



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Fundação Instituída nos termos da Lei nº 5.152, de 21/10/1966–São Luís -Maranhão
CAMPUS SÃO BERNARDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Centro das Licenciaturas Interdisciplinares
Curso de Licenciatura Plena em Ciências Naturais
Modalidade Química

Carlos Roberto de França Aguiar

**Validação do Teor de Ácido Acetilsalicílico em Comprimidos
Comercializados em Farmácias de Santa Quitéria do Maranhão**

São Bernardo-Ma 2021

Carlos Roberto de França Aguiar

**Validação do Teor de Ácido Acetilsalicílico em Comprimidos
Comercializados em Farmácias de Santa Quitéria do Maranhão**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais com habilitação em Química da Universidade Federal do Maranhão Campus São Bernardo, para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Naturais com habilitação em Química.

Orientador: Prof.Dr. André da Silva Freires

Ficha Catalográfica

Aguiar, Carlos Roberto de França Aguiar.

Determinação do teor de ácido acetilsalicílico em comprimidos de ácido acetilsalicílico comercializados em farmácias de Santa Quitéria do Maranhão / Carlos Roberto de França Aguiar Aguiar. - 2021.

36 p.

Orientador(a) : Prof.Dr. André da Silva Freires Freires.
Curso de Ciências Naturais - Química, Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2021.

1. Ácido Acetilsalicílico. 2. Determinação do Teor.
3. Teor de AAS. I. Freires, Prof.Dr. André da Silva Freires. II. Título.

Carlos Roberto de França Aguiar

**Validação do Teor de Ácido Acetilsalicílico em Comprimidos
Comercializados em Farmácias de Santa Quitéria do Maranhão**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais com habilitação em Química da Universidade Federal do Maranhão Campus São Bernardo, para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Naturais com habilitação em Química.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.Dr. André da Silva Freires
Universidade Federal do Maranhão

Prof.Dr. Thiago Targino Gurgel
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Eva Michelly Carvalho Nobre Freires
Instituto Federal de educação Ciências e Tecnologia do Maranhão

Não se amoldem ao padrão deste mundo, mas transformem-se pela renovação da sua mente, para que sejam capazes de experimentar e comprovar a boa, agradável e perfeita vontade de Deus. Romanos 12: 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus que tornou possível esse tão esperado sonho, me guiou e ajudou a chegar onde estou me abençoou e me deu determinação e garra para continuar em frente mesmo com as dificuldades encontradas no caminho da minha vida.

Aos meus pais, Bernardo Aguiar já falecido, mas que me educou e me ensinou princípios fundamentais para chegar onde estou e conquistar o que já conquistei, a minha mãe que me amou e me ajudou a trilhar esse caminho difícil, me dando apoio e orgulho.

Aos meus filhos e esposa que tanto me apoiaram nessa fase tão difícil da graduação, nunca deixaram de acreditar em mim e me apoiar, por tornarem minha vida abençoada e sempre estarem comigo sem temer o futuro e as dificuldades e que me deram coragem a ser forte e seguir em frente a cada dia, cada sorriso que representa uma conquista para mim e me mantêm firme para conquistar ainda mais.

Aos meus avós que acreditaram sempre que meu caminho iriam me levar mais longe do que já imaginaram, por enxergarem em mim alguém capaz e forte para sempre conquistar seus objetivos.

Aos meus amigos de sala de aula por sempre estarem presentes em cada fase dentro e fora da universidade, me apoiando e acreditando que podemos sempre conquistar mais do que já anseiamos. Pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Aos meus irmãos que estiveram comigo deste o primeiro dia da minha vida, que me alegraram e festejaram comigo durante todo o meu desenvolvimento como pessoa e cidadão, que sempre cuidaram de mim e me fizeram acreditar que o que se concretiza hoje era possível.

Ao professor e orientador Dr. André por me orientar e desempenhar a sua função com carinho, dedicação e cuidado, pelas correções e ensinamentos no processo de estudo e pesquisas, pois me permitiu desenvolver um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

A todos os professores que ministraram aula por sempre acreditarem que eu iria conseguir, pelos conselhos, paciência com a qual construíram meu aprendizado,

pois cada um contribuiu de forma significativa para a construção de minha carreira e desta pesquisa.

Agradeço a Universidade Federal do Maranhão pela oportunidade de finalizar esta graduação e por fornecer os materiais e dados necessários que possibilitou a realização deste trabalho que é essencial para o processo de formação profissional.

Agradeço a cada pessoa que acreditou em mim de dentro e fora da minha família, pois o carinho e a coragem me mantiveram de pé diante das dificuldades e é com muito carinho e dedicação que agradeço imensamente a todos.

RESUMO

Um dos medicamentos mais consumidos no país é o ácido acetilsalicílico, mais conhecido como AAS, ele tem uma forte capacidade de prevenir a formação de coágulos e podem evitar uma gama de doenças como infartos e outras. O principal objetivo da presente pesquisa é analisar a qualidade dos comprimidos de AAS comercializados em farmácias da cidade de Santa Quitéria do Maranhão. De acordo com a Farmacopéia Brasileira medicamentos envolvendo o ácido acetilsalicílico devem conter de 90% a 110% do princípio ativo declarado em suas informações e bula. As determinações foram realizadas utilizando o método titulométrico, sendo as análises feitas em triplicatas para cada uma das quatro marcas diferentes escolhidas. Os resultados obtidos mostram que os comprimidos têm em média uma faixa teor entre 56,16% e 79,59% de AAS, dessa forma conclui-se que os comprimidos analisados encontram-se fora da faixa indicados pela farmacopéia brasileira.

Palavras-chave: Ácido Acetilsalicílico. Medicamentos. Neutralização. Padrão de qualidade. Titulometria.

ABSTRACT

One of the most consumed drugs in the country is acetylsalicylic acid, better known as AAS, it has a strong ability to prevent clot formation and can prevent a range of diseases such as heart attacks. The main objective of this research is to analyze the quality of AAS tablets sold in pharmacies in the city of Santa Quitéria do Maranhão. According to the Brazilian Pharmacopoeia, medicines involving acetylsalicylic acid must contain from 90% to 110% of the active ingredient declared in its information and leaflet. The determinations were carried out using the titrimetric method, and the analyzes were carried out in triplicate for each of the four different brands chosen. The results obtained show that the tablets have an average content range between 56.16% and 79.59% of AAS, thus it is concluded that the analyzed tablets are outside the range indicated by the Brazilian pharmacopoeia

Key-words: Acetylsalicylic Acid. Health.Medicines.Qualit standard.Titrimetry

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Ácido acetilsalicílico	18
2.2. TITULAÇÕES	20
2.2.1 Volumetria.....	20
2.3 Princípios	21
2.4 Tipos de titulação	21
2.4.1. Titulação ácido-base	21
2.4.2 Oxidação-redução (redox)	22
2.4.3 Titulação por Precipitação.....	23
2.5 indicadores ácido-base	23
2.6 APLICAÇÃO	24
3. MATERIAIS E METÓDOS.....	25
3.1 Determinação do teor de ácido acetilsalicílico	27
3.2 Preparação da solução	27
3.2.1 Preparação e padronização da solução de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol L ⁻¹	28
3.2.2 Calculo da Concentração de NaOH.....	28
3.2.3 Calculo para determinação da massa de ácido acetilsalicílico	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	38

LISTA DE FIGURAS

Figura1. Estrutura da Molécula de Ácido Acetilsalicílico	16
Figura2. Catalise para obtenção do ácido acetilsalicílico	17
Figura3. Representação da técnica de titulação.....	22
Figura4. Materiais utilizados nas análises.....	23

Lista de Gráficos

Gráfico1. Quantidade das massas nas amostras de AAS em cada análises.....	28
Gráfico2. Teor do principio ativo em amostras de ácido acetilsalicílico.....	31
Gráfico3. Coeficiente de variância nas amostras de ácido acetilsalicílico.....	33

Lista de Tabelas

Tabela1. Lista de medicamento analisados	24
Tabela2. Cálculo da quantidade de matéria de NaOH	27
Tabela3. Características das amostras de ácido acetilsalicílico	30

Lista de Equações

Equação1. Cálculo da concentração de NaOH	26
Equação2. Cálculo da massa de ácido acetilsalicílico	27
Equação3. Reação de neutralização	28
Equação4. Cálculo da quantidade de matéria de NaOH.....	28
Equação5. Cálculo do desvio padrão	31

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos executam um papel fundamental para a recuperação e proteção da saúde, além de curar e tratar determinada enfermidade ajuda na manutenção do corpo. Quase um terço do mundo por conta de diferenças sociais não possui acesso a medicamentos, seja pelo preço ou até mesmo pelo local onde habitam, sabe-se que essa proporção de pessoas sem acesso a saúde aumenta para 50% em países que ainda estão em desenvolvimento. No Brasil, gastos com a saúde refletem significativamente nas despesas familiares, sendo os gastos com medicamentos 4,2% desses gastos (IBGE, 2012).

Uma alternativa a essa problemática foi a introdução de medicamentos genéricos, definido como aqueles que são produzidos livremente após o prazo de proteção da patente do produto de referência, devendo ser semelhante ao de referência em bioequivalência, a fim de obter o mesmo efeito terapêutico, sendo medicamentos de qualidade a preços acessíveis para a grande parte da população, alguns medicamentos genéricos podem ser gratuitos. Segundo Tavares e tal.,2016:

“O acesso a medicamentos é um dever do Estado brasileiro, que incorporou, dentre seus princípios e diretrizes constitucionais, a garantia da assistência terapêutica integral, incluindo assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Este acesso se dá mediante a disponibilidade dos medicamentos na rede de atenção à saúde, sua acessibilidade geográfica e aceitabilidade, promovendo o uso racional do produto” (pag. 02)

A introdução desses medicamentos é geralmente acompanhada de vários problemas, sendo o mais crítico a distribuição de medicamentos fraudulentos ou produtos com baixas concentrações ou soluções pobres do ingrediente farmacologicamente ativo que afetam seu efeito terapêutico. Entre os grupos farmacológicos mais afetados pelos crimes contra as drogas estão os analgésicos antiinflamatórios não esteroidais, um grupo quimicamente heterogêneo e amplamente utilizado (PRISTA et al.1995).

Na perspectiva de garantir a qualidade e os níveis de concentrações adequados dos princípios ativos nos medicamentos, vários métodos analíticos têm sido usados para a quantificação de ácido acetilsalicílico (AAS) em formulações

farmacêu

ticas podendo citar espectrofotometria (GOES, et al., 2019), análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica pulsada (MIRANDA, et al., 2012), condutometria e potenciometria (SOUSA, et al. 2018), cromatografia líquida de alta performance-HPLC (FRANETA, et al., 2002), entre outros.

No presente trabalho optou-se pela técnica de titulometria para quantificação dos níveis de AAS em fármacos por ser um método simples, baixo custo e de fácil execução.

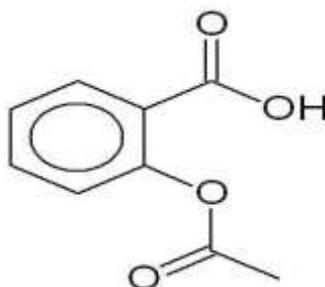
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico descoberto em 1897 pelo químico Felix Hoffmann, é um fármaco antiinflamatório não esteróide utilizado contra cefaléia, inflamações e febre, sendo também usado para a profilaxia de infarto do miocárdio e diabetes. Entretanto, o uso constante de AAS pode gerar problemas de saúde, principalmente na indução de lesões gástricas.

O AAS é um pó branco cristalino e inodoro, Possui uma massa molecular de 180,158 g/mol; densidade relativa de 1,4 g mL⁻¹; pontos de fusão e ebulição de 135°C e 140°C, respectivamente; solubilidade em água de 0,3g 100g⁻¹ (à 25 °C), solúvel em álcool e éter. Trata-se de um composto orgânico de funções mistas, possuindo um grupo funcional ácido carboxílico e um grupo éster (FOGAÇA, 2016), conforme podemos observar na figura abaixo:

Figura1. Estrutura molécula de ácido acetilsalicílico

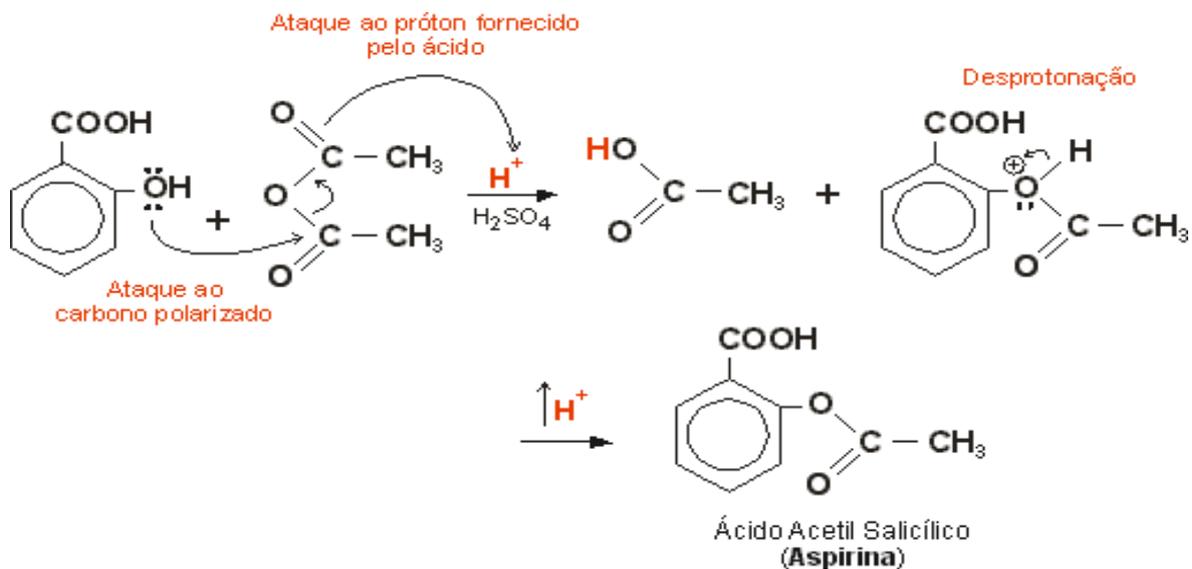


Fontes: Google imagens

O ácido salicílico extraído do salgueiro é a primeira substância a obter aspirina por meio de uma reação de acetilação para reduzir sua acidez, de acordo com essa reação, a acidez é comum em grupos hidroxila fenólicos com pKa muito alto. (CLAYDN, 2000).

A reação é realizada por catálise ácida (figura 2), na qual a formação de um carbono com carga formal positiva está ligada ao grupo hidroxila. A próxima etapa é a reação da densidade negativa do oxigênio com o carbono eletrofílico anidrido. O oxigênio agora tem três ligações para desprotonar e restabelecer duas ligações, além de restabelecer a acidez do meio e tem um mecanismo de substituição eletrofílica.

Figura2. Catalise para obtenção do Ácido acetilsalicílico



Fontes: Google Imagens

O AAS atua inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX 1 e 2), promovendo a diminuição da produção de prostaglandinas, que são importantes mediadores endógenos de diversos processos fisiológicos. Pode ser utilizado como prevenção de possíveis enfermidades que poderão surgir com o decorrer do tempo, o AAS apresenta um preço determinado baixo e acessível, podendo ser consumido por boa parte da população brasileira.

O ácido acetilsalicílico tem uma forte capacidade de impedir que as plaquetas se aglutinem e pode prevenir a formação de coágulos sanguíneos. Ele inibe a acumulação de plaquetas e pode prevenir a formação de coágulos sanguíneos (trombose) nos vasos sanguíneos, prevenindo assim certas doenças cardiovasculares, tais como: angina instável (dor no peito causada por má circulação sanguínea coronariana); existem fatores de risco em pacientes com miocárdio agudo infarto; novos infartos aparecem em pacientes que já têm infartos (Mennickent et al, 2002).

Durante cirurgias o ácido acetilsalicílico pode prevenir distúrbios circulatórios cerebrais transitórios, como isquemia cerebral transitória e infarto cerebral, ou seja, acidente vascular cerebral após os primeiros sintomas dos músculos faciais ou do braço. Causas de paralisia ou perda temporária de visão.

O ácido acetilsalicílico oral é absorvido no estômago e nos intestinos, e sua distribuição é rápida e se espalha por todas as partes do corpo. Quando presente em dose terapêutica tem meia-vida de 4 horas, é metabolizado no fígado e eliminado pelos rins em 2 a 3 horas. (KOHLENER et al. 2009).

2.2. TITULAÇÕES

2.2.1 Volumetria

A Química Analítica é uma área da ciência que desenvolve e aplica métodos, instrumentos e estratégias para conseguir informações da matéria. Para esta finalidade dois aspectos estão envolvidos: a identificação de espécies presentes e a determinação das quantidades relativas de cada uma dessas espécies. A análise qualitativa envolve os ensaios que possibilitam ao químico identificar elementos presentes e, eventualmente, seu estado de combinação em uma amostra. Já a análise quantitativa as técnicas e métodos para determinação das quantidades na amostra.

Dentre os métodos quantitativos pode se destacar a titulação, também conhecida como análise volumétrica, um método laboratorial comum de análise química usado para determinar a concentração desconhecida de um analito conhecido (Medwick e Kirschner, 2010).

Neste tipo de análise um reagente, chamado titulante, é preparado com uma solução padrão, com concentração e volume conhecidos este reage com um volume

de uma solução do analito para determinar a concentração. A partir do volume do titulante reagido é determinada a concentração da espécie.

2.3 Princípios

Gilbert Newton Lewis (23 ou 25 de outubro de 1875 – 23 de março de 1946) foi o primeiro cientista a apresentar os princípios fundamentais da titulação: a introdução do uso de indicadores visuais, instrumentos de medidas mais precisos onde resultados mais viáveis são alcançados e determinação da concentração da espécie de interesse de uma amostra através da reação com um padrão. Porém, apesar de seus esforços, as exposições de Lewis não foram bem interpretadas por seus contemporâneos e seu nome não foi lembrado como um marco para o desenvolvimento da análise volumétrica. Mesmo que não tenha recebido o merecido reconhecimento, o trabalho de Lewis foi essencial para diversos trabalhos posteriores, como por exemplo, em 1801 por Lampadius e por Ure, em 1818, além daqueles que permitiram a François Descroizilles ser considerado o inventor da volumetria por muitos historiadores da Química (TERRAEROSI, 2005)

O ponto em que a reação termina é chamado de ponto de equivalência ou O fim teórico. O final da titulação deve ser determinado pelos seguintes métodos: um sistema que o olho humano ou algum equipamento de medição pode perceber. Na titulação visual, são utilizados reagentes auxiliares (indicadores), que devem causar a mudança visual da solução de titulação devido a reações paralelas isso está relacionado ao titulante, o ponto em que isso acontece é chamado de ponto final da titulação. Em uma titulação ideal, o ponto final coincide com o ponto equivalente. Na prática, no entanto, a ligeira diferença entre esses dois pontos representa um erro de Titulação, indicadores e condições experimentais devem ser selecionados de alguma forma, a diferença entre o ponto final e o ponto equivalente é tão pequena quanto possível (CE-PARÁ, 2018).

2.4 Tipos de titulação

2.4.1. Titulação ácido-base

Se a solução ácida for titulada com uma solução alcalina (ou seja, no método da acidez), o grupo hidroxila da solução alcalina se combinará com o hidrogênio ionizável ácido, aumentando assim o pH da solução; em um determinado pH, ele atinge o ponto de equivalência e termina a reação. O mesmo motivo se aplica às soluções alcalinas tituladas com ácido (isto é, método da alcalinidade): o valor do pH no ponto equivalente depende da natureza e da concentração do reagente.

É o tipo de análise em que a reação fundamental é por meio de neutralização, seu uso é fundamental para determinar a concentração de soluções ácidas e básicas utilizando um ácido padrão. Um indicador de pH deve ser escolhido com cuidado, pois ele irá detectar o ponto final da titulação, a mudança de cor acontece próximo do ponto de equivalência para que se possa determinar com maior precisão quando seu ponto é atingido, um ácido forte reagirá com uma base forte para formar uma solução neutra com pH igual a 7, um ácido forte reagirá com uma base fraca para formar uma solução ácida pH menor que 7 e um ácido fraco reagirá com uma base forte para formar uma solução básica com pH maior que 7. O ponto da mudança de cor chama-se ponto final.

Essas reações entre ácidos e bases conseguem ser acompanhadas quando se estudam as variações em sua concentração de íons hidrônio durante a sua titulação. Essa variação do pH nas vizinhanças do P.E. É de grande importância, porque permite na escolha do indicador que leva a um menor erro da titulação (JULIANO, 2019).

2.4.2 Oxidação-redução (redox)

São baseadas no processo de transferência de elétrons (ou seja, baseados em reações redox.) agentes oxidantes ou redutores têm diferentes atividades químicas. Oxidantes fortes têm uma tendência clara de absorver elétrons e podem remover uma grande quantidade de agentes redutores. O mesmo ocorre na perda de elétrons relacionados a agentes redutores, no caso de a intensidade da oxidação ou redução do sistema é terminada pelo seu potencial de oxidação.

Baseia-se na reação redox entre um titulante e um analito, pode envolver ou não um indicador redox ou um potenciômetro, podem ser classificados em métodos de oxidação e redução de acordo com as soluções de agentes redutores e oxidantes, os mais importantes métodos de oxi-redução são baseados em soluções

de Permanganato de potássio, Dicromato de potássio, Iodato de potássio e di-iodo.

2.4.3 Titulação por Precipitação

A titulação de precipitação é um método que se utiliza de substâncias que irão reagir entre si, onde os compostos possuem solubilidades diferentes, é um método quantitativo, pois é medido pelo volume de reagente, é um modelo clássico e bastante útil para determinar inúmeros íons de acordo com a tecnologia utilizada. (VIEIRA et al.,2017)

A titulação pode ser realizada utilizando uma reação com formação de precipitado, desde que possa ser processado a uma velocidade suficiente, possa ser quantificada e o tempo para atingir o ponto de equivalência possa ser determinado. Na verdade, essas condições limitam severamente o número de reações de precipitação disponíveis. Muitas reações de precipitação requerem um tempo relativamente longo para serem consideradas quantitativas.

2.5 indicadores ácido-base

O indicador ácido-base é uma substância natural ou sintética que tem a capacidade de mudar a cor de acordo com o valor de pH do meio de cultura. Isso significa que quando esses indicadores de pH entram em contato com uma solução ácida, eles adquirem uma determinada cor, mas quando são colocados em meio alcalino, eles assumem outra cor. O indicador ácido-base geralmente consiste em um ácido fraco ou uma base fraca balanceada com sua base ou ácido conjugado, respectivamente. Ácidos fracos têm uma cor e suas bases conjugadas têm outra cor, conforme mostrado a seguir. O mesmo acontece com as bases fracas e seus ácidos conjugados, ou seja, cada um tem uma cor.

São substâncias orgânicas de fraca acidez ou alcalinidade e, devido às mudanças na estrutura, têm a propriedade de mudar de cor com o pH. A mudança de cor do indicador não ocorre repentinamente, mas ocorre gradualmente entre valores de pH bem definidos (PINHEIRO, 1983).

A área onde a cor do indicador muda é chamada de área de transição. Quase todos os indicadores ácido-base são duplamente tingidos, ou seja, são ácidos e alcalinos. No entanto, existem indicadores ácido-básicos com uma única cor, como a fenolftaleína e a timolftaleína, que são incolores em condições ácidas e vermelhos

em condições alcalinas. Os indicadores ácido-básicos mais usados nos métodos titrimétricos de neutralização são: alaranjado de metila ou heliantina, vermelho de metila e fenolftaleína. (FRANÇA, 2010)

2.6 APLICAÇÃO

Em meados dos séculos XVIII e XIX, as análises químicas aconteciam quase exclusivamente por meio de processos gravimétricos e/ou volumétricos. No entanto, a partir do ano 1920, a análise por meio quantitativo foi tomando espaço com a introdução de instrumentos mais adequados, mais complexos que os requeridos pela gravimetria e/ou volumetria. Na indústria farmacêutica, a volumetria apresenta papel importante na determinação da dosagem do teor de determinada substância, sendo boa técnica no auxílio no controle de qualidade dos produtos, além de diversas outras aplicações (TERRA & ROSI, 2005).

Na volumetria de neutralização a área onde a cor do indicador muda é chamada de área de transição. Quase todos os indicadores ácido-base são duplamente tingidos, ou seja, são ácidos e alcalinos. No entanto, existem indicadores ácido-básicos com uma única cor, como a fenolftaleína e a timolftaleína, que são incolores em condições ácidas e vermelhos em condições alcalinas.

Figura 3. Representação da técnica de titulação



Fontes: Autor 2021

Ele apresenta aplicação na área de farmácia para determinar o teor de dada substância em um medicamento, na indústria de alimentos determinando o teor de

vitamina C em polpas, sucos, frutas, pode determinar açúcares, proteínas, aminoácidos, lipídeos, etc.

3. MATERIAIS E METÓDOS

O presente estudo teve como base a avaliação quantitativa de ácido acetilsalicílico em comprimidos de AAS de 100mg, medicamentos farmacêuticos produzidos no Brasil, o estudo foi realizado no laboratório de química da Universidade Federal do Maranhão - Campus São Bernardo no ano de 2021.

As análises para desenvolver o presente estudo foram realizadas em triplicatas com amostras de quatro marcas diferentes comprimidos similares adquiridos em farmácias distintas na cidade de Santa Quitéria do Maranhão, realizou-se três análises com comprimidos de Ácido Acetilsalicílico, cada comprimido de acordo com a bula com 100mg.

Os materiais utilizados foram: Buretas, béqueres, pipeta volumétrica, pêra, pisseta, balança de precisão, erlenmeyer, conta gota. Os reagentes foram Água Destilada, Comprimidos de AAS, Álcool Etílico, Fenolftaleína conforme podemos observar na figura abaixo:

Figura 4: materiais utilizados nas análises



As informações sobre os medicamentos de AAS utilizados nesse trabalho estão na tabela abaixo:

Tabela 1: Lista de Medicamentos Analisados

MEDICAMENTOS	NOME	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE
	ASPIRINA PREVENT 100mg	BXJCT11	06/2019	06/2022
	AAS-MED 100mg	002352	---	07/2022
	DORMEC 100mg	1L: 0457915	07/20	07/22
	SALICETIL 100mg	11534	---	02/23

FONTE: Autor 2021

Todo procedimento experimental teve como base, a avaliação quantitativa do teor de princípio ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico, de fórmulas farmacêuticas comerciais disponíveis em farmácias, a partir de doseamento experimental com técnica de análise físico-química descrita em farmacopéias e compêndios oficiais.

3.1 Determinação do teor de ácido acetilsalicílico

A determinação do teor de ácido acetilsalicílico foi feita através da técnica de titulometria. As amostras foram tituladas com a solução padronizada de hidróxido de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, baseada na reação de neutralização.

Todas as análises foram realizadas em triplicatas, nas seguintes datas 01/07, 02/07 e 05/08 de 2021

3.2 Preparação da solução

3.2.1 Preparação e padronização da solução de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol L⁻¹

Primeiramente pesou-se 4,0165g de hidróxido de sódio utilizando um vidro de relógio em uma balança analítica de precisão 0,0001, em seguida transferiu-se para um béquer de 250mL e adicionou-se 100mL de água destilada e agitou-se com um bastão de vidro ate completa dissolução.em seguida transferiu-se para um balão volumétrico de 1000mL e completou-se com água destilada ate o menisco em seguida, pesou-se em triplicata utilizando um vidro de relógio e uma balança analítica de precisão 0,0001g, os valores de 0,2922g;0,2523g;0,2670g de biftalato de potássio.em seguida as massas foram transferidas para três erlenmeyer de 250mL e adicionado 100mL de água destilada em cada um e três gotas de fenolftaleína 0,1%.em seguida cada amostra foi titulada com a solução de hidróxido de sódio a ser padronizada até a mudança de coloração para rosa e anotou-se os volumes gastos.

3.2.2 Calculo da Concentração de NaOH

$$M = \frac{\text{massa de KH(C}_8\text{H}_4\text{O}_4\text{)}}{V \times 0,20422} \quad (1)$$

Onde: 0,20422 é o milimol do biftalato de potássio

O procedimento realizado para a determinação do peso médio e doseamento do AAS nos comprimidos selecionados foi: Pesou-se 3 Comprimidos de AAS anotando os valores das massas pesadas, posteriormente, macerou-se os comprimidos como auxílio de um almofariz e um pistilo, em seguida como auxílio da balança pesou-se coma maior precisão possível 0,1000g, em triplicata, dos comprimidos macerados.

Transferiu-se, quantitativamente, cada amostra para um erlenmeyer de 250mL. Adicionou-se 20mL de etanol e posteriormente 50mL de água destilada. Agitou-se a mistura durante aproximadamente 5 minutos para a completa solubilização dos comprimidos com conseqüente adição de três gotas de

fenolftaleína 0,1%. Em seguida a solução foi titulada com NaOH 0,09935mol/L até o ponto de viragem do indicador, de incolor para rosa, anotando o volume gasto da solução titulante.

3.2.3 Calculo para determinação da massa de ácido acetilsalicílico

$$\text{MASSA DE AAS} = [\text{NaOH}] \times V_{\text{NaOH}}(\text{L}) \times \text{MM}_{\text{AAS}} \quad (2)$$

Onde:

$$\text{MM}_{\text{AAS}} = 180,158\text{g/mol}$$

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na determinação do teor de ácido acetilsalicílico um dos primeiros parâmetros a ser considerado é o número de mols de NaOH utilizados na reação. Este número é encontrado ao se multiplicar a concentração da solução de NaOH pelo volume gasto na titulação que é a média dos valores encontrados nas triplicatas ($n_{\text{NaOH}} = M_{\text{NaOH}} \times V_{\text{gasto}}$). A Tabela 1 mostra os dados referentes a estes parâmetros em cada titulação.

Tabela 2. Quantidade de matéria de NaOH usada na titulação.

COMPRIMIDOS	TITULAÇÃO	VOLUME GASTO DE Na-OH(mL)	CONC. Na-OH(mol/L)	Nº MOLs DE Na OH
A	1º DOSAGEM	5,2	0,09935	5,22 X10 ⁻⁴
	2º DOSAGEM	5,2	0,09935	
	3º DOSAGEM	5,4	0,09935	
B	1º DOSAGEM	4,8	0,09935	4,79X10 ⁻⁴
	2º DOSAGEM	4,8	0,09935	
	3º DOSAGEM	4,9	0,09935	
C	1º DOSAGEM	5,3	0,09935	5,16 X10 ⁻⁴
	2º DOSAGEM	5,0	0,09935	
	3º DOSAGEM	5,3	0,09935	
D	1º DOSAGEM	5,3	0,09935	5,06 X10 ⁻⁴
	2º DOSAGEM	4,8	0,09935	
	3º DOSAGEM	5,2	0,09935	

Fonte: O autor 2021

De acordo com os dados apresentados na tabela o menor valor para o número de mol foi para a amostra B correspondendo a $4,79 \times 10^{-4}$ mols de NaOH, enquanto que o maior valor foi para a amostra A, igual a $5,22 \times 10^{-4}$ mols de NaOH, evidenciando que há uma variação no número de mols de ácido acetilsalicílico nos comprimidos, visto que a reação entre os reagentes ocorre na proporção de 1 para 1.

A reação de neutralização do AAS ocorre de acordo com a equação 3:



De acordo com a equação o número de mols do NaOH (n_{NaOH}) é igual ao número de mols para o AAS (n_{AAS}) para cada amostra estudada.

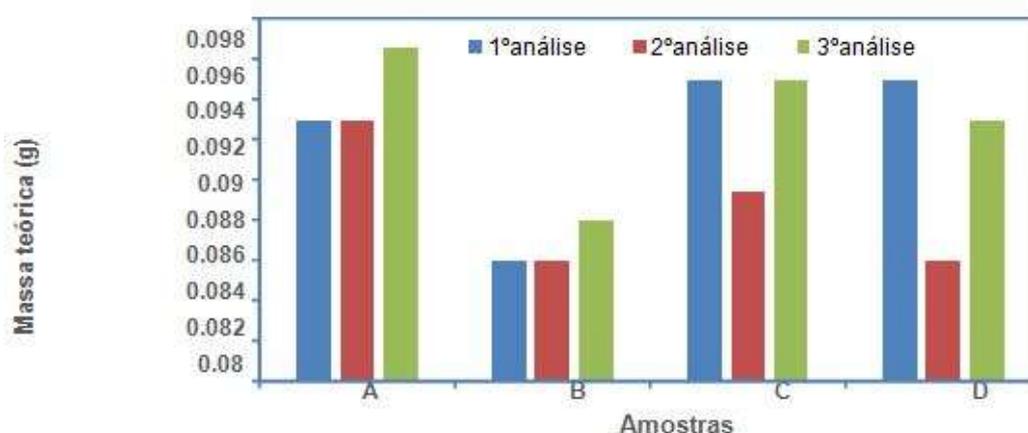
Então, temos que $n_{\text{NaOH}} = n_{\text{AAS}}$, sabendo o valor da massa molecular do composto AAS ($180,56 \text{ g mol}^{-1}$), pode-se encontrar a massa de AAS (m_{AAS}) nas

amostras de comprimidos estudados de acordo com a equação 2:

$$n_{AAS} = m_{AAS} / MM_{AAS} \quad (4)$$

A Gráfico 1 apresenta os valores das massas obtidas nos cálculos utilizando a equação 2, pode ser visto que há variações nas massas dos comprimidos de uma mesma marca e mesmo lote, ocorrendo tal variação nas quatro amostras.

Gráfico1. Quantidade das massas nas amostras de AAS correspondente a cada análise de titulação.



De acordo com a Farmacopéia Brasileira todos os produtos farmacêuticos envolvendo o ácido acetilsalicílico devem conter de 90% a 110% do princípio ativo declarado em suas informações e bula (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O gráfico 1 traz os resultados alcançados nas análises das massas de ácido acetilsalicílico encontrados nas amostras adquiridas em farmácia de Santa Quitéria do Maranhão.

Das quatro marcas estudadas, foram analisadas um total de doze amostras em que todas apresentaram teor de AAS abaixo do exigido pela especificação, conforme pode ser visto no gráfico 1.

Hellen Cristina Flor de Lima, Ana Caroline Gitahy Sanches, Ana Paula Pivotto,

Helder Lopes Vasconcelos Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, C, em 2016, foram utilizados dois meios de estudo em comprimidos de AAS, onde no rótulo da 1ª amostra a quantidade de AAS é de 85mg, com o método espectrofotométrico a quantidade de AAS foi de 88,86mg, com o método titulométrico a quantidade de AAS foi de 89,9mg. No rotulo da 2ª amostra a quantidade de AAS é de 100mg, com o método espectrofotométrico a quantidade de AAS foi de 113,25mg, com o método titulométrico a quantidade de AAS foi de 105,9mg. No rotulo da 3ª amostra a quantidade de AAS é de 200 mg, com o método eletrofotométrico a quantidade de AAS foi de 217,08mg, com o método titulométrico a quantidade de AAS foi de 185,9mg. No rotulo da 4ª amostra a quantidade de AAS é de 325 mg, com o método espectrofotométrico a quantidade de AAS foi de 339,53mg, com o método titulométrico a quantidade de AAS foi de 304,2mg. No rotulo da 5ª amostra a quantidade de AAS é de 500 mg, com o método espectrofotométrico a quantidade de AAS foi de 567,41mg, com o método titulométrico a quantidade de AAS foi de 498,1mg. As amostras se mostraram dentro e além da porcentagem aceita pela farmacologia brasileira.

Victor Antônio Murgo Costa, Willian Pereira Gomes em de 2017 publicaram na Rev. Conexão Eletrônica – Três Lagoas, MS - Volume 14 – Número 1, o artigo Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS).

Eles observaram que o peso médio de um dos medicamentos foi de 0,321g, portanto se enquadrava na classe dos comprimidos com peso de 250 mg ou mais, com limite de $\pm 5\%$ de variação de peso. O restante dos medicamentos testados apresentaram valores entre 0,134g a 0,169 g, e estão na faixa que corresponde aos comprimidos com peso de 80 a 250 mg possuindo limite de variação de $\pm 7,5\%$.

De acordo com os resultados apresentados e com os limites estabelecidos na Farmacopéia Brasileira, às variações dos pesos médios de todos os laboratórios analisados apresentaram valores dentro do permitido pela ANVISA.

O teste de doseamento, que indica a quantidade do principio ativo em um medicamento, realizado nos comprimidos de AAS testados, apresentaram valores que variaram entre 0,0994g a 0,1050g concluindo que todas as amostras analisadas estão dentro da variação estabelecida pela ANVISA que é de no mínimo 90,0% a no máximo 110,0% da quantidade declarada de 100mg de AAS dos laboratórios analisados.

Com os dados obtidos nesse trabalho a partir da massa de ácido acetilsalicílico encontrada em cada comprimido e a massa pesada foi possível calcular o desvio padrão, coeficiente de variância e o teor, de acordo com os resultados apresentados na tabela abaixo:

Tabela 3. Características das amostras de ácido acetilsalicílico comercializadas nas farmácias do município de Santa Quitéria – MA.

COMPRIMIDOS	TITULAÇÃO	MASSA (mg)	CV %	DESVIO PADRÃO	TEOR%	TEOR MÉDIO%
A	1º DOSAGEM	116,8	5,84	2,42	79,59	79,26
	2º DOSAGEM	117,4			79,18	
	3º DOSAGEM	122,2			79,02	
B	1º DOSAGEM	136,0	7,90	2,81	63,18	64,87
	2º DOSAGEM	129,6			66,30	
	3º DOSAGEM	135,0			65,14	
C	1º DOSAGEM	130,7	1,28	1,13	72,64	71,41
	2º DOSAGEM	128,8			69,38	
	3º DOSAGEM	131,5			72,20	
D	1º DOSAGEM	154,7	0,60	0,77	61,37	59,42
	2º DOSAGEM	153,0			56,16	
	3º DOSAGEM	153,1			60,72	

FONTE: O AUTOR 2021

Equação 5. Formula utilizada para o cálculo do desvio padrão

Formula para determinar o desvio padrão

$$Dp = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

x_i = valor individual

\bar{x} = média dos valores

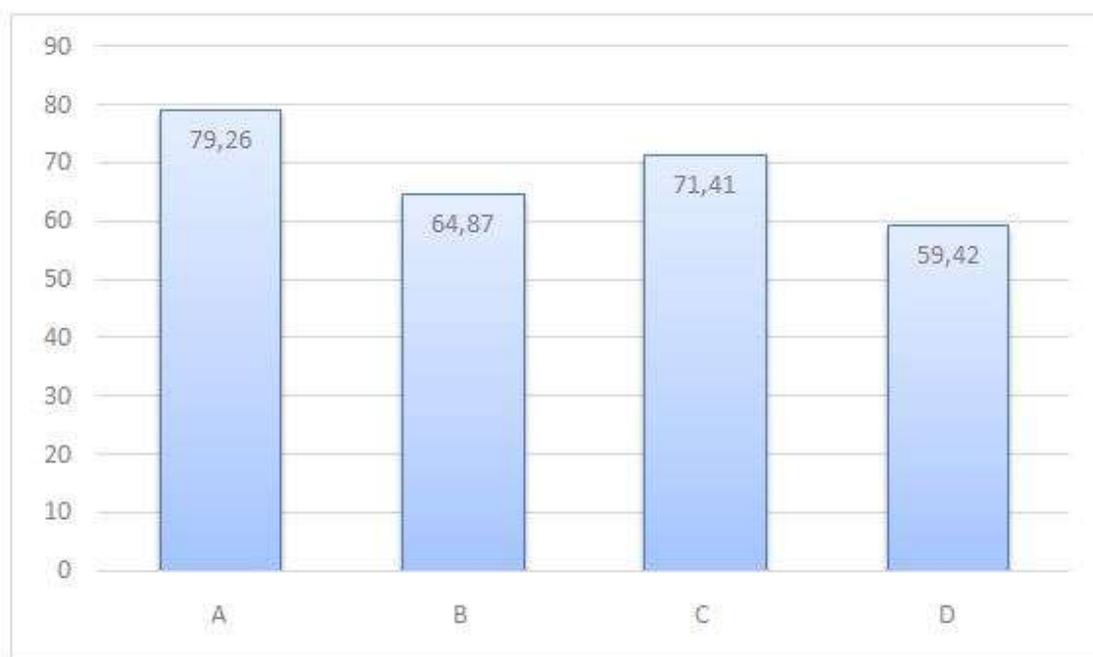
n = número de valores

FONTE: Google Imagens

De acordo com os resultados obtidos, as amostras estudadas quanto ao teor os valores encontram-se em alguns casos muito abaixo dos parâmetros da farmacopeicos, sendo a amostra que apresentou maior teor foi a de letra **A** com 79,26% e a que apresentou menor valor foi a de letra **D** com 59,42%.

As amostras analisadas quanto ao teor podem estar adulteradas, falsificadas ou com sérios desvios de qualidade, pois se apresentam muito abaixo dos parâmetros farmacopéicos, podemos observar esse fato conforme apresentado no Gráfico 2:

Gráfico 2. Teor do princípio ativo em amostras do ácido acetilsalicílico comercializadas em farmácias do município de Santa Quitéria-MA.



Fontes: o autor 2021

Diante do gráfico podemos observar que os teores encontrados nas amostras analisadas ficaram abaixo do permitido pela farmacopéia brasileira que é de 90% a 110%.

Pesquisas referentes ao teor de AAS em fórmulas farmacêuticas, encontradas tanto em comprimidos encontrados em drogarias quanto em farmácias de manipulação estudados na literatura são atípicos, os estudos que analisam a qualidade dos medicamentos confirmam que: 8,46% dos medicamentos encontrados no mercado apresentam qualidade não satisfatória, enquanto que 87% são distribuídos de forma satisfatória. É muito importante o resultado dessas análises, pois estes medicamentos estão sendo consumidos por pessoas sem

apresentarem efeito terapêutico e posteriormente apresentando efeitos adversos a pacientes que procuram nos medicamentos o alívio das dores e a cura das doenças (ANVISA, 2010).

De acordo com Ciechorski et al., 2016, onde foram estudadas cinco amostras, utilizando o método de titulação. A 1ª análise apresentou um teor de 117% de Ácido Acetilsalicílico, posteriormente a 2ª amostra apresentou 112% de Ácido Acetilsalicílico, a 3ª amostra apresentou 103% de Ácido Acetilsalicílico, a 4ª amostra apresentou 112% de Ácido Acetilsalicílico, a 5ª amostra apresentou 112% de Ácido Acetilsalicílico. Em comparação com a farmacopéia brasileira os comprimidos foram considerados ideais para o consumo humano.

De acordo com Lima et al., 2016, onde se utilizou dois métodos de análise: o Método espectrofotométrico e o Método titulométrico e foram analisados 5 medicamentos que apresentavam no rotulo 85mg,100mg,200mg,325mg e 500mg de ácido acetilsalicílico e os resultados podem ser vistos logo abaixo:

Método Espectrofotométrico

MEDICAMENTOS	RÓTULO (mg)	MASSA ANALISADA (mg)
1	85	88,86
2	100	113,25
3	200	217,08
4	325	339,53
5	500	567,41

Método Titulométrico

MEDICAMENTOS	RÓTULO (mg)	MASSA ANALISADA (mg)
1	85	89,9
2	100	105,9
3	200	185,9
4	325	304,2
5	500	498,1

De acordo com os resultados obtidos, todos os medicamentos estão com quantidades de ácido acetilsalicílico aceitáveis para o consumo humano.

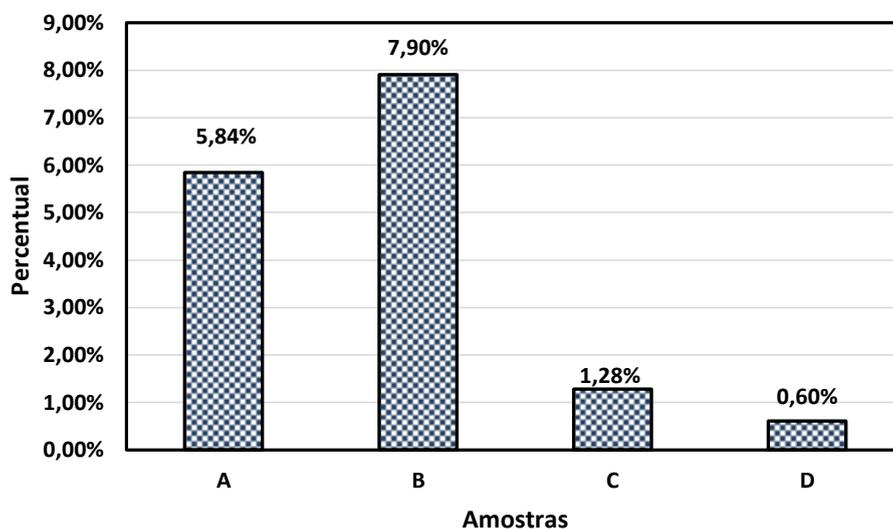
A Farmacopéia Brasileira estabelece um limite para a variação do peso médio, pelos quais os comprimidos não poderão ultrapassar 5% de variação de um para o outro de uma mesma amostra e de um mesmo lote. Averiguando as amostras percebe-se que há uma variação considerável em duas delas, sendo a amostra A com 5,84% e a amostra B com 7,90%, apresentando falta de uniformidade no

mesmo lote, as outras duas amostras encontram-se dentro limite especificado, como pode ser visto na tabela 2.

Bárbara de Fátima Ciechorski, André Luís Prudêncio, Caroline dos Santos, Daniela Siebre Bento, Patrícia de Souza, Hilton Lopes Junior em 2016, analisaram 5 amostras onde no rotulo de apresentação de cada comprimido constava 100mg, a 1ª amostra apresentou um teor de 117% de AAS, a 2ª amostra apresentou 112% de AAS, a 3ª amostra apresentou 103% de AAS, a 4ª amostra apresentou 112% de AAS, a 5ª amostra apresentou 112% de AAS. Os comprimidos foram considerados viáveis para o consumo humano, se mostrando dentro dos parâmetros da farmacologia brasileira.

O índice de variância das massas das amostras pesadas nesse trabalho pode ser visto no gráfico 3:

Gráfico3. Coeficiente de variância em amostras do ácido acetilsalicílico comercializadas em farmácias do município de Santa Quitéria-MA.



Dentre as análises, verificou-se que as marcas apresentaram-se fora das especificações, podendo identificar que em ambas foram apresentados menor concentração de princípio ativo segundo a legislação vigente, sendo as mesmas apresentaram um coeficiente de variação bastante variado entre as massas das

amostras de um mesmo lote principalmente entre as amostras A e B, como podemos observar no gráfico acima.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método utilizado para a determinação do ácido acetilsalicílico foi a volumetria de neutralização que se mostrou bastante eficiente para realização das análises, além de ser um método bastante simples e de baixo custo também é bastante rápido apresentando uma margem de erros aceitáveis para as análises.

As massas dos comprimidos apresentaram certa variação no mesmo lote, mas nada que comprometa a utilização dos mesmos, pois os valores encontrados foram satisfatórios em comparação com a farmacopéia e bibliografia, pois encontrou-se valores aceitáveis. Para que análises sejam viáveis é necessário que o medicamento esteja dentro da data de validade, que as embalagens estejam seladas e o armazenamento seja propício para manter a qualidade do medicamento, durante o estudo todos esses fatos foram respeitados para garantir que as análises se apresentem precisas e possíveis, o medicamento possuindo essas qualidades, irá trazer benefícios para quem o consumir.

Os teores das amostras analisadas apresentaram valores inferiores os estabelecidos pela farmacopéia brasileira, pois para um comprimido de ácido acetilsalicílico ser viável e ideal para o consumo humano, deve apresentar entre 90% e 110% de teor de AAS, em comparação com as análises feitas no presente estudo todos estavam próximos e abaixo do teor esperado, apresentando-se entre 85% a 92%. desta forma podemos atribuir as causas a diversos problemas como armazenamento inadequado, estocagem, excesso de umidade e até mesmo defeitos de fabricação.

Dessa forma conclui-se que os medicamentos estão impróprios para o consumo de acordo com a farmacopéia brasileira, pois os estudos que analisam a qualidade dos medicamentos confirmam que: 8,46% dos medicamentos encontrados no mercado apresentam qualidade não satisfatória, enquanto que 87% são distribuídos de forma satisfatória. É muito importante o resultado dessas análises, pois estes medicamentos estão sendo consumidos por pessoas sem apresentarem efeito terapêutico e posteriormente apresentando efeitos adversos a pacientes que

procuram nos medicamentos o alívio das dores e a cura das doenças

REFERÊNCIAS

- Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil.** Rev Saúde Pública. 2016.
- Acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, jun, 2012.
- ANTUNES. A. S. **Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ensino de Física e Química no 3.º Ciclo do Ensino Básico e no Ensino Secundário.** UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR. Covilhã, 2013 BAYER. **Aspirina, ácido acetilsalicílico.** 2016.
- ANVISA. **Aspirina efervescente-Ácido acetilsalicílico.** RDC-140/02, 2015.
- ANVISA. **Registros de medicamentos: Aspirina.** Ministério da Saúde. Setor Regulado. 2010.
- Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Revista Brasileira de Farmácia. 2009.
- CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JUNIOR, J. M. **Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios.** Gazeta médica da Bahia, 2008.
- CE – PARÁ. **Escola Estadual de Educação Profissional.** Ensino médio integrado a educação profissional. Curso técnico em Biotecnologia, 2018.
- CIECHORSKI, B.F; PRUDÊNCIO, A.L; SANTOS, C; BENTO, D.S; SOUZA, P;
- **Condução e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina®®: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental.** Rev. Virtual Quim., 2018,10(3), 502-517. Data de publicação na Web: 30 de maio de 2018.
- ENGELBERTH, J.;SCHMELZ,E.A.;ALBORN,H.T.;CARDOZA,Y.J.;HUANG,J.;
- Estabilidade química de comprimidos de ácido acetilsalicílico por meio de um controle de prateleira em farmácias de Concepción, Chile. Rev.Méd.Chile. 2002.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, partes I e II, 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

- FILHO, A.I. L; UCHOA, E; GUERRA, H.L; FIRMO. J.O.A;COSTA,M.F.L.
- FRANÇA, J.R.V.F. **Indicadores ácido base**. Mundo da educação. 2010.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- Hellen Cristina Flor de Lima, Ana Caroline Gitahy Sanches, Ana Paula Pivotto, Helder Lopes Vasconcelos, **Análise de AAS em comprimidos utilizando método espectrofotométrico alternativo**, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Campus Cascavel, ano 2016.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares [Internet]** IBGE. 2012.
- JULIANO, V. F. **ANÁLISE QUANTITATIVA – QUI055**. Departamento de Química – ICEX, 2019.
- JUNIOR, H. L. **Determinação do Teor de Ácido Acetilsalicílico 100mg Dispensados em Farmácia de Manipulação na Zona da Mata/RO**. Rev. Saberes, Rolim de Moura, 2016.
- KOHLER, L.F; NASCIMENTO, H.D; SCHWENGBER, E.D. L; BANDEIRA, Z.M.P.
- LIMA, H. C. F et al. **Análise de AAS em comprimidos utilizando método espectrofotométrico alternativo**. Universidade Estadual do Oeste do Paraná-UNIOESTE, Campus Cascavel, CEP85819- 110, Cascavel, PR, Brasil, 2016.
- PFAFFENBACH, G & et al. **Reações Adversas a Medicamentos como Determinante da Admissão Hospitalar**. Revista da Associação Médica do Brasil, São Paulo, V.48, nº3, p. 237-41, 2002.
- PINHEIRO, J.A. **Química Analítica Quantitativa: gravimétrica e hidrovolumetria**. Fortaleza: Edições Universidade Federal do Ceará/PROED, 1983.
- **Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí**. Revista Saúde Pública. 2002.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 5. ed. Lisboa: CalousteGulbenkian,1995.
- RUSSELL, B. J. **Química Geral Volume I**. Trad.: Márcia Guekezian. 2. Ed. São Paulo: Pearson Makron Books, 1994.
- SÁ, E. S. **Determinação espectrofotométrica de ácido salicílico em produtos dermatológicos**. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, agosto de2006.
- SEDUC-CE. **Curso Técnico em Biotecnologia**. Governo do Estado do Ceará.

2017

-SILVA, A J. B.; BARRETO, J.G. **Determinação de teor de princípio ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico.** Rev. Acta Biomédica Brasiliensia. v.4, n.1, p.1003-113, 2013.

-TERRA, J; ROSSI, A. V. **Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais.** Universidade Estadual de Campinas,2005.

-THOMAS R, VITRY A. **Consumers' perception of generic medicines in community pharmacies in Malaysia.** SouthMed Ver, 2009.

- TUMLINSON, J. H. **Simultaneous quantification of jasmonic acid and salicylic acid in plants by vapor-phase extraction and gas chromatography- chemical ionization-mass spectrometry.** Analytical Biochemistry, New York, v. 312, n. 2, p.242-250, Jan.2003.

-VIEIRA et al. **Substituição do nitrobenzeno pelo óleo de soja como uma proposta para o ensino do método de volhard em análise quantitativa.** Quim. Nova, Vol.40, No. 9, 1130-1135, 2017.