

RAPHAEL MOTA GARRIDO

**EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE PARACETAMOL EM
FÁRMACOS**

Assis

2012

RAPHAEL MOTA GARRIDO

EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE PARACETAMOL EM FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis,
como requisito do Curso de Graduação.

Orientadora: Dr^a. Mary Leiva de Faria

Área de Concentração: Química

Assis
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

GARRIDO, Raphael Mota

Extração e Quantificação de Paracetamol em Fármacos / Raphael Mota Garrido.
Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA – Assis, 2012.

57p.

Orientadora: Dr^a. Mary Leiva de Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis –
IMESA.

1. Paracetamol. 2. Controle de Qualidade. 3. Métodos de Determinação.

CDD: 660

Biblioteca da FEMA

EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE PARACETAMOL EM FÁRMACOS

RAPHAEL MOTA GARRIDO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação, analisado pela seguinte comissão examinadora:

Orientadora: Dr^a. Mary Leiva de Faria

Analisadora: Ms. Patrícia Cavani Martins de Mello

Assis
2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que acreditaram em minha capacidade; em especial aos meus pais, Onofre e Maria Lúcia; e meu irmão Rodrigo.

AGRADECIMENTOS

À professora Mary, pela orientação deste trabalho de conclusão de curso e pelo constante estímulo transmitido durante o trabalho.

Aos amigos, Marcelo e Marcos, que durante todo o curso ajudaram nas minhas dificuldades e aos colegas de sala.

Aos familiares, à minha mãe Maria Lúcia e meu pai Onofre que sempre me apoiaram e incentivaram durante todo o curso. Agradeço também ao meu irmão Rodrigo que sempre esteve ao meu lado.

O que sabemos é uma gota.
O que ignoramos é um oceano.

Isaac Newton
(1643-1727)

RESUMO

O paracetamol é um dos fármacos mais empregados no mundo, podendo ser administrado associado com outras substâncias, como cafeína ou aspirina. Tem sido utilizado há muitos anos, porém a primeira vez que observaram sua toxicidade foi na década de 1960. Hoje é a droga mais comum em auto envenenamento, com uma alta taxa de morbidade e mortalidade. Como paracetamol é uma substância química com propriedades medicinais que vem sendo utilizada em grande escala na atualidade é importante que se tenha conhecimento de suas propriedades farmacológicas e dos riscos inerentes à automedicação. Assim este trabalho tem como objetivo quantificar o teor de paracetamol em diversas marcas comerciais do Brasil que não contenham este fármaco em associação. Primeiramente foi construída uma curva analítica, para isso foram preparadas soluções, de seis concentrações, a partir da solução padrão de paracetamol 10µg/mL. Alíquotas das soluções foram transferidas para balões volumétricos de 50mL e completado com água deionizada. Depois foram adicionados volumes fixos de reagentes a 7 balões volumétricos : 10mL de solução de sulfato férrico 1,0mM e 10mL de solução de ferricianeto de potássio 1,0mM. A seguir, foram adicionadas alíquotas de 25mL de seis diferentes concentrações (0; 1; 2; 4; 6; 8; 10µg/mL) da solução padrão de paracetamol e o volume dos balões foi completado com água deionizada. Transcorrido o tempo de 40 minutos do início da reação, foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 700nm das soluções padrão para construção da curva analítica. Para a determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas, 20 comprimidos de um mesmo lote da amostra comercial foram pesados juntos em balança analítica para a determinação da massa média do comprimido. Os comprimidos foram então macerados até a obtenção de um pó fino e homogêneo. Uma porção equivalente a 5mg do fármaco foi pesada e dissolvida com água destilada. Depois esta solução foi transferida para um balão volumétrico de 250mL e o volume completado com água deionizada. Foi retirada uma alíquota de 25mL e transferida para um balão volumétrico de 50mL, em seguida adicionou-se 10mL de solução de sulfato férrico 1,0mM e 10mL de solução de ferricianeto de potássio 1,0mM e completou-se com água deionizada. Transcorrido o tempo de 40 minutos do início da reação, foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 700nm. Dos resultados obtidos nenhuma das amostras comerciais está dentro do esperado, sendo a amostra C a que mais se aproximou do valor esperado. O método mostrou-se adequado para a análise de paracetamol em formulações de produtos farmacêuticos sem qualquer interferência dos excipientes normalmente encontrados em preparações comerciais. Contudo, requer extração e separação caso esteja em associação com outro fármaco que também possa reduzir o ferro (III) a ferro (II). Este trabalho cita também os principais métodos de separação e quantificação de paracetamol em formulações farmacêuticas, abordando ainda como o paracetamol pode ser explorado como um tema interdisciplinar no ensino médio.

Palavras chave: Paracetamol; Fármacos; Métodos de Determinação.

ABSTRACT

Paracetamol is one of the most widely used drugs in the world and can be administered concurrently with other substances such as caffeine or aspirin. It has been used for many years, but the first time that its toxicity was observed in the 1960s. Today is the most common drug in self poisoning with a high morbidity and mortality. As paracetamol is a chemical with medicinal properties that has been used on a large scale at present it is important to be aware of its pharmacological properties and risks of self-medication. Thus this paper aims to quantify the amount of paracetamol in a number of trademarks in Brazil that do not contain this drug in combination. First a calibration curve was constructed for this solutions were prepared from six concentration from the standard solution of paracetamol $10\mu\text{g} / \text{ml}$. Aliquots of the solutions were transferred to 50mL volumetric flasks and added to deionized water. Then were added to fixed volumes of reagent 7 flasks: 10mL of 1.0mM ferric sulfate and 10mL of 1.0mM potassium ferricyanide. The following were added aliquots of 25mL of six different concentrations (0, 1, 2, 4, 6, 8, $10\mu\text{g} / \text{ml}$) of the standard solution of paracetamol and the volume of the flasks was added to deionized water. Elapsed time of 40 minutes from the beginning of the reaction, spectrophotometric readings were made at a wavelength of 700nm of standard solutions to prepare the analytical curve. For the determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations, tablets 20 from a commercial sample of the same batch were weighed together in an analytical balance to determine the average weight of the tablet. The tablets were then macerated until obtaining a homogeneous and fine powder. A portion equivalent to 5 mg of drug was weighed and dissolved with distilled water. After this solution was transferred to a 250mL volumetric flask and deionized water added to volume. An aliquot was removed and 25mL transferred to a 50mL volumetric flask, then added 10ml of their solution of ferric sulfate 1.0mM and 10mL of 1.0mM potassium ferricyanide was added and with deionized water. Elapsed time of 40 minutes from the beginning of the reaction, spectrophotometric readings were made at a wavelength of 700nm. Results of any of the commercial samples is as expected, the sample C which is closer to the expected value. Therefore the method has proved suitable for the analysis of paracetamol in pharmaceutical formulations without any interference of the excipients commonly found in commercial preparations. However, it requires extraction and separation if in combination with another drug that can also reduce the iron (III) to iron (II). This paper also cites the main methods of separation and quantification of paracetamol in pharmaceutical formulations, addressing even as paracetamol can be exploited as an interdisciplinary subject in high school.

Keywords: Paracetamol, Drugs, Methods of Determination.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura química do paracetamol	15
Figura 2 –	Reação de hidrólise do paracetamol	16
Figura 3 –	Síntese do paracetamol	18
Figura 4 –	Metabolização do paracetamol	21
Figura 5 –	Mecanismo reacional mostrando a citotoxicidade do paracetamol quando ingerida em grandes quantidades	24
Figura 6 --	(A) Reação quimiluminescente entre luminol e hipoclorito de sódio e (B) reação entre hipoclorito e paracetamol, onde há diminuição da magnitude do sinal analítico.....	27
Figura 7--	Reação de oxidação do paracetamol com hipoclorito de sódio, salicilato de sódio em hidróxido de sódio produzindo um composto indofenólico de coloração azul com forte absorção em 640nm.....	30
Figura 8 –	Identificação dos grupos funcionais do paracetamol	35
Figura 9 –	Estrutura do β -caroteno e limoneno	36
Figura 10 –	Estrutura de substâncias com atividade analgésica	36
Figura 11 –	Formação de dipolos temporários, ao ocorrer à aproximação de dos átomos, que apresentavam inicialmente uma distribuição uniforme de elétrons	38
Figura 12 –	Interação dipolo permanente entre moléculas de ácido clorídrico	38
Figura 13 –	Molécula tridimensional da água líquida	39
Figura 14 –	Momento em que uma ligação covalente é rompida por uma ligação de hidrogênio	39
Figura 15 –	Soluções padrões de paracetamol após 40 minutos do início da reação	44
Figura 16 –	Reação do paracetamol com ferro (III) pelo método espectrofotométrico	45
Figura 17 –	Curva de calibração da determinação de paracetamol em fármacos.....	46

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	PARACETAMOL	15
2.1	HISTÓRICO	16
2.2	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	17
2.3	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	18
2.3.1	Farmacologia Clínica	19
2.3.2	Farmacocinética	20
2.3.3	Posologia	21
2.3.4	Uso Terapêutico	22
2.3.5	Toxicologia e Reações Adversas	22
3.	MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL EM FÁRMACOS	25
3.1	ELETROQUÍMICA	25
3.2	QUIMIOLUMINESCÊNCIA	26
3.3	ESPECTROFLUORIMETRIA	27
3.4	ESPECTROFOTOMETRIA	28
4.	MÉTODOS QUE UTILIZAM TÉCNICAS DE SEPARAÇÃO ...	31
4.1	CROMATOGRAFIA	31
4.2	ELETROFORESE CAPILAR	31
5.	PARACETAMOL: UM TEMA PARA ENSINO DE QUÍMICA ORGÂNICA	33
5.1	FUNÇÕES	34
5.2	POLARIDADE E SOLUBILIDADE	36
5.3	INTERAÇÕES INTERMOLECULARES	37
5.3.1	Interações do Dipolo Induzido ou Forças de Dispersão de London .	37
5.3.2	Interações Dipolo Permanente	38
5.3.3	Ligação de Hidrogênio	39
6.	METODOLOGIA	41
6.1	AMOSTRAGEM.....	41
6.2	MATERIAIS E REAGENTES	41

6.3	EQUIPAMENTOS	42
6.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	42
6.4.1	Preparo das Soluções	42
6.4.1.1	Solução de ferricianeto de potássio 1,0 Mm	42
6.4.1.2	Solução de sulfato férrico 1,0 mM	42
6.4.1.3	Solução padrão de paracetamol 10 ug/mL	43
6.4.2	Construção da Curva Analítica	43
6.4.3	Determinação do Paracetamol nos Fármacos	44
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
8.	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS	50

1. INTRODUÇÃO

O paracetamol (acetaminofeno, N-acetil-*p*-aminofenol) é um dos fármacos mais empregados no mundo, podendo ser administrado associado com outras substâncias, como cafeína ou aspirina (SUAREZ; VIEIRA, FATIBELLO-FILHO, 2005; VICLARE et al., 2010; MURTAZA et al., 2011). Este fármaco mostra-se como um pó branco inodoro, moderadamente solúvel em água, apresentando grande estabilidade em solução aquosa em pH 5-7 (SEQUINEL, 2009; ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002; CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

Segundo Aniceto e Fetibello-Filho (2002), “o paracetamol é um analgésico-antipirético pertencente à classe dos derivados do *p*-aminofenol, introduzido no século passado como resultado de pesquisas destinadas a substitutos para acetanilida”. A fenacetina e a acetanilida possuem propriedades analgésico-antipiréticas, porém dão origem a metemoglobina, uma hemoglobina incapaz de transportar oxigênio, devido à formação de um precursor da anilina. O paracetamol é um metabólito ativo da acetanilida e da fenacetina e devido a sua menor toxicidade em relação às mesmas, passou a substituí-las em diversas formulações farmacêuticas, sendo administradas doses diárias que variam de 0,3 a 1g (ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002; BRICKS, 1998)

O Paracetamol tem sido utilizado há muitos anos, porém a primeira vez que observaram sua toxicidade foi da década de 1960. Hoje é a droga mais comum em auto envenenamento, com uma alta taxa de morbidade e mortalidade. Em vista do seu potencial dano, séria consideração deve ser dada a mudar o status legal de paracetamol, possivelmente a um medicamento de receita médica (SHEEN et al., 2002).

O efeito mais grave no caso de intoxicação aguda é a necrose hepática que pode ser fatal. O paciente normalmente apresenta náuseas, vômito e dores abdominais (BERGMAN; MÜLLER; TEIGEN, 1996).

Como paracetamol é uma substância química com propriedades medicinais que vem sendo utilizada em grande escala na atualidade é importante que se tenha conhecimento de suas propriedades farmacológicas e dos riscos inerentes à automedicação. Além disso, a Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, anunciou em 13/01/2011 que obrigará as indústrias farmacêuticas, em um período de 3 anos, a produzirem produtos que contêm paracetamol com um limite máximo de 325mg por comprimido, cápsula ou outro tipo de unidade de dose (BURGESS, 2011).

Segundo Burgess (2011), o objetivo de limitar a quantidade máxima de paracetamol em produtos de prescrição é tornar as pacientes menos propensos a uma overdose de paracetamol, caso estes tomem doses erradas do fármaco ao consumirem os vários produtos farmacêuticos que contêm este medicamento.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo quantificar o teor de paracetamol em diversas marcas comerciais do Brasil que não contenham este fármaco em associação, aferindo se o teor descrito nas embalagens condiz com o valor analisado, apresentando assim um método que futuramente poderá ser utilizado para verificar se as indústrias farmacêuticas seguem as normas estabelecidas pela FDA.

2. PARACETAMOL

O paracetamol (figura 1) é um dos fármacos mais importantes utilizados no tratamento da dor leve a moderada quando não há necessidade de efeito antiinflamatório (KATZUNG, 2003). Esse fármaco vem substituindo o ácido acetilsalicílico (AAS), pois possui propriedades analgésicas e antipiréticas análoga, sendo muito recomendado a pessoas que apresentam sensibilidade ao AAS (LOURENÇÃO, 2009).

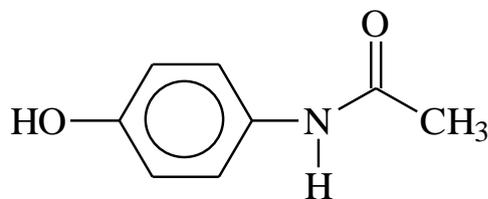


Figura 1 – Estrutura química do paracetamol (In: SENA et al., 2007, p. 75; MURTAZA et al., 2011, p. 418)

No mercado nacional, o paracetamol encontra-se sob várias apresentações tais como, soluções, elixires, comprimidos, cápsulas e supositórios. Apesar de ser estável em soluções a maior parte das formas farmacêuticas contendo paracetamol no Brasil é de comprimidos (CORREA, 1991).

Segundo Melo (2003), no ano de 2004 já era comercializado no Brasil mais de 30 marcas de paracetamol, entre elas: Acetamil[®], Acetamol[®], Acetofen[®], Analgisen[®], Anatyl[®], Bromil Gripe[®], Cefabrina[®], Cetafrin[®], Contradol[®], Cyfenol[®], Dorfen[®], Dôrico[®], Emsgrip[®], Febrol[®], Fervex[®], Gripeonil[®], Gripotermon[®], Paracen[®], Paceflex[®], Pacemol[®], Paralgen[®], Paratermol[®], Piramin[®], Pyrimel[®], Termol[®], Termo-Ped[®], Thylon[®], Tyflex[®], Tyleflan[®], Tylenol[®], Tylephen[®], Tyloidol[®], Unigrir[®], entre outros. Além dessas marcas existem sete medicamentos genéricos contendo paracetamol e mais de 50 produtos contendo este princípio ativo em associações.

A hidrólise do paracetamol (figura 2) constitui sua principal rota de degradação e leva a produção do *p*-aminofenol e do ácido acético. Esta reação de hidrólise pode ser catalisada por ácidos ou bases (VIEIRA, 2006).

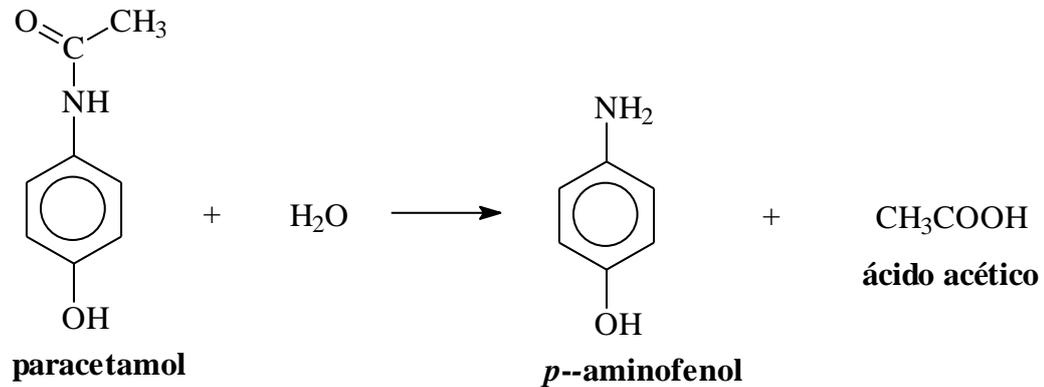


Figura 2 – Reação de hidrólise do paracetamol (In: VIEIRA, 2006, p. 15)

2.1 HISTÓRICO

A utilização de analgésicos naturais para alívio das dores ocorre a cerca de 3.000 a.C. e para isto recorria-se ao uso de plantas. Porém, o rápido avanço dos conhecimentos fitoquímicos levou à descoberta e ao desenvolvimento dos analgésicos sintéticos (LOURENÇÃO, 2009).

O paracetamol foi introduzido na prática clínica em 1893 por Von Mering, porém só foi extensivamente utilizado a partir de 1949, quando Brodie e Axelrod o identificaram como principal metabólito ativo, tanto da fenacetina como da acetanilida. A partir desta época o paracetamol tem sido utilizado com ingrediente ativo para uma série de produtos farmacêuticos, sob diferentes formas de dosagens, sozinho ou associado, como por exemplo, com a cafeína (LOURENÇÃO, 2009). Segundo Sequinel (2009), o paracetamol está presente em mais de 200 medicamentos em associação com outros analgésicos, antiinflamatórios e antigripais.

Hoje em dia, o paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados para alívio de dores crônicas e é um dos melhores analgésicos disponíveis no mercado (BERGMAN; MÜLLER; TEIGEN, 1996). É o fármaco de segunda escolha para pacientes com úlceras ou alérgicos ao ácido acetilsalicílico (VIEIRA, 2006).

2.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O paracetamol tem o nome químico de N-(4-hidroxifenil)etanamida). Alguns sinônimos são: 4-Hidroxiacetanilida, acetamida, N-acetil-*p*-aminofenol, *p*-acetamidofenol, acetaminofen (MARTINELLO, 2005).

A fórmula molecular do paracetamol é $C_8H_9NO_2$, seu peso molecular é de 151,16 g/mol. A faixa de fusão é entre 168 e 172°C. O pH da substância em solução aquosa saturada é entre 5,3 e 6,5. O fármaco é considerado um ácido fraco, pois seu pKa varia entre 9,0 e 9,5. Quando puro e seco é estável a temperaturas inferiores a 45°C. (MARTINELLO, 2005).

Segundo Vieira (2006, p. 31), o paracetamol apresenta solubilidade de “1g em 70mL de água a 25°C, 7mL de álcool, 13mL de acetona, 40mL de glicerina e 9mL de propilenoglicol. É insolúvel em benzeno e éter, e solúvel em solução de hidróxido de metal alcalino”. De acordo com o mesmo autor, observou-se a formação de complexos de paracetamol com polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) e polivinilpirrolidona (PVP), o que aumenta a sua solubilidade em água e sua velocidade de dissolução, sendo este aumento maior para a mistura paracetamol-PEG em proporção 1:2 m/m.

O paracetamol pode ser obtido pela redução do nitrobenzeno com zinco metálico na presença de cloreto de amônio (figura 3), levando à formação de um sólido instável N-fenil-hidroxilamina, o qual é imediatamente tratado com uma solução de ácido sulfúrico para a obtenção do *p*-aminofenol. Em seguida o *p*-aminofenol é acetilado com anidrido acético, para a formação do paracetamol, que pode ser purificado por recristalização a partir de uma solução hidroalcoólica (BAPTISTELLA; GIACOMINI; IMAMURA, 2003).

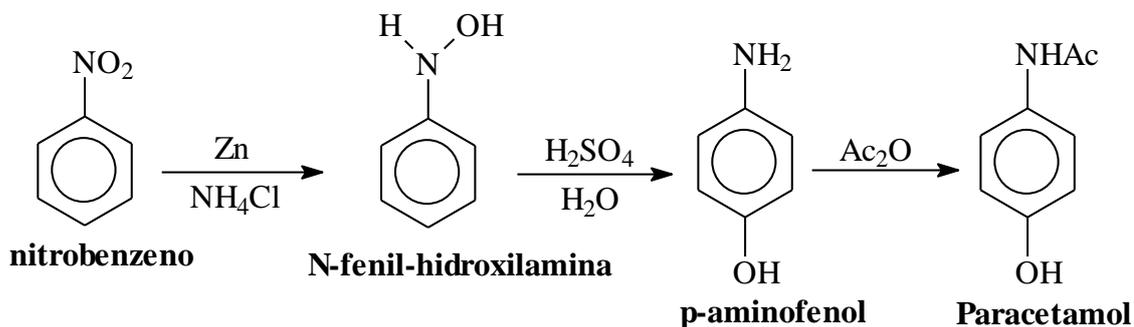


Figura 3 – Síntese do paracetamol (In: BAPTISTELLA; GIACOMINI; IMAMURA, 2003, p. 284).

Quanto à 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 (MARTINELLO, 2005).

2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O paracetamol, um analgésico pertencente à classe dos derivados do p-aminofenol, vem sendo intensamente utilizado como analgésico e antitérmico desde que foi sintetizado em 1878. Clinicamente tem sido a melhor alternativa nos casos em que os salicilatos são contraindicados (CLISSOLD, 1986; VIEIRA, 2006).

Em 1886, quase que simultaneamente com a descoberta dos salicilatos, a acetanilida foi introduzida como antipirético, porém foi considerada extremamente tóxica por formar metemoglobina (hemoglobina incapaz de transportar o oxigênio) e foi retirado da lista de fármacos oficiais (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002).

Na busca por compostos menos tóxicos, foi feita uma tentativa com o p-aminofenol na crença de que o organismo oxidava a acetanilida a este composto. No entanto, não se observou a redução de toxicidade e diversos derivados químicos passaram a ser testados. Um dos mais satisfatórios, dentre os derivados químicos testados, foi a

fenacetina, introduzida na terapêutica em 1887. Esta foi amplamente empregada em misturas analgésicas até ser implicada na nefropatia do abuso dos analgésicos (LOURENÇÃO, 2009).

O paracetamol, por sua vez, foi introduzido como analgésico e antipirético em 1893, por não apresentar os efeitos tóxicos da acetanilida, e desde 1977 está na lista de medicamentos essenciais (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

2.3.1 Farmacologia Clínica

O paracetamol é classificado como antiinflamatório não esteroidal (AINE), porém não apresenta atividade antiinflamatória, provavelmente pela dose resposta com relação à prostaglandina envolvida nos processos de febre, dor e inflamação (GOODMAN et al., 2003).

O paracetamol é capaz de aliviar dores de intensidade leve a moderada, bem como abaixar a febre por meio de efeitos diretos ao nível dos centros termorreguladores. Alguns autores admitem que as atividades analgésicas e antitérmicas do paracetamol são resultantes de sua habilidade de inibir a biossíntese de prostaglandinas (CLISSOLD, 1986). Segundo Martinello (2005), a capacidade analgésica e antipirética do paracetamol deve-se ao envolvimento de diferentes neurotransmissores, relacionado com controle de antipiréticos endógenos circulantes, como os hormônios adrenocorticotrópico e melanócito estimulante (ACTH e MSH).

Segundo Katzung (2003), o paracetamol pode ser descrito como um inibidor das prostaglandinas nos tecidos periféricos, que não possui nenhum efeito antiinflamatório significativo. A atividade antitérmica do paracetamol deve-se à estrutura aminobenzênica, sendo que a introdução de outros radicais na hidroxila fenólica do *p*-aminofenol e nos grupos amino livres da anilina reduz a toxicidade sem perda da ação farmacológica (GOODMAN et al., 2003). O efeito antipirético é produzido pela ativação do centro regulador da febre no hipotálamo (GENNARO, 2000).

2.3.2 Farmacocinética

É administrado por via oral e a absorção está relacionada à taxa de esvaziamento gástrico, sendo que as concentrações sanguíneas máximas habitualmente são alcançadas no período entre 30 e 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 (MOFFAT, 1986). Pequenas doses de paracetamol são rapidamente absorvidas, mas 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).

O tempo de meia-vida plasmática do paracetamol varia entre 1,5 a 3 horas em adultos e cerca de 5 horas em recém nascidos. Meia-vida plasmática maior que 4 horas pode indicar algum problema no fígado. O volume de distribuição é cerca de 1L/kg e o clearance, capacidade de retirada de alguma substância da corrente sanguínea pelos rins, é de 5mL/min/kg. Em concentrações maiores que 60µg/mL o paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas (MOFFAT, 1986; KATZUNG, 2003). Um aumento de duas vezes ou mais é verificado na presença de quantidades tóxicas ou de hepatologia (KATZUNG, 2003).

O fármaco é largamente distribuído no corpo por meio dos fluidos biológicos, sendo encontrado na mesma concentração na saliva e no plasma. Na eliminação pré-sistêmica é metabolizada por conjugação a uma forma glucoronizada e sulfatada (figura 4). Em altas dosagens, o mecanismo de metabolização do paracetamol se dá por meio de oxidação a um metabólito reativo (N-acetil-*p*-benzoquinona-imina) (figura 4), que provavelmente é o principal responsável pela necrose hepática em superdosagem. Cerca de 90% da dose terapêutica é excretada na urina em 24 horas, sendo 1 a 4% na forma original, 20 a 30% conjugado com sulfato, 40 a 60% conjugado com ácido glucórico, 5 a 10% em metabólitos de 3-hidroxi-3-sulfato, 3-metoxiglucuronato e 3-metoxi-3-sulfato e 5 a 10% como conjugados do ácido mercaptúrico e da cisteína (MOFFAT, 1986; KATZUNG, 2003).

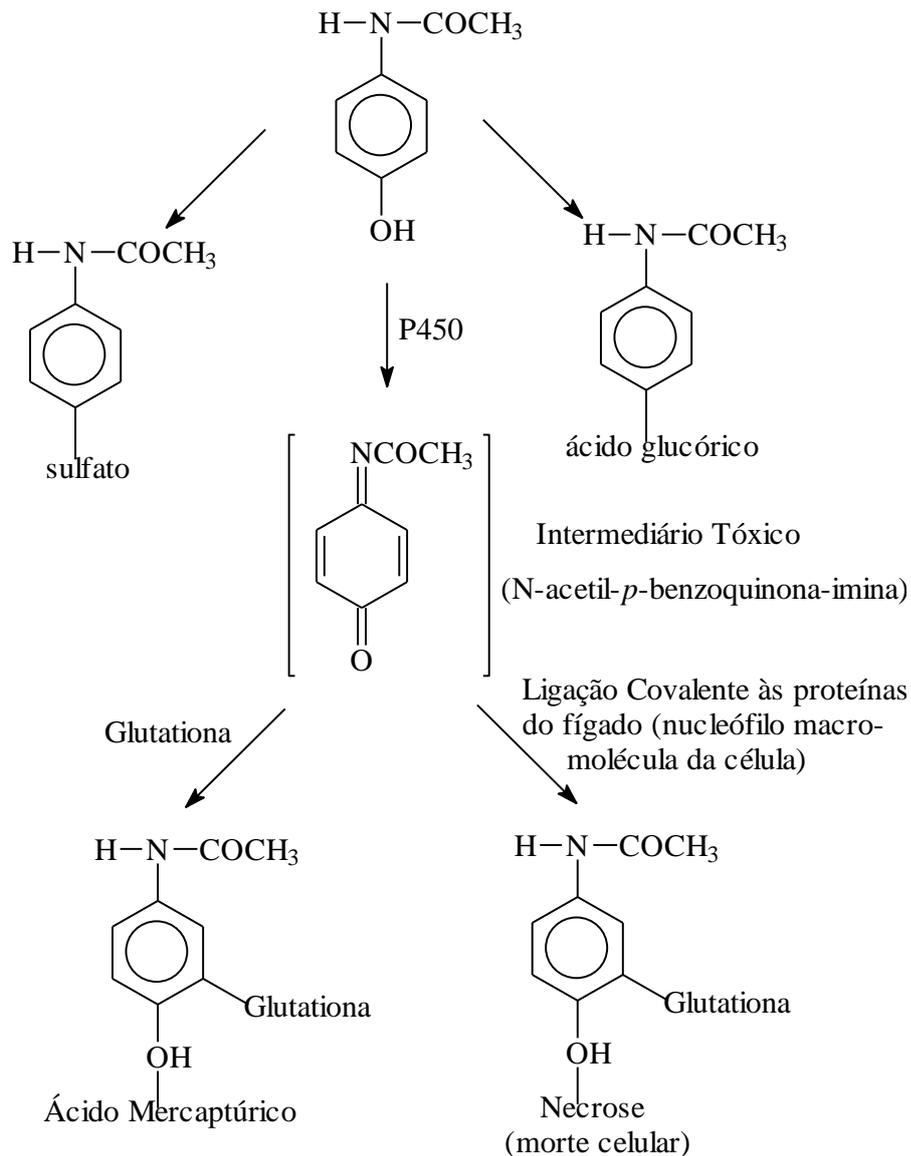


Figura 4 – Metabolização do paracetamol (In: www.ff.up.pt, 2011).

2.3.3 Posologia

A dose habitual varia de 300mg a 1g diários, em intervalo de 4 horas (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). A febre e a dor aguda podem ser tratadas com dose entre 325 a 500mg, quatro vezes ao dia, sendo que para crianças usam-se doses menores (KATZUNG, 2003). Segundo Martinello (2005) as doses devem variar entre 100 a 500 mg.

Segundo Ministério da Saúde (2011), a dose máxima recomendada para adultos não deve passar de 4g por dia e para crianças 75 mg/kg/24h.

2.3.4 Uso Terapêutico

Apesar de o paracetamol ser equivalente à aspirina como agente analgésico e antipirético, o paracetamol difere pela ausência de propriedades antiinflamatórias. Não afeta os níveis de ácido úrico e carece de propriedades inibidoras de plaquetas. É útil para aliviar a dor de intensidade leve a moderada como cefaléia, mialgia, dor pós-parto e outras circunstâncias. É efetivo no tratamento de condições reumáticas envolvendo dores musculares e ósseas e em doenças acompanhadas por desconforto, dor e febre com resfriados comuns e infecções virais. Para pacientes alérgicos a aspirina ou quando os salicilatos são pouco tolerados é o fármaco mais recomendado. O paracetamol é preferível à aspirina para pacientes com hemofilia ou com histórico de úlcera péptica, bem como para aqueles em que a aspirina desencadeia broncoespasmo. Ao contrário da aspirina, o paracetamol não antagoniza os efeitos dos agentes uricosúricos, podendo ser utilizado concomitantemente com a probenecida no tratamento da gota. É preferível à aspirina em crianças com infecções virais (GENNARO, 2000; KATZUNG, 2003).

Em pacientes com dengue, o paracetamol é um dos fármacos mais empregados para tratamento de dor e febre. O vírus da dengue é um Flavivirus, o qual causa um quadro de hepatite geralmente caracterizado por degeneração dos hepatócitos. Devido ao fato de a diferença entre a dose terapêutica e a tóxica ser muito pequena e pelo fato de ser uma droga de metabolismo hepático, o paracetamol pode causar agravamento do quadro clínico de pacientes com dengue (SEQUINEL, 2009).

2.3.5 Toxicologia e Reações Adversas

O paracetamol acabou substituindo a fenacetina em diversas formulações farmacêuticas por apresentar menor toxicidade (não apresenta metemoglobinemia)

(KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Apresenta menos efeitos colaterais quando comparado com outros analgésicos como os salicilatos (CLISSOLD, 1986).

Pode-se verificar, quando administrado em doses terapêuticas, algumas vezes, um leve aumento das enzimas hepáticas. Na ausência de icterícia esse aumento é reversível quando suspende-se a utilização desse fármaco. Em doses maiores, observa-se a ocorrência de tonteira, excitação e desorientação (KATZUNG, 2003).

Testes foram feitos utilizando paracetamol e constatou-se DL_{50} de 338 mg/mL em ratos por via oral e de 500 mg/mL por via intraperitoneal. A dose letal mínima é cerca de 10g do fármaco, sendo encontrados sintomas de necrose hepática após 12 horas. Porém, com doses plasmáticas de 120 a 300 μ g/mL pode-se verificar necrose hepática a partir de 4 horas da ingestão (MOFFAT et al., 1986). A ingestão de 15g pode ser fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave com necrose centrolobular, algumas vezes associada 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 (KATZUNG, 2003).

Em casos de superdosagens, além da terapia de apoio, o suprimento de grupos sulfidrílicos para neutralizar os metabólitos tóxicos constitui uma medida que se mostrou extremamente útil (KATZUNG, 2003).

A ativação metabólica deve-se a oxidação do grupo amino do paracetamol, formando o hidroxiaceminofenol, seguido pela formação do N-acetil-*p*-benzoquinona-imina (NAPQI). Essa substância é altamente eletrofílica, podendo reagir facilmente com glutathione ou grupamento tiol das proteínas (LOURENÇÃO, 2009).

A hepatotoxicidade é decorrente do fato do NAPQI poder oxidar grupamentos tióis (figura 5), submetendo-se a um ciclo redox que conduz a formação de ânions superóxidos por meio de redução com oxigênio. A redução acaba produzindo peróxidos e por final radicais hidroxilas (\cdot OH), implicando no stress oxidativo celular, já que os radicais hidroxilas são fortes oxidantes (VIEIRA, 2006).

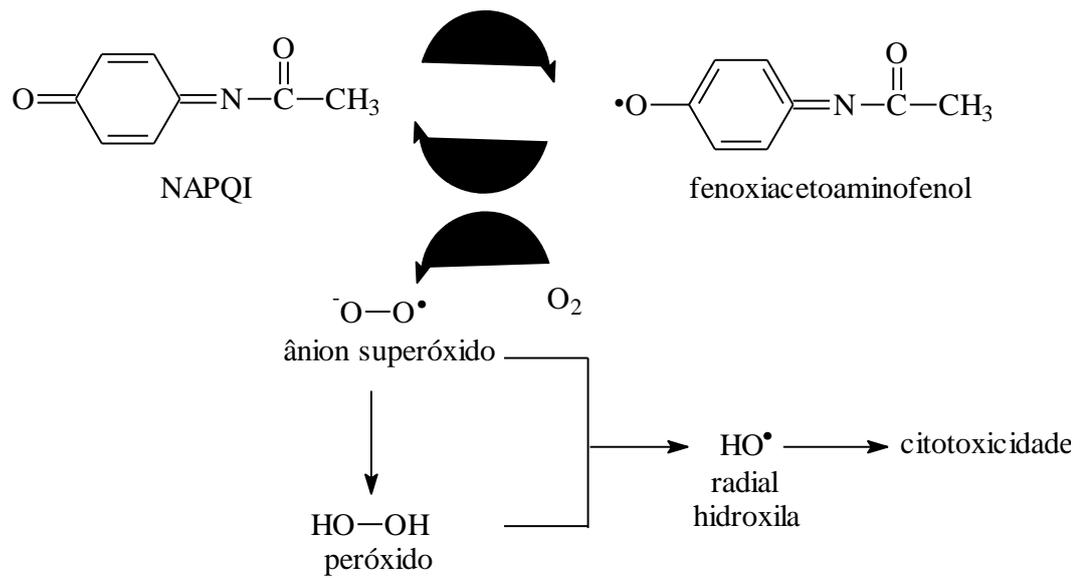


Figura 5 – Mecanismo reacional mostrando a citotoxicidade do paracetamol quando ingerida em grandes quantidades (In: VIERIA, 2006, p. 18)

3. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL EM FÁRMACOS

A determinação de paracetamol tanto em amostras de medicamentos quanto em fluidos biológicos pode ser feita por diversos métodos; os principais são aqueles que envolvem eletroquímica, espectrofluorimetria, quimioluminescência ou espectrofotometria; sendo que muitas destas técnicas são utilizadas em procedimentos executados por sistemas automatizados. Outros métodos que envolvem técnicas de separação, tais como cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar também já foram utilizados em análises de formulações farmacêuticas que contêm paracetamol (SEQUINEL, 2009).

Alguns métodos apresentam desvantagens relacionadas ao consumo de grandes quantidades de reagentes e solventes, ao tempo gasto no processo analítico e à utilização de instrumentos sofisticados e de alto valor agregado (SEQUINEL, 2009).

Adiante segue uma breve descrição das principais técnicas utilizadas em alguns dos métodos encontrados na literatura para determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas e fluidos biológicos.

3.1 ELETROQUÍMICA

A facilidade com que o paracetamol pode ser oxidado em uma pasta de carbono ou com um eletrodo de carbono vítreo fez surgir vários métodos eletroquímicos para determinação de paracetamol, que geralmente são baseados em técnicas tais como a amperometria e/ou voltametria (SEQUINEL, 2009).

O princípio do método é oxidar o paracetamol produzindo assim uma espécie eletroquimicamente ativa que pode ser determinada a concentração por amperometria e/ou voltametria (LOURENÇÃO, 2009).

Segundo Lourenção (2009), num trabalho desenvolvido com eletrodo de carbono vítreo e detecção voltamétrica, foi possível obter uma faixa linear de trabalho de 0,05 a 1,5mM de concentração de paracetamol livre de possíveis interferentes, sendo o método muito útil para a determinação do fármaco em diferentes medicamentos e em urina.

Utilizando um sistema de análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica para quantificação de paracetamol em medicamentos; obtém-se uma alta sensibilidade e uma faixa linear de trabalho de 0,12 a 7,56ppm. Dentre os excipientes usualmente encontrados em medicamentos que contêm paracetamol apenas o ácido ascórbico, quando em proporção equivalente, mostrou interferência no método (SEQUINEL, 2008).

3.2 QUIMIOLUMINESCÊNCIA

A quimioluminescência (QL) tem sido aplicada na análise de muitos analitos, dentre os quais o paracetamol, devido à alta sensibilidade e o baixo limite de detecção inerente à técnica (SEQUINEL, 2008; OLIVEIRA et al., 2009). A técnica pode ser aplicada na medida da quimioluminescência induzida pela reação do analito com um reagente QL ou na medida da inibição da QL que resulta da reação do analito com reagentes QL. O reagente quimioluminescente mais utilizado é o luminol.

Oliveira et al. (2009) determinou paracetamol utilizando uma análise de injeção em fluxo com multicomutação e detecção por quimioluminescência. O princípio do método é reagir luminol com hipoclorito de sódio obtendo assim um sinal de luminescência, após a obtenção do sinal do branco, é realizada a detecção da luminescência promovida pela reação entre paracetamol, hipoclorito de sódio e luminol (figura 6). A determinação é feita pela diminuição do sinal analítico em relação ao branco. A curva analítica foi linear no intervalo de concentração de paracetamol de 0,76 a 7,56ppm, com um limite de detecção de 0,27ppm.

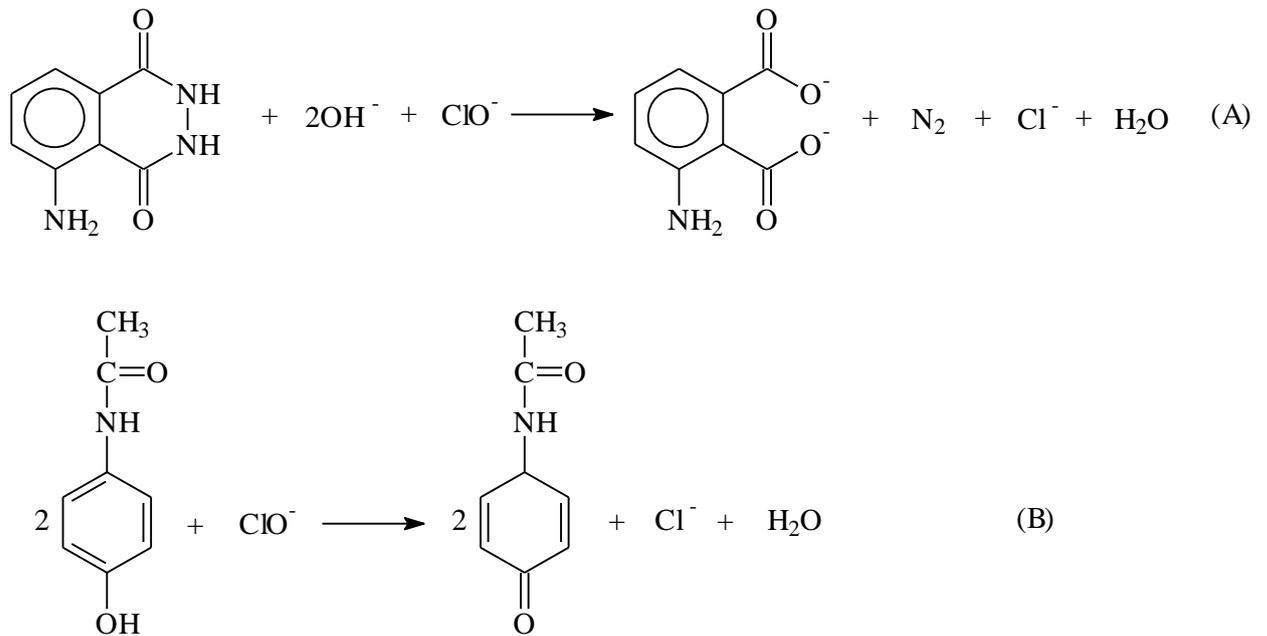


Figura 6 – (A) Reação quimiluminescente entre luminol e o hipoclorito de sódio e (B) reação entre hipoclorito e paracetamol, onde há diminuição da magnitude do sinal analítico (In: OLIVEIRA et al., 2009, p. 1756)

3.3 ESPECTROFLUORIMETRIA

Para a determinação de paracetamol os métodos espectrofluorimétricos com baixos limites de detecção também têm sido propostos (LOURENÇÃO, 2009; SEQUINEL, 2009). Entretanto, o fato do paracetamol não ser uma espécie fluorescente, requer uma etapa de derivação ou reação com algum reagente específico, para posterior determinação.

Segundo Sequinel (2009), no método de determinação com um sistema de injeção em fluxo e espectrofluorimetria baseado na reação de oxidação por hexacianoferrato (III), formando uma espécie fluorescente cuja concentração é determinada por espectrofluorimetria; a abrangência vai de uma faixa de concentração de 0,5 a 15,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e pode ser aplicado em medicamentos.

A determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas e fluidos biológicos por espectrofluorimetria baseia-se na reação de oxidação do paracetamol por

hipoclorito de sódio para gerar um composto fluorescente, o fluoróforo 2,2'-dihidroxi-5,5'-diacetildiaminabifenil, que então é quantificado. Consegue-se chegar a uma faixa linear bastante ampla de 0,1 a 100,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$, um limite de detecção de 0,01 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e um desvio padrão de 1,2% na realização das análises (SEQUINEL, 2009).

3.4 ESPECTROFOTOMETRIA

Para a realização de análises de rotina, prevalecem os métodos simples e relativamente mais baratos, e por este motivo, o método espectrofotométrico sempre teve grande utilidade na determinação de fármacos.

O paracetamol, em sua forma pura, apresenta um pico máximo de absorção em 250nm (ϵ 13800) na região ultravioleta do espectro eletromagnético, quando utilizado o etanol como solvente (SEQUINEL, 2009). Na literatura, alguns trabalhos foram desenvolvidos para determinação direta de paracetamol por meio da absorção da radiação na região ultravioleta do espectro eletromagnético (PAROJCIC et al., 2003).

Os métodos que envolvem a espectrofotometria direta, na região do ultravioleta, são bastante sensíveis e confiáveis nas mais variadas aplicações, porém, para análise de formulações farmacêuticas, a técnica apresenta desvantagem pelo fato de que a maioria das substâncias ativas comumente usadas nas associações do paracetamol com outros fármacos absorve fortemente em regiões próximas do espectro ultravioleta. Neste caso, pode ocorrer uma sobreposição espectral ocasionando resultados que podem mascarar a determinação do paracetamol (SEQUINEL, 2009; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Ao contrário do que ocorre na região do ultravioleta, a absorção de fótons na região visível do espectro eletromagnético está restrita a um número limitado de grupos funcionais, chamados cromóforos (grupos químicos ou compostos que tem a propriedade de conferir cor a uma substância), que contêm elétrons de valência com energias de excitação relativamente baixas (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002). Portanto, a técnica de absorção da radiação visível proporciona uma maior

seletividade, pois são empregados reagentes seletivos que reagem com o analito para formação de produtos cromogênicos (que desenvolvem alguma cor).

A espectrofotometria na região visível é uma técnica relativamente barata e de grande confiabilidade para determinação de paracetamol (ANICETO; FETIBELO-FILHO, 2002; SEQUINEL, 2009).

A maioria dos métodos espectrofotométricos publicados é baseada na reação de hidrólise do paracetamol. O produto da hidrólise reage então com reagentes cromóforos ou auxocromos, numa reação de derivação, para a formação de produtos cromogênicos, que quando levados a um espectrofotômetro propiciam a determinação indireta do paracetamol. Os principais reagentes utilizados para este fim são: fenol, o-cresol, p-xilenol, hidroxiquinolina, naftoquinona, 2,2-(1,4-fenilenodivinileno)bis-8-hidroxiquinolina e calixareno (SEQUINEL,2009).

O tempo necessário para um bom rendimento da hidrólise varia de 30 a 60 min em banho de água fervente (SEQUINEL,2009).

A desvantagem gerada na etapa de hidrólise, em decorrência do elevado tempo de espera para converter o paracetamol a *p*-aminofenol, pode ser consideravelmente diminuída com a utilização de um forno de micro-ondas. A tecnologia de micro-ondas tem sido utilizada para acelerar a hidrólise do paracetamol, tanto em procedimentos totalmente automatizados, quanto em sistemas semi-automatizados (SEQUINEL,2009). Nestes processos hidrólise é realizada em série, off-line em reatores de PTFE – politetrafluoretileno, ao passo que nos primeiros, o processo é realizado on-line, dentro de um circuito fechado.

A hidrólise em forno micro-ondas é uma alternativa efetiva para o procedimento de hidrólise convencional, pois além de proporcionar uma redução drástica no tempo necessário à conversão química do paracetamol, evita problemas associados à perda de analito e à contaminação atmosférica (SEQUINEL,2009).

Uma estratégia bastante empregada na determinação espectrofotométrica de paracetamol é sua oxidação direta, seguida pela reação de acoplamento com um composto fenólico para obtenção de um produto colorido.

Aniceto e Fetibello-Filho (2002) determinaram paracetamol através da sua oxidação com hipoclorito de sódio formando o N-acetil-*p*-benzoquinonaimina que depois reage com salicilato de sódio, em solução de hidróxido de sódio produzindo um composto indofenólico azul (figura 7), com forte absorção molecular em 640nm, no intervalo de pH em 9,5 e 10,0. O método permitiu a determinação de paracetamol em concentrações entre 0,50 e 1,00ppm, com limite de detecção de 0,076ppm.

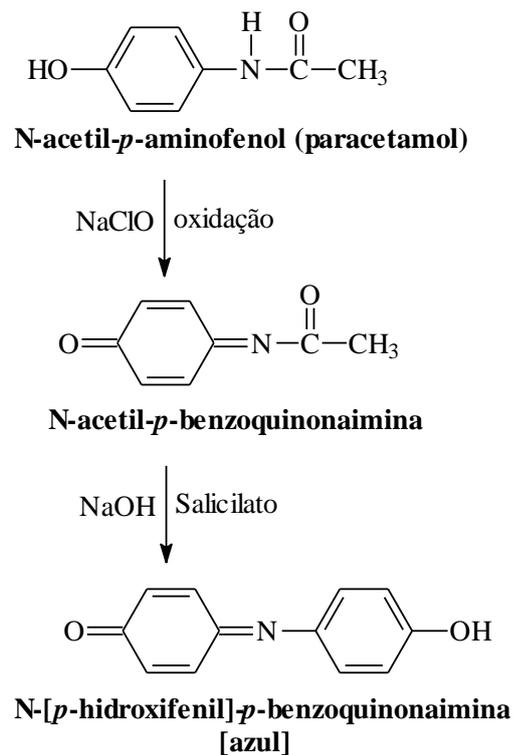


Figura 7 – Reação de oxidação do paracetamol com hipoclorito de sódio, salicilato de sódio em hidróxido de sódio produzindo um composto indofenólico de coloração azul com forte absorção em 640nm (In: ANICETO e FETIBELLO- FILHO, 2002, p. 1).

Outra estratégia na determinação espectrofotométrica de paracetamol é sua oxidação direta com Fe⁺³, seguida da reação do ferro reduzido (Fe⁺²) com ferricianeto de potássio, que leva a formação de um produto cor azul da Prússia (ISSA et al., 2008). As reações envolvidas serão abordadas posteriormente, uma vez que este é o método empregado neste trabalho, para a determinação do paracetamol.

4. MÉTODOS QUE UTILIZAM TÉCNICAS DE SEPARAÇÃO

4.1 CROMATOGRAFIA

O uso de técnicas de separação normalmente é requerido na determinação simultânea de princípios ativos em produtos farmacêuticos que contêm vários componentes. A cromatografia líquida (CL) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) são as técnicas mais utilizadas para a determinação de paracetamol, tanto em fluídos biológicos quanto em formulações farmacêuticas (FRANETA, et al., 2002; GASCO-LOPEZ; IZQUIERDO-HORNILLOS; JIMINEZ, 1997; JENSEN, et al., 2004; KARTAL, 2001; SEQUINEL, 2008; SHOCKCOR, et al., 1996).

Segundo Sequinel (2008), a determinação do paracetamol pode ser feita simultaneamente com outros analgésicos através de um sistema CLAE com detector por arranjo de diodos (254nm). Este sistema consegue quantificar o paracetamol separadamente através deste arranjo de diodos. Para isto deve ser utilizada uma coluna de ciano (nitrila), fase reversa com fase móvel de acetonitrila e fosfato de trietilamino. O sistema atinge uma faixa de trabalho na ordem de 200 a 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para a quantificação de paracetamol.

O método descrito por Shockcor et al. (1996) envolve um sistema com três técnicas conjuntas, cromatografia líquida de alta eficiência com ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia de massas (EM). Primeiramente o paracetamol é separado por CLAE e em seguida sua estrutura é determinada por RMN e EM. Esse sistema mostrou-se eficiente na identificação do paracetamol e seus metabólitos numa matriz complexa.

4.2 ELETROFORESE CAPILAR

Para determinação de paracetamol em matrizes complexa, onde não seja possível determinar diretamente ou por derivação aplicando uma técnica mais simples pode ser utilizada a eletroforese capilar (EC) (LIU, et al., 2007; SEQUINEL, 2008; ZHANG, et al., 2000).

O mais recente trabalho desenvolvido por Liu et al. (2007) trata da separação e determinação de quatro princípios ativos em medicamentos, dentre os quais está o paracetamol, por injeção em fluxo – eletroforese capilar. Neste método utiliza-se um tampão composto por borato de sódio com acetonitrilo para separação dos analitos. A detecção ultravioleta deve ser em 214nm. O limite de detecção foi de $0,7\mu\text{g mL}^{-1}$, com uma faixa linear de 6,2 a $200\mu\text{g mL}^{-1}$.

5. PARACETAMOL: UM TEMA PARA ENSINO DE QUÍMICA ORGÂNICA

A química é uma das ciências mais utilizadas no cotidiano e também uma das matérias com menos interesses por parte dos alunos do ensino médio. Devido ao fato das aulas serem muito teóricas, deixam os alunos confusos sem saber o real significado da química e sua aplicabilidade no seu dia-a-dia. Sabendo disto, os professores de química vêm procurando adequar os conteúdos abordados em salas de aula com o cotidiano dos alunos, mostrando a eles a importância de se aprender e compreender a química (SCHNETZLER, 2004).

É muito frequente o questionamento por parte dos alunos do ensino médio do porque eles devem aprender química, sendo que nem sempre o conhecimento de química adquirido será necessário na sua profissão. Aliado a este fato, observa-se professores que não estão preparados para este tipo de questionamento, não passando aos alunos toda importância e o benefício que a química presta a humanidade (CARDOSO, COLINVAUX, 2000).

Segundo Cavalcanti et al. (2010), o desinteresse dos alunos pela disciplina de química deve-se ao fato de ainda ser utilizado materiais e métodos automáticos que não permitem uma ponte entre o conhecimento escolar e o mundo cotidiano dos estudantes.

Utilizar o fundamento de uma descoberta científica veiculado nos meios de comunicação, como jornais e revistas, para abordar um conteúdo em sala de aula é uma estratégia relevante e conveniente. Entretanto, esta estratégia tem sido empregada sem considerar a relação entre as disciplinas do currículo escolar. Para que interdisciplinaridade seja valorizada espera-se que existam cooperação e diálogos coordenados entre as disciplinas do conhecimento nesse tipo de abordagem (DIAS FILHO; ANTEDOMENICO, 2010).

Um exemplo que pode ser explorado de forma interdisciplinar no ensino de química e biologia são os riscos que os analgésicos como o paracetamol trazem a saúde quando consumidos de forma errada.

“Analgésico causa ‘overdose a conta-gotas’. Uso constante de dose de paracetamol pouco acima do recomendado leva a lesão severa do fígado, afirma estudo.” (LOPES, 2011, p.1). “O risco dos analgésicos. O consumo indiscriminado de remédios contra a dor aumenta e coloca os médicos em alerta. Conheça os perigos dessas drogas, que podem levar à dependência e até à morte.” (ALVES FILHO; TARANTINO, 2011, p.102). As manchetes acima mencionadas são exemplos de notícias que pode ser usada como estratégia no ensino interdisciplinar. Através destas reportagens pode ser abordado, na disciplina de química, reações que levam a formação do composto tóxico, o N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), e em paralelo, na disciplina de biologia pode ser estudado os efeitos tóxicos deste composto no fígado e o que leva a sua dependência.

Além do ensino de química nesse contexto interdisciplinar, pode-se utilizar o paracetamol para abordar conteúdos, de maneira simples, do componente curricular como exemplificado abaixo.

5.1 FUNÇÕES ORGÂNICAS

É possível utilizar a molécula de paracetamol para exemplificar o ensino de funções orgânicas, visto que nele estão presentes as funções fenol e amida. A figura 6 representa e identifica estas funções na molécula do fármaco.

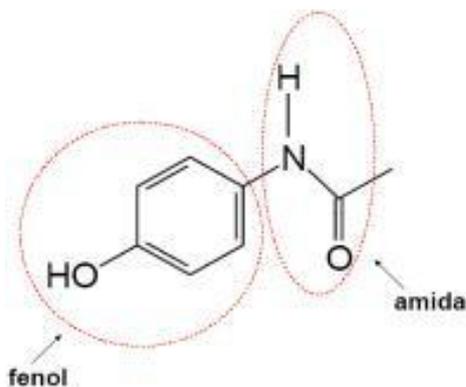


Figura 8 – Identificação dos grupos funcionais do paracetamol (In: www.revista.vestibular.uerj.br, 2011).

A partir deste exemplo outras funções orgânicas podem ser apresentadas e compostos orgânicos naturais em que estas funções estão presentes podem ser ilustrados. Por exemplo, é possível definir que alcanos são hidrocarbonetos, ou seja, compostos formados por carbono e hidrogênio, que apresentam ligações simples e que possuem cadeia carbônica aberta. A partir daí pode-se citar que os hidrocarbonetos estão presentes no gás natural, na GLP e no petróleo. Pode-se então discutir as diversas frações do petróleo e abordar os efeitos ambientais advindos da queima dos derivados do petróleo e que o mesmo é uma fonte de energia não renovável (PERUZO; CANTO, 2006).

Ao citar os alcenos que são hidrocarbonetos de cadeia aberta e que possuem ligação dupla, é possível apresentar exemplos de produtos naturais que os contenham. Por exemplo, é possível apresentar aos alunos que o β -caroteno e o limoneno (figura 7), exemplos de alcenos, estão presentes na cenoura e no limão. O β -caroteno é um dos responsáveis pela cor laranja das cenouras, sendo o precursor da vitamina A e o limoneno é um dos constituintes da essência do limão (BARBOSA, 2004). Este tipo de abordagem pode ser feita com todas as demais funções orgânicas.

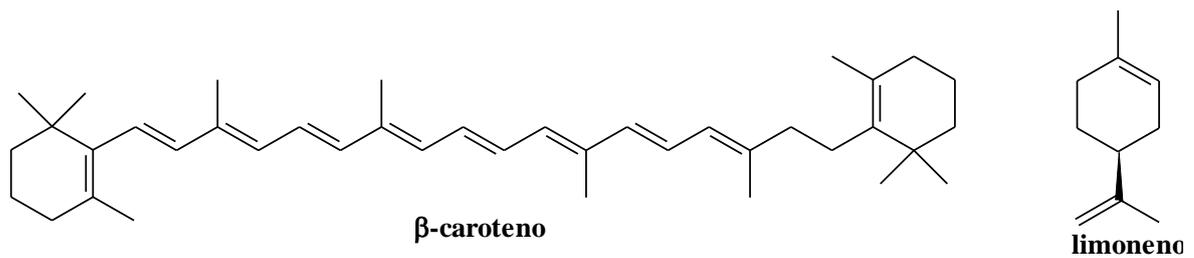


Figura 9 – Estrutura do β -caroteno e limoneno (In: BARBOSA, 2004, p. 64)

5.2 POLARIDADE E SOLUBILIDADE

Os fármacos podem ser utilizados para o ensino de polaridade de moléculas. Como exemplificado na figura 8 as substâncias com atividade analgésica apresenta fórmulas estruturais diferentes que vão interferir diretamente na sua polaridade.

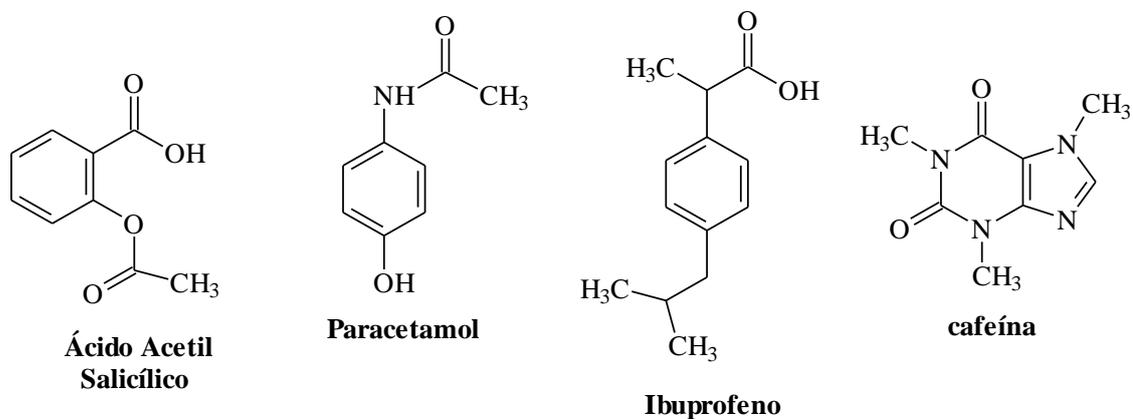


Figura 10 – Estrutura de substâncias com atividade analgésica (In: www.medicamentosemfoco.blogspot.com, 2011).

Das substâncias apresentadas a que tem maior polaridade é a cafeína, pois tem mais átomos ligantes que apresentam diferença de eletronegatividade entre si. Dos analgésicos acima mencionados a cafeína é a mais solúvel visto que apresenta a maior polaridade.

A solubilidade está intimamente relacionada à polaridade, exemplo disso é um copo contendo água e álcool, é possível observar que ambos se misturam. Isto ocorre, pois tanto água como álcool são moléculas polares, portanto o álcool é solúvel em água, já que semelhante dissolve semelhante (FELTRE, 2004).

5.3 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

Analisando a estrutura do paracetamol (figura 1), pode-se observar que é possível abordar os três tipos de interações intermoleculares existentes nos compostos orgânicos. No anel aromático observa-se interações do tipo dipolo induzido, no grupo hidroxila do anel aromático e N-H da amida é possível formar interações do tipo ligações de hidrogênio e no grupo carbonila da amida interações do tipo dipolo permanente. A partir da estrutura do paracetamol pode-se abordar o conteúdo, conforme descrição a seguir,

5.3.1 – Interações Dipolo Induzido ou Forças de Dispersão de London

São interações fracas que ocorrem entre moléculas apolares ou entre átomos de gases nobres (REIS, 1993, p. 105).

Quando duas moléculas apolares se aproximam, há uma repulsão entre suas nuvens eletrônicas. Essa repulsão acarretará em uma deformação momentânea nas nuvens eletrônicas das moléculas originando pólos negativos e pólos positivos (figura 11). Essa deformação também é conhecida por dispersão de London (FELTRE, 2004).

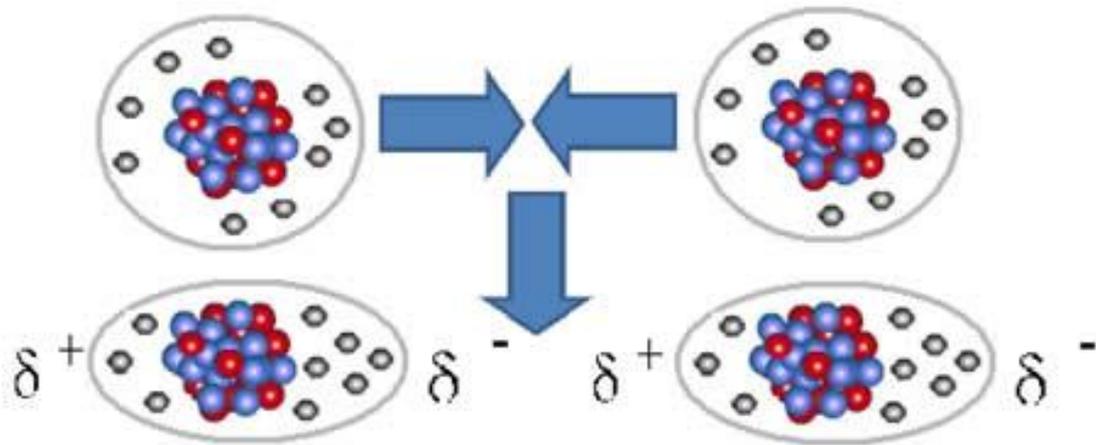


Figura 11 - Formação de dipolos temporários, ao ocorrer à aproximação de dois átomos, que apresentavam inicialmente uma distribuição uniforme de elétrons (In: SALVADOR; USBERCO, 2000, p. 87).

5.3.2 – Interações Dipolo Permanente

São interações existentes entre moléculas polares. Formam-se de forma que a extremidade negativa do dipolo de uma molécula se aproxime da extremidade positiva do dipolo de outra molécula (figura 12). A força envolvida em uma interação dipolo permanente é de natureza elétrica, sendo mais forte que as interações dipolo induzido (REIS, 1993).

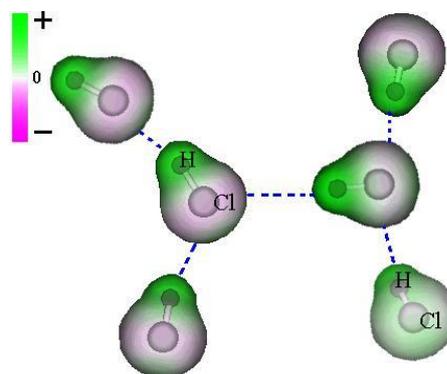


Figura 12 – Interação dipolo permanente entre moléculas de ácido clorídrico (In: FELTRE, 1996, p. 86)

5.3.3 – Ligação de Hidrogênio

São interações do tipo dipolo permanente, porém bem mais fortes. Ocorre quando tem-se o hidrogênio ligado a um elemento fortemente eletronegativo, flúor, oxigênio e nitrogênio (FON) (figura 13). Existe principalmente em substâncias nos estados sólidos e líquidos. O gelo é menos denso que a água, devido à organização e maior espaçamento entre as moléculas no estado sólido (FELTRE, 2004).

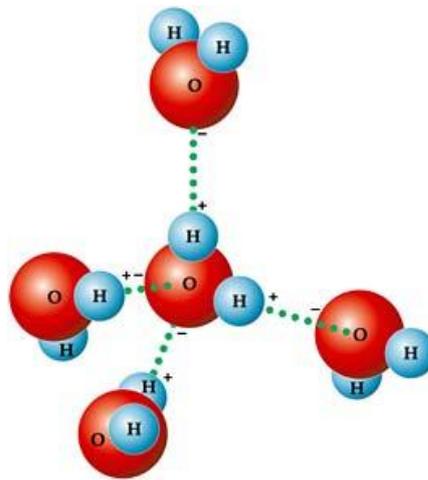


Figura 13 – Molécula Tridimensional da água líquida (In: FELTRE, 2004, p. 177)

As ligações de hidrogênio são cerca de dez vezes menos intensas que as ligações covalentes, em alguns casos especiais, ela pode romper uma ligação covalente (figura 14) (FELTRE, 2004).

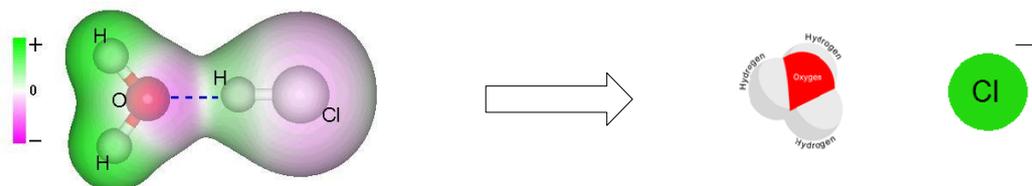


Figura 14 – Momento em que uma ligação covalente é rompida por uma ligação de Hidrogênio (In: FELTRE, 2004, p. 177)

O exemplo exposto na figura 14 mostra que o oxigênio da água atrai mais o hidrogênio do cloro que o próprio cloro, originando assim aos íons H_3O^+ (hidrônio ou hidroxônio) e Cl^- (cloreto). Quando os ácidos são dissolvidos em água esse fenômeno corresponde à ionização (FELTRE, 2004).

6. METODOLOGIA

6.1 AMOSTRAGEM

Diferentes lotes comerciais de medicamentos contendo paracetamol, dentro de seus respectivos prazos de validade, foram adquiridos em farmácias locais da cidade de Cândido Mota. O critério utilizado na amostragem foi analisar as marcas mais consumidas. A Tabela 1 traz a relação de medicamentos analisados.

Amostras Comerciais	Conteúdo Nominal (mg/comprimido)
A	500
B	500
C	500

Tabela 1 – Formulações farmacêuticas analisadas

6.2 MATERIAIS E REAGENTES

- Ferricianeto de potássio 1,0mM (Sigma - Aldrich).
- Sulfato férrico 97% 1,0mM (Sigma - Aldrich).
- Paracetamol (acetaminofeno) 99,9% 10µg/ml (Synth).
- Espátula.
- Béquer.
- Água deionizada.
- Balão volumétrico 50mL, 250mL e 500mL.
- Pipeta volumétrica 10mL e 25mL.
- Bureta 25mL.

- Suporte universal.

6.3 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica, (Marte, AY 220).
- Agitador Magnético (Tecnal, TE-0851).
- Espectrofotômetro, (Femto, Cirrus 80).

6.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.4.1 Preparo das Soluções

6.4.1.1 – Solução de ferricianeto de potássio 1,0 mM

Em um béquer de 250mL pesou-se aproximadamente 0,0823g de ferricianeto de potássio. Em seguida adicionou-se água deionizada para dissolver o soluto e a solução foi transferida para um balão volumétrico de 250mL, completando-se o volume com água deionizada.

6.4.1.2 - Solução de sulfato férrico 1,0 mM

Em um béquer de 250mL pesou-se aproximadamente 0,1000g de sulfato férrico. Em seguida adicionou-se água deionizada para dissolver o soluto e a solução foi transferida para um balão volumétrico de 250mL, completando-se o volume com água deionizada.

6.4.1.3 - Solução padrão de paracetamol 10 ug/mL

Em um béquer de 250mL pesou-se aproximadamente 0,0050g de paracetamol. Em seguida adicionou-se água deionizada para dissolver o soluto e a solução foi transferida para um balão volumétrico de 500mL, completando-se o volume com água deionizada. Esta solução é estável por pelo menos 30 dias.

6.4.2 Construção da Curva Analítica

Para construção da curva analítica, foram preparadas soluções, de seis concentrações, a partir da solução padrão de paracetamol 10 μ g/mL. Para preparar estas soluções foi completada uma bureta de 25mL com a solução padrão de paracetamol 10 μ g/mL. Alíquotas das soluções foram transferidas para balões volumétricos de 50mL e completado com água deionizada. Depois foram adicionados volumes fixos de reagentes a 7 balões volumétricos : 10mL de solução de sulfato férrico 1,0mM e 10mL de solução de ferricianeto de potássio 1,0mM. A seguir, foram adicionadas alíquotas de 25mL de seis diferentes concentrações (0; 1; 2; 4; 6; 8; 10 μ g/mL) da solução padrão de paracetamol e o volume dos balões foi completado com água deionizada. Transcorrido o tempo de 40 minutos do início da reação, foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 700nm das soluções padrão (Figura 13).



Figura 15 – Soluções padrões de paracetamol após 40 minutos do início da reação.

6.4.3 Determinação do Paracetamol nos Fármacos

Para a determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas, as amostras foram preparadas da seguinte maneira: 20 comprimidos de um mesmo lote da amostra comercial foram pesados juntos em balança analítica para a determinação da massa média do comprimido. Os comprimidos foram então macerados até a obtenção de um pó fino e homogêneo. Uma porção equivalente a 5mg do fármaco foi pesada em um béquer de 250mL e dissolvido com água destilada. Depois esta solução foi transferida para um balão volumétrico de 250mL e o volume completado com água deionizada. Foi retirada uma alíquota de 25mL e transferida para um balão volumétrico de 50mL, em seguida adicionou-se 10mL de solução de sulfato férrico 1,0mM e 10mL de solução de ferricianeto de potássio 1,0mM e completou-se com água deionizada. Transcorrido o tempo de 40 minutos do início da reação, foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 700nm.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A determinação de paracetamol nos fármacos foi realizada seguindo a metodologia de ISSA et al (2008). Nesta metodologia emprega-se o método espectrofotométrico com absorção na região visível, onde são utilizados reagentes seletivos que formam de produtos cromogênicos. Conforme já mencionado, esta é uma técnica relativamente barata e de grande confiabilidade para determinação de paracetamol (ANICETO; FETIBELO-FILHO, 2002; SEQUINEL, 2008). O método empregado baseia-se na redução direta do ferro (III) com paracetamol (figura 14). Em seguida a reação do ferro (II) com ferricianeto de potássio produz uma coloração azul da Prússia, cuja intensidade é proporcional à concentração de paracetamol. O paracetamol foi quantitativamente oxidado à temperatura ambiente (25° C), sem qualquer efeito significativo do pH. Na provável reação, mostrada na figura 14, o N-acetil-p-benzoquinona imina é produzida pela oxidação do paracetamol.

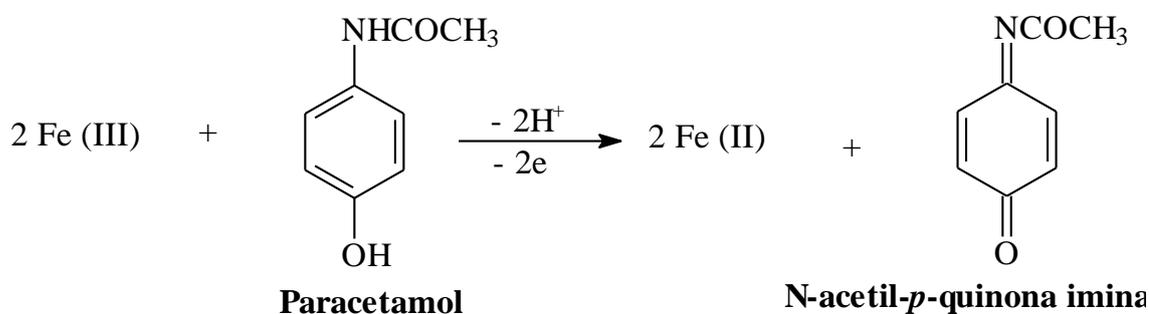


Figura 16 – Reação do paracetamol com ferro (III) pelo método espectrofotométrico (In: ISSA et al., 2008, p. 6).

Para determinar a concentração de paracetamol nos medicamentos foi feita a curva de calibração com concentrações conhecidas do fármaco. Esta curva foi construída baseada na análise de regressão linear de absorvância versus concentração. Os valores das concentrações e as absorvâncias da curva de calibração estão apresentados na tabela 2.

Concentração (µg/mL)	Absorbância (700 nm)
0	0,000
1	0,076
2	0,150
4	0,272
6	0,424
8	0,558
10	0,718

Tabela 2 – Concentrações e absorbâncias da curva de calibração.

A curva de calibração está representada na figura 15. As respostas lineares foram exibidas no intervalo de 1,0 a 10,0µg/mL para paracetamol. A absorvidade molar é de 13500L/mol.

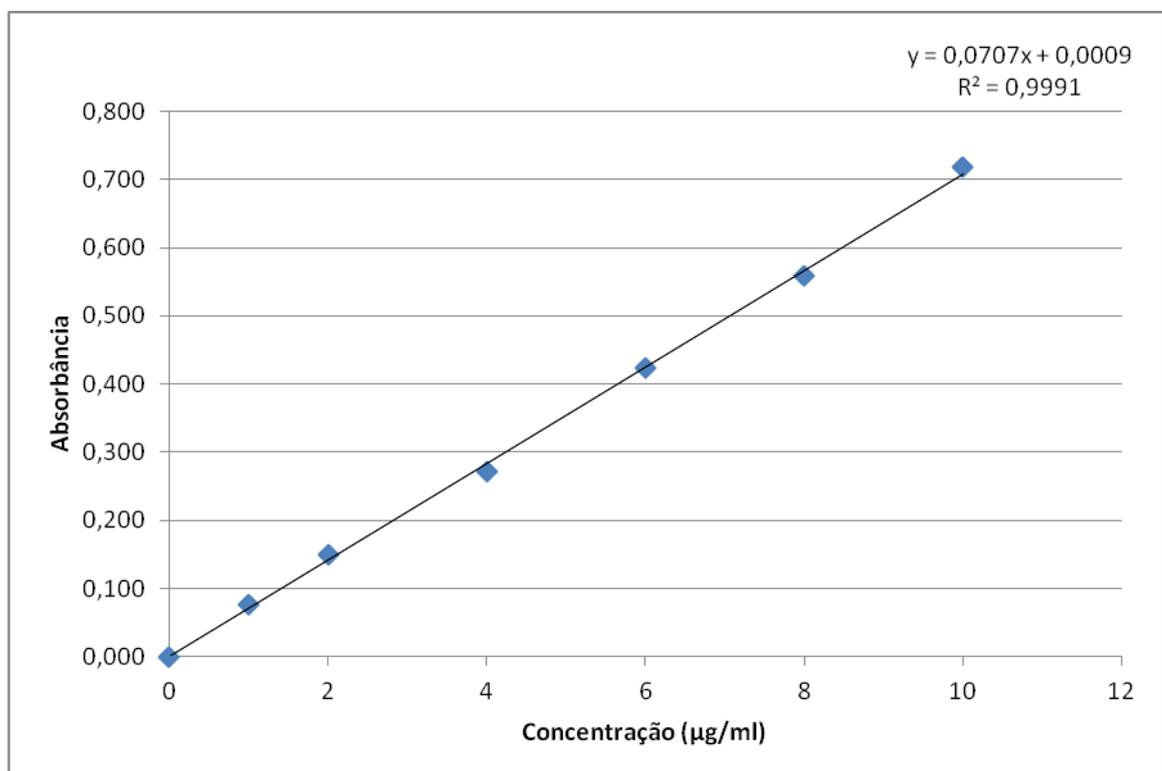


Figura 17 – Curva de calibração da determinação de paracetamol em fármacos.

O R^2 é 0,9991, a faixa de trabalho é de 1-10 μ g/mL e o limite de detecção é de 0,0707 μ g/mL, todos esses parâmetros estão adequados ao propósito do trabalho.

Os valores das absorvâncias, diluições e concentrações de paracetamol nas soluções das amostras de medicamentos comerciais em estudo estão apresentados na tabela 3.

Amostra	Abs. 700 nm	Concentração de paracetamol (μ g/mL)	Diluição	Concentração final de paracetamol (μ g/mL)
A	0,448	6,3239	1:2	12,6478
B	0,514	7,2574	1:2	14,5148
C	0,566	7,9929	1:2	15,9858

Tabela 3 – Valores de absorvância, diluição e concentração de paracetamol nas soluções das amostras comerciais

A partir da concentração final de paracetamol fizeram-se os seguintes cálculos para encontrar a concentração por comprimido:

12,6478 μ g de paracetamol \rightarrow 1 mL de solução

X_A de paracetamol \rightarrow 250 ml de solução (volume do balão).

$X_A = 3161,95\mu$ g de paracetamol

3,16195mg de paracetamol \rightarrow 0,0051g de comprimido

Y_A de paracetamol \rightarrow 0,6274g de comprimido (massa média de uma unidade)

$Y_A = 389$ mg de paracetamol / comprimido

Os valores das concentrações de paracetamol por comprimido das amostras de medicamentos comerciais em estudo está apresentado na tabela 4.

Amostras Comerciais	Conteúdo Encontrado (mg/comprimido)
A	389
B	379
C	445

Tabela 4 – Resultados obtidos nas análises dos fármacos.

Dos resultados obtidos nenhuma das amostras comerciais está dentro do esperado, sendo a amostra C a que mais se aproxima do valor esperado. No trabalho de ISSA et al (2008) foram obtidos resultados mais próximos das 500mg por comprimido, conforme o esperado.

Segundo ISSA et al (2008), há interferências insignificantes dos excipientes como dextrose, glicose, sacarina de sódio, amido, talco e estearato de magnésio. A maioria das drogas como: ácido ascórbico, cafeína, salbutamol, diclofenaco de sódio, amoxicilina e ciprofloxacina e seus metabólitos reduzem o ferro (III) e o paracetamol deve, portanto, ser extraído e separado antes de aplicar este método de determinação, caso o mesmo esteja em associação com estes tipos de drogas. Neste trabalho evitou-se a interferência dessas drogas, uma vez que foram utilizados paracetamol sem associações.

8. CONCLUSÃO

Os teores de paracetamol encontrados nas amostras comerciais não condizem com os teores descritos nas embalagens.

O método proposto é simples, rápido e exibe alta sensibilidade. O método é adequado para a análise de paracetamol em formulações de produtos farmacêuticos sem qualquer interferência dos excipientes normalmente encontrados em preparações comerciais. Contudo, requer extração e separação caso esteja em associação com outro fármaco que também possa reduzir o ferro (III) a ferro (II).

REFERÊNCIAS

ALVES FILHO, Francisco; TARANTINO, Monica. As Armadilhas dos Analgésicos. **Isto É**, nº 2194, 2011, p. 102-108.

ANICETO, Clezio; FETIBELLO-FILHO, Orlando. Determinação Espectrofotométrica por Injeção em Fluxo de Paracetamol (Acetoaminofeno) em Formulações Farmacêuticas. **Química Nova**, v. 25, n. 3, 2002, p. 387-391.

BAPTISTELLA, Lúcia H. B.; GIACOMINI, R. A.; IMAMURA, P. M. Síntese dos analgésicos Paracetamol e Fenacetina e do Adoçante Dulcina: Um Projeto de Química Orgânica Experimental. **Química Nova**, v. 26, nº 2, 2003, p. 284-286.

BARBOSA, Luiz Cláudio de Almeida. **Introdução à Química Orgânica**, São Paulo: Prentice Hall, 2004.

BERGMAN, K.; MÜLLER, L.; TEIGEN, S. W. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re) view. **Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 349, 1996, p. 263-288.

BRICKS, Lucia Ferro. Analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais: Toxicidade – Parte I. **Pediatria**, v. 20, nº 2, 1998, p. 127-136.

BURGESS, Shelly. **FDA limits acetaminophen in prescription combination products; requires liver toxicity warnings**. FDA – Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm> < Acesso em 21 set. 2011.

CARDOSO, Sheila Pressentin; COLINVAUX, Dominique. Explorando a motivação para estudar química. **Química Nova na Escola**, nº. 2, dezembro, 2002, p.40.

CARVALHO, E. R. M. Dengue: equívocos no tratamento podem matar. **Jornal de Araraquara**, Araraquara, 19 abr. 2008. p. 1.

CAVALCANTI, Jaciene Alves; FREITAS, Juliano Carlo Rufino de; MELO, Adriana Cristina Nascimento de; FREITAS FILHO, João R. Agrotóxicos: Uma Temática para o Ensino de Química. **Química Nova na Escola**, v. 32, nº 1, fevereiro, 2010, p. 31-36.

CLISSOLD, S. P. Paracetamol and phenacetin. **Drugs**, v. 32, n. 4, 1986, p. 45-59.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists**, 2ed. New York: John Wiley, 1986. Disponível em: < http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=qw4P5AABgmEC&oi=fnd&pg=PA3&dq=CONNORS,+K.+A.%3B+AMIDON,+G.+L.%3B+STELLA,+V.+J.+Chemical+stability+of+pharmaceuticals:+a+handbook+for+pharmacists,+2ed.+New+York:+John+Wiley,+1986.&ots=7BENqDfojv&sig=jRdtvFe_KYbnprAurY2Lk1ezdBo#v=onepage&q&f=false >. Acesso em 20 mar. 2012.

CORREA, M. A. **Paracetamol em solução: tecnologia de obtenção e estabilidade térmica**. 1991. 94p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.

DIAS FILHO, Claudemir Rodrigues; ANTEDOMENICO, Edilson. A Perícia Criminal e a Interdisciplinaridade no Ensino de Ciências Naturais. **Química Nova na Escola**, v. 32, nº 2, maio, 2010, p. 67-72.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO. **Paracetamol, a dose faz a diferença**. Universidade do Porto. Disponível em:

<<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Paracetamol/pagina%20ana/texto%203.jpg>> . Acesso em: 17 nov. 2011.

FELTRE, Ricardo. **Química Geral**. 6ª ed. São Paulo: Editora Moderna, 2004.

FRANETA, J. T.; AGBABA, D.; ERICS, S.; PAVKOV, S.; ALEKSIC, M.; VLADIMIROV, S. HPLC assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets. **II Farmaco**, v. 57, nº. 9, 2002, p. 709-713.

GASCO-LOPEZ, A. I.; IZQUIERDO-HORNILLOS, R.; JIMINEZ, A. Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the determination of cold relief ingredients in chewing gum. **Journal of Chromatography A**, v. 775, 1997, p. 179-185.

GENNARO, Afonso R. **Remington's the science and practice of pharmacy**. 20. ed. Easton Mack, 2000. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?id=NFGSSSbaWjwC&printsec=frontcover&dq=Remington's+the+science+and+practice+of+pharmacy&hl=pt-BR&sa=X&ei=JpRoT8i4OsOdgQf47KTDCQ&ved=0CDAQ6AEwAA#v=onepage&q=Remington's%20the%20science%20and%20practice%20of%20pharmacy&f=false>>. Acesso em: 20 mar. 2012.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**, 10ª. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

ISSA, M. M.; NEJEM, R. M.; EL-ABADLA, N. S.; AL-KHOLY, M.; SALEH, Akila A. **Novel Atomic Absorption Spectrometric and Rapid Spectrophotometric Methods for the Quantitation of Paracetamol in Saliva: Application to**

Pharmacokinetic Studies. 2008. 10 p. Analytical Methods for a Pharmacokinetic Study of Paracetamol. Department of Analytical Chemistry – Alqsa University, Gaza, Palestine, 2008.

JENSEN, L. S.; VALENTINE, J.; MILNE, R. W.; EVANS, A. M. The quantification of paracetamol, paracetamol glucuronide and paracetamol sulphate en plasma and urine using a single high performance liquid chromatography assay. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, 2004, nº. 3, p. 585-593.

KARTAL, M. LC method for the analysis of paracetamol, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical preparations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 26, 2001, p. 857-864.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**, 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

KUNKEL, A.; GÜNTER, S.; WÄTZIG, H. Quantitation of acetaminophen and salicylic acid in plasma using capillary electrophoresis without sample pretreatment Improvement of precision. **Journal of Chromatography A**, v. 768, 1997, p. 125-133.

LIU, X.; LIU, L.; CHEN, H.; CHEN, X. Separation and determination of four active components in medicinal preparations by flow injection-capillary electrophoresis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, 2007, p. 1700-1705.

LOPES, Reinaldo José. Analgésico causa 'overdose a conta-gotas'. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 30 de Novembro. 2011. Saúde, Caderno 6, p.1.

LOURENÇÃO, Bruna Cláudia. **Determinação voltamétrica simultânea de paracetamol e cafeína e de ácido ascórbico e cafeína em formulações farmacêuticas empregando um eletrodo de diamante dopado com boro.** 2009. 139p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

MARTINELLO, Thiago. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura.** 2005. 134p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MEDICAMENTOS EM FOCO. **Substâncias com atividade analgésica.** Medicamentos em Foco. Disponível em: <http://2.bp.blogspot.com/_h1bPytUA6M8/TOQy2ESbRKI/AAAAAAAAAE8/3QfZjsESC5l/s400/anal1.jpg>. Acesso em: 23 mar. 2012.

MELO, J. M. S. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas.** 32. ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 2. Risco de intoxicação com analgésicos e antitérmicos 2002.** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br> >. Acesso em 10 nov. 2011.

MOFFAT, A. C.; JACKSON, J. V.; MOSS, M. S.; WIDDOP, B.; GREENFIELD, E. S. **Clark's Isolation and Identification of drug in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material.** 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. Disponível em: < http://books.google.com.br/books/about/Clarke_s_Isolation_and_identification_of.htm?l?id=g21qAAAAMAAJ&redir_esc=y >. Acesso em: 20 mar. 2012.

MURTAZA, Ghulam; KHAN, Shujaat Ali; SHABBIR, Arham; MAHMOOD, Arshad; ASAD, Muhammad Hassham Hassan Bin; FARZANA, Kalsoom; MALIK, Nadia

Shamshad; HUSSAIN, Izhar. Development of a UV-spectrophotometric method for the simultaneous determination of aspirin and paracetamol in tablets. **Scientific Research and Essays**. V. 6, nº 2, 2011, p. 417-421.

OLIVEIRA, Geiser G.; JANEGITZ, Bruno C.; BATISTÃO, Marina B.; SALAMI, Fernanda H.; FATIBELLO-FILHO, Orlando. Determinação de Paracetamol pela Inibição da Reação Quimiluminescente do Luminol-Hipoclorito de Sódio em um Sistema de Análise em Fluxo Empregando o Conceito de Multicomutação. **Química Nova**, v. 32, nº 7, 2009, p. 1755-1759.

PAROJCIC, J.; KARLJIKOVIC-RAJIC, K.; DURIC, Z.; JONANOVIC, M.; IBRIC, S. Development of the second-order derivative UV spectrophotometric method for direct determination of paracetamol in urine intended for biopharmaceutical characterization of drugs products. **Biopharmaceuticals and Drugs Disposition**, v. 24, n. 7, 2003, p. 309-314.

PERUZZO, Francisco Miragaia; CANTO, Eduardo Leite do. **Química na Abordagem do Cotidiano**, v.3, 4ª ed., São Paulo: Moderna, 2006.

REIS, Martha. **Química Integral**, v. único. São Paulo: Editora FTD S.A., 1993.

SALVADOR, Edgard; USBERCO, João. **Química Geral**. 9ª ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2000.

SCHNETZLER, Roseli P. A pesquisa no ensino de química e a importância da química nova na escola. **Química Nova na Escola**, n. 20, nov., 2004, p. 49-54.

SEQUINEL, Rodrigo. **Desenvolvimento de novos procedimentos analíticos para a determinação de paracetamol em amostras de medicamentos**. 2009. 76p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química– Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

SHEEN, L. C.; DILLON, J. F.; BATEMAN, D. N.; SIMPSON, K. J.; MACDONALD, T. M.. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. **Oxford Journals – QJM**, Oxford, vol. 95, 2002. QJM, An International Journal of Medicine, p. 609-619.

SHOCKCOR, J. P.; UNGER, S. E.; WILSON, I. D.; FOXALL, P. J. D.; NICHOLSON, J. K.; LINDON, J. C. Combined HPLC, NMR spectroscopy, and Ion-Trap Mass-Spectrometry with application to the detection and characterization of xenobiotic and endogenous metabolites in human urine. **Analytical Chemistry**, v. 68, 1996, p. 4431-4435.

SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de análise instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002. p. 301.

SUAREZ, W. T.; VIEIRA, H. J.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação de paracetamol em produtos farmacêuticos empregando um sistema de análise por injeção em fluxo com geração de ácido nitroso, **Eclética Química**, v. 30, nº 1, 2005, p. 21-28.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. **Questões Comentadas**. Revista Eletrônica do Vestibular. Disponível em: <
http://www.revista.vestibular.uerj.br/questao/questao-objetiva.php?seq_questao=53>. Acesso em: 15 out. 2011.

VICHARE, Vijaya; MUJGOND, Preeti; TAMBE, Vrushali; DHOLE, S. N. Simultaneous Spectrophotometric determination of Paracetamol and Caffeine in Tablet Formulation. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, nº 4, 2010, p. 2512-2516.

VIEIRA, Heberth Juliano. **Desenvolvimento de procedimentos de análise por injeção em fluxo para a determinação de furosemida, paracetamol e acetilcisteína em formulações farmacêuticas.** 2006, 129p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

ZHANG, L.; HU, Q.; CHEN, G.; FANG, Y. Simultaneous determination of active ingredients in composite pseudoephedrine hydrochloride tablets by capillary electrophoresis. **Analytica Chimica Acta**, v. 424, 2000, p. 257-262.