sendo indicado para fármacos que apresentam baixo escoamento e segregação (JIVRAJ *et al.*, 2000). Há várias formas de Paracetamol para compressão direta em misturas com vários tipos de granulado como gelatina, polivinilpirrolidona, amido, entre outros (FACHAUX *et al.*, 1995). Porém nessas misturas o Paracetamol não está puro (a 100 %), sendo que uma forma de Paracetamol pura para compressão direta seria muito conveniente comercialmente. Já foi obtida uma forma de recristalização do Paracetamol em solução de Dioxano, que proporciona uma estrutura sintetizada e favorece a compressão, porém é muito difícil a eliminação total do resíduo de Dioxano (DI MARTINO *et al.*, 1996). FACHAUX *et al.* (1995) desenvolveram duas técnicas de obtenção de Paracetamol puro para compressão direta: a primeira, por cristalização de uma solução supersaturada, e a segunda, por transição de fase de uma suspensão densa. Em ambas as técnicas os autores obtiveram Paracetamol sintetizado que é diretamente compressível. As limitações das duas técnicas foram a presença de resíduo do solvente orgânico Dioxano, que variou de menos 50 PPM até 500 PPM, o baixo rendimento e o alto custo dos equipamentos e do processo, o que inviabiliza a produção de Paracetamol por estas técnicas a nível industrial. THOMPSON *et al.* (2004) estudaram os efeitos das impurezas durante a cristalização do Paracetamol e verificaram que a presença das impurezas Acetanilida e Metacetamol altera a cristalização desse fármaco formando um cristal menor, aumentando ainda mais a característica de baixa compactação do Paracetamol.

## **2.11 Polimorfismo do Paracetamol**

Muitos compostos orgânicos são capazes de adotar uma ou mais formas cristalinas puras de forma identificável e definida, ou uma forma amorfa sem

estrutura definida, dependendo das condições (temperatura, solvente, tempo) sob as quais a cristalização é induzida. Essa propriedade pela qual uma única substância pode existir em mais de uma forma cristalina é chamada de polimorfismo (DOELKER, 2002).



**Figura 5** - A molécula de Paracetamol

A molécula de Paracetamol (B) pode se cristalizar com os empacotamentos moleculares diferentes, gerando dois polimorfos (A e C) com propriedades físico-químicas diversas.

O interesse pelo polimorfismo em fármacos expandiu-se em consequência de problemas enfrentados pela indústria farmacêutica durante as décadas de 1950 e 1960. Dois polimorfos de um mesmo composto podem ser tão diferentes em estrutura cristalina e propriedades físico-químicas como dois compostos diferentes (VIPPAGUNTA *et al.*, 2001). No entanto, essas diferenças aparecem quando o fármaco cristaliza-se em diferentes conformações, e manifestam-se quando o fármaco encontra-se em estado sólido (ANSEL *et al.*, 2000). Assim, o ponto de fusão, a densidade, a solubilidade, a forma dos cristais, as propriedades elétricas, e o espectro de Difração de Raios-X são características que podem variar com a forma polimórfica (RITSCHHEL; KEARNS, 1999). Essas propriedades físico-químicas e algumas técnicas de análise auxiliam na caracterização do polimorfo. As técnicas de análise permitem verificar diferentes aspectos estruturais, dinâmicos e energéticos da substância no estado sólido. Existem diferentes técnicas empregadas, tais como Espectroscopia, Análise Térmica e Microscopia, conforme já mencionas anteriormente. A identificação e a caracterização das formas de cristais devem ser realizadas para assegurar que a forma do cristal no produto final permaneça inalterada. No entanto, durante a produção, certas operações unitárias tais como

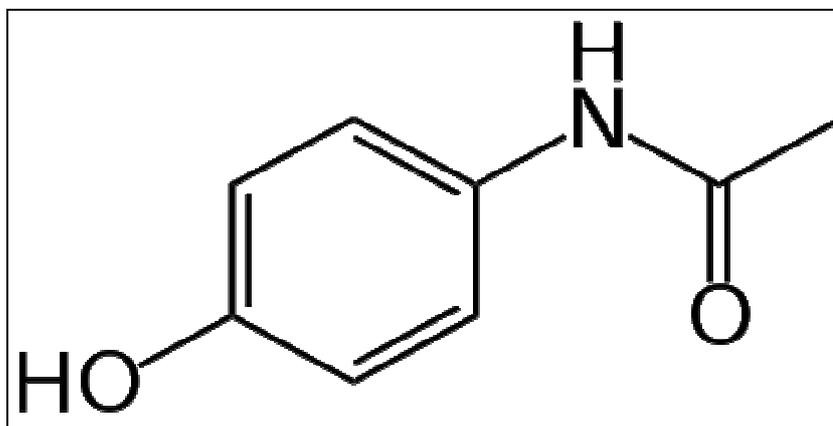
aquecimento, mistura e exposição ao solvente, além de todas as qualidades atribuídas a um produto sólido, incluindo estabilidade, dissolução, biodisponibilidade, aparência, fabricação, densidade, dureza, podem ser influenciadas pela fase de transformação do cristal. Por isso, a possibilidade de alteração da forma do cristal durante a formulação e o processo de desenvolvimento devem ser considerados (ZHANG *et al.*, 2004). Caso, no momento da formulação, não seja verificado qual será o polimorfo utilizado, pode-se obter um produto ineficaz devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade. Os polimorfos podem ser classificados em enantiótopos e monótopos, sendo que os primeiros são reversíveis e podem passar da forma metaestável para a forma estável, porém menos energética (STORPIRTIS *et al.*, 1999). Essas substâncias que sofrem transição para a forma termodinamicamente estável podem induzir alterações nas formas farmacêuticas de pós e formas farmacêuticas sólidas (BERGLUND *et al.*, 1990). O uso de formas metaestáveis, em geral, resulta em velocidades de dissolução e solubilidade maiores que as formas cristalinas estáveis do mesmo fármaco. (MARTÍN; VILADROSA, 2000). No entanto, o maior problema com o uso de polimorfos metaestáveis para aumentar a dissolução é a conversão da forma mais solúvel e de maior energia para a forma cristalina de menor energia. Por este motivo, durante o desenvolvimento do medicamento, o cristal polimorfo de menor energia deveria ser identificado e escolhido, considerando que uma possível conversão polimórfica e o aparecimento deste polimorfo de menor energia, comparado ao polimorfo que está sendo comercializado, podem ser catastróficos, como aconteceu com o Ritonavir (BAUER *et al.*, 2001). Outro aspecto importante que deve ser destacado no desenvolvimento e processo de seleção da forma do sal é a capacidade de aumentar a escala de fabricação, já que fazer a forma do sal consistente e reprodutível em larga escala ainda é extremamente desafiante (HUANG; TONG, 2004). A existência de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada pelas mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos (MARTÍN; VILADROSA, 2000). Em geral, a forma polimórfica mais estável tem uma menor solubilidade (SNIDER *et al.*, 2004). Apesar da interferência de formas polimórficas em vários aspectos do medicamento, nem sempre os testes adequados para identificar a presença de polimorfos são descritos. De acordo com DOELKER (2002), mais da metade das substâncias

orgânicas da Farmacopéia Européia existem em suas várias formas cristalinas e estão divididas da seguinte maneira: Substâncias unicamente monomorfas (42 %); Substâncias unicamente amorfas (2 %); Polimorfos, hidratos e/ou solvatos (56 %).

Atualmente, há algumas formas polimórficas conhecidas de fármacos que já estão sendo estudadas. A primeira é a disponível comercialmente e se encontra nos medicamentos comerciais. Possui baixa capacidade de compressão, sendo geralmente granulada para a manufatura dos comprimidos. A estrutura ortorrômbica apresenta outro tipo de plano com certa plasticidade, e esta propriedade confere características necessárias à compressão direta. Todavia, para o processo de obtenção da forma ortorrômbica, a temperatura e o tempo de congelamento devem ser muito bem controlados. Mesmo assim, traços da forma monoclinica permanecem, além de haver uma conversão da forma ortorrômbica para a monoclinica após algum período de tempo (DI MARTINO *et al.*, 1996). HONG-GUANG e RU-HUA (1995) mostraram que os cristais de Paracetamol na forma de agulhas têm maior dificuldade para serem comprimidos, aumentando as chances de laminação e capeamento. AL-ZOUBI, KACHRIMANIS e MALAMATARIS (2002), obtiveram o Paracetamol na forma ortorrômbica a partir de uma solução etanólica. Controlando-se a temperatura e o tempo de congelamento da solução etanólica contendo o Paracetamol na forma monoclinica, conseguiram alta porcentagem de transformação para a forma ortorrômbica. Os autores também verificaram que os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou menor temperatura (-20° C) e maior tempo de congelamento (34 minutos). Apesar dos bons resultados, a forma monoclinica aparece em quantidade razoáveis durante o processo de secagem, provavelmente pela nucleação secundária estimulada pelo próprio solvente. GAREKANI *et al.* (2000), demonstraram que o Paracetamol cristalizado em presença de PVP numa concentração de 0,5 % p/v tem as propriedades de compressão melhoradas quando comparado ao Paracetamol não tratado. Os comprimidos produzidos com Paracetamol cristalizado com PVP 10000 ou 50000 a 0,5 % p/v tiveram a força de tensão aumentada e não demonstraram tendência a capear mesmo em altas velocidades de compressão. Houve um aumento no grau de fragmentação durante a compressão, aumentando assim a força de ligação inter partículas entre as partículas cristalizadas com PVP, fazendo esses comprimidos exibirem um comportamento mais plástico do que elástico.

### 3. DESCRIÇÃO ESTRUTURAL DO PARACETAMOL

#### 3.1 Fórmula Estrutural do Paracetamol



**Figura 6** - Fórmula Estrutural do Paracetamol  
*N*-(4-hidroxifenil)etanamida PM151,163g/mol  
Formula molecular  $C_8H_9NO_2$

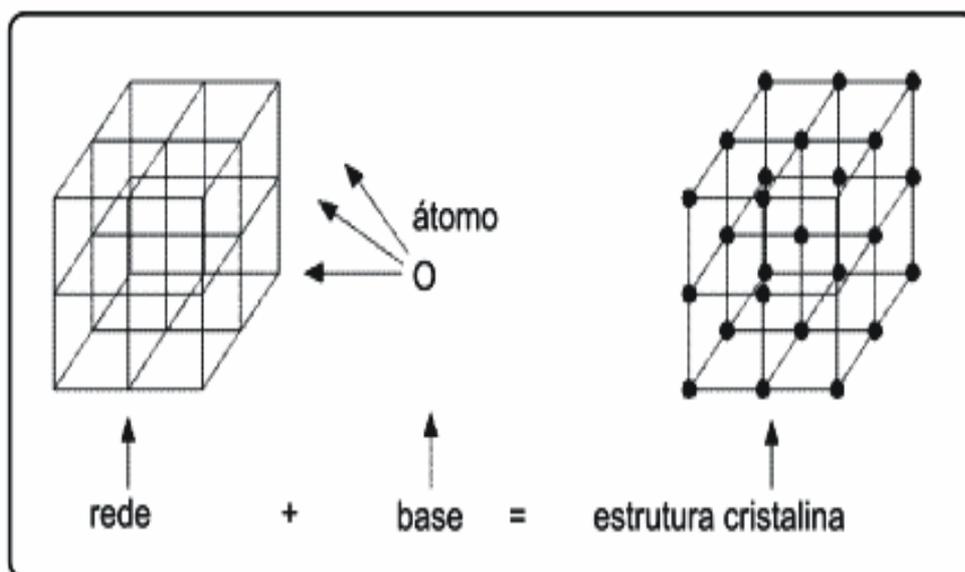
O Acetaminofeno (Paracetamol; N-acetil-*p*-Aminofeno) é o espaço metabólito ativo da Fenacetina, analgésico bastante conhecido derivado do alcatrão. É uma alternativa eficaz para a Aspirina como agente analgésico-antipirético; contudo, ao contrário desta última, sua atividade antiinflamatória é fraca e desta forma ele não é útil para tratar as condições inflamatórias. Como o Acetaminofeno é bem tolerado, não produz muitos dos efeitos colaterais da Aspirina e é vendido sem prescrição, ele tem assumido um papel importante como analgésico caseiro comum. Entretanto, a intoxicação aguda causa lesão hepática fatal e os números de auto-venenamentos e suicídios com acetaminofeno têm aumentado de forma alarmante nos últimos anos. Além disso, muitas pessoas, inclusive médicos, parecem desconhecer que este medicamento possui pouca atividade antiinflamatória (GOODMAN & GILMAN, 1996)

#### 3.2 Cristalografia

. O método cristalográfico tem contribuições relevantes em diversas áreas, dentre as quais pode-se citar Biologia Estrutural, Mineralogia, Geologia, Física e Química. O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da Cristalografia de Raios-X envolve as seguintes etapas: síntese, cristalização, coleta

de dados, processamento dos dados, resolução da estrutura, refinamento, validação e análise do modelo cristalográfico, e ainda depósito da estrutura no banco de dados apropriado. Essa última etapa é, às vezes, suprimida quando há algum valor econômico agregado à estrutura resolvida. O método difratométrico fornece o conhecimento tridimensional de estruturas moleculares – a nível atômico – para compostos no estado cristalino, proporcionando confiança nos resultados em pesquisas erigidas a partir do modelo estrutural obtido.

A cristalografia é uma ciência experimental que tem como objeto de estudo a disposição dos átomos em sólidos. Estuda o cristal, ou cristais. Numa substância cristalina os átomos estão dispostos em posições regulares no espaço, ou seja, rede + base, onde, rede é a estrutura geométrica, e base é a distribuição dos átomos em cada ponto da rede (Fig. 7).



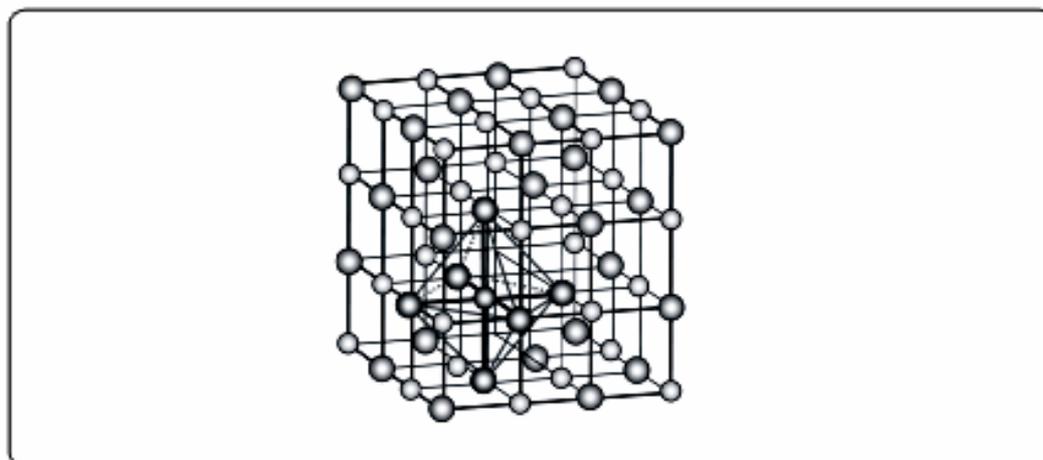
**Figura 7** - Disposição dos Cristais no Espaço

A Cristalografia moderna tem por objetivo essencial o conhecimento da estrutura dos materiais a nível atômico, independentemente do seu estado físico e de sua origem, e das relações entre essa estrutura e suas propriedades. A simetria tem fundamental importância na cristalografia, pois possibilita caracterizar um monocrystal a partir de uma unidade fundamental, simplificando o trabalho de determinação estrutural. Um ponto, um eixo ou um plano constituem os elementos de simetria. Inversões em relação a um ponto, rotações em torno de um eixo, e

reflexões sobre um plano, caracterizam as operações de simetria (GLASSER 2001). Em geral, existem dois tipos de simetria translacional e pontual. A simetria translacional descreve uma repetição periódica de um aspecto estrutural através de um comprimento, de uma área ou um volume. A simetria pontual descreve a repetição periódica em torno de um ponto. Reflexões, rotações, inversões são simetrias pontuais.

### 3.2.1 Simetria Translacional em Sólidos Cristalinos

Um sólido cristalino consiste em um grande número de moléculas idênticas arranjadas de maneira regular que se repete em todas as direções. Esta repetição de uma estrutura unitária individual em um padrão regular quanto à forma e orientação só é possível via simetria translacional, que é a característica fundamental do estado sólido cristalino (TRUEBLOOD, 2004). Todos os cristais perfeitos apresentam simetria translacional nas três dimensões, no entanto outros elementos de simetria (rotações, inversões e reflexões) também estão presentes (LAKE, 2004).



**Figura 8** - Retículo cristalino de um cristal de NaCl e sua cela unitária respectiva

### 3.2.2 Simetria Pontual

Para moléculas individuais, todas as operações de simetria podem ser classificadas em: **rotações próprias** (rotações de uma determinada fração de 360°

em torno de um eixo de rotação), e **rotações impróprias** (a combinação de uma rotação e uma reflexão simultânea em um plano perpendicular ao eixo). As operações de rotação e inversão são casos especiais das operações de rotação impróprias. Todas as operações de simetria impróprias envolvem a mudança de quiralidade<sup>4</sup> da molécula, enquanto que as operações de rotações próprias mantêm a mesma configuração. Isto tem implicações importantes em estruturas de moléculas quirais (LAKE, 2004). Para uma molécula simples, todos os elementos de simetria presentes devem passar através de um ponto comum no centro da molécula. Por esta razão, a coleção total de todas as operações de simetria para uma molécula constitui os grupos pontuais, e cada grupo pontual possui sua própria característica e um símbolo convencional (LAKE, 2004).

### 3.2.3 Redes de Bravais

Em função das localizações das partículas (átomos, íons ou moléculas) na cela unitária e de seu padrão de vizinhança (topologia), foram estabelecidas 14 estruturas cristalinas básicas, as denominadas redes de Bravais. Todos os materiais cristalinos até agora identificados pertencem a um dos 14 arranjos tridimensionais correspondentes às estruturas cristalinas básicas de Bravais (GIACOVAZO, 1992). Para determinar completamente a estrutura cristalina de um sólido, além de definir a forma geométrica da rede, é necessário estabelecer as posições dos átomos, íons e moléculas que formam o sólido cristalino na cela, que são denominados pontos reticulares e são constituintes do retículo cristalino. Retículo é uma rede tridimensional de pontos, gerada pelos vértices das celas unitárias, o que implica em que cada um desses pontos tenha exatamente a mesma vizinhança em todas as direções. Segundo a disposição espacial dos pontos reticulares obtêm-se as seguintes variantes dos sistemas de cristalização. P; cela unitária primitiva, ou simples, onde todos os pontos reticulares estão localizados nos vértices do paralelepípedo que constitui a cela. F; cela unitária centrada nas faces, apresentando pontos reticulares nas faces para além dos localizados nos vértices.

---

<sup>4</sup> Quiralidade: termo usado em Química para definir objetos não sobreponíveis à sua própria imagem no espelho.

Quando apresentam somente pontos reticulares nas bases são designadas pelas letras A, B ou C, segundo as faces que contêm os pontos reticulares. I ; cela unitária de corpo centrado tendo, para além dos pontos que determinam os vértices, um ponto reticular no centro da cela. R; cela unitária primitiva com eixos iguais e ângulos iguais, ou hexagonal, tendo, para além dos pontos que determinam os vértices, pontos duplamente centrados no corpo.

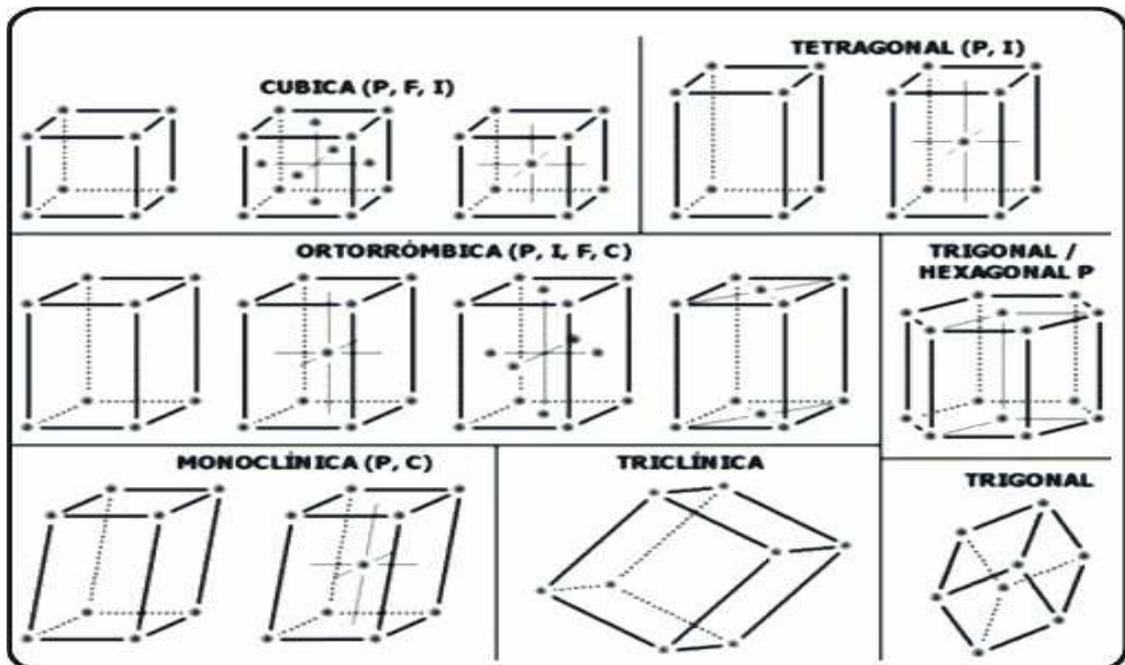


Figura 9 - Redes de Bravais

### 3.2.4 Os 32 Grupos Pontuais Cristalinos

Os cristais podem ser classificados em grupos a partir da relação entre suas operações de simetria. Cada um destes grupos conhecidos como grupos pontuais possui uma combinação possível dos elementos de simetria cristalográficos. Os 32 grupos pontuais cristalográficos são derivados da combinação dos eixos de rotação próprios e impróprios sendo respeitadas as suas restrições quanto às combinações, sendo que a combinação de duas operações de simetria necessariamente irá criar uma terceira operação (LAKE, 2004). Os 32 grupos pontuais cristalográficos são arranjados segundo o sistema cristalino, sendo subdivididos em três categorias. Existem 11 grupos pontuais centrossimétricos que são conhecidos como Grupos de Laue. Outros 11 grupos pontuais não centrossimétricos e enantiomórficos podem

apresentar uma mistura racêmica de espécies quirais. Os outros 10 grupos restantes são grupos não-centrosimétricos e não-enantiomórficos que apesar de não terem centro de simetria, apresentam eixos de rotação impróprios sem inversão. As projeções estereográficas dos 32 grupos pontuais estão representadas nas Figuras 10 e 11.

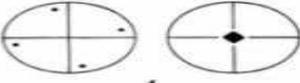
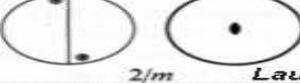
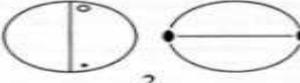
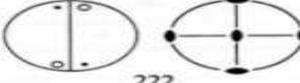
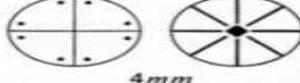
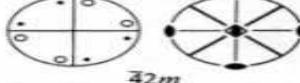
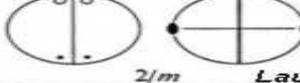
	Triclinic	Monoclinic (1st setting)	Tetragonal
$X$	 1	 2	 4
$\bar{X}$ (even)	—	 $m(-2)$	 $\bar{4}$
$X$ (even) plus centre and $\bar{X}$ (odd)	 Laue	 $2/m$ Laue	 $4/m$ Laue
	Monoclinic (2nd setting)		Orthorhombic
$X2$	 2	 222	 422
$Xm$	 $m$	 $mm2$	 $4mm$
$\bar{X}2$ (even) or $\bar{X}m$ (even)	—	—	 $\bar{4}2m$
$X2$ or $Xm$ plus centre and $\bar{X}m$ (odd)	 $2/m$ Laue	 $mmm$ Laue	 $4/mmm$ Laue

Figura 10 – Grupos pontuais para os sistemas triclinico, monoclinico, tetragonal e ortorrômbico.

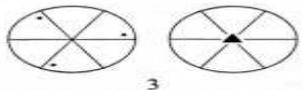
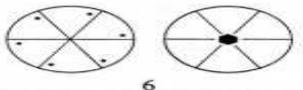
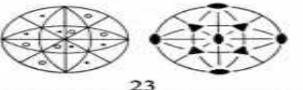
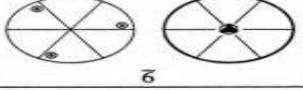
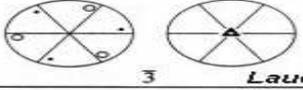
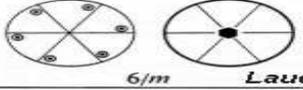
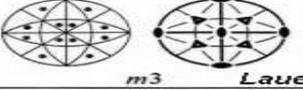
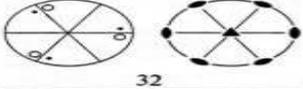
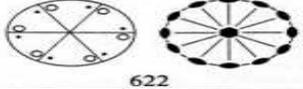
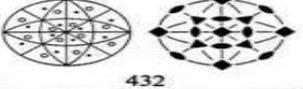
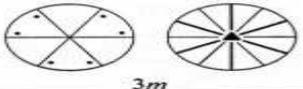
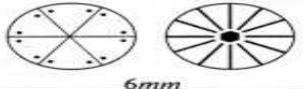
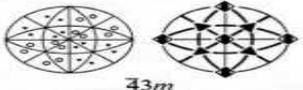
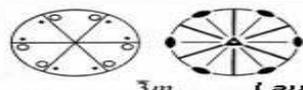
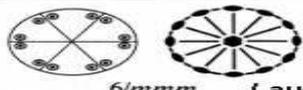
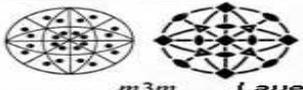
Trigonal	Hexagonal	Cubic	
 3	 6	 23	$X$
—	 $\bar{6}$	—	$\bar{X}$ (even)
 $\bar{3}$ <i>Laue</i>	 $6/m$ <i>Laue</i>	 $m\bar{3}$ <i>Laue</i>	$X$ (even) plus centre and $\bar{X}$ (odd)
 32	 622	 432	$X2$
 $3m$	 $6mm$	—	$Xm$
—	 $6m2$	 $43m$	$\bar{X}2$ (even) or $\bar{X}m$ (even)
 $\bar{3}m$ <i>Laue</i>	 $6/mmm$ <i>Laue</i>	 $m\bar{3}m$ <i>Laue</i>	$X2$ $Xm$ plus centre and $\bar{X}m$ (odd)

Figura 11 – Grupos pontuais para os sistemas trigonal, hexagonal e cúbico.

### 3.2.5 Os Grupos de Laue

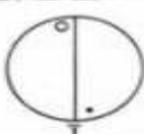
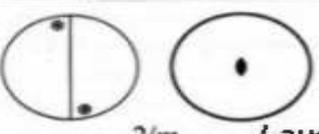
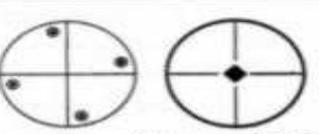
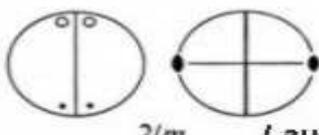
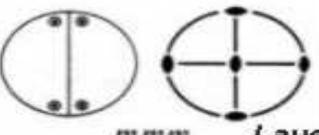
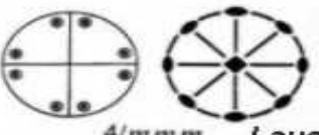
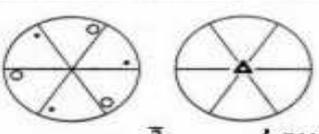
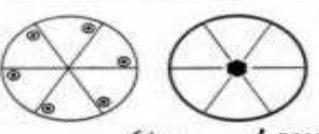
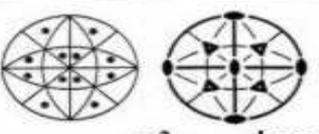
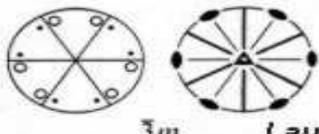
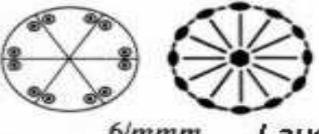
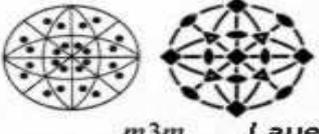
Triclinic	Monoclinic (1st setting)	Tetragonal
 1 <i>Laue</i>	 $2/m$ <i>Laue</i>	 $4/m$ <i>Laue</i>
Monoclinic (2nd setting)	Orthorhombic	
 $2/m$ <i>Laue</i>	 $mmm$ <i>Laue</i>	 $4/mmm$ <i>Laue</i>
Trigonal	Hexagonal	Cubic
 $\bar{3}$ <i>Laue</i>	 $6/m$ <i>Laue</i>	 $m\bar{3}$ <i>Laue</i>
 $\bar{3}m$ <i>Laue</i>	 $6/mmm$ <i>Laue</i>	 $m\bar{3}m$ <i>Laue</i>

Figura 12 – Grupos cristalinos centrossimétricos

Os 11 grupos pontuais centrossimétricos apresentados na Figura 12, são conhecidos como Grupos de Laue, e toda Difração de Raios-X simétrica ignora o efeito da dispersão anômala. O Grupo de Laue possibilita determinar em qual parte da esfera de difração de dados do espaço recíproco é única e qual é redundante. Para uma esfera de dados triclinica, dois equipontos estão presentes, mas somente metade da esfera é necessária. A outra metade é redundante. Para o caso do grupo pontual para o sistema ortorrômbico, é preciso somente um oitavo da esfera para representar toda a simetria. O restante da esfera pode ser criado pela associação de espelhos planos mutuamente perpendiculares (LAKE, 2004).

### 3.2.6 Os Grupos Espaciais

Os grupos espaciais descrevem o arranjo interno de um cristal. Existem apenas 230 maneiras diferentes de organização interna de um cristal de forma a se preencher todo o espaço periodicamente e ordenadamente. Estes arranjos de simetria são combinações de operações de simetria translacionais (rotações helicoidais, reflexão deslizante ou deslizamento) com os grupos pontuais (LAKE, 2004). As rotações helicoidais (parafuso) são operações de simetria que combinam as operações de rotação com a translação. O símbolo internacional usado para descrever a rotação helicoidal é " $X_n$ ", onde " $X$ " é a ordem do eixo de rotação e " $n$ " é o número de celas unitárias necessárias para completar a rotação de acordo com a regra da mão direita. Um eixo de parafuso  $2_1$  é mostrado na Figura 13 abaixo:

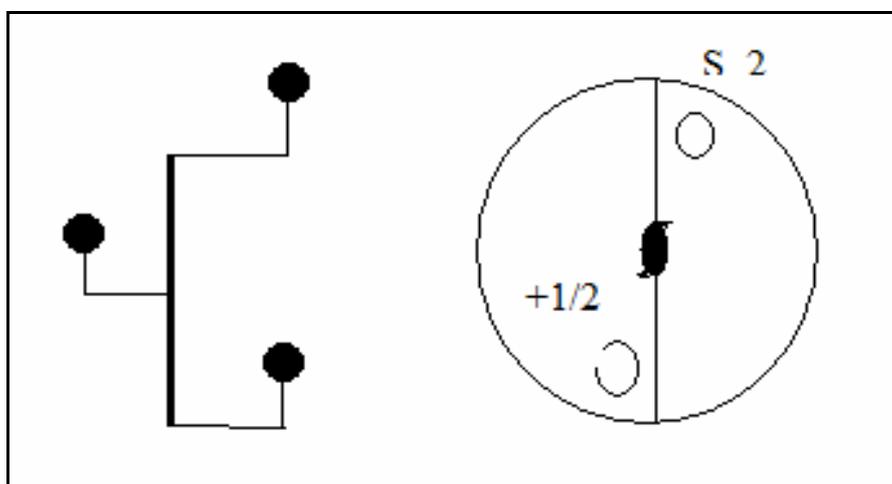


Figura 13 – Operação de simetria de rotação helicoidal.

O eixo de parafuso  $2_1$  envolve  $\frac{1}{2}$  de translação ao longo de seu comprimento. Se o eixo de parafuso é ao longo da direção  $b$ , a operação de simetria parafuso  $2_1$  irá mover um ponto inicial da posição  $x, y, z$  para  $-x, \frac{1}{2} + y, -z$ . As operações de parafuso possíveis são:  $2_1, 3_1, 3_2, 4_1, 4_2, 4_3, 6_1, 6_2, 6_3, 6_4$ . As reflexões deslizantes (deslizamentos) são operações de simetria compostas pelas operações de reflexão e translação, podendo ocorrer paralelamente aos eixos de cela “ $a, b, c$ ”, paralelos às diagonais ( $n$ ), meia translação com centragem em um ponto da rede ( $d$ ). (LAKE, 2004).

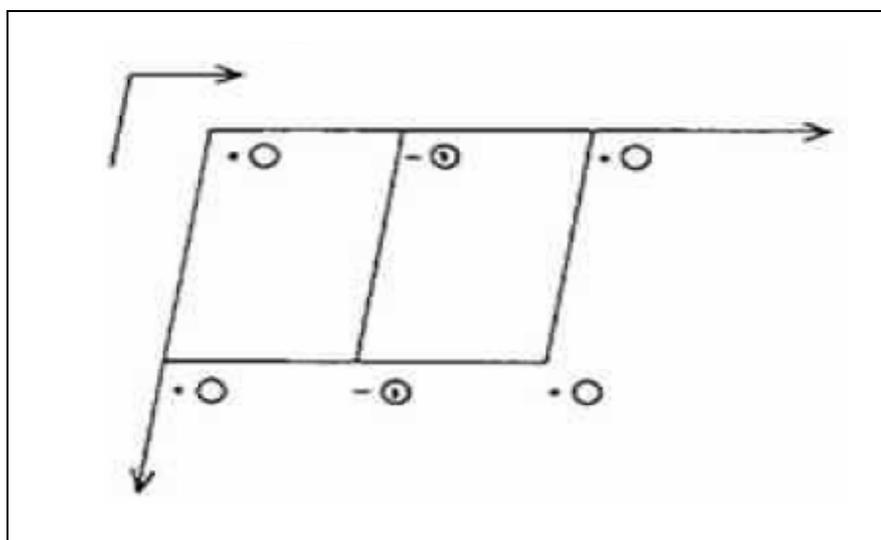


Figura 14 – Operação de simetria de reflexão deslizante.

A combinação dos elementos de simetria translacional com os 32 grupos pontuais cristalográficos nos fornece todas as diferentes maneiras possíveis de se empacotar a matéria. A combinação das redes de Bravais com os grupos pontuais geram 73 grupos espaciais únicos simórficos, na qual as redes de Bravais são os únicos tipos de simetria translacional presente. As combinações das reflexões deslizantes e das rotações helicoidais com os grupos pontuais geram os 157 grupos espaciais adicionais do total de 230 grupos espaciais existentes. (LAKE, 2004). Os 230 grupos espaciais estão catalogados no livro *International Tables for X-ray Crystallography* (HENRY, 1952).

### 3.2.7 Difração de Raios X

A difração é um fenômeno de utilidade diversa na pesquisa científica sendo conhecida por todos que estudam fenômenos ondulatórios. É verificada, por exemplo, quando um feixe de fótons incide sobre um obstáculo contendo um ou mais orifícios com dimensões da ordem de seu comprimento de onda sendo assim uma natureza conclusiva da natureza ondulatória da luz. Quando verificamos a difração de elétrons ou nêutrons temos, por outro lado, uma evidência do caráter ondulatório da associação onda partícula atribuída à matéria. Essa associação de ondas a partículas materiais deve satisfazer a conhecida Equação de Broglie (NAPOLITANO, 2007).

Restringindo esta difração por ondas eletromagnéticas, podemos distinguir três fenômenos de interação entre a radiação e a matéria: absorção, emissão e espalhamento. A absorção está associada a transições de estados eletrônicos para níveis de mais alta energia podendo ocasionar em alguns casos até a ionização do átomo, enquanto que a emissão é a radiação resultante do retorno destes estados excitados para níveis de menor energia. O espalhamento é a radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação de um campo elétrico da onda incidente, que juntamente com o fenômeno da interferência caracterizam a difração (NAPOLITANO, 2007).

As diversas técnicas espectroscópicas e difratométricas disponíveis utilizam esses fenômenos em alguma banda do espectro eletromagnético, para extrair indiretamente informações sobre a estrutura da matéria, uma vez que a absorção, a emissão e o espalhamento são específicos para cada composto. Estas regiões do espectro eletromagnético são caracterizadas pelo comprimento de onda, pela energia e/ou pela frequência (GIACOVAZZO, 2002).

A difração de raios-X foi realizada no laboratório de Max Von Laue tendo como resultado duas descobertas fundamentais: a natureza eletromagnética dos raios-X e a natureza descontínua da matéria. Estabeleceu-se, dessa forma, o fato de todos os materiais serem constituídos por átomos e/ou moléculas que, nos cristais, apresentam distribuição periódica tridimensional definindo uma rede tridimensional

de difração para raios-X de comprimento de onda da ordem de 1Å, o retículo cristalino.

Quando a excitação de um átomo conduz à remoção de um elétron de uma camada interna, o átomo volta ao estado fundamental por transferência de um elétron das camadas externas para a interna havendo, conseqüentemente, emissão de energia sob a forma de raios-X. Cada átomo de um cristal difrata em todas as direções um feixe de raios-X incidente. A condição para que se observe a difração de um feixe de raios-X pelo cristal é dada pela Lei de Bragg (VLACK, 1970):

$$n\lambda = 2 d \text{ sen}\theta \quad \text{(Eq.2)}$$

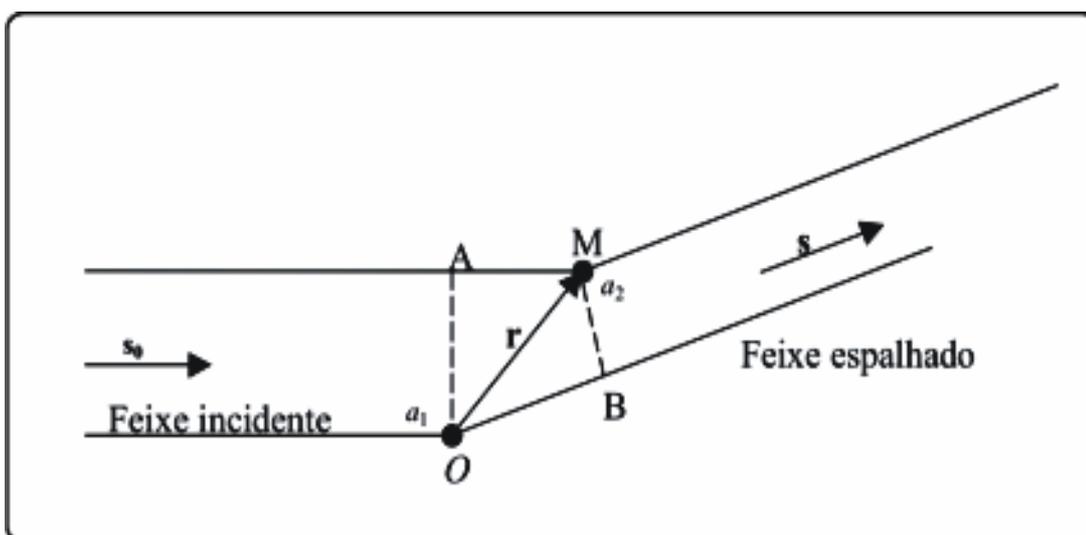
Onde n é um número inteiro, d é a distância entre planos paralelos,  $\lambda$  é o comprimento de onda dos raios-X e  $\theta$  é o ângulo de incidência.

A posição dos feixes difratados por um cristal depende apenas das dimensões e forma da unidade repetitiva deste cristal e do comprimento de onda do feixe incidente. As intensidades dos feixes difratados dependem igualmente, do tipo de átomos presentes no cristal e de sua localização na unidade fundamental repetitiva, ou seja, a célula unitária. Não há, portanto, duas substâncias que tenham exatamente o mesmo modelo de difração, considerando-se tanto a direção quanto à intensidade de todos os feixes difratados. Entretanto, a literatura (CULLITY, 1959) cita a existência de compostos orgânicos complexos que possuem modelos quase idênticos.

A difratometria de raios-X é um método rápido e eficiente de avaliar se uma amostra se encontra no estado amorfo ou cristalino. Permite identificar as fases cristalinas presentes numa amostra e às vezes é o único meio de determinar, entre possíveis polimorfos de uma substância, a forma predominante (CULLITY, 1959). Muitas substâncias podem existir sob diferentes formas cristalinas e também podem se apresentar no estado amorfo, não assumindo forma definida, sendo, por conseguinte irregular em suas três dimensões (GRANT, 1999). A capacidade de uma molécula em se cristalizar sob duas ou mais formas é definida como polimorfismo. As diferentes formas, apesar de apresentarem a mesma composição química, possuem estruturas cristalinas diferentes. Quando moléculas de solvente estão presentes na estrutura cristalina, o fenômeno é denominado pseudopolimorfismo (GRANT, 1999). Embora uma substância ativa exista sob duas

ou mais formas cristalinas, apenas uma destas formas é termodinamicamente estável. a uma determinada temperatura e pressão. As outras formas se converteriam à forma estável com o passar do tempo. Todas as outras estruturas polimórficas são consideradas metaestáveis, ou seja, são fases que não se transformam na fase de equilíbrio, embora tenham mais energia que esta. (VLACK, 1970). Em geral, a forma estável de uma substância polimórfica exibe um ponto de fusão mais alto, menor solubilidade com o máximo de estabilidade química, ou seja, ela mantém sua integridade química dentro de limites especificados e mantém as mesmas propriedades e características durante o período de armazenamento e uso. Considerando que estruturas polimórficas envolvem substâncias com a mesma estrutura química, transformações de uma forma em outra não envolvem uma mudança na estrutura molecular do fármaco. As estruturas polimórficas podem ser interconvertidas por transformações de fase, que são induzidas através de calor ou processos mediados por solventes. Como, em geral, as diferentes formas cristalinas não possuem o mesmo fator de empacotamento atômico, essas transformações de fase são acompanhadas por variações de volume e densidade. As transformações de uma estrutura em outra envolvem apenas pequenos movimentos atômicos, pois as combinações do reagente e do produto coincidem, mas mesmo assim, é necessário romper as ligações existentes e rearranjar os átomos segundo uma nova estrutura cristalina (VLACK, 1970). Os raios-X são uma radiação eletromagnética situada na região entre os raios gama e ultravioleta, com intervalo de comprimento de onda de particular interesse para o fenômeno da difração por cristais variando entre 0,4 e 2,0 Å. Quando um feixe de raios-X atinge algum material, seus elétrons são forçados a oscilarem devido ao campo elétrico da radiação incidente, tornando-se uma nova fonte espalhadora em todas as direções, uma vez que carga acelerada emite radiação (CULLITY, 1978). Devido à forte interação entre o campo elétrico e os meios materiais, quando comparada com as interações de campos magnéticos com estes meios, pode-se afirmar, numa primeira aproximação, que apenas o campo elétrico aparece na interação dos raios-X com a matéria quando se analisa o espalhamento (CULLITY, 1978; STOUT & JENSEN, 1989). Como o comprimento de onda  $\lambda$  dos raios-X é da ordem das distâncias entre os átomos que constituem a matéria, ocorrerá à difração desta onda espalhada, contendo informações estruturais, pelos diversos espalhadores (átomos ou elétrons) no interior da amostra. Esses espalhadores discretos são uma das conseqüências da atomicidade da

matéria. Essa difração pode ser explicada pelo *princípio de Huygens* que, qualitativamente, diz que “todos os pontos de uma frente de onda de luz podem ser considerados fontes puntiformes que produzem ondas secundárias” (SCHWARZENBACH, 1996). Claro que, se a disposição dos átomos na amostra for aleatória, não haverá relações fixas de fase entre as ondas espalhadas (espalhamento incoerente, portanto), e o efeito combinado das diversas ondas espalhadas será difuso. No entanto, se a distribuição dos átomos obedecer a algum padrão regular, o efeito combinado dessas ondas difratadas também obedecerá a um padrão regular, recíproco ao padrão de distribuição dos átomos. Com o objetivo de localizar geometricamente as direções de interferência construtiva (CULLITY, 1978), representa-se um cristal por uma distribuição discreta de densidade eletrônica, parcialmente representada na Fig. 15. Essa figura mostra um átomo  $a_2$  posicionado em  $M$ , que está a uma distância  $r$  do átomo  $a_1$ , posicionado na origem  $O$ . Os átomos  $a_1$  e  $a_2$  são dois centros espalhadores, o vetor unitário  $\mathbf{s}_0$  representa a direção do feixe incidente enquanto o vetor  $\mathbf{s}$ , também unitário, representa uma direção particular do feixe espalhado. A diferença de caminho óptico entre as duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico dos átomos  $a_1$  e  $a_2$  é  $\delta = \overline{OB} - \overline{AM} = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)$  é (CULLITY, 1978; STOUT & JENSEN, 1989).



**Figura 15** - Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. As direções dos feixes de raios-X incidentes e espalhadas estão representadas pelos vetores unitários  $\mathbf{s}_0$  e  $\mathbf{s}$ , respectivamente. Os átomos  $a_1$  e  $a_2$  ilustram dois centros espalhadores da amostra.

Considerando a radiação incidente monocromática com comprimento de onda  $\lambda$ , a diferença de fase entre essas duas ondas será

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda} \equiv 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S} \quad (\text{Eq.3})$$

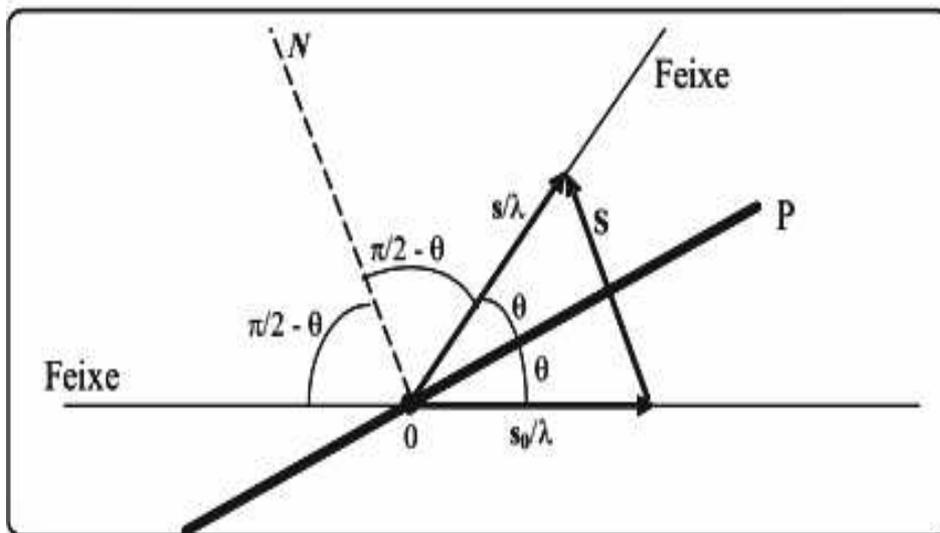
Mostrando que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros  $\mathbf{s}$ ,  $\mathbf{s}_0$  e  $\lambda$ , mas unicamente da combinação  $(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)/\lambda = \mathbf{S}$ . Para que as duas ondas espalhadas estejam em fase, é necessário que a diferença de caminho entre elas seja zero ou um número inteiro de comprimento de onda, ou seja,  $\mathbf{r} \cdot \mathbf{s} \equiv (\text{inteiro ou zero})$ . Para o espalhamento elástico, cada feixe de raios-X espalhado (na direção indicada por  $\mathbf{S}$ ) possui o mesmo comprimento de onda  $\lambda$  do feixe incidente, porém é uma onda que tem fase e amplitude própria. Conforme descrito na Eq. (3), a fase depende da mudança de direção do vetor  $\mathbf{S}$ , e da posição  $\mathbf{r}$  do espalhador. A amplitude do feixe espalhado depende da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  dos espalhadores, ilustrado pelos átomos  $a_1$  e  $a_2$  na Fig. 15. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  pode ser expresso a partir da função espalhamento  $F(\mathbf{S})$ . O espalhamento da radiação por um átomo na posição  $\mathbf{r}_j$  em relação à origem da cela unitária é dado por  $\mathbf{f}_j = f_j \cdot \exp(2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S})$ , onde  $f_j$  é o fator de espalhamento atômico do átomo  $a_j$ , que depende do número total de elétrons desse átomo e da direção do feixe espalhado. Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (por ser o menor espaço físico que se repete por translação). A amplitude total da onda espalhada pela cela unitária,  $F(\mathbf{S})$ , será a soma das contribuições dos  $N$  átomos da cela unitária (STOUT & JENSEN, 1989).

$$F(\mathbf{S}) = \sum_{j=1}^N f_j^0 \times n_j \times \exp\left(-B_j \frac{\text{sen}^2 \theta}{\lambda^2}\right) \times \exp(2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}) \quad (\text{Eq.4})$$

onde  $f_j^0$  é o fator de espalhamento atômico do  $j$ -ésimo átomo da cela unitária em seu estado fundamental. As quantidades  $n_j$  (onde  $n_j \leq 1$ ) e  $B_j$  correspondem ao fator de ocupação e ao parâmetro de deslocamento atômico do  $j$ -ésimo átomo, respectivamente.  $\theta$  é o ângulo de espalhamento correspondente à direção  $\mathbf{h}$  e  $\lambda$  é o comprimento de onda da radiação X. A quantidade  $\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$  na Eq. (4) corresponde ao

produto escalar entre o vetor posição de cada átomo  $\mathbf{r}_j = x_j\mathbf{a} + y_j\mathbf{b} + z_j\mathbf{c}$  e o vetor do espaço recíproco  $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ , onde  $x_j$ ,  $y_j$  e  $z_j$  são as coordenadas fracionárias para o átomo particular  $j$  da cela unitária (GIACOVAZZO, 2002; STOUT & JENSEN, 1989). A Fig. (16) ilustra a direção do vetor  $\mathbf{s} = (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)/\lambda$ , que é perpendicular ao plano reticular que forma um ângulo  $\theta$  com os feixes incidente e espalhado, coincidindo com a direção de  $\overline{ON}$ , que bi - secciona o ângulo formado entre  $\mathbf{s}$  e  $\mathbf{s}_0$  (Giacovazzo, 2002). Como o ângulo entre a direção de observação e o feixe incidente é  $2\theta$ , temos que o módulo do vetor  $\mathbf{S}$  é dado por  $\frac{|\mathbf{S}|}{2} = \frac{|\mathbf{s}|}{\lambda} \text{sen } \theta$ . Como  $|\mathbf{s}| = 1$ , por ser unitário, temos:

$$S = \frac{2 \text{sen } \theta}{\lambda} \quad (\text{Eq.5})$$



**Figura 16** - Dependência do vetor espalhamento  $\mathbf{S}$  em relação a  $\mathbf{s}$  e  $\mathbf{s}_0$ . O diagrama demonstra o espalhamento da onda incidente para um ângulo particular  $2\theta$ . Por definição, o vetor  $\mathbf{S}$  indica a direção que satisfaz à condição de interferência construtiva para o feixe espalhado; seu módulo  $|\mathbf{S}|$  é dado por  $2\text{sen}\theta/\lambda$ .  $P$  representa o plano reticular e  $N$  é a normal a esse plano reticular.

A Eq. (5) nos informa qual a magnitude do vetor espalhamento  $\mathbf{S}$ . Para identificar as direções permitidas para que o vetor  $\mathbf{S}$  satisfaça a condição de interferência construtiva, considera-se o arranjo de átomos igualmente espaçados no cristal. Para isto o cristal é visto como uma rede ideal de difração tridimensional, de forma a constituir um arranjo tridimensional infinito de pontos uniformemente espaçados ao longo de  $\mathbf{a}$ ,  $\mathbf{b}$  e  $\mathbf{c}$ . Os máximos de difração ocorrerão apenas para algumas direções particulares definidas pelo vetor  $\mathbf{S}$ , sendo o produto  $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$  nulo ou

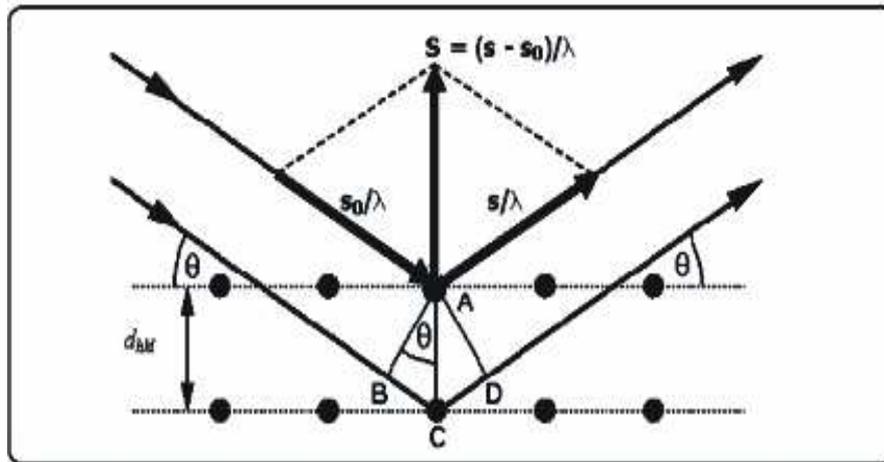
inteiro, de forma a satisfazer às condições  $\mathbf{S} \cdot \mathbf{a} = h$ ,  $\mathbf{S} \cdot \mathbf{b} = k$  e  $\mathbf{S} \cdot \mathbf{c} = l$ , onde  $h$ ,  $k$ , e  $l$  são os índices de Miller (GIACOVAZZO, 2002). Essas equações satisfeitas simultaneamente estabelecem a condição de Laue para a existência de um feixe difratado na direção definida pelos índices  $hkl$ . Uma forma de compreender estas condições de Laue é analisar o cristal como sendo constituído por um empilhamento tridimensional de celas unitárias (DRENTH, 1999; NAPOLITANO *et al.*, 2004). Isto equivale, por exemplo, a  $n_1$  translações na direção  $\mathbf{a}$ ,  $n_2$  na direção  $\mathbf{b}$  e  $n_3$  na direção  $\mathbf{c}$ . A amplitude total da onda espalhada  $K(\mathbf{S})$  por esta pilha de celas unitárias será

$$K(\mathbf{S}) = F(\mathbf{S}) \times \sum_{t=0}^{n_1} \exp(2\pi i t \mathbf{a} \cdot \mathbf{S}) \times \sum_{u=0}^{n_2} \exp(2\pi i u \mathbf{b} \cdot \mathbf{S}) \times \sum_{v=0}^{n_3} \exp(2\pi i v \mathbf{c} \cdot \mathbf{S}) \quad (\text{Eq. 6})$$

onde  $F(\mathbf{S})$  é a amplitude da onda espalhada pela cela unitária, dado pela Equação (6). Como o cristal é composto por uma grande quantidade dessas celas, a somatória  $\sum_{t=1}^{n_1} \exp(2\pi i t \mathbf{a} \cdot \mathbf{S})$  é igual a zero, a menos que o argumento da exponencial seja um número inteiro de  $2\pi$ , ou seja,  $\mathbf{a} \cdot \mathbf{S} \equiv \text{inteiro}$ . O mesmo argumento vale para as outras duas somatórias. Dessa forma, as únicas condições em que  $K(\mathbf{S})$  é diferente de zero são nas equações de Laue. A equação fundamental pode ser representada através de uma construção geométrica dada pela equação de Bragg, conforme representado na Fig. 17. O vetor recíproco  $\mathbf{S}$  é perpendicular ao plano difrator  $hkl$ . O módulo do vetor  $\mathbf{S}$  é igual ao inverso da distância interplanar  $d_{hkl}$ . Assim o módulo de  $1/\mathbf{S}$  é interpretado geometricamente como a distância interplanar  $d_{hkl}$  entre planos  $hkl$ . A Eq. (7) fica então:

$$2d_{hkl} \sin \theta = \lambda \quad (\text{Eq.7})$$

que é a equação de Bragg, onde  $d_{hkl}$  corresponde à distância entre os planos  $hkl$ ,  $\theta$  ao ângulo de incidência,  $\lambda$  ao comprimento de onda do feixe incidente.



**Figura 17** - Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg.

$\theta$  é o ângulo entre o feixe de raios-X incidente e o plano difratante  $hkl$ . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é  $\overline{BC} + \overline{CD} = 2d_{hkl}\text{sen}\theta$ . A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda  $\lambda$ . O módulo do vetor  $\mathbf{S}_{hkl}$  é o inverso da distância interplanar  $d_{hkl}$ .

Devido a sua diferença de empacotamento molecular, formas cristalinas de um material polimorfo possuem diferentes propriedades físicas que diferenciam uma forma cristalina de outra. A seguir serão relatadas as propriedades físicas que mostram as diferenças entre várias estruturas polimórficas (GRANT, 1999):

- I. Propriedades de empacotamento: volume de densidade molar; índice de refração; condutividade elétrica e térmica, e higroscopicidade.
- II. Propriedades termodinâmicas: temperatura de fusão e sublimação; energia interna (energia estrutural); entalpia; entropia; energia livre; solubilidade e capacidade calorífica.
- III. Propriedades espectroscópicas: transições eletrônicas, vibracionais (Raman), rotacionais e transição de *spin* nuclear.
- IV. Propriedades cinéticas: taxa de dissolução; taxas de reações no estado sólido e estabilidade oxidativa.
- V. Propriedades de superfícies: energia livre de superfície; tensão interfacial e morfologia cristalina.
- VI. Propriedades mecânicas: endurecimento; força de tensão; compatibilidade; manuseio; fluxo; manipulação e mistura.

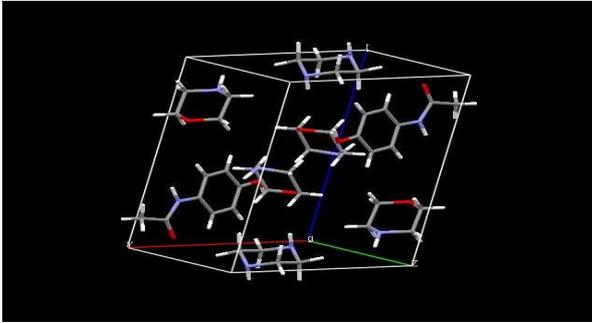
### 3.3. Dados Cristalográficos obtidos pelo Banco de Dados CCDC para os trinta e oito polimorfos do Paracetamol

Fórmula	Grupo Espacial	Temperatura de Coleta (°C)	Sistema	a	B	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
$C_8H_9N_2,2,5(C_4NO_2)$	P-1	150	Triclínico	8,710	9,920	12,365	102.35	106.33	96.66
$C_8H_9NO_2, H_2O$	P21/n	150	Monoclínico	4,504	10,570	17,048	90	96.40	90
$C_8H_9NO_2$	P 21/a	205	Monoclínico	12,93	9,40	7,10	90	115.9	90
$C_8H_9NO_2$	P 21/c	295	Monoclínico	7,12	9,40	12,88	90	116.2	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	295	Monoclínico	11,725	9,3794	7,065	90	97.472	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	150	Monoclínico	7,0939	9,2625	11,657	90	97.672	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	205	Monoclínico	12,940	9,408	7,150	90	115.73	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	105	Monoclínico	12,763	9,250	7,082	90	115.52	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	123	Monoclínico	7,0941	9,2322	11,6196	90	97.821	90
$C_8H_9N_1O_2$	P b a	295	Ortorrômbico	17,1657	11,7773	7,212	90	90	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	295	Monoclínico	6,980	8,915	11,566	90	98.54	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	295	Monoclínico	6,885	8,5819	11,519	90	99.12	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	295	Monoclínico	6,820	8,374	11,559	90	99.32	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/n	295	Monoclínico	6,625	7,985	11,916	90	99.41	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	20	Monoclínico	12,667	9,166	7,073	90	115.51	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	50	Monoclínico	12,698	9,173	7,073	90	115.51	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	80	Monoclínico	12,709	9,173	7,077	90	115.57	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	80	Monoclínico	12,709	9,173	7,077	90	115.57	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	150	Monoclínico	12,769	9,240	7,079	90	115.54	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	200	Monoclínico	12,815	9,278	7,084	90	115.57	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	250	Monoclínico	12,833	9,315	7,086	90	115.60	90
$C_8H_9N_1O_2$	P 21/a	330	Monoclínico	12,872	9,370	7,085	90	115.6	90
$C_8H_9NO_2$	P 21/n	123	Monoclínico	7,0939	9,2625	11,657	90	97.672	90
$C_8H_9NO_2$	P cab	100	Ortorrômbico	7,1986	11,782	17,183	90	90	90
$C_8H_9N_1O_2$	Pc a b	200	Ortorrômbico	7,2927	11,806	17,1	90	90	90
$C_8H_9NO_2$	Pc a b	300	Ortorrômbico	7,4057	11,8	17,162	90	90	90
$C_8H_9NO_2$	Pc a b	360	Ortorrômbico	7,4807	11,853	17,160	90	90	90
$2(C_8H_9N_1O_2), C_4H_8$	P 21/c	220	Monoclínico	12,421	12,05	13,396	90	91.5	90
$C_8H_9NO_2, 0.5(C_4H_8O_2)$	Pb c a	295	Ortorrômbico	12,6078	12,1129	13,413	90	90	90
$C_8H_9NO_2, 0.5(C_4H_8O_2)$	P 21/c	123	Monoclínico	12,325	11,965	13,384	90	92.01	90
$2(C_8H_9N_1O_2), C_6H_{14}N_2$	P 21/c	150	Monoclínico	10,6970	11,0240	9,4896	90	100.684	90

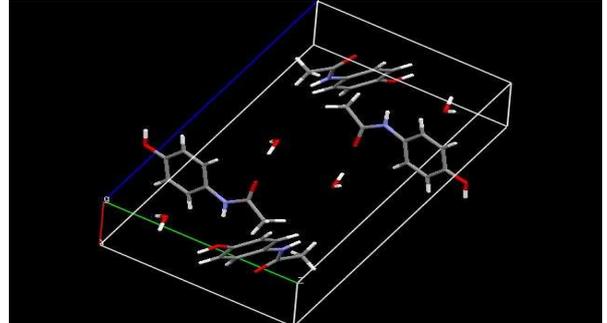
$2(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2, \text{C}_4\text{H}_9\text{NO})$	P212121	150	Ortorrômbico	7,2791	14,6277	18,303	90	90	90
$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_2, \text{CH}_4\text{O}$	P 21/c	293	Monoclínico	7,630	17,209	7,3710	90	115.52	90
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$	C 2/c	205	Monoclínico	7,617	15.,433	13,652	90	90.112	90

Com o objetivo de aprimorar as propriedades farmacocinéticas e demonstrar as diferentes formas polimórficas para o Paracetamol a metodologia cristalográfica se apresenta como poderosa ferramenta de suporte para a “Engenharia Molecular” de determinação estrutural. Os dados cristalográficos apresentados na Tabela 2 para os trinta e oito polimorfos do Paracetamol, foram obtidos do Banco de Dados (CCDC) em arquivos no formato CIF, e foram analisados graficamente através do *software* Mercury, sendo representados pelas Figuras de 18 a 49, que nos mostram as diferentes estruturas tridimensionais para o Paracetamol com suas respectivas formas de empacotamento. Esses dados cristalográficos obtidos no formato CIF contêm informações necessárias para a obtenção da estrutura molecular e cristalina, tais como os parâmetros da cela unitária, o sistema cristalino e o grupo espacial em que está “acomodada” a estrutura, a fórmula molecular, as operações de simetria pertinentes ao grupo espacial em questão, dentre outras informações. A análise dos dados nos mostra que todos os polimorfos do Paracetamol se empacotam em um dos três grupos cristalinos: monoclinico, ortorrômbico e triclinico. O sistema monoclinico apresenta predominância de empacotamento seguido do ortorrômbico e triclinico na proporção de 29 : 7 : 1, respectivamente, levando a supor que esteja nesse sistema a forma mais estável para o empacotamento do Paracetamol, seguida do sistema ortorrômbico que qualifica como um estado metaestável. Observa-se uma diversidade de valores para os parâmetros de cela como comprimentos **a**, **b**, e **c**, e ângulos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Dentro do mesmo sistema cristalino, para as diferentes formas, a simetria predominante foi  $P2_1/a$ , seguida da  $P2_1/n$ . A análise nos mostra que a cela primitiva é o modo mais simples e estável para o empacotamento do Paracetamol.

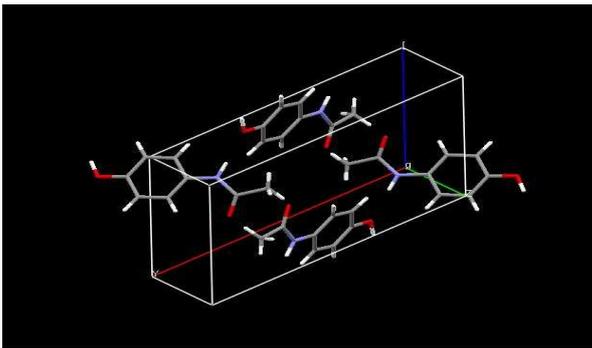
### 3.4 Trinta e duas diferentes formas de empacotamento cristalino obtidos pelo Banco de Dados CCDC para o Paracetamol



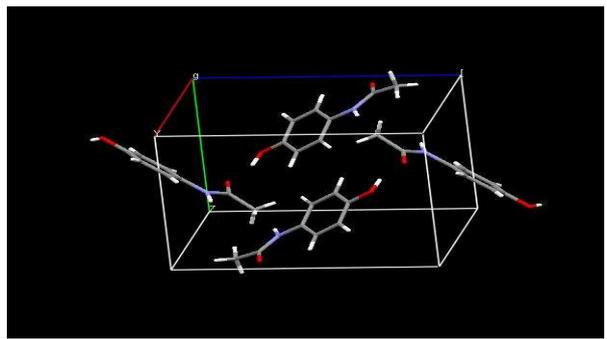
**Figura 18** - Forma 01: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC AHEPUY



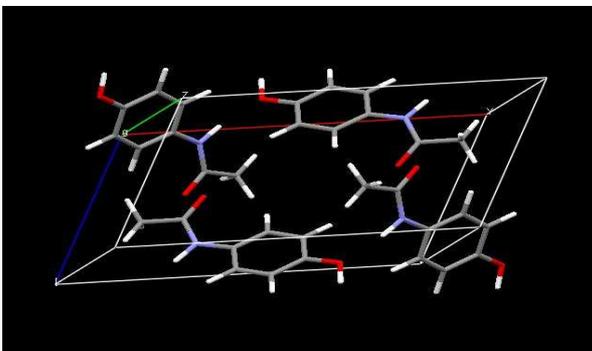
**Figura 19** - Forma 02: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HUMJEE



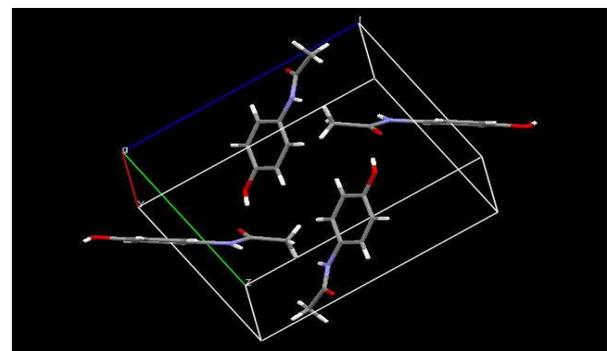
**Figura 20** - Forma 03: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN01



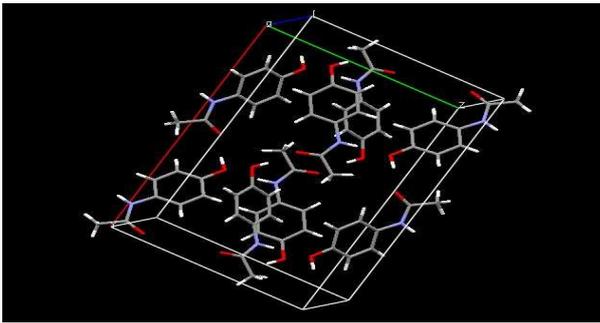
**Figura 21** - Forma 04: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN04



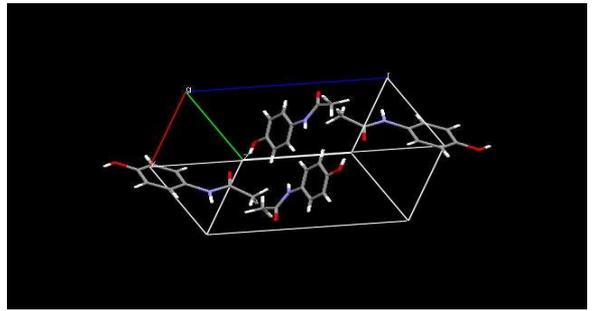
**Figura 22** - Forma 05: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN06



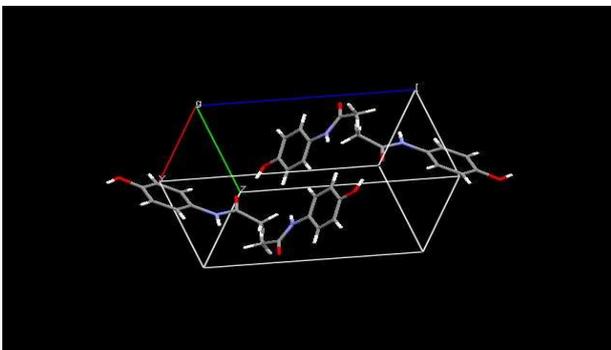
**Figura 23** - Forma 06: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN07



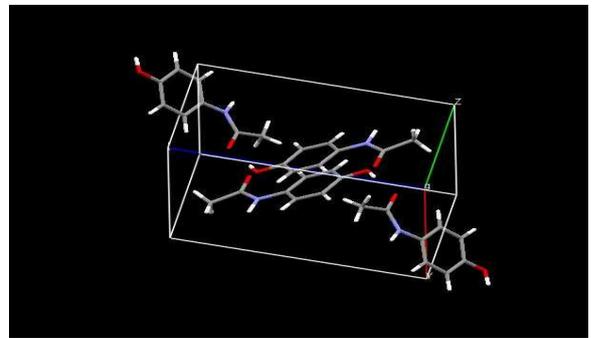
**Figura 24** - Forma 07: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN08



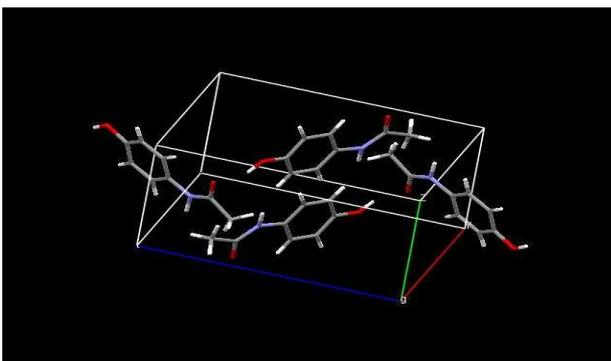
**Figura 25** - Forma 08: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN09



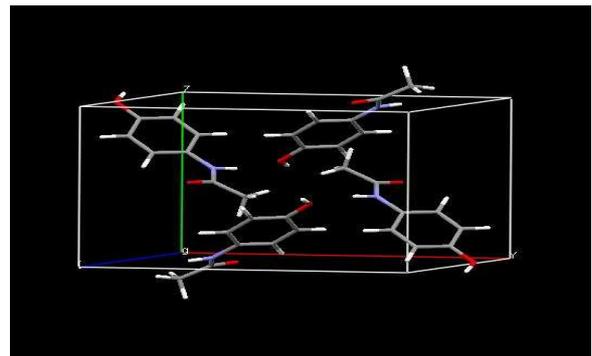
**Figura 26** – Forma 09: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN10



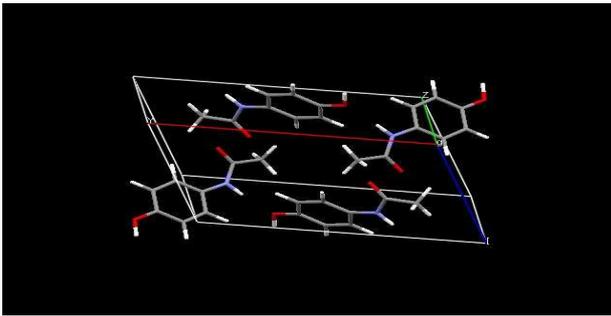
**Figura 27** - Forma 10: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN11



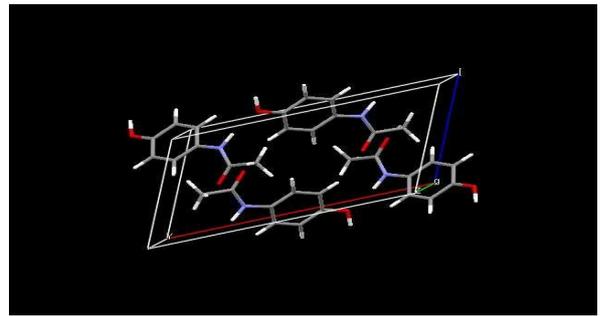
**Figura 28** - Forma 11: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN12



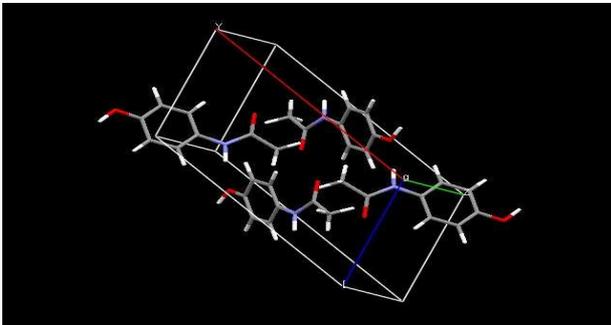
**Figura 29** - Forma 12: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN13



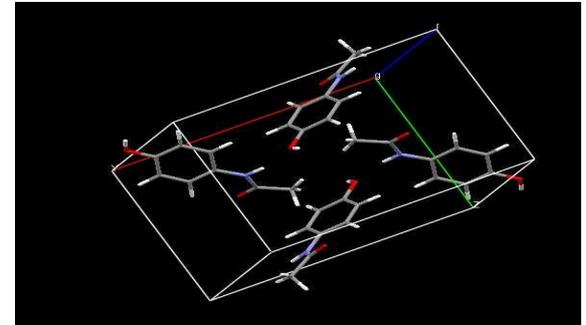
**Figura 30** - Forma 13: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN14



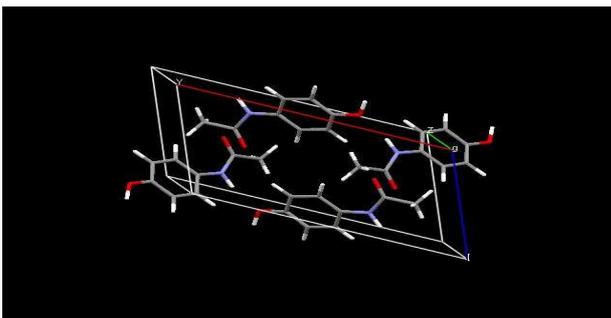
**Figura 31** - Forma 14: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN15



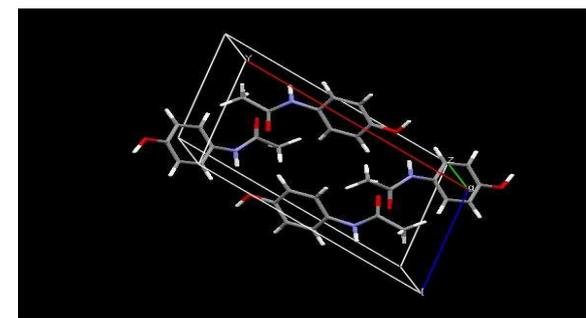
**Figura 32** - Forma 15: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN16



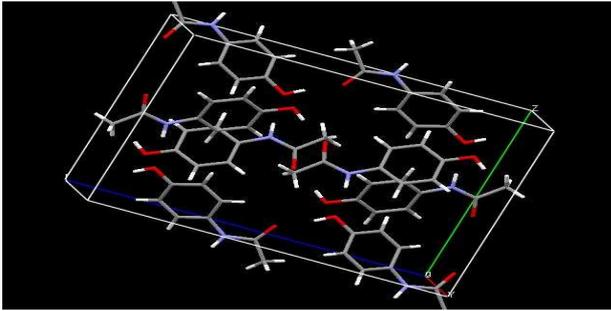
**Figura 33** - Forma 16: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN17



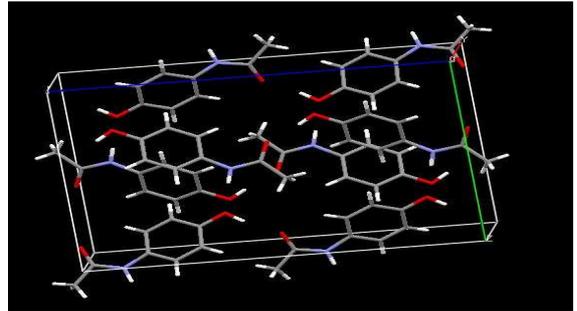
**Figura 34** - Forma 17: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN18



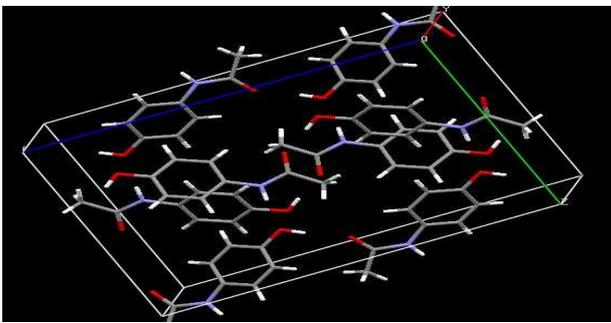
**Figura 35** - Forma 18: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN19



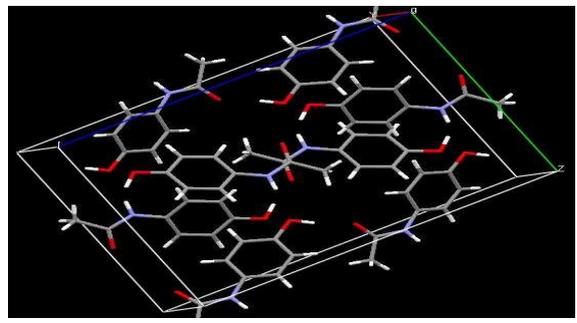
**Figura 36** - Forma 19: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN21



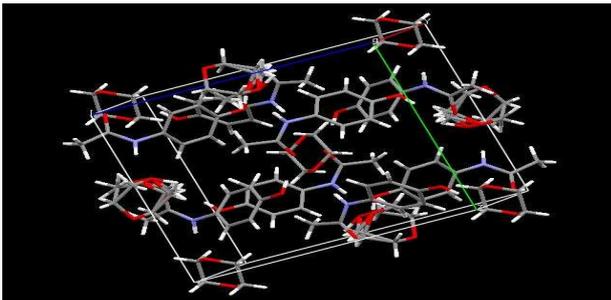
**Figura 37** - Forma 20: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN22



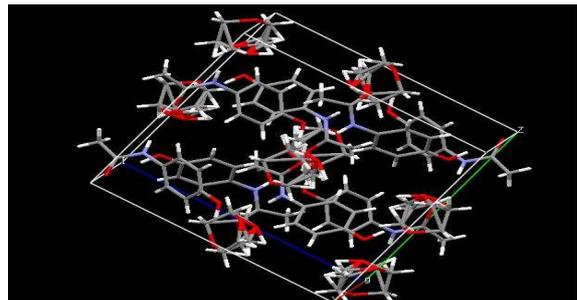
**Figura 38** - Forma 21: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN23



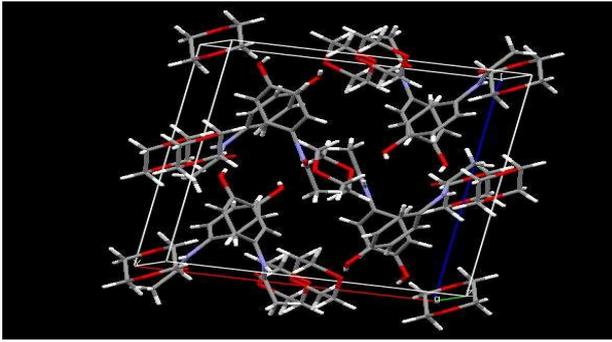
**Figura 39** - Forma 22: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC HXACAN24



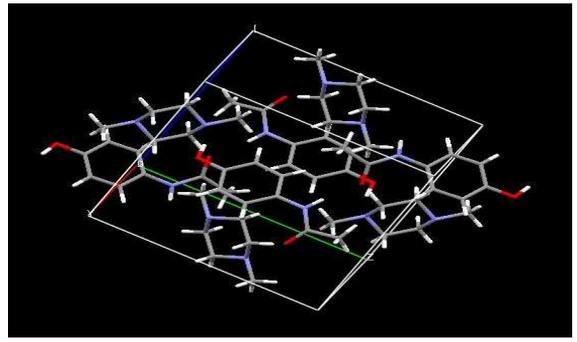
**Figura 40** - Forma 23: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPES



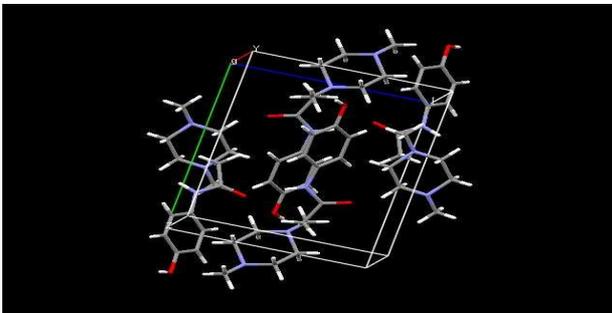
**Figura 41** - Forma 24: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPES01



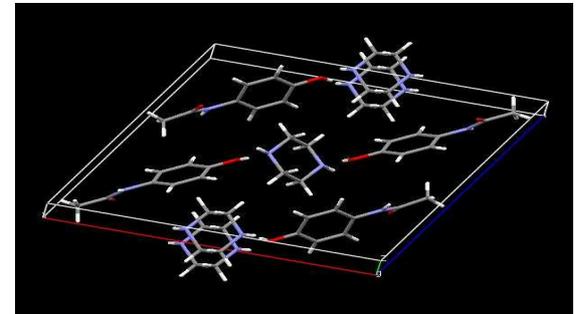
**Figura 42** - Forma 25: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPES02



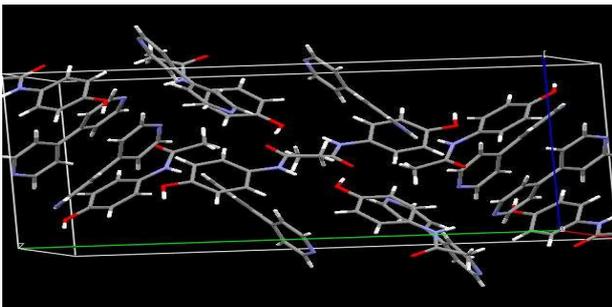
**Figura 43** - Forma 26: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPIW



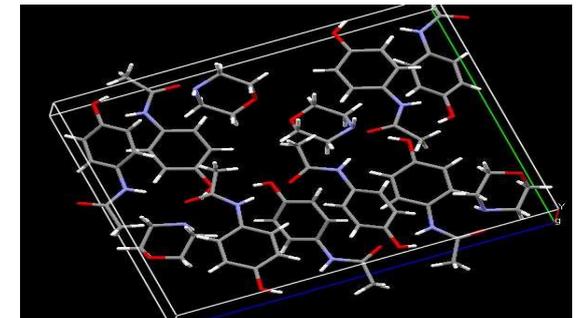
**Figura 44** - Forma 27: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPOC



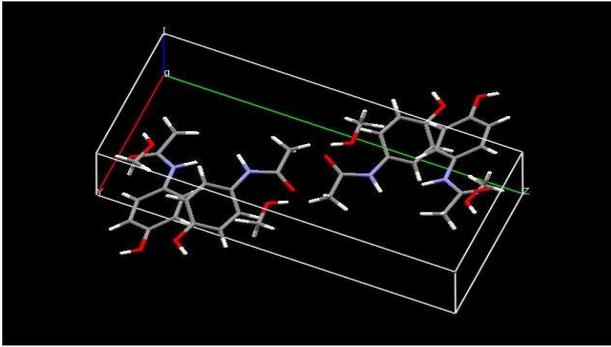
**Figura 45** - Forma 28: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPPUI



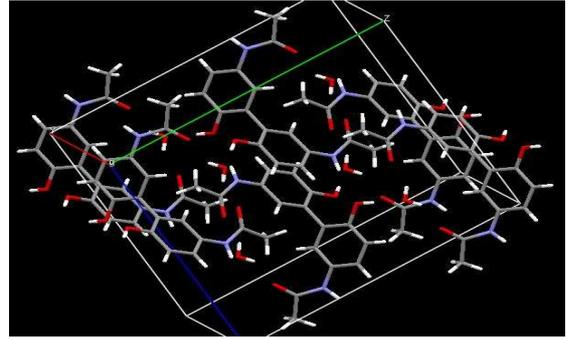
**Figura 46** - Forma 29: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPQAP



**Figura 47** - Forma 30: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC MUPQET



**Figura 48** - Forma 31: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC OSMISIM



**Figura 49** - Forma 32: empacotamento cristalino do Paracetamol: código CCDC SAZHEN

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme foi observado as alterações na rota de síntese do fármaco pode provocar alterações nas características físico-químicas do fármaco e das substâncias empregadas na formulação e na tecnologia de fabricação, podendo ter influência significativa até na biodisponibilidade do princípio ativo, comprometendo a eficácia clínica do produto. Por isso, é essencial que as reações de uma rota sintética possam ser controladas e planejadas adequadamente para a obtenção da molécula desejada. Considerando estes aspectos, conforme já foi demonstrado neste trabalho, é importante verificar a existência de polimorfos que possam ser formados durante o estágio de desenvolvimento de um composto. A presença de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada por mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos. Qualquer alteração na forma de cristalização pode, assim, alterar a estabilidade química e física e ter implicações na elaboração da forma farmacêutica. Fatores tecnológicos como a utilização de solventes de cristalização, precipitação, processos de compressão e redução do tamanho de partículas são de grande importância na transição polimórfica de fármacos. Além do fator polimorfismo, principal fator de interesse neste trabalho, existem outros fatores físico-químicos que afetam a biodisponibilidade de fármacos. A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. As características químicas e físicas de uma substância farmacêutica podem afetar não somente a dissolução, mas a segurança do produto, sua eficácia e sua estabilidade, e, portanto, devem ser consideradas na fabricação do produto.

Entre os fatores, alguns já mencionados neste trabalho, que podem alterar a desagregação da forma farmacêutica e a dissolução do fármaco e, sua Biodisponibilidade, destaca-se: Tamanho de partícula; forma cristalina ou amorfa; higroscopicidade; coeficiente de partição; forma de sal; solubilidade; isomeria; tecnologia de fabricação; Interação com excipientes: Os excipientes presentes em uma forma farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco, a velocidade e a quantidade pelas quais os mesmos estarão disponíveis para ser absorvidos. Alguns

componentes das formulações, como amido e outros desintegrantes tendem a favorecer a dissolução. Outros como o talco e o estearato de magnésio, que atuam como lubrificantes e deslizantes, respectivamente, dificultam a dissolução. A compatibilidade dos excipientes com o fármaco e algumas trações de elementos nos excipientes também podem afetar a estabilidade do produto; fatores fisiológicos e características do paciente: idade, tempo de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito intestinal, ingestão de alimentos, anormalidade ou patologia gastrintestinal, pH gastrintestinal; a estabilidade em solução é muitas vezes afetada pelo pH do veículo; devido ao pH do estômago, conhecer o perfil de estabilidade ajuda a evitar ou prevenir a degradação do produto durante a conservação e depois da administração. O pH gastrintestinal também interfere na estabilidade, assim como na ionização dos fármacos, promovendo uma alteração na velocidade e na extensão de absorção; Metabolismo do fármaco (no intestino e na primeira passagem pelo fígado): o alimento ingerido junto com o fármaco também pode influenciar a biodisponibilidade do fármaco através da modificação do pH do conteúdo gastrintestinal, esvaziamento gástrico, aumento de trânsito intestinal e ligação direta do fármaco com componentes dos alimentos. Assim, a composição da dieta influencia o tempo de permanência dos fármacos no trato digestivo e aumento ou diminuição da absorção dos mesmos.

## 5. REFERÊNCIAS

AL-ZOUBI, N.; KACHRIMANIS, S.; MALAMATIS, S. Effects of harvesting and cooling on crystallization and transformation of orthorhombic Paracetamol in ethanolic solution. **Eur. J. Pharm. Sci**, 17, p. 13-21, 2002.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Ed. Premier, 2000, 568p.

AOAC (Association of Official Analytical Chemists). **Official Methods of Analysis**. 14ª ed. Arlington, By Williams, S., 1984, 720p..

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Trad. George G. Ortega, Porto Alegre: Artmed, 2005, 577p.

BAUER, J. et al. **J. Pharm. Res**, 18: 2001, 859–866p.

BECKMAN, W. Crystallization of Pharmaceutical Compounds-Polymorphs, Pseudo-Polymorphs and Particle Formation. **Eng. Life. Sci**. 3, p. 113-120, 2003.

BERGLUND, M.; BYSTROM, K.; PERSSON, B. Screening chemical and physical stability of drug substances. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 8, p. 639-643, 1990.

BERTOLINI, A.; FERRARI, A.; OTTANI, A.; GUERZONI, S.; TACCHI, R.; LEONE, S. Paracetamol: New Vistas of na Old Drug. **CNS Drug Reviews**. v. 12, n. 3, p. 250, 2006.

BONNEFONT, J. D.; DAULHAC, M.; ETIENNE, E.; CHAPUY, C.; MALLET, L.; OUCHCHANE, C.; DEVAL, J.; COURADE, M.; FERRARA, A.; ESCHALIER, A. Acetaminophen recruits spinal p45/p44 MAPKs an GH/IGF-1 receptors to produce analgesia via the serotonergic system. **Molecular Pharmacology**, 71(2), p. 407-415, 2007.

BOOTING, R. M. Mechanism of action of acetaminophewn: is there acyclooxygenase 3? **Clinical Infections Diseases**. 31, p. 202-210, 2000.

BRASIL, Republica Federativa do. **Farmacopéia Brasileira**: parte II, quinto fascículo. 4º. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. 236 p.

BRITAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 95, p. 73-124, 1999.

BRUNTON, L. L. et al. Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003, 601p.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. Chemical Stability od Pharmaceuticals. **New York: John Wiley & Sons**. 1986.

CULLITY, B. D. **Elements of Xray Diffraction**, 2nd ed., AddisonWesley, Reading, MA, 1978, 126P.

DRENTH, J. **Principles of Protein X-Ray Crystallography**: New York: Springer Verlag, 1994.

DI MARTINO, P.; GUYOT-HERMANN, A. M.; CONFLANT, P.; DRACHE, M.; GUYOT, J. C. **A new pure Paracetamol for direct compression: the orthorhombic form**. *Int. J. Pharm.*, 128, p.1-8, 1996.

DIAS, I. L. T.; NETO, G. D.; MARTINS, J. L. S. **Metodologias analíticas para a determinação da furosemida**. *Lecta*. 22(1/2), p. 19-26, 2004.

DOELKER, E. Modofications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, 60, p. 161-176, 2002.

FACHAUX, J. M.; GUYOT-HERMANN, A. M.; GUYOT, J. C.; CONFLANT, P.; DRACHE, M.; VEESLER, S.; BOISTELLE, R. Pure Paracetamol for direct compression. Part I. Development of sintered-like crystals of Paracetamol. **Powder Technol.**, 82, p. 123-128, 1995.

FAGAN, Perry L. As gigantes farmacêuticas: prontas para o século XXI? Cambridge (MA), **Harvard Business School**. Nota 9-698-070, 1998.

GAREKANI, H. A.; FORD, J. L.; RUBINSTEIN, M. H.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Highly compressible Paracetamol. II. Compression properties. **Int. J. Pharm.**, 208, p. 101-110, 2000.

GIACOVAZZO, C. "Symmetry in Crystallography." In: *Fundamentals of Crystallography*, edição: Giocovazzo. New York: C. IUCR e **Oxford Science Publication**, 1992.

GIACOVAZZO, C. The diffraction of X-ray by crystals. In: *Fundamentals of Crystallography*, 2nd Ed. Editado por Giocovazzo, C. **IUCr e Oxford Science Publication**, New York, 2002.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**. 248, p. 1-59, 1995.

GLASSER, L. S. D. *Simmetry*. Published by Union of International of Cristallography. Cardiff Wales: **University College Cardiff Press**, 2001.

GLUSKER, J. P., e K. N. TRUEBLOOD. **Crystal structure analyses**. 2ª Edição. New York: Oxford University Press, 1985

GOMES, P. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para o controle de qualidade de Rosiglitazona em comprimidos revestidos**. 2003, 126f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. GOODMAN & GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, seção IV, p. 450-478, 2003.

GRABOWSKI, Henry & VERNON, John. "Returns to R&D on new drug introductions in the 1980's". **Journal of Health Economics**, nº 13, 1994.

GRANT, D. J. W. In: BRITAIN, H. G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Theory and Origin of Polymorphism. **New York. Marcel Dekker**, Inc., v. 95, n.1, p. 1-33, 1999.

HENRY, K. LONSDALE, N. F. M. "International tables for X-ray crystallography." Birmingham: The Kynoch Press, 1952.

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BRUNE, K. Acetaminophen (Paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 22(2), p. 389-390, 2007.

HONG-GUANG, W.; RU-HUA, Z. Compaction behavior of Paracetamol powders of different crystal. **Int. J. Pharm.**, v. 21, n.7, p. 863-868, 1995.

HUANG, L. F.; TONG, W. Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 46, p. 321-334, 2004.

IVEY, K. J. Gastrointestinal effects of antipyretic analgesics. **American Journal of Medicine**. 75 (5A), p.53-64, 1983.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMSON, C. M. Na overview of different excipients for the direct compression of tablets. **Pharm. Sci. Technol. Today**, 3, p. 58-63, 2000.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 534-535, 2003.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. Química Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 16-23, 1988.

LAKE, C. H. "Introduction to space groups." The Indiana University of Pennsylvania: **ACA summer course of small molecule crystallography**, 2004

LINDENBERG, M.; KOPP, S. DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharmaceut. Biopharm.**, v.58, p. 265-278, 2004.

LISBOA, M.; FIUZA, E.; VIEGAS, M.; FERRAZ, L. **Política Governamental e Regulação do Mercado de Medicamentos**, 2001. Disponível em: [www.seae.fazenda.gov.br/central\\_documentos/documento\\_trabalho/2001-](http://www.seae.fazenda.gov.br/central_documentos/documento_trabalho/2001-1/doctrab08.pdf)

1/doctrab08.pdf. Acesso: 12/010/2008.

LEE, STEVEN. **Global pharmaceuticals – Winning strategies in the major manufacturing markets**. Financial Times Pharmaceutical and Healthcare Publishing, 1995.

MARTÍN, I. D.; VILADROSA, J. L. Liberación: factores fisicoquímicos. In: BERROZPE, J. D.; LANA O, J. M.; DELFINA, J. M. P. **Biofarmácia y Farmacocinética**. Madrid: Editorial Sintesis, vol. II. Cap. 13., p. 176-292, 2000.

MOFFAT, A. C.; JACKSON, J. V.; MOSS, M. S.; WIDDOP, B.; GREENFIELDS, E. S. Clark's isolation and identification of drug in pharmaceuticals, body fluids and post mortem material. 2ª ed. London: **Pharmaceutical Press**, 1986, 1223p.

MORRIS, K. R. In: BRITAIN, H. G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Structural Aspects of Hydrates and Solvates. New York: **Marcel Dekker**, Inc., v.95, n.4, p.125-181, 1999.

NAPOLITANO, H. B.; MASCARENHAS, Y.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. **Difração de raios-X e a lei de Bragg**, Monografia de Ensino da Sociedade Brasileira de Cristalografia, 2004.

NAPOLITANO, H. B., A. J. CAMARGO, I. VENCATO, C. ELLENA, J. LAURIUCI, e S. CUNHA. “**Caracterização de fármacos polimórficos.**” *Revista de Estudos* v. 32, n. 11 (2005): 2021-2046.

NAPOLITANO, H. B., A. J. CAMARGO, Y MASCARENHAS, I VENCATO, e C. LAURIUCCI. “Análise da difração dos raios X.” **Revista de processos químicos**, 2007.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acetaminophen in F344/N rats and B6C3F1 Mice. **National Toxicology Program Technical Reports Series**, 394, p.1-274, 1993.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Tecnologia Farmacêutica. 5. ed. Lisboa; **Fundação Calouste Gulbenkian**, p.199-478, 1995.

RITSCHER, W. A.; KEARNS, G. L. Handbook of basic pharmacokinetics – including clinical applications. 5ª ed. Washington: **American Pharmaceutical Association**, 1999.

RUPPRECHT, F. “Le marché du médicament: évolutions depuis 1980.” In: MOUGEOT, M. (org.) Régulation du système de santé. Paris, **La Documentation Française**, 1999.

SCHILDKNECHT, S.; DAIBER, A.; GHISLA, S.; COHEN, R. A.; BACHSCHMID, M. M. Acetaminophen inhibits prostanoïd synthesis by scavenging the PGHS-activator peroxy-nitrite. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 22(1), p. 215-24, 2008.

SCHWARZENBACH, D. *Crystallography*. **John Wiley e Sons**. Chichester, 1996.

SHANGRAW, R. F. *Pharmaceutical dosage forms: tables*. New York: **Marcel Dekker**, p. 195-246, 1989.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 48, 2002.

SIMMONS, D. L.; WAGNER, D.; WESTOVES, K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2 and fever. **Clinical Infections Diseases**, 31(5), p. 211-218, 2000.

SNIDER, D. A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 56, p. 931-395, 2004.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, 35, p.1-16, 1999.

STOUT, G.; JENSEN, L. H. *X-ray structure determination – A practical guide*. 2nd ed, **The Macmillan Company**. London 1989.

SWARTZ, M. E.; KRULL, I. S. Validação de Métodos Cromatográficos. **Pharmaceutical Technology**, v. 2, (3), p. 12- 20, 1998.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA - National Formulary XXI, U.S. **Pharmacopeia Convention**, Rockville, MD, 1985, p. 586

THOMPSON, C.; DAVIES, M. C.; ROBERTS, C. J.; TENDLER, S. J. B.; WILKINSON, M. J. The effects of additives on the growth and morphology of Paracetamol (acetaminophen) crystals. **Int. J. Pharm.**, 280, p. 135-150, 2004.

TRUEBLOOD, K. N. *Unit cells and lattices*. Indiana university of Pennsylvania: ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography, 2004.

VIPPAGUNTA, S.; BRITTAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 48, p.3-26, 2001.

VLACK, V. H. L. In: *Princípios de Ciência dos Materiais. Reações no estado sólido*. São Paulo: **Edgard Blucher Ltda**. 10, p. 269-290, 1970.

VITERBO, D. "Solution and Refinement of Crystal Structure." In: **Fundamentals of Crystallography**, por Giacovazzo. New York: C. IUCR e Oxford Science Publication, 1992.

ZHANG, G. G. Z.; LAW, D.; SCHMITT, E. A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 56, p. 371-391, 2004.

**AHEPUY**

**Reference:** I.D.H.Oswald, W.D.S.Motheswell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.E Struct.Rep. Online*, **58**,e1290

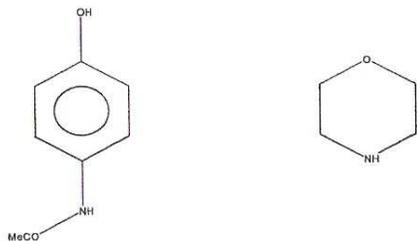
**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·2.5(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide morpholine

**Synonym:** Paracetamol morpholine; Acetaminophen morpholine

**Space Group:** P-1 **Cell:** a 8.710(4) b 9.520(5) c 12.385(5)  
**Space Group No.:** 2 **(A,°)** α 102.55(3) β 108.33(2) γ 96.88(3)

**R-Factor (%):** 5.38 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.260



**HUMJEE**

**Reference:** A.Parkin, S.Pearson, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.E Struct.Rep. Online*, **58**,e1345

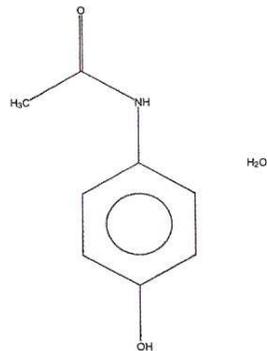
**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide monohydrate

**Synonym:** Paracetamol monohydrate

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/n **Cell:** a 4.504(0) b 10.539(1) c 17.048(2)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 96.40(0) γ 90.00

**R-Factor (%):** 6.21 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.397



**HXACAN01**

**Reference:** M.Helás, S.Kashino, R.Kawal, H.Maeda (1976) *Acta Crystallogr., Sect.B Struct.Crystallog.Cryst.Chem.*, **32**,1283

**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/a **Cell:** a 12.930(40) b 8.403(10) c 7.100(20)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.90(20) γ 90.00

**R-Factor (%):** 7.20 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.293



**HXACAN02**

**Reference:** T.P.Singh, T.N.Bhat, M.Vijayan (1973) *Curr.Sci.*, **42**,384

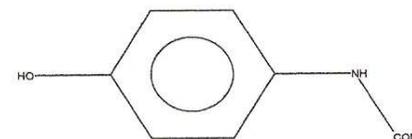
**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/c **Cell:** a 7.120(10) b 8.400(30) c 12.880(30)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.20(50) γ 90.00

**R-Factor (%):** 0.00 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.298



**HXACAN03**

**Reference:** J.M.Welton, G.J.McCarthy (1998) *Powder Diff.*, **3**,102

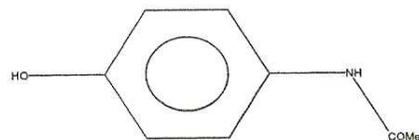
**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/n **Cell:** a 11.725(3) b 9.379(1) c 7.107(0)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 97.47(1) γ 90.00

**R-Factor (%):** 0.00 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.286



**HXACAN04**

**Reference:** D.Yu.Naumov, M.A.Vasilchenko, J.A.K.Howard (1998) *Acta Crystallogr., Sect.C Cryst.Struct Commun.*, **54**,653

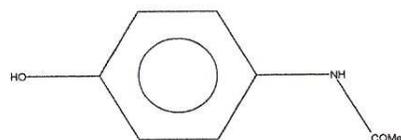
**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/n **Cell:** a 7.094(0) b 9.263(0) c 11.657(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 97.67(0) γ 90.00

**R-Factor (%):** 5.55 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.323



**HXACAN05**

**Reference:** C.C.Wilson, N.Shenkland, A.J.Florence, C.S.Frampton (1997) *Physica B: Condensed Matter (Amsterdam)*, **234**,84

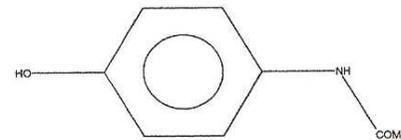
**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

**Space Group:** P2<sub>1</sub>/a **Cell:** a 12.940(6) b 8.406(4) c 7.150(3)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.73(4) γ 90.00

**R-Factor (%):** 5.70 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.280



**HXACAN06**

**Reference:** C.C.Wilson (1997) *J.Mol.Struct.*, **405**,207

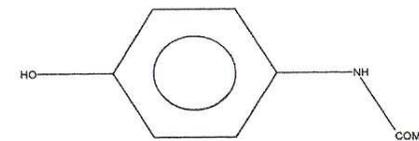
**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>

**Compound Name:** p-Hydroxyacetanilide

**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol

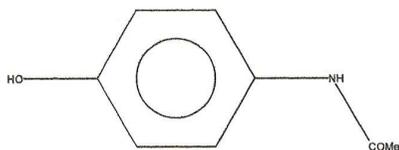
**Space Group:** P2<sub>1</sub>/a **Cell:** a 12.783(6) b 9.260(4) c 7.082(2)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.52(3) γ 90.00

**R-Factor (%):** 6.30 **Temperature(K):** 100 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.331



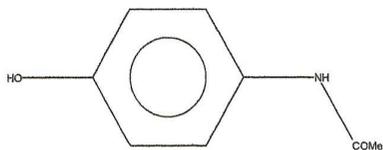
## HXACAN07

**Reference:** C.Nichols, C.S.Frampton (1998) *J.Pharm.Sci.*, 87,684  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Acetamidophenol  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n Cell: a 7.094(1) b 9.232(1) c 11.620(1)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 97.82(1) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 3.33 **Temperature(K):** 123 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.332



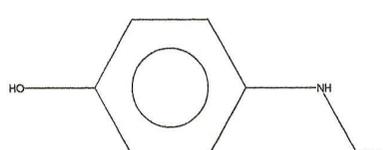
## HXACAN08

**Reference:** C.Nichols, C.S.Frampton (1998) *J.Pharm.Sci.*, 87,684  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Acetamidophenol  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** Pbc<sub>a</sub> Cell: a 17.166(1) b 11.777(1) c 7.212(2)  
**Space Group No.:** 61 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 90.00 γ 90.00  
**R-Factor (%):** 4.23 **Temperature(K):** 123 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.377



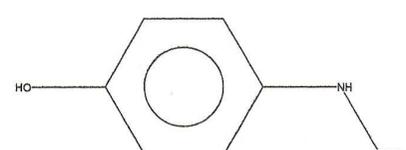
## HXACAN09

**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahmeda, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 56,299  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n Cell: a 6.980(1) b 8.915(2) c 11.566(2)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 98.54(3) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 3.52 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.411



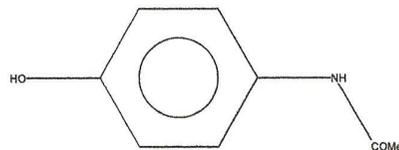
## HXACAN10

**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahmeda, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 56,299  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n Cell: a 6.885(1) b 8.582(0) c 11.519(1)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 99.12(1) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 3.25 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.494



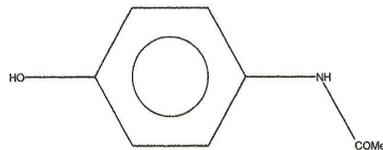
## HXACAN11

**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahmeda, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 56,299  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n Cell: a 6.820(1) b 8.374(1) c 11.559(1)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 99.32(1) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 3.08 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.541



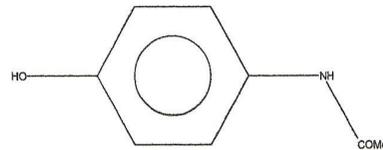
## HXACAN12

**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahmeda, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 56,299  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n Cell: a 6.625(1) b 7.985(2) c 11.916(2)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 99.41(3) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 3.12 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.615



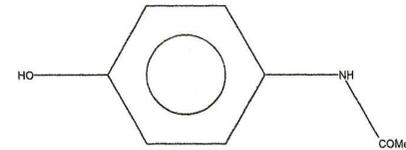
## HXACAN13

**Reference:** C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide; paracetamol  
**Space Group:** P21/a Cell: a 12.657(4) b 9.166(3) c 7.073(3)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.51(2) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 6.70 **Temperature(K):** 20 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.355



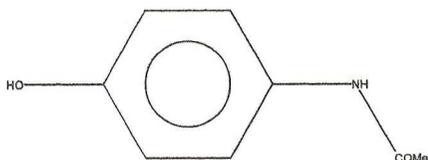
## HXACAN14

**Reference:** C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide; paracetamol  
**Space Group:** P21/a Cell: a 12.698(3) b 9.173(2) c 7.073(3)  
**Space Group No.:** 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.51(2) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 5.40 **Temperature(K):** 50 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.350

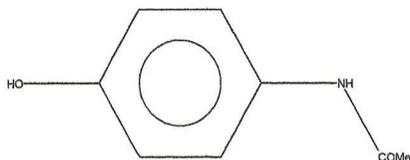


**HXACAN07**

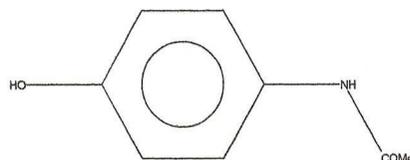
**Reference:** C.Nichols, C.S.Frampton (1998) *J.Pharm.Sci.* ,87,684  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Acetimidophenol  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n **Cell:** a 7.094(1) b 9.232(1) c 11.620(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 97.82(1) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 3.33 **Temperature(K):** 123 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.332

**HXACAN08**

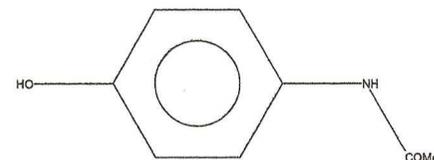
**Reference:** C.Nichols, C.S.Frampton (1998) *J.Pharm.Sci.* ,87,684  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Acetimidophenol.  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** Pbcu **Cell:** a 17.166(1) b 11.777(1) c 7.212(2)  
**Space Group No.:** 61 **(A,°)** α 90.00 β 90.00 γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 4.23 **Temperature(K):** 123 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.377

**HXACAN09**

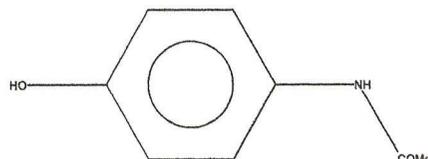
**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahbabah, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B:Struct.Sci.* , 56,299  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; p-hydroxyacetanilide; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n **Cell:** a 6.980(1) b 8.915(2) c 11.566(2)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 98.54(3) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 3.52 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.411

**HXACAN10**

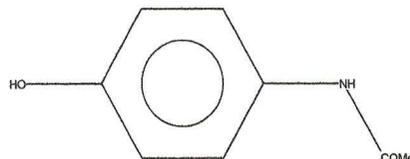
**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahbabah, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B:Struct.Sci.* , 56,299  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n **Cell:** a 6.885(1) b 8.582(0) c 11.519(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 99.12(1) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 3.25 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.494

**HXACAN11**

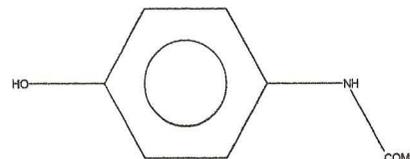
**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahbabah, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B:Struct.Sci.* , 56,299  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n **Cell:** a 6.820(1) b 8.374(1) c 11.559(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 99.32(1) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 3.08 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.541

**HXACAN12**

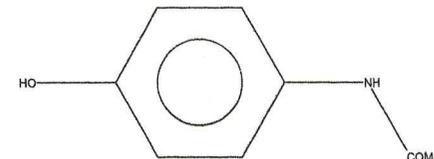
**Reference:** E.V.Boldyreva, T.P.Shakhshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahbabah, H.Uchtmann (2000) *Acta Crystallogr., Sect.B:Struct.Sci.* , 56,299  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** Acetaminophen; Panadol; Paracetamol  
**Space Group:** P21/n **Cell:** a 6.625(1) b 7.985(2) c 11.916(2)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 99.41(3) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 3.12 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.615

**HXACAN13**

**Reference:** C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.* ,215,693  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide; paracetamol  
**Space Group:** P21/a **Cell:** a 12.667(4) b 9.166(3) c 7.073(3)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.51(2) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 6.70 **Temperature(K):** 20 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.355

**HXACAN14**

**Reference:** C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.* ,215,693  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide; paracetamol  
**Space Group:** P21/a **Cell:** a 12.698(3) b 9.173(2) c 7.073(3)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.51(2) γ 90.00  
**R-Factor (%) :** 5.40 **Temperature(K):** 50 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.350



## HXACAN15

Reference: C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693

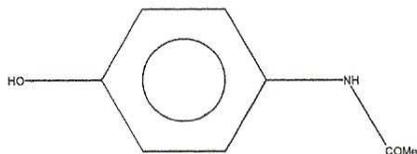
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: 4-Hydroxyacetanilide

Synonym: p-Hydroxyacetanilide; paracetamol

Space Group: P21/a Cell: a 12.709(3) b 9.173(2) c 7.077(2)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.57(2) γ 90.00

R-Factor (%): 7.80 Temperature(K): 80 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.349



## HXACAN16

Reference: C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693

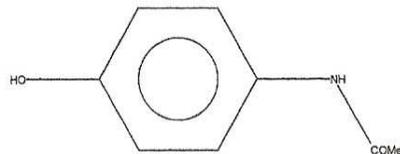
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: 4-Hydroxyacetanilide

Synonym: p-Hydroxyacetanilide; paracetamol

Space Group: P21/a Cell: a 12.769(3) b 9.240(2) c 7.079(2)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.54(2) γ 90.00

R-Factor (%): 6.70 Temperature(K): 150 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.332



## HXACAN17

Reference: C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693

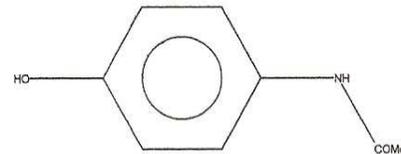
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: 4-Hydroxyacetanilide

Synonym: p-Hydroxyacetanilide; paracetamol

Space Group: P21/a Cell: a 12.815(3) b 9.278(2) c 7.084(2)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.57(2) γ 90.00

R-Factor (%): 6.80 Temperature(K): 200 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.322



## HXACAN18

Reference: C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693

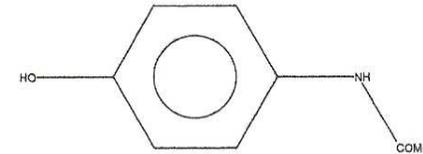
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: 4-Hydroxyacetanilide

Synonym: p-Hydroxyacetanilide; paracetamol

Space Group: P21/a Cell: a 12.833(3) b 9.315(2) c 7.086(2)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.60(2) γ 90.00

R-Factor (%): 6.70 Temperature(K): 250 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.314



## HXACAN19

Reference: C.C.Wilson (2000) *Z.Kristallogr.*, 215,693

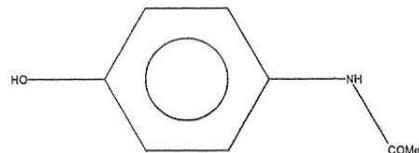
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: 4-hydroxyacetanilide

Synonym: p-Hydroxyacetanilide; paracetamol

Space Group: P21/a Cell: a 12.872(3) b 9.379(2) c 7.086(2)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 115.62(2) γ 90.00

R-Factor (%): 7.10 Temperature(K): 330 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.303



## HXACAN20

Reference: T.P.Shakhtneider, E.V.Boldyreva, M.A.Vasilchenko, H.Ahmed, H.Lichtmann (1999) *Zh.Strukt.Khim.(Russ.)(J.Struct.Chem.)*, 46,1101

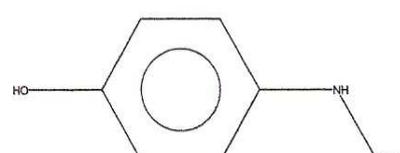
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

Synonym: Paracetamol

Space Group: P21/n Cell: a 7.094(0) b 9.263(0) c 11.657(1)  
Space Group No.: 14 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 97.67(0) γ 90.00

R-Factor (%): 0.00 Temperature(K): 295 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.323



## HXACAN21

Reference: T.N.Drebushchak, E.V.Boldyreva (2004) *Z.Kristallogr.*, 219, 506

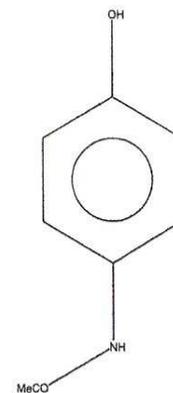
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: Paracetamol

Synonym: p-Hydroxyacetanilide

Space Group: Pcab Cell: a 7.199(1) b 11.782(10) c 17.163(4)  
Space Group No.: 61 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 90.00 γ 90.00

R-Factor (%): 4.83 Temperature(K): 100 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.378



## HXACAN22

Reference: T.N.Drebushchak, E.V.Boldyreva (2004) *Z.Kristallogr.*, 219, 505

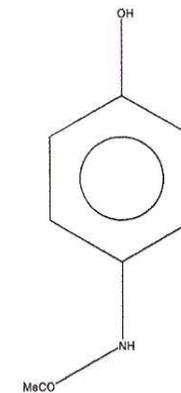
Formula: C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>

Compound Name: Paracetamol

Synonym: p-Hydroxyacetanilide

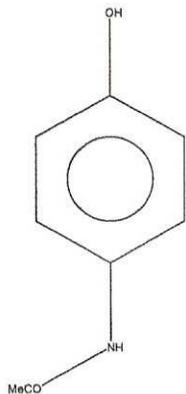
Space Group: Pcab Cell: a 7.293(1) b 11.806(8) c 17.169(3)  
Space Group No.: 61 (A<sub>1</sub>) α 90.00 β 90.00 γ 90.00

R-Factor (%): 5.62 Temperature(K): 200 Density(g/cm<sup>3</sup>): 1.358



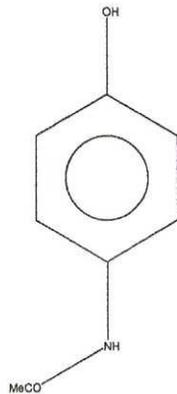
### HXACAN23

**Reference:** T.N.Drebushchak, E.V.Boldyreva (2004) *Z.Kristallogr.*, 219, 506  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** Paracetamol  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide  
**Space Group:** Pcbz Cell: a 7.406(1) b 11.837(7) c 17.162(3)  
**Space Group No.:** 61 (A, °) α 90.00 β 90.00 γ 90.00  
**R-Factor (%):** 5.98 **Temperature(K):** 300 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.335



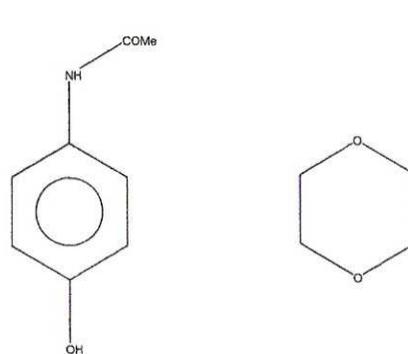
### HXACAN24

**Reference:** T.N.Drebushchak, E.V.Boldyreva (2004) *Z.Kristallogr.*, 219, 506  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** Paracetamol  
**Synonym:** p-Hydroxyacetanilide  
**Space Group:** Pcbz Cell: a 7.481(1) b 11.853(9) c 17.160(4)  
**Space Group No.:** 61 (A, °) α 90.00 β 90.00 γ 90.00  
**R-Factor (%):** 8.29 **Temperature(K):** 350 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.320



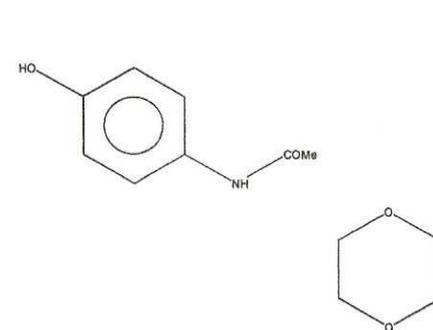
### MUPPES

**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Motherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 58,1057  
**Formula:** 2(C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>).C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub>  
**Compound Name:** bis(Paracetamol) 1,4-dioxane clathrate  
**Space Group:** P21/c Cell: a 12.421(5) b 12.056(4) c 13.396(3)  
**Space Group No.:** 14 (A, °) α 90.00 β 91.51(3) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 7.02 **Temperature(K):** 220 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.293



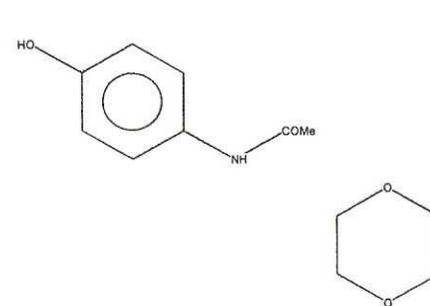
### MUPPES01

**Reference:** R.M.Vrcelj, N.I.B.Clark, A.R.Kennedy, D.B.Sheen, E.E.A.Shepherd, J.N.Sherwood (2003) *J.Pharm.Sci.*, 92,2069  
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>.0.5(C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub>)  
**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide dioxane solvate  
**Synonym:** Paracetamol dioxane solvate; acetaminophen dioxane solvate  
**Space Group:** Pbca Cell: a 12.608(0) b 12.113(0) c 13.414(0)  
**Space Group No.:** 61 (A, °) α 90.00 β 90.00 γ 90.00  
**R-Factor (%):** 5.57 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.265



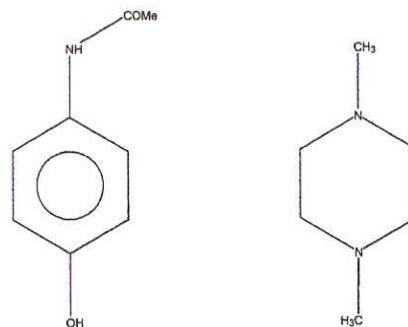
### MUPPES02

**Reference:** R.M.Vrcelj, N.I.B.Clark, A.R.Kennedy, D.B.Sheen, E.E.A.Shepherd, J.N.Sherwood (2003) *J.Pharm.Sci.*, 92,2069  
**Formula:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>.0.5(C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub>)  
**Compound Name:** N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide dioxane solvate  
**Synonym:** Paracetamol dioxane solvate; acetaminophen dioxane solvate  
**Space Group:** P21/c Cell: a 12.325(6) b 11.955(4) c 13.394(6)  
**Space Group No.:** 14 (A, °) α 90.00 β 92.01(4) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 5.32 **Temperature(K):** 123 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.315



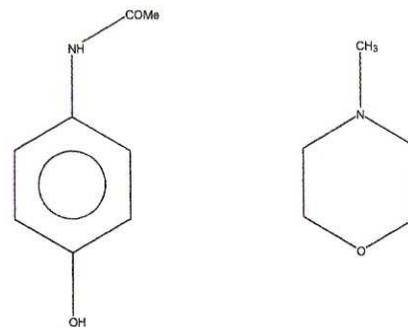
### MUPPIW

**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Motherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 58,1057  
**Formula:** 2(C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>).C<sub>8</sub> H<sub>14</sub> N<sub>2</sub>  
**Compound Name:** bis(Paracetamol) N,N'-dimethylpiperazine clathrate  
**Space Group:** P21/c Cell: a 10.697(0) b 11.024(0) c 9.490(0)  
**Space Group No.:** 14 (A, °) α 90.00 β 100.00(0) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 5.25 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.258



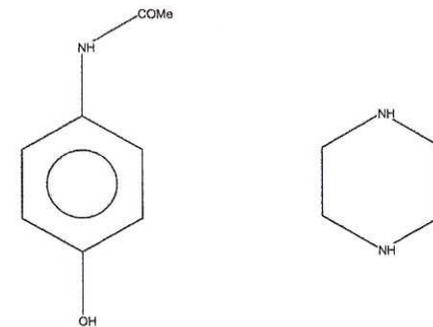
### MUPPOC

**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Motherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 58,1057  
**Formula:** 2(C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>).C<sub>2</sub> H<sub>11</sub> N<sub>1</sub> O<sub>1</sub>  
**Compound Name:** bis(Paracetamol) N-nethylmorpholine  
**Space Group:** P21/c Cell: a 10.575(0) b 11.022(0) c 9.389(0)  
**Space Group No.:** 14 (A, °) α 90.00 β 101.15(0) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 4.08 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.248



### MUPPUI

**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Motherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B.Struct.Sci.*, 58,1057  
**Formula:** 2(C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>).C<sub>4</sub> H<sub>10</sub> N<sub>2</sub>  
**Compound Name:** bis(Paracetamol) piperazine clathrate  
**Space Group:** P21/c Cell: a 15.893(6) b 5.166(1) c 12.993(4)  
**Space Group No.:** 14 (A, °) α 90.00 β 113.63(0) γ 90.00  
**R-Factor (%):** 7.70 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.320



**MUPQAP**

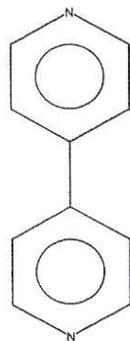
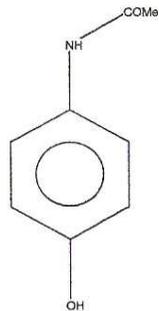
**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Moherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Sci.*, **58**,1057

**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub> C<sub>10</sub> H<sub>9</sub> N<sub>2</sub>

**Compound Name:** Paracetamol 4,4'-bipyridine dihydrate

**Space Group:** P21/c **Cell:** a 11.281(1) b 24.103(2) c 11.553(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 96.15(0) γ 90.00

**R-Factor (%):** 4.71 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.308



**MUPQET**

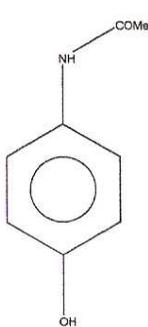
**Reference:** I.D.H.Oswald, D.R.Allan, P.A.McGregor, W.D.S.Moherwell, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Sci.*, **58**,1057

**Formula:** 2(C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub>) C<sub>4</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>1</sub>

**Compound Name:** bis(Paracetamol) morpholine dihydrate

**Space Group:** P212121 **Cell:** a 7.279(0) b 14.626(1) c 18.303(2)  
**Space Group No.:** 19 **(A,°)** α 90.00 β 90.00 γ 90.00

**R-Factor (%):** 4.62 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.327



**OMISIM**

**Reference:** F.P.A.Fabbiani, D.R.Allan, A.Dawson, W.I.F.David, P.A.McGregor, I.D.H.Oswald, S.Parsons, C.R.Pulham (2003) *Chem.Commun.*, 3004

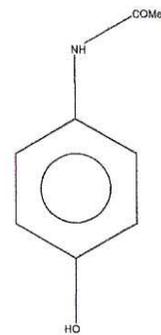
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub> C<sub>1</sub> H<sub>4</sub> O<sub>1</sub>

**Compound Name:** Paracetamol methanol solvate

**Synonym:** Acetaminophen methanol solvate, 4-acetamidophenol methanol solvate

**Space Group:** P21/c **Cell:** a 7.630(2) b 17.209(3) c 7.371(1)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 115.62(3) γ 90.00

**R-Factor (%):** 13.47 **Temperature(K):** 293 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.383



**SAZNEM**

**Reference:** W.Clegg, S.J.Teal, K.V.R.Prasad, R.I.Ristic, D.B.Shaen, E.A.Shepherd, J.N.Sherwood, R.M.Vrcelj (1989) *Acta Crystallogr., Sect.C: Cryst. Struct. Commun.*, **44**,1881

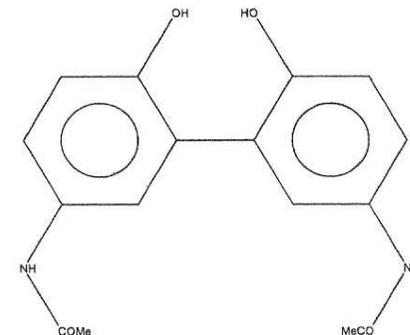
**Formula:** C<sub>18</sub> H<sub>18</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> H<sub>2</sub> O<sub>1</sub>

**Compound Name:** 5,5'-bis(Acetylamino)-2,2'-dihydroxybiphenyl monohydrate

**Synonym:** Diparacetamol monohydrate

**Space Group:** C2/c **Cell:** a 7.617(3) b 15.433(6) c 13.652(5)  
**Space Group No.:** 15 **(A,°)** α 90.00 β 90.11(1) γ 90.00

**R-Factor (%):** 6.20 **Temperature(K):** 285 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.318



**WAFNAT**

**Reference:** F.P.A.Fabbiani, D.R.Allan, W.I.F.David, S.A.Moggach, S.Parsons, C.R.Pulham (2004) *CrystEngComm*, **6**,504

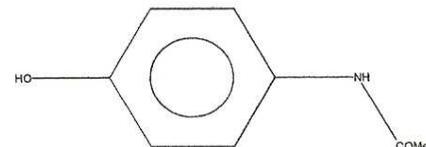
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub> 2(H<sub>2</sub> O<sub>1</sub>)

**Compound Name:** 4-Hydroxyacetanilide dihydrate

**Synonym:** Paracetamol dihydrate; Acetaminophen dihydrate

**Space Group:** P21/c **Cell:** a 6.684(1) b 12.475(7) c 10.736(4)  
**Space Group No.:** 14 **(A,°)** α 90.00 β 107.39(1) γ 90.00

**R-Factor (%):** 8.60 **Temperature(K):** 293 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.455



**XOMWOL**

**Reference:** P.A.McGregor, D.R.Allan, S.Parsons, C.R.Pulham (2002) *J.Pharm.Sci.*, **91**,1908

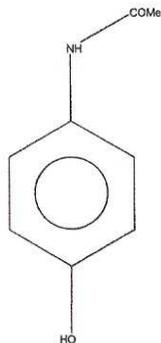
**Formula:** C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N<sub>1</sub> O<sub>2</sub> 3(H<sub>2</sub> O<sub>1</sub>)

**Compound Name:** Paracetamol trihydrate

**Synonym:** Acetaminophen trihydrate

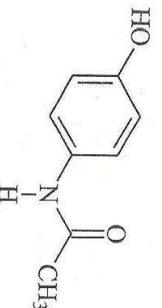
**Space Group:** Pbca **Cell:** a 7.332(1) b 12.590(3) c 22.636(6)  
**Space Group No.:** 61 **(A,°)** α 90.00 β 90.00 γ 90.00

**R-Factor (%):** 3.96 **Temperature(K):** 150 **Density(g/cm<sup>3</sup>):** 1.305



Resolução da Farmacopéia Brasileira para o Paracetamol

PARACETAMOL  
*Paracetamololum*



$C_8H_9NO_2$

151,17

05324.01-7

N-(4-hidroxifenil)acetamida

Contém, no mínimo 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_9NO_2$ , em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco, inodoro, com leve sabor amargo.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico. Solúvel em hidróxido de sódio *M*.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V2.2): 168 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V2.14.-4) da amostra dessecada sobre sílica-gel, e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de paracetamol padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, da solução da amostra a 0,0005% (p/V) em mistura de ácido clorídrico 0,1 *M* e metanol (1:100), exibe máximos e mínimos somente

nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paracetamol padrão.

**C.** A 10 ml de uma solução a 1% (p/V) da amostra adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Deve desenvolver-se cor azul-violácea.

ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V2.19). 5,3 a 6,5. Determinar na solução saturada.

**Água** (V2.20.1). No máximo 0,5%.

**Resíduo por incineração** (V2.10). No máximo 0,1%.

**Cloreto** (V3.2.1). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar e adicionar 1 ml de ácido nítrico 2 *M*. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfato** (V3.2.2). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar quantitativamente para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfeto.** Pesar cerca de 2,5 g da amostra em béquer de 50 ml. Adicionar 5 ml de etanol e 1 ml de ácido clorídrico *M*. Umedecer com água um papel de

167-2

## PARACETAMOL

Filtro impregnado com acetato de chumbo e colocar sobre vidro de relógio. Cobrir o béquero com o vidro de relógio de tal forma que uma das pontas do papel fique na abertura do frasco. Aquecer em chapa elétrica até ebulição. Nenhuma mancha ou coloração aparece no papel com acetato de chumbo.

de éter etílico, agitar mecanicamente por 30 minutos e centrifugar a 1 000 rpm por 15 minutos ou até obter separação nítida.

*Solução (2):* solução de *p*-cloracetamida a 10 µg/ml em etanol.

**Metais pesados** (V.3.2.3.-3 - Método II). Dissolver 1 g da amostra em mistura de 85 partes de acetona e 15 partes de água. Completar para 20 ml usando a mesma mistura de solventes. Transferir 12 ml da solução obtida para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3.-3). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 ml de ácido sulfúrico. A cor da solução (V.2.12) não é mais intensa que a da solução padrão de cor A.

**Aminofenol livre.** Dissolver 0,5 g de amostra numa mistura de metanol-água (1:1) e completar o volume para 10 ml com a mesma mistura de solventes. Preparar 10 ml de solução padrão contendo 0,5 g de paracetamol padrão isento de 4-aminofenol e 0,5 ml de solução de 4-aminofenol a 0,005% (p/V), na mesma mistura de solventes. Adicionar, simultaneamente, à solução amostra e à solução padrão, 0,2 ml de solução contendo nitroprusseto de sódio a 1% (p/V) e carbonato de sódio anidro a 1% (p/V), recentemente preparada. Homogeneizar e deixar em repouso durante 30 minutos. A solução problema não é mais corada de azul que a solução padrão.

**Cloracetamida.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1). Preparar a fase estacionária dissolvendo 8 mg de acetato de sódio em 50 ml de água, adicionando, em seguida, 20 g de sílica-gel GF<sub>254</sub>. Preparar placas com 0,5 mm de espessura. Utilizar como fase móvel mistura de clorofórmio-benzeno-acetona (65:10:25). Aplicar-separadamente à placa, 100 µl da *Solução (1)* e 20 µl da *Solução (2)*.

*Solução (1):* transferir 1 g da amostra para um tubo de centrifúga de 15 ml com tampa, adicionar 5 ml

Desenvolver o cromatograma em sistema aberto até a fase móvel atingir pelo menos 12 cm da origem. Remover a placa, deixar secar ao ar e manter, por 30 minutos, sob luz ultravioleta (254 nm) a uma distância de 4 cm. Localizar as manchas sob luz ultravioleta de 365 nm. Qualquer mancha fluorescente azul produzida pela *Solução (1)*, com Rf entre 0,5 e 0,6 não é maior ou mais intensa que aquela produzida pela *Solução (2)*. No máximo 0,001%.

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 0,15 g da amostra, dissolver em 50 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, adicionar 100 ml de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e adicionar água suficiente para 200 ml. Homogeneizar, filtrar e diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com água. Transferir 10 ml da solução restante para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar solução padrão de paracetamol em hidróxido de sódio 0,01 M, na mesma concentração final. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A(1%, 1cm) = 715, em 257 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

## Nitroprusseto de sódio

*Sinonímia* – Nitrosilpentacianoferrato (III) de sódio diidratado

*Fórmula e massa molecular* – Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>(NO)]·2H<sub>2</sub>O – 297,96

*Descrição* – cristais ou pó marrom-avermelhado, facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool.

## PARACETAMOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_8H_9NO_2$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Extrair quantidade do pó equivalente a 0,5 g de paracetamol com 20 ml de acetona. Filtrar, evaporar o filtrado e secar a 105 °C. O espectro de absorção no infravermelho (V2.14.-4), do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles obtidos no espectro de paracetamol padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Aquecer até ebulição 0,1 g do resíduo obtido no teste A de *Identificação* com 1 ml de ácido clorídrico por três minutos, adicionar 10 ml de água e resfriar. Nenhum precipitado é produzido. Adicionar 0,05 ml de dicromato de potássio 0,0167 M. Desenvolve-se coloração violácea que não muda para vermelha.

**C.** O ponto de fusão do resíduo obtido no teste A de *Identificação* é de, aproximadamente, 169 °C.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V1.6). Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO** (V1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 5,8, 900 ml

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão fosfato

pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 243 nm (V2.14-3), em comparação com uma solução de paracetamol padrão a 0,0017% (p/V) em tampão fosfato pH 5,8. Utilizar o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  dissolvido no meio a partir das leituras obtidas.

**Tolerância:** não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_9NO_2$ , se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**p-Aminofenol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilano (10 µm); fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

**Fase móvel:** preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,1 M utilizando como solvente mistura água, metanol-ácido fórmico (85:15:0,4).

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 15 ml de metanol e agitar. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar.

**Solução (2):** preparar solução a 0,001% (p/V) de p-aminofenol em metanol 15% (V/V).

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µl da solução (1) e da solução (2), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A área do pico correspondente ao p-aminofenol obtido no cromatograma com a solução (1) não é maior que o pico principal obtido no cromatograma com a solução (2).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte e mistura de clorofórmio, acetona e tolueno (65:25:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 200 µl da

**167.1-2****PARACETAMOL COMPRIMIDOS**

*solução (1)* e 40 µl de cada uma das *soluções (2), (3) e (4)*, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para um tubo de centrifuga de 15 ml com tampa de vidro esmerilhada. Adicionar 5 ml de éter etílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Centrifugar a 1 000 rotações por minuto, durante 15 minutos ou até obter sobrenadante límpido. Utilizar o sobrenadante.

*Solução (2)*: diluir 1 ml da *solução (1)* para 10 ml com etanol.

*Solução (3)*: preparar solução a 0,005% (p/V) de *p*-cloroacetanilida em etanol.

*Solução (4)*: dissolver 0,25 g de *p*-cloroacetanilida e 0,1 g de paracetamol em etanol suficiente para produzir 100 ml.

Desenvolver o cromatograma em cuba não saturada, até a fase móvel atingir 14 cm da origem. Remover a placa, secar com o auxílio de corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à *p*-cloroacetanilida obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (3)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (2)* com valor de R<sub>f</sub> inferior ao da *p*-cloroacetanilida não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma

com a *solução (3)*. O teste só é válido se o cromatograma obtido com a *solução (4)* mostrar duas manchas principais nitidamente separadas, sendo que a mancha correspondente a *p*-cloroacetanilida apresenta R<sub>f</sub> de maior valor.

**DOSEAMENTO**

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar 50 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 ml de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com água. Homogeneizar, filtrar e diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com água. Transferir 10 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar solução padrão de paracetamol em hidróxido de sódio 0,01 M, na mesma concentração final. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A(1%,1cm) = 715, em 257 nm.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

Resolução da Farmacopéia Americana para o Paracetamol

20 Acetaminophen / Official Monographs

USP 24

Packaging and storage—Preserve in tight containers.

Labeling—Label Tablets that must be chewed to indicate that they are to be chewed before swallowing.

USP Reference standards (11)—*USP Acetaminophen RS*

Identification—

A: The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that of the Standard preparation obtained as directed in the Assay.

B: Titrate an amount of powdered Tablets equivalent to about 50 mg of acetaminophen with 50 mL of methanol and filter the clear filtrate (test solution) responds to the *Thin-layer Chromatographic Identification Test* (201), a solvent system consisting of a mixture of methylene chloride and methanol (4:1) being used.

Dissolution (711)—

Medium: pH 5.8 phosphate buffer (see *Buffer Solutions* in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*) 900 mL.

Apparatus 2: 50 rpm.

Time: 30 minutes.

Procedure—Determine the amount of  $C_6H_7NO_2$  dissolved from ultraviolet absorbances at the wavelength of maximum absorbance at about 243 nm of filtered portions of the solution under test, suitably diluted with *Dissolution Medium*. If necessary, in comparison with a Standard solution having a known concentration of USP Acetaminophen RS in the same medium.

Tolerances—Not less than 80% (Q) of the labeled amount of  $C_6H_7NO_2$  is dissolved in 30 minutes.

Uniformity of dosage units (905): meet the requirements.

Assay—

Mobile phase, Standard preparation, and Chromatographic system—Proceed as directed in the Assay under Acetaminophen Capsules.

Assay preparation—Weigh and finely powder not less than 20 Tablets. Transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 100 mg of acetaminophen, to a 200-mL volumetric flask, add about 100 mL of *Mobile phase*, shake by mechanical means for 10 minutes, sonicate for about 3 minutes, dilute with *Mobile phase* to volume, and mix. Transfer 10.0 mL of this solution to a 250-mL volumetric flask, dilute with *Mobile phase* to volume, and mix. Filter a portion of this solution through a 0.5- $\mu$ m or finer porous filter, discarding the first 10 mL of the filtrate. Use the clear filtrate for the Assay preparation.

Procedure—Proceed as directed for Procedure in the Assay under Aspirin Tablets. Calculate the quantity, in mg, of  $C_6H_7NO_2$  in the portion of Tablets taken by the formula:

$$10,000C(r_1/r_2)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Acetaminophen RS in the Standard preparation, and  $r_1$  and  $r_2$  are the acetaminophen peak responses obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Acetaminophen and Aspirin Tablets

Acetaminophen and Aspirin Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amounts of acetaminophen ( $C_6H_7NO_2$ ) and aspirin ( $C_9H_8O_2$ ).

Packaging and storage—Preserve in tight containers.

USP Reference standards (11)—*USP Acetaminophen RS*, *USP Aspirin RS*, *USP Salicylic Acid RS*.

Identification—The relative retention times of the major peaks in the chromatogram of the Assay preparation correspond to those in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.

Dissolution, Procedure for a Pooled Sample (711)—

Medium: water; 900 mL.

Apparatus 2: 50 rpm.

Time: 45 minutes.

Mobile phase—Prepare as directed under Assay.

Internal standard solution—Prepare a solution of benzoic acid in methanol having a concentration of about 1 mg per mL.

Standard preparation I—Dissolve an accurately weighed quantity of USP Salicylic Acid RS in the Solvent mixture to obtain a solution having a known concentration of about 70  $\mu$ g per mL. Combine 4.0 mL of this solution and 1.0 mL of the Internal standard solution, and mix.

Standard preparation II—Dissolve accurately weighed quantities of USP Acetaminophen RS and USP Aspirin RS in the Solvent mixture to obtain a solution having known concentrations of about 360  $\mu$ g of acetaminophen and about 360  $\mu$ g of aspirin per mL. Combine 4.0 mL of this solution and 1.0 mL of the Internal standard solution, and mix.

Test preparation—Combine 4.0 mL of a filtered portion of the solution under test and 1.0 mL of the Internal standard solution, and mix.

Chromatographic system—Proceed as directed under Assay. Procedure—Separately inject equal volumes (about 20  $\mu$ L) of the two Standard preparations and the Test preparation into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. The relative retention times should be about 0.3 for acetaminophen, 0.4 for salicylic acid, and 0.6 for aspirin and 1.0 for benzoic acid. Determine the amount of acetaminophen ( $C_6H_7NO_2$ ) dissolved by the formula:

$$90C(W_1/R_1/R_2)$$

in which C is the concentration, in  $\mu$ g per mL, of USP Acetaminophen RS in Standard preparation II,  $R_1$  and  $R_2$  are the relative peak response ratios obtained from the Test preparation and Standard preparation II, respectively, and W is the labeled amount, in mg, of acetaminophen, determined by the formula:

$$[90C(R_2/R_1)] + [90C(R_2/R_2)(L/3044)] / W,$$

in which C and C<sub>2</sub> are the concentrations, in  $\mu$ g per mL, of USP Aspirin RS in Standard preparation II and USP Salicylic Acid RS in Standard preparation I, respectively,  $R_1$  and  $R_2$  are the relative peak response ratios for the aspirin peak and the internal standard peak obtained from the Test preparation and Standard preparation II, respectively,  $R_3$  and  $R_4$  are the relative peak response ratios for the salicylic acid peak and the internal standard peak obtained from the Test preparation and Standard preparation I, respectively, and W is the labeled amount, in mg, of aspirin.

Tolerances—Not less than 75% (Q) of the labeled amount of  $C_6H_7NO_2$  and not less than 45 minutes.

Uniformity of dosage units (905): meet the requirements for Content Uniformity with respect to acetaminophen and to aspirin.

Limit of salicylic acid—

Solvent mixture, Mobile phase, Internal standard solution, and Chromatographic system—Prepare as directed in the Assay.

Procedure—Dissolve a suitable quantity of USP Salicylic Acid RS, accurately weighed, in a Solvent mixture to obtain a solution having a known concentration of about 1.0 mg per mL. Transfer 1.0-mL, 5.0-mL, and 10.0-mL portions, respectively, of this solution to separate 100-mL volumetric flasks, add 10.0 mL of Internal standard solution to each flask, dilute with Solvent mixture to volume, and mix. Chromatograph these three Standard solutions as directed in the Assay. Plot the ratios of the peak responses for salicylic acid and benzoic acid for each of the Standard solutions versus concentrations, in mg per mL, of salicylic acid, and draw the straight line best fitting the three plotted points. From the graph so obtained, and from the ratio of the peak responses for salicylic acid and benzoic acid in the chromatogram of the Assay preparation, obtain in the Assay, determine the concentration, in mg per mL, of salicylic acid ( $C_7H_6O_2$ ) in the Assay preparation, and calculate the percentage of salicylic acid in relation to the concentration of aspirin in the Assay preparation, as determined in the Assay. Not more than 3.0% is found.

Assay—[NOTE—Use clean, dry glassware. Inject the Standard preparation and the Assay preparation promptly after preparation.] Solvent mixture—Prepare a mixture of chloroform, methanol, and glacial acetic acid (78:20:2).

Mobile phase—Transfer 225 mg of tetramethylammonium hydroxide pentahydrate to a 1000-mL flask, and add 750 mL of water; 125 mL of methanol, 125 mL of acetonitrile, and 1.0 mL of glacial acetic acid. Stir for 30 minutes, filter through a membrane filter (0.5  $\mu$ m or finer porosity), and degas. Internal standard solution—Dissolve benzoic acid in Solvent mixture to obtain a solution having a concentration of about 20 mg per mL.