

Caracterização e avaliação do comportamento térmico dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo o ácido acetilsalicílico como princípio ativo.

F. E. de Moraes, S. P. M. Cabral de Souza, E. G. de Araújo, N. S. Fernandes*

*Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Av. Senador Salgado Filho 3000 – Campus Universitário – Lagoa Nova, CEP: 59078-970 Natal-RN, Brasil*

Received: 15/01/2015; accepted: 28/06/2015
Available online: 28/07/2015

Resumo

O presente estudo utilizou as técnicas termoanalíticas (TG e DSC) para avaliar o comportamento térmico de medicamentos a base de ácido acetilsalicílico comercializados como referência, genérico e similar. As amostras foram também caracterizadas por IV e DRX. As curvas TG/DTG mostraram comportamentos semelhantes, sendo verificadas, algumas variações, devido a presença dos excipientes nas formulações farmacêuticas. As curvas DSC apresentaram um pico endotérmico característico da fusão do ácido acetilsalicílico em todas as amostras. Os difratogramas de raios X mostraram similaridades, caracterizando as amostras como cristalinas.

Keywords: Ácido acetilsalicílico, análise térmica, decomposição térmica.

1. Introdução

No Brasil, cabe ao estado a responsabilidade sobre formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem, entre outros, estabelecer condição que assegure acesso universal às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde. Neste contexto, insere-se a política nacional de medicamentos, cujo objetivo é garantir o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais, bem como a sua necessária segurança, qualidade e eficácia dos considerados essenciais [1].

Dentre as estratégias para a promoção do acesso a medicamentos, encontra-se a política de medicamentos genéricos, que geralmente são mais baratos que os de referência devido em grande parte ao fato de não recaírem sobre o genérico os custos relativos ao desenvolvimento da nova molécula e dos estudos clínicos necessários [2]. Outro fator que contribui para um menor custo é o menor investimento em propaganda para tornar a marca conhecida. A lei dos genéricos é originária de 1991, mas só foi aprovada no Brasil no final de 1998 e esses medicamentos foram liberados a partir da divulgação da Lei no. 9.787 de 10 de Fevereiro de 1999 [3]. Genéricos são definidos como medicamentos que contêm a mesma composição qualitativa e quantitativa do princípio ativo e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenham sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade [4]. Eles possuem as mesmas fórmulas, quantidades, condições de uso e ação terapêutica das de um produto de referência cujo prazo de proteção da patente foi finalizado e custam em média 30% mais baratos que os produtos dos quais se originaram. Dados atualizados pela

Agência Nacional de Vigilância Sanitária de outubro de 2014 indicam a fabricação de aproximadamente 3.664 medicamentos disponíveis no comércio como genéricos.

Os estudos até hoje desenvolvidos com os genéricos envolvem principalmente a biodisponibilidade dos fármacos, a bioequivalência com o medicamento de referência, como também as dimensões de impacto que eles têm causado no mercado farmacêutico. No entanto, sente-se uma lacuna em relação às consequências sociais que o medicamento genérico tem causado na população, principalmente em relação à confiabilidade e aceitabilidade desses produtos pela sociedade [5].

Segundo a LEI Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta à mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca [5]. Pela legislação brasileira, medicamentos similares eram cópias de um medicamento de referência que não passavam por testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa. Isto mudou com a RDC 134/03 a qual determina que os medicamentos similares para ter o registro concedido pela ANVISA deverão, ser submetidos a testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica [2, 6, 12].

Sabe-se que um mesmo fármaco produzido numa mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica

* Corresponding author: Tel.: +55 84-3342-2323 ramal: 159
E-mail address: nedja@ufrnet.br (N. S. Fernandes)

pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade, diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores oriundos da fabricação do mesmo (qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, métodos de produção adotados, dentre outros) [6].

Não é possível deixar de enfatizar a importância de investimentos governamentais em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias, visando à produção e controle destes medicamentos. A aplicação da análise térmica, entre elas a Termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise térmica diferencial (DTA) na indústria farmacêutica no Brasil cresce significativamente a cada ano. Nesse contexto, a análise térmica constitui um grupo de técnicas de grande interesse na área farmacêutica, pois fornece a obtenção de dados importantes sobre o comportamento térmico de fármacos e excipientes farmacêuticos em tempo relativamente curto e com baixo custo. Além disso, poucos trabalhos foram publicados na literatura contendo dados comparativos sobre o comportamento térmico de medicamentos genérico, similares e de referência. Dentre os princípios ativos mais consumidos no Brasil encontra-se o ácido acetilsalicílico (AAS) que é fornecido a população brasileira na forma de medicamentos de referência, genérico e similar. Esse fato motiva a realização de um estudo termoanalítico nesses medicamentos com o intuito de avaliar a estabilidade térmica desses fármacos e compatibilidade fármaco/excipiente.

O ácido 2-(acetoxi) benzóico Figura 1 foi preparado pela primeira vez em 1853 por Gerhard fazendo reagir o cloreto de acetila com ácido salicílico. Posteriormente, F. Hofmann estudou sua ação farmacológica e em 1898 foi estudado por Dresser e lançado pela Bayer & company na Alemanha, sob o nome patenteado de Aspirina, nome popularmente conhecido em vários países, inclusive no Brasil [7].

Os seus efeitos como antinevrálgico, antiinflamatório e analgésico, contra as dores de cabeça, muscular, doenças respiratórias, artrite reumatóide, febre reumática e analgesia dental é bastante conhecida há muito tempo [8].

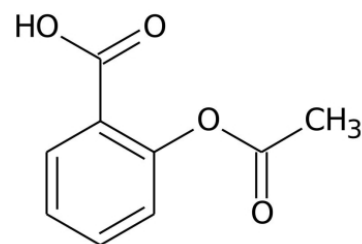


Figura 1 - Estrutura Química do ácido acetilsalicílico.
Fonte adaptada de <http://www.google.com.br/images>

O presente estudo tem como objetivo avaliar por meio da Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), o comportamento térmico dos medicamentos de referência, similar e genérico, constituídos pelo princípio ativo, ácido acetilsalicílico comercializado na forma de comprimidos, além de caracterizá-los por Espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difração de raios X.

2. Experimental

2.1. Materiais e métodos

Os medicamentos foram comprados nas farmácias locais no município de Natal/RN e analisados após pesagem, trituração e armazenamento em dessecador. A amostra de ácido acetilsalicílico foi obtida em farmácia de manipulação local. No entanto sem constar informação sobre a pureza, fornecedor e certificado de análise. A Tabela 1 apresenta informações sobre os tipos de excipientes, classe terapêutica e quantidade teórica disponíveis nas bulas dos medicamentos.

Tabela 1. Dados dos medicamentos analisados

Medicamento	Excipiente	Classe terapêutica	Quantidade teórica do PA (mg)	Massa do comprimido (g)	% PA
AAS (referência)	Amido e celulose.	Antitérmico e anti-inflamatório	100	0,137	73,0
AAS (genérico)	Fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina e amido	Antitérmico e anti-inflamatório	500	0,5993	83,4
AAS (similar)	Vanilina, sacarina sódica, lactose monoidratada, dióxido de silício, amido de milho corante amarelo	Antitérmico e anti-inflamatório	100	0,1445	69,7

2.1.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho – IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos princípios ativos e dos medicamentos foram obtidos no equipamento Nexus FT-IR 470 da Thermo Nicolet, na região de 4000 a 400 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr.

2.1.2. Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

As curvas TG/DTG das amostras dos medicamentos foram obtidas mediante o uso de uma termobalança TGA-50 da Shimadzu na faixa de temperatura entre 25 e 900 $^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}), em razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, utilizando cadinho de α -alumina e massa das amostras em torno de 6 mg.

2.1.3. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50 da Shimadzu, sob

atmosfera dinâmica de nitrogênio 50 mL min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C, em cadinho de alumínio e massa de amostra em torno de 1mg.

2.1.4. Difração de Raios X

Os difratogramas de Raios-X das amostras foram obtidos em um equipamento da Shimadzu Modelo XRD-600, tubo de cobre, radiação CuK α ($\lambda=1,541 \text{ \AA}$) voltagem de 30 KV e corrente de 30 mA, na faixa de 5 a 80 (2 θ), usando o método de DRX em pó.

3. Resultados e Discussão

Na Figura 2 são mostrados os espectros de absorção na região do infravermelho das amostras de AAS (princípio ativo) e os medicamentos de referência, genérico e similar, respectivamente. Os espectros em geral são muito semelhantes, apresentando pequenas diferenças, devido a variedade de excipientes utilizados na formulação farmacêutica.

Os espectros do princípio ativo e dos medicamentos apresentam bandas de absorção entre 3680 e 2725 cm⁻¹ sendo larga e bem definida no princípio ativo, enquanto que nos medicamentos elas se apresentam de forma menos intensa e foram atribuídas ao estiramento OH.

Absorções do grupo C=O de ácido são observadas em 1758 cm⁻¹ para as amostras do princípio ativo e dos medicamentos. Um pico em 1692 cm⁻¹ corresponde ao estiramento da ligação C=O da função éster e em torno de 1602 cm⁻¹ é referente a C=C do aromático. Como mostra a Figura 2, ocorre um deslocamento nessas bandas para um maior número de onda nas amostras dos medicamentos em relação ao princípio ativo.

A vibração de estiramento do grupo C-O-H da função ácido ocorreu em 1310 cm⁻¹ (princípio ativo), 1310 cm⁻¹ (referência), 1298 cm⁻¹ (genérico) e 1310 cm⁻¹ (similar). Uma banda na região de 1200 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C-O do grupo acetato também foi observado. Absorções na região de 916 e 922 cm⁻¹ são atribuídas à existência de um dímero de ácido carboxílico, estando de acordo com as referências [7, 9].

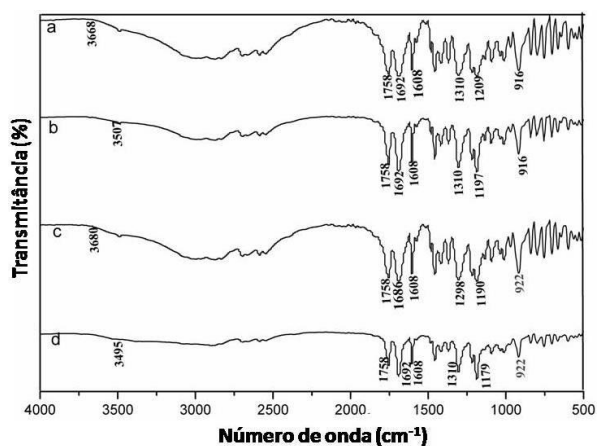


Figura 2- Espectros de absorção na região do infravermelho: a) Princípio ativo (AAS), b) referência, c) genérico, d) similar.

As curvas TG/DTG do princípio ativo e dos medicamentos estão apresentadas na Figura 3.

Observou-se que o princípio ativo apresentou estabilidade térmica até 121,2 °C, em seguida três perdas de massa consecutivas foram detectadas no intervalo de 121,2 a 746,8 °C. A primeira ocorre de 121,2 a 210,8 °C com $\Delta m = 33,5\%$ e máximo na curva DTG em 179,9 °C. Esta primeira etapa foi atribuída à eliminação de ácido acético (CH₃COOH), pois durante a análise foi possível observar um odor característico, sendo validado pelos cálculos teóricos (33,3%) obtidos a partir da curva termogravimétrica e por [9-10] que atribuíram a primeira etapa de decomposição do AAS a eliminação do ácido acético, evidenciado por um odor característico e com a formação de produto intermediário sugerido como um dímero. A segunda e terceira etapas de decomposição ocorrem no intervalo de 210,8 a 450,8 °C e 450,8 a 746,8 °C com $\Delta m = 66,4\%$ sendo atribuída à decomposição de ácido salicílico. O resultado não está coerente uma vez que os cálculos teóricos indicaram um $\Delta m = 76,6\%$. Para certificar-se do que realmente estaria sendo eliminado nesta etapa foi obtida uma curva termogravimétrica até 210 °C, que possibilitou a observação da formação de um resíduo branco sólido nas paredes do recipiente que foi analisado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. O espectro apresentou bandas nas regiões de 739, 1447, 1293 e 1745 cm⁻¹, atribuídas a δ_{C-O} , ν_{C-O} e $\nu_{C=O}$, respectivamente. Estas bandas são características do ácido salicílico de acordo com [7]. No entanto baseando-se na reação de decomposição do AAS representada pelo fenômeno de hidrólise do AAS, (AAS + água → ácido salicílico + ácido acético), acredita-se que na temperatura de 210 °C possa ocorrer outros rearranjos, explicando assim, a não correspondência de massa do ácido salicílico. Também foi realizada uma análise de DSC com o resíduo obtido a 210 °C e os resultados mostraram um pico de fusão em 211,0 °C, valor não correspondente a fusão do ácido salicílico. A terceira etapa no intervalo de 450,8 a 746,8 °C com $\Delta m = 6,9\%$ foram atribuídas a carbonização do anel aromático presente na estrutura do AAS sem formação de resíduo final.

Nas curvas TG/DTG do medicamento de referência observa-se que o mesmo manteve-se estável até 104,3 °C. Em seguida apresentou três etapas de perdas de massa, nas quais, a primeira ocorre no intervalo de temperatura de 104,3 a 238,0 °C $\Delta m = 26,0\%$ com máximo na DTG em 159,9 °C. A segunda etapa é observada no intervalo de 238,0 a 420,0 °C com máximo na curva DTG em 362,7 °C e $\Delta m = 53,0\%$ e a terceira etapa ocorreu de 420 a 639,0 °C apresentando $\Delta m = 7,18\%$. Foi observado que este apresentou um resíduo final de 13,8%, sendo bem maior do que o verificado nas demais amostras dos medicamentos, embora as informações contidas na bula do medicamento não indique a presença de compostos com elevada estabilidade térmica.

O medicamento genérico apresentou estabilidade química até 110,5 °C e em seguida três perdas de massa foram observadas. A primeira de 110,5 a 205,0 °C com máximo de DTG em 177,2 °C e $\Delta m = 27,3\%$, a segunda etapa de perda de massa ocorreu no intervalo de 205,0 a 423,0 °C com máximo de DTG em 364,7 °C e $\Delta m = 64,0\%$

e o terceiro evento de 423,0 a 771,8 °C com $\Delta m = 4,1\%$, este evento não mostrou pico de DTG. O resíduo carbonizado final foi de 4,3 % provavelmente tendo a contribuição da presença de fosfato de cálcio dibásico que está presente na formulação farmacêutica, além dos demais excipientes.

As curvas TG/DTG do medicamento similar indica uma menor estabilidade térmica em relação à amostra do genérico. De acordo com os resultados foi observado um evento de desidratação entre 31,5 e 117,4 °C com $\Delta m = 2,6\%$ devido provavelmente a umidade presente na amostra. Em seguida são observados três eventos de perdas de massa. O primeiro ocorre de 117,4 a 211,7 °C com máximo de DTG em 174,6 °C e $\Delta m = 30,3\%$. O segundo evento ocorre de 211,7 a 393,4 °C com máximo de DTG em 281,5 °C e $\Delta m = 54,8\%$ e o terceiro de 393,4 a 795,0 °C com $\Delta m = 12,3\%$. Embora a bula do medicamento informe a presença de dióxido de silício como excipiente nesse medicamento, não foi observado a formação de resíduo final após a decomposição térmica da amostra, conforme verificado na curva termogravimétrica.

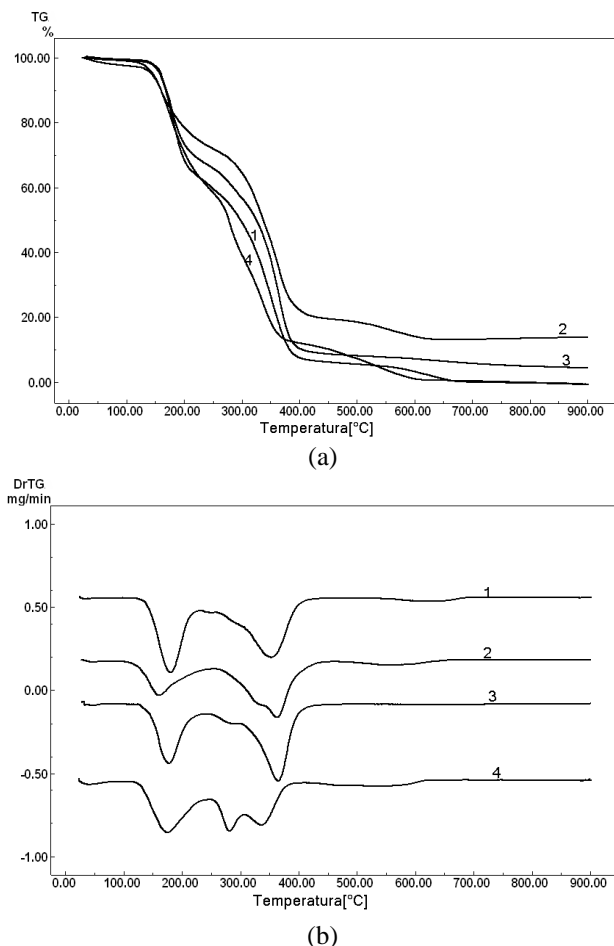


Figura 3- a) Curvas TG e b) Curvas DTG dos: (1) Princípio ativo (AAS), (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

As curvas DSC do AAS (princípio ativo) e dos medicamentos estão apresentadas na Figura 4. Verificaram-se na curva do princípio ativo três eventos endotérmicos, sendo o primeiro ($T_{\text{pico}} = 140,9\text{ °C}$) atribuído a fusão do fármaco de acordo com [11]. O segundo evento consecutivo com ($T_{\text{pico}} = 161,7\text{ °C}$) é atribuído a decomposição do AAS com liberação de ácido acético, conforme já discutido

anteriormente e o terceiro ($T_{\text{pico}} = 176,3\text{ °C}$) indicativo da decomposição do ácido salicílico, correspondente a segunda etapa nas curvas TG/DTG. Um fenômeno exotérmico entre 229,0 e 268,1 °C foi observado, característico de decomposição térmica.

O medicamento de referência apresenta apenas um evento endotérmico bem definido na região de fusão do PA com ($T_{\text{pico}} = 131,0\text{ °C}$), indicando um deslocamento para temperaturas inferiores quando comparado a fusão do princípio ativo. Isso se deve provavelmente a influência dos excipientes presentes na formulação do medicamento. Nessa curva não foi observado com clareza pico relacionado à liberação do ácido acético.

O genérico apresentou três eventos endotérmicos, nos quais o primeiro com ($T_{\text{pico}} = 141,4\text{ °C}$) referente à fusão do AAS, o segundo consecutivo com ($T_{\text{pico}} = 170,6\text{ °C}$) referente à decomposição do princípio ativo, conforme observado na primeira etapa de perda de massa pelas curvas TG/DTG. Em seguida um terceiro evento ($T_{\text{pico}} = 179,4\text{ °C}$) também atribuído a decomposição.

O medicamento similar apresenta um evento endotérmico na região de 31,7 a 73 °C, atribuído à eliminação de água, confirmado pela curva termogravimétrica. Em seguida dois picos endotérmicos bem definidos foram observados, sendo o primeiro referente à fusão do AAS ($T_{\text{pico}} = 135,0\text{ °C}$) com deslocamento de temperatura em relação ao princípio ativo e o segundo ($T_{\text{pico}} = 167,9\text{ °C}$) atribuído a decomposição correspondente a primeira etapa nas curvas TG/DTG. Um pequeno evento exotérmico foi observado com ($T_{\text{pico}} = 261,6\text{ °C}$).

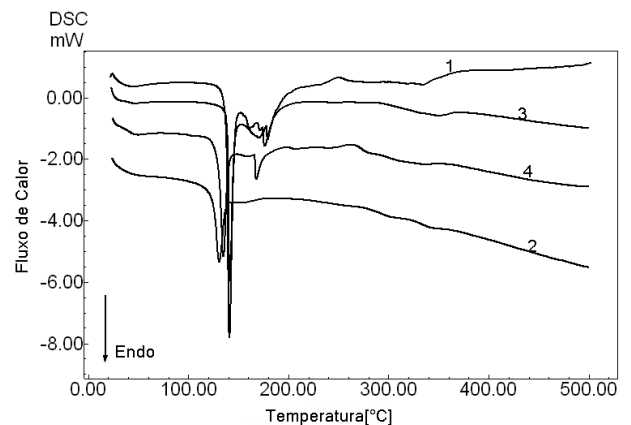


Figura 4 - Curvas DSC do: (1) Princípio ativo (AAS), (2) referência, (3) genérico e (4) similar.

A Figura 5 apresenta os difratogramas de raios X do ácido acetilsalicílico e dos medicamentos indicando que as amostras apresentam cristalinidade, sendo evidenciado pelas reflexões apresentadas no difratograma. Observa-se que a intensidade das reflexões diminui no medicamento similar, devido provavelmente ao menor percentual de princípio ativo contido nesse medicamento, quando comparado as amostras de referência e genérico, conforme dados mostrados na tabela 1. Os valores de 2θ na região de 7,6; 15,6; 22,4 e 26,6 caracterizam a presença do ácido acetilsalicílico nas formas farmacêuticas.

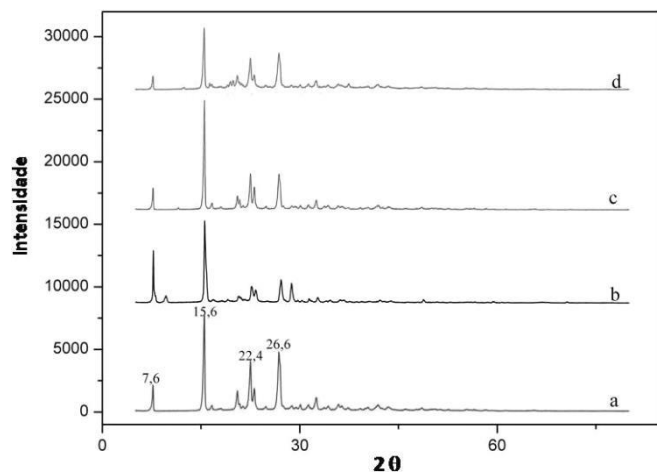


Figura 5- DRX: a) AAS Princípio ativo, b) referência, c) genérico d) similar.

4. Conclusões

O espectro de infravermelho do ácido acetilsalicílico apresentou similaridade com o relatado na literatura. Nas amostras dos medicamentos as principais bandas características do princípio ativo foram observadas, apenas sendo verificados pequenos deslocamentos e diferenças de intensidades devido aos efeitos elétricos e de massa dos substituintes vizinhos oriundo da presença dos excipientes.

De uma forma geral o comportamento térmico dos medicamentos foi semelhante, porém obteve-se uma variação entre os perfis térmicos dos medicamentos em relação ao princípio ativo ocasionados pela presença dos excipientes que podem deslocar os eventos de perdas de massa para menores ou maiores temperaturas.

As curvas DSC das amostras dos medicamentos apresentaram o pico endotérmico característico da fusão do ácido acetilsalicílico (140,9 °C), conforme observado no princípio ativo.

Os difratogramas de raios X das amostras avaliadas mostram cristalinidade e indica que a intensidade dos picos característicos da presença do princípio ativo no medicamento foi proporcional a quantidade destes nos medicamentos mostrando a pureza e a influência dos excipientes.

Considerando as análises por DSC nas amostras avaliadas foi possível verificar a presença do princípio ativo em todas as formulações, a partir da indicação do evento de fusão para os medicamentos de referência, genérico e similar, caracterizando confiabilidade no consumo desses produtos.

Referências

- [1] BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em 24 Mar 2015.
- [2] Medicamentos genéricos 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos>. Acesso em 25 de Mar 2015
- [3] Portaria n. 3916, de 30 de outubro de 1998. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em 25 abr 2015.
- [4] Directive 2004/27/EC of the European parliament and of the council. Amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. 31 mar 2004.
- [5] Carvalho MCRD, Accioly Júnior H, Raffin FN. Representações sociais do medicamento genérico por usuários. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2006; 42:567-574. [[Google Scholar](#)] [[Crossref](#)]
- [6] Melo BE, Minneto A, Violin I, Braga RS, Andrade E, Mariot S, Schneider DSL, Godoi MFS, Lucca PSR. 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. 2006; 25(3):344-350. [[Google Scholar](#)]
- [7] Silva, Edina Marques de Araujo. Influência de excipientes na decomposição térmica do Ácido acetilsalicílico. 2000. f.88. Dissertação (mestrado em Química)- programa de Pós-graduação de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2000.
- [8] Kalinkova GN. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. International Journal of Pharmaceutics. 1999; 187(1):1-15. [[Google Scholar](#)] [[Crossref](#)]
- [9] Ribeiro YA, Caires ACF, Boralle N, Ionashiro M. Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin). Thermochemica Acta. 1996; 279:177-181. [[Google Scholar](#)] [[Crossref](#)]
- [10] Gupchup G, Alexander K, Dollimore D. The use of thermal analysis and mass spectrometry to study the solid state behavior in pharmaceutical tablet mixtures. Thermochemica Acta. 1992; 196:267-278. [[Google Scholar](#)] [[Crossref](#)]
- [11] FARMACOPÉIA Brasileira. Atheneu Editora, São Paulo, 4ª ed., Parte 2, Fascículo 1, 1996.
- [12] _____. Ministério da saúde. Agência nacional de vigilância sanitária. Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/resol.htm>. Acesso em: 25 mar 2015.