



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC**



**Melissa Canesso Silva**  
**Paola Rosani Guerrero**  
**Victória de Aguiar da Silva**

**CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE COMPRIMIDOS DE  
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SIMILAR, GENÉRICO E DE  
REFERÊNCIA UTILIZANDO TESTES ANALÍTICOS**

**Pindamonhangaba - SP**  
**2020**



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC**



**Melissa Canesso Silva**

**Paola Rosani Guerrero**

**Victória de Aguiar da Silva**

**CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE COMPRIMIDOS DE  
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SIMILAR, GENÉRICO E DE  
REFERÊNCIA UTILIZANDO TESTES ANALÍTICOS**

Artigo científico apresentado como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso Farmácia do UNIFUNVIC - Centro Universitário FUNVIC.

Orientador: Prof. Dr. Dailton de Freitas

**Pindamonhangaba - SP  
2020**

SILVA, Melissa Canesso; GUERRERO, Paola Rosani; SILVA, Victória de Aguiar.  
Controle de qualidade entre comprimidos de ácido acetilsalicílico similar,  
genérico e de referência utilizando testes analíticos/ Melissa Canesso Silva;  
Paola Rosani Guerrero; Victória de Aguiar da Silva/ Pindamonhangaba-SP:  
UNIFUNVIC Centro Universitário FUNVIC, 2020.  
27f. : il.

Monografia (Graduação em Farmácia) UNIFUNVIC-SP.

Orientador: Prof. Dr. Dailton de Freitas.

1. Ácido Acetilsalicílico. 2. Friabilidade. 3. Pureza. 4. Doseamento.

I Controle de qualidade entre comprimidos de ácido acetilsalicílico similar, genérico  
e de referência utilizando testes analíticos II Melissa Canesso Silva; Paola Rosani  
Guerrero; Victoria de Aguiar da Silva.



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC**



**Melissa Canesso Silva  
Paola Rosani Guerrero  
Victória De Aguiar Da Silva**

**CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO SIMILAR, GENÉRICO E DE REFERÊNCIA UTILIZANDO  
TESTES ANALÍTICOS**

Artigo científico apresentado como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso Farmácia do UNIFUNVIC - Centro Universitário FUNVIC.

Data: 11/12/2020

Resultado: Aprovado

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Dailton de Freitas

Centro Universitário FUNVIC

Assinatura \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Daniela Camargo Vernilli.

Centro Universitário FUNVIC

Assinatura \_\_\_\_\_

Profa. Ma. Heleneide Cristina Campos Brum

Centro Universitário FUNVIC

Assinatura \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial ao orientador Prof. Dr. Dailton de Freitas por aceitar conduzir o nosso trabalho, pela dedicação, correções e incentivos. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final.

A todos os professores do curso de Farmácia do UNIFUNVIC, pela excelência da qualidade técnica de cada um. Reconhecemos seus esforços que com muita paciência e sabedoria, nos deram recursos e ferramentas para evoluir no decorrer do curso.

Aos nossos pais, que sempre estiveram ao nosso lado, nos apoiando ao longo de toda a trajetória.

Ao técnico do Laboratório de Química do UNIFUNVIC, Gervásio Amador Rosa pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo de realização dos testes analíticos.

A todos que direta ou indiretamente nos auxiliaram no decorrer de mais essa etapa, nosso muito obrigado.

Melissa Canesso Silva

Paola Rosani Guerrero

Victória de Aguiar da Silva

Este trabalho foi escrito na forma de artigo científico a ser submetido à Revista Ciência e Saúde On-line da FUNVIC, cujas normas (Diretrizes para Autores) estão apresentadas em Anexo (Anexo B).

**CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO SIMILAR, GENÉRICO E DE REFERÊNCIA UTILIZANDO  
TESTES ANALÍTICOS**

**QUALITY CONTROL BETWEEN SIMILAR, GENERIC AND REFERENCE  
ACETYLSALICYLIC ACID PILLS USING ANALYTICAL TESTS**

Melissa Canesso Silva<sup>1</sup>; Paola Rosani Guerrero<sup>1</sup>; Victória de Aguiar da Silva<sup>1</sup>; Dailton de Freitas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandas em Farmácia pelo Centro Universitário FUNVIC

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário FUNVIC

\* [paola01009203.pinda@unifunvic.edu.br](mailto:paola01009203.pinda@unifunvic.edu.br)

**RESUMO**

O tema abordado foi o “Controle de qualidade entre comprimidos de ácido acetilsalicílico similar, genérico e de referência utilizando testes analíticos”, investigando como problema, qual a qualidade do fármaco ácido acetilsalicílico oferecido no mercado. O objetivo geral foi analisar a qualidade do fármaco acetilsalicílico disponível no mercado. O objetivo específico procura realizar alguns métodos gerais de controle de qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico considerando as apresentações comerciais disponíveis no mercado farmacêutico (medicamento de referência, similar e genérico), a fim de avaliar a qualidade dos produtos através de testes laboratoriais como determinação de massa, doseamento por titulação, pureza e friabilidade. Utilizou-se como metodologia, a revisão bibliográfica seguida de testes laboratoriais. Realizou-se o controle de qualidade de amostras de comprimidos de AAS similar, genérico e referência através de testes analíticos. Estas análises foram efetuadas com AAS 500 mg, sendo o genérico (CIMED®), o de referência (Bayer®) e o similar (MEDQUÍMICA®) adquiridos em drogarias do interior de São Paulo, norteados pelas especificações contidas na monografia do ácido acetilsalicílico presentes na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Os principais resultados encontrados foram conformidade nos testes de Doseamento, Pureza, Friabilidade e Massa Média. Contudo, as amostras foram reprovadas em Doseamento.

**Palavras-chave:** Ácido Acetilsalicílico. Friabilidade. Pureza. Doseamento.

**ABSTRACT**

The theme addressed was “Quality control between similar, generic and reference acetylsalicylic acid tablets using analytical tests”, investigating as a problem, “what is the quality of the drug acetylsalicylic acid offered on the market?”. The general objective was to analyze the quality of the acetylsalicylic drug available on the market. The specific objective seeks to carry out some general methods of quality control of acetylsalicylic acid tablets considering the commercial presentations available in the pharmaceutical market (reference, similar and generic medicine), in order to evaluate the quality of the products through laboratory tests such as determination of mass, titration dosage, purity and friability. The bibliographic review followed by laboratory tests was used as methodology. These analyzes were performed with AAS 500 mg, being the generic (CIMED®), the reference (Bayer®) and the similar (MEDQUÍMICA®) acquired in drugstores in the interior of São Paulo, guided by the specifications contained in the monograph of acetylsalicylic acid present in the Brazilian Pharmacopeia 5th edition. The main results found were compliance in the tests of Dosing, Purity, Friability and Average Mass. However, the samples failed in Dosing.

**Keywords:** Acetylsalicylic acid. Friability. Purity. Dosing.

## INTRODUÇÃO

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) apresenta-se como um medicamento muito utilizado, sendo empregado em tratamentos de diversas doenças, variando desde o tratamento sintomático de males menores, como dores de garganta, dor de cabeça, febre, até em tratamentos crônicos de pacientes com doenças cardiovasculares, devido ao seu efeito anticoagulante. Possui também uma duração de efeito por cerca de 24 horas no controle sobre a função plaquetária (antitrombótica), sendo este o período necessário para a reposição dos glóbulos vermelhos pela medula.<sup>1,2,3</sup> Desde os tempos mais remotos, por volta do século V a.C, utilizavam-se chás da planta *Salix Alba* (que possui o princípio ativo do ASS), para alívio das dores e febres em geral, da qual a partir de sua síntese, se obteve o ácido salicílico. A partir de então, estudos contribuíam para que se chegasse ao ácido acetilsalicílico, com menor incidência de efeitos colaterais ao sistema digestivo, contribuindo para que este se tornasse o medicamento escolhido como primeira alternativa para tratamento das dores, inflamações e febre em geral. Além disso, este fármaco possui baixo custo de produção e comercialização, sendo assim, acessível à população<sup>4</sup>.

Para comprovar a qualidade terapêutica dos medicamentos, alguns parâmetros devem ser analisados evitando o risco de efeitos tóxicos causados pelo consumo indevido dos mesmos. A qualidade do comprimido mostra-se resultado do cumprimento de protocolos que garantem características adequadas para que o medicamento seja eficaz. Para verificar se de fato os fármacos estão satisfazendo os padrões de qualidade necessários são realizados testes e medições que permitem aprovar ou reprovar esses medicamentos e excipientes antes mesmo que estes sejam disponibilizados para a fabricação<sup>5</sup>.

Observa-se que eficácia e segurança do medicamento de referência são certificados através de apresentação de anos de estudos clínicos, já os genéricos, podem ser comercializados após terminar a patente da empresa detentora dos medicamentos de referência, apresentando uma cópia idêntica do mesmo, entretanto, o nome do medicamento dever ser o mesmo do seu princípio ativo. Além disso, os similares apresentam algumas diferenças, como embalagem e rotulagem, e também possuem uma marca comercial específica<sup>6</sup>.

Assim, tem-se como problema para o referido artigo, a questão: Qual a qualidade do fármaco ácido acetilsalicílico oferecido no mercado?

Este trabalho teve como objetivo geral analisar a qualidade do fármaco acetilsalicílico disponível no mercado, procurando realizar alguns métodos gerais de controle de qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico considerando as apresentações comerciais disponíveis no mercado farmacêutico (medicamento de referência, similar e genérico), a fim de avaliar a qualidade dos produtos através de testes laboratoriais como determinação de peso, doseamento por titulação, pureza e friabilidade.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O AAS (Ácido Acetilsalicílico) está classificado como um analgésico antipirético pertencente à classe dos salicilatos. Este fármaco tem sido amplamente prescrito para cefaleias, nevralgias, mialgia e prevenção de infartos do miocárdio. De baixo custo e de fácil produção, tem sido produzido em grande escala<sup>7</sup>.

O fármaco AAS (Ácido Acetilsalicílico) é produzido comumente em comprimidos de 81 mg a 500 mg, contribui para a diminuição da angina de peito instável, prevenindo infarto agudo do miocárdio. Também atua na prevenção de reinfarto, sendo também utilizado após cirurgias, como a de ponte de safena<sup>8</sup>.

Pertencente ao grupo dos AINES (anti-inflamatório não esteroidais), descobriu-se também que o ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária, e por ter um efeito mais duradouro é essencial no tratamento de doença cardiovascular<sup>8</sup>.

Numerosos estudos demonstraram que os AINES inibem a biossíntese de prostaglandinas através da ação direta na enzima COX, e estabeleceram a hipótese de que esta única ação explica as suas ações terapêuticas e a maioria dos efeitos colaterais<sup>15</sup>.

Esse grupo de fármacos são inibidores da ciclo-oxigenase, possuem três efeitos terapêuticos relevantes como: efeito anti-inflamatório por reduzir o edema, devido a diminuição da prostaglandina E<sub>2</sub> e da prostaciclina, efeito analgésico por reduzir a sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatório como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. Acredita-se que a cefaleia é aliviada pela redução da vasodilatação. Já o efeito antipirético acontece quando os AINES impedem no sistema nervoso central, a ação da interleucina-1, a qual libera prostaglandinas, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico, ocasionando a febre<sup>8</sup>.

Pesquisas garantem que o AAS atua na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade vascular, como também angina recorrente, progressão para angina grave, infarto do miocárdio recorrente e acidente vascular cerebral, além de também ser utilizado em conjunto a outros anti-agregantes, aumentando a sua ação farmacológica e diminuição dos efeitos colaterais<sup>9</sup>.

No entanto, deve ser utilizado com cautela em pacientes que apresentam lesões estomacais, reações alérgicas, asma, comprometimento em função renal ou hepática. Não deve ser administrado em hemofílicos, gota, pacientes com dengue, algum tipo de hemorragia e Síndrome de Reye<sup>10</sup>.

São medicamentos de referência a Aspirina®, Aspirina Buffered®, Aspirina Prevent®, BufferinCardio®. Medicamentos Similares: Melhoral infantil®, Somalgin®. Medicamentos Genéricos: ácido acetilsalicílico. Apresentam formas em comprimidos de 81 mg, 100 mg, 165 mg, 300 mg e 500 mg<sup>2</sup>.

Esse medicamento possui registro na ANVISA, inserido na lista de Assistência Farmacêutica do SUS nas formas de apresentação em comprimidos de 100 mg e 500 mg, fazendo parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e tem preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED<sup>2</sup>.

O ácido Acetilsalicílico surgiu há mais de 3.500 anos. Essa substância origina-se ácido salicílico, estando presente em várias plantas empregadas como medicamentos. Em coleções denominadas Papiros de Ebers, do Antigo Egito, datadas desde 1500 a.C, já se indicava a infusão de folhas secas de murta para amenizar as dores reumáticas<sup>11,12</sup>. Hipócrates receitou os sucos da casca de salgueiro que foram utilizados para diminuir a febre e aliviar as dores de parto<sup>4</sup>.

Em 1827, Leroux isolou a salicina desta erva, que por hidrólise, produz glicose e álcool salicílico. Em 1838, Piria preparou o ácido salicílico, a partir da salicina. Em 1844, Cahours obteve o mesmo produto, isolando-o do óleo de gaultéria. Em 1860, o ácido salicílico foi sintetizado por Kolbe e Lautemann, a partir do fenol. Tais descobertas foram seguidas, logo, pela introdução de derivados do ácido salicílico: salicilato de sódio (Buss, 1875), salicilato de fenila (Nencki, 1886), ácido acetilsalicílico preparado pela primeira vez por Gerhard em 1853, mas testado farmacologicamente por Eichengrum, em 1899 [...]<sup>11</sup>.

Apesar de Henri Leroux ter obtido salicina na forma cristalina pela primeira vez, foi Raffaele Piria quem obteve o ácido salicílico em seu estado puro. Entretanto, ele necessitava ser tamponado porque nessa forma, causava sérias irritações estomacais e apresentava sabor desagradável. Em 1859, o químico alemão Kolbe conseguiu sintetizar em laboratório o ácido salicílico, processo conhecido como síntese de Kolbe<sup>11</sup>.

Esta descoberta possibilitou a sua produção em larga escala. Inúmeros personagens contribuíram notadamente, até chegar a Felix Hoffman, farmacologista, o qual procurou meios para diminuir o desconforto causado pelo ácido salicílico. Hoffman trabalhando no laboratório da Bayer em 1897, finalmente sintetizou a Aspirina®, menos tóxica e tinha ação analgésica mais eficaz. Assim sendo, a empresa Bayer registra o novo produto e lança o primeiro medicamento sintético da história<sup>12</sup>.

[...]Vane e colaboradores descobriram que a aspirina bloqueava a síntese de prostaglandinas, evitando a formação de plaquetas, que depois se transformavam em coágulos de sangue no corpo humano. Esses coágulos eram responsáveis pelo bloqueio do fluxo de sangue para o coração, resultando no ataque cardíaco. Assim, a aspirina evita a formação de coágulos e, portanto, pode impedir o infarto do miocárdio<sup>13</sup>.

As experiências desenvolvidas com essa nova droga, verificaram que ela produz menor irritabilidade estomacal e um sabor menos amargo, mantendo a sua eficácia. Assim sendo, o ácido salicílico veio a ser substituído pelo ácido acetilsalicílico. Até 1900 era comercializado em pó, após esse período começou a ser lançado em forma de comprimidos<sup>4,8, 14</sup>.

Em 1971, o mecanismo de ação do AAS vem a ser descoberto pelo farmacologista britânico John Vane. Ele verificou que esse medicamento inibia a liberação de prostaglandinas, dessa maneira,

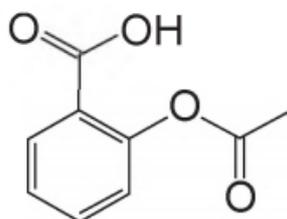
interferia no processo inflamatório e na dor. A enzima cicloxigenase (COX) é inibida pelo ácido acetilsalicílico, que impede a produção de prostaglandinas<sup>14</sup>.

O ácido acetilsalicílico compõe-se de cristais ou pó cristalino branco, inodoro, solúvel em álcool, éter e clorofórmico, levemente solúvel em água. Hidrolisa facilmente em presença de umidade, liberando ácido salicílico e acético, por isso deve mantê-lo seco<sup>11,15</sup>.

Apresenta-se como um composto orgânico de funções mistas, apresenta um grupo funcional ácido carboxílico e um éster presente em sua estrutura, com nomenclatura IUPAC: ácido 2-acetoxibenzóico, fórmula molecular:  $C_9H_8O_4$  e massa molar: 180,157 g/mol.<sup>11,15</sup>

Na Figura 1 é apresentada a estrutura química simplificada do AAS.

Figura 1- Fórmula estrutural do ácido acetilsalicílico.



Os comprimidos são classificados como forma farmacêuticas sólidas unitárias, obtidas através de técnicas de compressão. Devem possuir resistência mecânica suficiente para suportar choques mecânicos durante a produção, embalagem, transporte e dispensação. Passam por testes qualitativos para atestar suas propriedades físicas e químicas, e testes de biodisponibilidade dos mesmos<sup>16</sup>.

Para conseguir boa aceitação do paciente, os comprimidos também devem se apresentar com aparência adequada, evitando falhas, fissuras, má homogeneização de conteúdo, contaminações, entre outras conformidades que podem também interferir na qualidade e no controle de medicamento<sup>16</sup>.

Para produção utiliza-se materiais como Anidrido acético, usado como reagente em síntese orgânica, Ácido salicílico, Fenol, Soda caustica, Dióxido de carbono, ácido sulfúrico água, carbonato de cálcio, excipiente<sup>10,16</sup>.

O processo de obtenção do AAS é classificado como uma reação de esterificação, no qual o grupo alvo do ácido acetilsalicílico reage com o anidro acético, formando um metil acetiléster (ácido acetilsalicílico) e ácido acético como subproduto. O processo de fabricação dos comprimidos é complexo e depende da formulação, da via de administração e dos equipamentos que serão utilizados, pois devem ser evitados desvios que interferem na qualidade da produção e, conseqüentemente, do produto final<sup>18</sup>. Para obtenção de comprimidos, os pós são pesados, pulverizados e misturados, em misturador em “V”, pois este apresenta “braços” em que o pó ou grânulo divide-se em duas partes desiguais tendo uma rápida homogeneização da mistura. A partir desse ponto, é realizado o processo de granulação a seco ou a úmido para posterior compressão, quando necessário, de acordo com as

características do fármaco. Mostra-se importante ressaltar que a qualidade do granulado, ou seja, do material de compactação, tem sido essencial, devendo apresentar um tamanho reduzido, ser de rápida capacidade de produção, ter estabilidade física, química, ser eficaz, apresentar fluidez e compressibilidade, sendo essas características requeridas pela máquina de comprimir<sup>16</sup>.

Os métodos de produção na indústria farmacêutica operacionalizam-se por meio dos laboratórios microbiológico, físico-químico, materiais de embalagem, que demandam controle em processo e laboratório de análises exigindo locais adequados, pessoal qualificado e recursos materiais de procedência, ou seja, a eficácia do medicamento encontra-se vinculada à qualidade das fases produtivas<sup>17</sup>.

Assim, compreende-se que o controle de qualidade se integra às “Boas Práticas de Fabricação” (BPF), baseia-se em operações que tem como finalidade investigar se o produto está de acordo com as normas farmacopeicas. Assim, os fármacos com baixa qualidade não garantem a sua eficácia, podendo comprometer a saúde do paciente, tornando-se essencial realizar esse procedimento<sup>18</sup>.

[...] As Boas Práticas de Fabricação são o componente da Gestão da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente fabricados e controlados segundo os padrões de qualidade adequados à sua utilização pretendida, bem como os requisitos de registro, para pesquisa clínica ou especificação dos produtos. [...] dizem respeito tanto a produção como o controle de qualidade [...] diz respeito à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam de fato realmente realizados, e que os materiais não sejam liberados para uso ou que produtos sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória<sup>19</sup>.

Os testes de qualidade dos fármacos são realizados frequentemente nos laboratórios das indústrias, para garantir a qualidade do medicamento e segurança de quem irá empregar esse medicamento<sup>20</sup>.

O Sistema de Qualidade Farmacêutica tem se desenvolvido de modo correto e amplo, incluindo o Gerenciamento de Riscos de Qualidade, que propõe total documentação e acompanhamento de seu desempenho. Prima por se possuir instalações, equipamentos e recursos apropriados e suficientes<sup>21</sup>. A fabricação de um medicamento corrobora um conjunto de normas e procedimentos que devem ser seguidos rigorosamente, com objetivo de diminuir erros em cada fase de produção. Na qualidade, há exigência de elementos básicos como sistema de qualidade, garantia do produto e garantia da qualidade<sup>17</sup>.

Compreende-se ainda, em termos de qualidade, que os métodos analíticos são muito importantes na indústria farmacêutica, uma vez que avaliam a equivalência dos resultados tanto na identificação, como na quantidade do material a ser analisado com os padrões definidos. A validação de um método analítico é o processo que atesta que o mesmo é adequado ao fim a que se destina<sup>22</sup>.

Conforme a RDC, 2010, em seu art. 2º, os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira<sup>22</sup>.

Fármacos de referência são aqueles que para serem lançados, foram realizadas pesquisas para validar sua eficácia terapêutica, segurança e qualidade. Apresentam marca própria, nome comercial, ficam aproximadamente durante 20 anos com comercialização exclusiva pela empresa farmacêutica que o elaborou<sup>7</sup>. Já os genéricos somente poderão ser desenvolvidos, após o término da patente da indústria que fabricou o de referência. Para se produzir um genérico são realizadas cópias genuínas, com mesmo princípio ativo, mesma dose e mesma forma farmacêutica. A caixa do medicamento vem com a tarja amarela e G em azul escuro, escreve o nome do princípio ativo, em lugar de um nome comercial<sup>7</sup>. Os similares seguem os mesmos parâmetros com o medicamento de referência, entretanto apresentam algumas distinções, como embalagem e rotulagem, também possuem uma marca comercial específica<sup>4</sup>. A partir de 10 de outubro de 2014, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 58, os titulares de medicamentos similares, precisaram também apresentar a agência de Vigilância Sanitária, pesquisas que comprovam a eficiência em comparação ao fármaco de referência como: “equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e bioequivalência/biodisponibilidade relativa (BD/BE), se aplicável ao fármaco e forma farmacêutica”. O propósito destas medidas é a comprovação da eficácia entre o medicamento similar e o seu respectivo medicamento de referência. Dessa forma, podem ser intercambiáveis<sup>7</sup>.

## **METODO**

Este estudo testou a qualidade do AAS, em medicamentos de referência, genérico e similar.

A análise do AAS foi desenvolvida através de testes laboratoriais, como massa média, doseamento, pureza e friabilidade. Estas análises foram efetuadas com AAS 500 mg, sendo o genérico (CIMED), o de referência (Bayer) e o similar (MEDQUÍMICA) adquiridos em drogarias do interior de São Paulo. Esses ensaios norteiam-se pelas especificações contidas na monografia do ácido acetilsalicílico presentes na Farmacopeia Brasileira 5ª edição<sup>22</sup>.

Para garantir o menor erro experimental e assim maior confiabilidade dos resultados foi aplicado o Teste Q (Anexo A) em todas as medidas experimentais para o cálculo de pureza. Quando o erro pode ser atribuído a algum acidente ocorrido durante a análise o resultado deve ser rejeitado imediatamente, mas quando o resultado discrepante não pode ser atribuído a nenhuma causa definida de erro, a sua rejeição deve ser decidida por critérios estatísticos e com a realização do Teste Q. Assim, os resultados discrepantes foram descartados perante a realização deste teste.

Para realizar tal estudo foi utilizado procedimentos, materiais, equipamentos e reagentes conforme apresentado no Quadro 1. Todos os procedimentos laboratoriais foram realizados utilizando

os equipamentos de proteção pessoal (EPI's) previstos pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em manipulações magistrais.

Quadro 1- Materiais, equipamentos e reagentes

Testes	Materiais	Equipamentos	Reagentes
<b>Massa média</b>	20 comprimidos de AAS de 500 mg para cada representação comercial (referência, genérico e similar).	- Balança analítica (Shimadzu, modelo AX200). - 4 vidros relógio pequenos.	-
<b>Pureza</b>	- 4 tubos de ensaio - Álcool etílico (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O). - AAS genérico, referência e similar.	- 4 tubos de ensaio - 1 Gral e pistilo (pequenos).	- Cloreto Férrico (FeCl <sub>3</sub> ) 0,1 (eq/L).
<b>Doseamento por titulação</b>	- Etanol anidro. - 4 Comprimidos AAS de referência (aspirina®). - 4 Comprimidos AAS genéricos. - 4 Comprimidos de AAS similar.	-Balança Analítica (Shimadzu, modelo AX200) -1 Pipeta graduada de 20 mL. -1 Pinça metálica. - 1 Pêra/Pipetador de roldana. - 1 Bastão de vidro. - 2 Béqueres de 50 mL. - 5 Vidros de Relógio pequenos. - 1 Suporte universal com garra. - 1 Pipeta de Pasteur. - 1 Bureta de 25 mL. - 5 Erlenmeyers de 125 mL. - 1 Pisseta de plástico com água destilada.	- Solução alcoólica de Fenolftaleína (indicador). - Solução de Hidróxido de Sódio (NaOH) 0,10 mol/L padronizada.
<b>Friabilidade</b>	- 20 Comprimidos AAS de referência (aspirina®). - 20 Comprimidos AAS genéricos. - 20 comprimidos de AAS similar.	- Balança analítica (Shimadzu, modelo AX200) - Friabilômetro (Nova Ética)	-

#### a) Teste de Doseamento<sup>24</sup>

Os seguintes procedimentos foram realizados para o teste de pureza:

##### **Pesagem dos Comprimidos e Preparação da Amostra<sup>20</sup>:**

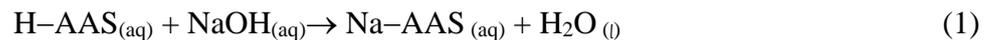
- Pesou-se utilizando balança analítica, em vidros de relógios previamente identificados, 1 comprimido de cada gênero de analgésico;
- Após a pesagem, transferiu-se os comprimidos para os erlenmeyers previamente identificados, pipetando e adicionando 20,0 mL de água destilada. Homogeneizou-se até que o comprimido se desmanchar;
- Em seguida, pipetou-se e adicionar 20,0 mL de etanol ao erlenmeyer. Homogeneizou-se até que a mistura ficar homogênea;
- Repetiu-se mais 3 (três) vezes este procedimento (triplicata).

### Doseamento por titulação (titulação do ácido acetilsalicílico)<sup>20</sup>:

- Rinsou-se 3 vezes a bureta com a solução de NaOH;
- Adicionou-se 4 gotas de solução de fenolftaleína na solução contida no erlenmeyer;
- Encheu a bureta com a solução de NaOH padronizada e acertou o zero da bureta;
- Colocou o erlenmeyer sob a bureta e titulou a solução;
- Repetiu este procedimento mais 3 (três) vezes para fazer o cálculo do teor médio de ácido acetilsalicílico contido no analgésico;
- Repetiu-se todo o procedimento para o analgésico Similar e Genérico;
- Realizou-se o Teste Q e verificou-se se algum resultado foi rejeitado. Em caso em que a respectiva massa foi também rejeitada, recalcula-se a massa média para os cálculos posteriores.

### Cálculo da massa de Ácido Acetilsalicílico (CH<sub>3</sub>COOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH)<sup>23</sup>:

- A amostra (analgésico em comprimido) foi titulada com solução padrão de hidróxido de sódio, ocorrendo a reação, representada pela equação 1 (equação equimolar):



- Com o volume médio de NaOH utilizado e sua molaridade, determinou-se o número de mols (médio) de NaOH que reagiu, utilizando a equação (2):

$$M = \frac{\bar{n}_{AAS}}{\bar{V}(L)} \rightarrow \bar{n}_{AAS} = M \cdot \bar{V}(L) \text{ (mols)} \dots\dots\dots(2)$$

- Calculou-se a massa molecular do AAS, com as massas atômicas C= 12,011, O= 15,999, H= 1,008 (g/mol);
- Em posse do número de mols de NaOH que reagiu e utilizando-se a equação (1), determinou-se o número de mols de ácido acetilsalicílico contido no analgésico. Posteriormente a massa média, de ácido acetilsalicílico contida no analgésico pode ser calculada utilizando-se a equação (3).

$$\bar{n}_{AAS} = \frac{\bar{m}_{AAS}}{MM} \rightarrow \bar{m}_{AAS} = \bar{n}_{AAS} \cdot MM_{AAS} \text{ (mg)} \quad (3)$$

- Comparou-se a massa média de ácido acetilsalicílico obtendo a massa teórica (500 mg) e calculou-se o erro médio relativo pela utilizando-se a equação (4):

$$\bar{E}_R = \frac{\bar{m}_{AAS} - m_{AAS \text{ teórica}}}{m_{AAS \text{ teórica}}} \cdot 100 (\%) \quad (4)$$

- Com a massa média de ácido acetilsalicílico também foi determinado o teor (%) médio de ácido acetilsalicílico no comprimido em relação à massa teórica, utilizando-se a equação (5):

$$\text{Teor} (\%) = \frac{\bar{m}_{AAS}}{m_{AAS \text{ Teórico}}} \cdot 100 \quad (5)$$

### **b) Teste de Pureza<sup>23</sup>**

A principal impureza presente no AAS é o ácido salicílico (AS), oriundo de sua síntese sem purificação adequada ou como um produto de degradação produzido pela hidrólise do ácido acetilsalicílico quando as condições de armazenamento não são adequadas como, por exemplo, em presença de umidade, oxigênio atmosférico e luz. Para avaliar a pureza do AAS, é mais comum determinar a presença de AS do que medir o AAS presente. Isto é recomendado na Farmacopeia Brasileira e por órgãos internacionais, em qual se estabelece uma tolerância de 0,15% de AS em comprimidos de AAS. O baixo limite tolerado deve-se à irritação que o AS pode causar nas paredes do estomago, muito maior que o AAS.

Pode-se fazer uma análise qualitativa bastante eficaz para verificar se o ácido salicílico foi totalmente consumido, ou seja, se não existem resíduos desse ácido junto ao produto (AAS). Isso pode ajudar a determinação do grau de pureza dos AAS comerciais (referência, similar e genérico). Para realizar esse teste o ácido acetilsalicílico é tratado com cloreto férrico ( $\text{FeCl}_3$ ), como a maioria dos fenóis o ácido salicílico forma um complexo com Fe (III) altamente colorido, indo de vermelho a violeta intenso<sup>23</sup>.

- Em um tubo de ensaio previamente identificado, pesou-se cerca de 50 mg de AAS de Referência, previamente triturado e dissolveu com 3,0 mL de etanol.
- Pingou 2 gotas de cloreto férrico ( $\text{FeCl}_3$ ), que possui uma coloração amarelada sobre esta solução e homogeneizou-se. A análise considera que se a cor da solução permanecer amarela, significa que a síntese teve um bom rendimento. Se a coloração ficar violeta indicará a presença de hidroxilas fenólicas, ou seja, o ácido salicílico ainda existe na mistura, o que significa baixa pureza.
- Repetir este procedimento com o AAS similar e o ASS genérico.

### **c) Teste de Friabilidade<sup>23</sup>**

Para desenvolvimento do Teste de Friabilidade seguiu-se o seguinte procedimento:

- Pesou-se utilizando balança analítica, em vidros de relógios previamente identificados, 20 comprimidos de cada gênero de analgésico;
- Introduziu-os no friabilômetro Nova Ética® previamente ajustado com a velocidade em 25 rpm (rotações por minuto) e o tempo de 4 minutos.
- Decorrido o teste, removeu-se qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesá-los novamente. Nesse teste é recomendado que para comprimidos com massa média igual ou inferior a 0,65 g, utiliza-se 20 comprimidos. Para comprimidos com massa média superior a 0,65 g, utiliza-se 10 comprimidos.
- Calculou-se a perda (%) de massa perante a equação (6):

$$Perda = \frac{\overline{m}_{inicial} - \overline{m}_{final}}{\overline{m}_{inicial}} \cdot 100 (\%) \quad (6)$$

- Calculou-se o Desvio padrão ( $\sigma$ ) perante a equação (7):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \overline{X})^2}{N-1}} \quad (7)$$

- Calculou-se o Desvio padrão relativo ( $\sigma_R$ ) perante a equação (8):

$$\sigma_R = \frac{\sigma}{\overline{X}} \cdot 100 (\%) \quad (8)$$

## RESULTADOS

Os seguintes resultados foram obtidos perante os testes realizados em comprimidos contendo AAS como princípio ativo nos três gêneros de medicamento investigados.

### a) Teste de Doseamento

Os resultados das pesagens dos comprimidos, por tipos, para a preparação das amostras são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Pesagem dos comprimidos

Pesagem	Massas (g) Referência	Massas (g) Genérico	Massas (g) Similar
1 <sup>a</sup>	m <sub>1</sub> = 0,6036	m <sub>1</sub> = 0,5991	m <sub>1</sub> = 0,6215
2 <sup>a</sup>	m <sub>2</sub> = 0,6028	m <sub>2</sub> = 0,5975	m <sub>2</sub> = 0,6250
3 <sup>a</sup>	m <sub>3</sub> = 0,6034	m <sub>3</sub> = 0,6036	m <sub>3</sub> = 0,6053
4 <sup>a</sup>	m <sub>4</sub> = 0,5966	m <sub>4</sub> = 0,6012	m <sub>4</sub> = 0,6073
<b>Média</b>	<b><math>\overline{m} = 0,6016</math></b>	<b><math>\overline{m} = 0,6004</math></b>	<b><math>\overline{m} = 0,6148</math></b>

Pode-se observar, conforme mostra a Tabela 1, que a massa média dos medicamentos de referência e genérico, apresentaram resultados similares (0,6016 g), enquanto que o medicamento similar se mostrou mais pesado (0,6148 g), entretanto com diferenças consideradas desprezíveis.

Os volumes obtidos nas titulações do ácido acetilsalicílico contidos nos analgésicos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2- Volume de NaOH (0,10 mol/L) gasto na titulação do analgésico

Titulação	Volume (mL) de NaOH Referência	Volume (mL) de NaOH Genérico	Volume (mL) de NaOH Similar
1 <sup>a</sup>	V <sub>1</sub> = 27,6	V <sub>1</sub> = 20,4	V <sub>1</sub> = 22,1
2 <sup>a</sup>	V <sub>2</sub> = 26,5	V <sub>2</sub> = 24,8	V <sub>2</sub> = 26,2
3 <sup>a</sup>	V <sub>3</sub> = 28,4	V <sub>3</sub> = 21,0	V <sub>3</sub> = 23,3
4 <sup>a</sup>	V <sub>4</sub> = 25,3	V <sub>4</sub> = 22,5	V <sub>4</sub> = 24,2
<b>Média</b>	<b><math>\overline{V} = 27,0</math></b>	<b><math>\overline{V} = 22,2</math></b>	<b><math>\overline{V} = 23,4</math></b>

Foi realizado o Teste Q nos volumes obtidos das titulações do ácido acetilsalicílico e nenhum resultado foi rejeitado com um grau de confiança de 90%. Assim optou-se por avançar os estudos, considerando corretas as massas médias previamente calculadas na Tabela 1.

Utilizando a massas atômicas foi calculado a massa molecular:  $MM_{AAS} = 180,159 \text{ g/mol}$

Na Tabela 3 são apresentados os resultados dos cálculos efetuados perante as equações (2), (3), (4) e (5):

Tabela 3- Resultados dos cálculos perante as equações (2), (3), (4) e (5)

Comprimidos	$\bar{n}_{AAS} \text{ (mols)}$	$\bar{m}_{AAS} \text{ (mg)}$	$\bar{E}_R \text{ (%)}$	Teor (%)
Referência	0,0027	490	-2	98
Genérico	0,0022	400	-20	80
Similar	0,0023	410	-18	82

### b) Teste de Pureza

No Teste de Pureza todos apresentaram os resultados qualificados como bom, pois, no nesse teste observa-se o critério de cor da solução, que deve permanecer amarela, significando que teve um bom rendimento. Se a coloração ficar violeta indicará a presença de hidroxilas fenólicas, ou seja, no ácido salicílico ainda existe na mistura, sugerindo rendimento baixo e com baixa pureza, conforme ilustrado na Figura 2.

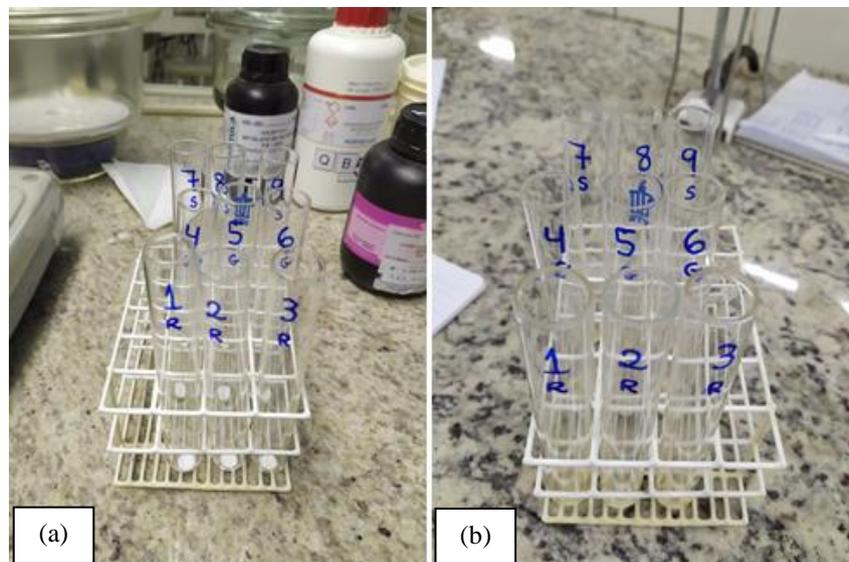


Figura 2- Teste de Pureza: (a) antes e (b) depois

Os testes realizados com essa amostra apresentaram resultados negativos, a coloração permaneceu amarela, indicando uma concentração normal de pureza, dentro dos padrões desejados.

### c) Teste de Friabilidade

Os resultados obtidos do teste de friabilidade e utilizando a equação (6) estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4- Resultados do teste de friabilidade

Comprimidos	Massa de Referência (g)	Massa após teste de friabilidade (g)	PERDA (%)
	INICIAL	FINAL	
Referência	11,9813	11,9703	0,0918
Genérico	11,9042	11,8820	0,1865
Similar	12,3391	12,2940	0,3655

Seguindo procedimento previsto, pesaram-se, exatamente, 20 unidades de cada gênero de comprimido as quais foram submetidas à ação de um friabilômetro Nova Ética®. Após o teste, os comprimidos foram novamente pesados. A diferença entre o massa inicial e final representou a friabilidade, em função da percentagem de pó perdido. A percentagem máxima de perda na friabilidade para os medicamentos testados foi 0,37% do medicamento similar, sendo todos aprovados, pois, o limite farmacopeico é no máximo 1,5% de perda.

Os resultados deste teste de massa média são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5- Resultados de Teste de Massa Média

Testes	Referência (g)	Genérico (g)	Similar (g)
1	0,6038	0,6011	0,6239
2	0,5997	0,5954	0,6263
3	0,5989	0,6028	0,6228
4	0,6005	0,5972	0,6146
5	0,6020	0,5963	0,6247
6	0,6018	0,5968	0,6302
7	0,5982	0,5982	0,6136
8	0,6040	0,5993	0,6057
9	0,5978	0,5936	0,6041
10	0,5993	0,5982	0,6254
11	0,5967	0,6025	0,6080
12	0,5999	0,5900	0,6220
13	0,6046	0,5907	0,6256
14	0,6018	0,5943	0,6224
15	0,6005	0,6002	0,6242
16	0,6082	0,5967	0,6313
17	0,6047	0,6008	0,6071
18	0,5992	0,5997	0,6250
19	0,6032	0,5989	0,6094
20	0,6038	0,5930	0,6197
<b>Média</b>	<b>0,6014</b>	<b>0,5973</b>	<b>0,6043</b>
<b><math>\sigma</math> (g)</b>	<b>0,0029</b>	<b>0,0036</b>	<b>0,0085</b>
<b><math>\sigma_R</math>(%)</b>	<b>0,48</b>	<b>0,61</b>	<b>1,37</b>

No teste de Massa Média, a média foi obtida a partir da soma das massas de todos os comprimidos, seguida da divisão pela quantidade de comprimidos pesados. As unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de massa. Nos resultados obtidos e descritos na Tabela, foi possível observar que as amostras analisadas se encontram dentro dos limites de variação de massa permitidas no medicamento genérico (0,5973 g), similar (0,6043 g) e referência (0,6014 g). Em

relação a massa médio, nenhuma das amostras está acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Para o produto em questão, comprimidos não revestidos de ácido acetilsalicílico 500 mg, o desvio padrão relativo preconizado pela Farmacopeia Brasileira (5ª edição)<sup>22</sup> é de  $\pm 5,0\%$ .

## DISCUSSÃO

No teste de doseamento, a amostra de referência foi aprovada e as amostras do genérico e similar foram reprovadas, pois apresentaram valor de referência abaixo do esperado.<sup>7,9,18,22</sup> O Teor de ácido acetilsalicílico preconizado pela Farmacopeia Brasileira<sup>22</sup> é no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_9H_8O_4$ , o que corresponde ao erro relativo máximo de  $\pm 5,0\%$ . Dessa forma, somente o comprimido de Referência foi aprovado, pois apresentou valores dentro da especificação.

Foi encontrado resultado semelhante por Mariano et al. (2015) que analisaram comprimidos em seu estudo e obtiveram, em sua amostra, valores menores que o preconizado pela farmacopeia no teste de doseamento<sup>18</sup>. Porém, Silveira e Gindri (2016) e Oliveira (2015), realizaram o teste de doseamento em comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, e obtiveram valores dentro do padrão especificado<sup>7,9,18</sup>.

A reprovação dessas amostras no teste de qualidade de doseamento, pode diminuir a credibilidade do produto e com isso, haver rejeição do medicamento pelo paciente, prejudicando o esquema terapêutico adotado. Em condições inapropriadas de armazenamento, pode ocorrer a degradação do princípio ativo, originado ácido salicílico e ácido acético, liberando um odor de vinagre<sup>7,15</sup>.

No Teste de Pureza, as amostras atenderam ao esperado e recomendado, estando dentro da tolerância de 0,15% de AS em comprimidos de AAS<sup>7,5,23</sup>. O ácido salicílico, como a maioria dos fenóis, forma um complexo altamente colorido com Fe (III) quando estão fora dos padrões estabelecidos para a qualidade<sup>16</sup>.

Todos os comprimidos testados foram aprovados no Teste de Friabilidade, pois, estão em conformidade com o padrão, por isso são considerados aceitáveis com perda inferior a 1,5% do sua massa<sup>9,23</sup>.

Com relação ao teste de Massa Média, as amostras apresentaram o limite de variação aceitável para comprimidos de 500 mg não revestidos, que é de aproximadamente 5% e que nenhum ultrapasse o limite de 10%. Portanto, as amostras foram aprovadas no teste<sup>7,23</sup>. As amostras de medicamentos apresentaram desvio padrão relativo menor que  $\pm 5,0\%$ : similar (1,37 %), referência (0,48 %) e genérico (0,61 %), mostrando estarem dentro das especificações. Analisando os resultados da massa

média, percebe-se que não ocorreu diferença significativa entre os laboratórios. Portanto, estão dentro dos limites de especificações

## CONCLUSÕES

Os dados obtidos no laboratório acadêmico do UNIFUNVIC permitiram concluir que:

- Todas as amostras avaliadas apresentaram-se em conformidade quanto as especificações de massa média, friabilidade e pureza, com resultados semelhantes, mostrando que as poucas diferenças não influenciam na qualidade dos comprimidos, já que os parâmetros foram cumpridos.
- No teste de doseamento, as amostras do medicamento Referência foram aprovadas. As amostras do medicamento genérico e similar foram reprovadas, pois, apresentaram valores fora dos limites especificados pela Farmacopeia para o teste de doseamento, representando um risco a credibilidade do produto e com isso, havendo rejeição do medicamento pelo paciente, prejudicando o esquema terapêutico adotado.

## REFERÊNCIAS

1. Ácido Acetilsalicílico. **Material Técnico**. Disponível em: <[https://br.fagron.com/sites/default/files/acido\\_acetil\\_salicilico\\_mt\\_out-18.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/acido_acetil_salicilico_mt_out-18.pdf)>2891796. Acesso em 20 de outubro de 2019.
2. Brasil, Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos\\_rename.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf) Acesso em 20 de outubro de 2019.
3. Hoefler, R. **Ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário: qual a conduta ideal**. Pharmacia Brasileira - Boletim Farmacoterapêutica, v.IX, n.4, p.43-46,2004. Disponível em<<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/79/14-boletimfarmacoterapeutica.pdf>> acesso em 20 de outubro de 2019.
4. Bayer Group. **Aspirina - Ácido Acetilsalicílico**. Disponível em <<https://www.aspirina.com.br/pt/sobre-aspirina/historia/>>. Acesso em 03 de abril de 2020.
5. Coridiola, JFF. Pelegri, D.D. **Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS)** SaBios: Rev. Saúde e Biol., v.14, n.1, p.102-111, 2017. Disponível em<[http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoatual/Sumario/downloads/2017/1.%20Ci%C3%A2ncias%20Biol%C3%B3gicas%20e%20Ci%C3%A2ncias%20da%20Sa%C3%BAde/11%20DETERMINA%C3%87%C3%83O%20DO%20PESO%20M%C3%89DIO%20E%20DOSEAMENTO%20DE%20MEDICAMENTOS%20DE%20REFER%C3%84NCIA,%20GEN%C3%89RICOS%20E%20SIMILARES%20CONTENDO%20%C3%81CIDO%20ACETILSALIC%C3%8DLICO%20\(AAS\).pdf](http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoatual/Sumario/downloads/2017/1.%20Ci%C3%A2ncias%20Biol%C3%B3gicas%20e%20Ci%C3%A2ncias%20da%20Sa%C3%BAde/11%20DETERMINA%C3%87%C3%83O%20DO%20PESO%20M%C3%89DIO%20E%20DOSEAMENTO%20DE%20MEDICAMENTOS%20DE%20REFER%C3%84NCIA,%20GEN%C3%89RICOS%20E%20SIMILARES%20CONTENDO%20%C3%81CIDO%20ACETILSALIC%C3%8DLICO%20(AAS).pdf)>Acesso em 01 de abril de 2020.

6. Anvisa. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 17, de 02 de março de 2007. **Regulamento Técnico para Registro de Medicamentos Similares**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0017\\_02\\_03\\_2007.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20registro%20de,o%20inciso%20IV%20do%20art](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0017_02_03_2007.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20registro%20de,o%20inciso%20IV%20do%20art)>. Acesso em 20 de outubro de 2019.
7. Silveira, MS, Gindri, AL. **Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico**. Multiciência online [internet]. 2016. Disponível em: <<http://urisantiago.br/multicienciaonline/adm/upload/v2/n3/14d6d6bdb4b9e8900d266ee4b408cbfa.pdf>>. Acesso em 20 de outubro de 2019.
8. Rang, H. P.; Ritter, JM.; Flower, RJ.; Henderson, G. **RANG & DALE: farmacologia**. 8.ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
9. Oliveira, NRG. **Avaliação da qualidade de comprimido de ácido acetilsalicílico 100 mg**. 2015. 46 f. [Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande. Centro de Educação e Saúde, 2015. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/9104/1/NATH%c3%81LIA%20RA%c3%8dSSA%20GOMES%20DE%20OLIVEIRA%20%20TCC%20FARM%c3%81CIA%202015.pdf>>. Acesso em 20 abril de 2020.
10. Furtado, IL. **Produção de Corin - comprimidos de ácido acetilsalicílico**. 2015. 32 f. [Trabalho de Conclusão de Curso em Ensino de Físico-Químico]. Cabo Verde: Instituto Superior De Educação Departamento De Ciência e Tecnologia, 2005. Disponível em <<http://193.136.21.50/bitstream/10961/2184/1/Ivanildo.pdf>>. Acesso em 21 de abril de 2020.
11. Korolkovas, A. **Química farmacêutica**. [Reimp.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
12. Lopes, ROM. **Aspectos culturais, históricos e científicos da aspirina**. 2011. p.47. [Trabalho de Conclusão em Química]. Brasília: Universidade de Brasília. 2011. Disponível em: <[https://bdm.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011\\_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf](https://bdm.unb.br/bitstream/10483/4095/2/2011_RicardoOliveiraMonteiroLopes.pdf)>. Acesso em 04 de abril de 2020.
13. Massabni, AC. **Aspirina. Química viva (Conselho regional de Química): Instituto de Química/UNESP**. 2006. Disponível em <[https://www.crq4.org.br/quimica viva aspirina](https://www.crq4.org.br/quimica%20viva%20aspirina)>. Acesso em 06 de abril de 2020.
14. Menegatti, R.; Fraga, CAM.; Barreiro, E. J. **A importância da síntese de fármacos**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, pp. 16-21, mai. 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>>. Acesso em 03 de abril de 2020.
15. Fogaça, JRV. **Ácido Acetilsalicílico (AAS)**. *Brasil Escola*. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/quimica/Acido-acetilsalicilico-aas.htm>>. Acesso em 03 de abril de 2020.
16. Barbosa, CC. **Análise da participação de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS)**. [Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia]. 2013. 49 p. Ariquemes: FAEMA, 2013.
17. Rocha, TG.; Galende, SB. **A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica**. Revista Uningá Review, v. 20, n. 2, p.97-103, 2014. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1593>>. Acesso em 02 maio de 2020.

18. Mariano, MDC et al. **Controle de qualidade físico-químico de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luís em Montes Belos (GO)**. Revista Faculdade Montes Belos (FMB), v. 8, n° 1, p.1-10,2015. Disponível em <<http://www.revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/download/16/13>>. Acesso em 21 de abril de 2020.
19. Brasil, Ministério da Saúde. **ANVISA: Resolução – RDC nº 17, de 02 de março de 2007**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0017\\_02\\_03\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0017_02_03_2007.html)>. Acesso em 21 de abril de 2020.
20. Freitas, D. **Preparação e caracterização do Ácido Acetilsalicílico – AAS**. Roteiro de aula prática de Química Orgânica. UNIFUNVIC, 2019.
21. Gil, ES. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
22. Brasil. **Farmacopeia Brasileira**, 5. ed., v.1 e v.2. Brasília: Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). 2010.
23. Freitas, D. Vernilli, DC. **Determinação do teor de Ácido Acetilsalicílico em Analgésicos**. Roteiro de aula prática de Química Analítica. UNIFUNVIC, 2019

## ANEXO A

Rejeição de Resultados (Teste Q)<sup>23</sup>

- o valor absoluto da diferença entre o resultado questionável  $x_q$  e seu vizinho mais próximo  $x_p$  é dividido pela faixa  $f$  do conjunto inteiro para dar a grandeza  $Q$

$$Q = \frac{|x_q - x_p|}{f}$$

TABELA 7-5

Número de Observações	$Q_{crit}$ (Rejeitar se $Q > Q_{crit}$ )		
	90% de Confiança	95% de Confiança	99% de Confiança
3	0,941	0,970	0,994
4	0,765	0,829	0,926
5	0,642	0,710	0,821
6	0,560	0,625	0,740
7	0,507	0,568	0,680
8	0,468	0,526	0,634
9	0,437	0,493	0,598
10	0,412	0,466	0,568

\*Reimpresso com permissão de D. B. Rorabacher, *Anal. Chem.*, 1991, v. 63, p. 139. Copyright 1991 American Chemical Society.

## ANEXO B

### Revista Ciência e Saúde On-line da FUNVIC

#### Diretrizes para Autores

Os trabalhos devem ser redigidos em português, o uso da forma culta correta é de responsabilidade dos autores. Os nomes dos autores, bem como a filiação institucional de cada um, devem ser inseridos nos campos adequados a serem preenchidos durante a submissão. A Revista Ciência e Saúde on-line sugere que o número máximo de autores por artigo seja 6 (seis). Artigos com número superior a 6 (seis) serão considerados exceções e avaliados pelo Conselho Editorial que poderá solicitar a adequação. **Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética.** O não atendimento de tal proposta pode implicar em recusa de sua publicação. Da mesma forma, o plágio implicará na recusa do trabalho. Os autores dos artigos aceitos poderão solicitar a tradução do artigo para língua inglesa nos tradutores indicados pela revista e reenviar. Os custos com a tradução serão de responsabilidade dos autores. O periódico disponibilizará aos leitores o conteúdo digital em ambos os idiomas, português e inglês.

#### APRESENTAÇÃO DO MATERIAL

Sugere-se um número máximo de 20 páginas, incluindo referências, figuras, tabelas e quadros. Os textos devem ser digitados em **Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5, justificado, exceto Resumo e Abstract que devem ser em tamanho 11 e ter espaçamento simples.** Devem ser colocadas margens de 2 cm em cada lado.

As Figuras: gráficos, imagens, desenhos e esquemas deverão estar inseridas no texto, apresentar boa qualidade, estar em formato JPEG, com resolução de 300dpi com 15cm x 10cm. O número de figuras deve ser apenas o necessário à compreensão do trabalho. Não serão aceitas imagens digitais artificialmente 'aumentadas' em programas computacionais de edição de imagens. As figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem e suas legendas devem estar logo abaixo.

Tabelas e Quadros: deverão ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçados pelo título. As tabelas e os quadros devem estar inseridos no texto. Não serão admitidas as tabelas e quadros inseridos como Figuras.

Títulos de tabelas e quadro e legendas de figuras deverão ser escritos em tamanho 11 e com espaço simples entre linhas.

Citação no texto: deve-se seguir o sistema numérico de citações, em que as referências são numeradas na ordem em que aparecem no texto e citadas através dos seus números sobrescritos (depois de ponto e de vírgula; antes de ponto e vírgula e dois pontos). Citações de mais de uma referência devem obedecer ordem numérica crescente. Quando no final da frase, os números das referências devem aparecer depois da pontuação. Citações com numerações consecutivas devem ser separadas por hífen (Ex: <sup>3-6</sup>); em caso contrário, deve-se utilizar vírgula (Ex: <sup>3,4,9,14</sup>). Toda referência deverá ser citada no texto. Exemplos: Conforme definem Villardiet al.<sup>1</sup>, a perda óssea alveolar... O uso de implante de carga imediata tem sido discutido por vários autores.<sup>1,3,5-8</sup> **Não serão aceitas teses, dissertações e monografias como fonte bibliográfica.**

Grafia de termos científicos, comerciais, unidades de medida e palavras estrangeiras: os termos científicos devem ser grafados por extenso, em vez de seus correspondentes simbólicos abreviados. Incluem-se nessa categoria os nomes de compostos e elementos químicos e binômios da nomenclatura microbiológica, zoológica e botânica. Os nomes genéricos de produtos devem ser preferidos às suas

respectivas marcas comerciais, sempre seguidos, entre parênteses, do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula. Para unidades de medida, deve-se utilizar o Sistema Internacional de Unidades. Palavras em outras línguas devem ser evitadas nos textos em português, utilizar preferentemente a sua tradução. Na impossibilidade, os termos estrangeiros devem ser grafados em itálico. Toda abreviatura ou sigla deve ser escrita por extenso na primeira vez em que aparecer no texto.

### **ESTRUTURA DO ARTIGO**

Independentemente do tipo de artigo, todos deverão ter uma Página de título (**que deve ser enviada em arquivo separado do texto do artigo**), contendo:

Título em português: caixa alta, centrado, negrito, conciso, com um máximo de 25 palavras;

Título em inglês (obrigatório): caixa alta, centrado. Versão do título em português;

Nomes dos autores, sem abreviação, bem como a titulação e a filiação institucional de cada um. O autor de correspondência deve ser identificado com um asterisco após o sobrenome e deve ser fornecido o e-mail para contato, logo abaixo das afiliações.

**PESQUISAS ORIGINAIS** devem ter no máximo 20 páginas com até 40 citações; organizar da seguinte forma:

**Resumo: não estruturado**, parágrafo único sem deslocamento, fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, contendo entre 150 e 250 palavras. Deve conter a apresentação concisa de cada parte do trabalho, abordando objetivo(s), método, resultados e conclusões. **Deve ser escrito sequencialmente, sem subdivisões**. Não deve conter símbolos e contrações que não sejam de uso corrente nem fórmulas, equações, diagramas;

**Palavras-chave:** de 3 a 5 palavras-chave, iniciadas por letra maiúscula, separadas e finalizadas por ponto. Deverá ser consultada a lista de Descritores em Ciências da Saúde-DECS, que pode ser encontrada no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>

**Abstract** (obrigatório): fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, deve ser a tradução literal do resumo;

**Keywords: palavras-chave em inglês;**

**Introdução:** deve apresentar o assunto a ser tratado, fornecer ao leitor os antecedentes que justificam o trabalho, incluir informações sobre a natureza e importância do problema, sua relação com outros estudos sobre o mesmo assunto, suas limitações. Essa seção deve representar a essência do pensamento do pesquisador em relação ao assunto estudado e apresentar o que existe de mais significativo na literatura científica. Os objetivos da pesquisa devem figurar como o último parágrafo desse item.

**Método:** destina-se a expor os meios dos quais o autor se valeu para a execução do trabalho. Pode ser redigido em corpo único ou dividido em subseções. Especificar tipo e origem de produtos e equipamentos utilizados. Citar as fontes que serviram como referência para o método escolhido.

**Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética.**

**Resultados:** Nesta seção o autor irá expor o obtido em suas observações. Os resultados poderão estar expressos em quadros, tabelas, figuras (gráficos e imagens). Os dados expressos não devem ser repetidos em mais de um tipo de ilustração.

**Discussão:** O autor, ao tempo que justifica os meios que usou para a obtenção dos resultados, deve contrastar esses com os constantes da literatura pertinente; estabelecer relações entre causas e efeitos; apontar as generalizações e os princípios básicos, que tenham comprovações nas observações experimentais; esclarecer as exceções, modificações e contradições das hipóteses, teorias e princípios

diretamente relacionados com o trabalho realizado; indicar as aplicações teóricas ou práticas dos resultados obtidos, bem como, suas limitações; elaborar, quando possível, uma teoria para explicar certas observações ou resultados obtidos; sugerir, quando for o caso, novas pesquisas, tendo em vista a experiência adquirida no desenvolvimento do trabalho e visando a sua complementação.

**Conclusões:** Devem ter por base os resultados e expressar com lógica e simplicidade o que foi demonstrado com a pesquisa, não se permitindo deduções. Devem responder à proposição.

**Agradecimentos** (opcionais): O autor deve agradecer às fontes de fomentos e àqueles que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho. Agradecimento a suporte técnico deve ser feito em parágrafo separado.

**Referências** (e não bibliografia): Espaço simples entre linhas e duplo entre uma referência e a próxima. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. A lista completa de referências, no final do artigo, deve estar de acordo com o estilo Vancouver (norma completa <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>; norma resumida [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Quando a obra tiver até seis autores, todos devem ser citados. Mais de seis autores, indicar os seis primeiros, seguido de et al. O endereço eletrônico de acesso ao artigo deverá constar da referência somente quando se tratar de publicação não impressa. O número do *Digital Object Identifier* (DOI) deve ser informado sempre para os artigos que o possuem. Alguns exemplos:

Artigo publicado em periódico:

Carvalho C, Fernandes WHC, MoutinhoTBF, Souza DM, Marcucci MC, D’Alpino PHP. Evidence-Based Studies and Perspectives of the Use of Brazilian Green and Red Propolis in Dentistry. *Eur J Dent.* 2019;13:453-63. DOI: 10.1055/s-0039-1700598

Artigo publicado em periódico em formato eletrônico:

Gueiros VA, Borges APB, Silva JCP, Duarte TS, Franco KL. Utilização do adesivo Metil-2-Cianoacrilato e fio de náilon na reparação de feridas cutâneas de cães e gatos [Utilization of the methyl-2-cyanoacrylate adhesive and the nylon suture in surgical skin wounds of dogs and cats]. *Ciência Rural* [Internet]. 2001 Apr [citado em 10 Out 2008;31(2):285-9. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782001000200015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782001000200015).

Instituição como autor:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust.* 1996;164:282-4.

Artigo eletrônico publicado antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Livro (como um todo)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelsstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

## RELATOS DE CASO CLÍNICO

Artigos predominantemente clínicos, de alta relevância e atualidade. Os relatos de caso devem apresentar a seguinte estrutura: página de título (em arquivo separado) resumo em português;

palavras-chave; abstract; keywords; introdução; relato do caso; discussão; conclusão e referências. Não devem exceder 12 páginas, incluídos os quadros, as tabelas e as figuras, com até 20 citações.

### **ARTIGOS DE REVISÃO**

Poderão ser aceitos para submissão, desde que abordem temas de interesse, atualizados. Devem ser elaborados por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber. Devem ter até 20 páginas, incluindo tabelas, quadros, figuras e referências. As tabelas, quadros e figuras limitadas a 06 no conjunto, devem incluir apenas os dados imprescindíveis. As figuras não devem repetir dados já descritos em tabelas. As referências bibliográficas devem ser limitadas a 60. Deve-se evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. Devem conter: página de título (em arquivo separado), resumos em português e em inglês (de 150 a 250 palavras), palavras-chave/keywords, introdução, método, resultados e discussão, conclusão, agradecimentos (caso necessário), referências.

### **EDITORIAIS**

Colaborações solicitadas a especialistas de áreas afins, indicados pelo Conselho Editorial, visando analisar um tema de atualidade. Devem conter: página de título, Palavras-chave, Keywords, Texto em português, Referências (quando necessário). Os trabalhos não devem exceder a 2 páginas.

### **Condições para submissão**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word (DOC ou DOCX).
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto do trabalho deve estar conforme as NORMAS da revista (em espaço 1,5, fonte 12 Time New Roman), Figuras e Tabelas inseridas no texto (logo após o seu chamamento, Figuras em resolução mínima de 300 DPI). Os trabalhos não devem exceder ao número de páginas recomendado, em espaço 1,5. É importante ressaltar que pesquisas feitas com seres humanos e animais devem citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. A falta dessa aprovação impede a publicação do artigo. **ATENÇÃO:** trabalhos fora das Diretrizes para Autores não serão aceitos e serão devolvidos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.

### **Declaração de Direito Autoral**

Os autores devem revisar o trabalho antes de enviá-lo, autorizando sua publicação na revista Ciência e Saúde on-line.

Os Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito exclusivo de publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença *Creative Commons Attribution* que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.

Devem declarar que o trabalho, nem outro substancialmente semelhante em conteúdo, já tenha sido publicado ou está sendo considerado para publicação em outro periódico, no formato impresso ou eletrônico, sob sua autoria e conhecimento. O referido trabalho está sendo submetido à avaliação com a atual filiação dos autores. Os autores ainda concordam que os direitos autorais referentes ao trabalho

se tornem propriedade exclusiva da revista Ciência e Saúde on-line desde a data de sua submissão. No caso da publicação não ser aceita, a transferência de direitos autorais será automaticamente revogada.

Todas as afiliações corporativas ou institucionais e todas as fontes de apoio financeiro ao trabalho estão devidamente reconhecidas.

Por conseguinte, os originais submetidos à publicação, deverão estar acompanhados de Declaração de Direitos Autorais, conforme modelo:

### **DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Nós, abaixo assinados, transferimos todos os direitos autorais do artigo intitulado (título) à revista Ciência e Saúde on-line.

Declaramos ainda que o trabalho é original e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico. Certificamos que participamos suficientemente da autoria do manuscrito para tornar pública nossa responsabilidade pelo conteúdo. Assumimos total responsabilidade pelas citações e referências bibliográficas utilizadas no texto, bem como pelos aspectos éticos que envolvem os sujeitos do estudo.

Data:

Assinaturas

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

## **AUTORIZAÇÃO PARA REPRODUÇÃO**

Não autorizamos a cópia total ou parcial desta obra, apenas para fins de estudos e pesquisas acadêmicas com os devidos créditos, sendo expressamente vedado a reprodução do mesmo para fins comerciais sem prévia autorização específica dos autores. Autorizamos também a divulgação no formato PDF no Banco de Monografias da Biblioteca Institucional.

Melissa Canesso Silva

Paola Rosani Guerrero

Victória de Aguiar da Silva

Pindamonhangaba, dezembro de 2020.