



Gabriela Nunes

Gustavo Henrique de Souza Paiva

Larissa Souza Castro

Marcus Bruno Fernandes Silva

**DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO EM MEDICAMENTOS**

LAVRAS – MG

2017

GABRIELA NUNES
GUSTAVO HENRIQUE DE SOUZA PAIVA
LARISSA SOUZA CASTRO
MARCUS BRUNO FERNANDES SILVA

**DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM
MEDICAMENTOS**

Projeto entregue e apresentado ao Professor Sérgio,
como requisito da disciplina GQI 169.

Prof. Sergio Scherrer Thomasi
Orientador

LAVRAS – MG

2017

SUMÁRIO

1	Introdução	5
1.1	Justificativa	5
1.2	Objetivos	5
1.3	Referencial Teórico	5
1.3.1	Histórico	5
1.3.2	Síntese de ácido acetilsalicílico	7
1.3.3	Propriedades físico-químicas dos compostos presentes na síntese do ácido acetilsalicílico	11
1.3.3.1	Ácido Salicílico	11
1.3.3.2	Anidrido Acético	12
1.3.3.3	Ácido Acetilsalicílico	13
1.3.4	Ésteres	14
1.3.5	Mecanismo de ação da Aspirina	15
1.3.6	Medicamentos de referência, genéricos e similares	17
1.3.7	Titulação	18
1.3.7.1	Titulação de ácido fraco com base forte	19
2	Materiais e Métodos	21
2.1	Materiais	21
2.2	Métodos	21
2.2.1	Experimento 1	21
2.2.1.1	Procedimento A	21
2.2.1.2	Procedimento B	22
2.2.1.3	Procedimento C	22
2.2.2	Experimento 2	22
2.2.2.1	Procedimento A	23
2.2.2.2	Procedimento B	23
2.2.2.3	Procedimento C	23

3	Resultados	25
3.1	Experimento 1	26
3.2	Experimento 2	27
4	Discussão	31
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa

O ácido acetilsalicílico é, possivelmente, o medicamento mais conhecido e vendido no mundo todo. Desse modo, a análise dos comprimidos comercializados é de interesse dos estudantes da Engenharia Química, uma vez que proporciona aprendizado a cerca da indústria farmacêutica, padrões de qualidade, além de práticas laboratoriais da teoria de química analítica e orgânica.

1.2 Objetivos

Determinar o teor de ácido acetilsalicílico contido nos comprimidos comercializados, analisando medicamentos de referência (Aspirina[®]), genéricos e similares.

1.3 Referencial Teórico

1.3.1 Histórico

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos mais populares no mundo, sendo conhecido por seu nome comercial: Aspirina[®]. Ele é um analgésico, anti-inflamatório e antipirético produto de uma reação que tem como um dos reagentes o ácido salicílico, extraído do salgueiro (*Salix alba*).

O ácido acetilsalicílico pode ser identificado também pela sua fórmula química $C_9H_8O_4$ e seu nome IUPAC ácido 2-acetóxi-benzóico. A respeito de propriedades físico-químicas, o AAS é um pó cristalino branco, inodoro, solúvel em álcool e éter e pouco solúvel em água, possui ponto de fusão 135°C e ponto de ebulição a 140°C. Ecologicamente, é facilmente biodegradado em estações de tratamento de água e não bioacumula. (1)

A utilização do ácido salicílico, no alívio de dores já existe há séculos, isso porque essa substância está contida em diversas plantas consideradas medicinais. “Uma coleção de anotações datadas de cerca de 1500 a.C., conhecidas como papiros de Ebers, já recomendava o uso da infusão de folhas de murta para o alívio de dores reumáticas” (2). Posteriormente, no século V a.C., Hipócrates, o pai da medicina moderna, registrou que o pó da casca do salgueiro era capaz de amenizar dores e febre. Somente em 1860 a substância encontrada na casca do salgueiro foi isolada em laboratório e recebeu o nome de salicilato, que designa um “grupo de fármacos que atuam devido ao seu conteúdo de ácido salicílico”. (3)

Já o descobrimento do ácido acetilsalicílico ocorreu mais tarde, “quando o químico alemão Felix Hoffman pesquisava um medicamento para ser usado no tratamento da artrite, doença de seu pai. O objetivo dele era encontrar uma droga para substituir o salicilato de sódio, medicamento usado naquela época, mas que exigia grandes doses diárias e provocava irritação e fortes dores estomacais nos pacientes”. (4)

Em 1897, Hoffman, que trabalhava na companhia Bayer da Alemanha, preparou o ácido acetilsalicílico combinando o ácido salicílico com acetato. A reação resultou numa substância mais vantajosa do que o salicilato de sódio, em questão de eficiência e efeitos colaterais. Tal droga recebeu, posteriormente, o nome de Aspirina® e se tornou o primeiro fármaco sintetizado em laboratório.

A Aspirina® teve sua patente concedida em 1899 e começou a ser comercializada. Ainda que inicialmente os superiores de Hoffman achassem que o medicamento fracassaria, o mesmo tornou-se sucesso de vendas e inclusive destacou-se como medicamento mais utilizado no tratamento da artrite. Inicialmente, a Aspirina® era vendida na forma de pó, entretanto, em 1900, ela tornou-se o primeiro medicamento no mundo a ser vendido em doses padronizadas, que eram comprimidos com 500mg de ácido acetilsalicílico. “A formulação em comprimidos tinha três vantagens principais: assegurar que cada comprimido tivesse uma dose

exata do ingrediente ativo, acabar com as falsificações dos produtos e reduzir os custos de produção".(2)

Décadas depois, John Vane, Professor de Farmacologia do London Royal College for Surgeons, “observou que alguns tipos de ferimento eram acompanhados da liberação em nosso corpo de substâncias chamadas de prostaglandinas. Ele também percebeu que dois grupos delas provocavam febre e vermelhidão no local do ferimento (sinais de inflamação). Vane e colaboradores descobriram que a Aspirina® bloqueava a síntese de prostaglandinas, evitando a formação de plaquetas, que depois se transformavam em coágulos de sangue no corpo humano. Esses coágulos eram responsáveis pelo bloqueio do fluxo de sangue para o coração, resultando no ataque cardíaco. Assim, a Aspirina® evita a formação de coágulos e, portanto, pode impedir o infarto do miocárdio” (4). Em 1971, Vane publicou no jornal “Nature” seus estudos sobre o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico, as descobertas feitas por ele lhe renderam o Prêmio Nobel de Medicina de 1982.

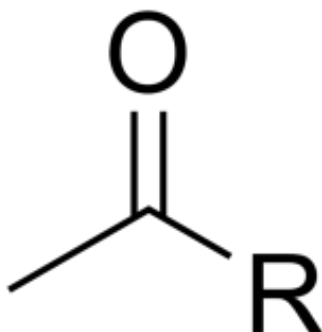
Nos últimos 30 anos, pesquisa foram feitas com diferentes grupos de pessoas que apresentavam problemas cardiovasculares, cerebrovasculares e também pessoas saudáveis. Os resultados mostraram que a Aspirina® teve um grande impacto no tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares. Além disso, pelo fato de ser anticoagulante, há trabalhos que mostram que a Aspirina® reduz o risco de trombose e derrame cerebral. No entanto, algumas pessoas podem apresentar efeitos colaterais como dores estomacais, diarreias, náuseas, sangramento e hemorragia interna. Não é recomendado a sua utilização para quem possui problemas renais ou gástricos.

1.3.2 Síntese de ácido acetilsalicílico

A síntese da Aspirina® é dada através de uma reação de acetilação do ácido salicílico, que é um composto aromático bifuncional, possuindo os grupos fenol e

ácido carboxílico. A acetilação ou etanoilação é o processo de introdução do grupo acetila (ou etanoila) em um composto orgânico.

Figura 1.1 – Grupo acetila ligado a uma cadeia carbônica.



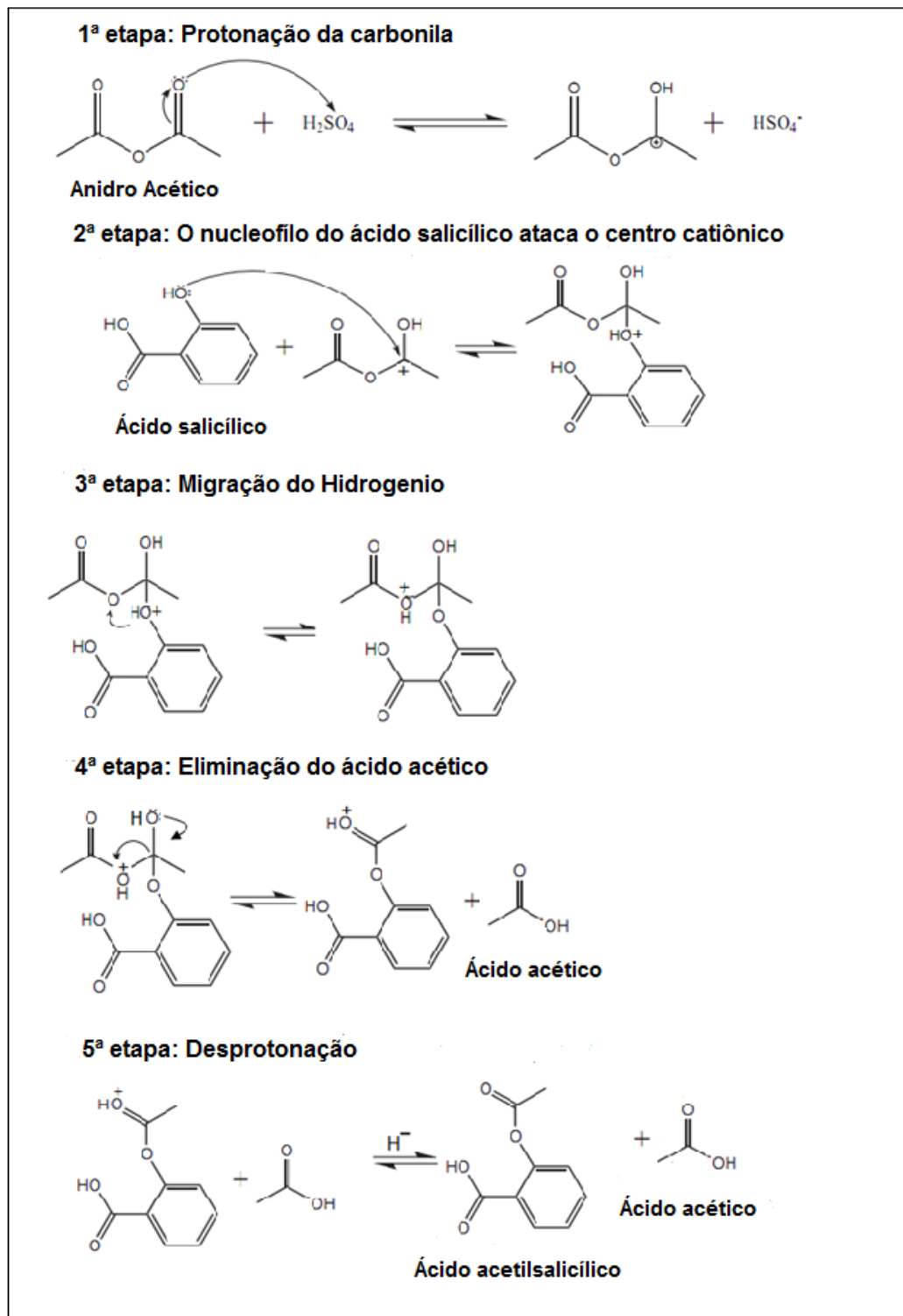
O radical acetila possui o grupo metila (CH_3-) conectado por uma ligação simples a um carbonila. O carbono do grupo carbonila possui um único elétron livre, com o qual forma uma ligação com o radical R da molécula.

A reação de acetilação do ácido salicílico é dada através do ataque nucleofílico do grupo $-\text{OH}$ fenólico sobre o carbono carbonílico do anidro acético, e, em seguida, da eliminação do ácido acético, que acaba sendo um subproduto desta reação. “O oxigênio agora com três ligações desprotona reestabelecendo as duas ligações e também reestabelecendo a acidez do meio, caracterizando um mecanismo de substituição eletrofílica” (5). Do ponto de vista comercial, é proveitoso a utilização de um catalisador como o ácido sulfúrico para a reação de esterificação. (6)

O ácido sulfúrico irá agir na reação como um catalisador, sendo assim ele irá se ionizar liberando um H^+ que se ligará em um dos oxigênios presentes na molécula de anidrido acético. Quando isso ocorre, o oxigênio que recebeu o hidrogênio deixa de fazer ligação dupla com o carbono e consequentemente o carbono fica com três ligações, tornando-se um carbocátion. Como o carbono está instável, ele busca a sua

estabilidade na molécula de ácido salicílico com a qual ele está reagindo. Portanto, o carbono liga-se na hidroxila do ácido salicílico, mas é importante ressaltar que a hidroxila que ele irá se ligar é a hidroxila ligada diretamente ao anel benzênico, devido a forças de atração. Na química orgânica, as ligações de acetilação tem preferências para se ligarem em hidroxilas em posições orto e para, como é o caso do ácido salicílico (posição orto da hidroxila). A formação da nova molécula de ácido salicílico com o carbocátion do anidrido acético possui um oxigênio que contém três ligações, o qual se rearranja na molécula se desprotonando para estabilizar, ou seja, o hidrogênio ligado a ele irá se ligar no oxigênio que faz parte do anidrido acético, formando assim um ácido acético que irá se desprender da molécula. A ligação de elétrons que estava ligada com a parte do ácido acético se direciona para o respectivo carbono que estava fazendo tal ligação, mas antes disso o hidrogênio da hidroxila que estava ligada a esse carbono volta para o catalisador (formando novamente o H_2SO_4). Como o carbono recebeu os pares de elétrons e o oxigênio da hidroxila perdeu o seu hidrogênio, acontece uma dupla ligação entre o carbono e o oxigênio. Dando origem a molécula de ácido acetilsalicílico.

Figura 1.2 – Reação de síntese do ácido acetilsalicílico



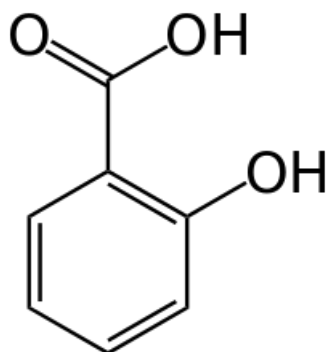
Foi usado nesse experimento o anidrido acético como o agente de acetilação, no entanto é possível usar também como agente de acetilação o cloreto de acetila e o ácido acético glacial (com redução da água formada na reação). O procedimento envolvendo o ácido acético glacial possui o menor custo. Contudo, ele requer longo tempo de aquecimento. O cloreto de acetila não é recomendado porque ele é muito reativo. Ele se hidrolisa facilmente com a umidade do ar e em temperatura ambiente. O anidrido acético é mais visionado nas reações de laboratório, porque sua velocidade de hidrólise é suficientemente lenta para permitir que a acetilação seja realizada com maior rendimento.(6)

1.3.3 Propriedades físico-químicas dos compostos presentes na síntese do ácido acetilsalicílico

1.3.3.1 Ácido Salicílico

O ácido salicílico é um ácido nico, de fórmula química $C_7H_6O_3$, que possui em sua estrutura dois grupos funcionais, a carboxila e a hidroxila. Ele é sólido em seu estado puro, apresenta na temperatura ambiente na forma de cristais brancos ou de pó cristalino, não possui cheiro, é pouco solúvel em água, mas solúvel em solventes polares e éter. A sua solubilidade deve-se a polaridade, as forças de atração intermolecular e o tamanho da cadeia carbônica. Além disso, a maioria dos ácidos nicos são fracos, ou seja, quase não se dissociam em solução aquosa. O ácido salicílico possui massa molar igual a 138,123 g/mol, ponto de fusão de aproximadamente 159 °C e densidade de 1,44 g/cm³ (20 °C).

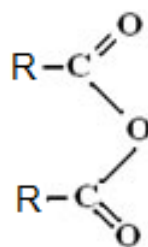
Figura 1.3 – Ácido Salicílico



1.3.3.2 Anidrido Acético

O anidrido ácido (figura 1.4) é um derivado de ácido carboxílico, onde dois grupos acila são interligados por um oxigênio. A produção dos anidridos ácidos é oriunda da desidratação dos ácidos carboxílicos. Os anidridos podem ser simétricos com radicais iguais ou assimétricos com radicais diferentes.

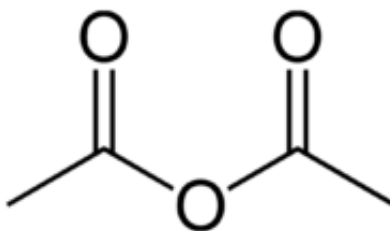
Figura 1.4 – Anidrido Ácido



O anidrido acético (figura 1.5) é um tipo de anidrido carboxílico em uma de suas formas mais simples, possuindo a forma molecular de $C_4H_6O_3$. Ele é produzido por meio da desidratação do ácido acético. Possui à temperatura ambiente uma densidade igual a $1,08\text{g/cm}^3$ e massa molar de $102,1\text{ g/mol}$. A sua temperatura de fusão é $-73,1\text{ }^\circ\text{C}$ e possui aparência de um líquido branco. Seu cheiro é forte, semelhante a ácido acético, pois este é formado pela reação de hidratação com

a umidade do ar. O anidrido acético é utilizado como agente de acetilação e desidratação nas sínteses orgânicas para a indústria química, farmacêutica e têxtil.

Figura 1.5 – Anidrido Ácido

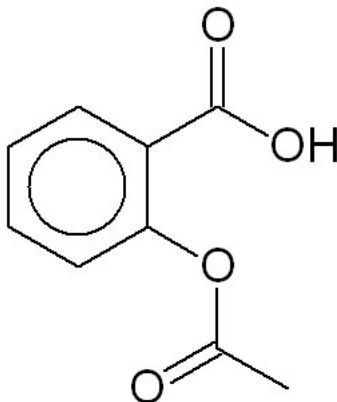


1.3.3.3 Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é o produto da reação do ácido salicílico com o anidrido acético. É um ácido de característica fraca, pois encontra-se, predominantemente, em sua forma não ionizada. Apresenta natureza de um ácido orgânico e de éster, por possuir ambas as estruturas em sua fórmula molecular. Ele possui a fórmula molecular $C_9H_8O_4$ e dispõe-se, a temperatura ambiente, de uma densidade relativa de 1,4 g/mL e massa molar de 180,15 g/mol. Apresenta uma aparência física de pó cristalino branco com um ponto de fusão de 135°C . O ácido acetilsalicílico é solúvel em etanol e em água quente, mas pouco solúvel em água fria devido à massa molar elevada. A relação de sua solubilidade em água é de 0,3g/100g (25°C).

WIKIPEDIA

Figura 1.6 – Ácido acetilsalicílico

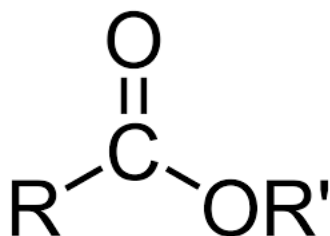


1.3.4 Ésteres

A reação entre um anidrido e um álcool (ou hidróxiácido) gera um ácido carboxílico e um éster. A síntese do ácido acetilsalicílico realiza esta reação, um hidróxiácido (ácido salicílico) e um anidrido (anidrido acético).

Os ésteres são também derivados de ácido carboxílico. Eles são majoritariamente apolares e insolúveis em água, entretanto são solúveis em álcool. Eles se dispõem de pontos de fusão e de ebulição baixos por não apresentarem ligações de hidrogênio. Sua produção advém da reação de um ácido carboxílico com um álcool, resultando em perda de água. (7)

Figura 1.7 – Forma generalizada de um éster



1.3.5 Mecanismo de ação da Aspirina

O ácido acetilsalicílico é um anti-inflamatório não esteroide (AINEs) ou não hormonal (AINHs), tendo como propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Além disso, possui um efeito inibitório sobre as plaquetas no sangue e apresenta uma redução de 40% no infarto do miocárdio fatal e não fatal (Palomo et al., 2008).

É usado para o alívio da dor e de quadros febris, tais como resfriados e gripes, para controle da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.(8)

A atuação do ácido acetilsalicílico no organismo é de coibir a ação da ciclo-oxigenase. Essa ação utiliza as enzimas COX-1 e COX-2, as quais transformam o ácido araquidônico em prostaglandinas, que são responsáveis por induzir a dor e a febre. Esse ácido araquidônico é oriundo da ação enzimática da Fosfolipase A2 sobre os fosfolípidios presentes nas membranas celulares.

A plaqueta, importantíssima no processo de coagulação, é rica em COX-1 que, quando necessário, produz prostaglandinas que são convertidas em Tromboxano A2 levando à formação de um coágulo. O processo de coagulação se finda quando a Aspirina® age na inflamação. Com o cessar da ação da Aspirina® no organismo, o processo de coagulação é retomado. Porém, uma vez que as plaquetas não possuem núcleos elas não podem sintetizar uma nova COX para substituir a que foi inativa pela Aspirina®. Daí a ação anti-agregante plaquetária, que é um efeito irreversível. Entretanto, essa ação irreversível não ocorre no endotélio vascular, pois este tem a capacidade de sintetizar as novas moléculas.

Devido a esse efeito inibitório da agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode aumentar a tendência de sangramentos durante e após intervenções cirúrgicas (inclusive cirurgias de pequeno porte, como por exemplo, extrações dentárias) (8).

Ademais, ao inibir a COX-2 ocorrerá o efeito anti-inflamatório, que diminuirá a inflamação vascular no sítio da placa ateromatosa e esta, por sua vez, reduz a infiltração de células mononucleares na placa de ateroma (9).

Algumas das funções das prostaglandinas estão na produção do muco estomacal, na coagulação sanguínea e na manutenção da taxa de filtração glomerular nos rins. Como o fármaco (ácido acetilsalicílico) inibe as enzimas COXs não há a produção das prostaglandinas, tendo como consequências alguns efeitos no organismo. Tais como, a úlcera péptica e uma posterior hemorragia digestiva, dependendo da gravidade do quadro; a insuficiência renal aguda e problemas na coagulação.

Após a medicação por via oral, o ácido acetilsalicílico é absorvido de forma rápida e completa no trato gastrointestinal. Depois de absorvido e durante a sua absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, que é o seu principal metabólito ativo. A quantidade máxima de fármaco na corrente sanguínea do ácido acetilsalicílico é atingida após 10 a 20 minutos e a do ácido salicílico após 0,3 a 2 horas.

O ácido acetilsalicílico e o ácido salicílico possuem uma grande afinidade com as proteínas plasmáticas, logo eles ligam-se extensivamente com tais proteínas e são distribuídos por todo o organismo rapidamente. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta.

O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático. Seus metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico fenólico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico.

O metabolismo é restringido pela capacidade das enzimas hepáticas, sendo assim a cinética da eliminação do ácido salicílico é dose-dependente. “A meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas” (8). O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados predominantemente por via renal.

É importante frisar que esses anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), do qual o ácido acetilsalicílico faz parte, apenas inibem a produção de prostaglandinas na inflamação, mas eles não cessam a mesma.

1.3.6 Medicamentos de referência, genéricos e similares

No mercado farmacêutico, medicamentos com o mesmo princípio ativo podem surgir com diferentes marcas ou classificações. No caso do ácido acetilsalicílico, algumas são associadas a outras substâncias como cafeína ou vitamina C. Outras possuem revestimentos de cápsula que buscam diminuir a agressão ao sistema digestivo. (10)

Com essas diferenças, os remédios são classificados como referência, genérico e similar. Os medicamentos de referência, que também são conhecidos como “de marca”, são remédios que possuem eficiência terapêutica, com qualidade e seguranças comprovadas cientificamente. São registrados juntamente à Agência Nacional de substância Sanitária. Geralmente são medicamentos com novos princípios ativos o que trazem novidades para o tratamento da doença

Com essas diferenças, os remédios são classificados como referência, genérico e similar. Os medicamentos de referência, que também são conhecidos como “de marca”, são remédios que possuem eficiência terapêutica, com qualidade e seguranças comprovadas cientificamente. São registrados juntamente à Agência Nacional de substância Sanitária. Geralmente são medicamentos com novos princípios ativos o que trazem novidades para o tratamento da doença.

Já os similares, além de possuir o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, possui uma identificação de nome comercial ou marca. A diferença é apresentada em alguns aspectos como embalagem, rótulo, tamanho, validade e forma do produto. De acordo com a regulamentação da ANVISA, dado uma prescrição médica os medicamentos de referência não podem ser substituídos por similares.

Para a possibilidade de troca desses medicamentos, ou seja, serem intercambiáveis, eles devem apresentar um dos três testes: bioequivalência, biodisponibilidade e bioisenção. O estudo de bioequivalência é sempre realizado entre o medicamento de referência e o estudado. Estas análises tem o intuito de reafirmar a igualdade entre os produtos, proporcionando segurança e eficiência. (11)

1.3.7 Titulação

“Titulação é um procedimento no qual a quantidade de analito de uma amostra é determinada adicionando-se uma quantidade conhecida de um reagente que reage completamente com o analito de uma forma bem definida” (HAGE, CARR. 2012) (12).

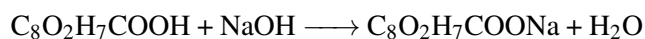
Titulações volumétricas compreendem a medida de volume de uma solução padrão (de concentração conhecida) necessária para reagir completamente com o analito. (13)

Em uma titulação ácido-base, o titulado (analito) é um ácido e o titulante (solução ou composto com os metros conhecidos) é uma base, ou vice-versa. Para saber quando e quanto de todo o analito reagiu, é necessário adicionar um indicador ácido-base, uma substância química que muda de cor em uma faixa conhecida de pH, ajudando a detectar o ponto estequiométrico ou ponto de equivalência.

“O ponto de equivalência é o ponto teórico alcançado quando a quantidade adicionada do titulante é quimicamente equivalente à quantidade de analito na amostra” (13). O ponto final é o ponto onde ocorre visualmente a percepção de alterações físicas (cor ou turbidez) pelo observador.

“Entre o ponto final da titulação e o ponto estequiométrico (teórico) sempre existirá uma pequena diferença de volume do titulante chamada de Erro de Titulação”. (14)

A reação de neutralização do AAS é dada abaixo:

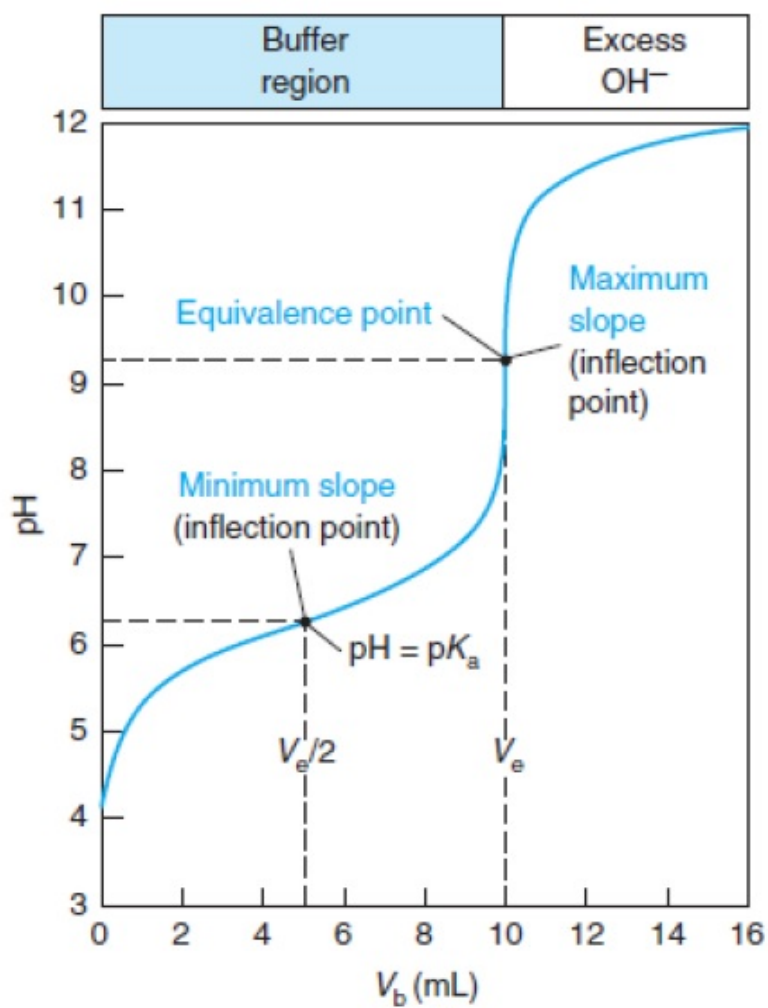


O ácido acetilsalicílico é preponderantemente insolúvel em água, porém é muito solúvel em etanol. Inicialmente o ácido acetilsalicílico está pouco dissolvido, mas à medida que a reação de neutralização o consome, gera o sal acetilsalicilato de sódio (solúvel em água), e expande a dissolução do ácido, até chegar a sua dissolução total e assim ocorrer o término da reação. Ao final da titulação todo o ácido contido no comprimido deve ter reagido com a base adicionada (a coloração rósea da fenolftaleína sugere que já há um pequeno excesso de base NaOH).

1.3.7.1 Titulação de ácido fraco com base forte

Segundo Skoog et al. (2014), na titulação de um ácido fraco (HA) com uma base forte (NaOH ou KOH) ocorrem as seguintes etapas:

1. No início, a solução contém somente o analito, ácido fraco.
2. Com a adição do titulante (até antes do ponto de equivalência), a solução contém uma série de tampões, entre a base conjugada formada da reação e o ácido fraco residual que permanece.
3. No ponto de equivalência, a solução contém apenas o conjugado do ácido (um sal).
4. Após o ponto de equivalência, o excesso de titulante básico reprime o caráter ácido ou alcalino do sal formado, produto da reação, sendo o pH resultante da concentração do excesso de titulante.

Figura 1.8 – Curva de titulação Ácido fraco \times Base forte

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Materiais	Reagentes
<ul style="list-style-type: none"> • Almofariz com pistilo • Balão volumétrico 1 L • Balança analítica • Bastão de vidro • Bureta • Béqueres • Conta gotas • Erlenmeyer • Espátulas • Pipeta volumétrica 10 mL • Pisseta • Provetas: 50, 100 e 500 mL • Suporte universal com garra e mufa 	<ul style="list-style-type: none"> • Água destilada • Comprimidos: Aspirina[®], Melhoral, Genérico e AAS Infantil • Etanol comercial • Indicador fenolftaleína 0,1% • Solução padrão de NaOH 0,100 mol/L

2.2 Métodos

2.2.1 Experimento 1

2.2.1.1 Procedimento A

Diluiu-se uma solução de NaOH 0,2 M afim de obter-se uma solução 0,1 M. Em uma proveta de 500 mL ambientada, mediu-se 500 mL da solução 0,2 M, pipetando-se no final para maior precisão. Transferiu-se quantitativamente o que estava na proveta para um balão volumétrico de 1 L, ou seja, lavou-se as paredes da proveta três vezes com água destilada até garantir que toda a solução havia sido transportada. Completou-se o volume do balão volumétrico até o menisco e

homogeneizou-se a solução, invertendo o recipiente tampado, verticalmente, várias vezes. Esta solução será o titulante.

Foi preparada, com o uso de provetas, 300 mL de um solução 1:1 de etanol comercial e água destilada, que seria o solvente utilizado para dissolver os comprimidos.

2.2.1.2 Procedimento B

Um comprimido de cada medicamento foi pesado em balança analítica e os valores foram anotados. Os comprimidos foram macerados em almofariz com o uso de pistilo e da massa de cada um foi pesada, em placa de Petri, uma amostra de 0,100g. Essa amostra foi dissolvida em 50 mL de solvente, em um béquer com agitação até a solubilização e posteriormente dividida em quatro amostras de 10 mL, que foram transferidas para erlenmeyers utilizando-se pipeta volumétrica. Foram adicionadas duas gotas de fenolftaleína a cada uma das quatro amostras, as quais serão os titulados.

2.2.1.3 Procedimento C

Transferiu-se o titulante para a bureta de 50 mL até zerá-la e deu-se início à titulação de ácido acetilsalicílico com a solução de NaOH. O processo de gotejamento do titulante permaneceu até o aparecimento de uma coloração rósea no titulado que persistisse. Anotou-se o volume de titulante gasto para cálculos posteriores. Esse processo foi repetido nas quatro amostras de cada um dos comprimidos.

2.2.2 Experimento 2

Devido a inconsistências encontradas nos cálculos do experimento 1 (2.2.1), foi decidido realizar mais um experimento com algumas ligeiras mudanças nos procedimentos.

2.2.2.1 Procedimento A

Para preparação do titulante (solução de NaOH 0,1 M), prosseguiu-se da mesma forma que no procedimento 2.2.1.1. Já o solvente, foi preparado de maneira similar, porém, em maior quantidade.

2.2.2.2 Procedimento B

Como em 2.2.1.2, um comprimido de cada medicamento foi pesado e macerado. Os comprimidos macerados foram divididos em três amostras de 0,1000g e cada amostra foi dissolvida em 40 mL de solvente, que foi transferido para um erlenmeyer, utilizando proveta, com agitação até solubilização. Foram necessários dois comprimidos de AAS Infantil para obtenção das três amostras. Foram adicionadas três gotas de fenolftaleína a cada uma das três amostras, as quais serão os titulados.

2.2.2.3 Procedimento C

Foi feita a titulação do ácido acetilsalicílico com a solução de NaOH como especificado em 2.2.1.3. Esse processo foi repetido nas três amostras de cada um dos comprimidos.

3 RESULTADOS

Equações utilizadas

$$n = \frac{C}{V} \quad (3.1)$$

onde

n : número de mols

C : Concentração molar, mol/L

V : Volume, L

$$MM = \frac{m}{n} \quad (3.2)$$

onde

MM : Massa molar, g/mol

m : massa, g

n : número de mols

Dados gerais

- Massa molar de ácido acetilsalicílico: 180,157 g/mol
- Concentração da solução NaOH(titulante): 0,1 mol/L
- Volume de titulante (bureta): 50 mL
- Quantidade de NaOH (bureta): 2 mol, obtido da equação (3.1)

3.1 Experimento 1

Tabela 3.1 – Informações das pesagens no primeiro experimento

Medicamento	$m_{\text{comprimido}}$ (g)	m_{amostra} (g)
Aspirina®	0,600	0,099
Genérico	0,610	0,100
Melhoral	0,587	0,101
AAS Infantil	0,164	0,100

Tabela 3.2 – Volumes obtidos na titulação, em mL

Medicamento	v_1	v_2	v_3	v_4	$v_{\text{méd}}$
Aspirina®	1,0	1,1	1,2	1,1	1,100
Genérico	1,0	1,0	1,0	0,9	0,975
Melhoral	1,0	1,0	1,0	1,1	1,025
AAS Infantil	0,7	1,0	0,8	0,7	0,800

Tabela 3.3 – Resultados calculados

Medicamento	n_{AAS}	$m_{\text{AAS}}(\text{titulado})$	$m_{\text{AAS}}(\text{exp})$	$m_{\text{AAS}}(\text{bula})$
Aspirina®	$1,1 \cdot 10^{-4}$	19,817	600,52	500
Genérico	$9,75 \cdot 10^{-5}$	17,565	535,74	500
Melhoral	$1,025 \cdot 10^{-4}$	18,466	536,61	500
AAS Infantil	$8,0 \cdot 10^{-5}$	14,413	118,18	100

onde

n_{AAS} : número de mol de AAS em uma alíquota de 10 mL da amostra. Obtido com a equação (3.1)

$m_{\text{AAS}}(\text{titulado})$: massa de AAS em uma alíquota de 10 mL da amostra, em mg. Obtida da equação (3.2)

$m_{\text{AAS}}(\text{exp})$: massa calculada de AAS na massa total do comprimido, em mg

$m_{\text{AAS}}(\text{bula})$: massa de AAS no comprimido informada pela bula, em mg

Tabela 3.4 – Massa de AAS por massa do comprimido, em porcentagem

Medicamento	Experimental	Bula
Aspirina®	100,087	83,333
Genérico	87,826	81,967
Melhoral	91,416	85,179
AAS Infantil	72,061	60,976

3.2 Experimento 2

Tabela 3.5 – Informações das pesagens no segundo experimento

Medicamento	$m_{\text{comprimido}}$ (g)	$m_{\text{amostra 1}}$ (g)	$m_{\text{amostra 2}}$ (g)	$m_{\text{amostra 3}}$ (g)
Aspirina®	0,6029	0,0996	0,0998	0,0997
Genérico	0,6068	0,0996	0,0999	0,1003
Melhoral	0,6191	0,1000	0,0995	0,0998
AAS Infantil	0,1622	0,0999	0,1000	0,1000

Tabela 3.6 – Volumes obtidos na titulação, em mL

Medicamento	v_1	v_2	v_3	$v_{\text{méd}}$
Aspirina®	4,4	4,3	4,4	4,367
Genérico	4,2	4,3	4,3	4,267
Melhoral	4,2	4,3	4,3	4,267
AAS Infantil	3,3	3,3	3,3	3,300

Tabela 3.7 – Resultado da titulação da Aspirina®

Amostra	n_{AAS}	m_{AAS} (titulado)	m_{AAS} (exp)
A1	$4,4 \cdot 10^{-4}$	79,269	479,833
A2	$4,3 \cdot 10^{-4}$	77,468	467,988
A3	$4,4 \cdot 10^{-4}$	79,269	478,635

- $m_{\text{AAS}, \text{med}} (\text{exp}) = 475,485 \text{ mg}$

Tabela 3.8 – Resultado da titulação do genérico

Amostra	n_{AAS}	m_{AAS} (titulado)	m_{AAS} (exp)
G1	$4,2 \cdot 10^{-4}$	75,666	460,985
G2	$4,3 \cdot 10^{-4}$	77,468	470,543
G3	$4,3 \cdot 10^{-4}$	77,468	468,667

- $m_{AAS, med} (exp) = 466,732 \text{ mg}$

Tabela 3.9 – Resultado da titulação do Melhoral

Amostra	n_{AAS}	m_{AAS} (titulado)	m_{AAS} (exp)
M1	$4,2 \cdot 10^{-4}$	75,666	468,448
M2	$4,3 \cdot 10^{-4}$	77,468	482,011
M3	$4,3 \cdot 10^{-4}$	77,468	480,562

- $m_{AAS, med} (exp) = 477,007 \text{ mg}$

Tabela 3.10 – Resultado da titulação do AAS Infantil

Amostra	n_{AAS}	m_{AAS} (titulado)	m_{AAS} (exp)
I1	$3,3 \cdot 10^{-4}$	59,452	96,527
I2	$3,3 \cdot 10^{-4}$	59,452	96,431
I3	$3,3 \cdot 10^{-4}$	59,452	96,431

- $m_{AAS, med} (exp) = 96,463 \text{ mg}$

Das tabelas 3.7 a 3.10

n_{AAS} : número de mol de AAS em uma amostra dissolvida em 40 mL de solvente. Obtido com a equação (3.1)

m_{AAS} (titulado): massa de AAS em uma amostra dissolvida em 40 mL de solvente, em mg. Obtida da equação (3.2)

m_{AAS} (exp): massa calculada de AAS na massa total do comprimido, em mg

Tabela 3.11 – Massa de AAS por massa do comprimido, em porcentagem

Medicamento	Experimental	Bula
Aspirina®	78,866	82,932
Genérico	76,917	82,399
Melhoral	77,049	80,762
AAS Infantil	59,472	61,652

4 DISCUSSÃO

Para o experimento 1 todas as massas obtidas foram maiores que as especificadas na bula, sendo que para a Aspirina® a massa obtida foi 100% m/m , valor considerado muito elevado, sendo que o erro pode ter ocorrido durante a titulação, por erro do operador ou pelo pouco volume de amostra a ser titulada (10 mL), favorecendo um erro maior no caso de volume do titulante em excesso. Para os medicamentos Genérico, Melhoral e AAS infantil as massas de AAS encontradas foram maiores que $\pm 5\%$ do valor da massa de ácido acetilsalicílico especificada na bula.

Considerando esses resultados inconsistentes, foi feito um novo experimento, com mudanças nos procedimentos, visando melhorar os resultados.

No segundo experimento, para a Aspirina®, Melhoral e AAS Infantil, as massas de AAS encontradas estavam menores que as especificadas nas bulas, mas estavam dentro de um intervalo de $\pm 5\%$ das massas especificadas em bula (entre 95% e 105%). Para o Genérico, a massa estava menor que a especificada em bula e ainda fora do intervalo de $\pm 5\%$ da massa especificada pelo fabricante.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (15) comprimidos de ácido acetilsalicílico devem conter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_9H_8O_4$.

Considerando apenas o segundo experimento como valores consideráveis, os valores de massa encontrados para a Aspirina®, o Melhoral e o AAS Infantil encontram-se dentro da faixa de valor aceitável pela Farmacopeia Brasileira. A massa encontrada para o Genérico encontra-se fora do intervalo aceito pela Farmacopeia Brasileira (entre 95% e 105% da massa de AAS especificada).

REFERÊNCIAS

- 1 TEVES, M. L. U. **Ácido Acetilsalicílico**. 2003. Disponível em: <<https://www.oswaldocruz.br/download/fichas/%C3%81cido%20acetilsalic%C3%ADlico2003.pdf>>. Acesso em: 16 jan. 2017.
- 2 BAYER S.A. **História**. 2016. Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/pt/sobre-aspirina/historia/>>. Acesso em: 16 jan. 2017.
- 3 GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. In: **Tuberculosis drugs**. [S.l.: s.n.], 2005. p. 1203–1223.
- 4 MASSABNI, A. C. **Um velho medicamento com novos usos**. Araraquara: [s.n.], 2006. Disponível em: <http://www.crq4.org.br/quimica_viva__aspirina>. Acesso em: 07 jan. 2017.
- 5 LOPES, R. O. M. **Aspirina: aspectos culturais, históricos científicos**. 42 p. TCC (Graduação) — Curso de Química, Instituto de Química, Universidade de Brasília, 2011.
- 6 MENDES, ALINE SOUZA ; PERUCH, M. D. G. B. .; FRITZEN, M. F. **Síntese e purificação do ácido acetilsalicílico através da recristalização utilizando diferentes tipos de solventes**. 1689–1699 p. Tese (Doutorado) — Faculdade Estácio de Sá, Santa Catarina, 2012.
- 7 SANTOS, F. P. et al.
Síntese do Ácido Acetisalicílico (Aspirina) — Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.
- 8 BAYER S. A. **Bula do "Ácido acetilsalicílico"**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23283922016&pIdAnexo=3915276>. Acesso em: 18 jan. 2017.
- 9 GRASSI, E. A. Antiagregantes Plaquetários: Ampliando Conhecimento. **Disc. Scientia.**, v. 13, n. 1, p. 131–143, 2012.
- 10 PRADÉ L. MEDEIROS, C. Revista Viva Saúde, **Consultório Médico - Ácido acetilsalicílico**. 2006. Disponível em: <<http://brasilpharma.com.br/site/pt/bem-estar-brasil-pharma/qual-a-diferenca-entre-um-medicamento-generico-e-similar/>>. Acesso em: 09 jan. 2017.
- 11 ACHE. **A nova lei da intercambialidade**. Guarulhos, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://www.ache.com.br/arquivos/FOLHETO_INTERCAMBIALIDADE_PDV.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2016.

- 12 HAGE, D. S.; CARR, J. D. **Química analítica e análise quantitativa**. São Paulo, SP: [s.n.], 2012. ISBN 9788576059813.
- 13 SKOOG, D. a. et al. **Fundamentos de Química Analítica**. [S.l.: s.n.], 2014. v. 58. 374 p. ISSN 05848547. ISBN 970-686-369-9.
- 14 CARVALHO, R.; MASSAHUD, N.; GUERREIRO, M. C. **Química Analítica**. Lavras, MG: [s.n.], 1999.
- 15 Farmacopéia, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, v. 2, p. 904, 2010. ISSN 00319422.