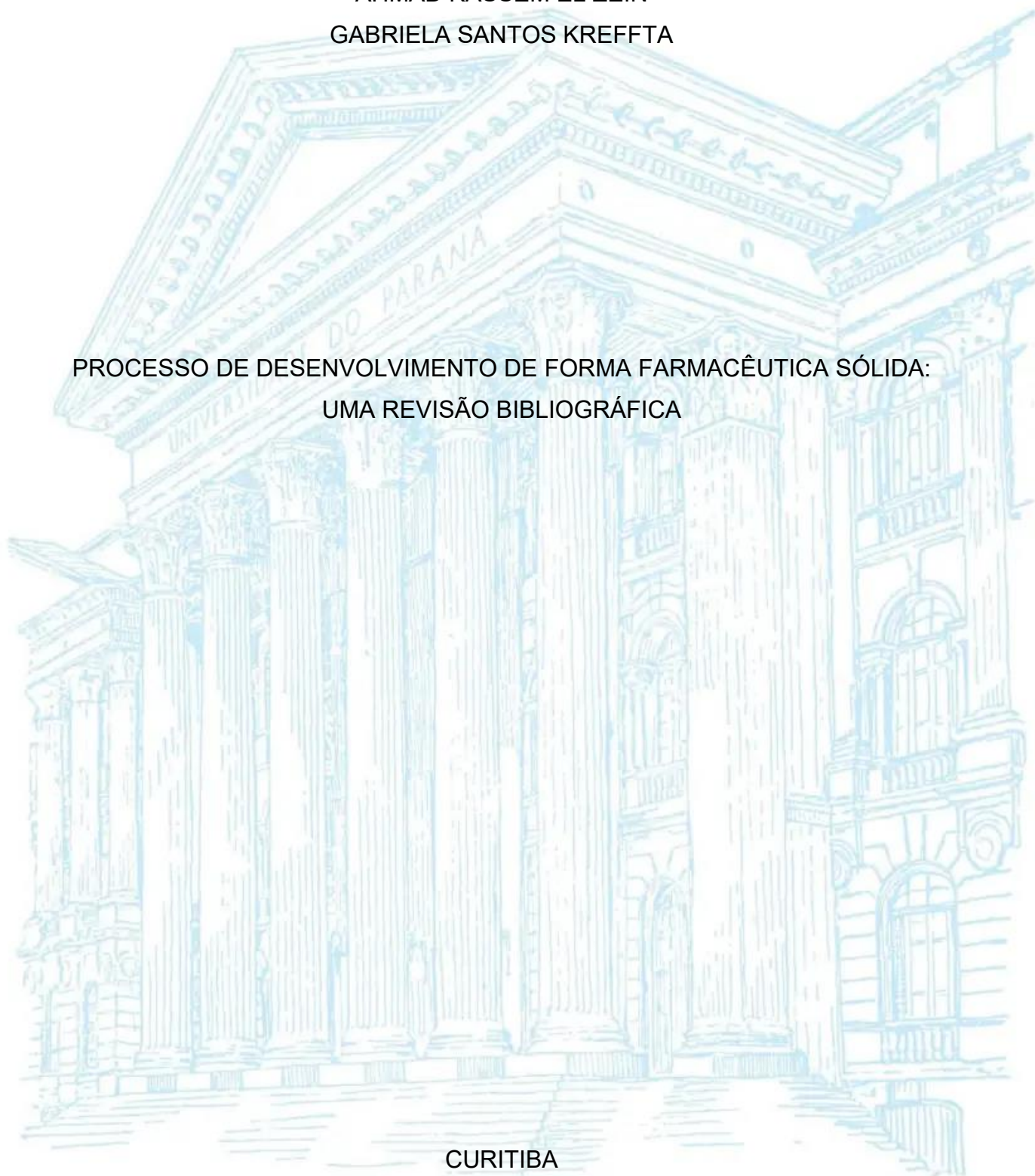


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AHMAD KASSEM EL ZEIN
GABRIELA SANTOS KREFFTA

PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CURITIBA
2022



AHMAD KASSEM EL ZEIN
GABRIELA SANTOS KREFFTA

PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, Curso de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza

CURITIBA
2022

RESUMO

Medicamentos são compostos diversos que atuam por diferentes mecanismos de ação a fim de aliviar sintomas e/ou tratar ou prevenir doenças. Apresentam-se nas formas, líquidas, semi-sólidas, gasosas e, principalmente, sólidas. A forma sólida agrega os pós, granulados, cápsulas e comprimidos. Por sua vez, os comprimidos são a forma farmacêutica mais comum devido à sua versatilidade com relação a fatores como resistência, custo de confecção, conservação, entre outros. Dessa forma, o presente trabalho buscou abordar e definir, a partir dos moldes da metodologia Quality by Design (QbD), as etapas de produção para um comprimido sem revestimento à base de um fármaco genérico. Definiu-se que o medicamento apresentaria 50 mg de fármaco e teria em sua composição dois excipientes e dois lubrificantes. O processo de produção foi inicialmente pensado para uma escala laboratorial, levando em consideração os atributos críticos da qualidade, do material e qualificação de fornecedores, visando uma possível transposição da escala. Com relação ao medicamento, determinou-se os estudos de estabilidade, degradação forçada do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), pré-formulação, farmacotécnico e analítico (agregando os parâmetros de teor, umidade, desintegração, peso médio, dureza, dissolução, friabilidade, identificação e atributos físicos). Foram abordadas também as etapas da produção do medicamento em uma escala piloto, incluindo nesta a pesagem de matérias-primas, moagem, padronização granulométrica, mistura, compressão, embalagem primária e secundária, de forma a estabelecer quais os parâmetros a se seguir e equipamentos utilizados para cada uma. O controle de qualidade do processo foi realizado a nível de produto acabado, produto a granel, embalagem primária e secundária, com os controles críticos de cada um sendo meticulosamente definidos. Previu-se o estabelecimento do prazo de validade do medicamento a partir de estudos de estabilidade acelerado, de longa duração e acompanhamento descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. A seleção de equipamentos, controles de qualidade, fornecedores e matérias-primas foi idealizada com o intuito de se alcançar uma produção otimizada nos quesitos eficiência, custo, reprodutibilidade, no entanto, sem perder a qualidade.

Palavras-chave: Quality by Design. Comprimido. Processo de produção.

ABSTRACT

Drugs are substances that act by several mechanisms to relieve symptoms or to treat/prevent diseases. These substances are presented as liquid, semi-solids, gaseous but mainly as solids. The solid drugs group contains the powders, granules, capsules and tablets. Tablets are the most common pharmaceutical dosage form because of its versatility when it comes to, among other things, physical resistance, production price, and conservation. The present paper sought to address and define, by using the Quality by Design (QbD) methodology, an uncoated tablet with a generic drug production process. It was determined that the tablet would present 50 mg of a generic drug along side two excipients and two lubricants. The production process was, initially, designed for a laboratory scale, considering quality critical attributes, material critical attributes and supplier qualification, aiming to transpose it. It was established that the tablet would go through stability, Active Pharmaceutical Ingredient (API) forced degradation, preformulation, pharmacotechnical and analytical studies (including content, humidity, disintegration, average weight, durability, dissolution, friability, identification and physical attributes informations). The production steps of the drug on a pilot scale were also addressed, including raw materials weighing, milling, particle size standardization, mixture, compression, primary and secondary packaging, in order to establish which parameters to follow and the equipment utilized for each one. The process quality control was performed at finished and bulk product, primary and secondary packaging, with the critical controls for each being meticulously defined. The establishment of the product's shelf life was based on accelerated, long-term, and follow-up stability studies described in the 6th edition of the Brazilian Pharmacopeia. Equipment, quality controls, suppliers and raw material selections was idealized in order to achieve an optimized production in terms of efficiency, cost, reproducibility, however, without losing its quality.

Key-words: Quality by Design. Tablets. Production process.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 7 |
| 1.1 CONTEXTO E PROBLEMA | 7 |
| 1.2.1 Objetivos | 9 |
| 1.2.2 Objetivos específicos | 9 |
| 1.3 JUSTIFICATIVA | 9 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 10 |
| 2.1 PROCESSO PARA DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA LABORATORIAL | 10 |
| 2.1.1 Busca Literária | 10 |
| 2.1.2 Definição prévia do projeto baseada no Quality by Design (Qbd) | 10 |
| 2.1.2.1 Elementos do Quality by Design (QbD) | 12 |
| 2.1.3 Qualificação de fornecedor | 17 |
| 2.1.4 Estudos de compatibilidade | 17 |
| 2.1.5 Estudo de Degradação Forçada do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) | 18 |
| 2.1.6 Estudos de Pré-Formulação | 18 |
| 2.1.7 Desenvolvimento farmacotécnico e analítico | 18 |
| 2.1.7.1 Teor | 19 |
| 2.1.7.2 Umidade | 20 |
| 2.1.7.3 Desintegração | 21 |
| 2.1.7.4 Peso Médio | 23 |
| 2.1.7.5 Dureza | 24 |
| 2.1.7.6 Dissolução | 25 |
| 2.1.7.7 Friabilidade | 27 |
| 2.1.7.8 Identificação | 29 |
| 2.1.7.9 Atributos físicos | 29 |
| 2.1.8 Definição de Fórmula Padrão e Instrução de Processo de Fabricação | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2 PROCESSO PARA DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA PILOTO | 33 |
| 2.2.1 Produção | 34 |
| 2.2.1.1 Pesagem | 36 |
| 2.2.1.2 Moagem | 37 |
| 2.2.1.3 Padronização Granulométrica | 38 |
| 2.2.1.4 Mistura | 40 |
| 2.2.1.5 Compressão | 40 |
| 2.2.1.6 Embalagem primária | 44 |
| 2.2.1.7 Embalagem secundária | 45 |
| 2.2.2 Controle de Qualidade do Produto Acabado | 48 |
| 2.2.2.1 Controle de Qualidade do Produto a Granel | 48 |
| 2.2.2.2 Controle de Qualidade da Embalagem Primária | 50 |
| 2.2.2.3 Controle de Qualidade da Embalagem Secundária | 50 |
| 2.2.3 Protocolo de Estabilidade | 51 |
| 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 54 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

Reconhecido como o principal artifício da sociedade para alcançar a saúde plena, os medicamentos são compostos utilizados para aliviar sintomas e/ou tratar ou prevenir doenças (HILMAS, 2018).

Os medicamentos atuam por diferentes mecanismos de ação, podendo ser administrados por diferentes vias e se apresentar em distintas formas farmacêuticas. Classificada em sólida, líquida, semissólida ou gasosa, a forma farmacêutica é o estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (ANVISA, 2011)

Quando se trata da apresentação sólida destes produtos, tem-se como principais os pós, granulados, cápsulas e comprimidos. O comprimido conceitua-se como uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Essa forma farmacêutica é extremamente versátil, podendo apresentar perfil arredondado, oblongo ou até de disco. Também se encontra em formas mastigáveis ou não, com linhas intermediárias que permitem a divisão no meio e até revestimentos que garantem sua absorção no intestino (ANVISA, 2011; HEALTHLINE, 2020).

Os comprimidos apresentam consideráveis vantagens frente às demais formas, que se estendem tanto para a indústria: através da boa resistência à manipulação e transporte, boa estabilidade devido à baixa umidade contida e compactação do pó e, também, devido às operações unitárias simples que possibilitam a produção em larga escala e com baixo custo; como para o paciente: apresentando fácil utilização devido ao volume reduzido, boa conservação e, ainda, possibilidade de mascarar o sabor desagradável de determinados princípios ativos (ASSIS, 2013).

A indústria farmacêutica é um componente essencial dos sistemas de saúde, pois nela residem os polos produtivos dos fármacos e medicamentos. A produção em

larga escala dos medicamentos se vê cada dia mais valorizada e avançada, desenvolvendo produtos com atividade terapêutica altíssima e gradativamente reduzindo os efeitos colaterais. Como processos principais para a produção industrial de comprimidos temos a moagem, granulação, revestimento e prensagem (THOMAS, 2022).

O planejamento para produção de um medicamento vai desde a realização dos processos anteriormente citados até sua embalagem primária e secundária, devendo ser definidas todas as etapas e especificações do produto desejado ao início do processo, informações delineadas durante o desenvolvimento da formulação. Para tanto, é de suma importância o registro de rastreabilidade das etapas de bancada do produto, uma vez que é a partir dele que as variáveis aceitáveis, parâmetros de qualidade e processos críticos são definidos.

Atualmente, indústrias e pesquisadores utilizam o conceito da “qualidade baseada no projeto” (Quality by design, QbD), que propõe uma metodologia sistemática, pautada em bases científicas e no gerenciamento do risco inerente ao processo de fabricação de ponta a ponta. Nela, os processos devem ser estruturados, conhecidos e as variáveis de cada etapa devem ser identificadas e estrategicamente controladas a fim de assegurar produtos com eficácia, segurança e qualidade atribuída (BEZERRA, RODRIGUES, 2017).

A quantidade de fármaco em cada produto, a massa média deste, sua composição, como será realizada a mistura, orientações para garantir que este se encaixa dentro das especificações de órgãos vigentes e até transposição para uma escala industrial são todos fatores que devem ser estudados e avaliados, buscando um produto que atenda não apenas os clientes, mas que também seja viável do ponto de vista da fabricação.

Para garantir a reprodutibilidade do processo de produção, é essencial que as tarefas sejam padronizadas e executadas com os requisitos de qualidade estabelecidos, garantindo resultados dentro de especificações e dentro das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos vigentes. Atualmente podemos encontrar tais diretrizes contempladas na RDC Nº 301/2019, que apresenta os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos (MOISÉS, 2006; ANVISA, 2019).

1.2.1 Objetivos

O presente estudo busca identificar as necessidades e definir a sequência de etapas para a produção, a nível laboratorial, de um comprimido não revestido de liberação imediata, bem como sua transposição para escala piloto.

1.2.2 Objetivos específicos

- Basear-se no conceito de Quality by Design para definir as diversas etapas de produção de um comprimido não revestido viável do ponto de vista econômico, ambiental e da saúde, nível laboratorial.
- Estabelecer equipamentos a serem utilizados para mistura, ordem de mistura de fármaco e excipientes.
- Definir parâmetros farmacopeicos para avaliação como teor, peso médio, tempo de desintegração, grau de dureza, dissolução e friabilidade, umidade e dimensão.
- Estabelecer roteiro produtivo e pontos críticos do processo.
- Definir critérios para embalagem do produto.
- Demonstrar possibilidade de evolução da escala a um nível fabril.

1.3 JUSTIFICATIVA

De suma importância para a saúde coletiva, os medicamentos podem ser considerados a linha que conecta profissionais da área com os pacientes. A produção destes produtos, por sua vez, deve atender uma série de características e especificações a fim de carregar consigo duas funções complementares: trazer o bem-estar do indivíduo e não provocar quaisquer tipos de dano possivelmente embutidos no seu processo de produção.

A produção de medicamentos é um tema que, mesmo praticado todos os dias pelas grandes e pequenas empresas, apresenta-se desfragmentado. Essa desfragmentação se dá no âmbito teórico do processo, no qual dificilmente se encontram literaturas capazes de abordar completamente este. A grande maioria dos livros e textos acaba abordando apenas certas etapas ou quesitos, sendo o presente

trabalho capaz de unir informações diversas para a produção dos medicamentos, em especial do comprimido não revestido.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PROCESSO PARA DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA LABORATORIAL

Para direcionar e estabelecer um procedimento adequado, que envolva desde a busca na literatura até a aprovação do protótipo para a próxima fase (Escala Piloto), foi elaborado um fluxograma, representado pela Figura 1 e descrito, a nível de etapas, nos próximos itens.

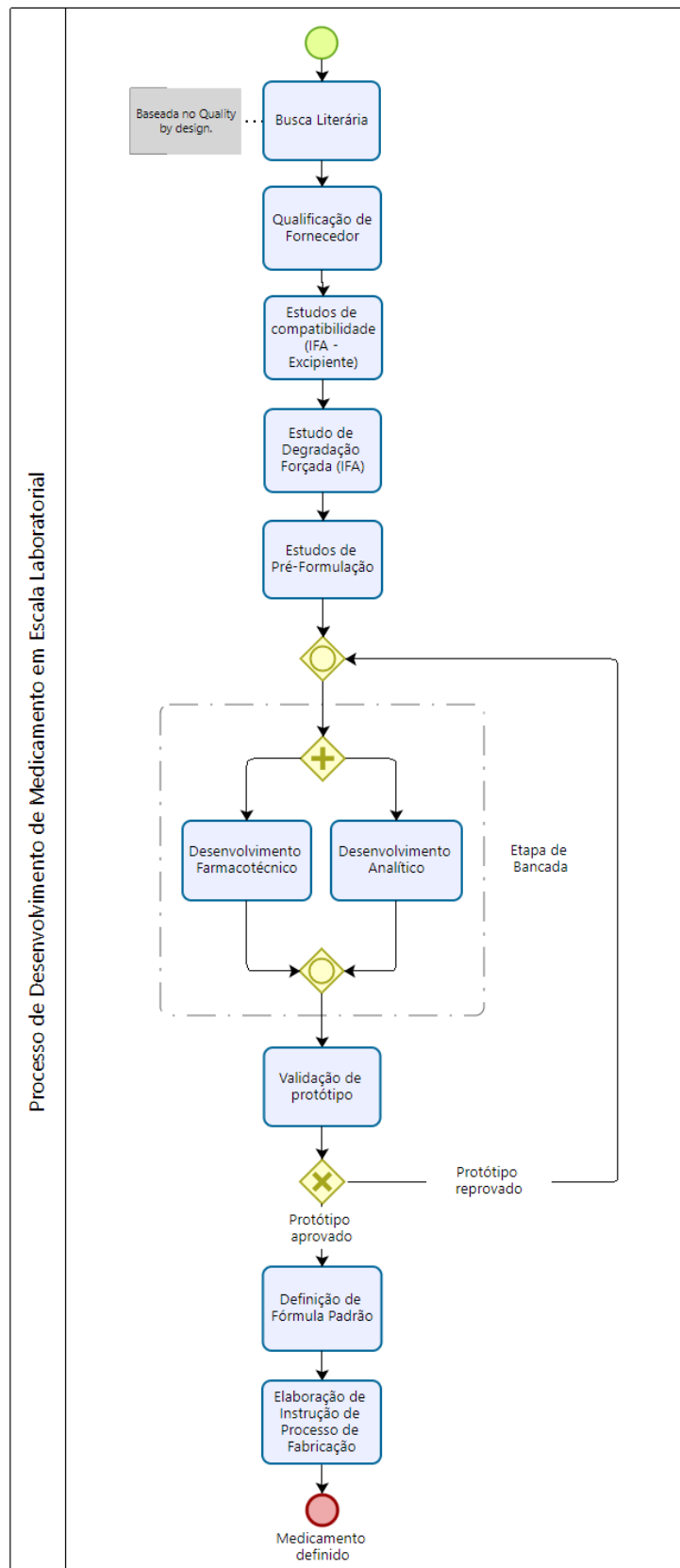
2.1.1 Busca Literária

A pesquisa científica tem como objetivo suportar o desenvolvimento e o progresso do conhecimento em diversas áreas e meios. Sua realização deve ser objeto de investigação planejada, desenvolvida e redigida conforme normas metodológicas consagradas pela ciência. Ainda, a pesquisa científica pode ser definida como um conjunto de procedimentos sistemáticos, baseado no raciocínio lógico, que tem por objetivo encontrar soluções para problemas propostos, mediante a utilização de métodos científicos (FONTE, 2005; ANDRADE, 2003).

Diante do exposto, pode-se dizer que a busca literária baseada em referências confiáveis e reconhecidas, pautada em planejamento e metodologias de condução, possibilita o confronto de informações, traz à luz o conhecimento e promove um desempenho profissional com embasamento e argumentação válidos. Para uma busca eficiente e lógica, faz-se necessário: determinação de um problema ou objetivo de pesquisa, que irá pautar e justificar a pesquisa; revisão de literatura inicial exploratória, para estabelecer hipóteses; estabelecimento de metodologia, que irá guiar a busca de acordo com o objetivo; apresentação do resultado, retornando ao objetivo e ao problema, confirmando ou não a (s) hipótese (s) (FONTE, 2005).

2.1.2 Definição prévia do projeto baseada no Quality by Design (Qbd)

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA LABORATORIAL



FONTE: Os autores (2022).

A fim de obter um processo de desenvolvimento e produção farmacêutica articulada, com qualidade pautada em gerenciamento e redução de riscos, um conceito chamado Quality by Design (da sigla QbD) foi desenvolvido. Este tem por definição ser uma abordagem sistemática do procedimento produtivo baseando-se em análises multivariadas para alcançar objetivos pré-definidos (RILEY, LI, 2011).

Utilizando modernos métodos analíticos, o QbD busca ampliar a identificação e entendimento de etapas críticas do processo, seja na aquisição de materiais, produção em si, ou outros. A European Medicines Agency, em 2021, define que essa ferramenta é importantíssima para o desenvolvimento de uma manufatura de qualidade. Vale ressaltar que a QbD é uma peça-chave não apenas ao início do processo, sendo desenvolvido e aprimorado ao longo de todo o processo de produção, uma vez que sempre existem janelas para o desenvolvimento. Sua implementação anda acompanhada da chamada Tecnologia Analítica de Processo (TAP), a qual consiste em um sistema de controle pontual do meio de produção, ou seja, é um mecanismo de avaliação e controle que age durante o processo realizando medições diante das matérias-primas empregadas, as etapas do procedimento em si e o produto final (METTLER TOLEDO, 2015).

2.1.2.1 Elementos do Quality by Design (QbD)

O desenvolvimento farmacêutico deve incluir, no mínimo, os seguintes elementos:

- **“Perfil do Produto” (Quality target product profile, QTPP).**

Pode ser definido como um resumo prospectivo das características de qualidade de um medicamento que idealmente serão alcançadas para garantir a qualidade desejada, levando em consideração a segurança e a eficácia do medicamento. Esquemáticamente representado pelo conjunto de características do produto relacionados às demandas do paciente como, por exemplo, a via de administração e a dose (FDA, 2016; BEZERRA, RODRIGUES, 2017). Para aplicar tal conceito no presente trabalho, foi elaborado o modelo abaixo (Tabela 1):

TABELA 1 - QUALITY TARGET PRODUCT PROFILE, QTPP.

| Atributo QTPP | Descrição | Justificativa | Crítico (Sim ou |
|---------------|-----------|---------------|-----------------|
|---------------|-----------|---------------|-----------------|

| | | | Não) |
|--|---------------|--|-------------|
| Fármaco | | | |
| Dose | | | |
| Forma Farmacêutica | | | |
| Design da forma farmacêutica | | | |
| Via de administração | | | |
| Tipo de liberação | | | |
| Farmacocinética | | | |
| Estabilidade | | | |
| Embalagem | | | |
| Atributos de qualidade da forma farmacêutica | Teor | | |
| | Umidade | | |
| | Desintegração | | |
| | Peso médio | | |
| | Dureza | | |
| | Dissolução | | |
| | Friabilidade | | |
| | Identificação | | |

| | | | | |
|--|-------------------|--|--|--|
| | Degradação | | | |
| | Atributos físicos | | | |

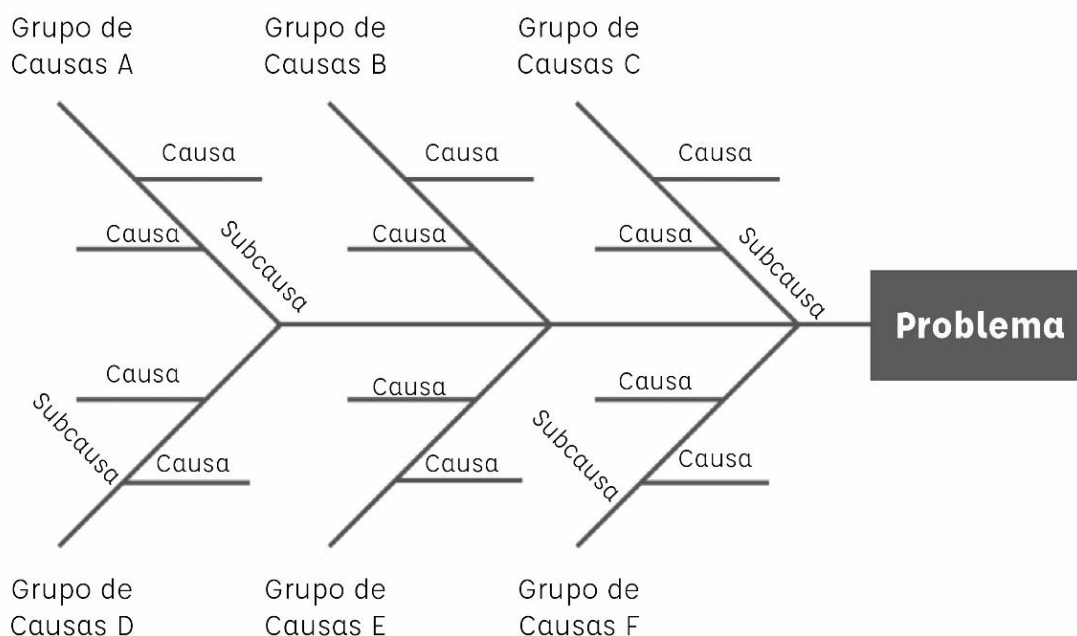
FONTE: Os autores (2022).

- **“Atributos Críticos da Qualidade” (Critical quality attributes, CQA)**

Esse elemento é representado pelas propriedades químicas, físicas, biológicas e/ou microbiológicas e visam garantir que o produto tenha a qualidade desejada. Tais atributos são determinantes para elaboração do QTPP, uma vez que devem ser específicos para cada produto elaborado. As diretrizes ICH Q8(R2) destacam que os CQA devem ser definidos a partir da utilização de ferramentas de gerenciamento de risco para que apenas os atributos de qualidade mais críticos e relevantes sejam considerados CQA, uma vez que esses devem ser correlacionados com testes experimentais que comprovem o controle da variável do processo (BEZERRA, RODRIGUES, 2017).

As ferramentas da Qualidade são frequentemente usadas como suporte para o gerenciamento de risco e para a garantia da qualidade, sendo úteis para definir causas raízes, mapear riscos, identificar e solucionar problemas. São conhecidas diferentes metodologias para essa finalidade como, por exemplo, o PDCA, FMEA, 5W2H, Diagrama de Ishikawa e Matriz de impacto e severidade, assim, cabe ao responsável pelo processo definir qual ferramenta é a mais adequada. Um exemplo habitual de utilização das ferramentas de qualidade para gerenciamento de risco é a aplicação do Diagrama de Ishikawa para análise da causa raiz de um risco e a Matriz de Impacto e Probabilidade para priorização dos riscos encontrados, como representado abaixo (JÚNIOR, SANTOS, 2010).

FIGURA 2 - DIAGRAMA DE ISHIKAWA



FONTE: Assessoria de Comunicação Social - CGE-MG (2017).

FIGURA 3 – MATRIZ DE IMPACTO E PROBABILIDADE

Matriz de Impacto e Probabilidade

| | | ← + Impacto - | | | | |
|---------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 1. Extremo | 2. Alto | 3. Moderado | 4. Baixo | 5. Irrelevante |
| Probabilidade | + Quase Certo | Muito Crítico | Muito Crítico | Crítico | Pouco Crítico | Significante |
| | Muito Provável | Muito Crítico | Crítico | Pouco Crítico | Muito Significante | Significante |
| | Pouco Provável | Crítico | Pouco Crítico | Muito Significante | Significante | Pouco Significante |
| | Improvável | Pouco Crítico | Muito Significante | Significante | Pouco Significante | Insignificante |
| | - Raro | Muito Significante | Significante | Pouco Significante | Insignificante | Insignificante |

FONTE: Lacerda (2017).

- **“Atributos Críticos do Material” (Critical material attributes, CMA)**

Os CMA estão relacionados com o controle das matérias primas como fonte de variação no processo, que envolvem não somente a identificação do princípio ativo, mas também as propriedades físico-químicas envolvidas, presente em todos os

componentes do produto. O gerenciamento de risco indica quais os CMA exigem maior atenção, facilitando o processo de controle das variáveis (ICH Q8, 2016).

Alguns materiais de embalagem, por exemplo, não são recomendados devido a interação com o produto, que afetam diretamente a estabilidade do produto (MORETTO, 2004).

Já com relação a modificação física podemos citar a mudança de estado da matéria durante alguma etapa do processo (líquido-sólido) e consequente alteração da uniformidade de conteúdo do produto final.

- **“Parâmetros Críticos do Processo” (Critical Process Parameters, CPP)**

Os Parâmetros Críticos do Processo estão representados pelas variáveis inerentes às operações unitárias envolvidas na produção do produto e, bem como os outros elementos, sua variação deve ser avaliada frente ao impacto da qualidade do produto final. Alguns parâmetros envolvidos na fabricação de comprimidos são teor da mistura, umidade, força compressiva e velocidade de compressão (SANTOS, 2012).

FIGURA 4 - RELAÇÃO DOS ELEMENTOS QDP COM O PROCESSO DE FABRICAÇÃO



FONTE: Os autores (2022).

A ferramenta QbD já é reconhecida por documentos internacionais desde 2009 e seu uso tem impactado o processo produtivo de diversos ramos, incluindo o farmacêutico. Nesta vertente os medicamentos são os produtos de maior impacto e, dentro da vasta gama de formas farmacêuticas disponíveis, os comprimidos são definitivamente os mais utilizados. Baseando-se nessa premissa e abordando seus

elementos e ferramentas, buscou-se identificar o possível caminho para o desenvolvimento de um comprimido não revestido com uma quantia estipulada de 50 mg de fármaco e que cumpra quatro características consideradas indispensáveis para tal: miniaturizados, reprodutíveis, indigestíveis e potentes (LEWDER, 2014).

2.1.3 Qualificação de fornecedor

Para garantir a fabricação de um produto final que cumpra todos os requisitos de qualidade, faz-se necessário o controle de todos os riscos que venham a modificar o desempenho do processo produtivo. Uma possível fonte de riscos é a relação fornecedor-fabricante, que pode ser gerenciada através da qualificação de fornecedores (ANTUNES, 2013).

Além de uma exigência normativa, a seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores, contribui para a aquisição programada e controlada, corroborando para o gerenciamento da qualidade (BRASIL, 2020).

É necessário, portanto desenvolver um programa de qualificação e certificação que detenha critérios definidos e inclua a seleção do fornecedor, questionários de avaliação preliminar, avaliação do desempenho através de auditorias, monitoramento e desenvolvimento de fornecedores e, por fim, a certificação de que ele atende as devidas condições estabelecidas (MORETO, 2004; ANTUNES, 2013).

2.1.4 Estudos de compatibilidade

O estudo de compatibilidade consiste na escolha de uma, ou um conjunto de análises realizadas para avaliar a compatibilidade do fármaco frente aos excipientes da formulação, de maneira que antecipe o conhecimento das interações físicas e químicas entre esses componentes e avalie o impacto dessas interações na natureza química, estabilidade, solubilidade e absorção *in vivo* do fármaco pelo paciente e permita a seleção dos insumos e suas respectivas quantidades de forma mais adequada, garantindo a segurança e eficácia do medicamento (MATOS, 2013).

Para essas análises, é necessário que cada excipiente seja misturado com o fármaco em proporções que estejam de acordo com a forma farmacêutica final e são utilizadas técnicas de análise térmica, termogravimétrica e técnicas complementares,

como microscopia eletrônica de varredura e cromatografia líquida de alta eficiência para avaliação das interações ou produtos de degradação presentes (MATOS, 2013).

2.1.5 Estudo de Degradação Forçada do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

Empregado para avaliar a estabilidade intrínseca do produto e desenvolver métodos indicativos de estabilidade, o estudo de degradação forçada se baseia na promoção de uma degradação em extensão suficiente para avaliar os possíveis produtos de degradação de um material em uma magnitude de mais de 10 % do material, no entanto, menor do que aquela degradação considerada completa da amostra.

A realização desse estudo em condições de estresse mais severas que as condições de estabilidade acelerada, resulta em um perfil de degradação potencial cujos produtos de degradação podem estar presentes durante o estudo de estabilidade de longa duração, de forma que seja possível prever alguns potenciais ocorrência durante o protocolo de estabilidade.

2.1.6 Estudos de Pré-Formulação

Os Estudos de Pré-Formulação possuem caráter essencial durante o desenvolvimento de qualquer forma farmacêutica, uma vez que buscam detalhar as características físico químicas do fármaco, estabelecendo sua solubilidade, estabilidade, propriedades de fluxo e, como foco principal, a biodisponibilidade. Dessa forma, a quantificação dessas propriedades precede e embasa o desenvolvimento farmacotécnico e analítico e sustenta a garantia de segurança, estabilidade e eficácia do produto final. Os ensaios mais realizados durante os estudos de Pré-Formulação são: Solubilidade, Tamanho de Partículas, Ponto de Fusão, Pesquisa de Polimorfos, Densidade e Ângulo de repouso (FERRAZ, 2020).

2.1.7 Desenvolvimento farmacotécnico e analítico

O objetivo do desenvolvimento farmacêutico é entregar um produto com qualidade, junto com as etapas envolvidas no processo de fabricação para garantir, de forma consistente, o desempenho pretendido do produto (EMEA, 1998).

Espera-se que o produto acabado obedeça a uma série de especificações a fim de garantir sua identidade, eficácia e qualidade. Os testes a se realizar para cada comprimido são dependentes do fármaco que este contém, no entanto, no presente trabalho, não foi estabelecido um princípio ativo, sendo abordados então procedimentos comuns dentre essa forma farmacêutica. A luz do exposto, os parâmetros avaliados estão de acordo com aqueles propostos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

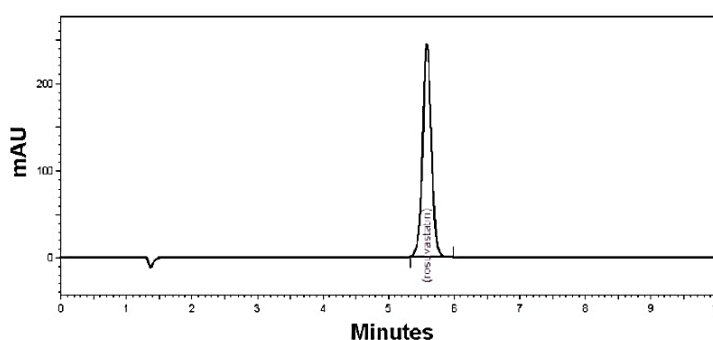
2.1.7.1 Teor

O teor pode ser compreendido como a avaliação da quantidade de fármaco presente em um medicamento, neste caso, um comprimido não revestido. A fim de se estimar o teor de um produto, dois métodos são os mais empregados dentro do contexto farmacopeico: a espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho e a cromatografia a líquido de alta eficiência (método o qual foi selecionado).

A técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) consiste na separação dos diversos compostos presentes em um determinado produto, permitindo a purificação e até mesmo quantificação de certas substâncias a partir do cromatograma gerado (SHIMADZU, 2022)

Também conhecido como *high performance liquid chromatography* (HPLC), este método de doseamento parte da confecção de soluções amostra (produzidas diluindo o conteúdo dos comprimidos) e padrão (na qual se utiliza de uma substância ativa de referência), permitindo comparar e avaliar os valores de princípio ativo nos comprimidos.

FIGURA 5 - EXEMPLO HIPOTÉTICO DE CROMATOGRAMA



FONTE: Baptista (2016).

A área do pico encontrado para o fármaco é então calculada pelo uso da fórmula matemática de área de triângulos:

$$A = \frac{b \cdot h}{2}$$

Sendo:

A = Área do pico

b = Largura da base do pico

h = Altura do pico

Este cálculo é feito tanto para a amostra quanto para o padrão, ambos os valores, em seguida, comparados a fim de alcançar o valor real do teor:

$$T = \frac{A_A}{A_P} \cdot 100$$

Sendo:

T = Teor do fármaco no comprimido

AA = Área do pico encontrado para a solução amostra

AP = Área do pico encontrado para a solução padrão

O valor de teor é encontrado em porcentagem de fármaco por comprimido. Os limites de teor estabelecidos para o presente estudo foram definidos a partir da análise de diversos fármacos propostos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição e são eles de 98,0% e 102,0% de fármaco por comprimido não revestido genérico.

2.1.7.2 Umidade

A atividade da água é uma característica intrínseca de diversos produtos e que carrega em si uma importância muito grande quando se trata de vida de prateleira destes. Essa medida é calculada para drogas farmacêuticas não estéreis e está relacionada ao crescimento de microrganismos como bactérias, fungos e bolores.

Variando de 0,0 (material completamente seco) a 1,0 (água pura), a atividade da água para o crescimento bacteriano é de, pelo menos, 0,75. Para comprimidos que apresentam a massa de seu fármaco representando mais de 80% do peso total

do produto, a atividade de água recomendada deve ser de 0,3 a 0,4, fator esse contribuído também pela forma de armazenamento previamente definida para este (CUNDELL, 2015).

A determinação da umidade de um comprimido se dá a partir da aplicação de calor por determinado período de tempo e com pressão estabelecida. A amostra do comprimido, a partir da aplicação de altas temperaturas, perde seus compostos voláteis, os quais representam uma parte da massa total da amostra, e por assim é definida a perda de umidade do produto.

O procedimento é realizado a 105 °C e com uma grama de amostra, a qual é pesada anteriormente após a aplicação do calor, em triplicata. Uma vez que todas as pesagens foram realizadas, um cálculo de % (p/p) é realizado a fim de se determinar a representatividade dos compostos voláteis na massa total da amostra.

FIGURA 6 - FÓRMULA PARA CÁLCULO DA PERDA POR DESSECAÇÃO

$$\frac{(Pu - Ps)}{Pm} \times 100$$

Legenda: Pu = Peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da secagem, em gramas; Ps = peso do pesa-filtro contendo a amostra depois da secagem, em gramas; Pm = Peso da amostra, em gramas.

FONTE: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019).

Foi estabelecido, para o presente estudo, uma perda por dessecação por período de quatro horas. Também foi definido que, para um comprimido não revestido genérico, um valor de umidade entre 2,0 a 5,0 % seria razoável.

2.1.7.3 Desintegração

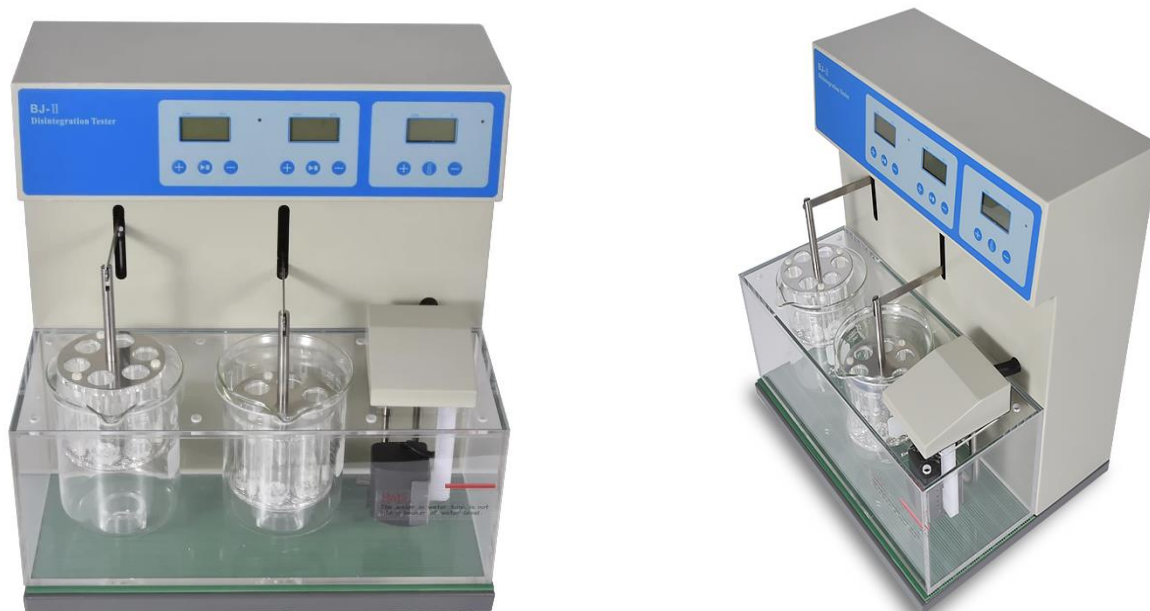
Aplicado em diversas formas farmacêuticas diferentes como drágeas, comprimidos solúveis, cápsulas duras e moles, comprimidos sublinguais, entre outros, o procedimento de desintegração visa verificar se, após passado um tempo especificado e sob condições experimentais definidas pela literatura, a amostra em questão é capaz de se desintegrar. Por desintegrado entende-se que nenhum resíduo da amostra permanece na tela metálica do equipamento ou que se transformou em uma massa pastosa sem núcleo palpável.

Este procedimento tem por base a desintegração, uma medida de qualidade para

formas farmacêuticas sólidas que está intrinsecamente relacionada com a biodisponibilidade do medicamento no organismo.

O procedimento se dá a partir de seis comprimidos, os quais serão introduzidos, individualmente, nas cestas (basicamente um béquer de um litro) de um equipamento específico para este teste (Figuras 7 e 8).

FIGURAS 7 E 8 - APARELHO PARA TESTE DE DESINTEGRAÇÃO



FONTE: Laboao (2022).

Dentro destas cestas estará presente um líquido de imersão (no presente caso, água destilada) a 37 ± 1 °C que deve estar a, no mínimo 25 mm de distância a superfície do líquido quando atingir o ponto mais alto do percurso e também 25 mm de distância do fundo do béquer no ponto mais baixo. Liga-se o equipamento e aguarda-se o tempo de desintegração previamente definido.

Uma vez passado o intervalo do teste, observa-se cada um dos tubos em que estão inseridos os comprimidos. Os medicamentos devem estar completamente desintegrados, porém, caso isso não ocorra por conta da aderência da amostra aos discos, o mesmo procedimento é realizado com outros seis comprimidos sem utilização dos discos. Espera-se que todos os comprimidos estejam completamente desintegrados.

Estabeleceu-se para o presente estudo que um tempo razoável para

desintegração completa para os comprimidos seria de 15 minutos. Amostras que não se apresentem totalmente desintegradas neste período são reprovadas neste teste.

2.1.7.4 Peso Médio

A avaliação do peso médio de formas farmacêutica é feita com o intuito de certificar que as unidades de um lote do produto apresentam uniformidade perante suas massas e, por consequência, suas doses. A certificação de que os comprimidos apresentam a mesma dose garante que o indivíduo está administrando a dose correta e esperada do fármaco, permitindo uma terapia plena e com possibilidade de acompanhamento.

O procedimento de análise peso médio exige apenas uma balança analítica, a qual será utilizada para pesagem individual de um grupo de 20 comprimidos escolhidos ao acaso. A pesagem destas unidades do produto é anotada e então é calculada a média desses pesos. A Farmacopeia Brasileira 6ª edição disponibiliza uma tabela de acordo com a forma farmacêutica e peso médio dos comprimidos, a qual será utilizada como base para definir os limites para o comprimido genérico definido neste trabalho.

FIGURA 9 - CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO PARA O PROCEDIMENTO DE PESO MÉDIO A PARTIR DA FORMA FARMACÊUTICA QUE ESTE SE ENCONTRA

| <i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i> | <i>Peso médio</i> | <i>Limites de variação</i> |
|--|------------------------------------|----------------------------|
| Comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas | 80 mg ou menos | ± 10,0% |
| | mais que 80 mg e menos que 250 mg | ± 7,5% |
| | 250 mg ou mais | ± 5,0% |
| Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas) | 25 mg ou menos | ± 15,0% |
| | mais que 25 mg e até 150 mg | ± 10,0% |
| | mais que 150 mg e menos que 300 mg | ± 7,5% |
| | 300 mg ou mais | ± 5,0% |
| Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais | menos que 300 mg | ± 10,0% |
| | 300 mg ou mais | ± 7,5% |
| Supositórios e óvulos | independente do peso médio | ± 5,0% |
| Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis | mais que 40 mg* | ± 10,0% |
| Pós para reconstituição (uso oral) | menos que 300 mg | ± 10,0% |
| | 300 mg ou mais | ± 7,5% |

FONTE: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019).

De acordo com a literatura, por se tratar de um comprimido sem revestimento com cerca de 128 mg, o limite de variação máximo da massa da unidade com a média encontrada é de 7,5% (ou seja, os comprimidos devem apresentar peso médio entre 118,4 mg e 137,6 mg). Vale ressaltar que a Farmacopeia Brasileira 6ª edição também impõe que nenhuma unidade deve apresentar massa acima ou abaixo do dobro desta porcentagem (ou seja, nenhuma unidade deve apresentar massa menor que 108,8 mg e maior que 147,2 mg).

2.1.7.5 Dureza

Determinante para garantir a qualidade da forma do produto, a dureza de um comprimido está relacionada com a resistência mecânica de um medicamento à ruptura provocada por quedas ou fricção. Tal parâmetro possui uma relação direta à força de compressão exercida sob o comprimido e inversa à sua porosidade (ANVISA, 2019).

O teste de dureza possibilita determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter 10 comprimidos, individualmente, seguindo as mesmas condições, à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo.

A força é medida em newtons (N) e pode ser exercida manualmente ou mecanicamente, através de diferentes aparelhos. O resultado do teste é informativo.

Para exemplificar, utilizamos a suposição de uma força superior a 30 N, aplicada por meio do PTB-M, aparelho de fácil manuseio em que a força é monitorada eletronicamente e indicada no momento da ruptura. O valor da dureza é indicado na exposição de diodo emissor de luz de quatro dígitos em um ou outro Newton (N), Kilopond (KP), Strong Cobb (Sc) ou libras (libra) e a unidade de medida pode ser alterada (MEDICALEXPO, 2022).

A fim de se garantir que o comprimido produzido tenha resistência relativa a pressões das mais diversas fontes, toma-se como base uma força de 30 N, sendo necessário que o comprimido sem revestimento a ser desenvolvido seja capaz de suportar esse grau de força para ser aprovado neste parâmetro.



FONTE: Medicaexpo (2022).

2.1.7.6 Dissolução

O teste de dissolução corresponde ao procedimento *in vitro* de se adicionar uma substância a um equipamento específico (dissolutor, figura 11) a fim de avaliar sua capacidade de formar uma solução. O objetivo principal deste teste é determinar a taxa e extensão com a qual a forma farmacêutica em questão (neste caso, comprimidos não revestidos) consegue se dissolver no meio previamente estabelecido e relacionar o resultado obtido com características como biodisponibilidade corporal e, por consequência, a sua eficácia.

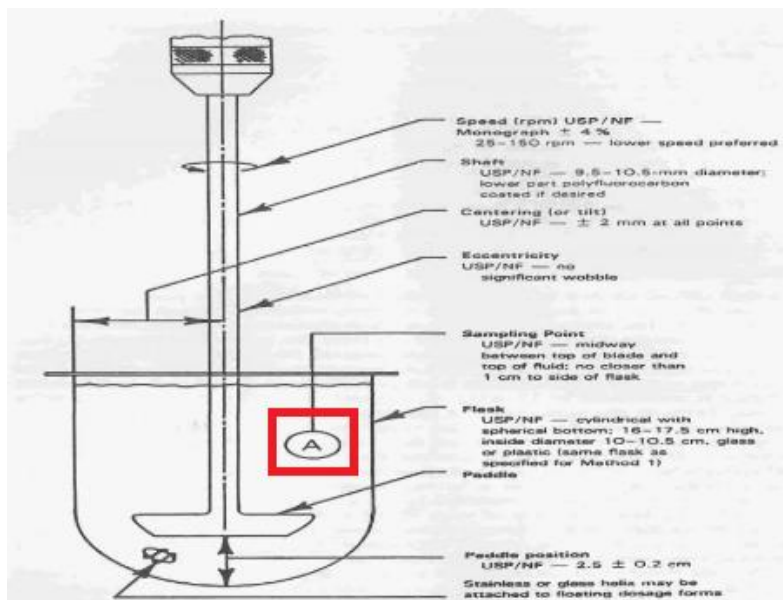
Como fundamento, o teste de dissolução baseia-se na adição da forma farmacêutica em questão a um meio de dissolução composto por uma solução específica. Este meio de dissolução estará presente em um recipiente de vidro (conhecido como cuba) o qual receberá a amostra e também possui em seu interior, a uma distância previamente estabelecida das suas paredes, hastas metálicas capazes de gerar movimento rotatórios, permitindo a realização do teste. A temperatura do sistema também é controlada a $37 \pm 0,5$ °C e o procedimento é realizado por tempo determinado em monografia individual. Após passado o período de teste, observa-se a solução formada em um espectrofotômetro o que permite, a partir da absorbância, adquirir a concentração da amostra e sua taxa de dissolução.

FIGURA 11 - EXEMPLO DE EQUIPAMENTO UTILIZADO NO TESTE DE DISSOLUÇÃO



FONTE: Copley (2022).

FIGURA 12 - ESQUEMA DEMONSTRANDO UM DISSOLUTOR



Legenda: A região dentro do retângulo vermelho (onde está a letra “A”) consiste da região recomendada para coleta da amostra).

Fonte: Banakar (2016).

Por se tratar de um método espectrofotométrico, o resultado é expresso em absorbância, O valor encontrado pode, a partir de cálculos, ser utilizado para se chegar na concentração real da solução.

$$\frac{C_A}{A_A} = \frac{C_P}{A_P}$$

Sendo:

C_A = Concentração da amostra (em mg/ml)

A_P = Absorbância da amostra

C_A = Concentração do padrão (em mg/ml)

A_P = Absorbância da amostra

Além do resultado, o teste deve seguir os critérios de aceitação impostos para cada um dos estágios:

FIGURA 13 - TABELA DEMONSTRANDO OS ESTÁGIOS DO ESTUDO DE DISSOLUÇÃO E OS CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DEFINIDOS PARA CADA UM

| <i>Estágios</i> | <i>Nº de amostras testadas</i> | <i>Crítérios de aceitação</i> |
|-----------------|--------------------------------|--|
| E_1 | 06 | Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$. |
| E_2 | 06 | Média de 12 unidades ($E_1 + E_2$) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$. |
| E_3 | 12 | Média de 24 unidades ($E_1 + E_2 + E_3$) é igual ou maior do que Q , no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$. |

FONTE: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019).

Estabeleceu-se para o presente estudo que um valor de tolerância (Q) significativo seria de 80% e o tempo de teste de 15 minutos estaria adequado para avaliação deste parâmetro.

2.1.7.7 Friabilidade

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência mecânica dos comprimidos, principalmente a abrasão, a partir da utilização de rotações provenientes de um equipamento chamado friabilômetro.

Sendo um teste realizado apenas para comprimidos não revestidos (como a hidroclorotiazida), este procedimento termina ao se calcular a diferença de massa encontrada para o comprimido anteriormente a passagem pelo friabilômetro e após esta.

A diferença de peso representa a friabilidade, a qual é medida em função da porcentagem de pó perdido. O equipamento utilizado para o estudo de friabilidade é o friabilômetro (Figura 14). Seu funcionamento se dá pela inserção dos comprimidos previamente pesados em seus cilindros rotativos e acionando o equipamento pelo painel de controle.

FIGURA 14 - EQUIPAMENTO FRIABILÔMETRO



FONTE: Labmaq (2018).

Estipulou-se para o comprimido não revestido genérico neste trabalho definido que devem ser testados 20 comprimidos por quatro minutos, sendo o número total de rotações durante este período 100, ou seja, a cada minuto são feitas 25 rotações. O procedimento se dá ao pesar as 20 unidades individualmente e introduzir todos no friabilômetro. Após intervalo definido, remove-se quaisquer pós residuais presentes na superfície destes comprimidos e, novamente, pesá-los. Caso o resultado encontrado for suspeito ou a perda encontrada for superior ao limite proposto o procedimento deve ser realizado em triplicata, sendo o valor médio das três medições o resultado final para a avaliação.

Para os 20 comprimidos testados podem apresentar, no máximo, perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso antes da passagem pelo friabilômetro. Nenhum comprimido pode se apresentar rachado, partido, quebrado ou lascado.

FIGURA 15 - EXEMPLO DE CÁLCULO PARA O TESTE DE FRIABILIDADE

Massa antes do procedimento ————— 100%
Massa após o procedimento ————— X%
Sendo X a medida de friabilidade em %

FONTE: Os autores (2022).

2.1.7.8 Identificação

Com o objetivo de estabelecer se o princípio ativo presente no medicamento é o mesmo que o preconizado, foram desenvolvidas técnicas visando a identificação de compostos, sejam elas por análise com raios infravermelhos, espectrometria de mobilidade de íons, entre outras (HARPER; POWELL; PIJL, 2017).

Uma das que se encontra altamente citada como padrão na Farmacopeia Brasileira 6ª edição é a espectrofotometria. A espectrofotometria na faixa do UV/Vis está fundamentada na absorção da energia eletromagnética pelas moléculas da amostra, estudando assim a interação da luz com a matéria e, a partir disso, realizando diversas análises principalmente voltadas à identificação e quantificação de substâncias com base na sua concentração e estrutura química.

Diferentes compostos químicos interagem de forma distinta com a luz, realizando fenômenos de reflexão, absorção ou transmissão, sendo essas duas últimas as grandezas medidas para definir o composto e o quantificar.

O equipamento para este método é o espectrofotômetro, o qual é composto por uma fonte de luz, um monocromador, uma cubeta (também chamada de célula) e um fotodetector (Figura 16).

A identificação se dá então pela análise de uma solução confeccionada à base do comprimido genérico em questão. É gerado um espectro com características ímpares e que deve ser comparado ao encontrado para o padrão SQR do mesmo princípio ativo, sendo necessário que ambos apresentem o mesmo molde a fim de confirmar a identificação. Para um comprimido não revestido genérico a utilização de uma faixa de comprimentos de onda de 200 a 400 nm (região do ultravioleta) pode ser uma opção para esta análise.

2.1.7.9 Atributos físicos

Além dos diversos testes físicos e químicos a qual um comprimido deve atender, uma característica é deveras essencial para um “funcionamento” ideal desta forma farmacêutica: seu tamanho.

FIGURA 16 - EXEMPLO DE EQUIPAMENTO ESPECTROFOTÔMETRO



FONTE: Labgenius (2022).

A necessidade de excipientes, quantidade de fármaco, tamanho do revestimento, entre outras características, acabam somando no momento de adição e compressão, podendo gerar um produto de dimensões consideradas inadequadas para sua função. Esta deficiência vem no momento de administração do comprimido pelo paciente. Estudos da *Food and Drug Administration* indicam que mais de 16 milhões de indivíduos, apenas nos Estados Unidos, sofrem com dificuldade de deglutir comprimidos (disfagia), fato este propulsionado ainda mais por aqueles produtos de grandes dimensões.

Um comprimido com proporções muito grandes complica a terapia como um todo, seja pelo aumento de efeitos colaterais ou falta de adesão do paciente ao tratamento pela dificuldade da administração. Um tamanho considerado prático para um comprimido seria, somando comprimento, altura e largura, menor que 21 centímetros. Soma-se a essa medida que, a partir de estudos avaliando o efeito da dimensão dos comprimidos e cápsulas na população, aqueles produtos com diâmetro menor que 8 mm são ainda mais favoráveis à população, sendo considerado ideal para essas formas farmacêuticas (KABEYA; et al. 2020; FDA, 2015).

A luz do exposto, a dimensão favorável a administração de um comprimido não revestido genérico uniria uma espessura de 4 mm, diâmetro de 6 mm e que a soma desta medida com a largura e altura do produto não passe de 21 mm, números estes que permitiriam uma aderência ainda maior do paciente ao tratamento. O comprimido deve se apresentar branco, sem quaisquer resíduos.

2.1.8 Definição de Fórmula Padrão e Instrução de Processo de Fabricação

Segunda a RDC 467 de 2007, a Fórmula Padrão é um documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas com respectivas quantidades e os materiais de embalagem, juntamente com a descrição dos procedimentos, incluindo instruções sobre o controle em processo e precauções necessárias para a manipulação de determinada quantidade (lote) de um produto (CFF, 2007).

Abaixo, está representada a Fórmula Padrão (Tabela 2) definida para o medicamento proposto, seguido da Instrução de Processo (Tabela 3).

TABELA 2 - FÓRMULA PADRÃO

| Fórmula Padrão | | | |
|--------------------------|---|---------------------------------|----------|
| Componente | Aplicação | Quantidade unitária (mg) | % |
| Fármaco | Ativo | 50 | 39% |
| Celulose microcristalina | Diluyente; Aglutinante; | 40 | 31% |
| Amido pré-gelatinizado | Desintegrante; Lubrificante; Diluyente; Agregante | 30 | 23% |
| Talco | Lubrificante; Deslizante | 5 | 4% |
| Ácido esteárico | Lubrificante | 3 | 2% |
| Embalagem | Blister PVC/PVDC/ALU contendo 10 comprimidos com | | |

| | |
|----------------------|---|
| Primária | dimensões de 7,0 cm X 4,5 cm X 0,1 cm |
| Embalagem Secundária | Caixa de Papelão contendo 3 Blisters com dimensões de 12,0 cm X 5,5 cm X 3,8 cm |

FONTE: Os autores (2022).

TABELA 3 - INSTRUÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO

| Instrução do Processo de Fabricação | | |
|--|-----------------------|--|
| Etapa | Equipamento | Observação |
| Conferir os rótulos das matérias primas | NA | NA |
| Pesar conforme Fórmula Padrão | NA | <i>Ponto crítico: temperatura e umidade.</i> |
| Peneirar | Peneira Malha 25 mesh | <i>Ponto crítico: temperatura e umidade.</i> |
| Adicionar diretamente ao misturador na seguinte ordem: <ul style="list-style-type: none"> - Fármaco - Ácido esteárico - Talco - Amido pré-gelatinizado - Celulose microcristalina | Misturador do tipo V | <i>Ponto crítico: tempo de espera após a etapa anterior; ordem de adição; tempo de mistura; velocidade do misturador; taxa de enchimento do misturador</i> |
| | | <i>Ponto crítico:</i> |

| | | |
|---|----------------------|--|
| Retirar o produto homogeneizado do misturador e retirar amostras para controle de qualidade | NA | <i>contaminação cruzada; teor de mistura randomizada</i> |
| Ajustar os parâmetros da Compressora <ul style="list-style-type: none"> - Velocidade do Motor - Velocidade do Forçador - Compressão - Dosagem | Compressora rotativa | <i>Ponto crítico: parametrização o conforme procedimento relacionado</i> |
| Pesar 20 comprimidos e registrar os valores encontrados. | Balança | NA |
| Proceder compressão | Compressora rotativa | <i>Ponto crítico: controle de processo de massa e dureza</i> |
| Realizar análise de friabilidade | Friabilômetro | NA |
| Retirar amostras para controle de qualidade | NA | <i>Ponto crítico: contaminação cruzada.</i> |
| Armazenar os comprimidos em barricas revestidas com saco plástico | Barricas | <i>Ponto crítico: contaminação cruzada.</i> |

FONTE: Os autores (2022).

2.2 PROCESSO PARA DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA PILOTO

Após a validação do desenvolvimento farmacotécnico e analítico em bancada, o protótipo está aprovado para a transposição para a escala piloto. Neste processo,

o medicamento é reproduzido utilizando os maquinários industriais, visando representar a produção do medicamento em lotes maiores, bem como a obtenção de amostras para controle de qualidade e para as análises de estabilidade pré-registro.

Com o intuito de padronizar as etapas e garantir o cumprimento de todas as atividades envolvidas em uma fabricação de piloto, foi elaborado um fluxograma, representado pela Figura 17.

O processo de desenvolvimento em escala piloto inicia com a compra da matéria prima de um fornecedor, previamente qualificado durante o desenvolvimento, e posterior controle de qualidade dos materiais adquiridos. Nesse momento, os Atributos Críticos dos Materiais (CMA) devem ser controlados, a fim de garantir a entrada dos insumos na produção com a devida qualidade exigida.

Com os materiais liberados do controle de qualidade, os Atributos Críticos de Qualidade (CQA) definidos, os Parâmetros Críticos do Processo (CPP) mapeados e a Fórmula Padrão e Instrução de Processo estabelecida, a produção pode ser iniciada.

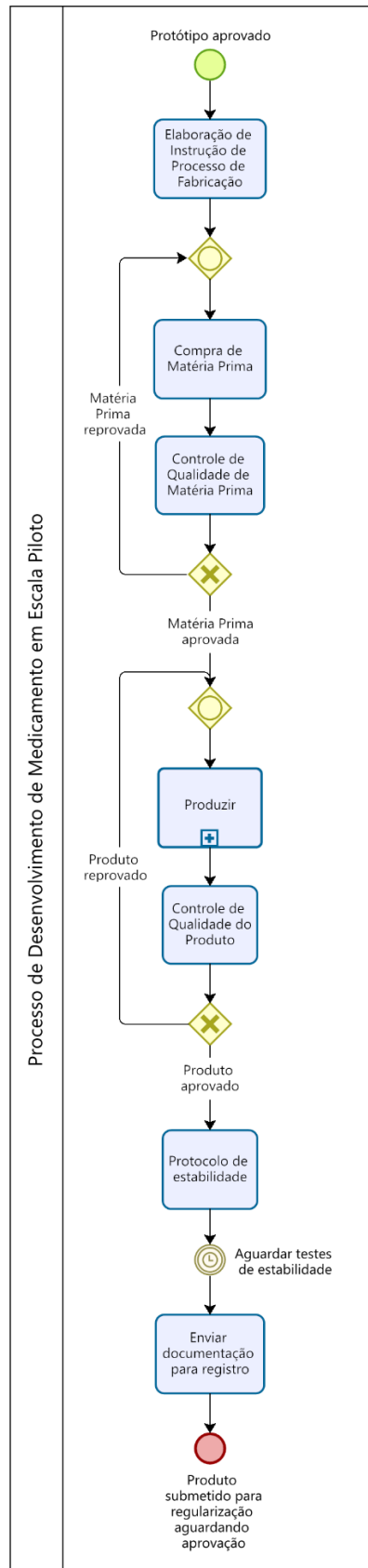
2.2.1 Produção

A fabricação de qualquer tipo de produto agrega em si inúmeros fatores que podem ser divididos, principalmente, em seis categorias: material, mão de obra, máquina, meio ambiente, método e medida. Além disso, elementos como custo e tempo são cruciais para a rotina de uma indústria e estão presentes em todas as categorias mencionadas. Outro fator considerado é a sociedade e o espectro ambiental externo, onde a produção deve adotar a política do processo verde, no qual o menor número possível de matérias-primas e resíduos devem ser sintetizados durante sua duração (inclui-se nesta o destino final dos resíduos também).

Uma produção de qualidade e efetiva deve agregar qualidade a todos os fatores anteriormente citados e, para isso, todo o processo de produção deve ser minuciosamente articulado. O processo de produção de comprimidos, independente de qual especificação, segue uma linha de quatro etapas principais: moagem, padronização granulométrica, mistura e compressão.

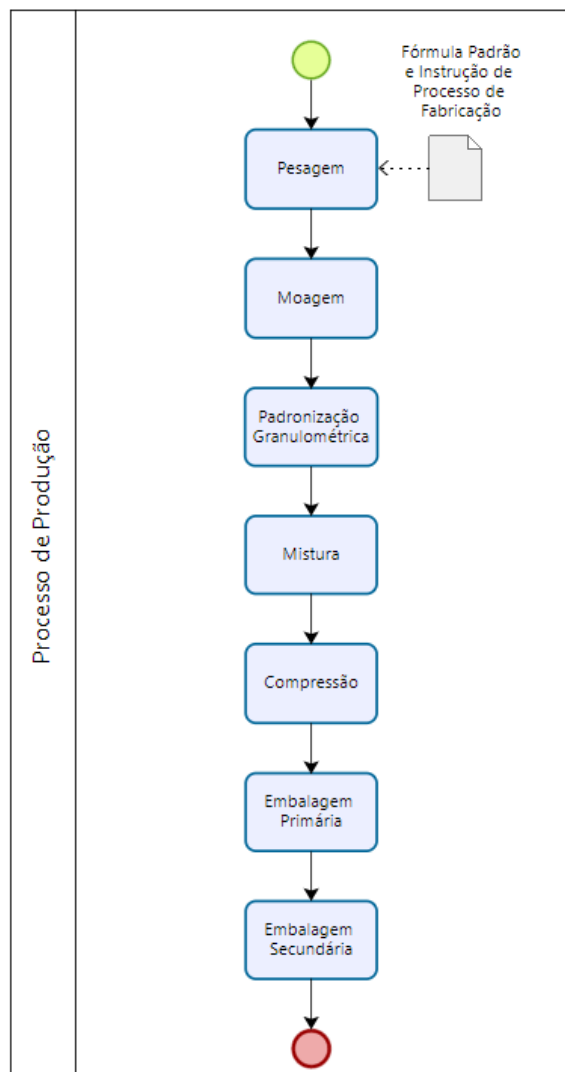
A Figura 18 representa as principais etapas envolvidas no processo de produção de comprimidos, sequencialmente descritas nos próximos tópicos.

FIGURA 17- FLUXOGRAMA DE DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO EM ESCALA PILOTO



FONTE: Os autores (2022).

FIGURA 18 - FLUXOGRAMA DE PRODUÇÃO DE UM COMPRIMIDO



FONTE: Os autores (2022).

2.2.1.1 Pesagem

A pesagem de matérias-primas é tida como uma etapa crítica do processo passível de contaminação cruzada e erros operacionais. Dessa forma, usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso, de forma que os equipamentos de medição, pesagem, registro e controle estejam calibrados e verificados em intervalos definidos e por métodos apropriados, além disso, é preconizado que as matérias-primas somente podem ser pesadas por pessoas designadas, seguindo um procedimento escrito, para assegurar que os materiais

corretos sejam precisamente pesados ou medidos em recipientes limpos e adequadamente etiquetados (ANVISA, 2019).

FIGURA 19 - EXEMPLO DE BALANÇA INDUSTRIAL



FONTE: Marte científica (2020).

2.2.1.2 Moagem

A moagem é uma operação unitária que se baseia na aplicação de força mecânica com o objetivo de reduzir o tamanho das partículas de determinado sólido. Também chamado de redução de tamanho, pulverização, entre outros, esse processo acaba por alterar a distribuição do tamanho das partículas do medicamento, aumentando a superfície de contato e, por consequência, amplificando a sua taxa de dissolução. Essa alteração implica na melhora ou piora do escoamento do pó e, visando aliviar o lado negativo, pode-se adicionar excipientes que o aprimorem (como exemplos temos a lactose e o manitol) e até mesmo afetem a estabilidade, sabor, entre outras características. Os equipamentos utilizados para essa operação são os moinhos, os quais são capazes de reduzir partículas até dimensões sub-micron. Como princípio de funcionamento dos moinhos mais utilizados tem-se os moinhos de rolos (com aplicação de pressão por impacto) e cortes (cissura realizada por lâminas afiadas) (LOH, 2014).

A escolha do moinho a ser utilizado deve levar em consideração a distribuição das partículas que o produto, a superfície do comprimido, facilidade de limpeza, massa máxima de pó que o moinho suporta e o custo do equipamento. De acordo com Nakach e colaboradores, os quais compararam oito tipos diferentes de moinhos, aquele que se apresenta cumprindo a maior parte dos fatores anteriormente comentados é o moinho com jato de ar em espiral. Este moinho se mostrou o mais

economicamente viável, com limpeza simples, facilidade de manuseio, boa taxa de alimentação e com baixa necessidade de manutenção.

FIGURA 20 - EXEMPLO DE MOINHO DE JATO PARA MOAGEM A SECO



FONTE: Netzsch (2022).

2.2.1.3 Padronização Granulométrica

Também conhecido como peneiramento, a tamisação consiste em uma operação que tem por objetivo uniformizar os pós que constituem um determinado produto, garantindo um grau de divisão ou granulometria adequada. Essa nomenclatura é proveniente do utensílio pelo qual se realiza esse processo, o tamis. Este objeto possui diferentes tamanhos e tem como característica os diferentes tamanhos de abertura nominal de sua malha, as quais são as responsáveis por realizar o controle da uniformidade do pó.

É dito que, conforme o tamanho dos grânulos aumenta, os comprimidos tendem a apresentar maiores alterações em sua massa, dureza reduzida e

friabilidade aumentada, enquanto, em pós extremamente finos, a redução dos grânulos pode trazer consigo aumento na capacidade de esse grudar nos diversos equipamentos pelo aumento da superfície de contato (REJANI, 2017).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição os pós podem ser classificados de cinco formas perante a sua granulometria quando o pó é a forma farmacêutica final, entretanto, no desenvolvendo de comprimidos, a granulometria da mistura deve ser ajustada às dimensões da forma farmacêutica e ao processo de mistura utilizado.

A determinação da granulometria de um pó ou de uma mistura de pós farmacêuticos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, é feita utilizando-se de tamises de latão ou aço inoxidável, sem revestimento nos fios e operados por dispositivo mecânico capaz de realizar movimentos verticais e horizontais uniformes. O procedimento é realizado com 25 g da amostra representativa do pó que compõe o comprimido. Essa massa será colocada em um sistema de quatro tamises empilhados, sendo o de maior abertura de malha localizado no topo, o qual será tampado ao início do procedimento. Realizar as agitações por 15 minutos.

FIGURA 21 - ABERTURA DE MALHA DOS TAMISES PASSÍVEIS DE SEREM UTILIZADOS NO PROCEDIMENTO DE TAMISAÇÃO

| <i>Número do tamis (ABNT/ASTM)</i> | <i>Orifício do tamis</i> |
|------------------------------------|--------------------------|
| 2 | 9,5 mm |
| 3,5 | 5,6 mm |
| 4 | 4,75 mm |
| 8 | 2,36 mm |
| 10 | 2 mm |
| 20 | 850 µm |
| 30 | 600 µm |
| 40 | 425 µm |
| 50 | 300 µm |
| 60 | 250 µm |
| 70 | 212 µm |
| 80 | 180 µm |
| 100 | 150 µm |
| 120 | 125 µm |
| 200 | 75 µm |
| 230 | 63 µm |
| 270 | 53 µm |
| 325 | 45 µm |
| 400 | 38 µm |
| 500 | 25 µm |
| 635 | 20 µm |

FONTE: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019).

Ao fim do período estimado, raspar os pós sobressalentes na superfície superior de cada malha e aqueles retidos no coletor, pesando-os. Realiza-se então o seguinte cálculo.

FIGURA 22 - CÁLCULO DE PORCENTAGEM DE RETENÇÃO PELO TAMIS

$$\% \text{ Retida pelo tamis} = \frac{P_1}{P_2} \cdot 100$$

Legenda: P1 = Peso, em gramas, de cada amostra retida no tamis, P2 = Soma dos pesos retidos, em gramas, em cada tamis e no coletor.

Fonte: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019).

2.2.1.4 Mistura

Uma vez que uniformizado o pó que comporá o comprimido, parte-se para a etapa de mistura. Por mistura pode-se entender a junção efetiva dos ingredientes de cada um dos comprimidos, assegurando um produto com a uniformidade correta de cada componente. Esta operação é realizada por misturadores que podem apresentar diversos tipos, cada um com suas vantagens, sendo eles os misturadores octogonais, verticais, duplo cone, em tipo V, entre outros (EYJOLFSSON, 2001; CHOUDHARY, 2017).

Para escolha do misturador foram levadas em consideração características como facilidade de limpeza, custo do equipamento, facilidade de manuseio, versatilidade e simplicidade quando se trata de manutenção. Um misturador que agregou de forma convincente todos esses pontos foi o de formato em V (Figura 23), estipulando-o como o equipamento primordial para o processo.

Para garantir a homogeneização completa dos insumos, o procedimento de mistura deve seguir uma ordem de adição, de forma que o fármaco seja adicionado no início do processo, após tamisação, e os adjuvantes alimentem o equipamento somente após a presença do fármaco no misturador.

2.2.1.5 Compressão

A compressão é uma operação unitária considerada crítica no processo de manufatura dos comprimidos, ocorrendo posteriormente ao processo de mistura dos

pós. Esta etapa consiste da aplicação de uma força oriunda de duas punções, uma superior e outra inferior, capazes de reduzir o volume da mistura e originadas de máquinas especializadas que podem ser classificadas em excêntrica com uma única estação ou rotativa com várias estações, de acordo com número de estações que possuem e a forma de deslocamento destas. Vale ressaltar que características como peso máximo suportado, velocidade de compressão, número de compressões por hora são algumas das características que auxiliam na escolha do equipamento a ser utilizado (SANTOS, 2012).

FIGURA 23 - MISTURADO DO TIPO V



FONTE: Omsa (2022).

Com as vantagens de ser rápido, barato, simples e com apenas duas etapas principais (mistura dos componentes do comprimido e a compressão em si), a eficácia da compressão, no entanto, apresenta-se extremamente dependente das propriedades dos excipientes e do fármaco a ser utilizado e dos parâmetros do processo. As características da mistura que mais apresentam influência no momento de compressão se dão na forma do tamanho da partícula, seu formato, textura, umidade e sua característica cristalina ou não. O equipamento e condições do ambiente, como temperatura e umidade, são também de suma importância para uma compressão de qualidade.

FIGURA 24 - EXEMPLO DE EQUIPAMENTO DE COMPRESSÃO DE PÓS



FONTE: Pharmasky (2022).

É possível resumir a etapa de compressão propriamente dita em seis fases principais:

1. Alimentação

Consiste na adição do equipamento de compressão com a mistura a passar por esta etapa;

2. Compactação

Aplicação de força à mistura pela punção superior, causando a compactação do pó e assim iniciando a redução do volume deste;

3. Compressão

Fase que dá o nome a etapa unitária. Consiste no encontro entre as duas punções, com inferior ainda imóvel. A aplicação da força nesta etapa é maior do que na etapa passada, sendo esta suficiente para comprimir o material ao nível desejado.

O movimento da punção é feito a partir da ação de rolos responsáveis pela compressão;

4. Ejeção

Separação das punções por meio do retorno da punção superior à sua posição inicial e o inferior se movimentando a fim de transportar o pó comprimido para a próxima etapa;

5. Expulsão

Após o transporte do pó pela punção inferior, este é devidamente encaminhado para fora do equipamento, com o alimentador retornando à posição inicial;

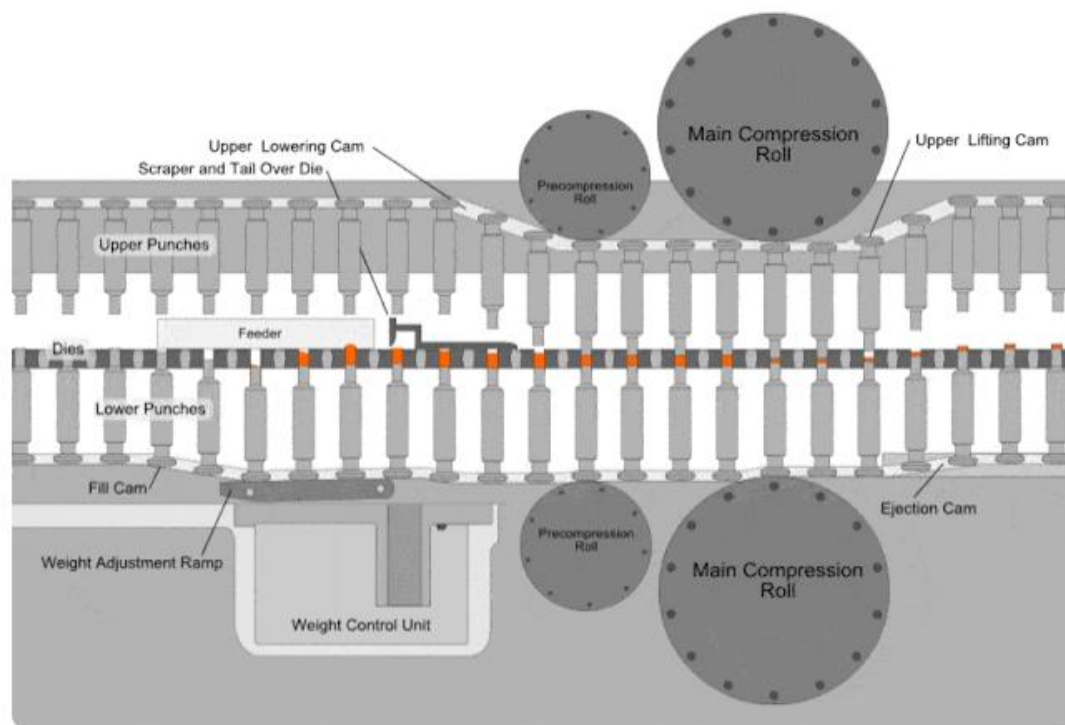
6. Pré-alimentação

Movimento de acomodação de todos os componentes do equipamento para suas respectivas posições iniciais, permitindo início de um novo processo de compressão;

A compressão apresenta grande ligação a parâmetros estudados no controle de qualidade do processo de produção. Em situações que esta etapa não se encontra realizada de forma eficiente é percebido um aumento na friabilidade, rasuras e lascas nos comprimidos, adesão dos pós a máquina compressora ou superfícies diversas, entre outros. A redução da mistura ocasionada pela aplicação da força compressora acaba por colocar em evidência características como elasticidade, dureza, elasticidade e fragilidade das partículas que compõem esta (USP, 2016).

A luz do exposto, além do controle sobre o processo de compressão em si, representado pela Figura 25, é importante que a mistura do comprimido apresente quantidade suficiente de lubrificantes a fim de evitar alguns dos problemas possíveis, com menção especial à capacidade dos pós de grudarem no equipamento. Esta classe de excipientes tende a ser adicionada ao final da mistura, logo anteriormente do processo de compressão, e deve ser meticulosamente definida, uma vez que a aplicação em excesso destes pode acabar tendo efeito reverso, complicando ainda mais a operação unitária em pauta (USP, 2016).

FIGURA 25 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DA ETAPA DE COMPRESSÃO PROPRIAMENTE DITA



Legenda: Feeder - Alimentador; Upper punches - Punção superior; Lower Punches - Punção inferior; Ejection Cam - Câmara de ejeção; Main Compression Roll e Precompression Roll - Rolos responsáveis pela compressão.

FONTE: Choudhary (2016).

2.2.1.6 Embalagem primária

A embalagem primária é a embalagem que mantém contato direto com o medicamento, sendo utilizada para proporcionar a primeira proteção do produto através do isolamento da umidade, resistência física e estabilidade térmica, em alguns casos. Diante disso, faz-se necessário a escolha de um material resistente, atóxico e direcionado para a dimensão e para as propriedades físico químicas do fármaco em produção.

Para realizar o acondicionamento dos comprimidos no blister, foi escolhido a emblistadeira, que funciona por meio de selagem por pressão e calor, uma vez que o equipamento sela o pacote juntamente com o produto dentro, garantindo a diminuição de possibilidade de contaminação pela redução do manuseio.

FIGURA 26 - EXEMPLO DE EMBLISTADEIRA



FONTE: Tecfag (2022).

A embalagem primária (Figura 27) projetada consiste de um blister PVC/PVDC/ALU com dimensões de 7,0 cm X 4,5 cm X 0,1 capaz de acolher o comprimido de forma a protegê-los e, ao mesmo tempo, sem produzir alterações no produto. Estipulou-se que cada blister deve conter 10 comprimidos e que este se encontrará dentro de uma embalagem secundária (caixa de papelão), a qual conterà outros dois blisters. O material do blister será de PVC/PVDC/ALU e deverá conter informações como:

- Nome do produto;
- Princípio ativo;
- Dose por comprimido: 25 mg;
- Forma farmacêutica: Comprimido sem revestimento;
- Via de administração: Oral;
- Nome da empresa produtora;
- Telefone do SAC;
- Número de registro;
- Modo de conservação e cuidados: Proteger de luz e umidade. Conservar em temperatura ambiente;
- Manter fora do alcance de crianças;

2.2.1.7 Embalagem secundária

A Embalagem secundária, também chamada de cartucho, é a embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias. É caracterizada por ser uma fonte de proteção durante o transporte e manuseio dos medicamentos (CRF, 2012).

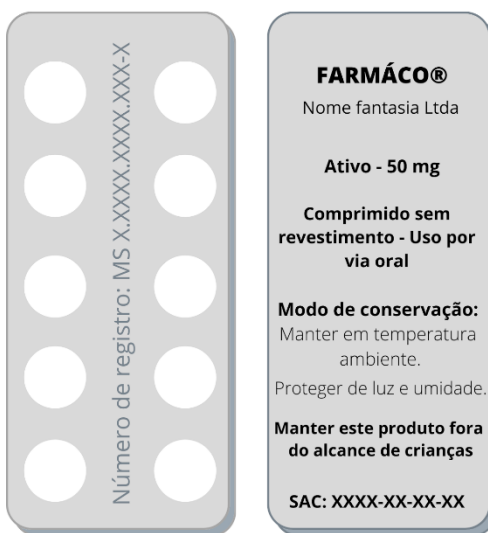
A embalagem selecionada para o produto em questão (Figura 28) foi uma caixa de papelão capaz de conter três blisters com 10 comprimidos cada, totalizando 30 comprimidos por embalagem secundária. É previsto pela RDC nº 80, de maio de 2006, que toda embalagem secundária de medicamento deve conter uma bula com todas as informações necessárias sobre o fármaco para o paciente, sendo necessário projetar espaço para esta dentro da embalagem.

A dimensão desta embalagem deve ser de 12,0 cm X 5,5 cm X 3,8 cm e as informações obrigatórias que esta deve conter são:

- Nome comercial do produto;
- Princípio ativo;
- Dosagem do princípio ativo por comprimido: 50 mg;
- Nome do detentor do registro;
- CNPJ do detentor do registro;
- Endereço do detentor de registro: Avenida Prefeito Lothário Meissner, nº 632 - Curitiba, Paraná;
- Via de administração do produto: Via oral;
- Forma farmacêutica do produto: Comprimidos não revestidos;
- Número de comprimidos por embalagem: 30 comprimidos;
- Número do lote do produto;
- Data de fabricação do produto (mês/ano): 08/2022;
- Data de validade do produto (mês/ano): 08/2024;
- Mecanismo de rastreabilidade do produto;
- Código de barras do produto;
- Modo correto de conservação: Manter fora do alcance de crianças e modo de conservação;
- Farmacêutico responsável e seu CRF: Ahmad Kassem El Zein, CRF-PR nº 99.315;
- Número de registro de medicamento (MS);
- Número SAC;

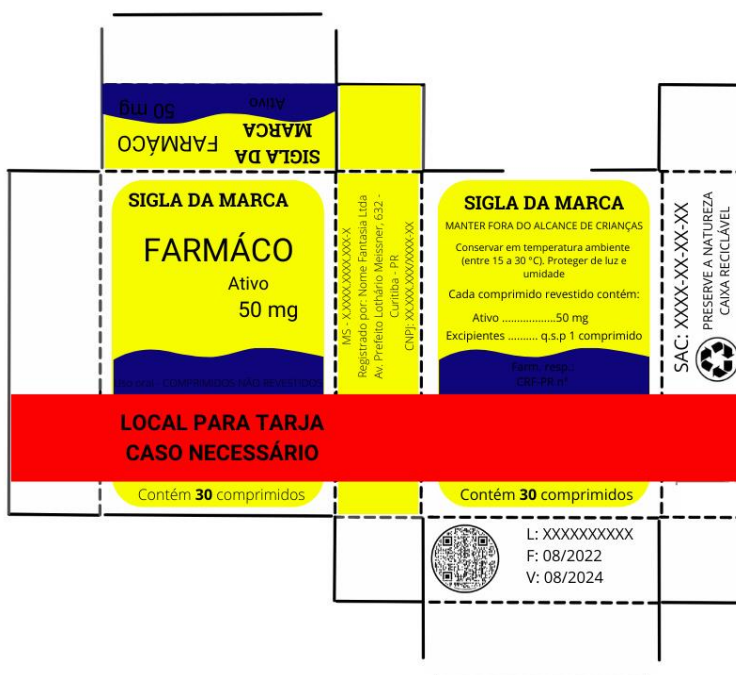
- Local específico e reservado para informações relacionadas a tarja (se necessário);

FIGURA 27 - MODELO PROJETADO PARA EMBALAGEM PRIMÁRIA



FONTE: Os autores (2022).

FIGURA 28 - MODELO PROJETADO PARA EMBALAGEM SECUNDÁRIA



FONTE: Os autores (2022).

2.2.2 Controle de Qualidade do Produto Acabado

Diretamente relacionado com a saúde dos pacientes, os medicamentos são produtos que devem, impreterivelmente, atender padrões que os classifiquem como drogas de qualidade. A fim de se alcançar este objetivo é realizado o controle de qualidade, o qual compreende ao conjunto de atividades que garantem o atendimento dos critérios de qualidade impostos a uma droga como potência, eficácia, estabilidade, aceitabilidade pelo paciente, segurança, entre outros (RAJAN; *et al.*, 2018).

O controle de qualidade, por sua vez, pode ser dividido em dois momentos, aquele realizado durante o processo de produção e com o produto acabado, ambos de suma importância. Ao longo do processo o controle é realizado em intervalos curtos (geralmente de uma hora) e tem como objetivo monitorar quaisquer alterações perceptíveis durante a manufatura do produto. O objetivo principal deste controle é garantir que todas as especificações estão sendo atendidas em tempo real, evitando perdas excessivas e desnecessárias de matéria-prima, tempo e dinheiro.

Por sua vez, o controle do produto acabado visa confirmar a inexistência de imperfeições ao fim do processo, prevenindo e eliminando possíveis problemas ocorridos em quaisquer etapas da produção. Esta etapa é fundamental para a garantia da qualidade, pois os produtos que por este são aprovados serão aqueles utilizados pelos pacientes, sendo exigido um controle rígido para este estudo (RAJAN; *et al.*, 2018).

2.2.2.1 Controle de Qualidade do Produto a Granel

As especificações consideradas críticas a serem atendidas pelo produto acabado devem ser, pelo menos, aquelas estabelecidas na fase de desenvolvimento e validação do processo de manufatura do produto. Seguindo isto, para o comprimido não revestido genérico tratado devem ser investigados os seguintes aspectos:

- Teor

O valor de princípio ativo, por comprimido não revestido, deve ser de 98 a 102 %.

- Umidade

A massa de água apresentada pela mistura deve ser de 2,0 a 5,0 % do peso total.

- Desintegração

Todos os comprimidos devem se apresentar totalmente desintegrados, após 15 minutos, nas condições estabelecidas para o estudo.

- Peso médio

A variação máxima aceitável para o peso teórico estabelecido de cada comprimido (128 mg) é de 7,5% (118,4 mg a 137,6 mg), com nenhuma unidade apresentando massa acima ou abaixo do dobro desta porcentagem (108,8 mg a 147,2 mg).

- Dureza

O comprimido deve ser capaz de suportar, pelo menos, 30 N de força (30 kg de força).

- Dissolução

O comprimido deve apresentar, pelo menos, 80,0 % dissolvido em meio de dissolução preconizado após 15 minutos de teste.

- Friabilidade

A friabilidade máxima aceitável para os comprimidos não revestidos é inferior a 1,5%, devendo todos os comprimidos apresentarem essa resposta. Após a experimentação, nenhum comprimido deve se apresentar rachado, lascado ou com quaisquer indicativos de trauma.

- Identificação

O espectro apresentado pela solução confeccionada com a amostra (comprimido não revestido genérico em questão) deve se assemelhar em forma e intensidade àquele desenvolvido pelo uso de uma solução com princípio ativo padrão SQR.

- **Degradação**

O comprimido deve atender todos os estudos de estabilidade, sendo definidos as condições que menos favorecem a degradação e, por consequência, a produção dos produtos de degradação do medicamento.

- **Atributos físicos**

Todos os comprimidos devem apresentar coloração branca e dimensões correspondentes àquelas preconizadas (espessura de 4 mm, diâmetro de 6 mm além da soma desta medida mais a largura e altura do produto não passando de 21 mm).

2.2.2.2 Controle de Qualidade da Embalagem Primária

A seguir encontram-se parâmetros aos quais se convencionou que a embalagem primária deve obedecer e suas especificações:

TABELA 4 - ENSAIOS E ESPECIFICAÇÕES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DA EMBALAGEM PRIMÁRIA

| Ensaio | Especificação |
|------------------------------|--|
| Dimensão | O blister deve apresentar dimensões estimadas de 7,0 cm X 4,5 cm X 0,1 cm) |
| Impressão | Todas as impressões previstas devem estar presentes, em suas respectivas regiões do blister e legíveis |
| Integridade | O blister se apresenta totalmente íntegro |
| Número de comprimidos | O blister deve conter 10 comprimidos |

FONTE: Os autores (2022).

2.2.2.3 Controle de Qualidade da Embalagem Secundária

A seguir encontram-se os parâmetros aos quais se convencionou que a embalagem secundária deve obedecer e suas especificações:

TABELA 5 - ENSAIOS E ESPECIFICAÇÕES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DA EMBALAGEM SECUNDÁRIA

| Ensaio | Especificação |
|---------------------------|---|
| Dimensão | A embalagem deve apresentar dimensão semelhante àquela previamente definida (12,0 cm X 5,5 cm X 3,8 cm) |
| Impressão | Todas as impressões previstas devem estar presentes, em suas respectivas regiões da caixa e legíveis |
| Integridade | A caixa deve se apresentar totalmente íntegra, sem apresentar qualquer tipo de falha |
| Número de blisters | Cada embalagem secundária deve conter, obrigatoriamente, três blisters em seu interior |
| Presença de bula | Todas as caixas devem apresentar uma única bula em seu interior |

FONTE: Os autores (2022).

2.2.3 Protocolo de Estabilidade

O estudo de estabilidade de um medicamento tem como objetivo avaliar sua viabilidade ao longo do tempo, garantindo que sua eficácia se manterá por certo intervalo de tempo. A estabilidade de um medicamento é analisada a partir de três métodos diferentes, cada um com seu objetivo, no entanto, esses estudos são complementares, sendo necessário que os três sejam realizados de forma íntegra para o estudo completo deste parâmetro.

O tratamento de diversas enfermidades não se trata de um processo rápido, sendo necessário que, ao longo de todo este intervalo de tempo, o medicamento esteja apto para uso. Além deste fato, os produtos não necessariamente serão instantaneamente usados após ir para as prateleiras do comércio. Por estes fatos é

de suma importância que os medicamentos se mantenham estáveis por um relativo período de tempo.

A fim de se avaliar esse período de estabilidade e validade do medicamento diversos testes são realizados visando simular fatores ambientais, do processo de fabricação, da embalagem, da forma farmacêutica, para o próprio produto, entre outras. As principais alterações devido à instabilidade são percebidas na forma de crescimento microbiano, mudanças a nível de cor, pH, solubilidade, formação de precipitado ou formação de fases, entre outros (PONTAROLO, 2022).

Existem quatro principais reações de degradação química as quais devem ser analisadas a fim de definir a estabilidade de um medicamento, a hidrólise, oxidação, decomposição pelo calor (pirólise) e as reações fotoquímicas (CHOUDHARY, 2014).

Para a obtenção do registro de um medicamento, faz-se necessário estabelecer um protocolo que contemple os seguintes estudos de estabilidade:

- Estudo de estabilidade acelerado

Responsável por definir um prazo de validade provisório ao produto, o estudo de estabilidade acelerado simula de forma as condições de mercado, no entanto, fazendo pequenas alterações em condições como temperatura, umidade e radiação a fim de acelerar estas. A metodologia e condições a se empregar variam de acordo com o produto e seguem ao preconizado pelo anexo II da RDC nº 318/2019:

FIGURA 29 - CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E ESPECIFICAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO DE MEDICAMENTOS

| Condição de Armazenamento | Estudo de Estabilidade Acelerado* |
|--|---|
| -25°C a -15°C | Não há |
| Refrigeração (2-8°C) | 25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR |
| Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - produtos de base aquosa | 40°C±2°C/25%UR±5%UR |
| Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - demais produtos | 40°C±2°C/75%UR±5%UR |

FONTE: Brasil (2019).

Este estudo deve ser conduzido em três lotes do produto e pode ser aceito provisoriamente para fazer o registro do medicamento, no entanto, devem ser complementados com o estudo de longa duração.

- Estudo de estabilidade longa duração

Com o objetivo de verificar as características físicas, químicas e microbiológicas do medicamento nas propostas, condições de armazenamento e prazo proposto, o estudo de estabilidade de longa duração é responsável por reduzir/ampliar e confirmar o prazo de validade de um produto. Também realizado com três lotes do medicamento, este estudo é realizado em condições controladas durante e após o prazo de validade estabelecido do produto por períodos de, no mínimo, 12 meses.

Assim como o estudo de estabilidade acelerado, o anexo II da RDC nº 318/2019 também estabelece as condições para este estudo de acordo com o produto em questão:

FIGURA 30 - CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E ESPECIFICAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO DE MEDICAMENTOS

| Condição de Armazenamento | Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento* |
|--|---|
| -25°C a -15°C | -20°C±5°C |
| Refrigeração (2-8°C) | 5±3°C |
| Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - produtos de base aquosa | 30°C±2°C/35%UR±5%UR |
| Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - demais produtos | 30°C±2°C/75%UR±5%UR |

FONTE: Brasil (2019).

- Estudo de estabilidade de acompanhamento

O monitoramento da estabilidade do medicamento enquanto estiver no mercado é realizado pelo estudo de estabilidade de acompanhamento, o qual visa verificar quaisquer alterações no produto ao longo da vida de prateleira deste.

A cada 12 meses, todos os testes do relatório do estudo de estabilidade deverão ser realizados no teste de acompanhamento, visando assegurar que os lotes consecutivos permaneçam estáveis no quesito físico, químico e microbiológico.

Vale ressaltar que, ao se verificar alterações no produto durante o período de estudo de acompanhamento, um novo estudo de longa duração deve ser realizado, avaliando novamente quais as reais características de estabilidade do medicamento em questão.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O presente estudo foi capaz de abordar, de uma forma geral, quais etapas compõem o desenvolvimento laboratorial de um comprimido não revestido, baseando-se na abordagem de Quality by Design e ressaltando a importância da aplicação deste conceito na prática da pesquisa e desenvolvimento para o manejo dos riscos associados a produção de um medicamento.
- Ainda, foi possível demonstrar a possibilidade de transposição de escala e estabelecer equipamentos básicos para as operações unitárias envolvidas no processo de produção da referida forma farmacêutica a nível fabril, definir um roteiro produtivo padrão e os pontos críticos a serem avaliados dentro de cada etapa.
- Também foi demonstrado quais critérios de embalagem devem ser cumpridos para registro da forma farmacêutica.
- De acordo com a literatura oficial, foi possível definir parâmetros farmacopeicos críticos de um comprimido não revestido, no entanto, vale ressaltar que tais parâmetros não são fixos para todas as rotas produtivas, tecnologias e maquinários utilizados, sendo necessário uma avaliação caso-a-caso dependendo do produto a ser desenvolvido e dos equipamentos disponíveis para a fabricação.

REFERÊNCIAS

ANDRADE JUNIOR, D. M. **Estudo de Pré-formulação para o Desenvolvimento de Comprimidos Simples de Maleato de Enalapril 20 mg.** 120 f. Dissertação de Mestrado - Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2015.

ASSIS, R. E. **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg Disponíveis no Município de Cuité-PB.** 75 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba. 2013.

BAHR, M. N. A Design of Experiments for Tablet Compression. **Pharmaceutical Technology.** v. 35, n. 9, 09 fev. 2012. p. 104-116.

BAPTISTA, B. SANTOS, A. M., MARTA, T. **Pharmaceutical Facilities Project - Second Part.** 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Figura-71-Exemplo-de-cromatograma-de-HPLC-com-referencia-ao-pico-de-absorcao-da_fig23_313532388. Acesso em: 31 jul. 2022.

BRASIL. **Guia Metodológico de Gestão de Riscos de Processos.** Minas Gerais. Mar. 2021.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 6ª Edição: Volume 1.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ANVISA. Brasília. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 13 jul. 2022.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 6ª Edição: Volume 2 - Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ANVISA. Brasília. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades.pdf/@@download/file/INSUMOS%20FARMAC%3%8AUTICOS%20E%20ESPECIALIDADES.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2022.

BRASIL. **Resolução - RDC Nº 301, de 21 de agosto de 2019.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2019.

BRASIL. **Resolução - RDC Nº 80, de 11 de maio de 2006.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2006.

BRASIL. **Rótulos: Perguntas Frequentes.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/rotulos>. Acesso em: 01 ago. 2022.

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.** 1ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **Applying ICH Q8(R2), Q9, and Q10 Principles to Chemistry, Manufacturing, and Controls Review.** MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES MAPP 5016.1. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Applying-ICH-Q8%28R2%29--Q9--and-Q10-Principles-to-CMC-Review.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2022.

CHOUDHARY, A. **Various Types of Blenders and Their Purpose.** 2017. Disponível em: <https://www.pharmaguideline.com/2017/04/various-types-of-blenders-and-their-purpose.html>. Acesso em: 20 jul. 2022.

CLAYTON, J. An Introduction to Powder Characterization. *In*: NARANG, A. S.; BADAWY, S. I. F. **Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm.** San Diego. Estados Unidos: Elsevier Science Publishing Co Inc. 2019. p. 569-613.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. Orientações sobre Embalagens de Medicamentos que Podem ser Comercializados em Farmácias. **O Farmacêutico em Revista.** v. 3, n. 98. 2012.

COSTA, G. N., *et al.* Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015. **Infarmacia - Ciências Farmacêuticas**, 2018, v.3 n. 30. p. 194-202.

FONTE, N. N., **Pesquisa Científica: o que é e como se faz**. 2005. Disponível em: <https://docs.ufpr.br/~nilce/metodolog.%20pesquisa%20cientifica.doc>. Acesso em: 12 ago. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Quality by Design**. 2011. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design>. Acesso em: 29 jul. 2022.

EYJOLFSSON, R. Mixing of Pharmaceutical Powders in Tablet Manufacture. **Pharmazie**. v. 56, n. 7, ago. 2001. p. 590-591.

FERRAZ, H. G. **Pré-Formulação**. FCF/USP. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3330884/mod_resource/content/1/Texto%20pr%C3%A9-formula%C3%A7%C3%A3o.pdf. Acesso em: 04 ago. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). **Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules: Guidance for Industry**. Jun. 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Size--Shape--and-Other-Physical-Attributes-of-Generic-Tablets-and-Capsules.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.

HARPER, L; POWELL, J; PIJL, E. M. An Overview of Forensic Drug Testing Methods and Their Suitability for Harm Reduction Point-of-Care Services. **Harm Reduction Journal**. v. 14. n. 52. 2017.

HILMAS, E. **Understanding Medicines and What They Do**. 2018. Disponível em: <https://kidshealth.org/en/teens/meds.html>. Acesso em: 27 jul. 2022.

ICH. **International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements for Registration of Pharmaceu-ticals for Human Use**. ICH Harmonised Tripartite

Gui-deline. Pharmaceutical Development Q8(R2). Ago. 2009. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Acesso em: 16 jul 2022.

IQUBAL, M. K. Recent Advances in Direct Compression Technique for Pharmaceutical Tablet Formulation. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**. v. 6, n. 1, mar. 2018. p. 49-57.

KABEYA, K. *et al.* Threshold Size of Medical Tablets and Capsules: Based on Information Collected by Japanese Medical Wholesaler. **Patient Prefer Adherence**. v. 14. 2020. p. 1251-1258.

LACERDA, P. M. **Gerenciamentos dos Riscos em Projetos de Biotecnologia para Indústrias Farmacêuticas**. 13 f. Gestão de Projetos. Biotecnologia. Faculdade IETEC. Belo Horizonte. Minas Gerais. Abril, 2017.

LEDER, D; KRUCOFF, M. W. "Take your Pill": The Role and Fantasy of Pills in Modern Medicine. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**. v. 20, n.6, jun, 2014. p. 421-427.

MATOS, A. P. S. **Estudos de Compatibilidade Fármaco-Excipiente e sua Importância no Desenvolvimento de Formulações Farmacêuticas**. 80 f. Monografia para obtenção de título de Especialista - Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Fundação Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2013.

MESQUITA, M. A; SANTORO, M. C. **Análise de Modelos e Práticas de Planejamento e Controle da Produção na Indústria Farmacêutica**. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/prod/a/czbHZrjq4kQ9zmcnfgCkdjt/?lang=pt>. Acesso em: 13 jul. 2022.

METTLER TOLEDO. **Tecnologia Analítica de Processo (Process Analytical Technology ou PAT)**. Disponível em: https://www.mt.com/br/pt/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_PAT.html. Acesso em: 19 jul. 2022.

NAKACH, M. *et al.* Comparison of Various Milling Technologies for Grinding Pharmaceutical Powders. **International Journal of Mineral Processing**. n. 74, 2004. p. 173-181.

OH, G. H. *et al.* Quality-by-Design Approach for the Development of Telmisartan Potassium Tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 44, n. 5, maio, 2018. p. 837-848.

PATEL, S; KAUSHAL, A. M; BANSAL, A. K. Compression Physics in the Formulation Development of Tablets. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**. v. 23, n. 1, 2006. p. 1-65.

PHARMA TEST. **Aparelho para teste de dureza**. Disponível em: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/29889/the-role-of-water-activity-in-the-microbial-stability-of-non-sterile-pharmaceutical-drug-products/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

PONTAROLO, R. **Estudo de Estabilidade de Fármacos e Medicamentos**, 2022. 66 slides.

PRICE, E. **Why the FDA and EMA Want You to Implement QbD**. Disponível em: <https://www.pcisynthesis.com/wp-content/uploads/FDA-EMA-want-you-to-implement-QbD-pci-synthesis.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2022.

RAJAN, P. *et al.* A Review on in Process and Finished Products Quality Control Tests for Tablets According to Pharmacopoeias. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 7, n. 9. 2018. p. 305-315.

RAJANI, C; *et al.* Effects of Granule Particle Size and Lubrificant Concentration on Tablet Hardness Containing Large Concentration of Polymers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 53, n. 3, 2017.

RHEONICS. **Controle do Processo de Revestimento de Comprimidos**. Disponível em: <https://pt.rheonics.com/solutions-item/tablet-coating-process-control/>. Acesso em: 13 jul. 2022.

ROWE, R. C. *et al.* **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. ed. 9. London: Pharmaceutical Press, 19 out. 2020.

SANTOS, D. P. G. **Obtenção e Caracterização de Comprimidos de Captopril 50 mg Via Compressão Direta**. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Farmácia, Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2012.

SHANMUGAM, S. Granulation Techniques and Technologies : Recent Progress. **Bioimpacts**. v.5, n.1. 2015. p. 55-63.

SHIMADZU. **What is HPLC (High Performance Liquid Chromatography)?** Disponível em: https://www.shimadzu.com/an/service-support/technical-support/analysis-basics/basic/what_is_hplc.html. Acesso em: 07 ago. 2022.

THOMAS. **The Pharmaceutical Manufacturing Process - Steps, Tools, and Considerations**. Disponível em: <https://www.thomasnet.com/articles/chemicals/the-pharmaceutical-manufacturing-process-steps-tools-and-considerations/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **<1062> Tablet Compression Characterization**. GENERAL CHAPTER. 2020.