



VI EPCT

Encontro de Produção Científica e Tecnológica

24 A 28 DE OUTUBRO DE 2011

UTILIZAÇÃO DE UM SPOT TEST PARA O MONITORAMENTO DE ÁCIDO SALICÍLICO EM PRODUTOS À BASE DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

UHDRE, Débora Figueiredo (IC), Curso de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, figueiredo_uhdre@hotmail.com

NEZI, Sara Maria (IC), Curso de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, saranezi@hotmail.com

Romero, Adriano Lopes (OR), Curso de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, adrianoromero@utfpr.edu.br

RESUMO: Desde sua introdução no mercado sob a marca registrada Aspirina® no ano 1899, o ácido acetilsalicílico (AAS) tornou-se mundialmente conhecido e vem sendo utilizado para o alívio de dores, inflamações e febre. A síntese desta substância é feita, industrialmente, pela acetilação do ácido salicílico (AS) utilizando anidrido acético em meio ácido. Quando o processo sintético é insatisfatório, observa-se produção de AAS contendo pequenas quantidades de ácido salicílico como impureza. O ácido salicílico (AS), apesar de possuir propriedades farmacológicas semelhantes ao AAS, possui gosto amargo e provoca irritações estomacais. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar, qualitativamente, a presença de ácido salicílico em nove produtos à base de AAS utilizando o método "spot test". O método é baseado na formação do complexo de cor roxa intensa entre o ácido salicílico e íons Fe (III).

Palavras-chave: Ácido salicílico. Spot test. Aspirina.

1 INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico (AAS), introduzido como fármaco em 1899 sob a marca registrada Aspirina®, é indicado para o alívio de dores de cabeça leves, inflamações leves ou moderadas, artrite, para redução do risco de ataque isquêmico, e como profilático de infarto do miocárdio. Este fármaco age inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX 1 e 2), diminuindo a produção de prostaglandinas, que são importantes mediadores endógenos de diversos processos fisiológicos, inclusive a biossíntese das substâncias que revestem e protegem o trato gastrointestinal (BARTON & SIBAI, 1991). A inibição destas enzimas pode levar a efeitos colaterais como a gastrite e outros tipos de distúrbios gastrointestinais. Quando utilizado em crianças acometidas por algumas infecções virais (como a gripe comum) pode levar a síndrome de Reye, podendo levar a morte. Casos de hipersensibilidade ou de intoxicação por ingestão acidental aguda de grande quantidade de fármaco pode causar salicilismo, quadro caracterizado por zumbido no ouvido, cefaléia, confusão mental e

tontura. Reações cutâneas diversas estão descritas na literatura e podem estar relacionadas à ação queratolítica dos salicilatos (MELO *et al.*, 2006).

A síntese desta substância é feita, industrialmente, pela acetilação do ácido salicílico utilizando anidrido acético em meio ácido (Imagem 01). Quando o processo sintético é insatisfatório, observa-se produção de AAS contendo pequenas quantidades de ácido salicílico como impureza. O ácido salicílico, apesar de possuir propriedades farmacológicas semelhantes ao AAS, possui gosto amargo e provoca irritações estomacais. Estudos em modelos animais mostraram que o ácido salicílico produzido quando a aspirina é rapidamente hidrolisada após a absorção pelo intestino apresenta efeito teratogênico (KIMMEL *et al.*, 1971; KOSHASKJI & SCHULERT, 1973).

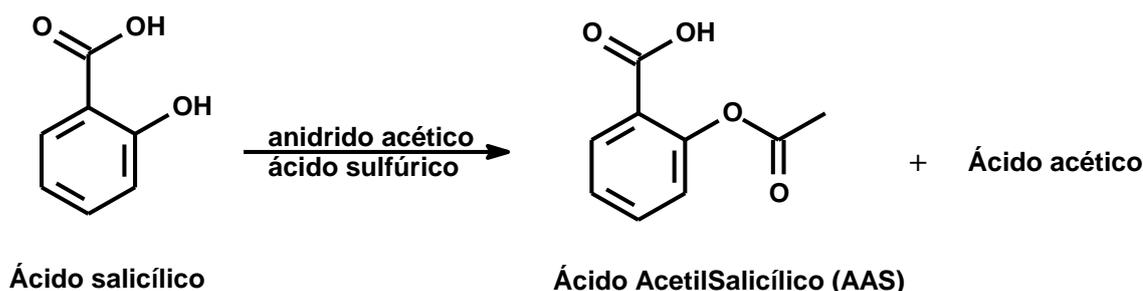


Imagem 01 – Equação de síntese do AAS.

Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo utilizar um método simples para identificar a presença de ácido salicílico livre em produtos à base de AAS.

1.1 FUNDAMENTOS DO SPOT TEST

O spot test aplica-se a reações químicas sensíveis e seletivas em que a principal característica é a manipulação de pequenos volumes da substância desconhecida e do(s) reagente(s). Caso o resultado da reação entre o(s) reagente(s) e a substância desconhecida seja positivo, o produto formado pode ser identificado a olho nu, seja por modificação de cor ou por formação de precipitado. Este método é aplicável tanto para compostos inorgânicos como orgânicos e, em geral, são procedimentos extremamente simples, rápidos e de baixo custo (ZERAİK *et al.*, 2008).



VI EPCT

Encontro de Produção Científica e Tecnológica

24 A 28 DE OUTUBRO DE 2011

Até hoje não se sabe ao certo quem foi o primeiro a utilizar um spot test para fins analíticos. Segundo Fritz Feigl, a primeira publicação data de 1834, quando F. Runge usou um papel de filtro contendo imobilizado iodeto de potássio e amido para detectar cloreto livre. Em 1859, Schiff empregou papel de filtro impregnado com carbonato de prata para revelar ácido úrico na urina. Uma gota da amostra produz uma mancha marrom de prata livre. Esta parece ser a mais antiga descrição de um spot test, devido a grande sensibilidade desta reação. Na literatura há vários procedimentos utilizando spot test como, por exemplo, determinação de ácido acetilsalicílico (MATIAS *et al.*, 2004), metildopa, hidroclorotiazida, dipirona em produtos farmacêuticos. A determinação de potássio em soro sanguíneo, a detecção de espécies adulterantes em urina, análise quantitativa de Fe(III) em aço sintético, o controle de nitritos em água e a determinação do cátion amônio em águas residuais foram também descritas na literatura (ZERAIK *et al.*, 2008).

2 PARTE EXPERIMENTAL

Spot test (análise de toque) para o ácido salicílico

A pureza de produtos a base de AAS pode ser testada pela adição de solução aquosa de Fe^{+3} ao produto previamente pulverizado em uma plaque de toque ou em uma cápsula de porcelana. O desenvolvimento da cor roxa é considerado um teste positivo e é uma indicação da presença de ácido salicílico no produto.

O mesmo procedimento pode ser aplicado, utilizando-se no lugar da placa de toque um papel filtro (foram riscados quadrados de 2 x 2 cm com o auxílio de uma caneta de ponta fina, cada quadrado foi numerado e representava a respectiva placa de toque).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho avaliou-se a presença de ácido salicílico em oito produtos a base de ácido acetilsalicílico (Imagem 02). Os produtos foram adquiridos em farmácias de Campo Mourão – PR no período de maio a setembro de 2011. O teste foi realizado com muita facilidade e apresenta bons resultados, uma vez que pequenas quantidades de ácido

VI EPCT

Encontro de Produção Científica e Tecnológica

24 A 28 DE OUTUBRO DE 2011

salicílico podem ser detectadas utilizando solução aquosa de cloreto férrico. Para esta reação, observa-se que quanto maior o teor de ácido salicílico no produto mais forte será a coloração resultante. Entre os produtos avaliados, observou-se que a Aspirina®, a CafiAspirina® e o AAS genérico apresentaram pequeno teor de ácido salicílico (Imagem 03). No outro extremo, observou-se que o Melhoral®, o Engov® e o Analgesin® apresentaram alto teor de ácido salicílico.



VI EPCT

Encontro de Produção Científica e Tecnológica

24 A 28 DE OUTUBRO DE 2011



Imagem 02 – Produtos a base de AAS avaliados neste trabalho.

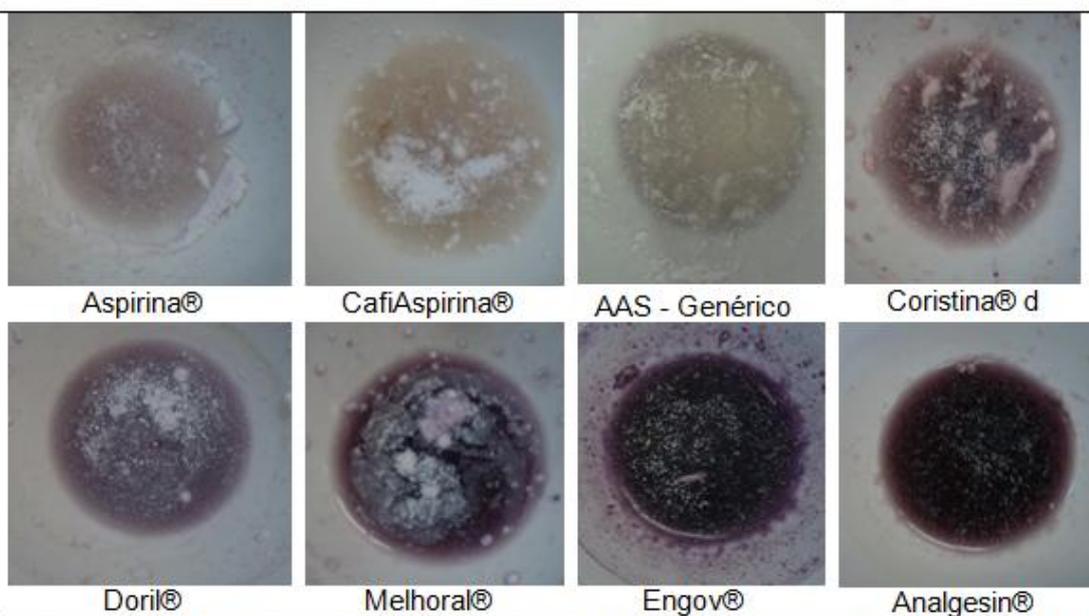


Imagem 03 – Amostras de produtos a base de AAS submetidos ao teste de presença de ácido salicílico.

Existem duas hipóteses para o alto teor de ácido salicílico presente em produtos a base de AAS: (1) a síntese do AAS não foi realizada adequadamente, obtendo no produto final uma porcentagem alta de ácido salicílico remanescente; (2) o AAS sofreu hidrólise durante o processo de estocagem do medicamento.

Em presença de umidade as moléculas de AAS são lentamente hidrolisadas, liberando ácido salicílico e ácido acético (Imagem 04).

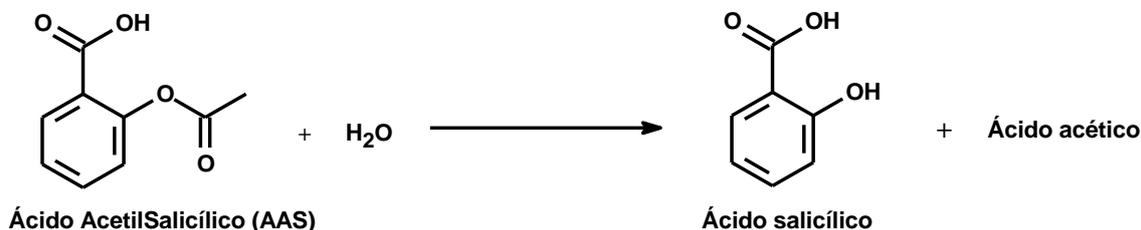


Imagem 04 – Reação de hidrólise do AAS.

Esta decomposição pode ser detectada pelo aparecimento de uma coloração violeta quando o produto é tratado com cloreto férrico (FeCl₃). Para que ocorra este tipo de fenômeno, a embalagem deve permitir a penetração de umidade. Após esta hipótese levantada em discussão, consulta bibliográfica mostrou que filmes compostos por polietileno, quando de baixa densidade, constituem barreiras inadequadas à umidade atmosférica. Isto, combinado com condições inadequadas de transporte e armazenamento, pode levar a uma degradação acelerada do princípio ativo em questão, altamente suscetível a este tipo de reação química (MELO *et al.*, 2006). Outra evidência de que estaria ocorrendo a hidrólise do AAS seria o odor de ácido acético produzido durante a reação. Para os produtos avaliados, não observou-se odor de ácido acético quando os mesmos foram macerados. Estes resultados sugerem que a presença de ácido salicílico é devido a problemas durante a síntese do AAS, provavelmente tempo insuficiente para completar a reação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o spot teste é um bom método para avaliar a presença de ácido salicílico em produtos a base de AAS. Observou-se que produtos de três marcas apresentaram alto teor de ácido salicílico. A presença de ácido salicílico nestes produtos é devida, provavelmente, a problemas durante a síntese do AAS, tais como tempo insuficiente para completar a reação. Estes resultados sugerem a importância de quantificar o ácido salicílico em produtos a base de AAS, assim como o ácido acético para verificar a qualidade dos produtos comercializados.



VI EPCT

Encontro de Produção Científica e Tecnológica

24 A 28 DE OUTUBRO DE 2011

REFERÊNCIAS

BARTON, J.R.; SIBAI, B.M. Low-dose aspirin to improve perinatal outcome. **Clin Obstet Gynecol**, v. 34, p. 251-261, 1991.

KIMMEL, C. A.; WILSON, JG; SCHUMACHER H.J. Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in rats. **Teratology**, v.4, p.15-24, 1971.

KOSHASKJI, R.P.; SCHULERT, A.R. Biochemical and mechanisms of salicylate teratology in the rat. **Biochem Pharmacol**, v. 22, p. 407, 1973.

MATIAS, F. A. A.; VILA, M. M. D.; TUBINO, M. Quantitative reflectance spot test for the determination of acetylsalicylic acid in pharmaceutical preparations. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.15, n. 2, 2004.

MELO, Eduardo Borges de; MINNETO, Aline; VIOLIN, Isabella; BRAGA, Renata S.; ANDRADE, Elaine; MARIOT, Simone; SCHNEIDER, Deborah Sandra Leal; GODOI, Mário Fernando de Souza; LUCCA, Patrícia S. Rosa. 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 Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 344-350, 2006.

ZERAIK, Ana Eliza; SOUZA, Fernanda Sant'Ana de; FATIBELLO-FILHO, Orlando and LEITE, Oldair D.. Desenvolvimento de um spot test para o monitoramento da atividade da peroxidase em um procedimento de purificação. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 731-734, 2008.