

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ROSEMARY PEREIRA DA SILVA

**ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO 500MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS**

São Luís

2019

ROSEMARY PEREIRA DA SILVA

**ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO 500MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia Generalista.

Orientadora: Prof^ª Me. Elizabeth Regina de Castro Borba.

São Luís

2019

ROSEMARY PEREIRA DA SILVA

**ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO 500MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia Generalista.

Orientadora: Prof^ª. Me. Elizabeth Regina de Castro Borba.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Me. Elizabeth Regina de Castro Borba (Orientadora)
Mestre em Saúde e Ambiente

Prof^ª. Dr^ª Maria do Livramento de Paula
Doutora em Ciências dos Alimentos

Prof^ª. Dr^ª Renata Monteiro Lima
Doutora em Saúde Coletiva

São Luís
2019

Dedico esta monografia, em especial, a toda a minha família, que me foi fonte de inspiração e apoio no curso e em toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

No final de importante e maravilhosa etapa da minha vida, não poderia deixar de agradecer a todos os que a tornaram possível. Foram várias as pessoas que estiveram sempre ao meu lado, às quais quero prestar o meu sincero agradecimento:

A Deus, por ter me conduzido até aqui, com muita maestria, por todo esforço e dedicação de não ter deixado em momento algum eu desistir.

A minha família, em especial aos meus pais, Lenir e Edimilson, pelo amor, compreensão e apoio nesta caminhada, e por me possibilitarem a concretização de um sonho diante a tantas dificuldades.

A minha irmã, Rosângela, pelo carinho e amizade, e pelo incondicional apoio, especialmente nesta etapa da minha vida.

Ao meu irmão, Rodrigo pelo amor e carinho, e que sempre me apoiou e incentivou em busca dos meus objetivos.

Ao meu irmão, Ronald pelo amor e cuidado, e pelo incentivo para nunca desistir dos meus sonhos.

A Universidade Federal do Maranhão, bem como todos os meus professores da instituição, a qual tenho imenso respeito, admiração e tomarei alguns como exemplo para a vida.

A minha orientadora, a Prof^ª. Me. Elizabeth Borba, por ter aceitado ser minha orientadora e que sempre esteve a disposição para sanar qualquer dúvida. Um exemplo de pessoa e profissional que tenho imenso respeito, carinho e admiração, sendo um espelho para mim enquanto profissional farmacêutica.

Ao Sr. Francisco Magalhães que esteve sempre ao meu lado sendo meu braço direito na execução dos experimentos deste trabalho.

Aos meus professores, por todo conhecimento repassado ao longo da graduação.

Agradeço a dona Marta e Simone, que sempre me ajudaram nos momentos que precisei e que sempre ouviram meus momentos de desabafo.

Aos meus amigos que fiz durante o curso, a qual destaco: Ana Clara, Ana Paula, Carla Milena, Deane, Isaias, Jaqueline, Juliana, Malene, Laura, Luzimar, Raíssa, Rafaela, Yasmin, Welláine, e Tassiano, que sempre deram apoio antes e durante a execução deste trabalho. Estiveram em momentos muito delicados e me serviram como suporte e acalanto.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. Este estudo avaliou a qualidade físico-química de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg de três laboratórios diferentes comercializados em farmácias no município de São Luís-MA. As análises foram realizadas no laboratório de controle de qualidade físico-químico de medicamentos da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), nos meses de fevereiro a abril, conforme as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed. Foram avaliadas 56 amostras do mesmo lote de ácido acetilsalicílico de cada laboratório. Foram realizados os testes de identificação, doseamento, determinação de peso, uniformidade de doses unitárias, dureza, friabilidade e desintegração. Foi calculado DPR e média para as variáveis numéricas, a análise do comportamento da variável “peso” foi realizada por meio de gráficos de carta controle facilitando a visualização e os dados foram gerados no Microsoft Excel®. As amostras cumpriram as especificações farmacopeicas nos testes de identificação e dureza. Todas as amostras desintegraram em menos de 30 segundos cumprindo o teste de desintegração. No teste para determinação de peso, as amostras analisadas dos três laboratórios cumprem o teste com um valor encontrado na média dos resultados de 100% da massa em relação ao peso declarado. No teste de friabilidade as perdas de massa das amostras foram inferiores a 1,5% e todos os laboratórios cumpriram o teste. No teste de uniformidade de doses unitárias os resultados dos laboratórios foram: A- 3,69; B- 11,82 e C- 6,35, ou seja, todas as amostras mantiveram-se de acordo com a especificação ($VA=15$), garantindo que as unidades farmacotécnicas têm homogeneidade de ativo o que garante a dose correta no tratamento. No doseamento, a média dos resultados dos laboratórios: A- 104,4%, B- 111,6% e C- 107,1%, verificando-se que apenas o laboratório A manteve-se de acordo com a especificação farmacopeica (95-105%) e os laboratórios B e C não cumpriram o teste. Nos resultados obtidos no estudo dos comprimidos de ácido acetilsalicílico constatou-se que apenas um fabricante estava em conformidade com as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed., cumprindo assim os requisitos de qualidade analisados na pesquisa.

Palavras-chave: Ácido Acetilsalicílico; Controle de Qualidade; Análise Físico-Química.

ABSTRACT

Quality control is part of Good Manufacturing Practices (GMP) and consists of a set of operations aimed at verifying that the product complies with the pharmacopoeial specifications. This study evaluated the physical-chemical quality of Acetylsalicylic Acid 500mg tablets from three different laboratories marketed in pharmacies in the city of São Luís-MA. The analyzes were carried out at the physicochemical quality control laboratory of the Federal University of Maranhão (UFMA), from February to April, according to the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia 5ed. Fifty-six samples of the same batch of acetylsalicylic acid from each laboratory were evaluated. The tests of identification, determination, weight determination, uniformity of unit doses, hardness, friability and disintegration were performed. DPR and mean values were calculated for the numerical variables, the analysis of the behavior of the variable "weight" was performed through chart of control chart facilitating the visualization and the data were generated in Microsoft Excel®. The samples met the pharmacopoeial specifications on the identification and hardness tests. All samples disintegrated in less than 30 seconds following the disintegration test. In the test for weight determination, the analyzed samples from the three laboratories meet the test with a value found in the mean of the results of 100% of the mass in relation to the declared weight. In the friability test the mass losses of the samples were less than 1.5% and all the laboratories complied with the test. In the unit dose uniformity test the results of the laboratories were: A- 3.69; B-11,82 and C-6,35, that is, all samples were kept according to specification ($VA = 15$), ensuring that the pharmaceutical units have homogeneity of active which guarantees the correct dose in the treatment. In the assay, the mean laboratory results were: A-104.4%, B-111.6% and C-107.1%, it being verified that only laboratory A remained in accordance with the pharmacopoeial specification (95 -105%) and laboratories B and C did not complete the test. The results obtained in the study of acetylsalicylic acid tablets showed that only one manufacturer was in compliance with the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia 5ed., Thus fulfilling the quality requirements analyzed in the research.

Keywords: Acetylsalicylic Acid; Quality control; Chemical physical analysis

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Foto do Salgueiro Branco – <i>Salix alba</i>	16
FIGURA 2 – Estrutura química das substâncias: salicilina, ácido salicílico e ácido acetilsalicílico	17
FIGURA 3 – Fórmula estrutural do ácido acetilsalicílico	17

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Informações referentes aos lotes de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	23
TABELA 2 – Teor referente às amostras A-C de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	24
TABELA 3 – Determinação de peso médio referente às amostras A-C (n=20) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	25
TABELA 4 – Uniformidade de doses unitárias referente à amostra A (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	29
TABELA 5 – Uniformidade de doses unitárias referente à amostra B (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	29
TABELA 6 – Uniformidade de doses unitárias referente à amostra C (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	30
TABELA 7 – Resultados dos testes de dureza e friabilidade referente às amostras A-C dos comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	31
TABELA 8 – Teste de desintegração referente às amostras A-C (n=6) dos comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg	32

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Carta controle do laboratório A	26
GRÁFICO 2 – Carta controle do laboratório B	27
GRÁFICO 3 – Carta controle do laboratório C	27

LISTA DE SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BPF	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CV	Coefficiente de Variação
DCV	Doença Cardiovascular
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
FB	Farmacopeia Brasileira
LIC	Limite Inferior de Controle
LSC	Limite Superior de Controle
MAX	Máximo
MIN	Mínimo
VA	Valor de Aceitação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Características físico-químicas do AAS	15
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo Geral	18
3.2	Objetivo Específico	18
4.	MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1	Amostras	19
4.2	Equipamentos e Reagentes	19
4.3	Ensaio de Identificação	19
4.4	Doseamento	20
4.5	Determinação de Peso	20
4.6	Análise da Variação de Peso de Comprimidos não revestidos	20
4.7	Teste de Dureza	21
4.8	Teste de Friabilidade	21
4.9	Teste de Desintegração	21
4.10	Análise Estatística	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1	Ensaio de identificação	23
5.2	Doseamento	24
5.3	Determinação de peso	24
5.4	Determinação da uniformidade de doses unitárias	28
5.5	Teste de Dureza e Friabilidade	30
5.6	Teste de Desintegração	31
6.	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos constituem a área de preocupação sanitária mais antiga, juntamente com os gêneros alimentícios (XAVIER et al., 2013). “São definidos como produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, para atender as finalidades profiláticas, curativas, paliativas e as de fins diagnósticos” (BRASIL, 1973) e para atender estas finalidades, eles devem atender os requisitos de qualidade exigidos pelos órgãos sanitários para que sejam considerados seguros e eficazes (BRASIL, 1973).

Alguns passos importantes devem ser seguidos de forma a garantir a segurança, qualidade e eficácia do medicamento para que seja lançado no mercado, sendo um deles o controle de qualidade durante o processo de fabricação de medicamentos através de procedimentos validados (PEIXOTO et al., 2005).

A fabricação de medicamentos tem exigido um esforço significativo das indústrias farmacêuticas no sentido de se adequar às normas e procedimentos legais relativos à garantia e ao controle de qualidade. A qualidade e a segurança dos medicamentos industrializados são garantidas devido à necessidade do cumprimento das determinações impostas pela ANVISA, sendo que as últimas obrigatoriedades estão definidas pela RDC/ANVISA nº 17, de 16 de abril de 2010, que estabelece os requisitos mínimos de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) em estabelecimentos fabricantes de medicamentos a serem observados em todas as operações envolvidas na fabricação desses produtos (BRASIL, 2010b).

O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. É fundamental para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos antes de serem liberados para venda ou fornecimento. A não conformidade representa um somatório de atribuições para a empresa e pode resultar em perda de credibilidade e até na cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Neste sentido, o controle de qualidade torna-se indispensável para evitar transtornos com o comprometimento da saúde do paciente, tendo em vista que, medicamentos com baixa qualidade podem não apresentar eficácia terapêutica (PEIXOTO et al., 2005; BRASIL, 2010c).

As Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, dispõe que é do fabricante, a total responsabilidade da qualidade dos produtos farmacêuticos, sendo assim, ele tem que assegurar que os mesmos possuam segurança, eficácia e qualidade em relação à terapêutica proposta, de forma a não colocar em risco o usuário muito menos lhe causar danos (BRASIL, 2010c).

As principais vantagens do controle de qualidade incluem a otimização de processos, redução de tempo e desperdícios, padronização de procedimentos, qualidade do ambiente, dos

insumos utilizados e dos produtos finais. Contudo, os deveres da indústria farmacêutica para com a população estão muito além deste conceito. Garantir a qualidade contínua aliada a um serviço adequado e a um custo acessível se faz necessário (BRASIL, 2000). Além disso, a credibilidade do medicamento industrializado exige a qualificação do profissional responsável, modernidade das indústrias, qualidade dos serviços e segurança dos produtos (PINTO, et al., 2015).

Assegurar a qualidade microbiológica, química e física dos produtos antes da sua dispensação dependerá de um conjunto de medidas aplicadas que possam satisfazer os princípios de pureza, eficácia, atividade e inocuidade (FERREIRA, 2011).

A qualidade dos medicamentos tem sido tema de debate e estudo, tendo em vista que o mercado nacional dispõe de ampla variedade de medicamentos. Inúmeros estudos relatam problemas no que diz respeito, principalmente aos ensaios de desintegração, dureza, friabilidade e peso médio. Consequentemente a eficácia terapêutica do medicamento pode ser prejudicada quando há qualquer alteração em um desses parâmetros (MESSA et al., 2014).

No campo da saúde o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis a segurança e eficácia do produto pode acarretar sérias implicações tais como, falta da eficácia no tratamento devido a sub-doses terapêuticas e efeitos tóxicos provocados sobre-doses terapêuticas, e consequentemente falta de adesão do paciente ao tratamento (KOHLENER et al., 2009).

Nesse sentido, é necessário garantir a qualidade desses produtos farmacêuticos. Isto é feito por meio de avaliações tanto qualitativas quanto quantitativas acerca das propriedades físico-químicas dos comprimidos (LACHMAN et al., 2001), descritas nos compêndios oficiais farmacopeicos, tais como: teor do princípio farmacologicamente ativo, variação do peso, uniformidade da dose, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução (BRASIL, 2010a).

O Ácido Acetilsalicílico é um dos analgésicos populares presente no mercado farmacêutico, comercializado em farmácias públicas e privadas, isento de prescrição médica e, portanto, muito consumido. É indispensável que os parâmetros de qualidade sejam mantidos e continuamente monitorados, a fim de garantir a eficácia e segurança deste medicamento. Portanto, o estudo propõe avaliar se os fabricantes testados estão dentro das especificações de qualidade definidas na Farmacopeia Brasileira 5ed.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

As formas farmacêuticas orais mais amplamente utilizadas são comprimidos, cápsulas, suspensões, soluções e emulsões. Os comprimidos são obtidos por compressão e contêm fármacos e adjuvantes de formulação, que são incorporados visando funções específicas. (AULTON, 2005).

Devem apresentar aparência adequada, evitando falhas, fissuras, má homogeneização de conteúdo, contaminações, entre outras conformidades que podem também interferir na qualidade e no controle de medicamento (LACHMAN et al., 2001).

Existem vários testes físico-químicos que podem ser realizados para avaliar a qualidade dos comprimidos como: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução e doseamento. No teste de peso médio avalia-se a uniformidade de peso, pois caso o peso dos comprimidos não esteja correto, a concentração do princípio ativo poderá sofrer alteração, enquanto nos testes de dureza e de friabilidade avaliam-se a resistência mecânica dos comprimidos quanto ao esmagamento, impactos e outros efeitos a que estejam expostos, o teste de dissolução é aplicado para determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio (BRASIL, 2010a; OLIVEIRA et al., 2014; LOVATO et al., 2015).

A análise da concentração declarada do fármaco é feita através do teste de doseamento, sendo avaliado nos testes de desintegração e dissolução a capacidade de desagregação e solubilização do fármaco no meio pretendido, em um tempo determinado, para que exerça sua ação terapêutica (BRASIL, 2010a; OLIVEIRA et al., 2014; LOVATO et al., 2015).

2.1 Ácido Acetilsalicílico - AAS

Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico (AAS) popularmente conhecido por Aspirina[®], compreendem um dos analgésicos mais consumidos e vendidos no mundo. O AAS pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) com ação anti-inflamatória, analgésica, antipirética e inibidora da agregação plaquetária. Seu mecanismo de ação consiste em inibir irreversivelmente a enzima ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), que converte o ácido araquidônico em mediadores químicos da inflamação (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos) (MENEGATTI et al., 2001; SILVA, 2010; BATLOUNI, 2010; KOROLKOVAS et al., 2015).

Embora o AAS seja uma medicação barata, segura, de fácil acesso e usada amplamente para tratamento de inúmeras enfermidades, como febre, dores musculares e doenças inflamatórias, alguns estudos mostraram um subuso dele na prevenção de DCV no mundo (VIANNA et al., 2012).

Devido a suas ações antiplaquetárias, ele exerce um papel na prevenção de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e de eventos cerebrovasculares, como acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (WANNMACHER, 2005). Na prevenção primária de doenças cardiovasculares, o AAS exerce benefício quando utilizado em baixas doses, porém não negligenciável ao risco de sangramento. Já na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, o AAS reduz o risco de mortalidade e morbidade (SENHA et al., 2012).

A história do Ácido Acetilsalicílico iniciou-se há mais de 3.500 anos. Hipócrates, que revolucionou a Medicina na Grécia antiga, incluiu entre as suas abordagens terapêuticas inovadoras, a prescrição de um “sumo” extraído da casca e das folhas do salgueiro branco (*Salix alba*), para aliviar as cefaleias e outras queixas álgicas e ainda para baixar a febre (MAHDI, 2010).

Figura 1 – Foto do Salgueiro Branco – *Salix alba*



Fonte: Jardim Botânico UTAD, 2017.

O inglês Edward Stone fez a descoberta através da cortiça do salgueiro inglês quando notou que a casca de salgueiro em pó com água era utilizada no tratamento de controle de febre em pacientes que sofriam de malária. O salgueiro inglês cresce nas regiões úmidas e molhadas nas quais a probabilidade de os indivíduos ficarem com febre é maior. (BRAÑA et al., 2005).

A investigação química da substância terapeuticamente ativa do extrato de salgueiro começou no século XIX. Este século foi caracterizado por avanços importantes na química orgânica e sobretudo em produtos farmacêuticos. No início da década de 1820, Brugnatelli e Fontana identificaram os compostos ativos do salgueiro branco tal como a salicilina, encontrada em várias espécies dos gêneros *Salix* e *Populus*. Finalmente, a forma cristalina e pura da salicilina foi obtida pelo farmacêutico francês Henri Leroux em 1829. (BRAÑA et al., 2005; LEROUX, 1830; RAINSFORD, 1984).

Em 1897, o laboratório Bayer, conjugou quimicamente o ácido salicílico com acetato sintetizando o Ácido Acetilsalicílico (AAS), o qual se mostrou menos tóxico. O Ácido

Acetilsalicílico ($C_9H_8O_4$) foi o primeiro fármaco a ser sintetizado na história da farmácia por Felix Hoffmann. Por outro lado, John Vane, em 1971, descobriu pela primeira vez o mecanismo de ação do Ácido Acetilsalicílico no corpo humano (KOROLKOVAS et al., 1988). Suas características físicas incluem: um pó cristalino branco ou cristais incolores, geralmente inodoro. Possui pouca solubilidade em água, bastante solúvel em etanol e ligeiramente solúvel em éter etílico. Seu ponto de fusão está entre $156\text{ }^\circ\text{C}$ e $161\text{ }^\circ\text{C}$. (BRASIL, 2010b).

Figura 2 - Estrutura química das substâncias: salicilina, ácido salicílico e ácido acetilsalicílico

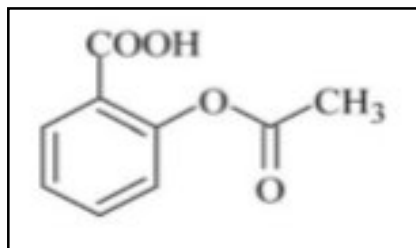


FONTE: KOROLKOVAS et al., 1988.

Até 1900, o medicamento era comercializado em pó, quando, após essa data começou a ser apresentada em forma de comprimidos. O AAS ($C_9H_8O_4$) deve ser ingerido após as refeições e por se tratar de um ácido pode afetar o trato gastrointestinal. Foi adicionado carbonato de cálcio ao AAS para tamponá-lo e estabilizar o pH, para não afetar tanto o estômago, e como outra opção têm-se a comercialização em cápsulas gastrorresistentes, para impedir que o AAS seja absorvido no estômago e sim no intestino (HERZIG et al., 2009).

O AAS é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e parcialmente hidrolisado a salicilato na primeira passagem pelo fígado, sendo amplamente distribuído pela maioria dos tecidos. O AAS é metabolizado para salicilato (99%), e o tempo de meia-vida na eliminação é de 15 minutos, onde o salicilato é excretado pelos rins (HERZIG et al., 2009).

Figura 3 - Fórmula estrutural do Ácido Acetilsalicílico



FONTE: BRASIL, 2010b.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg de três laboratórios diferentes dispensados em farmácias no município de São Luís-MA.

3.2 Objetivo Específicos

- Realizar os ensaios de identificação das amostras adquiridas;
- Quantificar o teor dos comprimidos nas amostras analisadas;
- Determinar o peso dos comprimidos em análise;
- Determinar a uniformidade de doses unitárias de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg pelo método da Variação de Peso;
- Determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial;
- Determinar a resistência dos comprimidos à abrasão;
- Determinar se os comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado;
- Fornecer informações atualizadas para pesquisas e órgãos competentes sobre a qualidade deste produto.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostras

O estudo foi realizado no laboratório de controle de qualidade físico-químico de medicamentos da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), nos meses de fevereiro a abril, conforme as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed (BRASIL, 2010).

Foram avaliadas 56 amostras do mesmo lote de Ácido Acetilsalicílico de cada laboratório, sendo analisados 03 fabricantes distintos e comercializados em farmácias, no município de São Luís-MA. A aquisição das amostras ocorreu no mês de fevereiro do ano de 2019.

Foram selecionadas três farmácias para aquisição das amostras. Levou-se em consideração a dificuldade em se encontrar laboratórios distintos entre elas. As amostras de diferentes laboratórios, as quais foram apresentadas pelos vendedores dos estabelecimentos, são as que possuem saída devido serem as predominantes no município, sendo as selecionadas para a realização das análises. Totalizando uma quantidade estimada de 300 amostras que foram analisadas nos meses de fevereiro a abril do ano de 2019.

Dessa forma, os procedimentos seguiram as especificações farmacopeicas, conforme descritos a seguir para os testes de identificação, doseamento, determinação de peso, uniformidade de doses unitárias, desintegração, dureza e friabilidade.

4.2 Equipamentos e Reagentes

Os reagentes utilizados foram: Ácido Sulfúrico, Ácido Clorídrico, Hidróxido de Sódio, Vermelho de Fenol, Cloreto Férrico, todos do laboratório Reage[®].

As vidrarias, equipamentos e acessórios usados foram: Bastão de vidro, Copos descartáveis, Béquer de 200mL, Bureta de 50mL, Erlenmeyer de 250mL, grau com pistilo, pipeta de 1mL, pipeta de 10mL, balança analítica (acculab), espátula, pêra, suporte universal, sistema de evaporação por refluxo, desintegrador de comprimidos (ethik technology 300-1), durômetro para comprimidos (ethik technology 298-DGP), friabilômetro de comprimidos (ethik technology 300).

4.3 Ensaio de identificação

Nesse estudo foi pesado a quantidade de pó equivalente a 0,5g de Ácido Acetilsalicílico e dissolvido em 10mL de hidróxido de sódio 5 M. Em seguida levado para ferver por 2 ou 3 minutos. Esfriou-se e adicionou-se um excesso de ácido sulfúrico M. Observou-se formação de

precipitado cristalino e odor característico de ácido acético. Adicionou-se cloreto férrico SR à solução, desenvolvendo-se coloração violeta intensa quando positivo (BRASIL, 2010a).

4.4 Doseamento

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Em seguida transferido a quantidade do pó equivalente a 0,5g de Ácido Acetilsalicílico para erlenmeyer de 250mL e adicionado 30mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Fervido cuidadosamente por 10 minutos e titulado o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. Foi realizado o ensaio em branco e efetuadas as correções necessárias. Deve conter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_9H_8O_4$ (BRASIL, 2010a).

4.5 Determinação de peso

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de Ácido Acetilsalicílico e determinado o peso médio. Podendo tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira 5ed, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Limite de variação aceito $\pm 5\%$ $C_9H_8O_4$ (BRASIL, 2010a).

4.6 Análise da Variação de Peso de Comprimidos não revestidos

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso separou-se, no mínimo, 30 unidades e procedido conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. Foram pesados, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estima-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressando-se os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. O Valor de Aceitação (VA) é então calculado através da fórmula: $x_i = p_i \times A/P$.

Onde:

p_i = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

$$VA = [M - X] + K_s$$

Onde:

X = Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada;

M = valor de referência, se $X > 101,5\%$, então $M = 101,5\%$;

K = Constante de aceitabilidade, $k = 2,4$;

s = Desvio padrão da amostra.

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação calculado para as 10 unidades testadas não for maior que $L1$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o valor de $L1$ é 15 (BRASIL, 2010a).

4.7 Teste de Dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado foi expresso com a média dos valores obtidos nas determinações, sendo o mesmo informativo (BRASIL, 2010a).

4.8 Teste de Friabilidade

Foram pesados com exatidão 20 comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g e introduzidos no aparelho. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesados novamente. Nenhum comprimido deve apresentar-se ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia (BRASIL, 2010a).

4.9 Teste de Desintegração

Foram colocados um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, totalizando seis comprimidos, adicionado um disco a cada tubo e em seguida acionado o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, a menos que outro líquido seja especificado na monografia do medicamento. Ao final do intervalo de tempo especificado, foi cessado o movimento da cesta e observado o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados em até 5 minutos (BRASIL, 2010a).

4.10 Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas (peso, friabilidade, uniformidade de doses unitárias, dureza) são apresentadas por meio de desvio padrão relativo e média. Para avaliar a homogeneidade das amostras em estudo, foi calculado o desvio padrão relativo (DPR). A análise do comportamento da variável “peso” foi realizada por meio de gráficos de controle, os quais facilitam a visualização da variação existente entre as amostras de um mesmo laboratório em relação ao peso médio, limite inferior de controle (LIC) e limite superior de controle (LSC). Para a determinação desses limites, foram usadas as seguintes expressões:

I. $LSC = \mu + k\sigma_x$; sendo $k = 3$

II. $LIC = \mu - k\sigma_x$; sendo $k = 3$

Os gráficos foram gerados no software Excel[®] da Microsoft com assinatura do Office 365.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de fabricação industrial, logo após a produção dos lotes de medicamentos, é indispensável a realização de alguns ensaios para verificar se estão de acordo com as especificações estabelecidas pela ANVISA. Dessa forma, é importante realizar o controle de qualidade para liberação e comercialização desse lote. A determinação de algumas características físicas dos comprimidos, tais como, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e dissolução é uma etapa fundamental desse controle (BUENO et al., 2010).

As amostras estavam acondicionadas em caixas lacradas, contendo as seguintes informações: lote, fabricação, validade e seus respectivos fabricantes. Todas as amostras continham bulas e os comprimidos estavam acondicionados e distribuídos em embalagens tipo blister, com 10 unidades Tabela 1.

Foram realizados testes com os comprimidos íntegros para avaliar a qualidade dos mesmos.

Tabela 1- Informações referentes aos lotes de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório	Data de Fabricação e	
	Validade	Lote
A	F. 01/2018 e V.01/2020	ARKL90
B	F.05/2018 e V.05/2020	1808192
C	V.10/2020	0K4180

FONTE: Produção da autora/2019

5.1 Ensaio de identificação

Os ensaios de identificação permitiram a verificação da presença do Ácido Acetilsalicílico nas amostras. Foi observado em todas as amostras testadas, com a adição do cloreto férrico SR ocorrendo a mudança de coloração do incolor para violenta intensa. (BRASIL, 2010a). Dessa forma todas as amostras analisadas cumpriram o teste, sendo comprovadas a presença de Ácido Acetilsalicílico.

Segundo a FB 5ed, estes testes possibilitam verificar, com um nível de certeza aceitável, que a identidade do material está de acordo com o rótulo de sua embalagem. O não cumprimento dos requerimentos de um ensaio de identificação de um medicamento pode significar erro de rotulagem do material.

Resultados similares foram encontrados no estudo de Silveira et al., (2016), ao avaliar a qualidade de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico, onde as quatro amostras no teste de identificação estavam conforme a especificação.

5.2 Doseamento

Nas análises realizadas, notou-se uma variação nas amostras testadas. As amostras do laboratório A apresentaram-se dentro da especificação cumprindo o teste enquanto as amostras do laboratório B e C apresentaram teores acima do limite, não cumprindo o teste. A seguir, os resultados expressos na Tabela 2.

Tabela 2 - Teor referente às amostras A -C de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório	Teor (%)	Quantidade de AAS (mg)
A	104,4	522,46
B	111,6	558,49
C	107,1	535,97

FONTE: Produção da autora/2019.

Resultados de doseamento obtidos assemelham-se a encontrados por Pinheiro et al., (2010), que avaliou a partição de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg, onde nove amostras foram feitas o teste de doseamento e apenas duas cumpriram o teste, as outras sete o doseamento variou entre 105% - 108% não cumprindo a especificação 95% -105%.

Outro achado similar encontrado por Xavier et al., (2013), analisou o teor de Ácido Acetilsalicílico 100mg em comprimidos comercializados no município de Gurupi-TO, onde das 12 amostras analisadas, todas apresentaram um teor de princípio ativo entre 39,46% - 58,17% abaixo do exigido pela especificação indicando desvios de qualidade, pois se apresentam fora dos parâmetros farmacopeicos, corroborando com o presente estudo.

No estudo de Silva et al., (2013), que realizaram determinação de teor de princípio ativo em comprimidos de Ácido Acetilsalicílico em nove amostras, onde quatro eram comprimidos de 500mg apresentaram doseamento entre 96,08% - 101,82% dentro das especificações estabelecidas pela FB 5ed.

5.3 Determinação de peso

O teste de determinação de peso tem por finalidade verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam peso uniforme (Gil, 2010).

Observa-se que todas as amostras dos três laboratórios analisados estão dentro dos limites de variação de peso especificados na FB 5ed (2010). Portanto, os três laboratórios cumpriram o teste. Os desvios padrão relativos obtidos variaram entre 0,69% a 1,24%, estando dentro dos critérios de aceitação. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Determinação de peso médio referente às amostras A-C (n=20) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Amostra	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
Nº	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)
1	599,3	600,9	614,7
2	595	597,7	608
3	600,6	601,6	616,4
4	600,5	590,8	611
5	607,6	597,7	614,1
6	601,7	601,6	612,6
7	603	599,2	614,6
8	600,7	598,8	617
9	602,7	592	608
10	602,3	598	621,3
11	611,3	596,4	614,7
12	609,7	593,2	608
13	598,6	585,1	616,4
14	609,3	600,8	611
15	602,2	598,8	614,1
16	604	600,4	612,6
17	607,8	597,9	614,6
18	600,4	603,3	617
19	599,9	596,9	608
20	605,1	594,2	621,3
MIN	572,92	567,39	588,11
MÁX	633,23	627,12	650,02
MÉDIA	603,08	597,26	619,07
DPR	0,69%	0,73%	1,24%

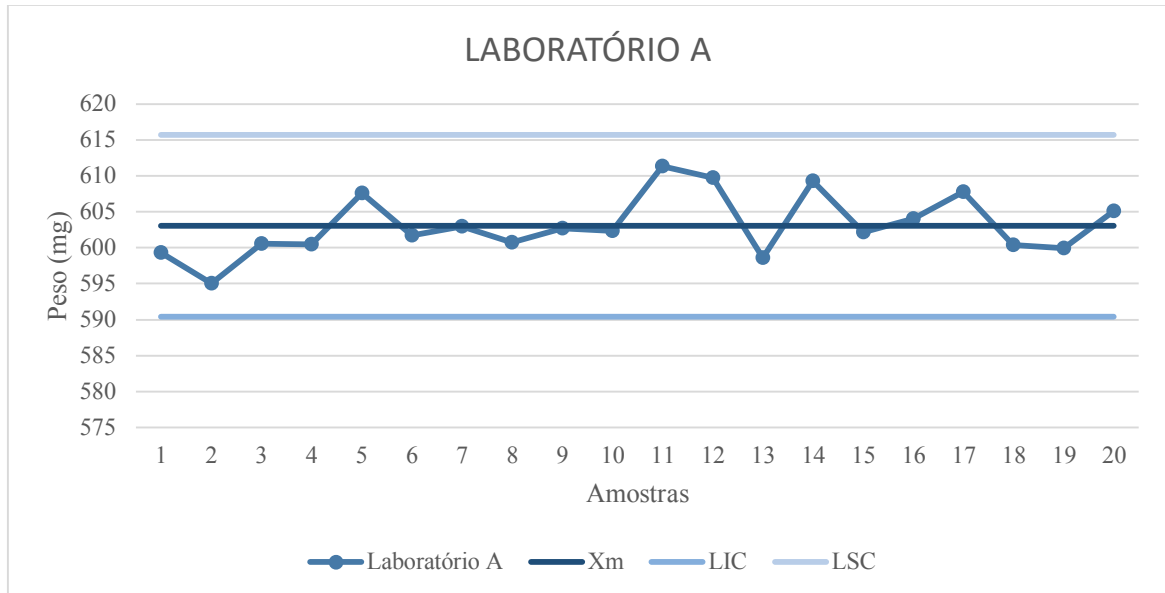
FONTE: Produção da autora/2019.

Resultados de determinação de peso obtidos assemelham-se ao observado por Pinheiro et al., (2010) onde todas as amostras estudadas apresentaram peso médio dentro das especificações. Outro achado semelhante foi encontrado no estudo realizado por Araújo et al., (2018), ao avaliar concentração de Ácido Acetilsalicílico presente nos comprimidos comercializados nas drogarias de Floriano-PI, onde as amostras se mantiveram dentro dos limites aceitáveis segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira (2010).

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, no decorrer do processo de compressão, são procedimentos relevantes, uma vez que as fórmulas são baseadas no peso das formas farmacêuticas, o que influencia diretamente a concentração de princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO et al., 2005).

Para melhor visualização dos resultados determinou-se em relação à média, o limite máximo (LSC) e o limite mínimo (LIC) de cada laboratório, descritos nas cartas controles de cada amostra Gráficos 1-3.

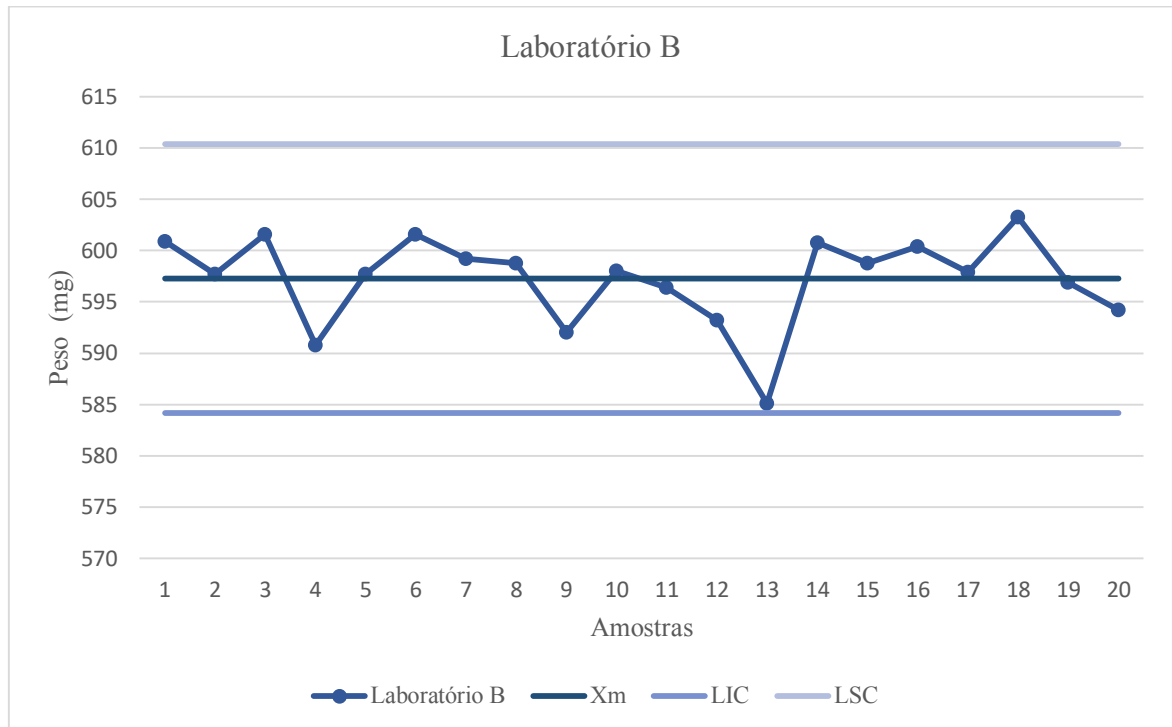
Gráfico 1 - Carta controle do laboratório A.



Laboratório A= peso de cada comprimido; X_m = Média (603,08); LSC = Limite superior de controle (615,71); LIC = Limite inferior de controle (590,45).

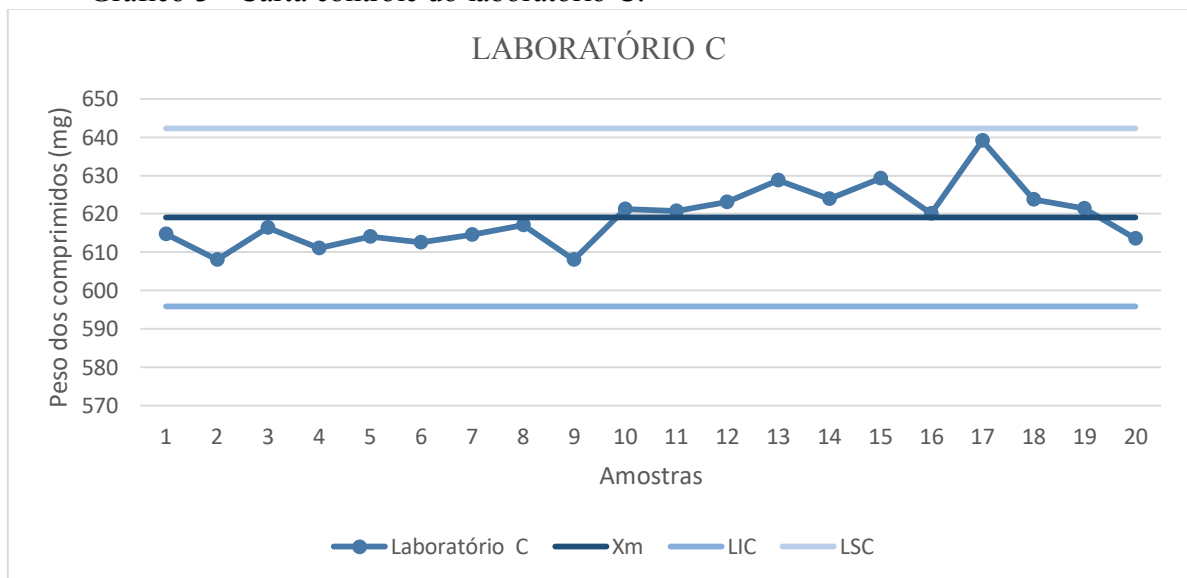
FONTE: Produção da autora/2019.

Gráfico 2 - Carta controle do laboratório B.



Laboratório B= peso de cada comprimido; X_m = Média (597,26); LSC = Limite superior de controle (610,38); LIC = Limite inferior de controle (584,14).
 FONTE: Produção da autora/2019.

Gráfico 3 - Carta controle do laboratório C.



Laboratório C= peso de cada comprimido; X_m = Média (619,07); LSC = Limite superior de controle (624,24); LIC = Limite inferior de controle (595,89).
 FONTE: Produção da autora/2019.

A análise dos dados obtidos na Tabela 3 e Gráficos 1-3 permitem inferir que todas as amostras testadas cumpriram o teste conforme critérios de especificação estabelecidos. Apesar

de alguns pesos individuais dos laboratórios B e C, apresentaram maior desvio em relação ao peso médio, porém não ultrapassaram o LSC e LSC, estando de acordo com as especificações.

5.4 Determinação da uniformidade de doses unitárias

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010a).

A uniformidade de doses unitárias dos comprimidos íntegros de Ácido Acetilsalicílico 500mg foi avaliada pelo método da Variação de Peso. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias, quando o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que $L1 = 15$ (BRASIL, 2010a).

Com base nesta regulamentação, os resultados obtidos referentes aos três laboratórios apresentaram uma variação dentro do limite especificado pela FB 5ed (2010). Isso garante que todas as unidades testadas possuem a quantidade de ácido acetilsalicílico declarada na embalagem, garantindo que as unidades farmacotécnicas têm homogeneidade de ativo o que garante a dose correta no tratamento.

Além disso, observou-se que os valores de DPR (desvio padrão relativo) das amostras apresentou baixa variação de dose, indicando excelente exatidão e precisão do método e ausência de interferência.

Os resultados podem ser visualizados nas Tabelas 4-6.

Tabela 4 – Uniformidade de doses unitárias referente à amostra A (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório A	Peso dos comprimidos (mg)	Dose de AAS (mg)	Teor de AAS (%)
1	599,3	518,95	103,55
2	595	515,25	102,81
3	600,6	520,1	103,78
4	600,5	520	103,76
5	607,6	526,15	104,99
6	601,7	521,05	103,97
7	603	522,15	104,19
8	600,7	520,2	103,80
9	602,7	521,9	104,14
10	602,3	521,55	104,07
Valor de aceitação	3,69	DPR	0,5289%

FONTE: Produção da autora/2019.

Tabela 5- Uniformidade de doses unitárias referente à amostra B (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório B	Peso dos comprimidos (mg)	Dose de AAS (mg)	Teor de AAS (%)
1	600,9	561,2	112,24
2	597,7	558,25	111,65
3	601,6	561,85	112,37
4	590,8	554,3	110,36
5	597,7	558,25	111,65
6	601,6	561,85	112,37
7	599,2	599,65	111,93
8	598,8	559,25	111,85
9	592	552,9	110,58
10	598	558,5	111,70
Valor de aceitação	11,82	DPR	0,61976%

FONTE: Produção da autora/2019.

Tabela 6- Uniformidade de doses unitárias referente à amostra C (n=10) de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório C	Peso dos comprimidos (mg)	Dose de AAS (mg)	Teor de AAS (%)
1	614,7	531,7	106,34
2	608	525,9	105,18
3	616,4	533,15	106,63
4	611	528,5	105,70
5	614,1	531,15	106,23
6	612,6	529,85	105,97
7	614,6	531,6	106,32
8	617	533,7	106,74
9	608	525,9	105,18
10	621,3	537,4	107,48
Valor de aceitação	6,35	DPR	0,66805%

FONTE: Produção da autora/2019.

No estudo realizado por Silveira et al., (2016) para o teste de uniformidade de conteúdo verificou-se que os comprimidos de Ácido Acetilsalicílico apresentaram valor de aceitação entre 1,84 – 8,7, estando em conformidade com as especificações farmacopeicas. Resultados semelhantes foram obtidas no presente estudo.

5.5 Teste de Dureza e Friabilidade

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto legal da Farmacopeia Brasileira 5ed. Segundo este compêndio, os resultados obtidos são elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. O resultado do teste é apenas informativo (BRASIL, 2010a).

A determinação da dureza está associada à resistência do comprimido ao esmagamento sendo, por sua vez, relacionada a estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão (GIL, 2010). Os resultados do teste de dureza em (Newtons - N) analisados com os 3 fabricantes podem ser visualizados na tabela 7.

O teste de friabilidade, se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos, submetendo-os à ação mecânica de aparelhagem específica. O valor máximo aceitável de perda de peso nesse teste é de 1,5% (BRASIL, 2010a).

É importante para avaliar a resistência dos comprimidos a abrasão quando expostos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e de ações do cotidiano como, produção, embalagem, transporte e distribuição ou até como os pacientes manuseiam esses medicamentos (PEIXOTO et al., 2005; GIL, 2010).

Todas as amostras de Ácido Acetilsalicílico dos 3 fabricantes testados cumpriram o teste, tem perda de pó inferior a 1,5% de sua massa como podem ser visualizados na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados dos testes de dureza e friabilidade referente às amostras A-C dos comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório	Dureza (N)	Friabilidade (%)
A	18,4	0,20
B	19,45	0,51
C	37,85	0,57

FONTE: Produção da autora/2019.

Os resultados corroboram com achados por Souza et al., (2016) ao realizar estudo comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500mg com o medicamento referência Aspirina[®] 500mg em que as amostras apresentaram perdas 0,32% e 1,3% inferiores a 1,5%, atendendo as especificações farmacopeicas. Outro estudo realizado por Araújo et al., (2018) correlaciona duas amostras que apresentaram perdas 0,34% - 1,83% inferiores a 1,5% cumprindo o teste de friabilidade, atendendo os parâmetros da FB 5ed (2010).

A alta friabilidade assim como alterações na aparência e no peso médio, comprometem a eficácia terapêutica do medicamento, devido a perda do princípio ativo. Como consequência interfere diretamente na aceitabilidade do paciente e a interrupção do tratamento, devido ao aspecto danificado provocado por quebras e rachaduras (PEIXOTO et al., 2005).

5.6 Teste de Desintegração

De acordo com a FB 5ed (2010), desintegração é o estado no qual nenhum resíduo das unidades de comprimidos ou cápsulas testadas, permanecem na tela metálica do aparelho de desintegração, com exceção de fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas, que podem permanecer íntegros. O limite de tempo estabelecido na monografia do Ácido Acetilsalicílico, é de no máximo 5 minutos (BRASIL, 2010a).

Conforme resultados expressos em média expostos na Tabela 8, todos os fabricantes analisados cumpriram o teste.

Tabela 8 - Teste de desintegração referente às amostras A-C (n=6) dos comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg.

Laboratório	Desintegração(Minutos)
A	20s
B	25s
C	28s

FONTE: Produção da autora/2019.

Corroborando com o estudo Souza et al., (2016) em que uma amostra apresentou resultado de 1m06s cumprindo o teste de desintegração obedecendo as especificações farmacopeicas. Resultados similares também foram encontrados por Pinheiro et al., (2010) em comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500mg no qual demonstrou que todas as amostras se desintegraram no tempo inferior a 1 minuto, atendendo a especificação de no máximo 5 minutos.

Segundo Prista et al., (2011) a velocidade de desintegração de um comprimido é condicionada por vários fatores, como por exemplo a compressão a que o pó é submetido e a quantidade e concentração do desagregante utilizado. Se a velocidade de compressão for demasiada, o comprimido terá dificuldades na desagregação, mesmo se o pó for muito solúvel.

6 CONCLUSÃO

No teste de identificação todas as amostras cumpriram o teste. Na determinação de peso não houve variação de peso significativa entre as amostras, conforme verificado nas cartas de controle. A perda de massa das amostras no teste de friabilidade foram inferiores a 1,5% e todos os laboratórios cumpriram o teste. No teste de dureza, a média dos resultados dos laboratórios foram: A- 18,4N, B- 19,45N e C- 37,85N sendo resultados informativos. Todas as amostras desintegraram em menos de 30 segundos cumprindo o teste de desintegração. Os resultados do teste de uniformidade de doses unitárias (VA) dos laboratórios foram: A- 3,69; B- 11,82 e C- 6,35, ou seja, todas as amostras mantiveram-se de acordo com a especificação (VA=15). No doseamento, a média dos resultados dos laboratórios: A- 104,4%, B- 111,6% e C- 107,1% apenas o laboratório A manteve-se de acordo com o limite da especificação (95-105%) e os laboratórios B e C não cumpriram o teste.

Nos resultados obtidos no estudo dos comprimidos de Ácido Acetilsalicílico constatou-se que apenas um fabricante (A) estava em conformidade com as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed, cumprindo assim os requisitos de qualidade analisados na pesquisa.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, K. S. M; REIS, A. C. T; ALMEIDA, L. R. S; SILVA, L. C. N. T; SANTOS, K. J; SILVA, R. B; MENDONÇA, B. O. Concentração de ácido acetilsalicílico presente nos comprimidos comercializados nas drogarias de Florianópolis – PI. **Revista da FAESF**. v.2, n.3, p. 9-20, 2018.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 872.

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

BRAÑA, M. F; RIO, L. A. D; TRIVES, C.; SALAZAR, N. La Verdadera historia de La Aspirina. **Acadêmia Nacional de Farmácia**. v.71. n.4, p. 813-819, 2005.

BRASIL. Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT – NBR ISO 9000 2. **Normas de Gestão da Qualidade e Garantia da Qualidade: diretrizes gerais para a aplicação nas normas**. ISO 9001, 9002 e 9003, 2000. 21p.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez. 1973. 9 p. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L5991.htm#art35p>. Acesso em: 09 jan. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decretos e Leis. **Farmacopeia Brasileira**. 5ed. v.1. Brasília: Anvisa, 2010a. p. 54-55. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decretos e Leis. **Farmacopeia Brasileira**. 5ed. v.1. Brasília: Anvisa, 2010a. p. 59-75. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decretos e Leis. **Farmacopeia Brasileira**. 5ed. v.2. Brasília: Anvisa, 2010b. p. 568-569. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010c. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abril de 2010, Seção III.

BUENO, C. S; WEBER, D; MOREIRA, A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Rev. Bras. Farm.** v.91. n.3, p. 126-32, 2010.

FERREIRA, G. G. **Controle de qualidade de medicamentos**. FEME. Ipatinga, MG: Fundação Presidente Antônio Carlos. Ipatinga. v.7, n.2, p. 1-26, 2011.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512p.

HERZIG, S. J; HOWELL, M. D; MARCANTONIO, E. R.. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. **The Journal of the American Medical Association**, Boston. v.20. n.301, p. 2120-2128, 2009.

JARDIM BOTANICO UTAD. Espécie *Salix Alba*. il. Disponível em: <https://jb.utad.pt/especie/Salix_alba>. Acesso em: 24 abr. 2019.

KOHLER, L. F; NASCIMENTO, H. D; SCHWENGBER, E. D. L; BANDEIRA, Z. M. P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**. v.90, n.4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, A; BURCKHALTE, J. H. **Química Farmacêutica**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. 792p.

KOROLKOVAS, A; FRANÇA, F. F. A. C; CUNHA, B. C. A. C. DTG **Dicionário Terapêutico**. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 724p.

LACHMAN, L; LIEBERMAN, H. A; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2.ed. v.1. 2001. 1517p.

LEROUX, H. Discovery of salicine. **J. Chim. Med.** n.6, p. 340–432, 1830.

LOVATO, H. L & COMARELLA, L. Qualidade de comprimidos distribuídos no sistema único de saúde no Brasil: uma breve revisão. **Visão Acadêmica**. v.16, n.1, p. 39-152, 2015.

MAHDI, J. G. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. **Journal of Saudi Chemical Society**. v.14. n.3, p. 317-322, 2010.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, Rio de Janeiro, v.1, n.3, p. 16-21, 2001.

MESSA, R. V; FARINELLI, B. C. F; MENEGATI, C. F. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. **Interbio**. v.8, n.1, p. 71-78, 2014.

OLIVEIRA, V. C. B; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. **Cadernos da Escola de Saúde**. v.1, n.11, p. 56-64, 2014.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana–BA. **Infarma**. v.16, n.13-14, 2005.

PINHEIRO, A. B. Z.; NERY, M. M. F.; GIANOTTO, E. A. S. **Avaliação da partição de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500mg.** Guarapuava-PR. In: Encontro Anual de Iniciação Científica (EAIC) XIV, 2010.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M; PINTO, A. F. **Controle biológico de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 432p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia Farmacêutica.** 8.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011. 1442p.

RAINSFORD, K. D. **Aspirin and the Salicylates.** 1ª ed. London: Butterworths, 1984. 401p.

SENHA, J. C; TOMAZ, P. H; PASCHOALINI, P. M. S; SALVIONI, T. O. **Uso do ácido acetilsalicílico na prevenção de doenças cardiovasculares.** 2012. 45p. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia. Fundação Educacional de Fernandópolis, São Paulo, 2012.

SILVA, A. J. B; BARRETO, J. G. Determinação de teor de princípio ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico. **Acta Biomedica Brasiliensia.** v.4, n.1, p. 103-113, 2013.

SILVA, P. **Farmacologia.** 8ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 5374p.

SILVEIRA, M. S; GINDRI, A. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico. **Multiciência Online.** v.2, n.3, 2016.

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

VIANNA, C. A.; GONZÁLEZ, D. A.; MATIJASEVICH, A. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública.** v.28, n.6, p. 1122-1132, 2012.

XAVIER, M. P; SOUSA, S. F. de. Análise do teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos comercializados no município de Gurupi-TO. **Revista Amazônia,** v.1, n.3, p. 35-42, 2013.

WANNMACHER, L. Antiplaquetários: Ainda ácido acetilsalicílico? **Scielo Brasil.** v.2. n.3, p. 1-6, 2005.