

DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO E DOSEAMENTO DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES CONTENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

Victor Antônio Murgo Costa

Farmacêutico, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Willian Pereira Gomes

Químico, Mestre e Doutorando em Ciência dos Materiais – UNESP;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

O ácido acetilsalicílico (AAS) completará no ano de 2017, cento e vinte anos de história e atualmente é um dos medicamentos mais consumidos no mundo. No Brasil os medicamentos podem ser comercializados como medicamentos de referência, genéricos e similares. Para comprovar a qualidade terapêutica desses medicamentos, alguns parâmetros devem ser analisados evitando o risco de efeitos colaterais causados pelo consumo indevido dos mesmos. O objetivo desse trabalho foi analisar o doseamento do princípio ativo e o peso médio dos comprimidos de AAS comercializados em uma drogaria do interior do Estado de São Paulo. Esses parâmetros são alguns dos indicativos utilizados para evidenciar e comprovar a eficácia e a qualidade de um medicamento. Foram selecionados seis laboratórios que fornecem tais comprimidos, sendo que, dois deles distribuem medicamentos de referência, dois com medicamentos genéricos e dois fabricantes de medicamentos similares. A metodologia utilizada foi de cunho exploratório, com o material fornecido por esta farmácia e, os procedimentos da pesquisa, realizados nas Faculdades Integradas de Três Lagoas - AEMS. Os resultados obtidos do doseamento do princípio ativo e o peso médio de todos comprimidos dos seis laboratórios testados, estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela ANVISA que indicam que a eficiência terapêutica do medicamento possa ser assegurada.

PALAVRAS-CHAVE: ácido acetilsalicílico; controle de qualidade; anti-inflamatórios; titulometria.

INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico - AAS é hoje um dos medicamentos mais consumidos no Brasil e no mundo¹. Foi desenvolvido em 1897 por Felix Hoffmann nos laboratórios da Bayer com o objetivo de diminuir os efeitos reversos do ácido salicílico, que causava efeitos adversos, como dores estomacais e possuía sabor muito amargo^{2,3}. O AAS possui efeito analgésico, antipirético, anti agregante plaquetário e se enquadra no grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), indicado para alívio de dores de cabeça, redução do risco de ataque isquêmico e profilático de infarto do miocárdio⁴⁻⁷.

No Brasil, o mercado farmacêutico é crescente ano a ano, de forma que os medicamentos são distribuídos como de referência, os conhecidos como os de “marca”, genéricos, que são produzidos após o fim da patente dos de referência, e medicamentos similares que possuem características semelhantes ao referência⁸⁻¹¹.

O objetivo desse trabalho é analisar o doseamento do princípio ativo e o peso médio dos comprimidos de ácido acetilsalicílico comercializados em uma drogaria da cidade de Itapura – SP. Esses parâmetros são indicativos que garantem que o medicamento possui a concentração declarada de AAS pelo fabricante, desta forma indicando a eficiência terapêutica do mesmo e evitando doses com quantidades maiores ou menores que o determinado durante a prescrição do medicamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Segunda a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) medicamentos são produtos farmacêuticos produzidos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos¹². No Brasil os medicamentos são comercializados sob três definições distintas, medicamentos de referência, medicamentos genéricos e medicamentos similares⁸.

Os medicamentos de referência, ou popularmente conhecidos como os medicamentos de “marca” são inovadores, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto ao órgão federal responsável pelo seu registro. O medicamento genérico, designado pelo nome do fármaco ou do princípio farmacologicamente ativo e caracterizados por uma tarja amarela na sua embalagem em que está escrito “medicamento genérico” também possui eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente e por isso pode ser utilizado para substituir um medicamento de referência, sua produção ocorre após a expiração ou renúncia da patente ou dos direitos de exclusividade da indústria desenvolvedora do medicamento de referência⁸.

Os medicamentos genéricos possuem menor valor no mercado, pois além do grande apoio do governo brasileiro, o laboratório responsável pela produção desse medicamento, não tem grande investimentos em setores como pesquisa e

desenvolvimento, inovação tecnológica, *marketing* e publicidade, além do fármaco não apresentar uma marca específica^{9,10}.

Os medicamentos similares são identificados pelo nome comercial ou pela marca e contém as mesmas características dos medicamentos de referências, como concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos¹¹.

Fatores inerentes ao processo de produção do medicamento, como qualidade das matérias primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, estão relacionados com variações nos resultados de testes de bioequivalência e biodisponibilidade, mesmo quando o medicamento é produzido com a mesma concentração e a mesma forma farmacêutica^{4,13}. Através da RDC Nº 58, de 10 de outubro de 2014, a ANVISA determina que os medicamentos similares para se tornarem intercambiáveis deverão fornecer estudos que comprovem a equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa e bioequivalência¹⁴.

Guimarães e colaboradores¹⁵ levantam a dúvida durante o seu estudo “*como é possível garantir segurança e eficácia deste medicamento similar, com formulação e técnica de fabricação própria, mantendo a mesma posologia do seu referência?*” e conclui que não é possível garantir a segurança e a eficácia de um medicamento similar, para isso seria necessário o estudo da sua biodisponibilidade.

O comprimido é uma apresentação farmacêutica preparado, geralmente com auxílio de adjuntos farmacêuticos, que possui a maior divulgação apresentando vantagens perante as outras formas presentes no mercado. Estabilidade físico-química, baixo custo, uniformidade de desintegração no tempo previsto, conservação garantida e administração de dose única exata, são algumas das principais características dos comprimidos. Para atender e garantir sua qualidade, alguns parâmetros físicos, como espessura, diâmetro, peso, forma, dureza e desintegração; químicas como a concentração do princípio ativo e a sua dissolução; e microbiológicos devem ser controladas¹⁶⁻¹⁸.

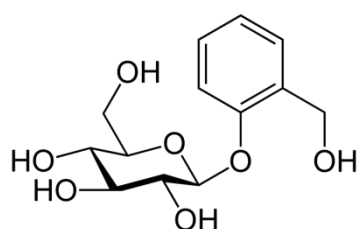
O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação e assegura a qualidade de um medicamento antes que ele seja liberado para

comercialização. As farmacopeias apresentam testes e equipamentos padrões além de características básicas de diversos medicamentos que devem ser seguidos para auxiliar o controle de qualidade assegurando que ela seja mantida^{5,17,18}.

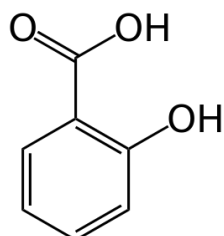
A aspirina que é a forma mais conhecida nas farmácias do ácido acetilsalicílico – AAS (ácido 2-acetoxibenzóico, Figura 1c) completará em 2017, 120 anos de existência⁶. Hoje é um dos medicamentos mais vendidos mundialmente, sendo que o seu consumo é estimado na casa de 216 milhões de comprimidos por dia, ou cerca de 2500 unidades por segundo¹.

A historia moderna do ácido acetilsalicílico inicia-se com a salicilina (Figura 1a) que é uma estrutura isolada do salgueiro branco, o *Salix alba*. Este era muito utilizada por Hipócrates, o pai da medicina moderna, que prescrevia aos seus pacientes, preparações com as suas cascas e folhas para o tratamento de febre e alívio de dores. Depois do isolamento da salicilina em 1829 por H. Leroux, o químico Raffaele Piria hidrolisou a salicilina obtendo o ácido salicílico (Figura 1b) se tornando um medicamento muito aceito pela comunidade médica, no trato de febres, artrites e gota^{2,3}. A grande desvantagem do ácido salicílico era que causava irritações estomacais aos pacientes e seu gosto era muito amargo, foi então em 1897, nos laboratórios alemães da Bayer que Felix Hoffmann propôs a estrutura do ácido acetilsalicílico que possui efeito terapêutico similar ao ácido salicílico, mas evitando seus efeitos adversos^{2,3}. Na Figura 1 encontram-se as estruturas moleculares da salicilina, do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico.

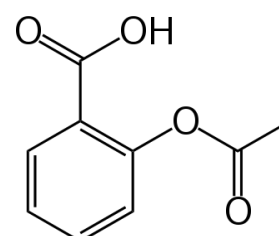
Figura 1 – Estruturas moleculares da salicilina (a), do ácido salicílico (b) e do ácido acetilsalicílico (c).



(a) salicilina



(b) ácido salicílico



(c) ácido acetilsalicílico

Fonte: próprio autor.

O AAS é um medicamento analgésico e antipirético, além de fazer parte do grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), indicado para alívio de

dores de cabeça, redução do risco de ataque isquêmico e profilático de infarto do miocárdio. É um inibidor da enzima ciclo-oxigenase e acetilador de tromboxano A₂, desta forma também possui atividade anti-agregante plaquetária⁴⁻⁷.

Estudos recentes também indicam que o AAS pode ser utilizado no tratamento de pacientes que possuem alto risco de problemas cardiovasculares, como os diabéticos¹⁹. Outro estudo recente também indicou que o AAS não diminuiu a biodisponibilidade do losartan, o que torna viável e possível à produção de um fármaco que associe esses dois medicamentos que são frequentemente utilizadas no tratamento de pessoas com insuficiência cardíaca, hipertensão e doenças isquêmicas²⁰.

Casos onde as perdas de eficácia terapêutica causada pelo excesso de AAS são largamente estudadas, devido ao risco que a população sofre ao consumir comprimidos que não possuem o controle dos parâmetros que atestam a qualidade. Alguns efeitos adversos estudados foram: casos de hipersensibilidade ou de intoxicação, salicilismo que é um quadro caracterizado por zumbido no ouvido, cefaléia, confusão mental e tontura; hemorragia gastrointestinal podendo acarretar deficiência de ferro; úlcera e perfuração gastroduodenal^{4,6}. Alguns estudos relacionam o AAS medicados a crianças com alguns tipos de infecções virais com o aparecimento da síndrome de Reye, que pode levar a morte²¹.

3 METODOLOGIA

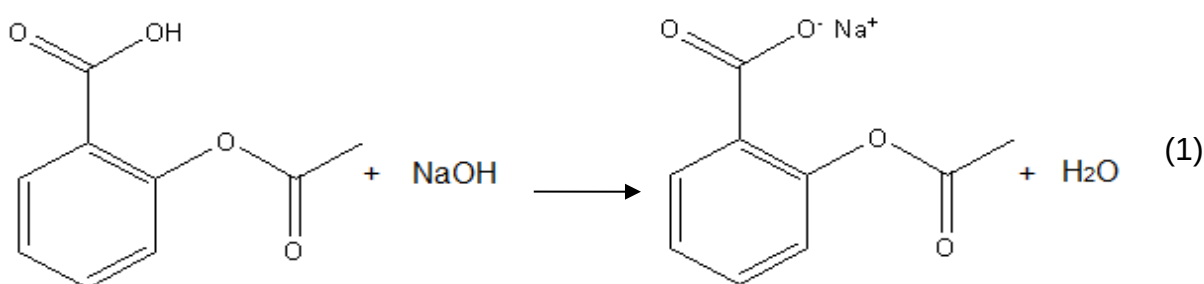
Os medicamentos de AAS utilizados nesse trabalho foram cedidos gentilmente por uma drogaria localizada na cidade de Itapura-SP. Todo este trabalho foi realizado nos laboratórios didáticos das Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS.

Para cada medicamento de referência, genérico e similar, foram selecionados dois laboratórios distintos com apresentações comerciais de 100mg e classificados da seguinte forma: R1 e R2, G1 e G2 e S1 e S2. As marcas comerciais dos medicamentos não são apresentadas por razões éticas.

Todos os comprimidos utilizados possuíam o AAS na forma acessível, portanto não foi necessária a etapa de abertura da mesma. Os testes de determinação do peso médio, que seguiu conforme descrito na Farmacopeia

Brasileira⁵, e de doseamento da concentração de AAS nos comprimidos, foram realizados em triplicata e os resultados são apresentados pela média dos valores encontrados e o desvio padrão.

O ácido acetilsalicílico é um ácido orgânico fraco, dessa forma sua dose pode ser determinada através de uma análise titulométrica acompanhada por uma reação de neutralização, portanto, utilizou-se como titulante uma solução padrão de hidróxido de sódio (NaOH) 0,100 mol/L que é uma base forte, sendo assim, reage rápido e completamente com o AAS. A reação do AAS com o NaOH ocorre segundo a Equação 1:



Reações entre ácidos orgânicos e bases fortes, resultam em um sal de pH com caráter alcalino, ou seja, maior do que 7,0, portanto o indicador necessário para essa titulação deve possuir uma zona de transição nessa região, portanto, a fenolftaleína, com zona de viragem entre 8,0 e 10,0, passando de incolor para rosa, é considerado um bom indicador para essa técnica.

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 os comprimidos com o auxílio de um almofariz e um pistilo. Pesou com a maior precisão possível 0,1000g, em triplicata, dos comprimidos macerados. Transferiu, quantitativamente, cada amostra para um erlenmeyer de 125 mL. Adicionou-se 20 mL de etanol e posteriormente 20 mL de água destilada. Agitou a suspensão durante aproximadamente 5 minutos para a completa solubilização dos comprimidos e adicionou 3 gotas de fenolftaleína 0,1%. A titulação seguiu até o ponto de viragem do indicador, anotando o volume gasto da solução titulante.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do peso médio de cada laboratório testado com o desvio padrão relativo e da determinação de AAS dos comprimidos estudados estão apresentados na Tabela 1.

O peso do comprimido garante que a dose terapêutica do princípio ativo seja a desejada, portanto quando essa característica está em desacordo com as especificações, as dosagens podem variar para mais ou para menos, não garantindo a qualidade da ação do fármaco^{17,18}.

Tabela 1: Resultados de peso médio, volume gasto de NaOH e da massa de AAS por comprimido.

	Peso médio (g)	DPR (%)	Volume de NaOH (mL)	Massa do AAS (g)
R1	$0,134 \pm 4,71 \times 10^{-4}$	0,4	$4,42 \pm 1,25 \times 10^{-2}$	$0,1045 \pm 1,25 \times 10^{-4}$
R2	$0,321 \pm 3,09 \times 10^{-3}$	1,0	$1,72 \pm 2,94 \times 10^{-2}$	$0,0994 \pm 2,57 \times 10^{-3}$
G1	$0,163 \pm 4,71 \times 10^{-4}$	0,3	$3,84 \pm 1,63 \times 10^{-2}$	$0,1038 \pm 2,62 \times 10^{-4}$
G2	$0,169 \pm 1,69 \times 10^{-3}$	1,0	$3,45 \pm 2,05 \times 10^{-2}$	$0,1049 \pm 5,56 \times 10^{-4}$
S1	$0,167 \pm 4,64 \times 10^{-3}$	2,8	$3,50 \pm 2,49 \times 10^{-2}$	$0,1050 \pm 3,67 \times 10^{-3}$
S2	$0,150 \pm 2,94 \times 10^{-3}$	2,0	$3,86 \pm 1,70 \times 10^{-2}$	$0,1044 \pm 1,96 \times 10^{-4}$

O medicamento com legenda R2 possui o peso médio de 0,321 g, portanto se enquadra 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, R1, G1, G2, S1 e S2 apresentaram valores entre 0,134 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 Farmacopeia Brasileira⁵, às variações dos pesos médios de todos os laboratórios analisados (R1, R2, G1, G2, S1 e S2) apresentaram valores dentro do permitido pela ANVISA.

O teste de doseamento, que indica a quantidade do princípio ativo em um medicamento, realizado nos comprimidos de AAS testados, apresentaram valores que variaram entre 0,0994g para a amostra R2 a 0,1050g para medicamento S1. Mesmo que esse seja o limite máximo, ainda sim todas as amostras analisadas estão dentro da variação estabelecida pela ANVISA que é de no mínimo 95,0% a no

máximo 105,0% da quantidade declarada de 100mg de AAS dos laboratórios analisados.

Portanto, analisando os resultados de peso médio e doseamento de AAS dos comprimidos testados, percebe-se que não ocorreu diferença significativa entre os laboratórios que forneciam medicamentos de referência, dos genéricos e similares e todos (R1, R2, G1, G2, S1 e S2) apresentaram valores aceitáveis para a legislação brasileira. Desta forma, os valores da concentração de AAS que são divulgados nas bulas desses medicamentos estão corretos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido acetilsalicílico é um dos fármacos mais consumidos no mundo e mais especificamente no Brasil, onde é encontrado em drogarias como medicamentos de referência, genéricos e similares. O controle de qualidade realizado nos medicamentos genéricos e similares é algo que deve ser largamente estudado para que o fornecimento dos diversos fármacos que são comercializados dessa forma, forneça a mesma segurança, a eficácia e a qualidade apresentada pelos medicamentos de referência.

O peso médio de um comprimido e a determinação da concentração do princípio ativo do medicamento são alguns dos testes realizados para garantir a qualidade de um medicamento, pois são indícios que comprovam se a quantidade do princípio ativo declarado pelo laboratório está dentro do limite de variação aceitável. Consequentemente analisando os resultados dos medicamentos R1, R2, G1, G2, S1 e S2, é possível concluir que não houve diferença significativa entre os laboratórios ou entre medicamentos de referência, genéricos ou similares.

Os resultados apresentados junto a outros testes utilizados no controle de qualidade, como o de biodisponibilidade e bioequivalência indicam que os medicamentos genéricos e os similares de AAS estudados, podem ser administrados como intercambiáveis aos medicamentos de referência.

REFERÊNCIAS

- ¹ BAYER – Aspirina: ácido acetilsalicílico. 2016. Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/>>. Acessado em 02 de novembro de 2016.

- ² PINTO, A. C. Alguns aspectos da história da aspirina. 2011. Instituto de Química-UFRJ. Disponível em: <http://www.i-flora.iq.ufrj.br/hist_interessantes/aspirina.pdf>. Acessado em 02 de novembro de 2016.
- ³ AGUIAR, J. L. N. et al. Validação intralaboratorial de um novo método analítico por cromatografia em fase líquida do ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico em comprimidos. 2007. 124 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária, 2007. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9258>> Acessado em 10 de novembro de 2016.
- ⁴ ANDRADE, E. et al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. Acta Farmacéutica Bonaerense, v. 25, n. 3, p. 344-50, 2006.
- ⁵ BRASIL. ANVISA. Farmacopédia Brasileira. 5 ed. Brasília: ANVISA, 2 v., 2010.
- ⁶ SILVA, A. J. B.; BARRETO, J. G. Determinação de teor de princípio ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico. Acta Biomedica Brasiliensia, v. 4, n. 1, p. 103-113, 2013.
- ⁷ TECHIO, P. X.; BELO, M. A. A. Estrutura química e interação molecular farmacodinâmica entre salicilatos e oxicans. Enciclopédia biosfera: Centro Científico Conhecer, v.8, n.14, p. 1537-1530, 2012.
- ⁸ BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, 1999.
- ⁹ NISHIJIMA, M.; BIASOTO, G. J.; LAGROTERIA, E.. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. Economia e Sociedade, v. 23, n. 1, p. 155-186, 2014
- ¹⁰ SANTOS, E. C.; FERREIRA, M. A. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. Nexos Econômicos, v. 6, n. 2, dez. 2012.
- ¹¹ MORAIS, F. E. et al. Caracterização e avaliação do comportamento térmico dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo o ácido acetilsalicílico como princípio ativo. Brazilian Journal of Thermal Analysis, v. 4, n. 1-2, p. 1-5, 2015.

¹² BRASIL. Decreto nº. 79.094, de 5 de janeiro de 1977: Regulamenta a Lei nº. 6.360/76. que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros Diário Oficial da União, 1977.

¹³ INSTITUCIONAIS, Informes Técnicos. Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Revista de Saúde Pública, v. 37, n. 6, p. 821-4, 2003.

¹⁴ BRASIL. Resolução - RDC Nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Diário Oficial da União. 2014.

¹⁵ GUIMARÃES, M. C. L. et al. O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população. Infarma Ciências Farmacêuticas, v. 15, n. 7/8, p. 91-96, 2013.

¹⁶ MARIANO, M. D. C. et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO). Revista Faculdade Montes Belos (FMB), v. 8, nº 1, 2015, p. 1-10, 2014.

¹⁷ MOISÉS, R.P. Tecnologia de produção de comprimidos. Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

¹⁸ CORIDIOLA, J. F. F. PELEGRINI, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios: Revista de Saúde e Biologia, v.11, n.1, p.48-57, 2016

¹⁹ FERREIRA, P. M. F. et al. Acetylsalicylic Acid Daily vs Acetylsalicylic Acid Every 3 Days in Healthy Volunteers: Effect on Platelet Aggregation, Gastric Mucosa, and Prostaglandin E2 Synthesis. The Journal of Clinical Pharmacology, v. 56, n. 7, p. 862–868, 2016.

²⁰ MENDES, G. D. et al. Pharmacokinetic evaluation of administration of losartan with aspirin in healthy volunteers. Journal of Bioequivalence & Bioavailability, v. 7, n. 3, p. 144-149 2015.

²¹ KOROKOLVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. “Química Farmacêutica”. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 783 p, 1988.