

**FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DO ALTO SÃO FRANCISCO  
– FASF**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**FERNANDA DA SILVA PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO 500mg COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE LAGOA DA  
PRATA-MG**

**LUZ – MG**

**2017**

**FERNANDA DA SILVA PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO 500mg COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE LAGOA DA  
PRATA-MG**

**Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,  
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como quesito  
parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de  
Curso, do Curso de Farmácia.**

**Área de concentração: Farmácia Industrial**

**Prof. Orientador: Me. Daniel Mansur Rabelo**

**LUZ – MG**

**2017**

Catálogo: Antonio Jorge Resende Junior / Biblio. Crb 6/2041

Pereira, Fernanda da Silva.

P491a Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500mg comercializados na cidade de Lagoa da Prata-MG ./ Fernanda da Silva Pereira. Luz – MG: FASF -- 2017.  
59 f.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Me.Daniel Mansur Rabelo  
Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras do Alto São Francisco no Curso de Farmácia.

1. Medicamentos. 2.Ácido acetilsalicílico. 3.Controle de qualidade.  
4. Comprimidos I. Título.

CDD 615

**FERNANDA DA SILVA PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO 500mg COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE LAGOA DA  
PRATA-MG**

Monografia apresentada à Faculdade de Filosofia,  
Ciências e Letras do Alto São Francisco, como quesito  
parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de  
Curso, do Curso de Farmácia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**ORIENTADOR**

**Prof. Me. Daniel Mansur Rabelo**

---

**Prof. Dra. Bárbara Oliveira Henriques**

---

**Farm. Esp. Nayara Cristina Leal**

**Luz, 04 de dezembro de 2017.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, por estar aqui hoje tendo essa oportunidade, por ter me dado forças nos momentos de desespero.

O meu agradecimento para uma lutadora incansável, minha mãe Concebida, que acompanhou minha caminhada e mais do que isso, com todo esforço e dedicação realizou esse sonho. Dedico esta vitória à você.

Meu agradecimento ao meu irmão Gustavo, que sempre me apoiou, me deu forças e nunca me deixou desistir, ao meu pai Carlos com sua honestidade e afeto.

Aos meus grandes amigos Miryan e Bruno que me acompanharam nesta caminhada durante 5 anos e sempre torceram por mim, compartilhando risadas, tristezas, desesperos, vou leva-los em meu coração, esse trio de Dores deu o que falar! Meu amigo Wellington, obrigada pelo seu apoio, esse último ano conheci melhor essa pessoa do coração enorme, meu muito obrigada.

Agradeço à Pharlab – Indústria Farmacêutica por me proporcionar o conhecimento na área, certamente foi de extrema importância para a realização desse trabalho, aos meus amigos de laboratório: Everton, Max, Rúbia e Thiago foram meus parceiros nessa jornada.

Meu agradecimento de coração à minha Prof. Dra. Bárbara Oliveira Henriques, que foi minha luz quando nem ao menos sabia meu tema, ela me guiou com suas palavras serenas e seu conhecimento.

Meu enorme agradecimento ao meu orientador Prof. Me Daniel Mansur Rabelo, que acolheu meu desespero, me fez crescer e engrandeceu meu trabalho. Em meio aos cálculos, preparações, o desespero tomou conta, e assim como nós, quis e batalhou para que tudo desse certo. Seu esforço, dedicação, que mesmo cansado, sabia o quanto precisávamos de você. Esta vitória também é sua, mestre!

”A conquista da liberdade é algo que faz tanta poeira, que por medo da bagunça, preferimos, normalmente, optar pela arrumação”.

(Carlos Drummond de Andrade)

## RESUMO

Os medicamentos têm, por finalidade, auxiliar na prevenção, tratamento ou cura de uma doença. Os medicamentos – hoje - são disponibilizados de diversas formas, como: comprimidos, cápsulas, soluções, entre outras, a fim de facilitar sua administração pelo paciente. Os anti-inflamatórios estão entre os mais comercializados, pois tratam a dor e a inflamação. O ácido acetilsalicílico (AAS) é o mais antigo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e está entre um dos mais comercializados. A qualidade dos medicamentos garante sua segurança e sua ação terapêutica. É de suma importância que os medicamentos atendam aos quesitos de qualidade: para isso, diversos critérios são estabelecidos e práticas devem ser seguidas, rigorosamente, a fim de se obter um produto final confiável. O presente trabalho tem - como objetivo - avaliar a qualidade de formulações farmacêuticas contendo ácido acetilsalicílico, na dosagem de 500mg, comercializados em drogarias na cidade de Lagoa da Prata, Estado de Minas Gerais. A metodologia aplicada para realização dos testes está descrita na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e na monografia do fármaco a ser estudado. As amostras foram identificadas como amostra A, amostra B e amostra C. As amostras apresentaram resultado satisfatório nos testes de uniformidade de peso, dureza, friabilidade e desintegração. No teste de doseamento, os valores obtidos nas amostras B e C foram satisfatórios e atenderam o proposto; já, as amostras A e D apresentaram valor abaixo do permitido, não havendo, assim, a quantidade necessária para ação farmacológica. No teste de dissolução observou-se que a amostra C apresentou resultado insatisfatório, sendo necessário passar pelo segundo estágio para confirmar os resultados. Pode-se concluir a necessidade de um controle de qualidade mais rigoroso nas indústrias farmacêuticas, garantindo, assim, a qualidade de seus medicamentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Medicamentos, ácido acetilsalicílico, controle de qualidade, comprimidos

## ABSTRACT

Medicines are intended to aid in the prevention, treatment or cure of a disease. Medications today are available in a variety of ways such as: tablets, capsules, solutions, among others, to facilitate their administration by the patient. Anti-inflammatories are among the most marketed as they treat pain and inflammation. Acetylsalicylic acid (AAS) is the oldest non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and is among the most commercially available. The quality of the medicines guarantees its safety and its therapeutic action. It is of the utmost importance that medicines meet the quality requirements, for which several criteria are established, and practices must be rigorously followed in order to obtain a reliable end product. The present study aims to evaluate the quality of pharmaceutical formulations containing acetylsalicylic acid in the dosage of 500mg marketed in drugstores in the city of Lagoa da Prata, state of Minas Gerais. The methodology used to perform the tests is described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition and in the monograph of the drug to be studied. Samples were identified as sample A, sample B and sample C. The samples presented satisfactory results in the tests of average weight, hardness, friability and disintegration. In the assay test the values obtained in samples B and C were satisfactory and met the proposed, since the samples A and D presented a value below the allowed, thus not having the necessary amount for pharmacological action. In the dissolution test it was observed that the sample C presented an unsatisfactory result, being necessary to pass through the second stage. Samples C and D presented values with high standard deviation. The need for more stringent quality control in the pharmaceutical industry can be concluded, thus ensuring the quality of its medicines.

**KEY WORDS:** Medications, acetylsalicylic acid, quality control, tablets.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação dos sinais clássicos da inflamação.....	17
<b>Figura 2:</b> Molécula de Ácido acetilsalicílico.....	19
<b>Figura 3:</b> Síntese da Molécula de Ácido acetilsalicílico.....	21
<b>Figura 4:</b> Processo da granulação por via úmida e granulação por via seca .....	24
<b>Figura 5:</b> Balança Analítica Mettler Toledo.....	38
<b>Figura 6:</b> Equipamento Durômetro Erweka .....	38
<b>Figura 7:</b> Friabilômetro Ética .....	39
<b>Figura 8:</b> Desintegrador Ethik.....	40
<b>Figura 9:</b> Dissolutor Distek .....	41
<b>Figura 10:</b> Retro titulação de doseamento de AAS 500mg.....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Critérios de avaliação de determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária .....	31
<b>Tabela 2:</b> Tabela de classificados dos fármacos quanto à sua solubilidade e permeabilidade.....	33
<b>Tabela 3:</b> Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata .....	34
<b>Tabela 4:</b> Peso individual dos comprimidos.....	42
<b>Tabela 5:</b> Teste de uniformidade de peso de comprimidos de AAS 500mg .....	43
<b>Tabela 6:</b> Dureza dos comprimidos de AAS 500mg.....	44
<b>Tabela 7:</b> Teste de friabilidade dos comprimidos de AAS 500mg.....	45
<b>Tabela 8:</b> Tempo desintegração dos comprimidos de AAS 500 mg.....	46
<b>Tabela 9:</b> Doseamento de comprimidos de AAS 500mg .....	47
<b>Tabela 10:</b> Dissolução de comprimidos de AAS 500 mg .....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AAS</b>	Ácido Acetil Salicílico
<b>AINE's</b>	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPF's</b>	Boas Práticas de Fabricação
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPR</b>	Desvio Padrão Relativo
<b>F</b>	Friabilidade
<b>FASF</b>	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco
<b>PF</b>	Peso Final
<b>PH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>PI</b>	Peso Inicial
<b>PM</b>	Peso Médio
<b>PT</b>	Peso Total
<b>PVC</b>	Cloreto de Polivinila
<b>PVDC</b>	Cloreto de Polivinilideno
<b>RDC</b>	Resolução de Diretoria Colegiada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 Justificativa .....	14
1.2 Problema .....	14
1.3 Objetivos.....	14
1.3.1 Objetivo Geral.....	14
1.3.2 Objetivos Específicos.....	15
<b>2 REFERÊNCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
2.1 Medicamento.....	16
2.2 Dor e Inflamação .....	16
2.3 AINE's .....	18
2.4 Salicilatos e AAS (Ácido Acetilsalicílico).....	19
2.4.1 Histórico .....	20
2.4.2 Propriedades Químicas .....	20
2.4.3 Farmacologia.....	21
2.4.3.1 Farmacocinética.....	21
2.4.3.2 Mecanismo de ação.....	22
2.4.4 Riscos .....	23
2.4.4.1 Gastrointestinais .....	23
2.4.4.2 Gestacionais.....	23
2.4.4.3 Respiratórios .....	23
2.4.4.4 Outros efeitos adversos .....	24
2.5 Produção de comprimidos .....	24
2.6 Qualidade de Medicamentos.....	26
2.6.1 Boas Práticas de Fabricação .....	27
2.6.2 Características físicas .....	28
2.6.3 Estabilidade.....	28
2.6.4 Absorção/ Solubilidade .....	29
2.6.5 Teste de Resistência Mecânica.....	29
2.6.5.1 Dureza.....	30
2.6.5.2 Friabilidade .....	30
2.6.6 Uniformidade de Peso .....	31
2.6.7 Desintegração .....	32
2.6.8 Doseamento .....	32

<b>2.6.9 Dissolução .....</b>	<b>33</b>
<b>2.6.10 Influência da Embalagem Primária.....</b>	<b>35</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Uniformidade de Peso .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Dureza.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3 Friabilidade .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4 Desintegração .....</b>	<b>39</b>
<b>3.5 Doseamento .....</b>	<b>40</b>
<b>3.6 Dissolução.....</b>	<b>40</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Uniformidade de Peso .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Dureza.....</b>	<b>44</b>
<b>4.3 Friabilidade .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Desintegração .....</b>	<b>46</b>
<b>4.5 Doseamento .....</b>	<b>47</b>
<b>4.6 Dissolução.....</b>	<b>48</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos têm por finalidade auxiliar na prevenção, tratamento ou cura de uma doença. Os medicamentos hoje, são distribuídos de diversas formas como comprimidos, cápsulas, soluções, entre outras, a fim de facilitar sua administração pelo paciente. São considerados importantes instrumentos para a saúde, pois, visam diminuir o sofrimento e melhorar a qualidade de vida de pacientes, com manifestações agudas e até mesmo com doenças crônicas, minimizando malefícios que elas possam trazer ao paciente.

Os anti-inflamatórios estão entre os medicamentos mais comercializados, pois tratam a dor e a inflamação. Existem diversas classes, dentre elas, os AINE's (Anti-inflamatórios não esteroidais), eficazes ao que se propõe, porém, como todo medicamento, possuindo seus efeitos adversos, seu mecanismo de ação age na cicloxigenase, inibindo a Cox 1 e a Cox 2. Devido à inibição da Cox 1 o paciente pode ter problemas gastrointestinais, pois ela é responsável pela produção de muco que protege o estômago.

O ácido acetil salicílico (AAS) é o mais antigo dos AINE's, faz parte da classe dos salicilatos; sua ação terapêutica se dá em razão da composição com ácido salicílico. Devido aos danos gastrointestinais que causava aos pacientes, sua acetilação foi desenvolvida pela Bayer Indústria Farmacêutica.

A qualidade dos medicamentos garante sua segurança e sua ação terapêutica. É de suma importância que os medicamentos atendam aos quesitos de qualidade. Para isso diversos critérios são estabelecidos, e práticas devem ser seguidas, rigorosamente, a fim de se obter um produto final de qualidade. Do ponto de vista farmacêutico, um medicamento de má qualidade pode trazer sérios danos ao paciente, podendo levar ao risco de morte. Existem inúmeros registros de má qualidade provocados por fabricação falha, utilização de matéria-prima duvidosa, profissionais mal treinados, medicamentos não confiáveis que geraram transtornos a pacientes. A eficácia de um medicamento envolve a saúde do paciente, que busca um tratamento de qualidade, que minimize seu sofrimento. Para que haja ação terapêutica, é necessário que o medicamento cumpra seu propósito, a dose do fármaco seja adequada e suficiente para ação farmacológica, é preciso que ele libere de maneira correta no organismo do paciente, e além do mais que não cause intoxicações ao paciente por um excesso de princípio ativo. Esses são alguns fatores que exemplificam a necessidade de um medicamento de qualidade.

Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de formulações farmacêuticas contendo ácido acetilsalicílico na dosagem de 500mg, comercializados em drogarias na cidade de Lagoa da Prata, Estado de Minas Gerais.

## **1.1 Justificativa**

Os medicamentos são adquiridos pelo paciente quando se deseja tratar uma enfermidade, um transtorno, sendo seu refúgio para uma melhor qualidade de vida; eles são utilizados pelo paciente com total confiança, com a certeza de sua efetiva ação terapêutica. Sendo assim, é de grande importância, para o paciente, no tratamento de sua saúde e merece atenção especial quando se fala de sua qualidade.

Sabe-se que a indústria farmacêutica movimenta milhões de reais com a venda de seus produtos, o que não deixa de ser uma proposta capitalista. Porém, deve cumprir com uma infinidade de normas de Boas Práticas de Fabricação, a fim de levar ao cliente um medicamento de qualidade, que garanta a efetividade do seu tratamento. Um medicamento de má qualidade influenciará em todo o tratamento do paciente. O excesso e a falta do princípio ativo, por exemplo, como também a não liberação do fármaco no organismo, podem ocasionar sérias complicações.

Devido à importância da qualidade dos medicamentos e o grande aumento do consumo pela população, este trabalho é de extrema importância, pois aborda a importância de um controle de qualidade rígido, sendo de grande estima o ponto de vista farmacêutico quando se trata de medicamentos e saúde do paciente.

## **1.2 Problema**

Este trabalho visa solucionar a seguinte questão-problema:

Os medicamentos contendo ácido acetilsalicílico comercializados na cidade de Lagoa da Prata são de qualidade?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo Geral**

Realizar testes de qualidade em medicamentos contendo ácido acetilsalicílico, de quatro marcas, comercializadas em drogarias de Lagoa da Prata – MG.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os parâmetros de dureza, friabilidade, uniformidade de peso, desintegração, doseamento e dissolução;
- Discutir os resultados, relacionando seus riscos;
- Discutir a importância da qualidade dos medicamentos.

## **2 REFERÊNCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Medicamento**

Medicamento é a composição de um ou mais fármacos, juntamente a outros compostos (excipientes) que, segundo Range et al. (2016), tem por intenção produzir uma resposta terapêutica, seja para curar, aliviar ou diminuir sintomas indesejáveis que, conforme mencionado por Santos, Torriani e Barros (2013), produzirão efeito, se administrados conforme suas indicações. Eles podem ser manipulados em farmácia de manipulação ou industrializados.

Para que o fármaco produza o efeito desejado, é necessário que ele se ligue a um receptor.

Diante disso, Golan et al. (2014) ressalva que sítio de ligação se refere ao local onde o fármaco irá se ligar. Cada sítio se difere entre si, seja na estrutura ou em sua composição que determinará a forma como o fármaco irá se orientar. Podem haver diferentes interações como força de Van der Waals, ligação covalente, dentre outras; a junção dessas características determinará a afinidade fármaco-receptor. Atualmente, com o avanço da ciência, muitas doenças que afetavam o ser humano já se veem extintas. Com o diagnóstico precoce, é possível iniciar um tratamento seja por medicamento ou com o seu auxílio, de forma imediata, diminuindo a probabilidade de sequelas (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2013).

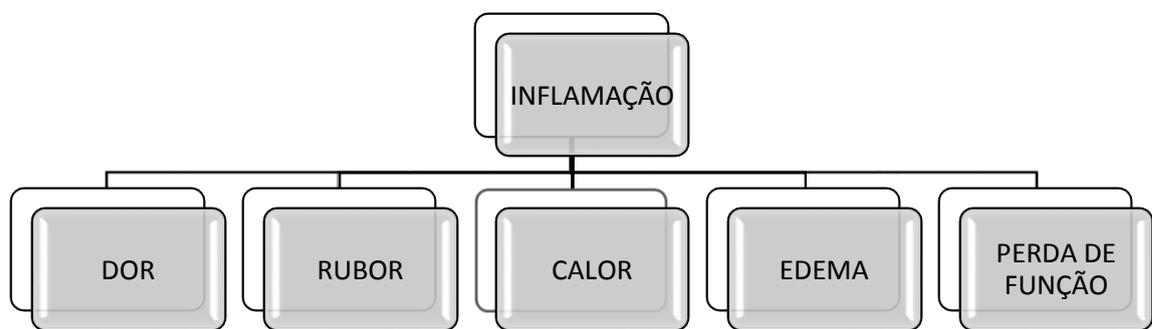
### **2.2 Dor e Inflamação**

A dor é uma sensação incômoda. Desta forma, Kopf e Patel (2010) afirmam que se trata de uma experiência desagradável, podendo ser causada por lesão tecidual ou não. Cada pessoa reconhece a dor com base em suas experiências. Ela pode vir como consequência de uma agressão, lesão física ou, até mesmo, de um problema emocional. A dor é, também, um mecanismo de defesa do corpo humano; para Silva e Filho (2011) é indicador de uma lesão ou ferimento que pode ser causado por calor, frio, produto químico, entre outros e pode ser iniciada - não somente no sistema nervoso - como em qualquer parte do corpo humano, variando em intensidade.

Hoje em dia, com a melhora da saúde houve o aumento da longevidade: as doenças estão mais presentes, acompanhando as pessoas por muitos anos, o que tornam mais frequente as queixas de dor e necessidade para tal tratamento (CELICH e GALON, 2009).

Dor e inflamação estão relacionadas, uma vez que, a inflamação é uma resposta do corpo humano a um “ataque” e pode ser causada por diversos motivos: uma infecção, um ferimento, dentre outros. Os sinais clássicos da inflamação são: dor, rubor, calor, edema e perda da função conforme representado na **Figura 1**. (MURI, SPOSITO e METSAVAHT, 2009). Essa inflamação faz parte da sobrevivência do ser humano, para enfrentar agressores no seu dia-a-dia e conseguir se proteger, porém em alguns casos pode se manifestar de forma exagerada (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

**Figura 1:** Representação dos sinais clássicos da inflamação.



**Fonte:** Adaptado de Muri, Sposito e Metsavaht (2009).

O próprio corpo possui seu sistema de defesa. No ponto de vista de Golan et al. (2014), quando o corpo se sente ameaçado, ele usa de estratégias para conter o perigo, resultando em uma resposta imune. A reação de inflamação deve finalizar logo após o término do estímulo; porém, pode ocorrer de a resposta inflamatória não cessar e se transformar em uma inflamação crônica. Isso pode ocorrer por um descontrole na resposta imunológica ou por não ter sido removido o agente agressor.

Muri, Sposito e Metsavaht (2009, p. 187) fala sobre a ativação de mediadores químicos na cascata da inflamação onde “uma lesão tissular periférica leva à liberação de mediadores químicos (ex. citocinas, histamina, bradicininas, serotonina, eicosanóides e radicais livres). Eles promovem e facilitam a transmissão dolorosa levando à hiperalgesia”.

A inflamação é um processo realizado em conjunto, no qual células como monócitos e macrófagos, dentre outras, migram para o local da inflamação. Essa resposta inflamatória faz um recrutamento de células de defesa para o local lesado onde realizam o processo de reparo e cicatrização (GOLAN et al., 2014).

Os anti-inflamatórios podem ser de duas classes, os AINE’s o qual falamos anteriormente, e os AIE’s (Anti-inflamatórios esteroidais), que são chamados também de

glicocorticoides, usados também no tratamento da inflamação. Porém, Iwamoto (2014) afirma que o uso dos AIE's é restrito, utilizado somente em casos extremos, pois, quando em doses elevadas - ou por longo período - trazem sérios danos à saúde, como: hiperglicemia, redução da síntese de hormônios sexuais, entre outros.

A enzima cicloxigenase (Cox) está envolvida no processo inflamatório. Ela possui duas isoformas: a Cox 1 e a Cox 2. Segundo Batlouni (2010), a Cox 1 está presente em tecidos e é necessária para manter o corpo em seu estado ideal, sendo responsável pela proteção gastrointestinal e por manter a função de órgãos, como pulmão e sistema nervoso central. Já a segunda está presente, especialmente, nas inflamações e é ativada por citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento provenientes da inflamação. Os AINE's (Anti-inflamatórios não esteroidais) atuam inibindo a cicloxigenase. Eles podem ser tradicionais, que não são seletivos para uma Cox específica, ou seletivos, que atuam inibindo somente a Cox 2, sendo chamados de Coxibes (BATLOUNI, 2010).

### 2.3 AINE's

Conforme salienta Mendes et al. (2012), os AINE's são a classe de medicamentos de maior diversidade e mais prescritos no Brasil. São usados no tratamento de dores agudas, crônicas, traumáticas e pós-cirúrgicas, em pessoas com estado febril e para tratar inflamações. (RANGE et al., 2016). Conforme exposto por Korokolvas (2004), os AINE's são usados para o tratamento da inflamação, mas não eliminam sua causa. É importante ressaltar que a origem da inflamação deve ser diagnosticada e tratada para que não haja maiores prejuízos.

Brenol (2000) *apud* Mosquini, Zappa e Montanha (2011, p.4) fala sobre os AINE's à nível de sua composição:

Os AINE's compõem um grupo heterogêneo de compostos, que consiste de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam, principalmente, nos tecidos inflamados e se ligam, significativamente, à albumina plasmática.

Range et al. (2016, p.757) salienta, que: “Sua ação farmacológica primária está relacionada com sua habilidade compartilhada de inibir a biossíntese de prostaglandinas diante da inativação da enzima Cox de ácidos graxos, inibindo desse modo a produção de prostaglandinas e tromboxanos”. Segundo Korolvovas, (2004 p. 21.1) “atuam inibindo a atividade da enzima ciclo-oxigenase, que catalisa a biossíntese das prostaglandinas e

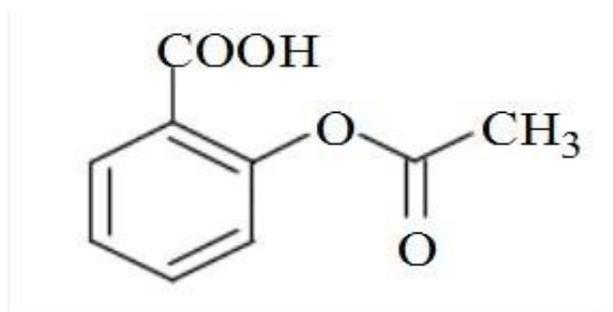
tromboxanos a partir do ácido araquidônico”. Como afirma Silva, Mendonça e Partata (2014), a prostaglandina está relacionada a diversos processos fisiológicos e também patológicos, como a secreção gástrica, a manutenção da função renal, que são mediadas pela Cox 1, já a Cox 2 está diretamente ligada à inflamação.

É importante ressaltar que os AINE's, mesmo atuando positivamente no tratamento da inflamação, podem apresentar algum efeito colateral, como: efeitos gastrointestinais e também renais, devido à sua inibição da Cox 1 (BATLOUNI, 2010).

#### 2.4 Salicilatos e AAS (Ácido Acetilsalicílico)

Os salicilatos, segundo Brunton, Chabner e Knollmann (2012) atuam em razão do ácido salicílico. São usados, segundo Clark et al. (2013), para o tratamento de dores leves, originadas da musculatura, e não visceral. São utilizados para ação anti-inflamatória somente em altas doses. O ácido acetilsalicílico, mais conhecido pela população como AAS ou Aspirina conforme mostra a **Figura 2**, faz parte da classe dos salicilatos e possui diversas indicações farmacológicas. Como exposto por Korolovas (2004), sua apresentação de 500mg traz efeito analgésico, antipirético, antirreumático e anti- inflamatório. É um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo. De acordo com estudos realizados por Costa e Gomes (2017), seu consumo, atualmente, estima-se em 216 milhões de comprimidos - por dia - em todo o mundo.

**Figura 2:** Molécula de Ácido acetilsalicílico.



**Fonte:** Adaptado de Silva Júnior (2012).

Existem no mercado duas versões do AAS: de 500 mg usada como analgésico e antipirético e a de 100 mg usada para inibir a agregação plaquetária e também como analgésico e antipirético infantil (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2004). Diante do exposto, Antunes et al.

(2016) relata que seu uso como antiagregante plaquetário e sua eficácia independem de faixa etária ou sexo do paciente.

O AAS e os salicilatos, apesar de sua ação farmacológica, também produzem efeitos adversos, sendo mais comuns: a irritação gastrointestinal, problemas respiratórios; e deve-se ter uma atenção especial a mulheres grávidas, devido ao risco de sangramento (LÜLLMANN, MOHR e HEIN, 2017). Segundo Castro (2012), o ácido acetilsalicílico, assim como todos os AINE's tradicionais, levam ao risco de complicações gastrointestinais devido a seu mecanismo de ação. Assim, salienta-se a importância dos cuidados com o uso do AAS, que deve ser utilizado com acompanhamento do farmacêutico na dosagem e indicações corretas.

#### **2.4.1 Histórico**

O AAS foi descoberto há mais de 100 anos. Segundo Silva Neto (2011), químicos italianos, conseguiram identificar, na casca da planta *Salix Alba*, ativos com propriedade farmacológica. Depois de diversos estudos, viram que uma substância chamada salicina possuía efeito analgésico e anti-inflamatório, mas causava irritação gástrica. Mais adiante, como mostra Retondo e Nishimura (2014) um químico italiano, Raffaele Piria, a converteu em ácido salicílico. Porém continuaram as irritações gástricas e Hoffman, químico da Bayer, transformou a droga em ácido acetilsalicílico. Para Silva Neto (2011), sua intenção era mantê-la estável, não causando prejuízo à mucosa intestinal. Em especial, esse estudo surgiu por dedicação ao pai de Hoffman, que fazia tratamentos com salicilatos, porém sofria com desconfortos estomacais e com o gosto muito amargo do fármaco (RETONDO e NISHIMURA, 2014). Conforme descrito por Vianna (2010), após 2 anos, o fármaco se tornou o medicamento mais vendido, com propriedade analgésica, e ficou conhecido como Aspirina.

Hezirg et al. (2009) *apud* Faria, Silva e Silva (2016) também afirmam que o AAS era antes comercializado na forma de pó, passando – posteriormente - a ser comercializado em forma de comprimido. A aspirina alavancou a indústria farmacêutica sendo o primeiro comprimido a ser fabricado, pois sua forma em pó é pouco solúvel em água (ANTUNES et al., 2016).

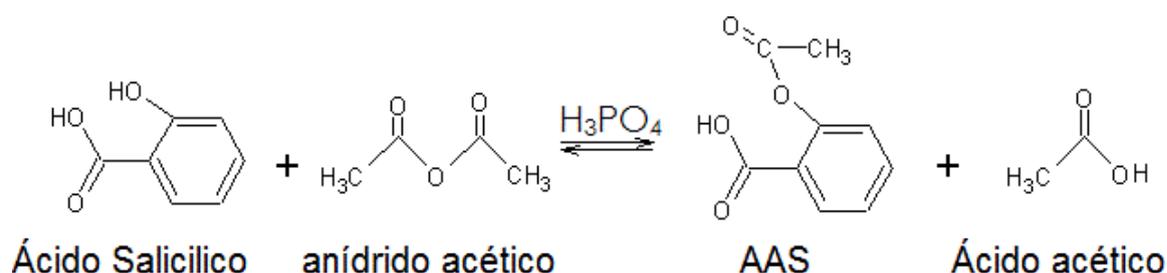
#### **2.4.2 Propriedades Químicas**

O ácido acetilsalicílico é um pó branco, solúvel em clorofórmio e em álcool, baixa solubilização em água e se apresenta em forma de cristais (SILVA JÚNIOR, 2012).

Segundo Hezirg et al. (2009) *apud* Faria, Silva e Silva (2016), por ser um ácido, deve ser ingerido após as refeições. Por esse motivo foi agregado a ele o carbonato de cálcio para estabilizar seu pH, para que não cause danos gastrointestinais.

O ácido salicílico, ou orto-hidroxibenzóico, pode ser extraído das cascas da árvore de salgueiro e possui uma alta atividade analgésica. Porém, ele é abrasivo e usado na indústria de cosméticos para esfoliações profundas como *peelings* químicos, sendo necessária sua acetilação para ser usado por via oral (SILVA JÚNIOR, 2012). Retondo e Nishimura (2014) explicam como é feita a acetilação do ácido acetilsalicílico: “A síntese do ácido acetilsalicílico, a partir do ácido salicílico, consiste de uma reação de substituição, na qual o hidrogênio da hidroxila é substituído por um grupo acetil do anidrido acético”. Sendo assim, após ingerido, será hidrolisado em dois grupos, o grupo acetil e o ácido salicílico, conforme mostra a **Figura 2**.

**Figura 3:** Síntese da molécula de Ácido Acetilsalicílico.



Fonte: Adaptado de Fontana (2011).

## 2.4.3 Farmacologia

### 2.4.3.1 Farmacocinética

Katzung (2010, p.518) explica a farmacocinética dos salicilatos:

Os salicilatos são rapidamente absorvidos no estômago e na parte superior do intestino delgado, produzindo níveis plasmáticos máximos de salicilato entre 1 a 2 h. O ácido acetilsalicílico é absorvido em sua forma inalterada e sofre rápida hidrólise (meia-vida sérica de 15 min) em ácido acético por esterases presentes no tecido e no sangue.

Clark et al. (2013) afirma que o ácido acetilsalicílico é transformado em ácido acético e salicilato, pelas enzimas que compõem o sangue, sendo eliminado pelos rins, podendo aumentar a secreção de ácido úrico. Doses baixas de salicilato irão diminuir o ácido úrico e doses maiores

farão o contrário, aumentando a dose de ácido úrico no organismo, o que, segundo Soares et al. (2017) pode prejudicar a função renal do paciente e pode levar a problemas cardíacos.

Conforme relatado por Brunton, Chabner e Knollmann (2012), os AINE's, em geral, são bem absorvidos, porém, possuem baixa solubilidade em água e a ingestão dos mesmos com alimentos pode interferir na absorção e disponibilidade do medicamento. A distribuição ocorre devido à alta ligação com as proteínas plasmáticas. Caso haja competição pelo mesmo sítio de ligação, os AINE's conseguem deslocar outro medicamento para fazer a ligação no sítio ativo. Afirma Kovolkovas (2004) que, se ingerido por via oral, é rapidamente absorvido, primeiro no estômago e depois no intestino delgado onde é feita a hidrólise liberando o ácido salicílico. Após isso, se distribui em todo o corpo em um prazo de uma hora a duas horas.

#### **2.4.3.2 Mecanismo de ação**

Brunton, Chabner e Knollmann (2012) afirmam que o ácido acetilsalicílico tem a capacidade de acetilar e inibir de forma irreversível a ciclo-oxigenase. Essa acetilação se desfaz pela enzima estearase, sendo que o AAS fica disponível na forma de salicilato. Seu efeito analgésico e anti-inflamatório se dá pelo bloqueio da síntese de prostaglandinas, reduzindo a sensibilidade dos nociceptores a estímulos. (CLARK et al., 2013)

Conforme descrito por Brunton, Chabner e Knollmann (2012, p. 964), seu mecanismo de ação é o seguinte:

O ácido acetilsalicílico modifica de maneira covalentes a Cox -1 e a Cox-2, inibindo de modo irreversível sua atividade Cox. Isto é uma importante distinção dos outros Aine's, porque a duração dos efeitos do ácido acetilsalicílico, relaciona-se com a taxa de rotatividade das Cox's em diferentes tecidos alvo. A duração dos efeitos dos outros Aine's que não o ácido acetilsalicílico, que inibem de modo competitivo os locais ativos das enzimas Cox, relaciona-se com o curso temporal da eliminação do fármaco.

Clark et al. (2013) explica que na ação anti-inflamatória, o ácido acetilsalicílico age reduzindo a formação de prostaglandinas, que é mediadora da inflamação. Já, na ação analgésica, a classe dos salicilatos age reduzindo a ação da prostaglandina E2, responsável por sensibilizar as terminações nervosas ligadas à sensação de dor. Na ação antipirética, a prostaglandina PGE2 estimula os agentes produtores da febre como citocinas, impede a liberação de da prostaglandina PGE2, reduzindo a febre.

## **2.4.4 Riscos**

### **2.4.4.1 Gastrointestinais**

A produção de prostaglandinas é importante para a proteção gastrointestinal, pois são elas que produzem o muco que recobre o estômago para se blindar da ação dos ácidos. A ausência ou diminuição da prostaglandina E2 que é, naturalmente, produzida pela mucosa gástrica, está envolvida no aparecimento da úlcera péptica. Uma das alterações, além de outras já conhecidas - que causam a úlcera gástrica – é a sensibilização do estômago pela bactéria *Helicobacter pylori*, e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, que inibem a Cox 1 (SILVA, 2010).

Como menciona Castro (2012), sobre o risco de problemas gastrointestinais: “complicações gastrointestinais associadas ao consumo de AINE’s é 3 a 5 vezes superior ao da população que não consome estes fármacos. Mesmo o uso de AAS, em baixas doses, aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e a hospitalização”. Assim, deve-se monitorizar o uso prolongado - ou em doses excessivas - de AINE’s.

### **2.4.4.2 Gestacionais**

O uso de ácido acetilsalicílico e outros AINE’s deve ser evitado na gestação, principalmente ao fim dela, pois estes medicamentos podem aumentar a incidência de hemorragia pós-parto, além de riscos ao feto (DULEY e COLS, 2004 apud BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012). Conforme ressalva Clark et al. (2013), deve ser evitado também na amamentação, por ser excretado pelo leite materno podendo assim repassar para a criança. Segundo Korolkovas e França (2004), deve-se atentar, especialmente, aos primeiros três meses de gravidez, pois, o ácido acetilsalicílico consegue atravessar a barreira placentária causando danos ao feto.

### **2.4.4.3 Respiratórios**

A asma é um problema respiratório relacionado com a inflamação, assim os AINE’s podem piorar uma crise asmática, pois, são broncoconstritores e aumentam a produção de muco, sendo que, a própria asma já se caracteriza pela hipertrofia da musculatura respiratória (ROSA, 2016). Para Dortas Júnior e Pires (2006), o uso do Ácido Acetilsalicílico e outros AINE’s

podem aumentar as crises de asma sendo um forte agressivo das vias aéreas, geralmente causam congestão nasal. A exacerbação da asma piora após algumas horas de ingestão do AAS.

#### **2.4.4.4 Outros efeitos adversos**

A hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico pode se manifestar por rinite, urticária, rubor, hipotensão ou, até mesmo, choque. Esses sinais de hipersensibilidade são um aviso de que, também, não deve ser usado outro AINE, pois o uso concomitante pode levar a uma reação gravíssima, como choque anafilático. (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

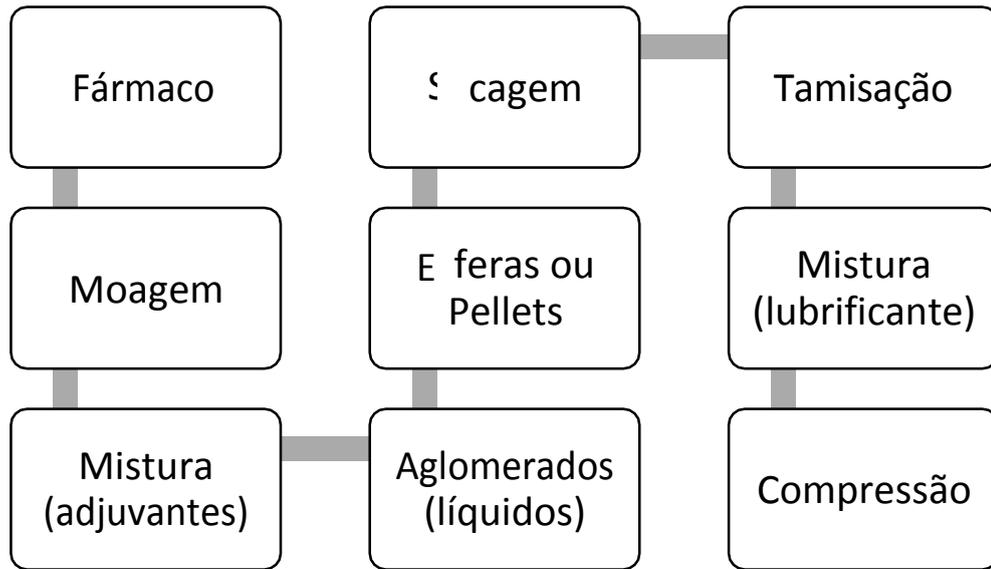
A síndrome de Reye é uma possível doença que está associada ao uso do ácido acetilsalicílico e outros salicilatos. Segundo Clark et al. (2013), ela é uma doença viral, grave e muitas vezes, até fatal. Caracteriza-se por encefalopatia, disfunção hepática e infiltração de gordura no fígado ou em outros órgãos. O uso do AAS é contraindicado para crianças e até mesmo jovens com idade abaixo de 20 anos. Estudos não comprovaram a associação da doença com o ácido acetilsalicílico, porém, depois que o uso de AAS - para idade inferior aos 20 anos - foi proibido, a doença reduziu de forma incontestável (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

## **2.5 Produção de comprimidos**

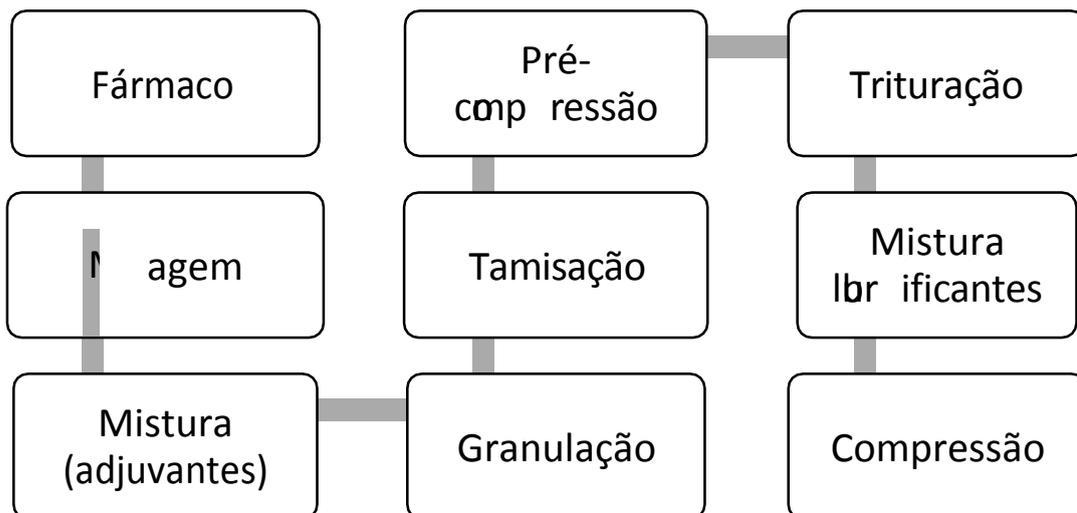
A produção de comprimidos envolve diversas etapas. Uma delas é a compressão, que deve ser feita após a mistura dos componentes. Independente dos processos utilizados e dos equipamentos, deve-se ter como resultado final uma mistura homogênea e uniforme do produto acabado (MOISÉS, 2006). Conforme demonstram Allen, Popovich e Ansel (2013), os comprimidos podem ser obtidos por três formas: granulação por via úmida, granulação por via seca e também por compressão direta de acordo com a **Figura 3**. Uma característica importante do comprimido é seu bom escoamento no alimentador, por isso, muitas vezes são adicionados excipientes a fim de melhorar esse requisito.

**Figura 4:** Processo da granulação por via úmida.

### **4.1 Granulação por via úmida:**



#### 4.2 Granulação por via seca:



Fonte: Adaptado de Allen, Popovich e Ansel, p. 242 (2013).

Na granulação por via úmida, os componentes princípio ativo, diluente e desintegrante são adicionados a um misturador que se mantém em constante agitação. A mistura se inicia com a adição do diluente que para Prista et al. (2003), é utilizado para dar peso e volume à formulação. Já o desintegrante se expande quando em contato com a umidade ocasionando a quebra do comprimido, fator importante na desintegração e sua dissolução no organismo. Na preparação da massa úmida, é adicionado o aglutinante, responsável por unir e facilitar o processo de compressão, para que as partículas não se soltem umas das outras e para garantir a dureza necessária para que o fármaco seja dissolvido no local desejado (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2013). Após esse processo, a mistura é passada em peneiras chamadas tamis no qual

obtem a forma de grânulos, colocados em uma bandeja para chegar à umidade ideal. Após sua secagem, são passados novamente em um tamis, e pulverizados com lubrificante seco, para que o granulado não agarre aos punções e flua bem no equipamento. Como afirma Moisés (2006), são processos realizados a fim de chegar ao produto desejado e de qualidade.

Já a granulação por via seca é utilizada quando o princípio ativo ou o diluente possuem grande capacidade de aglomeração. São compactados os componentes, formando grandes comprimidos, que em seguida, são reduzidos para grânulos menores, conforme exposto por Allen, Popovich e Ansel (2013). Este método é utilizado quando não se pode utilizar a granulação por via úmida, devido aos componentes se degradarem com a presença de umidade.

Por fim, não menos importante, tem-se a técnica por compressão direta, utilizada quando os componentes da formulação têm propriedades ligantes, que torna possível a compressão direta não necessitando da etapa de granulação. Para se ter qualidade na compressão direta, utilizam-se lubrificantes, desintegrantes e diluentes resultando em um produto final esperado (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2013).

A compressão é um dos fatores mais importantes na produção de comprimidos e segundo Moisés (2006), este processo é que definirá a sua espessura, dureza e uniformidade de peso, que estão intimamente ligados à desintegração e dissolução dentro dos valores estabelecidos; portanto, a força aplicada na compressora poderá alterar significativamente estes valores.

## **2.6 Qualidade de Medicamentos**

A avaliação da qualidade de medicamentos tem por fim impor aos medicamentos os padrões de qualidade, assim como garantir a efetiva saúde do paciente. É preciso garantir que não haja variações fora dos limites aceitáveis na formulação de um comprimido (BARACAT et al., 2009)

Com a concepção de uma sociedade justa e democrática, que tem como objetivo fundamental o direito à saúde, previsto na Constituição Federal, como direito de todos e dever do Estado. A garantia ao acesso à saúde engloba desde o medicamento a outros tratamentos necessários para o paciente. Dessa forma, a qualidade dos medicamentos afeta diretamente a saúde e a vida do paciente, uma vez que, altas dosagens podem ser fatais e a baixa dosagem não atingirá seu efeito terapêutico necessário levando o paciente a problemas de saúde (VIEIRA, REDIGUIERI e REDIGUIERI, 2013).

A Anvisa foi criada com a intenção de favorecer a população, sendo responsável pela proteção da saúde da população em geral, por meio do controle sanitário dos produtos destinados à população (VIEIRA, REDIGUIERI e REDIGUIERI, 2013).

Conforme relatam Allen, Popovich e Ansel (2013), com o avanço da ciência e a descoberta de medicamentos, houve uma necessidade de se estabelecerem padrões de qualidade. Essa necessidade fez surgir as monografias dos fármacos que, hoje, são reunidas nos compêndios que recebem o nome de farmacopeias.

A qualidade do produto envolve desde matérias-primas até o produto final, o que influencia em sua segurança. Independente de qual seja sua marca, espera-se que haja qualidade nos produtos oferecidos (CAMARGO et al., 2011; CIECHORSKI et al., 2016)

### **2.6.1 Boas Práticas de Fabricação**

As BPF's (Boas Práticas de Fabricação) determinam que requisitos na indústria farmacêutica sejam cumpridos para que se obtenha o certificado de Boas Práticas de Fabricação que é importantíssimo para a fabricação de medicamentos no Brasil. Alguns pontos da BPF são de extrema importância como: a qualificação de fornecedores, a infraestrutura, os equipamentos, os processos de produção. As BPF's são uma ferramenta de uso geral, podendo ser adaptadas - quando necessário - para atender necessidades, desde que os padrões de qualidade sejam mantidos; devem ser seguidas em todo processo de fabricação, desde a matéria-prima até o produto final, garantindo, assim, a qualidade do produto em um todo (OLIVEIRA et al., 2004).

Elas são de extrema importância pois trabalham com a melhoria, onde se verifica a prevenção de riscos, a busca de suas causas, possíveis erros e a tomada de atitudes que possam levar à eficiência dos processos, e o uso de várias ferramentas de qualidade, devendo estar dentre as normas de BPF. Associadas a uma postura de responsabilidade, consegue-se obter produtos e prestação de serviço com padrão de qualidade (OLIVEIRA et al., 2004). Segundo Gouveia (2013) as BPF's asseguram que os produtos são produzidos dentro dos padrões de qualidade. Elas são destinadas a reduzir erros pertinentes na fabricação, e é aplicada aos medicamentos sendo experimentais, em sua etapa de desenvolvimento, na escala e produção e, até mesmo, na descontinuação do produto; o processo deve levar à melhoria, e estreitar a ligação entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades durante a fabricação.

### **2.6.2 Características físicas**

Os comprimidos são uma mistura homogênea de pós que são prensados, obtendo-se uma forma, geralmente cilíndrica, podendo ou não ter um revestimento aliado ao produto final. Os comprimidos apresentam algumas vantagens em relação as outras formas farmacêuticas: são de fácil deglutição, melhor conservação e apresentam um bom rendimento na sua preparação. (PRISTA et al., 2003).

Os excipientes são utilizados para facilitar a compressão da grande maioria das substâncias. São usados para diluir os demais componentes da mistura, unir partículas, e para que haja a lubrificação do produto conseguindo escoar mais facilmente no maquinário. O pó por si só, não tem essas características, a não ser que conte com uma definição especial que são as substâncias “diretamente compressíveis”, às quais não é necessária a adição de excipiente. (PRISTA et al., 2003).

O tamanho das partículas é um outro parâmetro físico que pode influenciar no tempo de absorção, no início do efeito terapêutico e também na duração da resposta do fármaco no organismo (FLORENCE e ATTWOOD, 2011).

### **2.6.3 Estabilidade**

Os medicamentos, para serem estáveis, devem resistir às reações químicas que podem ocorrer em sua formulação em presença dos vários constituintes ativos nela presentes. Existem fatores intrínsecos e fatores extrínsecos que podem interferir em sua estabilidade dos medicamentos. Os fatores intrínsecos estão relacionados com a própria formulação, seus componentes, excipientes, e o grau de compatibilidade entre eles. Já os fatores extrínsecos estão relacionados com o meio externo: temperatura, umidade, ar. Um fator que interfere muito na estabilidade dos medicamentos é a temperatura, já que altas temperaturas causam degradação dos componentes da formulação. Outro fator relevante é a umidade, que pode ocasionar reações de hidrólise afetando a cinética de degradação dos fármacos como ácido ascórbico, AAS, vitamina A, entre outros (SOUZA, 2014).

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 44, de 17 de agosto de 2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, p.4) dispõe de como deve ser o armazenamento ideal para medicamentos: “o ambiente deve ser mantido limpo, protegido da ação direta da luz

solar, umidade e calor, de modo a preservar identidade e integridade química, física e microbiológica, garantindo a qualidade e segurança dos mesmos”.

Dessa forma, Souza (2014) ressalta a importância do armazenamento correto em drogarias, residências e outros locais que armazenam medicamentos, visto que o armazenamento incorreto pode interferir na sua qualidade. Assim, a embalagem primária, que se relaciona com essa necessidade, deve ser adequada para a proteção do produto.

#### **2.6.4 Absorção/ Solubilidade**

A solubilidade do princípio ativo e dos excipientes podem influenciar na disponibilidade do fármaco no organismo, uma vez que ele deve se solubilizar para que haja liberação do princípio ativo (SILVA, 2013). Os agentes solubilizantes são utilizados para garantir que os componentes da formulação sejam capazes de se dissolver. Vários fatores influenciam a solubilidade das drogas, com sua hidrofobicidade, característica das substâncias que compõem a formulação, sua forma, pKa do fármaco e o meio em que deverá ser dissolvida. Princípios ativos que não são facilmente solúveis em água costumam apresentar sérios problemas de solubilidade conforme ressalta Florence e Atthwood (2011).

De acordo com a RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), um fármaco é considerado de alta solubilidade quando sua maior concentração, a qual é informada na bula, se dissolve completamente em 250 ml das soluções-tampão, seja ela de pH 1,2 até 6,8  $\pm$  em temperatura de 37°C. Para Allen, Popovich e Ansel (2013), além da adição de excipientes, ao reduzir o tamanho da partícula há aumento da solubilidade, pois aumenta a superfície de contato da preparação com o solvente. Diante do exposto, deixa-se clara a relação da solubilidade com a liberação do fármaco no organismo; a baixa disponibilidade do princípio ativo no organismo poderá acarretar em um baixo - ou nenhum - efeito farmacológico.

#### **2.6.5 Teste de Resistência Mecânica**

O teste de resistência mecânica consiste na realização de teste de dureza e teste de friabilidade, que comprovam a resistência dos comprimidos à queda e atrito, para que não perca sua composição, fato importante que garante que o comprimido resista ao processo de produção em etapas como embalagem, armazenamento e também no transporte (BRASIL, 2010). Estes testes, segundo Moisés (2006), são considerados testes destrutivos, pois provocam alteração na

forma do comprimido. Comprimidos que liberam partes ou pós, facilmente podem não chegar até a etapa final de produção com o teor de princípio ativo desejável.

#### **2.6.5.1 Dureza**

A dureza é um fator importante, pois é necessária para manter a integridade dos componentes da formulação, garantindo que não haverá perda de partes do comprimido. Diante do exposto, Brasil (2010) esclarece que o teste de dureza indica com qual força o comprimido consegue ser esmagado, aplicando-se uma força - medida em Newtons - em todo comprimido, de forma uniforme.

O teste se aplica em especial aos comprimidos não revestidos e o equipamento de nome durômetro exercerá a força sobre ele até o mesmo ser esmagado. Segundo Moisés (2006), a regulagem da dureza é ajustada por meio de um dispositivo de pressão localizado na compressora que pode ser usado para determinar uma maior ou menor aplicação da pressão ao pó ou granulado. Podem ser usados diferentes equipamentos para a realização do teste, desde automáticos aos manuais. É aplicada a força sob o comprimido que fica encostado em uma parede fixa, sendo que o que se diferencia é a forma como a força é aplicada, mas todos os equipamentos aplicam uma força de 1N.

#### **2.6.5.2 Friabilidade**

Este teste tem a capacidade de verificar a resistência do comprimido ao desgaste. Eles são pesados, inicialmente, levados ao equipamento que realiza rotações e, posteriormente, são limpos e pesados novamente; então, realiza-se o cálculo diminuindo-se o valor anterior pelo atual, para se encontrar - em porcentagem - o quanto se perdeu do comprimido (BRASIL, 2010). Segundo Coridiola e Pelegrini (2016), o teste de friabilidade garante que os comprimidos se manterão íntegros durante todos os processos posteriores da produção, como no revestimento, ao serem colocados no blister e não se desfarão até o fim da produção. É utilizado para o teste um aparelho de nome friabilômetro que lança os comprimidos de um lado para outro, várias vezes, enquanto o disco gira como em uma “roda gigante” (MOISÉS, 2006). Ele consiste em um aparelho giratório, de material transparente, onde é possível remover uma de suas laterais; possui uma projeção interna que se estende até a parede externa do cilindro onde são colocados os comprimidos juntos e estes são jogados repetidas vezes. São considerados aceitos os comprimidos com perda inferior à 1,5% do seu peso (BRASIL, 2010).

### 2.6.6 Uniformidade de Peso

Moisés (2006) explica que o peso do comprimido está relacionado com sua dose terapêutica pois, estando fora dos valores exigidos seu peso irá prejudicar sua eficácia. Medicamentos que estejam abaixo não levarão ao resultado desejado; já medicamentos acima do peso podem levar a danos à saúde, uma vez que os medicamentos possuem efeitos colaterais. Assim, como afirma Colombo, Brum e Zanin (2016), os comprimidos que estejam fora da especificação da Farmacopéia podem levar a um agravamento no quadro do paciente devido ao seu baixo teor de princípio ativo ou por seu excesso. A **Tabela 1** mostra como deve ser a variação do peso, de acordo com a classificação do comprimido.

**Tabela 1:** Critérios de avaliação de determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<b>Formas Farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limites de variação</b>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80mg ou menos	± 10,0%
	Mais que 80 mg e menos que 250mg	± 7,5%
	250mg ou mais	± 5,0%
Comprimidos com revestimento	25mg ou menos	± 15,0%
	Mais que 25mg e até 150mg	± 10m%
	Mais que 150mg e menos que 300mg	± 7,5%
	300mg ou mais	± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	Menos que 300mg	± 10,0%
	300mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	Independente do peso médio	±5,0%

Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	Mais que 40mg*	±10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	Menos que 300mg	± 10,0 %
	300mg ou mais	± 7,5%

Fonte: BRASIL (p.60, 2010)

### 2.6.7 Desintegração

O teste de desintegração é realizado para avaliar se os comprimidos se desintegram no tempo específico para cada medicamento. Silveira e Gindri (2016) afirmam que o ato de desintegrar é apresentado quando nenhum dos seus fragmentos ficam presos na tela do desintegrador, a não ser quando houver algum componente insolúvel específico do comprimido, como, por exemplo, um revestimento. Para que ocorra a ação esperada do fármaco, é necessário que as partículas se desintegram e ficam pequenas, a fim de que haja uma superfície de contato e, desta forma, o fármaco interaja com o meio.

Esta técnica é aplicada a comprimidos não revestidos, revestidos e drágeas entre outros, sendo que o desintegrador é composto por uma cesta e seis tubos abertos nas laterais com um recipiente onde será colocado o líquido de imersão. Possui, também, um termômetro para acompanhamento da temperatura, que deve ser mantida nos 37°C, valor próximo da temperatura corporal, e um mecanismo que faz o movimento repetitivo no líquido de imersão. Os movimentos de subir e descer devem ser feitos no mesmo ritmo, com movimentos suaves (BRASIL, 2010). Os tubos permanecem em posição vertical, e conforme indicado na metodologia, deve-se usar, em cada tubo, um cilindro transparente de diâmetro  $20,70 \pm 0,15$ mm e espessura  $9,50 \pm 0,15$ ; cada cilindro possui cinco furos, um no centro e quatro em suas extremidades. A superfície do disco possui quatro moedas com profundidade  $2,6 \pm 0,1$ mm, e sua superfície é completamente lisa. O tempo estabelecido para desintegração no compêndio oficial é de 30 minutos.

### 2.6.8 Doseamento

Silveira e Gindri (2016) explicam que o doseamento, de forma geral, verificará a quantidade de princípio ativo presente nos comprimidos. Os teores, se estiverem em desacordo com as especificações farmacopeicas, podem levar a sérios problemas, como, a não ação

terapêutica, ou mesmo, uma superdosagem, acarretando possível risco de vida (COLOMBO, BRUM e ZANIN, 2016).

De acordo com Brasil (2010), a embalagem do medicamento deve informar a quantidade de princípio ativo presente. Conforme ressalta Costa e Gomes (2017), o teste de doseamento avalia o teor de princípio ativo, de forma a garantir que o valor informado pelo fabricante corresponde à quantidade real do fármaco. Esse fato garante a confiabilidade do medicamento. O doseamento é um dos mais importantes testes de qualidade e está diretamente relacionado com a atividade terapêutica que o paciente espera após fazer a utilização do medicamento.

### 2.6.9 Dissolução

O teste de dissolução é especificado na Farmacopeia Brasileira, assim como os demais testes de qualidade de comprimidos. Ele também tem sua importância, pois irá determinar a quantidade de fármaco que é liberada em determinado tempo. Alguns fatores podem influenciar na dissolução do comprimido como a formulação, a granulação e também a compressão (MOISÉS, 2006). A dissolução, conforme explica Chorrilli et al. (2010), é a mudança do fármaco da forma sólida para a forma solúvel. Devido a isso, os testes *in vitro* de dissolução se tornaram fundamentais para garantir a qualidade dos medicamentos, bem como sua eficácia na etapa de desenvolvimento de um novo fármaco.

O teste de dissolução tem grande importância para a indústria farmacêutica. Ele consegue orientar o desenvolvedor quanto à formulação do seu medicamento, podendo este realizar a substituição de algum componente que esteja afetando a dissolução e os padrões da qualidade. Allen, Popovich e Ansel (2013) demonstram como é classificado o sistema de classificação biofarmacêutica, que mostra uma ideia de comparação *in vitro* e *in vivo*, levando-se em conta a solubilidade e a permeabilidade do fármaco separados por classe, como mostra a **Tabela 2**. (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2013).

**Tabela 2:** Tabela de classificados dos fármacos quanto à sua solubilidade e permeabilidade.

I	II
Alta solubilidade/ Alta permeabilidade	Baixa solubilidade/ Alta permeabilidade

III	IV
Alta solubilidade/ Baixa permeabilidade	Baixa solubilidade/ Baixa permeabilidade

Fonte: Adaptado de Allen, Popovich e Ansel (2013).

Para Allen, Popovich e Ansel (2013), no caso da classe I, pode haver uma comparação IV/IV (*in vitro/in vivo*) quando o esvaziamento gástrico for mais rápido que a dissolução do medicamento. No caso da classe II, a dissolução pode ser a etapa crucial havendo a relação IV/IV. Na classe III, a baixa permeabilidade traz uma correlação restrita. Na classe IV, podem haver problemas na disponibilidade do medicamento.

O método do teste de dissolução está descrito nos compêndios oficiais, bem como a aparelhagem a ser utilizada. Utiliza-se o equipamento dissolutor, composto por cubas de vidro silicato ou material inerte, que possui orifícios na tampa para facilitar a coleta do material e inserção do termômetro, mantendo a temperatura ideal para o teste. Possui hastes de aço inoxidável que devem se apresentar como pás ou cestas, devendo se manterem posicionadas na região central do meio de dissolução. A velocidade de rotação deve ser ajustada à monografia do fármaco em questão (BRASIL, 2010).

O meio de dissolução deve ser seguido como especificado na monografia, sendo que o pH da solução-tampão deve ser ajustado de forma que fique com a acidez do local de absorção podendo variar  $\pm 0,05$ . O tempo de dissolução é importante, pois representa o tempo em que deve ser dissolvida uma quantidade mínima, expressa em porcentagem; o teste de dissolução deve atender ao especificado na monografia do comprimido a ser avaliado. O procedimento deve ser realizado conforme descrito para que não haja interferentes no resultado do processo, e não ocasione um resultado falso-positivo. É importante que se mantenha o comprimido totalmente imerso no líquido e não flutue, não havendo vibrações ou algum interferente no processo da dissolução. Após realizada a dissolução no tempo específico, o equipamento indicará o momento da coleta, quando deve ser retirada a alíquota necessária para leitura do teor de princípio ativo no equipamento de interesse. A **Tabela 3** estabelece os critérios de aceitação para o teste de dissolução (BRASIL, 2010).

**Tabela 3:** Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.

Estágios	Nº de amostras	Crítérios de aceitação
E <sup>1</sup>	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual à Q +5%
E <sup>2</sup>	06	Média de 12 unidades (E <sup>1</sup> + E <sup>2</sup> ) é igual ou maior de Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior à Q – 15%.
E <sup>3</sup>	12	Média de 24 unidades (E <sup>1</sup> + E <sup>2</sup> + E <sup>3</sup> ) é igual ou maior do que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores à Q – 15% e nenhuma unidade apresenta resultado inferior à Q – 25%.

Fonte: BRASIL (p.71, 2010).

### 2.6.10 Influência da Embalagem Primária

Em sua maioria, os medicamentos distribuídos em forma de comprimidos são armazenados em blisters, sendo ele a embalagem primária; a embalagem secundária é a que contém as informações relativas ao produto, ou seja a caixa. A embalagem primária está em contato direto com o produto, e consegue promover uma barreira de proteção ao fármaco e seus excipientes. Seu material deve ser inerte, atóxico e não deve transferir sabor, odor ou outra substância para o produto (SANT'ANNA, 2013).

Durante o processo de desenvolvimento, o produto passa por diferentes testes, um deles é para escolha da embalagem. A escolha da embalagem é fundamental, para proteger o fármaco da luz solar, da umidade, oxidação. É importante também que o material da embalagem não interaja com o a formulação do medicamento. Para isso, os testes de estabilidade são realizados com a embalagem proposta, para avaliar sua interferência com o fármaco (SOUZA, 2014). A embalagem está diretamente ligada à estabilidade do medicamento, e a mesma deve atender às exigências do fármaco, além de condições mínimas de armazenamento. (PEREIRA e FERREIRA, 2016).

Para tanto, Pereira e Ferreira (2016) afirmam que as embalagens PVC (Cloreto de Polivinila) são de material transparente, de boa resistência, preço acessível e conseguem ter uma baixa permeabilidade à líquidos como óleos, cheiro e umidade, sendo o mais utilizados em blisters. A espessura utilizada irá influenciar na proteção contra a luz, portanto, quanto mais espesso, mais será protegido. O material PVC é utilizado com mais frequência em medicamentos que são mais estáveis com a presença de luz e umidade, pois sua proteção é limitada. Já o PVDC (Cloreto de Polivinilideno), é usado como revestimento sobre o PVC,

aumentando assim sua resistência, se trata de um filme transparente, não é utilizado sozinho pois seu valor é alto.

Dentre essas embalagens existem outros modelos como Aclar, Alu Alu, que oferecem uma maior proteção, em alguns casos proteção total contra umidade como é o caso da embalagem Alu Alu, porém seu valor é significativamente mais caro. É importante a escolha adequada da embalagem para manter a integridade do fármaco (PEREIRA e FERREIRA, 2016).

### 3 METODOLOGIA

A metodologia desse trabalho, inicialmente, baseou-se em pesquisa bibliográfica, através de livros encontrados na biblioteca da FASF – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco e artigos científicos buscados nas bases Scielo, Google Acadêmico, PubMed e outros sites de acesso livre. Como estratégia de busca, utilizaram-se os termos: ácido acetilsalicílico, histórico, riscos, mecanismo de ação, tipos de comprimidos, dor e inflamação, qualidade de medicamentos, BPF's (Boas Práticas de Fabricação), fabricação de comprimidos, embalagens, testes de qualidade de medicamentos.

Para a parte experimental do trabalho foram utilizadas, como amostras, quatro marcas de medicamentos contendo ácido acetilsalicílico na concentração de 500 mg, nomeadas respectivamente de amostras A, B, C e D. As amostras foram adquiridas aleatoriamente em drogarias na cidade de Lagoa da Prata – MG, no período de setembro de 2017. As amostras adquiridas foram encaminhadas para o laboratório de uma Indústria Farmacêutica e para o Laboratório de Química da FASF para, posteriormente, realizar as análises de: uniformidade de peso, testes de resistência mecânica: dureza e friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução.

Para a realização dos testes foi utilizada, como referência, a Farmacopeia Brasileira 5ª edição e seus parâmetros, para ser possível comparar com os valores encontrados.

#### 3.1 Uniformidade de Peso

O teste é aplicado para formas farmacêuticas sólidas, comprimidos não revestidos, revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles, além de supositórios e formas farmacêuticas que estejam em recipientes, como pós.

Pesou-se, individualmente, 20 comprimidos, com o auxílio de uma pinça, em balança analítica um a um, anotando-se o peso obtido em cada amostra. A balança utilizada está ilustrada na **Figura 4**, abaixo. Em seguida, somaram-se todas as amostras e realizou-se o cálculo da média, conforme representado abaixo:

$$PM = PT/20$$

Sendo:

PM: Peso médio

PT: Peso Total (soma do peso de todas as amostras)

**Figura 5:** Balança Analítica Mettler Toledo.



Fonte: Autoria própria (2017).

### 3.2 Dureza

Para a realização do teste de dureza utilizou-se o equipamento Durômetro Erweka, conforme demonstrado na **Figura 5** abaixo, onde limpou-se, com o auxílio de um pincel, a superfície onde seria colocada a amostra. Colocou-se 10 comprimidos, um a um, procedendo a limpeza a cada troca de comprimido, onde o equipamento exerceu a força necessária para esmagá-los.

**Figura 6:** Equipamento Durômetro Erweka



Fonte: Autoria própria (2017).

### 3.3 Friabilidade

Inicialmente, verificou-se o peso médio dos 20 comprimidos para verificar se eles se enquadram em menor, ou igual à 0,650 mg. Pesou-se, com exatidão, todos os comprimidos juntos, e eles foram introduzindo-os no aparelho Friabilômetro Ética.; ajustou-se a velocidade para 25 rotações por minuto e o teste inteiro para 4 minutos. Colocou-se os comprimidos no equipamento, ligou-se e, terminado o teste, pesou-nos novamente; realizando o cálculo abaixo obteve-se os resultados. O friabilômetro utilizado no teste está ilustrado abaixo, na **Figura 6**.

$$F = \frac{PI - PFX100}{PI}$$

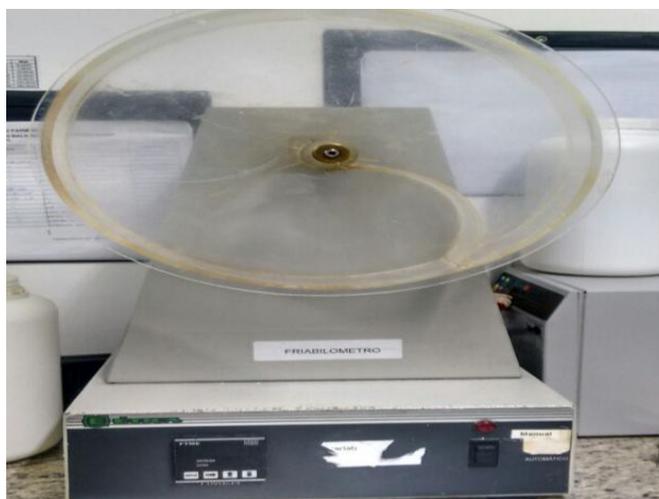
Sendo:

F- Friabilidade

PI- Peso Inicial

PF- Peso Final

**Figura 7:** Friabilômetro Ética



**Foto:** Autoria própria (2017).

### 3.4 Desintegração

Inicialmente, colocou-se o banho do desintegrador Ethik para aquecer a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  com água, separaram-se 6 comprimidos, colocando-se uma unidade em cada um dos seis tubos da cesta; adicionou-se o disco, acionou-se o equipamento que fez movimentos ascendente e descendente, até que o comprimido se desintegrasse. Foi verificado ao fim do teste se houve

algum comprimido que permaneceu inteiro, ou com pedaços maiores sem se desintegrar. O tempo de desintegração deve ser, no máximo, 5 minutos. Ilustra-se abaixo, na **Figura 7**, o equipamento usado na desintegração dos comprimidos.

**Figura 8:** Desintegrador Ethik



Fonte: Autoria própria (2017).

### 3.5 Doseamento

Pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos. Transferiu-se quantidade de ó equivalente a 0,5g de ácido salicílico para erlemeyer de 250ml e adicionou-se 30ml de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Ferveu-se cuidadosamente por 10 minutos e titulou-se o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5 M SV, utilizando fenolftaleína como indicador. Cada ml de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040mg de  $C_9H_8O_4$ .

### 3.6 Dissolução

Preparou-se o meio de dissolução, sendo que foram coletados 18 litros de água ultrapura em equipamento específico, o meio foi preparado conforme consta na Farmacopéia 5ª edição, tampou-se com papel alumínio e reservou-se. Pesaram-se 53,82g de Acetato de sódio, e mediram-se 29,88 ml de ácido acético seguindo a literatura a concentração dos componentes de 2,99g/L e 1,66g/L respectivamente, conforme cálculo abaixo:

Misturou-se vigorosamente, com o auxílio de um bastão de vidro. Aferiu-se o pH para 4,5, sendo que não houve necessidade de ajustes. Foi feita a limpeza do equipamento antes de se iniciar e foram colocadas as pás para rotação. Adicionaram-se a cada uma das 6 cubas 500 ml de meio de dissolução tampão acetato 0,05M e programou-se o equipamento, conforme

consta na monografia do ácido acetilsalicílico; foram utilizadas pás de aço inoxidável, 50 rpm e tempo de 30 minutos. Foi coletada alíquota suficiente de cada uma das cubas e levadas para o espectrofotômetro, utilizando-se cubeta específica. Preparou-se a referência usando o padrão primário de ácido acetilsalicílico da Fiocruz, na concentração de 0,008% (p/v) que foi preparada no momento do uso.

Foi realizada leitura utilizando-se como valor de referência, a solução-padrão preparada; as amostras foram lidas por absorvância em 265nm. Como tolerância, não menos que 80% se dissolvem em 30 min. Abaixo na **Figura 8**, ilustra-se o dissolutor utilizado nas análises.

**Figura 9:** Dissolutor Distek



**Fonte:** Autoria própria (2017).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliar a qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico de 500 mg de diferentes marcas, foram realizados testes experimentais: de uniformidade de peso, testes de resistência mecânica: dureza e friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução aplicados a comprimidos não revestidos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

### 4.1 Uniformidade de Peso

Para a realização do teste, foi determinado o peso médio de 20 comprimidos. Afirmam Souza e Matsutani (2016) que o peso médio consegue demonstrar se as unidades do mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Conforme demonstrado na **Tabela 4** e **Tabela 5**, os pesos médios mantiveram-se com valores próximos entre as diferentes marcas, não havendo uma grande variação. Todos os comprimidos testados foram aprovados, pois segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, para comprimidos não revestidos, ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, sublinguais, vaginais e pastilhas, com peso médio acima de 250mg, não mais que duas unidades podem estar fora do limite de  $\pm 5,0\%$  do peso médio do conteúdo; nenhuma unidade pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens, não podendo nenhuma amostra estar acima ou abaixo de  $\pm 10\%$ . Portanto, as amostras A, B, C e D estão dentro dos limites permitidos.

**Tabela 4:** Peso individual dos comprimidos.

A	B	C	D
601,9	609,7	610,3	592
600	609,1	609,1	603,1
604,3	607,1	612,3	600,2
606,7	596,9	615,6	590,7
604,3	607,1	620,1	594,5
601,2	606,8	613,3	602,3
602	606,5	618,7	601,3
609,1	606,1	610,2	600,2
609,4	600	620,6	600,3
601	612,2	609	590,5
600,2	615,1	607,3	598

604,3	607,1	617	601
604,2	605	607	596,6
602,1	612,1	615,2	600,1
607,4	612	610	601,5
609,1	597,8	605,4	600,6
602,4	605,1	610,2	596,7
604,1	605,1	623	602
606	609,8	610	600,2
600,2	600,3	616,1	603,5

**Tabela 5:** Teste de uniformidade de peso de comprimidos de AAS 500mg

<b>Marcas</b>	<b>Peso Médio</b>	<b>DP</b>	<b>DPR</b>	<b>Limite Inferior</b>	<b>Limite Superior</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>A</b>	604,15	3,08	1,96	573,9	634,4	600	603,5
<b>B</b>	606,95	3,04	1,99	576,6	615,1	596,9	615,1
<b>C</b>	611,3	2,97	2,06	580,7	641,9	605,4	605,4
<b>D</b>	600,2	3,05	1,97	570,2	630,2	590,5	603,5

**Fonte:** Autoria Própria (2017).

Nota:

DP: Desvio padrão

DPR: Desvio padrão relativo

De acordo com Melo et al. (2006) e Pinheiro (2010) que realizaram em diferentes trabalhos, o teste de uniformidade de peso em amostras de 500mg, suas amostras também se encontraram dentro dos padrões da literatura, apresentando uma amostra homogênea de comprimidos. Segundo Araújo (2012), uma possível homogeneidade de peso pode vir a partir da qualidade do pó que é colocado na matriz; para ser usado no seu preenchimento no momento da fabricação.

A uniformidade de peso é um fator determinante da qualidade, pois, seu peso não estando adequado irá influenciar na quantidade de princípio ativo, uma vez que o comprimido estando abaixo do peso indica a redução de princípio ativo, que pode levar à ineficácia do tratamento, assim como, estando acima do peso, indica o excesso de princípio ativo, que pode levar a uma intoxicação ou reações adversas.

## 4.2 Dureza

O teste de dureza foi realizado conforme apresentado na metodologia; os valores foram obtidos em Kgf/cm<sup>2</sup> e convertidos para N para comparar com a medida utilizada na Farmacopeia. Conforme demonstrado na **Tabela 6**, os valores obtidos estão dentro da especificação que afirma: nenhuma unidade pode apresentar valor inferior à 30N.

**Tabela 6:** Dureza dos comprimidos de AAS 500mg.

Amostras	A		B		C		D	
	Kgf/cm <sup>2</sup>	N	Kgf/cm <sup>2</sup>	N	Kgf/cm <sup>2</sup>	N	Kgf/cm <sup>2</sup>	N
<b>1</b>	5,98	58,64	14,58	142,98	16,11	157,99	9,17	89,93
<b>2</b>	6,18	60,61	14,68	143,96	14,27	139,94	10,29	100,91
<b>3</b>	7,22	70,80	14,48	142,00	15,29	149,94	10,11	99,15
<b>4</b>	6,31	61,88	15,39	150,92	17,23	168,97	11,58	113,56
<b>5</b>	6,6	64,72	14,37	140,92	17,84	174,95	12,37	121,31
<b>6</b>	7,8	76,49	15,39	150,92	16,21	158,97	12,6	123,56
<b>7</b>	6,21	60,90	15,6	152,98	17,02	166,91	10,53	103,26
<b>8</b>	6,58	64,53	14,1	138,27	12,03	117,97	10,58	103,75
<b>9</b>	6,98	68,45	16,21	158,97	13,35	130,92	9,5	93,16
<b>10</b>	6,58	64,53	14,58	142,98	17,23	168,97	9,9	97,09
<b>MÉDIA</b>		65,16		146,49		153,55		104,57
<b>DP</b>		5,42		6,56		18,67		11,39

**Fonte:** Autoria Própria (2017).

Nota:

DP: Desvio padrão

Apesar de estarem dentro da especificação que determina o mínimo, não se expondo um máximo, as amostras C e D apresentaram valores bem acima, se comparadas às amostras A e B e apresentaram desvio padrão acima de 10. Melo et al. (2006), em seu estudo, obteve valores elevados e um coeficiente de variação de 9,24% que, segundo ele, parece indicar a ocorrência de uma descalibração da força, a qual é exercida pelos punções da máquina compressora;

segundo ele, isso ocorre devido ao uso prolongado do equipamento e, por tratar-se de equipamentos industriais, utilizados em larga escala. Porém com o tempo de uso prolongado deste equipamento, pode-se levar a uma variação maior que pode refletir-se no tempo de desintegração dos comprimidos, comprometendo sua dissolução e sua absorção.

De acordo com Brasil, (2010) “a dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade”.

### 4.3 Friabilidade

Segundo Brasil (2010) “nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido”. Durante o processo de fabricação, os comprimidos são expostos a diversas formas de manuseio, sendo que um comprimido friável pode levar à perda de conteúdo, como perder lascas da sua superfície, redução do seu peso, mudando até mesmo sua aparência. A **Tabela 7** mostra os valores obtidos após o teste, sendo que nenhuma amostra teve seu valor fora do especificado, que permite uma perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso; a amostra C teve uma maior perda durante o teste, porém, encontra-se dentro dos limites aceitáveis.

**Tabela 7:** Teste de friabilidade dos comprimidos de AAS 500mg

Marcas	A	B	C	D
Friabilidade (%)	0,29	0,35	0,46	0,23

Fonte: Autoria Própria (2017).

A porcentagem obtida de perda de material por Pinheiro (2010) em seu teste de friabilidade, também apresentou valores dentro do especificado também não ultrapassaram 1,5%, estando próximos dos valores obtidos na **Tabela 6**. Em seu trabalho, Wanczinski et al. (2002) também realizou o teste com comprimidos de 500mg e obteve seus valores de 0,21% a 0,62% estando, também, aprovados no teste e não havendo demonstração de perdas significativas durante seu manuseio, transporte e armazenamento.

Um comprimido de alta friabilidade pode comprometer a terapia do paciente podendo perder formulação e juntamente princípio ativo, perdendo também a credibilidade do fabricante se o comprimido apresentar-se com lascas, ou aspecto estranho, que é causado por rachadura e quebras. O lote avaliado possui adequada resistência mecânica e não apresentou perda fora do

limite especificado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, pois é de extrema importância que o comprimido não perca formulação no decorrer de todo processo como embalagem, transporte e armazenamento, pois a perda de formulação implica também na perda de ativo, isso compromete a qualidade do produto.

#### 4.4 Desintegração

Uma característica de grande importância é a desintegração, pois o comprimido consegue se desintegrar em partículas menores, aumentando sua superfície de contato, facilitando a dissolução, e por fim, sua absorção; porém, não significa, exatamente, que, ao desintegrar-se, irá dissolver no fluido gastrointestinal e no tempo necessário como deve ocorrer no teste de dissolução (VAZ, 2013).

Na realização do teste, observou-se que todos os comprimidos se desintegraram, de forma que não ficaram pedaços inteiros no equipamento. As amostras se desintegraram dentro do prazo previsto, no máximo até 5 minutos; houve variações entre os tempos, porém, não significa, diretamente, influenciar na dissolução, sendo métodos diferentes. Segundo Vaz (2013), esse teste possui uma forte agitação e possui, como meio de desintegração, a água; já, na dissolução, vários fatores irão influenciar: tamanho da partícula, solubilidade e meio usado e os excipientes para dissolução. Os tempos gastos na desintegração das amostras estão representados na **Tabela 8**, representada abaixo, de acordo com o tempo apresentado, todas as amostras estão dentro do limite de aceitação.

**Tabela 8:** Tempo desintegração dos comprimidos de AAS 500 mg.

<b>Marcas</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Tempo em segundos</b>	7''	26''	46''	8''

**Fonte:** Autoria Própria (2017).

Os tempos de desintegração obtidos foram abaixo de 5 minutos, e também abaixo de um minuto; observou-se uma rápida desintegração, assim como no trabalho de Melo et al. (2006), que obteve tempo de 15 segundos; o resultado está, portanto, próximos dos valores obtidos em questão. Isso mostra que a desintegração foi eficiente, um requisito necessário para

garantir a qualidade dos comprimidos, visto que sua formulação necessita transformar-se em partículas menores se para chegar a sua eficácia terapêutica.

Esse critério de qualidade, muitas vezes, consegue ser alterado com a troca de excipientes que facilitam sua desintegração, impedindo que se rompam, chegando íntegros ao paciente.

#### 4.5 Doseamento

Na realização do teste de doseamento foi encontrado o teor dos comprimidos pelo teste de retro titulação conforme ilustra a **Figura 9** abaixo:

**Figura 10:** Retro titulação de doseamento de AAS 500mg.



**Fonte:** Autoria própria (2017).

O teste de doseamento seguiu a monografia de comprimidos de ASS da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que esclarece que o teor deve ser, no mínimo, de 95,0% e, no máximo, 105,0%: nos comprimidos de 500mg, seu valor não pode ser menor que 475mg e maior que 525mg. A **Tabela 9** abaixo, mostra os valores encontrados no teste:

**Tabela 9:** Doseamento de comprimidos de AAS 500mg.

<b>Marcas</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Réplica 1</b>	450,4	495,4	518,0	463,9
<b>Réplica 2</b>	432,4	522,5	527,0	468,4
<b>MÉDIA</b>	<b>441,4</b>	<b>509,0</b>	<b>522,5</b>	<b>466,2</b>
<b>DP</b>	12,7	19,1	6,4	3,2

**Fonte:** Autoria própria

Nota:

DP: Desvio padrão

Os valores obtidos nas amostras B e C são satisfatórios e atendem o proposto; já, as amostras A e D apresentaram valor abaixo do permitido, podendo ser por degradação do produto ou baixa qualidade. Em seu trabalho, Pinheiro (2010) realizou o teste de doseamento, porém não indicou a metodologia utilizada; e duas de suas amostras apresentam resultado satisfatório, porém, as outras sete amostras encontram-se acima do valor permitido; pode-se avaliar que não passaram por um padrão de qualidade ideal. Já, Vaz et al. (2009) realizou o teste, também, com comprimidos de 500mg e obteve resultado satisfatório utilizando titulação clássica e titulação potenciométrica; mostrou-se que os fabricantes das amostras por ele utilizadas seguiram adequadamente os critérios de qualidade para obtenção do produto.

O doseamento é um dos testes mais importantes, sendo que todos os outros testes são seus complementos, garantindo que a formulação possui o valor declarado do princípio ativo em sua embalagem; e garante-se ainda, a confiabilidade do produto quanto a sua eficácia terapêutica.

#### **4.6 Dissolução**

Segundo Vaz (2013), a dissolução de um medicamento pode ser influenciada por diversos fatores, como a granulação, solubilidade do fármaco, tamanho da partícula, dureza dos comprimidos, presença de excipientes, como, desintegrantes, lubrificantes e tensoativos, e a utilização - ou não - de revestimento. É importante que ocorra a dissolução de forma correta para que o fármaco possa ser absorvido pelo organismo. O tempo de dissolução utilizado foi de 30 minutos, conforme apresenta Brasil (2010); quando a monografia apresenta tempo único, no caso do medicamento que não tem a liberação controlada, ele representa o tempo máximo, onde a porcentagem mínima deve ser dissolvida. O resultado apresentado na **Tabela 10**, abaixo, mostra qual foi o resultado da dissolução no tempo de 30 minutos em porcentagem, de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Referindo-se ao Estágio 1 da dissolução, onde a monografia do

AAS preconiza que não menos que 80% devem se dissolver em 30 minutos. Por tratar-se do Estágio 1, usou-se o valor de 80% acrescidos de 5%, conforme demonstra o critério de aceitação.

**Tabela 10:** Dissolução de comprimidos de AAS 500 mg.

<b>Marcas</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Cuba 1</b>	109,63	100,70	79,04	101,37
<b>Cuba 2</b>	98,065	102,76	62,89	90,91
<b>Cuba 3</b>	99,24	95,21	65,91	94,80
<b>Cuba 4</b>	102,75	97,13	68,02	103,98
<b>Cuba 5</b>	105,62	88,93	68,25	102,94
<b>Cuba 6</b>	95,28	85,80	65,86	105,07
<b>DP</b>	5,56	6,62	5,59	5,69
<b>DPR</b>	5,41	6,88	8,35	5,57
<b>MEDIA</b>	<b>103</b>	<b>96</b>	<b>67</b>	<b>102</b>
<b>MIN</b>	95	86	63	91
<b>MAX</b>	110	103	79	105

**Fonte:** Autoria Própria. Nota:

DP: Desvio Padrão

DPR: Desvio Padrão Relativo

As amostras A, B e D apresentaram resultado satisfatório em todas as seis cubas no processo de dissolução. A amostra C, apresentou resultado insuficiente para todas suas cubas, pois não se dissolveu quantidade necessária de fármaco, sendo necessária a repetição do teste conforme recomenda na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição; seguiu-se para o Estágio 2, onde a média de 12 unidades ( $E1 + E2$ ) é igual, ou maior, que Q (termo que corresponde a quantidade dissolvida de fármaco expressa em porcentagem) e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a  $Q - 15\%$ . O teor dissolvido não significa, exatamente, que o medicamento não contenha a quantidade de fármaco exata; pois outros fatores podem ter interferido para que o comprimido não tenha se dissolvido de maneira correta, como a falta de desintegrante, lubrificante, excesso de compressão do comprimido. No trabalho realizado por Pinheiro (2010), suas amostras apresentaram porcentagem maior que 84%, exceto uma das amostras que

apresentou resultado abaixo da especificação. Porém, foi realizada a segunda etapa e obteve-se valor aceitável.

Prista et al. (2003) ressalva que a velocidade em que o comprimido se desagrega é influenciada por diversos fatores; dentre eles, está a compressão submetida ao pó e a quantidade de desagregante; ele afirma que, mesmo que o pó seja solúvel, ele terá dificuldades em se desintegrar e também de se dissolver. O modo como é feita a granulação pode interferir, se feitos por granulação, via úmida, demoram mais tempo para desagregar, e são mais resistentes à dissolução do que os feitos pelo processo a seco. A dissolução pode ser melhorada modificando a formulação, aumentando a quantidade de lubrificantes, desagregantes, agentes molhantes e solubilizantes para que possa melhorar sua dissolução e a liberação do fármaco no meio em que será absorvido.

## 5. CONCLUSÃO

Ao se avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de AAS 500mg com os testes de uniformidade de peso, dureza, friabilidade e desintegração, foi possível verificar que todos apresentaram resultado satisfatório, de acordo com os valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Pode-se observar, também, que, no teste de dureza, as amostras C e D apresentaram valores com desvio-padrão alto, indicando uma possível falta de qualidade dos equipamentos que foram utilizados na sua fabricação; isso pode levar a problemas maiores com o passar do tempo, levando a espaços diferentes de desintegração. No teste de doseamento, com as amostras B e C encontrou-se o teor dentro dos limites, já nas demais amostras o valor encontrado de teor de ácido acetilsalicílico não foi satisfatório, pode-se levar a um grande prejuízo ao paciente. Ele necessita da dosagem correta para atingir sua eficácia terapêutica em seu tratamento. No teste de dissolução, observou-se que a amostra C apresentou resultado insatisfatório, sendo necessário passar pelo segundo estágio para comprovação dos valores obtidos, não sendo, exatamente, uma situação de reprovação do lote, recomenda-se que ele deve passar pela próxima etapa para garantir os valores encontrados.

Contudo, há necessidade de um controle de qualidade mais rigoroso nas indústrias farmacêuticas, uma maior manutenção dos equipamentos, constante calibração e, principalmente, o acompanhamento pelo profissional qualificado. Possui maior conhecimento em relação a medicamentos e formas farmacêuticas; sua presença é imprescindível em todos os processos que dizem respeito à qualidade de medicamentos.

Ao fim desse trabalho, que teve o paciente como alvo, salientou-se que o medicamento a ele repassado, deve lhe trazer confiança durante o tratamento e oferecer-lhe o resultado desejado.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, DF, v. 1, 5. ed., 2010. 523 p.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, DF, v. 2, 5. ed., 2010. 1448 p.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistema de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.

ANTUNES, A. L.; ALBINO, A. J. de S.; GUEDES, N. E. F.; CASTRO, G. F. P. de. Efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em prevenção secundária do infarto agudo do miocárdio. **Revista Transformar**, Itaperuna, n. 8, 2016.

ARAÚJO, C. A. M. **Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas de ranitidina 150 mg em relação ao medicamento de referência contendo 150 mg/comprimido**. 2012. Trabalho apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2012.

BARACAT, M. M.; MONTANHER, C. L. S.; KUBACKI, A. C.; MARTINEZ, R. M.; ZONTA, G. A. N.; DUARTE, J. C.; NERY, M. M. F.; GIANOTTO, E. A. S.; GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 427-432, 2009.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 05 ago. 2011. Seção 1, p. 117.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jul. 2007. Seção 1, p. 78.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079 p.

CASTRO, S. D. F.de. **Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de anti-inflamatórios não esteroides e de ácido acetilsalicílico**: estudo retrospectivo de um grupo de doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira. 2012. 38 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

CELICH, K. L. S.; GALON, C. Dor crônica em idosos e sua influência nas atividades diárias e convivência social. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 345-359, 2009.

CHORRILLI, M. S.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H. R. N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CIECHORSKI, B. de F.; PRUDÊNCIO, A. L.; SANTOS, C. dos; BENTO, D. S.; SOUZA, P. de; LOPES JUNIOR, H. Determinação do teor de ácido acetilsalicílico 100mg dispensados em farmácia de manipulação na Zona da Mata/RO. **Revista Saberes**, Rolim de Moura, v. 4, n. 1, p. 108-116, jan./jun. 2016.

CLARK M. A.; FINKEL, R.; REY, J. A.; WHALEN, K. **Farmacologia Ilustrada**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 612 p.

COLOMBO, K. R.; BRUM, M. T.; ZANIN, G. D. Testes físico-químicos em comprimidos distribuídos na saúde pública. **Revista Thêma et Scientia**, v. 6, n. 2, p. 152-163, jul./dez. 2016.

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

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 102-111, 2017.

DORTAS JUNIOR, S. D.; PIRES, G. V. Asma induzida por aspirina. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 29, n. 4, 2006.

FARIA, E. K. de C.; SILVA, L. S. G. da; SILVA, D. M. da. Ação do ácido acetilsalicílico nas células estomacais. **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 13, n. 1, 2016.

FLORENCE A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011. 665 p.

FONTANA, M. S. B. **Análise do teor de ácido acetilsalicílico e determinação de ácido salicílico em comprimidos de referência, similares e genéricos**. Trabalho apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, Universidade de Guarulhos, Guarulhos, 2011.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 1889 p.

GOUVEIA, B. G. **Boas Práticas de Fabricação de medicamentos para uso humano**. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologia, Lisboa, Portugal, 2013.

IWAMOTO, R. D. **Avaliação da atividade anti-inflamatória, hiperalgésica e hipotensora do extrato etanólico e amida obtida de *Piper amalago* L. (Piperaceae) em roedores**. 2014. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2014.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1044 p.

KOROLKOVAS, A; FRANÇA, F. F. A. C. de. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 8.11p.

KOPF, A.; PATEL, N. B. **Guia para tratamento da dor em contextos de poucos recursos**. São Paulo: IASP, 2010. 418 p.

LÜLLMAN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia Texto e Atlas**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 416 p.

MENDES, R. T.; STANCZYK, C. P.; SORDI, R.; OTUKI, M. F.; SANTOS, F. A. dos; FERNANDES, D. Inibição seletiva da cicloxigenase 2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 767-782, 2012.

MELO, E. B. de; MINNETO, A.; VIOLIN, I.; BRAGA, R. S.; ANDRADE, E.; MARIOT, S.; SCHNEIDER, D. S. L.; GODOI, M. F. de S.; LUCCA, P. S. R. 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, 2006, p. 344-350.

MOISÉS, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, jan. 2006.

MOSQUINI, A. F.; ZAPPA, V.; MONTANHA, F. P. Características farmacológicas dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano 9, n. 17, jul. 2011.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. de M.; METSAVAHT, L. Anti-inflamatórios não esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 4, p. 186-189, set./out. 2009.

OLIVEIRA, O. J.; PALMISANO, A.; MAÑAS, A. V.; MODIA, E. C.; MACHADO, M. C.; FABRÍCIO, M. M.; MARTINO, M. A.; NASCIMENTO, P. T. S. de; PEREIRA, R. S.; SOUZA, R. de; BARROCO, R.; CALIXTO, R.; SERRA, S. M. B.; MELHADO, S. B.; CARVALHO, V. R. de; FILHO, W. R. P. dos. **Gestão da Qualidade: Tópicos Avançados**. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004. 250 p.

PEREIRA, D. A. C.; FERREIRA, L. A. Blister farmacêutico: A influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Revista Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 17, n. 3, p. 91-100, jul./set. 2016.

PINHEIRO, A. B. Z. Avaliação da partição de comprimido de ácido acetilsalicílico 500 mg. In: XIX Encontro Anual de Iniciação Científica do Unicentro, 2010, Paraná. **Anais eletrônicos**, Paraná: UNICENTRO, 2010. Disponível em: <<http://anais.unicentro.br/xixeaic/pdf/1839.pdf>>. Acesso em 05 jun. 2017.

PRISTA, L.N; ALVES, A.C; MORGADO.R; LOBO, J. SOUSA. **Tecnologia Farmacêutica**. 6.ed. Lisboa, 2003. 786 p.

RANGE, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p.

RETONDO, C. G.; NISHIMURA, R. H. V. A síntese de fármacos como tema contextualizador e interdisciplinar. **Perspectiva**, v. 15, n. 17, p. 39-52, 2014.

ROSA, B. L. da. **Uso de Aines associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos: seus riscos e alternativas.** 2016. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

SANT'ANNA, T. de B. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento: estudo de caso (Dietilcarbamazina 50mg).** 2013. 77 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

SANTOS, L.; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. **Medicamentos na prática da Farmácia Clínica.** Porto Alegre: Artmed, 2013. 1118 p.

SILVA, D. C. da. **Ensaio físico dos excipientes e avaliação das farmacopéias.** 2013. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

SILVA JUNIOR, D. da R. **Doseamento de aspirina.** 2012. 45 f. . Trabalho apresentado como quesito parcial para obtenção do grau de graduação no curso de Química Industrial, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012.

SILVA, J. A. da; RIBEIRO FILHO, N. P. A dor como um problema psicofísico. **Revista Dor**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 138-151, abr./jun. 2011.

SILVA, J. M. da; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 4, out. 2014.

SILVA NETO, R. P. Cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa. **Headache Medicine**, v. 2, n. 4, p. 187-193, out./dez. 2011.

SILVA, P. **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1325 p.

SILVEIRA, M. S.; GINDRI, A. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico. **Multiciência Online**, Alto Uruguai, v. 2, n. 3, p. 96-113, abr. 2016.

SOARES, A. T.; BORGES, M. F.; PINTO, M.; CALHAU, P.; CORDEIRO, M. C.; NASCIMENTO, I.; BRAGA, M. Hiperparatiroidismo primário em idade pediátrica: uma causa rara de litíase renal. **Nascer e Crescer – Birth and Growth Medical Journal**, v. 26, n. 2, p. 122-125, 2017.

SOUZA, J. N. de. **Estudo de estabilidade:** fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. 2014. 40 f. Trabalho de Conclusão Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos. Rio de Janeiro, 2014.

SOUZA, E. B. de; MATSUTANI, G. C. Estudo comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500 mg com o medicamento referência Aspirina® 500 mg. **Revista Científica UMC**, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2016.

VAZ, C. M. E.; SILVA, H. M. D.; BORINI, R. Q.; TOLEDO, M. B.; SANTOS JR., D. D.; PALUMBO, M. N. **Quantificação de ácido acetilsalicílico nos comprimidos distribuídos gratuitamente na grande São Paulo por titulação clássica e potenciométrica.** In: Congresso Brasileiro de Química, 49., 2009, Porto Alegre: Associação Brasileira de Química, 2009.

VAZ, L. H. C. **Estudo comparativo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução *in vitro* do paracetamol fabricado no Brasil e na Holanda.** 2013. Trabalho apresentado como quesito parcial para obtenção do grau de graduação no curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2013.

VIANNA, C. A. **Prevalência do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) como prevenção de doenças cardiovasculares na cidade de Pelotas, RS.** 2010. 99 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Universidade Federal de Pelotas, Dourados, 2010.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. **A regulamentação de medicamentos no Brasil.** Porto Alegre: Artmed, 2013. 671 p.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L.; CAVALCANTI, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.