

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

WELLÁINE JÉSSICA RIBEIRO SANTOS

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
100MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS DE SÃO LUÍS - MA**

SÃO LUÍS
2019

WELLÁINE JÉSSICA RIBEIRO SANTOS

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
100MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS DE SÃO LUÍS - MA**

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: Profa. Ma. Elizabeth Regina de Castro Borba

SÃO LUÍS

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Santos, Welláine Jéssica Ribeiro.

Análise físico-química de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg dispensados em farmácias de São Luís - MA / Welláine Jéssica Ribeiro Santos. - 2019.

44 f.

Orientador(a): Elizabeth Regina de Castro Borba.

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, Prédio de Farmácia, 2019.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Análise físico-química. 3. Qualidade. I. Borba, Elizabeth Regina de Castro. II. Título.

WELLÁINE JÉSSICA RIBEIRO SANTOS

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
100MG DISPENSADOS EM FARMÁCIAS DE SÃO LUÍS - MA**

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: Profa. Ma. Elizabeth Regina de Castro Borba

Aprovado em: __ / __ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ma. Elizabeth Regina de Castro Borba
Orientadora

Profa. Ma. Heliana de Araújo Moraes
Avaliadora

Profa. Dra. Renata Monteiro Lima
Avaliadora

SÃO LUÍS – MA

2019

Dedico esta monografia, em especial, aos meus pais, como prova de agradecimento por todos os esforços e motivações para minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, pelo amparo nos momentos difíceis e pela força para enfrentar os obstáculos da vida. Obrigada pela minha família e pelos amigos que ganhei durante a graduação.

Aos meus pais, Laurenice e Francisco, pelos sacrifícios que enfrentaram para que eu pudesse ter um ensino de qualidade e formação acadêmica. Reconheço como uma prova de amor e preocupação com meu futuro. Vocês são os degraus que me fazem chegar às conquistas. Amo vocês.

À Universidade Federal do Maranhão, pelo Curso de Farmácia e pelos excelentes mestres e doutores que tive a honra de ser aluna.

À minha orientadora Elizabeth Borba, pela disposição, parceria e confiança para assumir esse trabalho comigo. Você é uma das profissionais farmacêuticas mais competentes que conheço e exemplo de humildade e profissionalismo.

Ao Sr. Francisco Magalhães, por estar presente na execução dos testes desta monografia, pelos ensinamentos e conselhos para a vida.

Ao farmacêutico Elton Freitas, pelo suporte para a realização das análises estatísticas.

À minha amiga Ana Clara, que me acompanha nos momentos felizes e me ajuda a passar pelos momentos difíceis da minha vida. E mais uma vez está presente nesta etapa comigo.

À minha amiga Fernanda pela ajuda durante o curso e pela disponibilidade de materiais que serviram de apoio para este trabalho.

Aos amigos muito queridos que fiz na graduação, em especial, Tassiano, Deane, Yasmin, Rosemary, Juliana, Luzimar, Isaias, Ana Paula, Raíssa, Carla, Laura, Jacqueline, Rafaela, Assis e os demais amigos do curso. Me enche de alegria em saber que seremos colegas de profissão.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte diretamente e indiretamente desta etapa tão importante da minha vida.

RESUMO

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. A Farmacopeia Brasileira tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos medicamentos. O ácido acetilsalicílico é um medicamento isento de prescrição, tornando-o de fácil acesso e possível de automedicação. Pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedade analgésica, antipirética, anti-inflamatória, e ainda atividade antiplaquetária. O objetivo do estudo foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de AAS 100mg de três laboratórios comercializados em farmácias de São Luís – Ma. Realizou-se os testes de identificação, determinação de peso, doseamento, uniformidade de dose unitária pela variação de peso, desintegração, dureza e friabilidade. Foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas peso e uniformidade de doses unitárias foram apresentadas por meio de médias e desvio padrão. A variável “dureza” foi avaliada através de médias. Para a variável “friabilidade” foi utilizada a equação para avaliar a perda (%) de peso. Para a homogeneidade das amostras, foi calculado o coeficiente de variação (CV%). Os laboratórios A, B e C passaram no teste de identificação e cumpriram o teste de determinação de peso, porém não cumpriram o teste de doseamento, apresentando teores de 113,5%, 119,17% e 115% respectivamente, portando fora dos limites de 95% - 105% especificados na Farmacopeia Brasileira 5ed. No teste de UDU, as 10 primeiras unidades de comprimidos apresentaram valores de aceitação acima de $L1 = 15$, sendo 16,52, 23,48 e 16,74, assim, foi necessário testar mais 20 unidades e calcular o valor de aceitação final para os 30 comprimidos, contudo, os valores passaram de $L1 = 15$, e obtiveram valores de 17,23 e 16,3, e apesar das 30 unidades não apresentarem teores abaixo de 76,125% e nem acima de 126,875%, o AAS não cumpriu o teste. Desta forma, as amostras não demonstraram uniformidade nas doses entre as unidades farmacotécnicas testadas. No que se refere ao teste de desintegração, todos cumpriram com o teste, pois não apresentaram tempo de desintegração acima de 5 minutos. O teste de dureza é informativo e os resultados foram aceitáveis. Por fim, no teste de friabilidade, nenhum laboratório ultrapassou o limite de perda superior a 1,5%, cumprindo assim com o teste. Analisando o conjunto de testes, nenhum fabricante esteve de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed.

Palavras chave: Ácido Acetilsalicílico. Qualidade. Análise físico-química.

ABSTRACT

The quality of a medicine is an attribute not only commercial, but also legal and moral. The Brazilian Pharmacopoeia aims to promote the health of the population, establishing requirements of quality and safety of medicines. Acetylsalicylic acid is a prescription-free medicine, making it easily accessible and possible for self-medication. It belongs to the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs, with analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, and antiplatelet activity. The objective of the study was to evaluate the physical-chemical quality of AAS 100mg tablets from three laboratories marketed in pharmacies in São Luís-Ma. The tests of identification, determination of weight, determination, uniformity of unit dose by weight variation, disintegration, hardness and friability. A descriptive analysis of the variables under study was performed. The numerical variables weight and uniformity of unit doses were presented by means of means and standard deviation. The variable "hardness" was evaluated through means. For the variable "friability" the equation was used to evaluate the loss (%) of weight. For the homogeneity of the samples, the coefficient of variation (CV%) was calculated. Laboratories A, B and C passed the identification test and completed the weight determination test, but did not meet the assay test, presenting levels of 113.5%, 119.17% and 115% respectively, carrying out the limits of 95% - 105% specified in the Brazilian Pharmacopoeia 5ed. In the UDU test, the first 10 units of tablets had acceptance values above $L1 = 15$, being 16.52, 23.48 and 16.74, so it was necessary to test another 20 units and calculate the final acceptance value for however, values increased from $L1 = 15$, and obtained values of 17, 23 and 16.3, and although the 30 units did not present levels below 76.125% and not above 126.875%, the AAS did not comply with the test. Regarding the disintegration test, all of them complied with the test, as they did not show disintegration time over 5 minutes. The hardness test was informative and the results were acceptable. Finally, in the friability test, no laboratory exceeded the loss limit of more than 1.5%, thus complying with the test. Analyzing the set of tests, no manufacturer was in accordance with the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia 5ed.

Keywords: Aspirin. Physicochemical Analysis. Quality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da salicina.	14
Figura 2 – Estrutura química do ácido salicílico.	15
Figura 3 – Estrutura química do ácido acetilsalicílico.	15
Figura 4 – Ilustração da inibição a ação da ciclooxigenase, bloqueando a conversão do ácido aracdônico em tromboxano A2, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor.	16
Figura 5 – Reação química para obtenção do AAS.	20
Figura 6 – Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório A.	29
Figura 7 – Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório B.	29
Figura 8 – Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório C.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Determinação de peso (g) dos 20 comprimidos de cada laboratório.....	28
Tabela 2 – Teor de ácido acetilsalicílico 100mg com base nos volumes de hidróxido de sódio 0,1 M SV que reagiram com ácido clorídrico 0,1 M e ácido acetilsalicílico.	31
Tabela 3 – Quantidades individuais estimadas expressas em porcentagem.	33
Tabela 4 – Quantidades individuais estimadas expressas em porcentagem para os 30 (trinta) comprimidos.....	34
Tabela 5 – Tempo de desintegração dos 6 (seis) comprimidos de cada laboratório.	35
Tabela 6 – Médias resultantes dos valores da dureza dos 10 (dez) comprimidos para cada laboratório.....	36
Tabela 7 – Perdas de peso expressas em porcentagem.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF – Boas Práticas de Fabricação

COX - Cicloxigenase

FB – Farmacopeia Brasileira

FF – Formas Farmacêuticas

MIP – Medicamento Isento de Prescrição

PGs - Prostaglandinas

UC – Uniformidade de Conteúdo

UDU – Uniformidade de doses unitárias

VA - Valor de aceitação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Histórico	14
2.2	Características farmacológicas	16
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos Específicos.....	21
4	METODOLOGIA.....	22
4.1	Equipamentos e reagentes	22
4.2	Ensaio de identificação	22
4.3	Determinação de peso.....	23
4.4	Doseamento	23
4.5	Uniformidade de Dose Unitária.....	23
4.6	Teste de Dureza	24
4.7	Teste de Friabilidade	25
4.8	Teste de Desintegração.....	25
4.9	Análise Estatística	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1	Ensaio de identificação	27
5.2	Determinação de peso.....	27
5.3	Doseamento	31
5.4	Uniformidade de Dose Unitária.....	32
5.5	Desintegração	35
5.6	Dureza.....	36
5.7	Friabilidade.....	37
6	Conclusão.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A qualidade de um produto é dada por vários fatores que vão desde a matéria-prima até o produto final, onde estes afetam significativamente a garantia da segurança e eficácia. Portanto espera-se que esses produtos apresentem a confiança proposta, independente da marca ou laboratório (CAMARGO *et al.*,2011).

O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas tornou-se parte do processo industrial, podendo, inclusive, ser considerada a etapa mais importante da fabricação de um medicamento pois visa assegurar a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus medicamentos junto ao mercado consumidor (KESIC, 2008).E, a fim de garantir esses requisitos durante a fabricação de seus produtos, as indústrias farmacêuticas necessitam cumprir as determinações impostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos de uso humano (BRASIL, 2010).

Define-se BPF como um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja obrigação é zelar pelo bem-estar da sociedade (PEREIRA *et al.*, 2004).

O controle de qualidade é a parte das BPF responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória (BRASIL, 2010).

A identificação e dosagem dos constituintes dos comprimidos segundo Prista *et al.*(1995), é um dos ensaios mais importantes, cada nova especialidade, cuja aprovação se requeira, carece de métodos de controle que habilitem não só o farmacêutico ou o laboratório preparador, mas também as entidades oficiais, a identificar e dosear os constituintes discriminados na fórmula considerando seus princípios ativos e excluindo os diversos excipientes utilizados.

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. No campo da saúde, o não cumprimento das

exigências e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no tratamento devido à subdosagem terapêutica e efeitos tóxicos provocados por superdoses terapêuticas (KOHLENER *et al.*, 2009).

De acordo com o Art. 2º da Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) nº 49, de 23 de novembro de 2010, os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

A Farmacopeia Brasileira (FB) é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional (BRASIL, 2010).

Uma farmacopeia moderna e atualizada fornece subsídios e ferramentas à Vigilância Sanitária, aos farmacêuticos e aos demais profissionais, para impedir que ocorram problemas com produtos farmacêuticos (intoxicação, baixa resposta terapêutica, contaminação microbiológica e química, entre outros). Para isso, as monografias da farmacopeia descrevem especificações que garantem a qualidade desses produtos (BRITO, 2010).

Um dos ensaios físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ed, é o doseamento de um princípio ativo em um comprimido, por exemplo, que deve cumprir com as especificações descritas na sua monografia. No caso dos comprimidos de ácido acetilsalicílico de 100mg em estudo, o teor não pode ser menor que 95% e maior que 105% (BRASIL, 2010b).

De acordo com a Instrução Normativa – IN nº 11, de 29 de Setembro de 2016, o ácido acetilsalicílico é um medicamento isento de prescrição. Segundo o Ministério da Saúde, os MIPs são “aqueles cuja dispensação não requerem autorização, ou seja, receita expedida por profissional”, tornando-os de fácil acesso e, assim, diretamente atrelados à automedicação (DURÃES *et al.*, 2015).

Segundo dados da Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma), a venda de medicamentos cresceu 7,45% no primeiro semestre de 2018 em comparação ao mesmo período do ano anterior, tendo como principal segmento o de MIPs, com 15,42% de crescimento (GUIA DA FARMÁCIA, 2018).

Assim, devido à facilidade ao acesso deste medicamento, o presente trabalho visa avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg, adquiridos em farmácias no município de São Luís–MA e verificar se os mesmos cumprem as especificações estabelecidas na monografia da Farmacopeia Brasileira 5ed.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

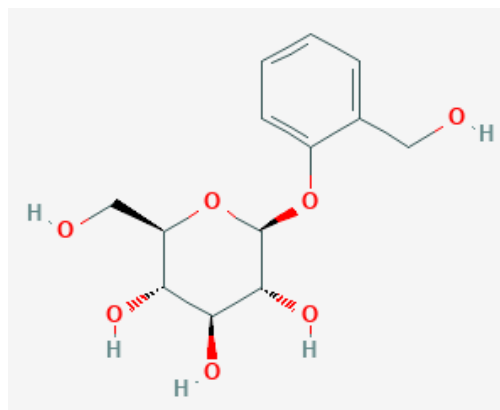
2.1 Histórico

Desde os tempos antigos, a casca de salgueiro e outras plantas contendo salicilato têm sido usadas para alívio da dor. Por exemplo, os médicos gregos Galeno e Hipócrates descreveram os efeitos analgésicos da casca do salgueiro; Galeno foi o primeiro a registrar seus efeitos antipiréticos e anti-inflamatórios. Os assírios do período sumério e os antigos egípcios registraram que o salgueiro poderia ser usado para aliviar a dor (JACK, 1997).

Em 1763, o reverendo Edward Stone escreveu uma carta ao conde de Macclesfield, onde ele descreveu o uso de pó derivado da casca do salgueiro para tratar a febre da malária em 50 pacientes. O trabalho de Stone é geralmente considerado como a primeira descrição científica moderna do uso medicinal da casca do salgueiro (WOOD, 2015).

O desenvolvimento de técnicas químicas nos séculos XVIII e XIX permitiu que os cientistas caracterizassem os compostos que foram extraídos da casca do salgueiro. Em 1826, Henri Leroux isolou o que viria a ser chamado de “salicina” de casca de salgueiro, ilustrada na Figura 1 (LEROUX, 1830).

Figura 1 – Estrutura química da salicina.

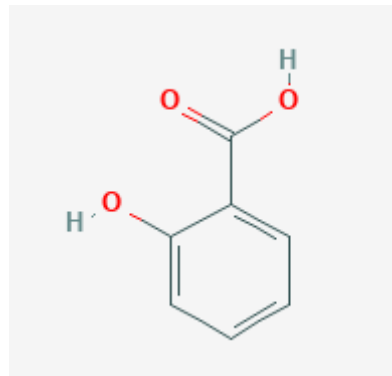


Fonte: PubChem.

Em 1838, o químico italiano RaffaelePiria obteve o ácido salicílico, sintético, através de hidrólise oxidativa da salicina (Figura 2) (MENEGATTI, 2001). Em 1853, Charles Frederic Gerhardt criou o ácido acetilsalicílico pela primeira vez, mas ele

não usou nem comercializou essa versão modificada do ácido salicílico (HAWKEY, 2005). Mais ou menos na mesma época, os médicos começaram a receitar os compostos purificados para aliviar a dor. Um médico de Dundee, Thomas Maclagan, usou salicina para tratar pacientes que tinham reumatismo e relatou seus efeitos benéficos em *The Lancet* em 1876 (MACLAGAN, 1876).

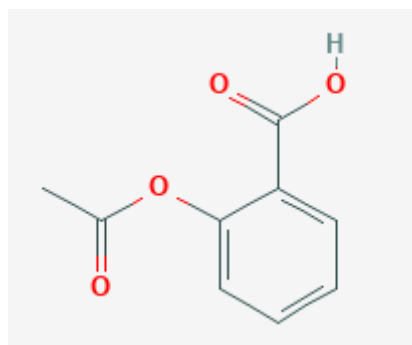
Figura 2– Estrutura química do ácido salicílico.



Fonte: PubChem.

Felix Hoffman, em 1897, um químico alemão que trabalhava para a empresa Bayer, foi capaz de modificar o ácido salicílico para criar ácido acetilsalicílico (Figura 3), chamado aspirina (MINER; HOFFHINES, 2007). Posteriormente, descobriu-se que a aspirina era mais tolerável ao estômago do que o ácido salicílico (DRESER, 1899). A inovação de Felix Hoffmann levou ao uso moderno generalizado de aspirina para o alívio da dor. Sua acetilação do ácido salicílico também se mostrou afortunada de outra maneira, porque a modificação é importante para a capacidade da aspirina de prevenir eventos cardiovasculares (WEISS, 2003).

Figura 3 – Estrutura química do ácido acetilsalicílico.



Fonte: PubChem.

2.2 Características farmacológicas

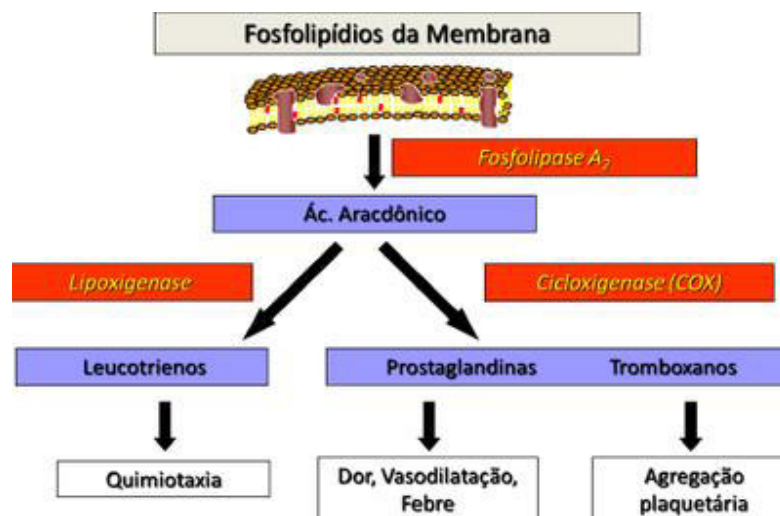
O ácido acetilsalicílico apresenta-se como pó cristalino branco ou cristais incolores, geralmente inodoro. O ponto de fusão é em torno de 143 °C. É pouco solúvel em água e muito solúvel em etanol, solúvel em éter etílico (BRASIL, 2010b).

O ácido acetilsalicílico é utilizado há mais de 100 anos por seus efeitos analgésico, antipirético e antiinflamatório e somente em 1960 foi descrito seu efeito antiagregante plaquetário. Em 1971, foi descoberta a acetilação irreversível da ciclooxigenase, o que explica seu efeito antiagregante (IMÍZCOZ, 1997).

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos antiinflamatórios não-esteroides, com propriedade analgésica, antipirética e antiinflamatória. O uso do AAS faz com que ocorra a inibição da síntese PGs que estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão e inflamação, abaixando também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos e aumentando a dissipação do calor por transpiração (MELGAÇO *et al*, 2010).

Sua atividade antiplaquetária se deve a capacidade de inibir a ação da ciclooxigenase (COX), ocorrendo o bloqueio irreversível da conversão do ácido aracdônico em tromboxano A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor (Figura 4) (RANG; DALE, 2007).

Figura 4—Ilustração da inibição a ação da ciclooxigenase, bloqueando a conversão do ácido aracdônico em tromboxano A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor.



Fonte: KATZUNG, 2006.

O ácido acetilsalicílico, em doses orais de 0,3 a 1,0 g, é usado para o alívio da dor e de quadros febris, tais como resfriados e gripes, para controle da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Por esta razão, é usado em várias indicações relativas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300mg (ANVISA, 2015).

Em um estudo sobre determinação de epidemiologia do consumo de medicamentos e casos adversos no município de Fortaleza, Arrais ressalta que os MIP's são os medicamentos mais utilizados, destacando-se o paracetamol, a dipirona e o ácido acetilsalicílico, enfatizando ainda que, a preferência por esses analgésicos varia de acordo com a população estudada, predominando o uso do ácido acetilsalicílico e da dipirona (ARRAIS, 2004).

Os analgésicos, por exemplo, normalmente subestimados pela população no que toca aos riscos intrínsecos a sua gerência, podem disfarçar infecções geradas por bactérias resistentes, provocar reações de hipersensibilidade, dependência, sangramento digestivo, além de poder acrescer o risco para determinadas neoplasias e ainda dissimular a doença de base que, por sua vez, poderá evoluir (SOUSA *et al*, 2008).

Dentre os riscos de reações adversas pela administração do ácido acetilsalicílico destacam-se: distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, raramente inflamação gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, levando potencialmente, mas muito raramente, a úlcera gastrointestinal com hemorragia e perfuração, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais. Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode estar associado com o aumento do risco de sangramento. A hemorragia pode provocar anemia pós-hemorrágica/anemia por deficiência de ferro (por exemplo, sangramento oculto), crônica ou aguda, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, tais como astenia, palidez e hipoperfusão (ANVISA, 2015). Além de ser capaz de potencializar o efeito de hipoglicemiantes (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2007).

A comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil depende da aprovação prévia da ANVISA por meio da avaliação técnica dos estudos de estabilidade

farmacêutica apresentada e realizada conforme procedimentos técnicos definidos na Guia para Realização de Estudos de Estabilidades, publicada na Resolução nº 01/2005. A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem, as condições de armazenamento e transporte de medicamentos (BRASIL, 2005).

Os estudos de estabilidade são parte integrante da garantia de qualidade, tendo por finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo. Este período vai da sua fabricação até um determinado momento, prazo de validade, quando ele deve ainda apresentar resultados dentro de padrões de qualidade aceitáveis para o consumo humano com segurança e eficácia (GIL, 2010; SILVA, 2009).

Reconhecer a estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o usuário. Em primeiro lugar, o produto farmacêutico deve manter boa aparência. Alterações como descoloração ou escurecimento devem ser motivos para desconfiança. Segundo, a uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla. Terceiro, o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação. Uma separação no sistema físico pode levar à não-disponibilidade do medicamento ao paciente (VADAS, 2000).

Para cada forma farmacêutica, há diferentes parâmetros a ser avaliados: propriedades organolépticas, velocidade e volume de sedimentação, consistência e viscosidade, polimorfismo, dureza, desintegração e outras. Várias reações químicas podem resultar na degradação de princípios ativos e excipientes. Qualquer alteração na estrutura do princípio ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos (CARVALHO *et al*, 2016).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ed, os parâmetros avaliados para comprimidos de ácido acetilsalicílico incluem: determinação de peso, dureza, friabilidade, teste de desintegração, dissolução, teor do princípio ativo e uniformidade de doses unitárias (BRASIL, 2010b).

Na fabricação de Formas Farmacêuticas (FF) sólidas, as funcionalidades dos excipientes, tais como a dos ativos, podem interferir em diversos parâmetros das misturas, por exemplo, compressibilidade, fluidez, (escoamento e enchimento da matriz). Os mesmos também podem influenciar na dureza, friabilidade, uniformidade

de conteúdo (UC), tempo de desintegração, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade (FERREIRA, 2009).

O Quadro 1 mostra as propriedades dos excipientes e as possíveis influências nas análises do controle de qualidade em relação as suas características.

Quadro 1 – Propriedades dos excipientes e as possíveis influências nos ensaios de qualidade dos medicamentos.

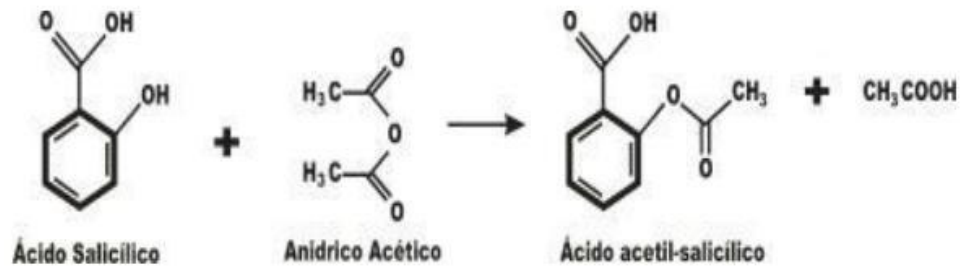
Propriedades	Influência
Tamanho e forma da partícula	Peso, UC, desintegração, dissolução.
Densidade e granulometria	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Área superficial e porosidade	Desintegração, dissolução, formação de película de revestimento.
Hidratação	Estabilidade físico-química, desintegração, dissolução.
Forma cristalina e grau de cristalinidade	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Condições de armazenamento	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.

Fonte: FERREIRA, 2009.

O armazenamento, distribuição e uso inadequados podem levar à degradação física e química, resultando em atividade reduzida ou formação de produtos de degradação tóxicos. A degradação tende a ocorrer em condições tropicais de altas temperaturas e umidades e, por causa da interação química entre princípio ativo e excipientes, as formas farmacêuticas são mais vulneráveis à degradação que as substâncias puras (CARVALHO *et al*, 2016).

Rang e Dale (2007, p. 318) ressaltam que se os comprimidos da Aspirina ficarem guardados por um longo tempo pode-se sentir um cheiro de vinagre, o que indica que o seu consumo não é recomendado, podendo causar violenta irritação. Isso significa que a Aspirina sofre decomposição por hidrólise, originando o ácido salicílico e ácido acético que é um ácido presente no vinagre (Figura 5).

Figura 5 – Reação química para obtenção do AAS.



Fonte: RANG E DALE, 2007.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg de três laboratórios diferentes comercializados em farmácias, no município de São Luís - MA.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar os ensaios de identificação dos comprimidos de ácido acetilsalicílico;
- Determinar o peso médio dos comprimidos;
- Quantificar o teor dos comprimidos;
- Determinar a uniformidade de dose unitária;
- Determinar a dureza dos comprimidos;
- Determinar a friabilidade dos comprimidos;
- Determinar o tempo de desintegração dos comprimidos;
- Fornecer informações atualizadas para pesquisas e órgãos competentes sobre a qualidade destes produtos.

4 METODOLOGIA

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 analisados 03 (três) fabricantes. Fez-se o levantamento da quantidade de comprimidos para cada teste, levando-se em consideração repetição de teste e perda de material, totalizando 100 (cem) comprimidos de mesmo lote para cada fabricante. De acordo com os testes, foram avaliadas 66 (sessenta e seis) comprimidos de ácido acetilsalicílico do mesmo lote, comercializados em farmácias, no município de São Luís-MA. A aquisição da amostra ocorreu no mês de fevereiro do ano de 2019.

Dessa forma, os procedimentos seguiram as especificações farmacopeicas. Foram realizados os testes de identificação, determinação de peso, doseamento, uniformidade de dose unitária, desintegração, dureza e friabilidade.

4.1 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, béquer de 200mL, bureta de 50mL, erlenmeyer de 250mL, gral com pistilo, pipeta de 1mL, pipeta de 10mL, espátula, pêra, suporte universal, copos descartáveis, balança analítica (acculab), sistema de evaporação por refluxo, desintegrador de comprimidos (ethiktechnology 300-1), durômetro para comprimidos (ethiktechnology 298-DGP), friabilômetro de comprimidos (ethiktechnology 300).

4.2 Ensaio de identificação

Foram pesados e pulverizados os comprimidos. Transferido a quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico e dissolvido em 10 mL de hidróxido de sódio 5 M. Ferveu-se por 2 a 3 minutos. Esfriou-se. Adicionou-se um excesso de ácido sulfúrico M. até a formação de um precipitado cristalino e odor característico

de ácido acético. Adicionou-se cloreto férrico SR à solução. A visualização de coloração violeta intensa indica teste positivo (BRASIL, 2010b).

4.3 Determinação de peso

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos e determinado o peso médio. Segundo a farmacopeia, tolera-se 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, sendo elas $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2010a).

4.4 Doseamento

Para a realização desse teste, primeiro houve a calibração das buretas que seriam utilizadas para o hidróxido de sódio 0,1 M SV e para o ácido clorídrico 0,1 M. O teste foi realizado em triplicata para cada laboratório. Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Em seguida, transferiu-se quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ácido acetilsalicílico para um erlenmeyer de 250 mL e adicionou-se 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV. As amostras foram fervidas cuidadosamente por 10 minutos e titulou-se o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,1 M SV e utilizou-se vermelho de fenol SI como indicador. Realizou-se o ensaio em branco e efetuou-se as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 9,008mg de $C_9H_8O_4$. Cumpre o teste as amostras que estiverem entre 95-105% de teor (BRASIL, 2010b).

4.5 Uniformidade de Dose Unitária

Para obter o resultado de Uniformidade de doses unitárias, para comprimidos de 100mg, procedeu-se conforme descrito em Doseamento, empregando soluções volumétricas a 0,1 M (BRASIL, 2010a).

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. Para aplicação de cada método considera-se a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Assim, comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg, enquadra-se no método de Variação de peso.

Para a determinação da uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso separou-se, no mínimo, 30 unidades e procedeu-se conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (x_i) são calculadas segundo a equação: $x_i = p_i \times A/P$, em que 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.

Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, pesou-se, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressou-se os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Calculou-se o Valor de Aceitação (VA).

De acordo com os critérios para formas farmacêuticas sólidas e líquidas, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não for maior que L_1 . Se o Valor de Aceitação for maior que L_1 , testar mais 20 unidades e calcular o Valor de Aceitação. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L_1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que $(1 - L_2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L_2 \times 0,01)M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L_1 é 15,0 e L_2 é 25,0 (BRASIL, 2010a)

4.6 Teste de Dureza

O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N).

O teste foi realizado com 10 comprimidos, retirou-se resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente,

obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). Expressou-se o resultado como a média dos valores obtidos nas determinações. O resultado do teste é informativo (BRASIL, 2010a).

4.7 Teste de Friabilidade

De acordo com a farmacopeia, para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g, pesa-se com exatidão 20 comprimidos. Ajustou-se a velocidade do friabilômetro para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, removeu-se qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesou-se novamente. Nenhum comprimido pode 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. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, será repetido o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações (BRASIL, 2010a).

4.8 Teste de Desintegração

Utilizaram-se seis comprimidos no teste. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionou-se um disco a cada tubo e acionou-se o aparelho, a água foi mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão.

Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, repetir o teste com seis outros comprimidos, omitindo os discos. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido é de 5 minutos (BRASIL, 2010a).

4.9 Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas peso e uniformidade de doses unitárias foram apresentadas por meio de médias e desvio padrão. A variável “dureza” foi avaliada através de médias. Para a variável “friabilidade” foi utilizada a seguinte equação para avaliar a perda (%) de peso:

$$\frac{MI - MF \times 100}{MI}$$

Para a homogeneidade das amostras, foi calculado o coeficiente de variação (CV%). A análise do comportamento da variável “peso” foi realizada por meio de gráficos que facilitam a visualização da variação existente entre as amostras de um mesmo laboratório em relação ao peso médio, limite inferior de especificação (LIE) e limite superior de especificação (LSE). Para a determinação desses limites, foram usadas as seguintes expressões:

- I. LIE= $\bar{x} - 7,5\%$
- II. LSE= $\bar{x} + 7,5\%$

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

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Ensaio de identificação

Todos os comprimidos passaram no teste de identificação. Após a adição do excesso de ácido sulfúrico M produziram um precipitado cristalino e odor característico de ácido acético. Com a adição do cloreto férrico SR à solução observou-se o desenvolvimento de coloração violeta intensa.

Os ensaios de identificação possibilitam verificar, com um nível de certeza aceitável, que a identidade do material sob exame está de acordo com o rótulo de sua embalagem. Embora específicos, eles não são, necessariamente, suficientes para estabelecer prova absoluta de identidade. Entretanto, o não cumprimento dos requerimentos de um ensaio de identificação pode significar erro de rotulagem do material (BRASIL, 2010a).

5.2 Determinação de peso

O teste permitiu verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para isso, foi necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. O resultado está apresentado na Tabela 1.

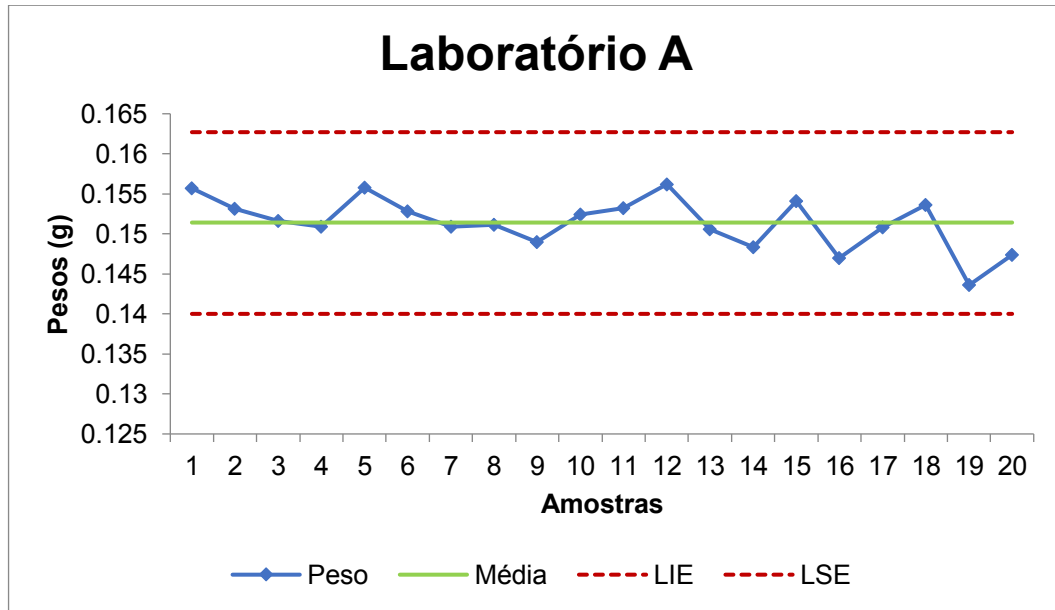
Nota-se baixos valores de coeficiente de variação e que o Laboratório C apresentou valores mais homogêneos. A partir dos valores apresentados, verificou-se o limite de variação. Para comprimidos em que o peso médio é maior que 80mg e menor que 250mg como é o caso do AAS de 100mg, o limite de variação é de $\pm 7,5\%$. Assim, somou-se o peso médio de cada laboratório com 7,5% e obteve-se o limite superior; para a obtenção do limite inferior, subtraiu-se o peso médio com 7,5%. Os gráficos abaixo mostram os limites de variação de cada laboratório.

Tabela 1– Determinação de peso (g) dos 20 comprimidos de cada laboratório.

n	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
1	0,1557	0,1531	0,1503
2	0,1531	0,1581	0,1518
3	0,1516	0,1587	0,1498
4	0,1509	0,1618	0,1470
5	0,1558	0,1494	0,1483
6	0,1528	0,1591	0,1505
7	0,1509	0,1609	0,1500
8	0,1511	0,1602	0,1483
9	0,1490	0,1603	0,1508
10	0,1524	0,1584	0,1511
11	0,1532	0,1586	0,1489
12	0,1562	0,1582	0,1462
13	0,1506	0,1639	0,1516
14	0,1483	0,1623	0,1496
15	0,1541	0,1631	0,1456
16	0,1470	0,1613	0,1483
17	0,1508	0,1599	0,1486
18	0,1536	0,1636	0,1503
19	0,1436	0,1596	0,1482
20	0,1474	0,1605	0,1487
Mínimo	0,1436	0,1494	0,1456
Máximo	0,1562	0,1639	0,1518
Média	0,15141	0,15955	0,1495
DP	0,00321	0,00523	0,00113
CV(%)	2,11	3,27	0,75

Fonte: própria autora.

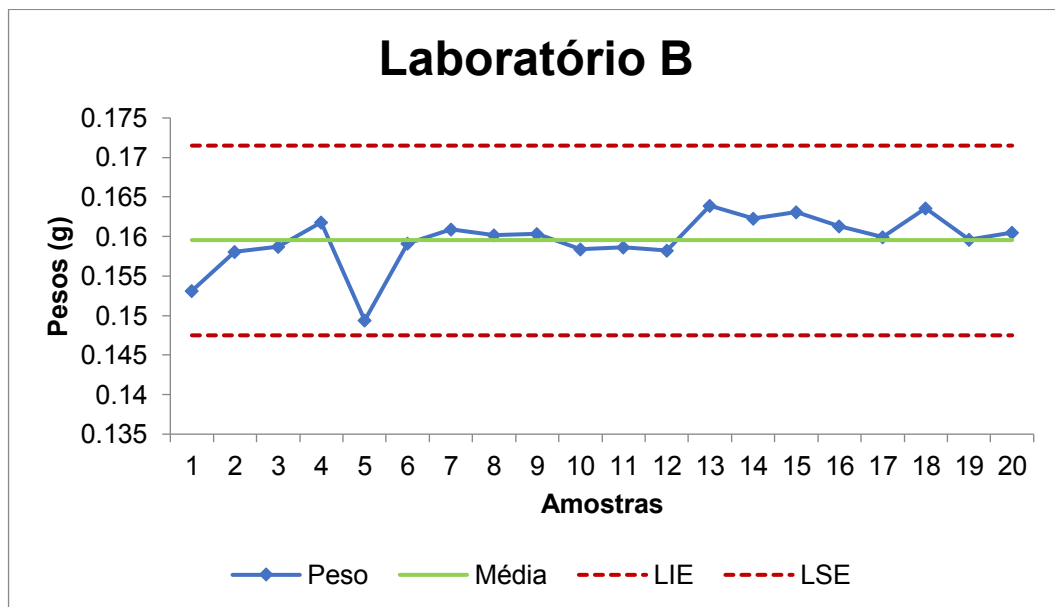
Figura 6– Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório A.



Média (0,15141); LSE = Limite superior de especificação (0,1627); LIE = Limite inferior de especificação (0,1400g).

Fonte: própria autora.

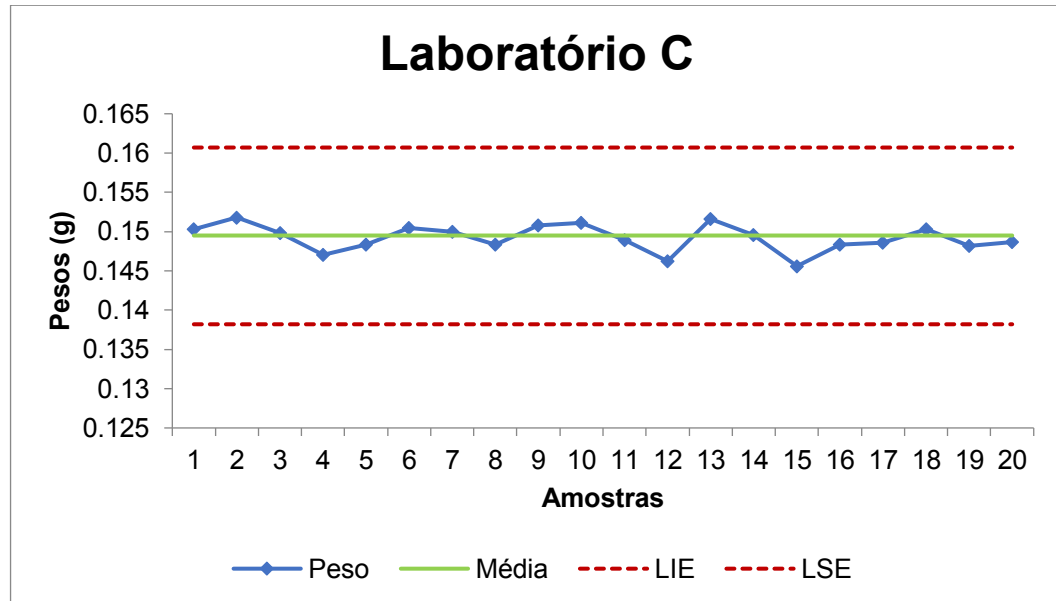
Figura 7– Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório B.



Média (0,15955); LSE = Limite superior de especificação (0,1715); LIE = Limite inferior de especificação (0,1475g).

Fonte: própria autora.

Figura 8– Avaliação dos pesos dos comprimidos a partir dos limites de variação permitidos para o Laboratório C.



Média (0,1495); LSE = Limite superior de especificação (0,1607); LIE = Limite inferior de especificação (0,1382g).

Fonte: própria autora.

De acordo com os gráficos - que mostrou os limites superior e inferior para cada laboratório; e a Tabela 1 – que mostrou o maior e menor peso dos comprimidos, observou-se que os pesos ficaram dentro dos limites especificados, evidenciando a homogeneidade de cada unidade do mesmo lote. Desse modo, todos os laboratórios cumpriram o teste.

Silveira *et al* (2017) realizaram a determinação de peso de comprimidos de ácido acetilsalicílico contendo 100mg. O primeiro laboratório apresentou limite de variação de 0,1377g – 0,1600g, maior valor de 0,1536 e menor valor de 0,1449; o segundo, LV= 0,1505g – 0,1749g, maior valor de 0,1714g e menor valor de 0,1584g; o terceiro, LV= 0,1405g – 0,1633g, maior valor de 0,1556g e menor valor de 0,1465g; o quarto, LV= 0,1387g – 0,1613g, maior valor 0,1564g e menor valor 0,1430g. Assim como o presente estudo, todas as amostras apresentaram-se dentro dos limites especificados.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO *et al*, 2005).

5.3 Doseamento

A quantidade de princípio ativo presente no medicamento foi avaliada através do teste de doseamento. Na técnica ocorre reação de neutralização do ácido acetilsalicílico, em seguida, é realizada a titulação e de acordo com a quantidade de titulante consumida, é possível estabelecer a quantidade de AAS presente nos comprimidos analisados. Os resultados são observados na Tabela .

Tabela 2 – Teor de ácido acetilsalicílico 100mg com base nos volumes de hidróxido de sódio 0,1 M SV que reagiram com ácido clorídrico 0,1 M e ácido acetilsalicílico.

	Volume (mL) de NaOH gasto com HCl	Volume (mL) de NaOH gasto com AAS	Teor (%)	Especificação
Laboratório A	17,37	12,6	113,5	95%-105%
Laboratório B	16,74	13,23	119,17	95%-105%
Laboratório C	16,94	12,81	115	95%-105%

Fonte: própria autora

Com base nos resultados apresentados na Tabela , todos os 3 (três) laboratórios não cumpriram o teste de doseamento, visto que ambos ultrapassaram o limite de aceitação, apresentando teores maiores que 105%. Observando a Tabela 1, nota-se que o Laboratório B apesar de cumprir o teste de determinação de peso, apresentou maior peso e maior teor (119,17%).

No estudo realizado por Silva *et al* (2013), foi determinado o teor de ácido acetilsalicílico com 100mg de 5 (cinco) laboratórios. Obteve-se concentração de 103,28mg, 98,70mg, 96,43mg, 96,32mg e 97,60mg, respectivamente. Ambos os resultados estavam dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ed.

Silveira *et al* (2017) também pesquisou o teor dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg e obteve os teores 101,07%, 100%, 101,93% e 99,10%, estando assim, em conformidade com os limites especificados.

Verifica-se a importância do doseamento uma vez que, através dele, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a porcentagem de princípio ativo do valor declarado no rótulo dentro da faixa especificada pela monografia do produto (PEIXOTO *et al.*, 2005).

A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode resultar em intoxicação

ou falha terapêutica, o que compromete o quadro clínico do usuário do medicamento (PEIXOTO *et al.*, 2005; MARCATO *et al.*, 2005).

5.4 Uniformidade de Dose Unitária

Nesse método, a quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo (ORDONES *et al.*, 2012). 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 permitiu avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificou se esta quantidade foi uniforme nas unidades testadas (Tabela) (BRASIL, 2010a).

O teor do princípio ativo em cada comprimido ultrapassou o limite especificado na Farmacopeia Brasileira 5ed. Além disso, todas as 10 (dez) primeiras unidades apresentaram Valor de Aceitação maior que $L1=15$. Assim, foi necessário testar mais 20 (vinte) unidades e realizar novamente o cálculo do Valor de aceitação (Tabela).

Conforme os valores mínimos e máximos apresentados na Tabela , nenhuma unidade individual foi menor que $(1 - L2 \times 0,01)M = (1 - 25 \times 0,01)101,5 = 76,125\%$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M = (1 + 25 \times 0,01)101,5 = 126,875\%$, porém, os comprimidos de ácido acetilsalicílico não cumpriram o teste de uniformidade de doses unitárias, pois o Valor de aceitação final calculado para as 30 unidades testadas de cada laboratório foi maior $L1=15$.

Durante a execução desta monografia, não foram encontrados estudos de desvios de qualidade de medicamentos industrializados, impossibilitando o estudo comparativo.

Tabela 3 – Quantidades individuais estimadas expressas em porcentagem.

n	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
1	116,71	114,38	115,91
2	114,76	118,11	117,06
3	113,63	118,56	115,52
4	113,11	120,88	113,36
5	116,78	111,46	114,36
6	114,53	118,86	116,06
7	113,11	120,2	115,68
8	113,26	119,68	114,36
9	111,69	119,76	116,29
10	114,23	118,34	116,52
Mínimo	111,69	111,46	113,36
Máximo	116,78	120,88	117,06
Média	114,181	118,023	115,512
DP	1,607658	2,907959	1,14455
CV%	1,407991	2,463891	0,99085
VA	16,52	23,48	16,74

Fonte: própria autora.

Apesar dos comprimidos apresentarem pesos uniformes, passando no teste de determinação de peso, o teste não é suficiente para garantir que ambos tenham mesma dose. Na produção de comprimidos ou outra forma farmacêutica sólida, o fármaco é diluído com excipientes de diversas funções. Nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Fatores como densidades e tamanhos diferentes e formas de partícula diferenciadas contribuem para diversas tendências de sedimentação e características de fluxo, as quais podem causar variações na quantidade de substância ativa presente no fracionamento do lote (ROESCH; VOLPATO, 2010). Na prática, pequenas variações entre unidade são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por meio de valores-padrão nas farmacopeias (ALDERBORN, 2005; GIL; MATIAS, 2007).

Devido aos avanços tecnológicos e maquinários de alto desempenho, a maioria dos laboratórios produz os medicamentos de modo acelerado, isto potencializa o risco de ocorrências de comprimidos fora das especificações chegarem ao mercado, caso o monitoramento humano realizado por meio de testes de controle de qualidade não seja aplicado de maneira adequada e eficaz (MEDEIROS, 2019).

Tabela 4 – Quantidades individuais estimadas expressas em porcentagem para os 30 (trinta) comprimidos.

N	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
1	116,71	114,38	115,91
2	114,76	118,11	117,06
3	113,63	118,56	115,52
4	113,11	120,88	113,36
5	116,78	111,46	114,36
6	114,53	118,86	116,06
7	113,11	120,2	115,68
8	113,26	119,68	114,36
9	111,69	119,76	116,29
10	114,23	118,34	116,52
11	116,93	113,7	115,29
12	112,14	115,42	114,13
13	112,96	118,71	114,83
14	115,43	117,66	116,52
15	115,58	122,22	116,83
16	113,86	119,68	114,67
17	114,83	122	116,68
18	112,58	121,47	115,21
19	115,36	126,11	116,68
20	110,86	119,23	114,9
21	113,18	121,47	114,98
22	112,06	120,5	115,68
23	113,11	118,19	115,83
24	106,74	119,08	112,05
25	115,21	119,46	117,29
26	116,86	119,76	115,14
27	116,56	114,82	116,14
28	114,23	116,92	114,44
29	110,64	118,04	113,67
30	117,31	119,53	116,45
Mínimo	106,74	111,46	112,05
Máximo	117,31	126,11	117,29
Média	113,9413	118,8067	115,4177
DP	2,289546	2,856672	1,205126
CV%	2,009407	2,404471	1,044144
VA	17	23	16,31

Fonte: própria autora.

5.5 Desintegração

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (BRASIL, 2010a). Os tempos de desintegração das amostras estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Tempo de desintegração dos 6 (seis) comprimidos de cada laboratório.

	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C	Limite de tempo
Tempo (s)	22	5	38	Máximo 300

Fonte: própria autora.

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas (BRASIL, 2010a).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ed., os medicamentos cumpriram o teste, visto que todos os 6 (seis) comprimidos de cada laboratório foram completamente desintegrados (nenhum resíduo permaneceu na tela metálica do aparelho de desintegração) dentro do limite máximo de 300 segundos (5 minutos). Este é o limite especificado para comprimidos de ácido acetilsalicílico.

No estudo realizado por Silveira *et al* (2017), foram avaliados a qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico de 100mg, obtidos em drogarias e dispensados pelo SUS. O estudo mostrou tempo de desintegração de todos os comprimidos até 35 (trinta e cinco) segundos, cumprindo assim, com o teste.

Vários fatores poderiam afetar de forma significativa o valor de tempo de desintegração, sendo tais fatores: propriedades físicas e químicas do granulado, pela porosidade da forma farmacêutica bem como efeito do composto desintegrante empregado na formulação, por estas razões a avaliação do tempo de desintegração se faz importante, uma vez que o mesmo impacta diretamente na ação

farmacológica do medicamento, pois para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido é necessário que ocorra a desintegração do comprimido e assim aumenta-se a quantidade de partículas menores, desta forma, a superfície de contato com o meio de dissolução é aumentada, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (MEDEIROS *et al*, 2019).

5.6 Dureza

A dureza do comprimido é um dos testes da resistência mecânica. Os testes de resistência mecânica são considerados oficiais dentro do contexto legal da Farmacopeia Brasileira 5ed., constituindo-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção.

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2010a). O resultado do teste de dureza é descrito na Tabela 6.

Tabela 6 – Médias resultantes dos valores da dureza dos 10 (dez) comprimidos para cada laboratório.

	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
Força (N)	40,5	27,7	13,95

Fonte: própria autora.

Percebem-se diferenças nas forças exercidas para esmagar os comprimidos, porém, como o teste é informativo, os resultados são aceitáveis, cumprindo assim, com o teste.

Segundo Allen Junior *et al* (2007), a dureza é fundamental pois determina o quanto são duros os comprimidos, de modo a resistir a fratura durante processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenamento e manipulação.

Conforme relata Corá *et al* (2008), com o aumento da dureza os comprimidos tendem a se desintegrar mais lentamente. Porém, essa relação não pode ser estabelecida como regra (FERREIRA *et al*, 2013), visto que a dureza das amostras

testadas não interferiu no tempo de desintegração. O laboratório A apresentou maior dureza e tempo de desintegração de 22 segundos; o laboratório C apresentou menor dureza e tempo de desintegração maior que o laboratório A; o laboratório B apresentou dureza maior que o laboratório C e menor tempo de desintegração.

Compara-se ainda, com o estudo realizado por Dias *et al* (2008), que realizou a avaliação físico-química de comprimidos de AAS 100mg, no qual apresentou dureza de 13 N e tempo de desintegração de aproximadamente 3 (três) minutos. Apesar de ambos os parâmetros cumprirem com o teste, percebem-se diferenças como menor valor de dureza e maior tempo de desintegração em relação ao presente estudo.

Sabendo-se que, a desintegração é um processo tempo-dependente que ocorre sob ação de um desintegrante (1 e 2), o uso dos excipientes pode ter influenciado nos resultados. Além disso, outros fatores podem interferir no resultado, como utilização de insumo de qualidade duvidosa ou processo de produção inadequado (MESSA *et al*, 2014).

5.7 Friabilidade

A friabilidade é um teste de resistência mecânica assim como a dureza. Ela permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2010a). O teste traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para a verificação da perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e de ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente (PEIXOTO *et al*, 2005; GIL, 2007).

Ao final do teste, nenhum dos comprimidos apresentou-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A Tabela 7 mostra os resultados das perdas de peso.

Tabela 7 – Perdas de peso expressas em porcentagem.

	Laboratório A	Laboratório B	Laboratório C
Massa inicial (g)	3,0485	3,1598	2,9820
Massa final (g)	3,0458	3,1384	2,9636
Perda (%)	0,08	0,67	0,61

Limite aceitável: comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5%

Fonte: própria autora.

De acordo com a tabela, o laboratório B apresentou maior perda de peso e o Laboratório A apresentou perda mínima de 0,08%. Apesar das diferenças nos resultados, nenhum laboratório ultrapassou o limite de perda superior a 1,5%, não havendo a necessidade de realizar o teste por mais duas vezes, como estabelece a Farmacopeia Brasileira 5ed. Sendo assim, cumpre o teste.

No estudo realizado por Cordeiro *et al* (2012), foram analisados 3 (três) fabricantes dos comprimidos de AAS 100mg adquiridos no município de Caruaru-PE. A friabilidade apresentada foi de 0,51%, 0,47% e 0,31%.

Silveira *et al* (2017), avaliou a qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg, e evidenciaram perdas de 0,39%, 0,48%, 0,16% e 0,08%. Assim, o presente estudo entra em conformidade com ambas as pesquisas que cumpriram com este teste.

O teste é importante, pois caso existisse alta friabilidade, assim como alterações no aspecto e no peso médio, acarretaria na perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento. Adicionalmente, podem interferir diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente, que devido à presença de alterações (rachaduras, esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, o levam a desacreditar na eficiência destes, partindo logo para a interrupção do tratamento (PEIXOTO *et al*, 2005).

6 Conclusão

Todos os 3 (três) laboratórios seguiram um perfil semelhante de resultados. Ambos cumpriram com o teste de desintegração, pois apresentaram tempo de desintegração abaixo de 5 minutos. Em relação ao teste de dureza, os valores foram aceitáveis, visto que é um teste informativo. No teste de friabilidade, todas as perdas (%) foram abaixo de 1,5% e assim, cumpriram o teste. Na determinação de peso nenhuma unidade ficou fora dos limites especificados. Mas, apesar da uniformidade de peso, todos os comprimidos não cumpriram com o teste de doseamento, obtendo teores de 113,5% (Laboratório A), 119,17% (Laboratório B) e 115% (Laboratório C), portanto, fora das especificações de 95% - 105%. Também não cumpriram com o teste de uniformidade de doses unitárias, visto que ultrapassaram o valor de aceitação ($L1 = 15$) para as 10 primeiras unidades, sendo 16,52 (Laboratório A), 23,48 (Laboratório B) e 16,74 (Laboratório C) e assim, foi necessário testar mais 20 unidades e calcular o valor de aceitação final para os 30 comprimidos, contudo, os valores finais ultrapassaram $L1 = 15$, sendo 17, 23 e 16,3, e apesar das 30 unidades apresentarem teores na faixa de 76,125% até 126,875%, o AAS não cumpriu o teste. Desse modo, analisando o conjunto dos testes, todos os fabricantes não estiveram de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ed., pois possuíam teores acima dos limites estabelecidos para a monografia de comprimidos de ácido acetilsalicílico.

REFERÊNCIAS

- ALDERBORN, G. J. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.403-443.
- ALLEN JUNIOR, L.V. *et al.* **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p.776.
- ANVISA. Bula EMS S/A ácido acetilsalicílico. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9023672015&pIdAnexo=2891796> Acesso em: 12.mar.2019.
- ARRAIS, P. S. D. **Epidemiologia do consumo de medicamentos e eventos adversos no município de Fortaleza**. 2004. 227f. Tese (Mestrado). Programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva. Instituto de Saúde Coletiva, Bahia, 2004.
- BRASIL, 2005. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF; 29 de julho de 2005.
- BRASIL. Instrução Normativa. Nº11, DE 29 DE SETEMBRO DE 2016. Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília. Disponível em: <http://crf-pr.org.br/uploads/noticia/26405/Instrucao_Normativa_11_2016_isentos_prescricao.pdf>. Acesso em: 12 mar. 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 2010. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abril de 2010, Seção I.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decretos e Leis. **Farmacopeia brasileira**. 5ed. v.1. Brasília: Anvisa, 2010a. p.59-62. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf >. Acesso em: 08 mar.2019
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decretos e Leis. **Farmacopeia brasileira**. 5ed. v. 2. Brasília: Anvisa, 2010b. p.569-570. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf >. Acesso em: 08 mar.2019
- BRITO, M. C. Desafios da Farmacopeia. **PFarma**, 04 nov. 2010. Disponível em: <<https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/estudo-e-pesquisa/401-desafios-para-a-farmacopeia-brasileira.html>>. Acesso em: 09 mar. 2019
- CAMARGO, C. F. A.; SÁ, V. B.; NOGUEIRA, L. G. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de Referência, genérico e similar comercializado na

cidade de Trindade/GO. In: SIMPOSIO DE PESQUISAS E TCC, 2., 2011, Trindade. **Anais...** Trindade: FUG, 2011. p. 1-16. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/amp/2733967-Estudo-comparativo-de-dipirona-gotas-entre-medicamentos-de-referencia-generico-e-similar-comercializado-na-cidade-de-trindade-go.html>> Acesso em: 12 mar. 2019.

CARVALHO, J. P.; SANTOS, A. S.; SA, A. S.; TEIXEIRA, C. S.; NOGUEIRA, M. S. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Fármacos e Medicamentos**. 07 jul. 2016. p. 22-27. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894427/Estabilidade+de+Medicamentos+no+%C3%82mbito+da+Farmacovigil%C3%A2ncia/f44f878d-cd54-4496-b1bd-4c9a0252b7a1>>. Acesso em: 12 mar. 2019.

CORÁ, L. A. *et al.* Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.372-379, maio 2008.

CORDEIRO, M. S. F.; CORDEIRO, R. P.; SANTOS, R. J. Análise da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) comercializados em Caruaru-PE. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 52., 2012, Recife. **Anais...** Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Química, 2012. Disponível em: <<http://www.abq.org.br/cbq/2012/trabalhos/13/456-13626.html>>. Acesso em: 15 jun. 2019.

DIAS, S. K.P.; PAREDE, S. F.; BARIN, C. S. Avaliação Físico-química de comprimidos de aas. In: CONGRESSO NACIONAL DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 2.; Encontro de Atividades Científicas da Unopar, 11, 2008, Londrina. **Anais...** Londrina: UNOPAR, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.pgskroton.com.br/bitstream/123456789/8861/1/AVALIA%C3%87%C3%83O%20F%C3%8DSICO-QU%C3%8DMICA%20DE%20COMPRIMIDOS%20DE%20%20AAS.pdf>> Acesso em: 15 jun. 2019.

DRESER, H..Pharmakologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). **Pflüger, Archiv Für Die Gesamte Physiologie Des Menschen Und Der Thiere**, [s.l.], v. 76, n. 5-6, p.306-318, jun. 1899.

DURÃES, C.; ILÁRIO, C.; SANTANA, D.; ASDORIAN, G.; MAYUMI, N. NETO, L. Análise crítica sobre o descarte de medicamentos isentos de prescrição médica pela comunidade do Centro Universitário São Camilo. In: SIMPÓSIO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, 3., 2015, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2015. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF010_15.pdf> Acesso em: 13 mar. 2019.

FERREIRA, A. O. Apostila Excipientes e Adjuvantes Farmacotécnicos, Arfarmag, 2009. In: VIILANOVA, J. C.O.; FERREIRA, A. O. **Apostila de Excipientes e Adjuvantes Farmacotécnicos** PCCA, 2001.

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITAS, M. B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg

em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n.1, p. 63-68, 2013.

GIL, E. S. **Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GIL, E. S; MATIAS, R. Métodos clássicos de doseamento. In: GIL, E. S. **Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos**, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007. p. 205- 223.

GUIA DA FARMÁCIA. **Abrafarma apresenta dados inéditos para o futuro das redes**. Disponível em: <<https://guiadafarmacia.com.br/abrafarma-apresenta-dados-ineditos-para-o-futuro-das-redes/>>. Acesso em: 12.mar.2019.

HAWKEY, C. J. COX-2 chronology. **Gut**, v. 54, n. 11, p. 1509 – 1514, nov. 2005.

IMÍZCOZ, M Á. AntiagregantesPlaquetarios. **Boletín de InformaciónFarmacoterapéutica de Navarra**, v. 5, n. 4, p.1-9, 1997.

JACK, D. B. Onehundredyearsof aspirin. **The Lancet**, [s.l.], v. 350, n. 9075, p.437-439, ago. 1997. Elsevier BV.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia: básica e clínica**.9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.

KESIČ, D. Strategicanalysisofthe world pharmaceuticalindustry. **Management**, v. 14, n. 1, p.59-76, nov. 2008.

KOHLER, L. F. *et al.* Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 90, n. 4, p. 309-315, nov. 2009.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

LEROUX H. Discovery of salicine. **Journal Medical Chinese**. v. 6, p. 340 – 432, 1830

MACLAGAN, T. J. The treatment of acute rheumatism by salicin and salicylic acid. **Lancet**. v. 1, p. 342 – 344, 1876.

MARCATTO, A. P.; LAMIM, R.; BLOCK, L. C.; BRESOLIN, T. M. B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n.3, p. 221-225, 2005.

MEDEIROS, E. F. C.; MOTA, L. V.; ALVIM, H. G. O. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. **Revista Científica Sena Aires**, v. 8, n. 1, p. 49-61, 2019.

MELGAÇO, S. S. C. *et al.* Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 4, p. 382 – 390, 2010.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. **Química Nova da Escola**, São Paulo, 2001. Caderno temático 3, p. 16-22.

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. 72-78, 2014

MINER, J.; HOFFHINES, A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. **Texas Heart Institute Journal**, v. 34, n. 2, p. 179 – 186, 2007.

ORDONES, D. S.; CAMARGO, R. L.; TESCAROLLO, I. L. Aspectos relevantes na determinação da uniformidade de doses unitárias de comprimidos de captopril. **Revista Multidisciplinar da Saúde**. Ano IV, n.8, p. 2-19, 2012.

PEIXOTO, M. M.; JÚNIOR, A. F. S.; SANTOS, C. A. A.; JÚNIOR, E. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana - BA. **Infarma**, v. 16, n.13/14, p.69-73, 2005.

PEREIRA, F. W. R.; BARROCO, R. Gestão da qualidade na indústria farmacêutica. In: Oliveira O. J. **Gestão da qualidade: tópicos avançados**. São Paulo: Thompson, 2004.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 5.ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1995.

PUBCHEM. NationalInstitutesof Health, NIH. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>> Acesso em: 20 abr. 2019.

RANG e DALE. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

ROESCH, G. C.; VOLPATO, N. M. Harmonização da avaliação farmacopéica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. **Infarma**, v. 22, n. 1-4, p. 3-15, 2010.

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

SILVA, J. R.; CHOZE, R.; FERREIRA, A. C.; LOBO, R. F. BATISTA, R. A. SANTOS, V. P. Otimização dos processos de compressão de comprimidos de hidroclorotiazida. **Ensaio e Ciência: Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v.17, n. 5, p. 9-17, 2013.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; NETO, P. J. R. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e

medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 1-8, 2009

SILVEIRA, M. S.; GINDRI, A. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico. **Multiciência Online**, v. 2, n. 3, p. 96-113, abril, 2017.

SOUSA, H. W. O; SILVA, J. L; NETO, M. S. A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n.1, p. 67-72, 2008

VADAS, E. B. StabilityofPharmaceuticalProducts. **The Science and Practice of Pharmacy**. 20ed. Phila-delphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 986–994. 2000.

WEISS, H. J. The discovery of the antiplatelet effect of aspirin: a personal reminiscence [published erratum appears. In: **J ThrombHaemost**, v.1, p. 1869-1875, 2003.

WOOD, J. N..Fromplantextractto molecular panacea: a commentaryon Stone (1763) 'Anaccountofthesuccessofthebarkofthewillow in the cure ofthe agues'. **PhilosophicalTransactionsOf The Royal Society B: BiologicalSciences**, [s.l.], v. 370, n. 1666, p.20140317-20140317, 6 mar. 2015.