Avaliação comparativa de metodologia empregada na determinação quantitativa de ácido acetilsalicílico*

Comparative methodology evaluation in acetyl salicilic acid analytical quantitative determination

Maria Aparecida Nicoletti[2] & Moisés Ademir Quinteiro Franco[1]

RESUMO – Os ensaios realizados destinam-se a direcionar e avaliar a possibilidade do emprego de uma única metodologia na quantificação do ativo, tanto da matéria-prima, quanto do produto acabado. Foram utilizadas três metodologias farmacopéicas para a quantificação do fármaco, sendo que duas delas constam na Farmacopéia Brasileira, IV edição[3] e, a outra, na Farmacopéia Americana, XXVII revisão[4]. Para cada metodologia e sua aplicação na determinação do fármaco na matéria-prima e na forma farmacêutica sólida (comprimidos), foram realizados ensaios de avaliação da precisão e da exatidão. Os resultados mostraram-se satisfatórios com exatidão e precisão adequadas, permitindo confiabilidade para a validação dos métodos em questão no emprego de uma única metodologia de análise.

PALAVRAS-CHAVE – Ácido acetilsalicílico, volumetria, espectrofotometria.

SUMMARY *– Performed assays aimed to confirm as possible use the same analytical method to determine Acetylsalicylic acid content in raw material and as finished good samples. Three compendia methods for these applications were evaluated: two of them are published in Brazilian Pharmacopeia, IV edition[3] and one in United States Pharmacopeia, XXVII revision[4]. Precision and accuracy were evaluated for each analytical method and their application in both, raw material and as finished product (tablets). All results accomplished specifications for both, precision and accuracy, leading to consider that these applications would be successfully validated.*

KEYWORDS *– Acetylsalicylic acid, titrimetry, spectrophotometry.*

INTRODUÇÃO

Estabilidade é definida como a extensão em que um produto ou substância retém, dentro dos limites especificados e dentro do período de armazenagem e de uso (isto é, prazo de validade), as mesmas propriedades e características que possuía na ocasião em que foi fabricado (ANSEL & *et al.*[1]).

Na área de Controle de Qualidade de Medicamentos, estão disponibilizados na literatura diferentes metodologias para matéria-prima e produto acabado. A metodologia utilizada poderá incidir na qualidade dos resultados obtidos a partir das análises efetuadas e, portanto, é necessário um estudo para o estabelecimento de quais metodologias poderão ser empregadas para uma situação específica de análise.

O controle de qualidade é essencial para avaliar se matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados atendem às especificações farmacopéicas previamente estabelecidas.

A seleção da metodologia é essencial para que os resultados sejam confiáveis. Existem metodologias específicas para o fármaco, enquanto matéria-prima e, para quantificação do fármaco, no produto acabado. As farmácias de manipulação têm grandes dificuldades na realização de análises de controle de qualidade e a busca de metodologia que assegure a confiabilidade e a otimização do resultado é imprescindível.

Foram empregadas metodologias da Farmacopéia Brasileira, IV edição[3] no doseamento de ácido acetilsalisílico, tanto para o fármaco isolado, quanto para o produto acabado e, foi empregado o método de quantificação de ácido acetilsalicílico produto acabado por dissolução, da Farmacopéia Americana, XXVII revisão[3] para a quantificação de ácido acetilsalicílico, tanto em produto acabado, quanto para o fármaco como matéria-prima.

É importante garantir a metodologia a ser empregada - para tanto, ensaios de avaliação da precisão e de exatidão devem ser conduzidos como parâmetros utilizados para a validação da metodologia analítica.

Os ensaios de precisão ou repetibilidade consistem de análises repetidas com, no mínimo, de três padrões e seis amostras a 100% da concentração nominal, de-

Recebido em 14/02/2008
[1]Graduando do 8º semestre de Farmácia e Bioquímica/Univ. Guarulhos; Bolsista PIBIC/UNG do Projeto *Avaliação comparativa de metodologia empregada na determinação quantitativa de ácido acetilsalicílico*.
[2]Dra. em Fármacos e Medicamentos/Univ. de São Paulo; Prof. Adjunto de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica e de Cosméticos/Universidade Guarulhos.
*Univ. Guarulhos, Fac. de Ciências Farmacêuticas, Lab. de Farmácia; Laboratórios Stiefel Ltda.

vendo apresentar, como resultado, a média e o desvio padrão relativo (RSD) que deve ser menor que 5,0% (ANVISA, Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003[2]. A precisão tem por objetivo verificar o quanto a metodologia analítica reproduz resultados iguais sob as mesmas condições de análise.

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Os ensaios de exatidão realizados consistem de análises de adições conhecidas da substância à formulação placebo para se obter 50%, 100% e 150% da concentração nominal. A exatidão é expressa em relação à porcentagem de recuperação média obtida nas concentrações avaliadas de 50%, 100% e 150% para a metodologia da Farmacopéia Brasileira, lV edição[3] e de 80%, 100% e 120% para a metodologia da Farmacopéia Americana, XXVll revisão[4].

O critério de aceitação estabelecido para o desvio padrão relativo (RSD) deve ser menor que 5%.

A exatidão tem por objetivo verificar o quanto há de variação nos resultados das análises com concentrações determinadas e conhecidas.

A validação da metodologia analítica é requisito essencial para a confiabilidade dos dados obtidos.

2. MATERIAIS E METODOS

2.1 Materiais e equipamentos

a) Comprimidos comerciais contendo ácido acetilsalicílico;
b) Matéria-prima ácido acetilsalicílico;
c) Ácido acetilsalicílico – padrão secundário;
d) Solução volumétrica de hidróxido de sódio 0,5 M;
e) Solução indicadora vermelho de fenol;
f) Solução indicadora de fenolftaleína;
g) Solução tampão acetato 0,05M (acetato de sódio tri-hidratado + ácido acético glacial);
h) Solução volumétrica de ácido clorídrico a 0,5M;
i) Etanol;
j) Bureta graduada;
k) Banho-maria;
l) Espectofotômetro UV;
m) Lactose;
n) Balança analítica Mettler-Toledo, mod. AG204.

2.2 Metodologias

I - Doseamento de ácido acetilsalicílico para matéria-prima, segundo a Farmacopéia Brasileira, IV edição. (Volumetria em meio aquoso)

II - Doseamento de ácido acetilsalicílico para produto acabado, segundo a Farmacopéia Brasileira IV edição. (Volumetria em meio aquoso)

III - Doseamento de ácido acetilsalicílico para Teste de Dissolução em produto acabado, segundo a Farmacopéia Americana, XXVII edição (Espectrofotometria).

No teste de avaliação da precisão, analisou-se 10 tomadas de ensaio. No teste de avaliação da exatidão, analisou-se 6 tomadas de ensaio. Às amostras preparadas, conforme descrito nas metodologias preconizadas pela Farmacopéia Brasileira, IV edição, adicionou-se o fármaco ao placebo nas concentrações de 50%, 100% e 150%, enquanto que naquelas preparadas, conforme a metodologia preconizada pela Farmacopéia Americana, XXVII revisão, analisou-se o fármaco adicionado ao placebo nas concentrações de 80%, 100% e 120%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os métodos apresentaram precisão e exatidão satisfatórias. Os resultados de precisão e exatidão na Tabela I demonstram um desvio padrão relativo inferior ao especificado pela Resolução RE nº 899/03 vigente, que especifica o limite do desvio padrão relativo em 5,0%.

Metodologia: doseamento de ácido acetilsalicílico para produto acabado, segundo a Farmacopéia Brasileira, IV edição

TABELA I
Metodologia: Doseamento de ácido acetilsalicílico para produto acabado, segundo a Farmacopéia Brasileira IV ed

	Precisão Média e (RSD)	Exatidão 50% Média e (RSD)	Exatidão 100% Média e (RSD)	Exatidão 150% Média e (RSD)
Matéria-prima	99,68% (0,325%)	48,50% (0,520%)	97,50% (0,130%)	146,70% (0,180%)
Produto Acabado	99,68% (0,325%)	49,85% (0,200%)	99,68% (0,210%)	150,00% (0,390%)

Os resultados de precisão e exatidão na Tabela II mostraram que os resultados obtidos experimentalmente não diferem estatisticamente do valor nominal, não havendo diferença significativa com um nível de 95% de confiança entre a média das concentrações.

Metodologia: doseamento de ácido acetilsalicílico para matéria-prima, segundo a Farmacopéia Brasileira, IV edição

TABELA II
Metodologia: Doseamento de ácido acetilsalicílico para matéria-prima, segundo a Farmacopéia Brasileira IV ed

	Precisão Média e (RSD)	Exatidão 50% Média e (RSD)	Exatidão 100% Média e (RSD)	Exatidão 150% Média e (RSD)
Matéria-prima	98,68% (0,309%)	49,15% (1,477%)	97,85% (0,911%)	146,65% (2,025%)
Produto Acabado	97,90% (1,146%)	47,52% (2,213%)	97,43% (1,014%)	147,30% (1,595%)

Os resultados de precisão e exatidão demonstrados na Tabela III demonstram um desvio padrão relativo inferior a 5,0%, como especificado pela Resolução RE nº 899/03 vigente.

Doseamento de ácido acetilsalicílico para Teste de Dissolução em produto acabado, segundo a Farmacopéia Americana, XXVII edição

TABELA III
Metodologia: 3- Doseamento de ácido acetilsalicílico para Teste de Dissolução em produto acabado, segundo a Farmacopéia Americana XXVII ed

	Precisão Média e (RSD)	Exatidão 80% Média e (RSD)	Exatidão 100% Média e (RSD)	Exatidão 120% Média e (RSD)
Matéria-prima	95,44% (2,120%)	76,50% (2,450%)	96,60% (1,886%)	117,03% (1,345%)
Produto Acabado	96,23% (2,192%)	77,68% (2,095%)	95,53% (1,750%)	117,00% (1,345%)

Dentre os métodos avaliados, o método de doseamento de ácido acetilsalicílico em produto acabado, demonstrou-se com o menor desvio padrão relativo.

4. CONCLUSÕES

As metodologias analíticas apresentaram alguns parâmetros de validação (exatidão e precisão) condi-

zentes com a legislação sanitária vigente no país.

A metodologia de doseamento de ácido acetilsalicílico para produto acabado publicado na Farmacopéia Brasileira, lV edição, apresentou excelente precisão e exatidão, além do coeficiente de variação significativamente menor que os 5,0% aceitáveis estatisticamente.

Os métodos de doseamento de ácido acetilsalicílico para matéria-prima publicados na Farmacopéia Brasileira, lV edição e de doseamento de ácido acetilsalicílico para Teste de Dissolução em produto acabado, segundo a Farmacopéia Americana, XXVII revisão, apresentaram-se satisfatórios, cumprindo as exigências da legislação sanitária vigente no país.

Assim, as metodologias analíticas avaliadas têm consistência técnica para serem submetidas ao processo completo de validação analítica e, tendo cumprido todas as suas exigências, serem utilizadas para a quantificação do fármaco como matéria-prima e também em produtos acabados na forma sólida. É importante ressaltar que esta última aplicação tem confiabilidade restrita à formulação testada, sendo necessárias novas avaliações para formulações com diferentes ingredientes ou composições.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq e à Universidade Guarulhos pelo apoio financeiro e bolsa; ao PIBIC e ao laboratório Stiefel Ltda., pelo fornecimento do espaço para a realização da pesquisa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G & ALLEN JR, L.V. *Farmacotécnica. Formas Farmacêuticas & Sistemas de liberação de fármacos.* 6ª edição. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.
2. BRASIL. Resolução RE Nº 899, de 29 de Maio de 2003. *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Agência* Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, D.O.U. 02 jun 2003.
3. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª edição. São Paulo: Atheneu 2002. p. 173-173.*2*, 173.1-173.1-*2.*
4. UNITED STATES PHARMACOPEIA. XXVIIth Revision. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, p. 174, 2004.

Endereço para correspondência
Moisés Ademir Quinteiro Franco
E-mail: mfranco@stiefel.com.br
E-mail: moises_1401@yahoo.com.br
Cel: (0xx11)8457-3155
Rua Antonio Camargo, 173
Vila São Jorge – Guarulhos/SP
07114-360