



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Bauru



ISABEL BATISTELA WINKLER

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA**

BAURU

2023

ISABEL BATISTELA WINKLER

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA**

Relatório de Estágio Supervisionado em Indústria com o tema de tecnologia farmacêutica, como requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Química Ambiental e Tecnológica pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências, campus de Bauru.

Orientador: Prof. O Dr. Kleper de Oliveira Rocha

BAURU

2023

W775r Winkler, Isabel Batistela
Relatório de estágio em indústria em tecnologia farmacêutica /
Isabel Batistela Winkler. -- Bauru, 2023
43 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Química) Universidade
Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências,
Bauru
Orientador: Kleper de Oliveira Rocha

1. Química. 2. Estágio em indústria. 3. Indústria farmacêutica. 4.
Análise de medicamentos. 5. Testes em medicamentos. I. Título.

ISABEL BATISTELA WINKLER

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA**

Relatório de Estágio Supervisionado em Indústria com o tema de tecnologia farmacêutica, como requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Química Ambiental e Tecnológica pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências, campus de Bauru.

Orientador: Prof. O Dr. Kleper de Oliveira Rocha

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Kleper de Oliveira Rocha

UNESP – Campus de Bauru

Aluna Mr. Geovana Castilho

UNESP – Campus de Bauru

Aluna Mr. Letícia Gabriele Crespilho Abel

UNESP – Campus de Botucatu

BAURU

2023

AGRADECIMENTO

Agradeço esta oportunidade de poder concluir a graduação em química, primeiramente agradeço a Deus, agradeço meus pais Angela Margarida e Luiz Eduardo por seu apoio, agradeço a instituição UNESP e seus professores e profissionais da seção técnica, em especial agradeço meu orientador professor Doutor Kleper de Oliveira Rocha e agradeço o coordenador atual do curso professor Doutor Valdecir Ximenes. Agradeço o professor mestre Fernando Tozzi Alves Neves por ter ministrado o estágio de forma exemplar.

Agradeço meu noivo Tássio Beraldinelle e minha amiga Ellen Cardoso do Nascimento pela ajuda e apoio durante vários percursos de minha vida. Agradeço a instituição UNISAGRADO que me permitiu concluir o estágio e a minha supervisora Geovana Castilho que me proporcionou aprendizado e companheirismo.

RESUMO

Este relatório descreve as atividades de estágio realizadas na área da indústria farmacêutica. Busca-se compreender a produção de um medicamento a nível industrial e os testes de qualidade envolvidos nesta produção. Para esta finalidade, aborda a importância dos excipientes e suas análises. O tratamento de dados coletados durante o estágio distribui-se em quadros, fórmulas e cálculos, além de apresentar evidências fotográficas de equipamentos e substâncias analisadas em nível microscópico. Como revisão bibliográfica, aborda brevemente sobre os conceitos de fármacos, comprimido e a absorção humana de medicamentos. Conclui-se que as etapas primárias de análise da formulação são fundamentais para a fabricação de um comprimido.

Palavras-chave: estágio em indústria; indústria farmacêutica; análise de medicamentos; testes em medicamentos.

ABSTRACT

This report describes the internship activities carried out in the area of the pharmaceutical industry. It seeks to understand the production of a medicine at an industrial level and the quality tests involved in this production. For this purpose, it discusses the importance of excipients and their analyses. The treatment of data collected during the internship is distributed in charts, formulas and calculations, in addition to presenting photographic evidence of equipment and substances analyzed at the microscope level. As a bibliographic review, it briefly discusses the concepts of drugs, pills and the human absorption of drugs. It is concluded that the primary steps of analysis of the formulation are fundamental for the manufacture of a tablet.

Keywords: internship in industry; pharmaceutical industry; drug analysis; drug testing.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Número de Tamises.....	19
FIGURA 2 - Cristal Amorfo do Pó da Lactose.....	20
FIGURA 3- Representação do ângulo de repouso.....	23
FIGURA 4 - Tamizadora.....	27
FIGURA 5- Estufa para secagem.....	28
FIGURA 6 - Misturador em V.....	29
FIGURA 7 - Representação do misturador em V.....	29
FIGURA 8- Prensa de Comprimido.....	31
FIGURA 9 - Comprimido Sólido.....	32
FIGURA 10 - Friabilômetro.....	34
FIGURA 11 - Durômetro.....	35
FIGURA 12 - Desintegrador.....	36
FIGURA 13 - Dissolutor.....	37

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Granulometria.....	19
QUADRO 2 - Quadro de identificação.....	22
QUADRO 3 - Valores de referência.....	23
QUADRO 4 - Princípio ativo e biofarmacêutica.....	24
QUADRO 5 - Classificação na disposição do fármaco.....	24
QUADRO 6 - Fórmula I.....	25
QUADRO 7 - Fórmula II.....	25
QUADRO 8 - Fórmula III.....	26
QUADRO 9 - Fórmula IV.....	26
QUADRO 10- Formulação da dipirona 500mg.....	27
QUADRO 11 - Cálculos e resultados.....	30
QUADRO 12 - Análise de infravermelho.....	30
QUADRO 13 - Análise do comprimido dipirona.....	33
QUADRO 14 - Método.....	35
QUADRO 15 - Cálculo de resultados.....	37
QUADRO 16 - Fórmula 1.....	38
QUADRO 17 - Formulações.....	38
QUADRO 18 - Cálculos e resultados.....	39
QUADRO 19 - Absorbância e concentração.....	40
QUADRO 20 - Cálculo e resultados.....	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS GERAIS	13
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4 ATIVIDADES DURANTE O ESTÁGIO	15
5 PRINCÍPIOS FÁRMACOS	15
5.1 PRINCÍPIOS DE REOLOGIA PARA O FÁRMACO	17
5.1.1 Princípios para analisar o cristal	17
6 PRÉ-FORMULAÇÃO DA LACTOSE	18
6.1 ANÁLISE GRANULOMETRIA	20
6.2 ANÁLISE MICROSCÓPICA	21
6.2.1 Método para a identificação no microscópio	21
6.3 CÁLCULO DA DENSIDADE REAL E APARENTE	21
6.3.1 Densidade aparente	22
6.3.2 Densidade real	22
6.3.3 Índice de compressibilidade (IC)	22
6.3.4 Razão de Hausner (RH)	22
6.4 TESTE DE TEMPO DE ESCOAMENTO	23
6.5 ÂNGULO DE REPOUSO	23
7 PRÉ-FORMULAÇÃO DO COMPRIMIDO	24
7.1 CLASSIFICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO E BIOFARMACÊUTICA (SCB)	24
7.1.1 Classificação com base na disposição do fármaco (BDDCS)	24
7.1.2 Fatores que influenciam na biodisponibilidade do fármaco e do excipiente	25
7.1.3 Cálculo da quantidade de excipientes	25
8 FORMULAÇÃO DA DIPIRONA 500 MG	27
8.1 MÉTODO	27
8.1.1 Amostragem	29
8.2.1 Análise infravermelho	30
8.2.2 Prensagem do comprimido	31
9 ANÁLISE DA QUALIDADE DO COMPRIMIDO DIPIRONA 500MG UTILIZANDO A FORMULAÇÃO 01	33
9.1 PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E DESVIO PADRÃO RELATIVO	33

9.2 FRIABILIDADE	34
9.2.1 Método	34
9.3 DUREZA	35
9.3.1 Método	35
9.4 DESINTEGRAÇÃO	36
9.4.1 Método	36
9.5 DISSOLUÇÃO	36
9.5.1 Método	37
9.6 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	38
9.7 DOSEAMENTO (% TEOR)	38
9.7.1 Método	39
9.8 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (UDU)	40
9.8.1 Métodos	40
10 Conclusão.	42
11 Referência.	43

1 INTRODUÇÃO

O trabalho discorre sobre as atividades realizadas pela autora durante o estágio obrigatório exigido para a obtenção parcial do título de Bacharel do curso de Química da universidade UNESP. O estágio foi realizado na instituição Unisagrado, no período de 10 de junho de 2022 a 09 de dezembro de 2022, totalizando 570 horas.

Neste presente trabalho podemos compreender os requisitos necessários para a fabricação de um comprimido, assim como sua formulação e testes de qualidade do comprimido. A empresa Unisagrado promove dentro de seu estabelecimento estágios para os alunos conforme seus respectivos cursos, no estágio farmacêutico há o estágio em produção de comprimidos, no qual será apresentado neste trabalho.

Os medicamentos apresentam substâncias químicas, que são introduzidas no nosso dia a dia, visando melhorias de doenças, o químico pode atuar na análise e controle de qualidade do medicamento, entendendo assim todo o seu funcionamento, função orgânica, elaboração e conceitos farmacêuticos. A importância do estágio em química é a aprendizagem e conhecer o campo de trabalho, aplicando seus conhecimentos na prática fazendo assim uma parte significativa para a formação da graduação.

A mistura de materiais é uma das operações unitárias mais usadas no dia a dia. Porém em parte devido à enorme variedade de materiais que podem ser misturados, muito está ainda por aprender no que respeita aos mecanismos que regem o processo de mistura (LACHMAN *et al.*, 2001).

A dipirona é um medicamento que pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos, sendo usado para o alívio da dor e redução da febre. Reduzindo certas substâncias químicas no corpo que são responsáveis pela dor e inflamação, como por exemplo dores de cabeça, dores dentárias, cólicas menstruais e dores musculoesqueléticas.

O excipiente são componentes inertes de uma formulação farmacêutica, sendo usados para dar forma, consistência e estabilidade ao medicamento, obtendo funções como veículo para dissolver ou suspender um princípio ativo, facilitando a absorção, diluentes para dar volume no manuseio da dosagem, estabilizador para evitar a degradação, agente compressão para facilitar a compressão na forma sólida. E assim por diante como os agentes de revestimento, aromatizantes e corantes. Para produzir um medicamento são necessárias várias etapas, entre elas o desenvolvimento de formulação e produção, controle de qualidade e embalagem.

O teste de qualidade do comprimido é fundamental para garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, promovendo a confiança dos pacientes e a conformidade com as regulamentações. As autoridades reguladoras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecem diretrizes e padrões rigorosos para a produção e qualidade dos medicamentos. A não conformidade pode levar a ações regulatórias, incluindo recalls de produtos e sanções legais.

2 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo geral deste trabalho consiste em detalhar a aplicação da química farmacêutica na produção de comprimidos, bem como mostrar na prática como o uso de formulações e testes específicos são necessários para o controle de qualidade do produto.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos do trabalho são:

- identificar os conceitos presentes no processo de qualidade do comprimido;
- analisar os processos de formulação de comprimidos;
- realizar testes específicos que auxiliem no controle de qualidade do comprimido.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A palavra droga tem-se atribuído um significado que poderemos considerar como pouco preciso, de fato, quando aludimos a DROGAS referimo-nos, preferencialmente, aos produtos de natureza animal, vegetal ou mineral empregados na preparação de medicamentos. Entretanto, a palavra DROGA é, também, tomada da acepção de matéria-prima de uso farmacêutico ou não, significando tanto os produtos naturais, como os obtidos por síntese (PRISTA *et al.*, 2003).

É hábito corrente designar por fármacos (do grego Pharmakon) todas as drogas utilizadas em farmácia e dotadas de ação farmacológica ou, pelo menos, de interesse médico. Quer isto dizer que o conceito de droga abrange o de fármaco, ou que o fármaco é um tipo especial de droga. Servindo-nos ainda do exemplo dado pelo sulfato de cobre, podemos dizer que esta droga, utilizada na sulfatação das vinhas e em diversas preparações químicas, constitui um fármaco sempre que se utiliza com fins medicinais devido às suas propriedades adstringentes (PRISTA *et al.*, 2003).

O suco gástrico produzido é composto por HCl, pepsigênio, mucina e fator intrínseco, tendo pH ao redor de 1,5. Nas 24 horas a quantidade de suco elaborado é de aproximadamente 2,5 litros, numa taxa de cerca de 20 mL por hora, quando em repouso (PRISTA *et al.*, 2003).

A extensão do trato intestinal é muito importante na absorção dos fármacos, uma vez que estes devem dispor de tempo para serem absorvidos, particularmente se a solubilidade é pequena.

Já vimos que existem numerosos fatores determinantes da adsorção. Efetivamente, o esvaziamento gástrico influi na velocidade de penetração dos medicamentos na mucosa intestinal. Do mesmo modo, não é indiferente o estado físico em que se encontra o medicamento. Um sólido compacto terá mais dificuldade de absorção do que um sólido finamente dividido, e este será absorvido mais lentamente do que uma solução aquosa ou alcoólica (PRISTA *et al.*, 2003).

O comprimido é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípio ativo, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não (BRASIL, 2010).

Além das características aparentes dos comprimidos, eles devem satisfazer outras especificações físicas e padrões de qualidade. Estes incluem critérios quanto a peso, variação do peso, uniformidade de conteúdo, espessura, dureza, tempo de desintegração e velocidade

de dissolução. Esses fatores devem ser controlados durante a produção (controle em processo) e verificados após a produção de cada lote, para assegurar que os padrões de qualidade do produto sejam atendidos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007)

4 ATIVIDADES DURANTE O ESTÁGIO

O estágio obrigatório foi realizado por 570 horas conforme a carga horária da disciplina de estágio em indústria. No estágio foram feitas atividades de organização pós aula, limpeza, preparo de solução, calibração e limpeza de equipamentos, elaboração de instrumentação para aulas práticas, supervisão de pesquisas e acompanhamento de visitas técnicas.

No estágio houve processo de produção de medicamento totalizando-se em 10 dias corridos, onde se analisou os excipientes com testes, a formulação para o comprimido e o produto final do comprimido com testes de qualidade.

5 PRINCÍPIOS FÁRMACOS

5.1 PRINCÍPIOS DE REOLOGIA PARA O FÁRMACO

A reologia é um estudo que define as propriedades da matéria como o fluxo e deformação. Há formação de cristal que dá a sua síntese orgânica que forma retículos cristalinos, podendo ser cristalizada ou amorfa, a amorfa necessita de menos energia, tendo maior solubilidade e menor estabilidade, já a cristalina terá maior energia, possuindo menor solubilidade e maior estabilidade.

A compreensão dos princípios de reologia permite ajustes adequados nas formulações para otimizar propriedades como viscosidade, elasticidade e comportamento de fluxo. Contribuindo para a estabilidade, qualidade e segurança dos fármacos.

5.1.1 Princípios para analisar o cristal

Podemos analisar o cristal com testes como:

- Microscopia óptica.
- Microscopia de varredura.
- Microscopia de Transmissão.
- Análise granulométrica.
- Ponto de fusão.
- Análises térmicas.
- TG/DTG/DSC.
- Tempo de escoamento.
- Ângulo de repouso.
- Densidade real/aparente.
- IC/FH.

6 PRÉ-FORMULAÇÃO DA LACTOSE

Na pré-formulação há avaliações físico-químicas e farmacêuticas da lactose para ser usado em formulações químicas, a lactose é amplamente utilizada como excipiente em comprimido e cápsulas.

Ela desempenha várias funções importantes, sendo amplamente empregada devido às suas propriedades físicas e químicas favoráveis, como compressão, desintegração, estabilidade e compatibilidade.

6.1 ANÁLISE GRANULOMETRIA

O grau de divisão ou a granulometria de pós é expresso pela referência à abertura nominal da malha do tamis utilizado. Os tamises empregados são de aço inoxidável, latão, não sendo permitido o revestimento dos fios (BRASIL, 2010).

Pó grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 μm .
Pó moderadamente grosso - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 μm .
Pó semifino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm .
Pó fino - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm .
Pó finíssimo - aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 μm (BRASIL, 2010).

FIGURA 1 - Número de tamises

<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: BRASIL, 2010.

Para a preparação do grânulo é indicado tamises de tamanho 4 a 120 para esta análise usou-se tamises de 50mm, 70mm, 100mm, 200mm, por conta da disponibilidade fornecida no espaço, então pesou-se 25g de lactose pura (P.A) em um béquer e pesou-se todos os tamises separadamente, adicionou-se a lactose pesada no tamise e colocou-se para bater por 15 minutos.

Após 15 minutos pesou-se os tamises para determinar a análise granulométrica e a quantidade que restou em cada tamise.

Fórmula:

$$\text{Massa retida} = \text{tamis cheio} - \text{tamis vazio}$$

QUADRO 1 - Granulometria

ANÁLISE GRANULOMETRIA				
Tamis	Cheio	Vazio	Massa retida	% retida
50	401,2	401	0,2	0,68
70	412,2	412	0,2	0,68
100	386,9	386,7	0,2	0,68

200	389,4	380,8	8,6	29,45
Fundo	457,4	437,4	20	68,49
		Soma	29,2	100,00

Fonte: a autora, 2023.

Identifica-se que o grânulo por ser fino conseguiu chegar ao fundo, o fato de ser fino facilitará na degradação intestinal, na granulação o pó tem que ser fino para melhor a função do excipiente, na sua compactação e para a digestão do comprimido.

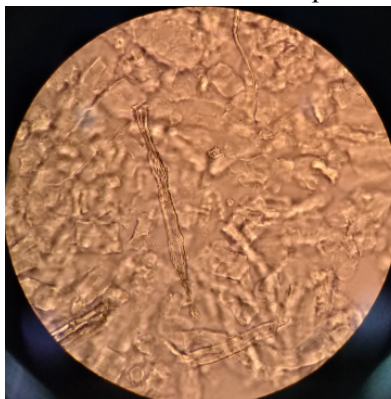
6.2 ANÁLISE MICROSCÓPICA

A análise microscópica é realizada como parte dos estudos de pré-formulação. Essa análise permite a visualização e avaliação de diferentes aspectos, como a morfologia, tamanho e distribuição de partículas, estrutura cristalina e características físicas do fármaco.

6.2.1 Método para a identificação no microscópio

Colocou-se uma pequena quantidade de lactose na lâmina, para observar qual tipo de cristal a lactose se identifica, usa-se o conta-gotas, colocar uma pequena quantidade de com água destilada sobre a amostra de lactose e fecha-se a lâmina com a lamínula, então observa-se no microscópio. Pode-se identificar que se trata de um cristal amorfo, por se tratar da lactose pura em pó, por não estar mais solúvel, sua viscosidade e mobilidade afetam em sua forma cristalina, mudando seu estado ordenado virando um sólido amorfo. Caso haja mais água, a lactose pode se ter mobilidade, reordenar e cristalizar.

FIGURA 2 - Cristal amorfo do pó da lactose



Fonte: a autora, 2022.

6.3 CÁLCULO DA DENSIDADE REAL E APARENTE

A densidade aparente faz-se da medida do volume da amostra até a pesagem da mesma. Colocando-a em um volume e batendo a proveta em uma superfície até que o pó se comprima, identificando até onde a amostra desceu. Na forma farmacêutica sólida é importante a compactação, então com este teste verificamos a capacidade de compactação.

Com o auxílio de uma proveta de plástico de 50 mL, pesa-se a proveta vazia, após coloca-se a lactose já tamisada e faz-se a densidade real e aparente.

O Índice de Compressibilidade (IC) e da Razão de Hausner (RH) é um método comum e simples para analisar as propriedades de escoamento do pó.

Fórmulas:

$$D = m/v$$

$$\text{Peso amostra} = \text{proveta cheia} - \text{proveta vazia} \quad \text{IC} = \frac{V_i - V_f}{V_i} \times 100$$

$$\text{FH} = \frac{V_i}{V_f}$$

6.3.1 Densidade aparente

$$\text{Peso amostra} = \text{proveta cheia} - \text{proveta}$$

$$55,155 - 28,424 = 26,731 \text{g}$$

$$D = 26,731 / 50$$

$$D = 0,5346 \text{ g/mL}$$

6.3.2 Densidade real

$$D = m/v$$

$$36 = \text{volume real}$$

$$D = 26,731 / 36$$

$$D = 0,7425 \text{ g/mL}$$

6.3.3 Índice de compressibilidade (IC)

$$\text{vazia IC} = \frac{V_i - V_f}{V_i} \times 100$$

$$\text{IC} = \frac{50 - 36}{36} \times 100$$

$$\text{IC} = 38,88\%$$

6.3.4 Razão de Hausner (RH)

O fator de Hausner condiz com a fluidez do pó grânulo.

$$\text{vazia IC} = \frac{V_i - V_f}{V_i} \times 100$$

$$\text{FH} = 50/36 = 1,38$$

Com o auxílio da literatura identificamos que há uma compressibilidade baixa e de difícil compreensão.

QUADRO 2 - Quadro de identificação

QUADRO DE IDENTIFICAÇÃO	
Boa	IC= 0 - 15%
Deficiente	IC > 25%
Fácil Compressão	FH < 1,25
Difícil Compressão	FH > 1,25

Fonte: a autora, 2023

$$\text{IC} = 38,88\% > 25\% \text{ (Deficiente) FH}$$

$$= 1,38 > 1,25 \text{ (Difícil Compressão)}$$

6.4 TESTE DE TEMPO DE ESCOAMENTO

O método de escoamento é importante para a avaliação farmacotécnica, pois pode-se analisar o comportamento do pó, analisa-se por ângulo de repouso e velocidade de escoamento.

Colocou-se 25g da amostra de lactose no funil, contou-se 30 segundos e observou-se que, se em até 30 segundos o conteúdo do funil descesse, seria uma amostra boa. No caso do experimento a amostra não desceu em 30 segundos, observando-se um escoamento inadequado.

6.5 ÂNGULO DE REPOUSO

O teste de ângulo de repouso caracteriza o escoamento dos sólidos, sendo determinado o seu ângulo de repouso, formando-se um cone de pó. O escoamento dos sólidos demonstra a fricção e resistência do movimento das partículas.

Para este experimento usamos o tamis e depositamos o pó da lactose nele, raspando-o levemente com a espátula, a amostra para pelo funil e cai sobre uma placa de vidro, na qual cai em uma forma de cone, assim que a forma de cone estiver formada, para-se de depositar. Mede-se o diâmetro e altura com uma régua e calcula-se o ângulo de repouso.

FIGURA 3- Representação do ângulo de repouso.

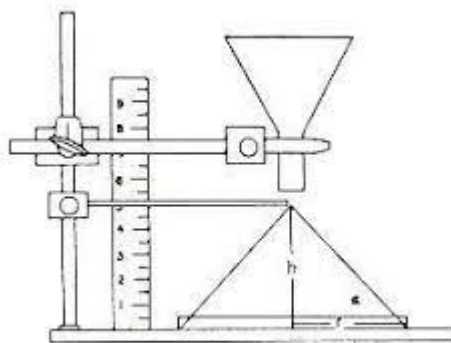


Fig. 96. Determinação do ângulo de repouso

Fonte: PRISTA *et al.*, 2003.

Fórmulas:

$$\text{Tan}\theta = 2 \times h / d$$

QUADRO 3 - Valores de referência

VALORES DE REFERÊNCIA	
$\Theta > 40^\circ$	Deficiente
$\Theta = 20-40^\circ$	Adequado
$\Theta = 0-20^\circ$	Livre

Fonte: a autora, 2023.

$$D = 1,3 \text{ cm}$$

$$h = 1,7 \text{ cm}$$

$$\text{Tan}\theta = 1,7 \times 2 / 1,3 = 2,61$$

$$2,61 \text{ tan}^{-1} = 69,07^\circ \text{ Considerável deficiente.}$$

7 PRÉ-FORMULAÇÃO DO COMPRIMIDO

A pré-formulação de comprimidos é uma etapa essencial no desenvolvimento de medicamentos, estudando diferentes aspectos do fármaco e dos excipientes utilizados na formulação do comprimido, assim compreendendo as propriedades físico-químicas dos ingredientes para garantir a eficácia, estabilidade e qualidade do produto final.

7.1 CLASSIFICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO E BIOFARMACÊUTICA (SCB)

A classificação do princípio ativo refere-se à categorização dos medicamentos com base em suas características químicas e farmacológicas, enquanto a biofarmacêutica envolve o estudo da relação entre a forma farmacêutica do medicamento, sua absorção no organismo e os efeitos terapêuticos resultantes.

QUADRO 4 - Princípio ativo e biofarmacêutica

PRINCÍPIO ATIVO E BIOFARMACÊUTICA			
Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Maior solubilidade	Menor solubilidade	Maior solubilidade	Menor solubilidade
Maior permeabilidade	Maior permeabilidade	Menor permeabilidade	Menor permeabilidade

Fonte: a autora, 2023.

7.1.1 Classificação com base na disposição do fármaco (BDDCS)

A classificação com base na disposição é uma abordagem utilizada para classificar os fármacos com base em suas características de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Essa classificação pode ser usada para prever possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos com base nas características do fármaco.

QUADRO 5 - Classificação na disposição do fármaco

CLASSIFICAÇÃO NA DISPOSIÇÃO DO FÁRMACO			
Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Maior solubilidade	Menor solubilidade	Maior solubilidade	Menor solubilidade
Maior metabolismo	Maior metabolismo	Menor metabolismo	Menor metabolismo
Mínimo efeito de transportadores.	Efeito de transporte de efluxo	Efeito de transporte de efluxo e influxo	Efeito de transporte de efluxo e influxo

Fonte: a autora, 2023.

7.1.2 Fatores que influenciam na biodisponibilidade do fármaco e do excipiente

A biodisponibilidade do fármaco é importante apresentar desagregação, desintegração, dissolução e absorção.

As escolhas dos excipientes devem favorecer os fatores que influenciam na biodisponibilidade para proporcionar melhor eficácia ao fármaco, como por exemplo agentes diluentes, molhantes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes.

Método de escolha de excipientes em uma formulação que utiliza um pentágono com 5 referências como solubilidade, ângulo de repouso, IC, FH e tamanho de partícula para verificar se a combinação dos elementos escolhidos fará parte de todas as pontas do pentágono.

7.1.3 Cálculo da quantidade de excipientes

No estágio foram feitas cinco formulações com base em todos os fatores necessários de desagregação, desintegração, dissolução e absorção. Foram separados em grupos para que cada grupo preparasse uma formulação. A formulação estudada neste trabalho foi a formulação 1.

QUADRO 6 - Fórmula I

FÓRMULA I			
Excipiente	%	peso 1 cp	peso 200 cp
Amido pré	70	0,105	21
Lactose	26	0,039	7,8
Gelatina	3	0,045	0,9
Croscarmelose	1,5	0,00225	0,45
Estearato Mg	0,5	0,00075	0,15
Dipirona		500mg (0,5g)	100g

Fonte: a autora, 2023.

QUADRO 7 - Fórmula II

FÓRMULA II			
Excipiente	%	peso 1 cp	peso 200 cp
Amido pré	92	0,138	27,6
Gelatina	4	0,006	1,2
Croscarmelose	1,5	0,00225	0,45
Lauril	2	0,006	0,6
Estearato Mg	0,5	0,00075	0,15

Dipirona		500mg (0,5g)	100g
----------	--	--------------	------

Fonte: a autora, 2023.

QUADRO 8 - Fórmula III

FÓRMULA III			
Excipiente	%	peso 1 cp	peso 200 cp
Lactose	50	0,075	15
Celulose	45	0,0675	13,5
Gelatina	3	0,045	0,9
Croscarmelose	1,5	0,00225	0,45
Estearato Mg	0,5	0,00075	0,15
Dipirona		500mg (0,5g)	100g

Fonte: a autora, 2023.

QUADRO 9 - Fórmula IV

FORMULA IV			
Excipiente	%	peso 1 cp	peso 200 cp
Lactose	74	0,111	22,2
Celulose	24	0,036	7,2
Croscarmelose	1,5	0,00225	0,45
Estearato Mg	0,5	0,00075	0,15
Dipirona		500mg (0,5g)	100g

Fonte: a autora, 2023.

8 FORMULAÇÃO DA DIPIRONA 500 MG

A formulação pode variar de acordo com o fabricante e as especificações de cada produto, os excipientes são adicionados para auxiliar na compressão do comprimido, garantir a uniformidade da dose e melhorar a estabilidade do medicamento.

QUADRO 10 - Formulação da dipirona 500mg

FORMULAÇÃO DA DIPIRONA 500MG			
	Via Úmida	Via Seca	Compressão Direta
Granulometria	✓	✓	✓
Pesagem	✓	✓	✓
Mistura (pós)	✓	✓	✓
Granulação úmida	✓	✗	✗
Secagem	✓	✗	✗
Granulação seca	✗	✓	✗
Mistura Granulado	✓	✓	✗
Pré-compressão	✗	✓	✗
Compressão	✓	✓	✓

Fonte: a autora, 2023.

8.1 MÉTODO

As matérias primas passaram no processo de tamisação em malha 120mm, as quantidades dos excipientes foram pesadas de acordo com as porcentagens estabelecidas na tabela de pré-formulação, misturou-se os e excipientes exceto o estearato de Magnésio e a gelatina, com o princípio ativo no misturador em “v” por 15 minutos a 20 RPM.

FIGURA 4 - Tamizadora



Fonte: a autora, 2023.

Após a mistura dos excipientes em pós, granulou-se por via úmida com uma solução hidroalcoólica de gelatina 70/30 entre 3-4%. Preparou-se 50 mL de solução hidroalcoólica e gotejou-se sobre a amostra do pó.

Separou-se os grânulos formados pelo gotejamento, estes grânulos foram separados em uma bandeja metálica e colocados para secar na estufa a 40°C por 1h.

FIGURA 5 - Estufa para secagem



Fonte: a autora, 2023.

Os grânulos foram tamisados em malha 1,5mm para normatização, então calculou-se a densidade real, aparente, IC e FH.

Juntou-se os grânulos após o aquecimento e adicionou-se o estearato de Magnésio, em seguida leva-se ao misturador em “v” de 15 minutos a 20 RPM. Calcula-se novamente a densidade real, aparente, IC e FH para comparar a diferença de antes e depois de adicionar o estearato de Magnésio.

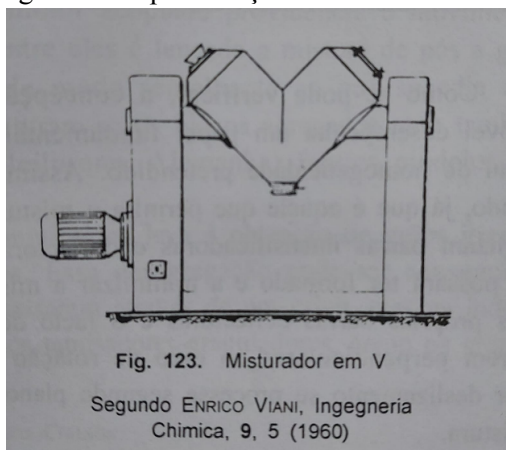
O misturador em V é projetado para promover uma agitação e mistura eficiente dos materiais. O tambor em forma de V gira em torno de um eixo central inclinado, durante a rotação, os materiais são movidos para cima e para baixo ao longo das paredes inclinadas, criando um movimento de fluxo em cascata, promovendo uma mistura mais uniforme.

FIGURA 6 - Misturador em V



Fonte: a autora, 2023.

Figura 7 - Representação do misturador em V



Fonte: PRISTA *et al.*, 2003.

8.1.1 Amostragem

Para realizar a amostragem e determinar a porcentagem de umidade por infravermelho (valor entre 2-6%), pega-se 650mg do granulado, transfere-se para um balão de 250 mL e acrescenta-se 150 mL de ácido clorídrico 0,1Mol, o balão é levado ao agitador de bancada por 15 minutos e transfere-se 1 mL para um balão de 200 mL, completa-se o balão com HCl 0,1M até o menisco e lê-se em 252mm utilizando o HCl 0,1M como branco.

Calculou-se a densidade real, aparente, IC e FH, no mesmo princípio da lactose.

QUADRO 11 - Cálculos e resultados

Análise	Antes do estearato de Mg	Depois do estearato de Mg
Proveta cheia	55,7576g	57,9660 g
Proveta vazia Volume	28,3034 g	28,3034 g
inicial Volume final	50mL	50mL
Densidade real	40mL	42mL
Densidade aparente	0,6863g/mL	0,0070 g/mL
IC	0,5490 g/mL	0,5932 g/mL
FH	20% (intermediário)	16% (intermediário)
	1,25 (difícil compressão)	1,19 (fácil compressão)

Fonte: a autora, 2023.

8.2.1 Análise infravermelho

A espectroscopia de infravermelho permite obter informações sobre as ligações químicas presentes na amostra, auxiliando na identificação e na análise de componentes farmacêuticos. A amostra do fármaco é exposta a um feixe de radiação infravermelha, ocorrendo interações que na absorção de energia em frequências específicas, gerando um espectro característico.

Fórmulas:

$$X = y - b / a$$

$$a = 0,020963277$$

$$b = 0,010457062$$

$$r = 0,999803$$

QUADRO 12 - Análise de infravermelho

ANÁLISE DE INFRAVERMELHO			
	Absorbância (y)	Concentração (x)	% concentração
1	0,256	11,7130	117
2	0,251	11,4744	114
3	0,251	11,4744	114

Fonte: a autora, 2023.

Média % = 115% (adequado)

Referência: 85-115

8.2.2 Prensagem do comprimido

Um equipamento utilizado para prensar comprimidos é conhecido como máquina de compressão de comprimidos. Essas máquinas são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica e em outras indústrias que produzem comprimidos.

As prensas de comprimidos geralmente operam por meio de um processo de compressão que envolve a combinação de pós ou granulados de uma formulação de comprimido. O equipamento aplica uma força de compressão para compactar o material, resultando na formação do comprimido.

FIGURA 8 - Prensa de comprimido



Fonte: a autora, 2023.

Após a formulação, granulação, secagem, mistura e compressão, obtemos o comprimido sólido como representado na imagem abaixo:

FIGURA 9 - Comprimido Sólido



Fonte: a autora, 2023.

9 ANÁLISE DA QUALIDADE DO COMPRIMIDO DAPIRONA 500MG UTILIZANDO A FORMULAÇÃO 01

9.1 PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E DESVIO PADRÃO RELATIVO

O peso médio, o desvio padrão e o desvio padrão relativo são parâmetros usados para avaliar a uniformidade do peso dos comprimidos ou cápsulas de um fármaco, importantes para garantir a consistência e a qualidade do produto final.

Pesou-se 20 comprimidos individualmente e anotou-se o valor de cada.

Fórmulas:

$$\sqrt{S} = (xi - \bar{x})^2 / (n-1)$$

$$\%S = S / \bar{x} \times 100$$

QUADRO 13 - Análise do comprimido dipirona

ANÁLISE DO COMPRIMIDO DAPIRONA					
PESO (XI- \bar{X}) ²			PESO (XI- \bar{X}) ²		
1	0,651 g	161,29	11	0,722 g	3.398,8 9
2	0,608 g	3.102,4 9	12	0,636 g	767,29
3	0,653 g	114,49	13	0,688 g	590,49
4	0,671 g	53,29	14	0,583 g	6.512,4 9
5	0,729 g	4.264,0 9	15	0,617 g	2.180,8 9
6	0,607 g	3.214,8 9	16	0,688 g	590,49
7	0,720 g	3.169,6 9	17	0,685 g	453,69
8	0,662 g	2,89	18	0,640 g	561,69
9	0,634 g	882,09	19	0,710 g	2.143,6 9

1	0,690	691,69	20	0,681	299,29
0	g			g	

Fonte: a autora, 2023.

$$\bar{x} = 0,663\text{g (663 mg)}$$

$$S = 33.155,8 / 19 = 1.745,04 S$$

$$= \sqrt{1.745,04} = 41,77$$

$$\% S = 41,77 / 663 \times 100$$

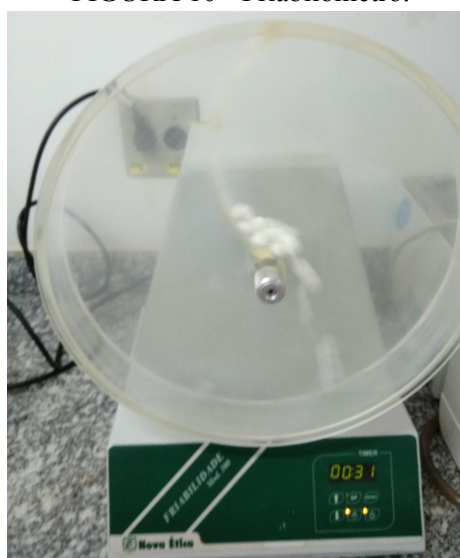
$$\% S = 6,29\% \text{ (inadequado)}$$

Referência: até 5%.

9.2 FRIABILIDADE

Friabilidade é um teste para verificar a resistência de um comprimido, sendo a resistência mecânica do comprimido, realizada durante a fabricação para avaliar a sua qualidade e durabilidade. Submete-se os comprimidos a um processo de rotação, durante a rotação, os comprimidos são expostos a impactos repetidos, simulando as condições de manipulação durante o armazenamento e transporte.

FIGURA 10 - Friabilômetro.



Fonte: a autora, 2023.

9.2.1 Método

Pesou-se 20 comprimidos e colocou-se no equipamento por 5 minutos, então calculou-se a porcentagem da friabilidade.

Fórmulas:

$$\% \text{ friabilidade} = (p_i - p_f) / p_i \times 100$$

$$\% \text{ friabilidade} = 13,275 - 13,232 / 13,275 \times 100$$

$$\% \text{ friabilidade} = 0,32\% \text{ (adequado)}$$

Referência: inferior a 1,5%.

9.3 DUREZA

A dureza se refere a uma propriedade física, usada para verificar a resistência de um comprimido, observando a força necessária para quebrar um comprimido. Realizando-se em um teste de qualidade utilizando um aparelho de dureza, cujo se coloca o comprimido e ele irá pressioná-lo até seu rompimento.

FIGURA 11 - Durômetro



Fonte: a autora, 2023.

9.3.1 Método

Colocou-se 10 comprimidos individualmente no equipamento e anotou-se seus valores.

QUADRO 14 - Método

QUADRO DE IDENTIFICAÇÃO			
1	12,8 Kgf	6	16,8 Kgf
2	13,7 Kgf	7	17,2 Kgf
3	18,2 Kgf	8	5,7 Kgf
4	17,8 Kgf	9	10,2 Kgf
5	14,5 Kgf	10	18,7 Kgf

Fonte: a autora, 2023.

$$\% S = 4,1 / 14,6 = 28,08\% \text{ (inadequado)}$$

Referência: %S < 10%.

9.4 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração de comprimidos é utilizado para avaliar a capacidade do comprimido se desintegrar quando colocado no meio líquido. Desfazendo-se em partículas menores, o que facilita a dissolução e absorção quando ingerido. Coloca-se em um cesto imerso com ácido clorídrico em solução 0,1 mol para simular como se dissolve no estômago.

FIGURA 12 - Desintegrador



Fonte: a autora, 2023.

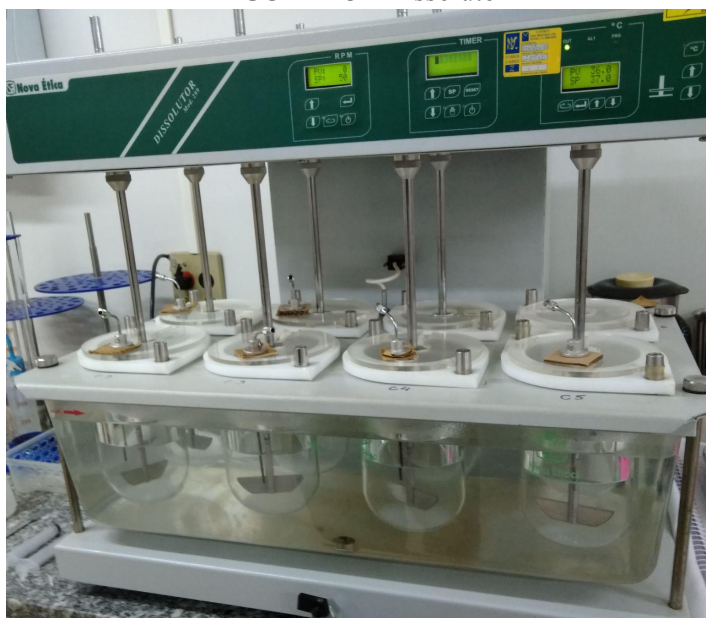
9.4.1 Método

Colocou-se apenas um comprimido no desintegrador em solução de HCl 0,1M, e verificou-se o tempo que o comprimido demora para se desintegrar. O tempo foi de 14,07 minutos sendo considerável um tempo adequado. Sendo a referência inferior a 30 minutos.

9.5 DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução de comprimidos é uma avaliação padrão para verificar a taxa e a extensão em que um comprimido se dissolve em um meio líquido. Esse teste é importante para garantir a qualidade, a eficácia e a biodisponibilidade dos medicamentos de liberação oral.

FIGURA 13 - Dissolutor



Fonte: a autora, 2023.

9.5.1 Método

Colocou-se 2 comprimidos um em cada cuba do equipamento em solução de HCl 0,1M, e retirou 3 mL da solução a cada período de tempo de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos.

Após filtrou-se a solução em papel filtro e transferiu-se 1 mL da solução para um balão de 200mL e completar com HCl 0,1M até o menisco.

Realizou-se leitura no espectrofotômetro e calculou usando a equação da reta.

QUADRO 15 - Cálculo de resultados

CÁLCULO DE RESULTADOS										
Tempo	5		10		15		20		30	
Amostras	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Absorvância (y)	0,069	0,059	0,089	0,194	0,101	0,124	0,122	0,134	0,158	0,194
Concentração (x)	2,79	2,31	2,88	3,74	4,31	5,41	5,32	5,89	7,03	8,75
% Concentração	27%	23%	28%	37%	43%	54%	53%	58%	70%	87%
Média	25%		32,5%		48,5%		55,5%		78,5%	

Fonte: a autora, 2023.

Por conta do amido, lactose e gelatina acabou proporcionando uma maior agregação entre os componentes ocorrendo numa menor porcentagem de dissolução.

9.6 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A equivalência farmacêutica refere-se à similaridade ou igualdade em termos de qualidade, eficácia e segurança entre dois produtos farmacêuticos que contêm o mesmo princípio ativo ou substâncias terapêuticas equivalentes.

Neste processo avalia-se a taxa de dissolução do comprimido, verificando-se a fórmula 1 usada no processo.

O termo % DISS refere-se à porcentagem de dissolução de um fármaco em um teste de dissolução. É uma medida utilizada para avaliar a taxa e a extensão de dissolução de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica, como comprimidos, cápsulas ou suspensões.

QUADRO 16 - Fórmula 1

FÓRMULA 1 MÉDIA E TEMPO DE DISSOLUÇÃO									
% DISS	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	Média	DP %	Somatório
							a		a
5	27,97	23,19	27,97	23,19	27,97	23,19	25,58	10,24	153,48
10	28,88	37,46	28,88	37,46	28,88	37,46	33,17	14,17	199,02
15	43,19	54,16	43,19	54,16	43,19	54,16	48,68	12,34	292,05
20	53,20	58,93	53,20	58,93	53,20	58,93	56,07	5,60	336,39
30	70,38	87,55	70,38	87,55	70,38	87,55	78,97	11,91	473,79
Média	242,46								

Fonte: a autora, 2023.

QUADRO 17 - Formulações

FÓRMULAS 1 A 4 TEMPO DE DISSOLUÇÃO					
FORMULAÇÕES/TEMPO	5	10	15	20	30
F1	25,58	33,17	48,68	56,07	78,97
F2	42,71	66,32	87,55	94,47	111,65
F3	108,83	107,4	117,42	116,65	107,97
F4	-	85,41	88,47	93,76	89,46

Fonte: a autora, 2023.

9.7 DOSEAMENTO (% TEOR)

O doseamento é um parâmetro utilizado para determinar a quantidade do princípio ativo presente em uma amostra de um medicamento ou substância. O teor é expresso como uma porcentagem em relação à quantidade esperada ou declarada do princípio ativo na formulação.

9.7.1 Método

Pesou-se 20 comprimidos e anotou-se o valor de cada, então calculou-se o peso médio, após triturou-se em um gral de porcelana os comprimidos. Transferiu-se o valor da média dos comprimidos p 3 balões volumétricos de 250 mL, foram adicionados 150 mL de HCl 0,1M.

Colocou-se no agitador de bancadas por 15 minutos, e em seguida completou-se o restante com HCL 0,1 M até o menisco. Filtrou-se em papel filtro e transferiu-se 1 mL do volume filtrado para um balão volumétrico de 200mL. Completou-se com HCl 0,1M novamente. Leva-se ao espectrômetro para fazer a leitura em 258mm, usando o HCL 0,1M como branco. Em seguida calculou-se a porcentagem do teor.

QUADRO 18 - Cálculos e resultados

CÁLCULOS E RESULTADOS			
1	0,603g	11	0,554g
2	0,692g	12	0,490g
3	0,507g	13	0,442g
4	0,589g	14	0,485g

5	0,637g	15	0,652g
6	0,682g	16	0,676g
7	0,691g	17	0,707g
8	0,659g	18	0,666g
9	0,702g	19	0,532g
10	0,681g	20	0,525g

Fonte: a autora, 2023.

Peso médio:

$$\bar{x} = 0,608g$$

QUADRO 19 - Absorbância e concentração

ABSORBÂNCIA E CONCENTRAÇÃO			
	Absorbância (y)	Concentração (x)	% concentração
1	0,256	11,71	117%
2	0,254	11,61	116%
3	0,248	11,33	113%

Fonte: a autora, 2023.

Média % x = 115% (inadequado)

Referência: 95% a 105%.

9.8 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (UDU)

A Uniformidade de Dose Unitária (UDU) é um parâmetro utilizado para avaliar a consistência da quantidade de princípio ativo em cada unidade de dose de um medicamento. A UDU é importante para garantir que cada unidade de dose administrada ao paciente contenha uma quantidade apropriada e consistente do princípio ativo.

9.8.1 Métodos

Pesou-se 3 comprimidos aleatórios, e 1 comprimido foi colocado inteiro no volumétrico de 250 mL, acrescentou-se 150 mL de HCl 0,1M e agitou-se no agitador de bancada por 15 minutos, completou-se com HCl 0,1M até o menisco. Filtrou-se em papel filtro e transferiu-se 1 mL do volume filtrado para um balão volumétrico de 200mL.

Completou-se com HCl 0,1M. Fez-se a leitura no espectrômetro a 252mm. Calculou-se a UDU.

QUADRO 20 - Cálculo e resultados

CÁLCULO E RESULTADOS					
	PESO	(xi -\bar{x})²	Absorvância (y)	Concentração (x)	% concentração
1	0,606 g	0,001681	0,209	9,47	94,7%
2	0,489 g	0,005776	0,236	10,75	107,5%
3	0,601 g	0,001296	0,208	9,42	94,2%
\bar{x}	0,565 g	S = 0,008753			Md = 98,8%

Fonte: a autora, 2023.

Referência: média % concentração (85 a 115%).

$$S = 0,008753 / 2 = 0,0043765 S$$

$$= \sqrt{0,0043765} = 0,0661$$

$$\% S = 0,0661 / 0,565 \times 100 \% S = 11,70$$

10 CONCLUSÃO

Podemos analisar neste trabalho que as etapas primárias de análise de formulação são necessárias para a fabricação do comprimido. A etapa de pré-formulação é essencial para determinar a composição da formulação, levando em consideração as características das matérias-primas, como sua forma, solubilidade, compatibilidade e função dentro da formulação. Os excipientes desempenham um papel importante na formulação do comprimido, pois ajudam na dissolução e desintegração do fármaco dentro do organismo. Eles também auxiliam no processo de compressão das partículas, contribuindo para a uniformidade do comprimido.

Durante a formulação, os cálculos são realizados com base nas porcentagens especificadas no livro ou nas referências, levando em consideração o princípio ativo que será utilizado. Esses cálculos garantem a quantidade correta de cada ingrediente na formulação, de acordo com as especificações desejadas. Conclui-se que o estágio agregou conhecimentos de processos industriais na fabricação de comprimidos sólidos.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia brasileira**. 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010.

LACHMAN, L. *et al.* **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

PRISTA, L. V. N. *et al.* **Tecnologia farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.