

Artigo Original

Concentração de ácido acetilsalicílico presente nos comprimidos comercializados nas drogarias de Floriano – PI

Concentration of acetylsalicylic acid present in tablets marketed in Floriano drugs – PI

Kaécio Sidrak Monteiro Araújo¹, Ana Clésia Tavares dos Reis², Luciana Rezende Soares Almeida³, Leticia Cavalcante Nolêto Trajano Silva⁴, Kelles Janielle dos Santos⁵, Rondenelly Brandão da Silva⁶, Bruno Oliveira Mendonça⁷

^{1,2,3,5,7} Bacharel em Farmácia, FAESF

⁴ Especialista em Farmácia, FAESF

⁶ Doutor em Química, FAESF

RESUMO

O ácido acetilsalicílico, que tem como referência a Aspirina®, é um analgésico, anti-inflamatório não esteroide, antitérmico, antiagregante plaquetário. A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. A concentração de AAS C₉H₈O₄ por comprimido deve estar entre a faixa de 95 a 105 % declarada. OBJETIVO: Analisar a Concentração de AAS em comprimidos comercializados nas drogarias de Floriano-PI. METODOLOGIA: Essa pesquisa quantitativa experimental foi efetuada através da análise de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg comercializados nas drogarias da cidade de Floriano-PI, com o intuito de identificar sua concentração. Todos os procedimentos para análise de teor, dissolução, dureza, desintegração e friabilidade são retirados da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição do ano de 2010. RESULTADOS E DISCUSSÕES: Levando em consideração os parâmetros como forma, aparência e cor, de todos os comprimidos de ácido acetilsalicílico de 500 mg, apresentaram-se adequados aos padrões exigidos. Em relação ao teor, todos os comprimidos se apresentaram dentro das especificações, nas outras análises apresentaram alguma desconformidade nos comprimidos B e C. CONSIDERAÇÕES FINAIS: possível afirmar que a concentração de ácido acetilsalicílico nos comprimidos de 500 mg comercializados na cidade de Floriano-PI, estão de fato dentro das especificações. Já o resultado da dissolução do comprimido B se mostrou insatisfatória. O comprimido C, se apresentou com uma friabilidade fora das especificações. Ficou evidente a importância das análises-físico químicas do controle de qualidade tanto da indústria que produz o medicamento, quanto dos órgãos de fiscalização.

Palavras – Chave: Análise. Ácido Acetilsalicílico. Farmacopeia.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid, referred to as Aspirin®, is an analgesic, non-steroidal antiinflammatory, antipyretic, platelet antiaggregant. The quality of a medicine is an attribute not only commercial, but also legal and moral. The C₉H₈O₄ AAS concentration per tablet should be in the range of 95-105% reported. OBJECTIVE: To analyze the concentration of AAS in tablets sold in Floriano-PI drugstores. METHODOLOGY: This experimental quantitative research was carried out through the analysis of 500 mg acetylsalicylic acid tablets marketed in drugstores in the city of Floriano-PI, in order to identify its concentration. All procedures for analysis of content, dissolution, hardness, disintegration and friability are taken. RESULTS AND DISCUSSIONS: Taking into account parameters such as shape, appearance and color of all acetylsalicylic acid tablets Of 500 mg, were adequate to the standards required by the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. CONCLUSIONS: it is possible to state that the concentration of acetylsalicylic acid in 500 mg tablets marketed in the city of Floriano-PI, Are indeed within specification. The dissolution of tablet B was unsatisfactory. Tablet C, presented with friability out of specification. The importance of physical-chemical quality control analyzes of both the industry producing the drug and the inspection bodies was evident.

Key Word: Analysis. Acetylsalicylic Acid. Pharmacopoeia.

INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico, que tem como referência a Aspirina®, é um analgésico, anti-inflamatório não esteroide, antitérmico, antiagregante plaquetário. É utilizado para dor, dor após cirurgia, febre e agregação plaquetária. A ação anti-inflamatória e analgésica é justificada pela inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX), levando a uma diminuição da síntese de prostaglandinas. Já a ação antitérmica é causada por ação central do centro do hipotálamo na regulação do calor e a ação antiagregante plaquetário é causada pela inibição da enzima prostaglandina ciclo-oxigenase nas plaquetas impedindo assim a formação da tromboxane A₂ (CAETANO, 2008).

Em 1997, a aspirina, como é conhecida nas farmácias o ácido acetilsalicílico, completou 100 anos e é o medicamento mais famigerado e vendido em todo o mundo. Só nos EUA, são consumidos mais de 30 bilhões de comprimidos de aspirina por ano. O ácido acetilsalicílico é provavelmente a droga mais associada com plantas, embora ele seja uma substância sintética. Sua síntese, no entanto, foi totalmente feita com base na estrutura química de uma substância natural isolada do salgueiro branco, a *Salix alba* (PINTO, 2011).

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 (KÖHLER et al. 2009).

De acordo com a farmacopeia, a exigida concentração de AAS C₉H₈O₄ por comprimido deve estar entre a faixa de 95 a 105 % declarada (ANVISA, 2010). Os princípios ativos podem ser alterados, durante a armazenagem, pela ação da luz, umidade e calor. (PRISTA et al. 1995).

Um mesmo fármaco produzido numa mesma forma farmacêutica e em uma mesma concentração pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade que se diferenciam de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo (qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes, métodos de produção adotados, etc). Um medicamento genérico não necessita ser uma cópia totalmente fiel ao medicamento de referência (no que diz respeito aos tipos de adjuvantes farmacotécnicos utilizados e suas quantidades), desde que possuam perfis de bioequivalência e biodisponibilidade semelhantes ao medicamento de referência, comprovados por meio de estudos próprios. (ANSEL, et al. 2000).

Realiza-se este estudo com os objetivos de analisar a concentração de AAS em comprimidos comercializados nas drogarias de Floriano-PI e verificar se os comprimidos de AAS estão com a concentração exigida pela farmacopeia na faixa de 95 a 105 %.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho é caracterizada como pesquisa quantitativa experimental. Trata-se de uma pesquisa de ácido acetilsalicílico de 500 mg centralizada nas drogarias que vendem ou distribuem esse medicamento, localizadas no entorno da Praça Dr. Sebastião Martins, no centro do município de Floriano-PI. As análises são realizadas em um laboratório de controle de qualidade de uma indústria farmacêutica, presente no mesmo município onde foram adquiridas as amostras.

PROCEDIMENTOS

Todos os procedimentos aplicados na análise dos comprimidos são executados de

acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição do ano de 2010.

DOSEAMENTO

Para o teste de doseamento deve-se pesar em uma balança analítica e quebrar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para béquer de 250 mL e adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,5 molar solução volumétrica. Ferver cuidadosamente por 10 minutos e titular o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5 molar solução volumétrica, determinando o ponto de viragem potenciométrico. Realizar o ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 molar solução volumétrica equivale a 45,040 mg de $C_9H_8O_4$.

DISSOLUÇÃO

O meio líquido de dissolução do comprimido é o tampão acetato 0,05 M com o pH 4,5, em 500 mL, a aparelhagem para forçar a dissolução são as pás, com velocidade de 50 rpm no tempo de 30 minutos, o teste é feito em um Dissolutor de 6 cubas. Procedimento após a dissolução de 6 comprimidos de cada categoria, o teste é, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar, diluir em um balão volumétrico de 25 mL 10 mL do filtrado em 15 mL tampão acetato 0,05 M com o pH 4,5 até concentração de 25 mL. Medir imediatamente as absorvâncias das soluções em um Espectro Ultra-Violeta em 265 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_9H_8O_4$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ácido acetilsalicílico SQR na concentração de 0,008% (p/v), preparada no momento do uso.

TESTE DE DUREZA

O teste é realizado com 10 comprimidos de ácido Acetil Salicílico, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). A

força é medida em Newton (N) convertida em quilograma força (kgf).

TESTE DE FRIABILIDADE

Para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utilizar 10 comprimidos. Pesar, com exatidão, os comprimidos, introduzi-los no Friabilômetro. Ajustar a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, remover qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesar 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, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações.

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Teste feito em comprimidos não revestidos, são utilizados seis comprimidos no teste. Colocar um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta do Dissolutor, adicionar um disco a cada tubo e acionar 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, cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

DETERMINAÇÃO DE PESO

Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme. Pesar, individualmente, 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, ou seja, 250 mg ou mais, $\pm 5,0\%$ em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima

ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

ANÁLISES DOS DADOS

A análise de dados será realizada de acordo com os resultados obtidos através de testes para que possa ser analisada a concentração de ácido acetilsalicílico que são comercializados na cidade de Floriano-PI e expressado em gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Levando em consideração aos parâmetros como forma, aparência e cor, de todos os comprimidos de ácido acetilsalicílico de 500 mg, apresentaram-se adequados aos

padrões exigidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Todos estavam em ótimo estado, com forma circular e isentos de impurezas ou contaminação visível.

A metodologia utilizada apresentou boa reprodutibilidade na maioria análises onde cada ensaio foi realizado. Por tanto, com base nos ensaios realizados, foram estudados todos os testes anteriormente citados e os resultados obtidos em cada um deles encontram-se listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados obtidos experimentalmente com testes físico-químico das amostras de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico de 500mg comercializados em Floriano-PI

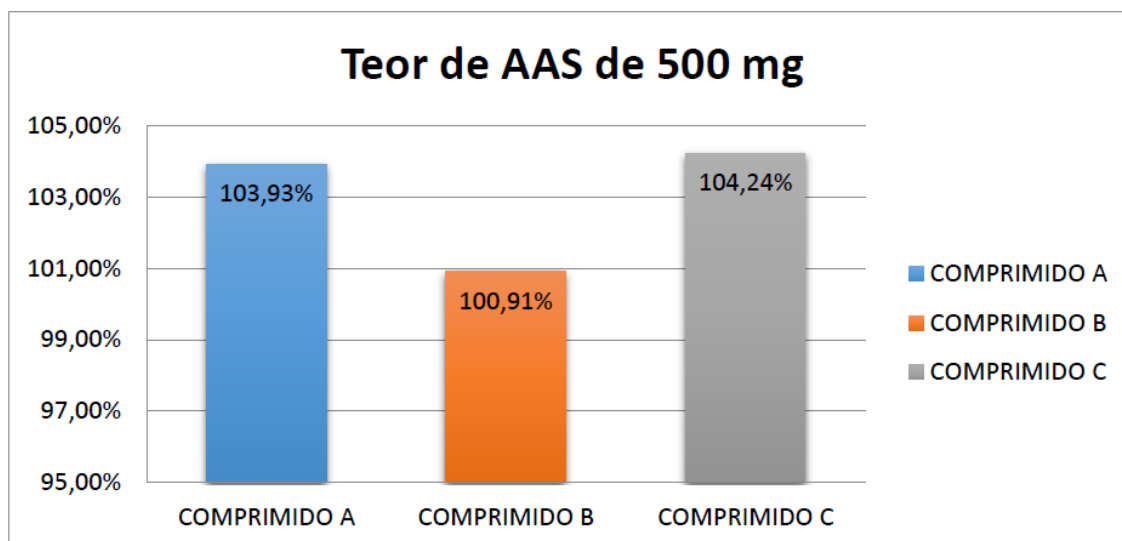
Testes	Comprimido A	Comprimido B	Comprimido C
Teor (%)	103,93	100,91	104,24
Dissolução (%)	85,40	77,02	154,17
Dureza (kgf)	8,22	16,74	5,00
Desintegração (minutos)	0,35	14,90	0,50
Friabilidade (%)	0,34	0,69	1,83
Peso médio (mg)	598,21	596,11	578,83

Fonte: Pesquisa direta, Floriano-Piauí, 2016

Os ensaios realizados nas apresentações de comprimidos com 500mg de Ácido Acetilsalicílico foram promovidos nas amostras comerciais de: Comprimido A sendo determinada a concentração (Teor) de 498,50 mg, Comprimido B sendo determinada a concentração de 496,75 mg, Comprimido C com a concentração de 498,99 mg.

De acordo com dados obtidos no Gráfico 1, o teste do teor apresentou em todas as amostras resultados satisfatórios de acordo com a faixa de aceitação exigida pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010), que é de 95 a 105% de teor para comprimidos de AAS com 500 mg de ativo.

Gráfico 1 - Resultado do Teor dos Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500 mg Comercializados em Floriano-PI.



Fonte: Pesquisa Direta, Florianópolis-PI, 2016.

Levantamentos referentes ao teor de AAS em formas farmacêuticas, tanto em comprimidos dispensando em farmácias de manipulação ou em drogarias, relatados na literatura são poucos, e estudos direcionados à análise da qualidade dos medicamentos confirmam que: 87% são distribuídos de forma satisfatória, enquanto que 8,46% dos medicamentos a disposição no mercado se expõem em qualidade não satisfatória (BRASIL, 2010). Com isso, esse estudo comprova que o ácido acetilsalicílico de 500 mg, comercializado nas drogarias de Florianópolis-PI é satisfatório. Um estudo realizado por WANCZINSKI, et al (2008) para obter o desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg e a influência do Amido 1500® na compressão direta, observou-se os resultados do teor de duas amostras, tendo como expressão para a Aspirina (Bayer) o valor de 106,29% e para o AAS (Lepemc) o resultado de 100%.

Esta desconformidade nos valores pode estar relacionada a biodisponibilidade e a bioequivalência destes fármacos, pois estas são fundamentais na determinação da qualidade de eficácia terapêutica da droga. Além do mais, as condições inadequadas de transporte e armazenamento podem levar a uma degradação acelerada do princípio ativo. Essa situação pode levar alterações prejudiciais para um esquema terapêutico adotado por rejeição do medicamento pelo

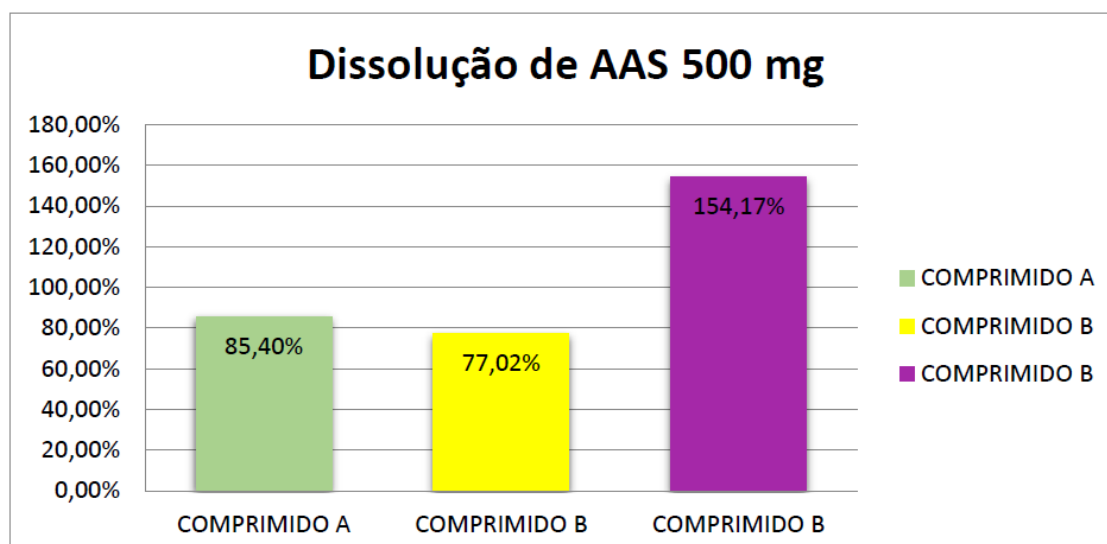
paciente, principalmente ao odor de ácido acético caso venha existir (MELLO, 2012).

Segundo Prista et al. (1995), o teor dos comprimidos é um teste dos mais imprescindíveis, cada nova faixa de especificação, cuja sua aprovação se requeira, carece de métodos de controle que habilitem não só o laboratório preparador ou o farmacêutico, mas também devesse levar em consideração às entidades oficiais, a identificar a concentração dos constituintes discriminados na fórmula considerando seus princípios ativos e importando os variáveis excipientes empregados.

O teste que pode possibilitar a avaliação da quantidade de fármaco dissolvido, a partir de uma FF sólida, por um tempo determinado em um meio específico, chamasse dissolução, fato relevante para prever o desempenho in vivo (BRASIL, 2002). Os resultados obtidos no teste de dissolução desse estudo estão disponíveis no Gráfico 2.

Esse teste é capaz determinar através da porcentagem, a quantidade de princípio ativo, que é expresso no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução em função do tempo, quando o mesmo é submetido a condições experimentais, com o objetivo de demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento em questão (BRASIL, 2010).

Gráfico 2 - Resultado da Dissolução dos Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500 mg Comercializados em Florianópolis-PI.



Fonte: Pesquisa Direta, Floriano-PI, 2016.

De acordo com o Gráfico 2, o Comprimido A obteve 85,40% do seu conteúdo dissolvido, sendo por tanto satisfatório, posteriormente o Comprimido B, teve o valor de dissolução do seu ativo com 77,02%, como seu valor se apresentou a baixo do aceitável. O Comprimido C apresentou o valor de dissolução do AAS 500mg satisfatório, com o valor de 154,17%. Os resultados da dissolução se apresentaram insatisfatórios em uma amostra, pois o valor esta abaixo do limite mínimo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, que é >80%.

Um teste de dissolução feito por Pinheiro, et al (2010), abordando às mesmas condições de amostra demonstrada a cima (Referência, Genérico, Similar), todos os comprimidos apresentaram porcentagem de dissolução maior que 80%, exceto a amostra genérica que apresentou uma unidade abaixo da especificação, sendo necessário realizar a segunda etapa do teste. Na segunda etapa a amostra genérica atendeu as especificações e foi aprovada.

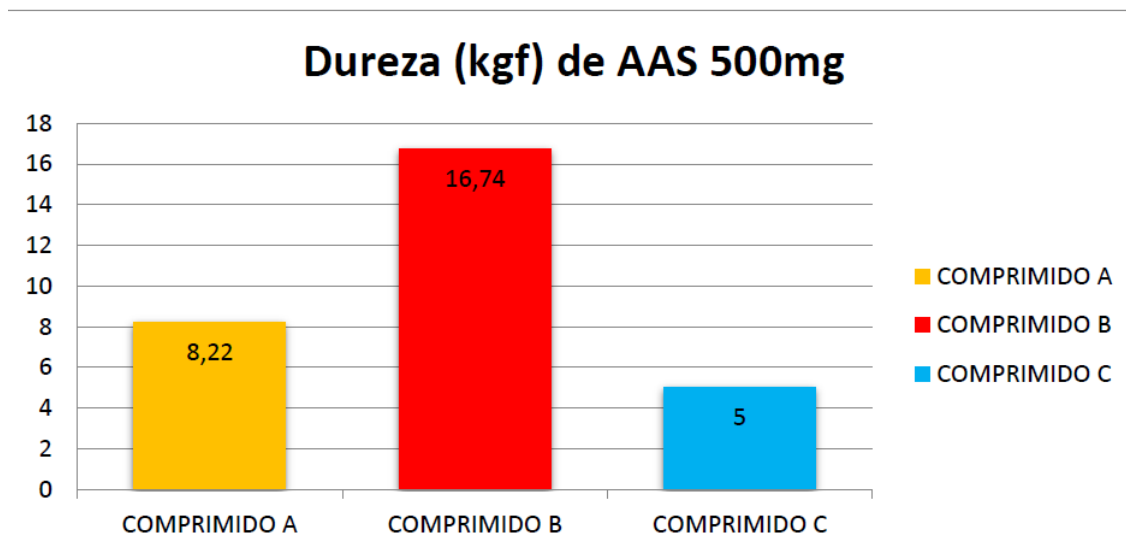
A liberação e dissolução in vitro podem sofrer modificações na sua velocidade por

vários percalços, podendo estes ser destacados em dois parâmetros principais:

- condições físico-químicas do fármaco: dimensão das partículas (a qual está direcionada com a área de superfície do comprimido), solubilidade, e o estado que provoca a formação de cristais (cristalinização) (Farinha et al., 1997);
- adjuvantes da forma farmacêutica: lubrificantes, aglutinantes, desagregantes, granuladores, diluentes e componentes do revestimento (Farinha et al., 1997);

Em relação à dureza, os comprimidos de liberação imediata, como o ácido acetilsalicílico estudado, devem ser satisfatoriamente resistente à quebra durante o possesso de emblistagem, transporte, acondicionamento e administração, no entanto se a dureza apresentar um valor bastante alto pode influenciar diretamente na desintegração ou dissolução do comprimido após administração, podendo reduzir a sua biodisponibilidade (ANSEL, 2000). O Gráfico 3 demonstra os resultados em kgf obtido nas análises dos comprimidos A, B e C.

Gráfico 3 - Resultado da dureza dos Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500 mg Comercializados em Floriano-PI.



Fonte: Pesquisa Direta, Floriano-PI, 2016.

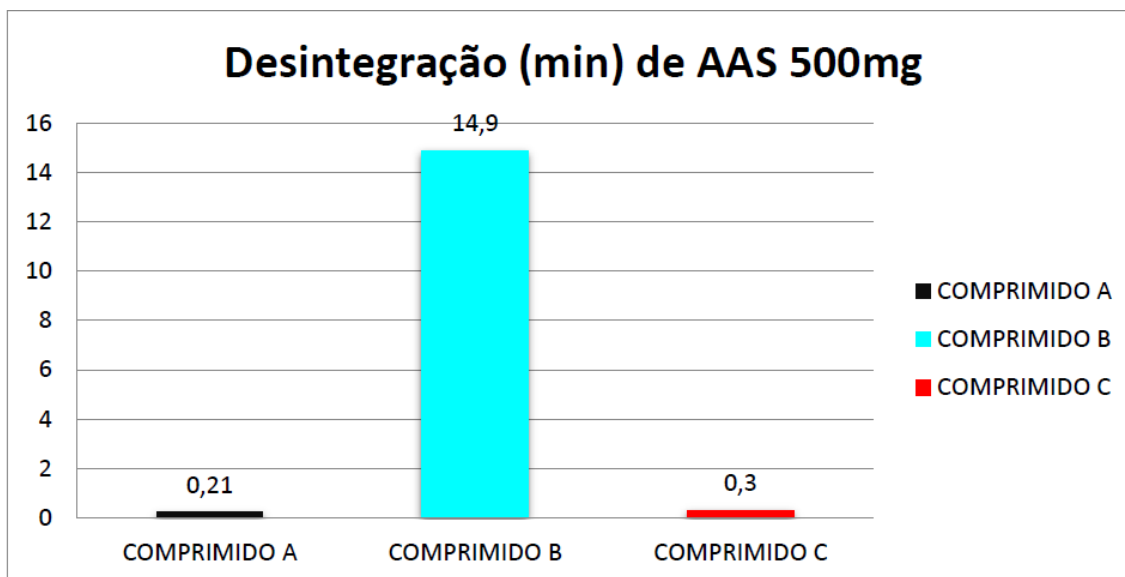
De acordo com os resultados o Comprimido A teve o valor de 8,22 kgf, o Comprimido B teve uma dureza superior a todos com o valor de 16,74 kgf, enquanto que ao Comprimido C teve o valor de 5 kgf inferior aos outros testes, isso foi provocado possivelmente devido a variações na força de compressão exercida e ao uso de diferentes excipientes. Então, em relação a resistência ao esmagamento, todas as formulações propostas obtiveram resultados superiores a 3 Kgf (30 N), resultado semelhante foi observado WANCZINSKI, et al (2008) para comprimidos de AAS 500mg, que apresentaram dureza superior a 3 Kgf e foram aprovados.

De acordo com Tomokane (2005) a produção de FF sólidas engloba diversas etapas, mas nenhuma é tão importante como a compressão em relação a qualidade

final do comprimido. O processo de compressão visa controlar as variáveis físicas de desintegração, friabilidade, dureza e peso que por sua vez podem ser analisados por parâmetros estabelecidos pela farmacopéia, servindo de meio para a avaliação da qualidade de comprimidos.

O objetivo da análise de desintegração é submeter seis comprimidos a condições e situações similares encontradas no organismo humano. Essa análise é realizada através do aparelho desintegrador, que consiste de sistema de cestas e tubos, recipiente apropriado para o líquido de imersão (água destilada) e de termostatos para manter o líquido a 37°C. O Gráfico 4 expressa em minutos o tempo que cada comprimido demorou pra se desintegrar.

Gráfico 4 - Resultado da Desintegração dos Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500 mg Comercializados em Floriano-PI.



Fonte: Pesquisa Direta, Floriano-PI, 2016.

A análise de desintegração foi expressa com os seguintes resultados, o comprimido A sofreu sua desintegração em 0,21 segundos, o que vale 0,35 minutos, o Comprimido B se desintegrou em 894 segundos, o que vale 14,9 min e o Comprimido C desintegrou-se em 30 segundos, sendo então 0,5 minutos. Apesar do comprimido B estar com o valor tempo de desintegração acima dos demais, todos os comprimidos se mantiveram dentro da especificação de menor que 30 minutos especificado pela Farmacopeia.

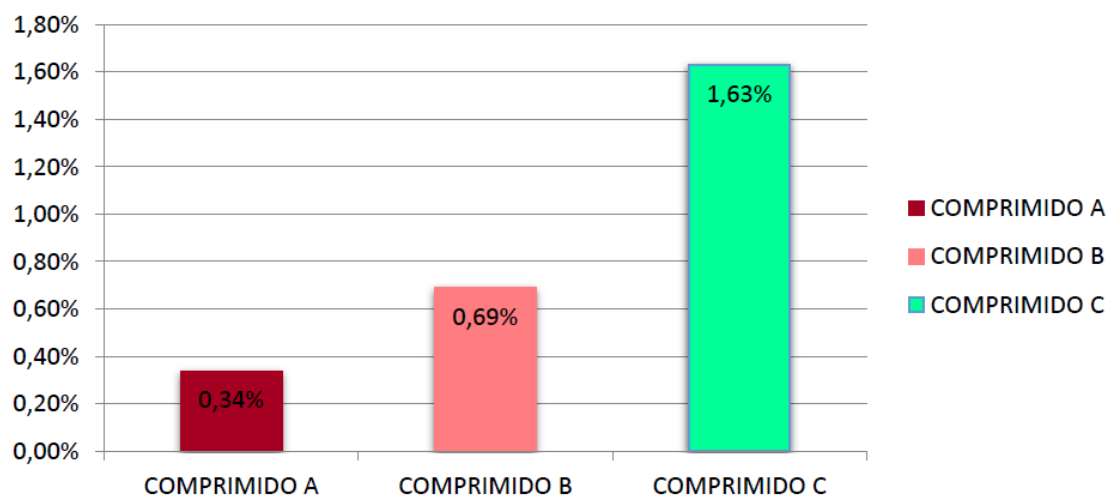
A influência da absorção ligada ao tempo de desintegração pode modificar a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Em casos de comprimidos de liberação rápida, para que o princípio ativo possa exercer sua ação farmacológica no

tempo adequado, é necessário que a desintegração ocorra corretamente para que os comprimidos se dividam em partículas menores, provocando um favorecimento da absorção e a biodisponibilidade adequada do fármaco no organismo (ROCHA et al, 2014).

O Gráfico 5 apresenta os resultados do teste de Friabilidade de AAS 500mg. Segundo Peixoto et al. (2010), os comprimidos estão sujeitos aos choques mecânicos, decorrentes da produção, armazenamento, embalagem, distribuição, transporte e manuseio pelo paciente. Por conta disso, torna-se indispensável que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma friabilidade reduzida e uma dureza adequada.

Gráfico 5 - Resultado da Friabilidade dos Comprimidos de Ácido Acetilsalicílico 500 mg Comercializados em Floriano-PI.

Friabilidade de AAS 500mg



Fonte: Pesquisa Direta, Floriano-PI, 2016.

Com isso, os resultados foram dispostos das seguintes formas, a friabilidade do Comprimido A obteve o valor de 0,34 %, Comprimido B 0,69 % e Comprimido C 63%. Ambos Comprimidos A e B estão dentro da especificação, mas o Comprimido C se apresentou com o valor de 0,13% acima da especificação. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010) a friabilidade deve ser inferior á 1,5%.

A alta friabilidade pode proporcionar a perda do princípio ativo, influenciando no comprometimento a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como decorrência a perda de aceitabilidade do paciente e o corte do tratamento, devido má aparência provocada por quebras e rachaduras (Peixoto et al, 2005).

De acordo com Andrade et al. (2006) em um trabalho sobre “Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil”, realizou-se uma avaliação das características físico-químicas de um lote de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg obtendo um resultado de 0,70%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, é possível afirmar que a concentração de ácido acetilsalicílico nos comprimidos de 500 mg comercializados na cidade de Floriano-PI, estão de fato dentro das especificações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Já o resultado da dissolução do comprimido B se mostrou insatisfatória, podendo provocar uma dificuldade do organismo dissolve-lo corretamente, com isso diminuindo sua eficácia na absorção. Já o comprimido C, se apresentou com uma friabilidade fora das especificações, podendo também provocar perda de seu ativo e rejeição dos pacientes por conta de sua estética.

Dessa forma, fica evidente a importância das análises-físico químicas do controle de qualidade tanto da indústria que produz o medicamento, quanto dos órgãos de fiscalização. O conjunto dessas ações com auxílio do farmacêutico que no momento da atenção farmacêutica observa que o paciente não se satisfaz no ponto de vista farmacológico com determinado medicamento, entrando então em contato com a farmacovigilância da indústria do fármaco, possibilitará produtos com mais segurança e eficácia.

Por tanto, todo medicamento deve estar dentro das especificações exigidas pela agência regulatória. A falta de parâmetros satisfatórios para qualquer medicamento

pode acarretar problemas no momento do tratamento farmacológico, podendo provocar por exemplo o maior tempo de tratamento ou situações que podem levar o paciente a um quadro clínico mais delicado.

REFERÊNCIA

ANDRADE, Elaine et al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. *acta farmacêutica bonaerense*, v. 25, n. 3, p. 344-50, 2006.

ANSEL, H.C., N.G. Popovich & L.V. Allen Jr (2000) “Farmacotécnica: formas farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos”. 6 ed., Ed. Premier, São Paulo. 567p. BRASIL. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ANVISA, 2010a. págs. 66 a 73 - Volume 1 – Teste de Dissolução.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.

ANVISA. Medicamento similar [internet]. Brasília; 2013. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ft>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

BARBOSA, W.G. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2a. ed. São Paulo: Pharmabooks., 2007. 27p

BARTON JR, Sibai BM. Low-dose aspirin to improve perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:251-61.

BURKE, Anne; FITZGERALD, Garret A.; SMYTH, Emer. Analgésicos antipiréticos; Farmacoterapia da gota. In: HARDMAN, Joel G., et. al. Goodman & Gilman—As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw - Hill, 2006. Cap. 26, p. 601 – 637.

BRASIL. ANVISA, 2002. Resolução - RE nº 483, de 19 de março de 2002: Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata.

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. Trindade: FUG, 2011.

CAETANO, Norival. BPR- Guia de remédios, Edição 2008-2009. São Paulo: editora Escala, 2008. 752 p.

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. Trindade: FUG, 2011.

FARINHA, A., PAIS, J. P., BICA, A. O ensaio de dissolução in vitro na avaliação da qualidade biofarmacêutica. *LEF - Boletim*, Lisboa, v. 4, n. 15, p. 17, 1997.

FONSECA, L.B. Desenvolvimento e avaliação de método de dissolução aplicado a suspensões orais de nimesulida. 2007, 159p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

FONSECA, J. J. S. Metodologia da pesquisa científica. Fortaleza: UEC, 2002. Apostila.

FURST, Daniel E.; ULRICH, Robert W. Fármacos antiinflamatórios não esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não opióides e fármacos usados. In: KATZUNG, Bertram G. Farmacologia Básica e Clínica. 10 ed. São Paulo: AMGH, 2010. Cap. 36, p. 515 - 524.

GIL, E.S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos, 2º Ed. Pharmabooks, 267p. 2007.

KATZUNG, B. G. Farmacologia básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

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 farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2009, v. 90, n. 4, p. 309315.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. São Paulo: Atlas, 1999. _____.

Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

LOPES, Ricardo Oliveira Monteiro; Murta, Maria Márcia. Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos. Instituto de Química da Universidade de Brasília. 2011, 19 p.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectiva na área farmacêutica. 2003, 117p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES, M.R.C. Dissolução, Palestra Equifarma, Rio de Janeiro, 2004 Comunicação Pessoal. Melo SRO. Produtos de degradação: regulamentação sanitária e proposta de monografia para qualificação. Brasília, 2012.

MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. A importância da síntese de fármacos. QNesc, São Paulo, caderno temático, n.3, 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>>. Acesso em: 24 de abril de 2016.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida, et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Revista Temas de Reumatologia Clínica. São Paulo, vol. 9, n. 2, maio/2008. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3744>. Acesso em: 23 de abril de 2016.

PEIXOTO, Máira Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma, v. 16, n. 13-14, p. 6973, 2005.

PINHEIRO, Aline Beatriz Zanzarini et al. AVALIAÇÃO DA PARTIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 500 MG, 2010.

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. Uso racional de antiinflamatórios não esteroides. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso Racional de Medicamentos Temas relacionados. Brasília: Editora MS, 2012. Cap. 5, p. 4150.

PINTO, Angelo C. Alguns aspectos da história da aspirina. Instituto de Química, 2011.

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

QMC / UFSC. Departamento de Química. Florianópolis: UFSC, 2009. Disponível em: <<<http://www.qmc.ufsc.br/organica/aula01>>> acesso em 24 de abril de 2015.

ROCHA, Ana Cláudia; BRAGA, Raquel Rennó; DA SILVA, Eduardo Rodrigues. ANÁLISE DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL DISPENSADOS PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL. Base de Trabalhos de Conclusão de Curso-IFRJ-Campus Realengo, v. 1, n. 1, 2014.

ROSA, T. C. C. Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos. 2005. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

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

SKOOG & WEST & HOLLER et al. Fundamentos de Química Analítica. 8 ed. Thomson 2007. 968 p.

SATYAJIT D. SARKER, S. D.; NAHAR, L. Em Chemistry for Pharmacy Students; John Wiley & Sons: Chichester, 2007, cap. 1.

TOMOKANE, N. K. M. Tecnologia para fabricação de formas farmacêuticas secas. Fármacos & Medicamentos, São Paulo, v.6, n.32, p.18-26, janeiro/fevereiro 2005.

VIÇOSA, A. L. Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: Enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

VOGEL, A.I. Química Analítica Qualitativa, 5ª Edição, Editora Mestre Jou, São Paulo-SP, 1981.

VOGEL, A. I. Análise Química Quantitativa, 6ª Edição, LTC-Editora, Rio de Janeiro-RJ, 2002. 462 p. WANCZINSKI, Bruna Juliana et al. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. Acta Scientiarum. Health Sciences, v. 24, p. 649-655, 2008.

Correspondência a: Bruno Oliveira Mendonça. E-mail: brunoomend@gmail.com Artigo recebido em 26/09/18. Aceito em 27/09/18