



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS II:
COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA 40MG**

Cascavel

2024

**ANTONIO ROBERTO DUTRA MARTINS
GABRIELA ULIANO DE LIMA
LARYSSA NICOLAO
LUMA MONIQUE TONIAL PASA
MAIARA DOMINGUES DA SILVA
MICAELY FERNANDA GROSS**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS II:
COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA 40MG**

Relatório apresentado à disciplina de Estágio VII: Produção de Medicamentos II, como requisito parcial para obtenção da aprovação semestral no curso de Farmácia de Centro Universitário FAG.

Prof. Orientador: Giovane D. Zanin

Cascavel

2024

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

No momento atual que o mundo vem vivenciando, a indústria farmacêutica tem se tornado um âmbito de grande importância. Tudo começou dentro das boticas, que se tratavam de pequenas lojas onde os primeiros medicamentos feitos eram produzidos a bases de plantas, em doses pequenas e em quantidade mais individuais. O primeiro relato da existência de uma indústria foi por volta de 1668. E no ano de 1933 o primeiro laboratório de pesquisa foi inaugurado, juntamente dessa indústria.

O começo da indústria foi durante o século XIX, logo após a segunda revolução industrial; o uso da química para a descoberta de novas metodologias foi de grande importância. E o ponto alto foi depois da Segunda Guerra Mundial, onde acabou ocorrendo a descoberta de novos antibióticos, um deles sendo a Penicilina, e isso se desencadeou pelos avanços científicos que ocorreram nessa época (Silva, 2016).

Os comprimidos como forma de administração de medicamentos possivelmente já eram utilizados na antiga civilização romana, conforme algumas afirmações. Entretanto, parece que caíram em desuso e só voltaram a ser empregados muito tempo depois. Segundo registros históricos, a forma farmacêutica do comprimido foi primeiramente desenvolvida na Inglaterra em 1843 por Thomas Brockedon, que obteve a patente de um dispositivo rudimentar, criado para preparar pílulas e pastilhas medicinais, possibilitando a produção dos primeiros comprimidos por compressão entre duas punções. Brockedon denominou as pílulas resultantes desse processo como "Tabloids". O bicarbonato de potássio e o cloreto de potássio foram as primeiras substâncias comprimidas (Ferreira, 2021).

Conforme Ferreira (2021), a primeira máquina de compressão manual foi inventada por Joseph Remington em 1875. O termo "comprimido" foi utilizado pela primeira vez por John Wyeth & Brother, que introduziu o termo "compressed tablet triturates" em 1877. No ano de 1906, o comprimido foi citado como forma farmacêutica no Formulaire Des Hôpitaux Militaires de Paris. No entanto, a popularização do comprimido como forma farmacêutica ocorreu de forma significativa a partir da Primeira Guerra Mundial (1914-1918), quando houve uma demanda crescente para a produção em larga escala de comprimidos medicinais, incluindo comprimidos de Cloramina T para desinfecção de água potável em campanhas militares e comprimidos analíticos usados na preparação de soluções aproximadamente tituladas (Ferreira, 2021).

A história da indústria farmacêutica moderna é também marcada pela inovação e pelo desenvolvimento de novas tecnologias que transformaram a prática médica. Na virada do século XX, a descoberta e a produção em massa de medicamentos como aspirina e insulina foram marcos importantes. A aspirina, sintetizada pela primeira vez por Felix Hoffmann em 1897, tornou-se um dos medicamentos mais utilizados no mundo. Já a insulina, descoberta em 1921 por Frederick Banting e Charles Best, revolucionou o tratamento do diabetes, salvando milhões de vidas (Mukherjee, 2020).

Nos anos 1950 e 1960, a indústria farmacêutica global viu o surgimento de novas classes de medicamentos que mudaram radicalmente o tratamento de diversas doenças. Um dos exemplos mais significativos foi o desenvolvimento dos primeiros medicamentos antipsicóticos, como a clorpromazina, que abriu caminho para a revolução na psiquiatria e no tratamento de transtornos mentais graves. Essa era de ouro da descoberta de medicamentos foi acompanhada por um crescimento exponencial da indústria, que passou a investir cada vez mais em pesquisa e desenvolvimento (Goodman, 2018).

No Brasil, a indústria farmacêutica começou a ganhar maior destaque na década de 1970, com a criação de laboratórios nacionais que buscavam suprir a demanda interna por medicamentos. A política de substituição

de importações, adotada pelo governo brasileiro, incentivou o desenvolvimento de uma indústria farmacêutica local. Esse período foi crucial para a consolidação do setor no país, que passou a ter maior autonomia na produção de medicamentos essenciais. Desde então, a indústria farmacêutica brasileira tem se expandido, com destaque para a produção de medicamentos genéricos, que representam uma parte significativa do mercado (Cassiolato; Lastres, 2020).

A evolução tecnológica e a globalização também desempenharam papéis fundamentais na modernização da indústria farmacêutica. Com a criação de parcerias internacionais e a adoção de padrões globais de qualidade, as empresas brasileiras começaram a competir em mercados estrangeiros, consolidando sua posição no cenário global. Atualmente, a indústria farmacêutica no Brasil continua a crescer, impulsionada por um mercado interno robusto e por políticas governamentais que incentivam a inovação e a produção local (Rocha; Alves, 2023).

Hoje em dia, a indústria farmacêutica brasileira se destaca pela produção extensa de medicamentos genéricos, impulsionada pela lei dos genéricos implementada em 1999 (Akkari et al., 2016). A história da indústria farmacêutica no Brasil é marcada por uma série de desafios e conquistas e só começou a ganhar verdadeira relevância após a Segunda Guerra Mundial (Pinto; Barreiro, 2023).

1.2 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

A indústria farmacêutica vem passando por transformações, mudanças e reajustes necessários para que os fármacos cheguem com mais qualidade e eficácia ao consumidor. Dessa forma, os medicamentos vêm se instaurando como produtos indispensáveis para o tratamento de doenças, passando a ser um elemento que promove saúde e maior qualidade de vida.

Conforme Ribeiro (2006), a Indústria Brasileira e de todo o mundo passou por um período de grande impacto em sua economia no fim da década de 20, no ano de 1929, conhecida como a Grande depressão, que marcou a decadência do liberalismo financeiro. O Brasil até este momento era o líder em exportação do café, sendo assim, esta exportação era à base da economia brasileira. Um dos fatos importantes a ser citado se refere ao posicionamento da legislação brasileira, onde estipulou em 1945 a suspensão da patente dos produtos. De acordo com Hasenclever (2002), metodologia esta que se fundou a partir da propriedade intelectual e no ano de 1969, a de processos farmacêuticos.

Desde o reconhecimento do direito universal à saúde no Brasil, em 1988, o acesso da população aos medicamentos se tornou uma questão-chave para a viabilidade e a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse período, entretanto, a indústria farmacêutica no Brasil passou a contar com condições difíceis para seu desenvolvimento por conta de mudanças na política econômica, que abandonou medidas protecionistas que a favoreciam.

Tais condições difíceis contrastam com o fato de o país ser reconhecido como um dos 13 em todo o mundo que têm uma indústria capaz de fabricar tanto insumos farmacêuticos ativos (IFAs), quanto medicamentos acabados e de que seu mercado interno figura entre os dez maiores do mundo (WHO, 2004, p. 6 e 33). O setor farmacêutico brasileiro é cada vez mais dependente de importações (MAGALHÃES, 2003; GADELHA, 2003; **ABDI, 2013**).

Apesar de se caracterizar como uma indústria baseada em inovação de produto, observa-se maior dificuldade das empresas líderes para lançar medicamentos de alto impacto no mercado, os chamados *blockbusters*. Além disso, o tempo e o custo para lançar uma nova molécula têm crescido substancialmente, aumentando a incerteza inerente aos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (BNDES, 2007, p. 98).

E acaba se tornando notório que, a indústria farmacêutica se transforma a cada ano, e as mudanças que ocorreram ocupam um espaço importante para o seu desenvolvimento. Um levantamento realizado no ano de 1990 mostrou todo o crescimento comercial dos fármacos em relação os produtos importados, sendo assim, tornam-se possível observar o Brasil um mercado reconhecido ao que se refere à rentabilidade (LIMA; FILHO, 2007).

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica brasileira tem enfrentado novos desafios e oportunidades devido às mudanças no cenário regulatório e ao crescente interesse em medicamentos genéricos e biossimilares. Segundo dados da Interfarma (2022), os medicamentos genéricos representam uma parcela significativa do mercado, contribuindo para a ampliação do acesso a tratamentos essenciais, especialmente entre as camadas mais vulneráveis da população. Essa evolução foi impulsionada por políticas governamentais que incentivam a produção local e reduzem a dependência de importações, o que tem fortalecido a indústria nacional (INTERFARMA, 2022).

Adicionalmente, a pandemia de COVID-19 destacou a importância da autossuficiência no setor farmacêutico. A crise sanitária expôs a fragilidade das cadeias de suprimentos globais e aumentou a pressão sobre o Brasil para desenvolver sua capacidade de produção de vacinas e medicamentos. Em resposta, o governo brasileiro, em parceria com a Fiocruz e outras instituições, intensificou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento, resultando em avanços significativos na produção de vacinas, como a AstraZeneca/Fiocruz (REIS et al., 2021).

A internacionalização da indústria farmacêutica brasileira também tem ganhado destaque. Empresas nacionais como EMS e Eurofarma expandiram suas operações para outros mercados, diversificando sua base de receitas e ampliando sua presença global. Esse movimento reflete não apenas o crescimento do setor, mas também sua capacidade de competir internacionalmente, mesmo em um ambiente altamente competitivo e regulado (GOMES, 2020).

Por fim, a agenda de sustentabilidade tem se tornado cada vez mais relevante para a indústria farmacêutica brasileira. Com a crescente pressão para adotar práticas ambientalmente responsáveis, as empresas têm investido em tecnologias verdes e processos produtivos que minimizam o impacto ambiental. Essas iniciativas não apenas melhoram a imagem das empresas, mas também atendem às demandas de consumidores e investidores por produtos mais sustentáveis (SANTOS, 2021).

1.3 FARMACÊUTICO NA INDÚSTRIA

As atribuições do farmacêutico industrial vão muito além da mera administração, do controle de uma farmácia e das atividades industriais. A profissão também envolve a observação de normas e instruções diretas que são emitidas pela Vigilância Sanitária e pelo Conselho Regional de Farmácia. De toda forma, é essencial que o profissional esteja em constante aprendizado a fim de assegurar os melhores resultados no desempenho do seu trabalho.

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), algumas considerações precisam ser feitas para que o uso de medicamentos seja de caráter racional. No primeiro momento o uso precisa ser instituído como necessidade do usuário, seguindo esse parâmetro, que seja receitado à quantidade adequada considerando a eficácia do produto de forma segura e individual (BRASIL, 2001).

Entre as principais atividades que são desempenhadas por esse profissional, podemos citar:

- gestão, controle e garantia da qualidade;
- toxicologia ocupacional no ambiente de trabalho;
- controle de qualidade microbiológica;
- pesquisa de alimentos;
- questões regulatórias;
- engenharia industrial;
- qualificação e validação;
- supervisão da cadeia de produção;
- farmacovigilância dos processos industriais;
- controle e análise da documentação técnica;

- pesquisa de substâncias e criação de novos compostos;
- gestão de tarefas relacionadas ao setor de programação e controle de produção, ao registro de produtos e ao controle da qualidade;
- análise e supervisão da qualidade e desenvolvimento de embalagens de produtos;
- gestão de atividades relacionadas ao SAC;
- gerenciamento do setor de validação de processos;
- criação de um fluxograma de execução para processos de produção e controle de qualidade;
- acompanhamento em etapas de auditoria sanitária.

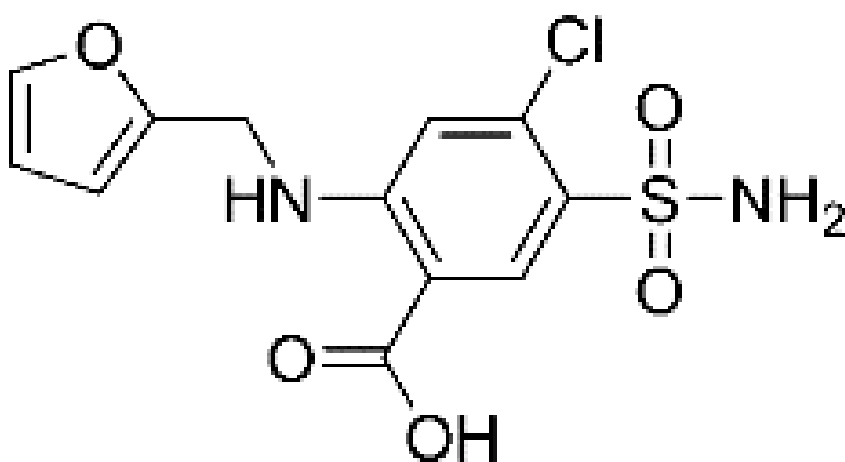
O Brasil é considerado como uma verdadeira potência mundial quando o assunto é o desenvolvimento do mercado farmacêutico. O país é uma das principais nações que consomem medicamentos em todo o mundo, e essa tendência só deve aumentar nos próximos anos.

Quando se trata da indústria farmacêutica, esse profissional ganha ainda mais relevância. Afinal, ele é o maior responsável por manter o controle de qualidade dos processos medicamentosos e gerenciar as auditorias e inspeções obrigatórias por lei.

Assim, atua na análise e na elaboração de medicações, no controle de pureza, na qualidade e eficácia dos fármacos, na vigilância dos processos para evitar qualquer tipo de contaminação, nos programas de validação de procedimentos, na certificação de fornecedores, na participação em auditorias, na pesquisa de novos medicamentos e cosméticos, nas análises laboratoriais, na aprovação dos produtos finais que serão disponibilizados para o mercado, entre outras funções.

2. CARACTERIZAÇÃO DO IFA – FUROSEMIDA

Figura 1 – Estrutura Química da Furosemida



Fonte : (ALLEN, OPOVICH, NANSEL; 2013).

2.1 HISTÓRIA DA FUROSEMIDA

A furosemida foi desenvolvida na década de 1960 por cientistas da empresa farmacêutica alemã Hoechst AG, liderados pelo Dr. Karl R. O. W. Heller. Ela é considerada uma das mais importantes medicações do sistema básico de saúde e, por isso, foi declarada essencial pela OMS (Organização Mundial da Saúde).

A furosemida é um medicamento muito utilizado na terapia hipertensiva, insuficiência cardíaca congestiva, edema de origem cardíaca, renal e hepática. Por se tratar de um diurético de alça, em relação a sua atuação no segmento espesso da alça de Henle, é considerado muito potente para essas doenças. É um medicamento pertence à classe IV do sistema de classificação bio farmacêutica, por possuir baixa permeabilidade e baixa solubilidade (4-7). Seu mecanismo de ação se baseia em bloquear o sistema co-transportador de $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Cl}^-$ localizado no ramo ascendente da alça de Henle. Portanto a eficácia do medicamento é dependente do alcance do lúmen tubular através de um mecanismo de transporte aniônico. Neste segmento da alça, irá ocorrer uma reabsorção de cloreto de sódio, caracterizando sua ação diurética (Alves e Ferreira, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2013), a hipertensão arterial é responsável por uma crise global de saúde pública. Internacionalmente, as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 17 milhões de mortes ao ano (THORNELOE et al., 2012).

Dessa forma a furosemida se tornou um medicamento amplamente utilizado em situações de controle e emergência relacionadas à. Ela faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS, nas seguintes formas farmacêuticas: solução oral 20 mg/5 mL; comprimidos com 10, 20, 40 mg; e solução injetável intravenosa de 10mg/mL. Sua dose terapêutica usual é de 40 a 120mg/dia, administrados geralmente por via oral. (BHURE et al., 2009; KALLET, 2007; SAHNI; PHELPS 2011; SWEETMAN, 2004; SOLYMOSI et al., 2013).

Apesar de amplamente utilizado no atual arsenal terapêutico, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), onde foi exibido a reduzida solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal da furosemida. Essas propriedades são responsáveis por absorções intestinais variáveis e até mesmo erradas do medicamento, ocasionando uma biodisponibilidade entre 50 e 70% do total. Onde esse fato apresentado acaba causando e estabelecendo um verdadeiro desafio para os formuladores, e em especial quando ocorre o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais a partir desde princípio (BARBOSA, 2014, p. 81).

Os diuréticos têm sido utilizados no tratamento de pacientes hipertensos durante as últimas quatro décadas. São administrados como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos, tornando-se base terapêutica para a maioria dos pacientes com hipertensão (Póvoa; Póvoa, 2020; Carvalho et al., 2022).

2.2 ROTA DE SÍNTESE DA FUROSEMIDA

A furosemida exerce a sua ação a nível renal, mais propriamente nos nefrônios. No nefrônio, vai atuar numa zona muito específica, no ramo ascendente espesso da ansa de Henle. Nas células epiteliais da membrana apical da ansa de Henle, a furosemida inibe reversivelmente uma proteína de transporte iônico, o co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC), também designado por symporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$.

Ao inibir este transportador, a reabsorção de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloro (Cl^-) vai ser afetada, pelo que menor quantidade destes iões irá passar para a corrente sanguínea, havendo, assim, maior excreção destes na urina. A reabsorção de magnésio (Mg^{2+}) e cálcio (Ca^{2+}) também vai ser suprimida, uma vez que dependem da tensão positiva criada pelos iões de sódio e potássio. O bloqueio da reabsorção destes iões causa uma menor força motriz osmótica ao líquido, o que resulta numa menor reabsorção de água. Assim, ocorre um aumento do volume de urina e uma redução no volume plasmático. A eficácia anti-hipertensora da furosemida é também atribuída a uma redução na resposta do músculo liso vascular ao estímulo constritor.

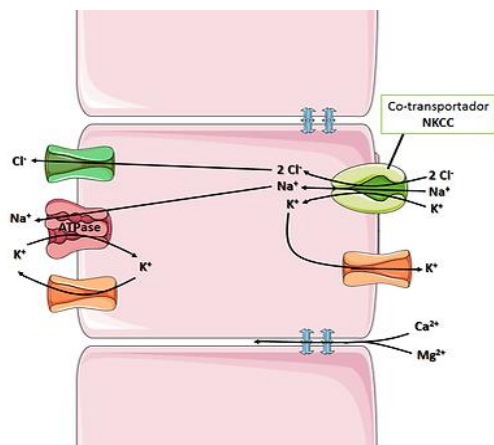


Figura 2 – Mecanismo de ação do Furosemida

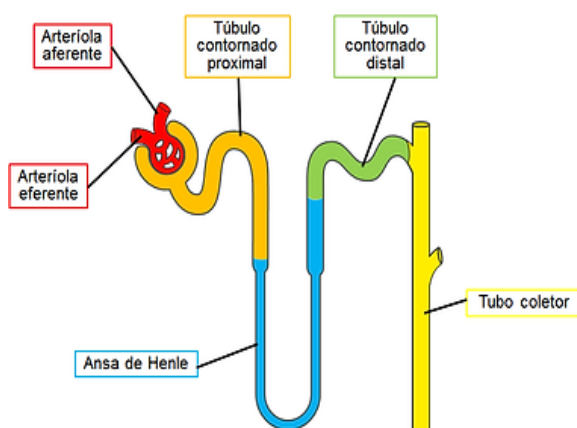


Figura 3 – Representação esquemática do nefrônio

2.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Características físicas: Pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro.

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel em etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio, Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

2.4 CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

A furosemida é um medicamento muito utilizado na terapia hipertensiva, insuficiência cardíaca congestiva, edema de origem cardíaca, renal e hepática. Por se tratar de um diurético de alça, em relação a sua atuação no segmento espesso da alça de Henle, é considerado muito potente para essas doenças. É um medicamento pertence à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica, por possuir baixa permeabilidade e baixa solubilidade (4-7).

2.5 MECANISMO DE AÇÃO

Seu mecanismo de ação se baseia em bloquear o sistema cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ localizado no ramo ascendente da alça de Henle. Portanto, a eficácia do medicamento é dependente do alcance do lúmen tubular através de um mecanismo de transporte aniônico. Neste segmento da alça, irá ocorrer

uma reabsorção de cloreto de sódio, caracterizando sua ação diurético.

2.6 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Apesar de amplamente utilizado no atual arsenal terapêutico, esse fármaco pertence à classe IV, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), exibindo reduzida solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal. Tais propriedades são responsáveis por absorções intestinais variáveis e erráticas, ocasionando biodisponibilidades entre 50 e 70%. Tal fato estabelece verdadeiro desafio para os formuladores, especialmente no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais.

2.7 ABSORÇÃO

Em humanos, a absorção da furosemida também é local-específica e ocorre principalmente nas partes superiores do intestino delgado. Clear e colaboradores (2001), ao administrarem furosemida em locais específicos no trato gastrointestinal (GI), com o auxílio de cápsulas Intelisite[®], descobriram que a janela de absorção de furosemida no trato GI superior é estreita. Quando a liberação do fármaco ocorreu no duodeno, e não no estômago, a área sob a curva (AUC) para furosemida diminuiu acentuadamente, em 29%. Dessa maneira, é possível concluir que a furosemida, em humanos, é mais rapidamente absorvida no trato GI superior após sua dissolução, no estômago.

2.8 DISTRIBUIÇÃO

Após a absorção, a **furosemida** é amplamente distribuída no corpo, ligando-se em grande parte às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina, o que influencia sua **distribuição** tecidual. O volume de **distribuição** é relativamente alto, sugerindo uma ampla distribuição pelo corpo.

2.9 DOSAGENS E FORMAS FARMACÊUTICAS

Sua dose terapêutica habitual é de 40 a 120mg/dia, administrados geralmente por via oral ou parenteral. Ela faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS, nas seguintes formas farmacêuticas: solução oral 20 mg/5 mL; comprimidos com 10, 20, 40 mg; e solução injetável intravenosa de 10mg/mL. Recentes pesquisas também indicam administração pulmonar do Furosemida no tratamento de edema pulmonar cardiogênico e na prevenção e no tratamento da broncoconstrição e da dispnéia. Dessa forma a furosemida se tornou um medicamento amplamente utilizado em situações de controle e emergência relacionadas à Furosemida. (BHURE et al. 2009, KALLET, 2007. SAHN PHELPS 2011, SWEETMAN, 2004, SOLYMOSI et al. 2013).

2.10 EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES

Em relação aos efeitos adversos causados pela furosemida, esses geralmente ocorrem em doses elevadas e/ou durante seu uso prolongado. Os efeitos graves são raros, sendo, os mais comuns: desequilíbrio eletrolítico, hiponatremia, hipocalcemia e alcalose metabólica hipoclorêmica. Além disso, a administração crônica de furosemida em humanos e cães induz a resistência diurética, possivelmente devido à ativação do sistema renina-angiotensina- aldosterona. (BHURE et al. 2009, KALLET, 2007. SAHN PHELPS 2011,

3. MÁQUINA DE COMPRESSÃO

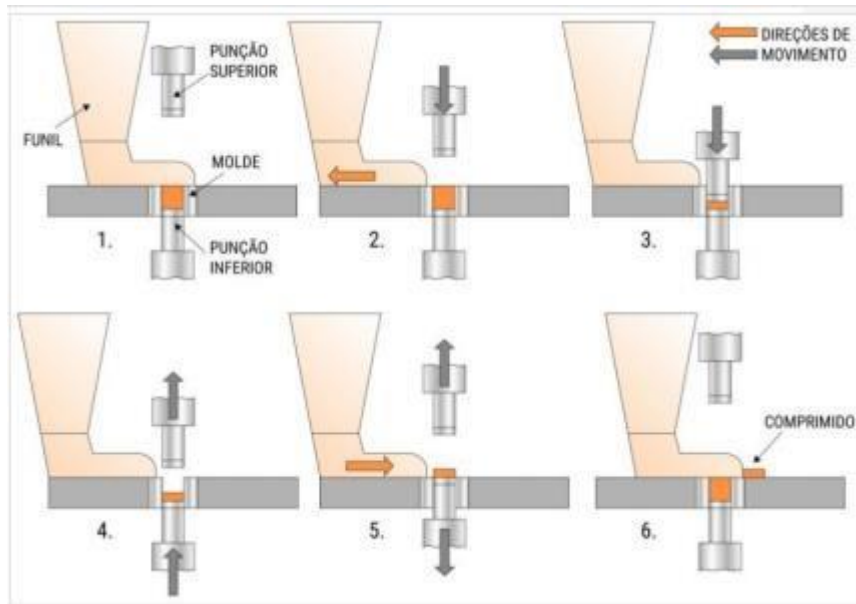


Figura 4 - especificação do mecanismo de ação da máquina compressora

4 COMPRESSÃO DIRETA – o que é?

A compressão direta é um processo que envolve duas operações sequenciais: mistura de pós e compressão. Quando comparada com o processo de granulação, a compressão direta oferece muitas vantagens, principalmente no que se refere às etapas de produção. O desenvolvimento de comprimidos por compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade.

Uma das vantagens mais significantes da compressão direta é que com a eliminação da etapa de granulação, aumenta a estabilidade de fármacos que podem degradar em decorrência do umedecimento e/ou da exposição ao calor. Dessa forma, a compressão direta é considerada a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo fármacos termolábeis e sensíveis à umidade (6). Outra vantagem da compressão direta é a otimização da desintegração dos comprimidos obtidos, pois eles se desintegram em partículas primárias ao invés de grânulos, gerando um aumento da área superficial para dissolução e pode resultar em uma liberação mais rápida do fármaco. Mudanças nos perfis de dissolução são menos prováveis de ocorrer em comprimidos fabricados por compressão direta do que os obtidos por processos de granulação.

5 COMPRESSÃO DIRETA – como é feita?

- 1 – Mistura Inicia
- 2 – Mistura Final (adição de lubrificantes)
- 3 – Compressão

Um dos mais importantes aspectos do desenvolvimento e produção de comprimidos é a escolha apropriada dos adjuvantes empregados na formulação. Propriedades físico-químicas como densidade, tamanho, forma, volume e distribuição das partículas, além das propriedades mecânicas, entre elas, compressibilidade e

compactabilidade ou coesividade, ditam o comportamento da formulação durante a compressão e a forma como o sistema liberará o fármaco

Muitos fatores influenciam na escolha do excipiente a ser utilizado na fabricação de comprimidos, sendo que os requerimentos para adjuvantes de compressão direta incluem:

- Alta compactabilidade;
- Bom fluxo;
- Boas propriedades de mistura;
- Baixa sensibilidade a lubrificantes;
- Boa estabilidade;
- Ser inerte;
- Compatibilidade;
- Não interferência com a biodisponibilidade da substância ativa;
- Efeito promotor na desintegração do comprimido (se desejado);
- Efeito promotor na liberação do fármaco (se desejado);

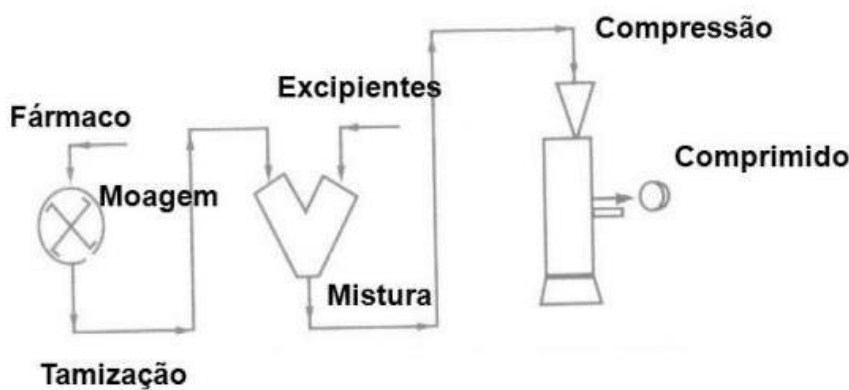


Figura 5 - Etapas da compressão direta esquematizada

6 GRANULAÇÃO ÚMIDA – o que é

No processo de granulação por via úmida, ocorre a transformação das partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos com maior ou menor resistência e porosidade, denominado granulado. A formação de grânulos é resultante de três diferentes mecanismos. A primeira etapa é a molhagem e nucleação, a segunda é a consolidação e a terceira o atrito e quebra/desgaste (SANTOS et al., 2004).

7 MOLHAGEM E NUCLEAÇÃO

Essas propriedades desempenham papel fundamental na granulação, pois determinam a composição das pontes líquidas que se formam entre as partículas e também a distribuição do aglutinante durante a fase de molhagem. A molhagem e a nucleação são necessárias para produção da massa final do granulado total oriunda do aumento da dimensão das partículas, condição que garante a diminuição da quantidade de pós finos e otimizam o fluxo durante o processo. Estas etapas ocorrem com a adição de um líquido de granulação que pode ser utilizado sozinho ou contendo um aglutinante dissolvido.

O líquido aplicado no processo de granulação úmida pode ser água, solvente orgânico ou soluções, podendo ser adicionado a quente ou a frio com a mistura em constante movimento. O líquido ideal deve

ser atóxico, volátil e possibilitar uma fácil remoção após a secagem.

Esta primeira etapa do processo tem por objetivo homogeneizar o líquido à mistura de pós para obtenção de uma massa final coesa e úmida (Figura 1). Deve-se garantir o mínimo de perda deste líquido por evaporação durante este processo, principalmente quando o preparo da solução aglutinante exige aquecimento. A velocidade e o tempo de adição e mistura devem ser controlados para que não ocorra um aumento exacerbado da temperatura do produto ou que este seja molhado demais, causando a formação de uma pasta ao invés de grânulos. (SANTOS et al., 2004)

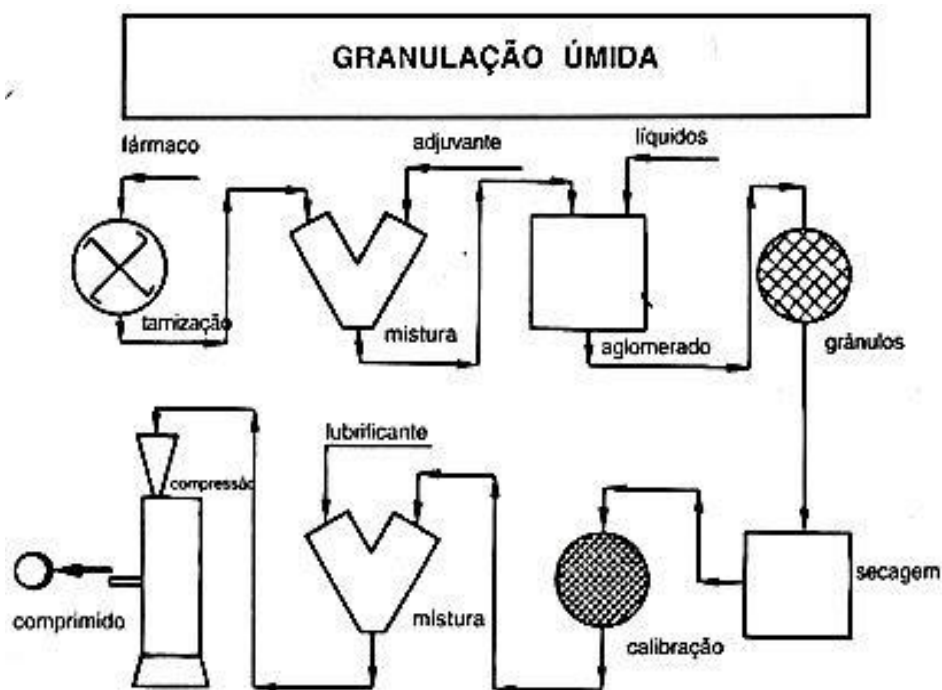


Figura 6 – Esquema do método de granulação por via úmida (ANSEL, POPOVICH, JR., et. al., 2000).

8 DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO

8.1 Pesquisa e testes de formulação

Para dar início à produção dos testes pilotos, realizou-se uma pesquisa sobre formulações já existentes de Furosemida no mercado, como referência (Lasix) e alguns genéricos, os quais estão disponíveis na tabela 1, para que fossem escolhidos os excipientes que seriam utilizados na formulação. A primeira formulação foi criada usando como base o Furosemida genérico do laboratório da Neo Química, já que tínhamos que testar primeiro o método de compressão direta e utilizar os excipientes existentes no laboratório de Tecnologia Farmacêutica da FAG, foi o que se encaixou primeiro dentro dos excipientes que tínhamos disponível.

O professor definiu o peso total de matéria-prima utilizada, que deveria ser de 220

miligramas.

EXCIPIENTES	LASIX (REFERÊNCIA)	GENÉRICO BIOSINTÉTICA	GENÉRICO O ACHÉ	GENÉRICO O CIMED	GENÉRICO NEO QUIMICA	GENÉRICO O GEOLAB
Lactose monohidratada	X	X	X	X	X	
Povidona		X	X		X	X
Amido de milho	X	X	X	X		
Talco	X	X	X	X		X
Estearato de Magnésio	X	X	X	X	X	
Amido glicolato de sódio					X	
Celulose microcristalina					X	X
Croscarmelose sódica						X
Alcôol Etílico						X
Goma Arábica				X		
Crospovidona				X		
Laurilsulfato de sódio				X		

Tabela 1- Formulações existentes de Furosemida no mercado. Fonte: Os autores (2024)

A formulação feita foi com base nos excipientes utilizados em outros medicamentos já disponíveis na indústria e na comercialização atual, onde foram selecionados os seguintes excipientes:

- Lactose Monohidratada
- Amido de Milho
- Talco
- Estearato de Magnésio
- Celulose microcristalina
- Gelatina
- Água

Alguns dos excipientes utilizados, não se encontravam nas formulações pré existentes, mas foram adicionados por questões de necessidade e de busca por estabilidade da medicação que seria produzida.

9.1 FÓRMULAS PILOTO

9.2 9.1.1 COMPRESSÃO DIRETA

No laboratório de tecnologia farmacêutica, encontravam-se disponíveis os seguintes excipientes, em ordem alfabética: amido, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio,

carboximetilcelulose (CMC), celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, gelatina, goma arábica, lactose, lactose monoidratada, lauril sulfato de sódio, polietilenoglicol (PEG) 4000, polivinilpirrolidona (PVP) e talco

1ª fórmula para compressão direta			
COMPONENTE	%	QUANT. EM GRAMAS	FUNÇÃO
Furosemida	20	0,04g	Princípio Ativo
Celulose Microcristalina	8.33	0,018326 g	Diluyente e aglutinante
Estearato de magnésio	1.35	0,00297 g	Lubrificante
Lactose monoidratada	25	0,055 g	Desintegrante
Talco	QSP	0,103704 g	Diluyente
Total	100 %	20 g	-
Formulação para 20 gramas Peso de cada comprimido (estimativa): 220 mg			

Após pesagem, tamisação e mistura dos pós, realizou-se o procedimento em máquina compressora a produção dos comprimidos, porém o resultado obtido não foi satisfatório; a mistura de pós apresentou muito talco na formulação e aumentou a desintegração, obtivemos comprimidos quebradiços e com friabilidade elevada, resultando na reprovação da fórmula.

2ª fórmula para compressão direta			
COMPONENTE	%	QUANT. EM GRAMAS	FUNÇÃO
Furosemida	20	0,04 g	Princípio ativo
Celulose microcristalina	20	0,044 g	Diluyente
Estearato de magnésio	0,25	0,00055 g	Lubrificante
Lactose monoidratada	50	0,11 g	Desintegrante
Talco	5	0,025 g	Diluyente
Total	100 %	20 g	-
Formulação para 20 gramas Peso de cada comprimido (estimativa): 220 mg			

Obtivemos uma formulação aceitável, porém com sua desintegração muito alta ainda, achamos relevante refazer a formulação, para que assim ficássemos com melhores resultados.

3ª fórmula para compressão direta			
COMPONENTE	%	QUANT. EM GRAMAS	FUNÇÃO
Furosemida	20	3,6363 g	Princípio ativo
Talco	10	2,3136 g	Agglutinante
Celulose microcristalina	50	3,0 g	Diluyente
Estearato de magnésio	0,25	2,1 g	Lubrificante
Lactose monoidratada	20	1,5 g	Diluyente

Total	100 %	20 g	-
Formulação para 20 gramas Peso de cada comprimido (estimativa): 220 g			

Fórmula aceitável, com melhor tempo de desintegração. Desta forma, a partir dos testes piloto com compressão direta pôde-se concluir que todas as formulações tiveram problemas relacionados a falta de escoamento e coesão entre as partículas, dificultando a compressão do medicamento e sua friabilidade, quando não afetava esses pontos, elevava em grande quantidade o tempo de desintegração média do medicamento.

9.1.2 GRANULAÇÃO ÚMIDA

4ª fórmula para Granulação Úmida			
COMPONENTE	%	QUANT. EM GRAMAS	FUNÇÃO
Furosemida	20	3,6363 g	Princípio ativo
Amido de milho	20	4,0 g	Desintegrante
Lactose Monohidratada	10	3,2 g	Diluyente
Estearato de magnésio	2	0,4 g	Lubrificante
Gelatina	QSP	0,0964 g	Estabilizante
Total	100 %	20g	-
Formulação para 20 gramas Peso de cada comprimido (estimativa): 220 mg			

9.1.3 GRABULAÇÃO ÚMIDA PARA PRODUÇÃO INDÚSTRIAL

Formulação Final para 1.000 comprimidos

5ª fórmula para Granulação Úmida			
COMPONENTE	%	QUANT. EM GRAMAS	FUNÇÃO
Furosemida	20	129,0909 g	Princípio ativo
Lactose Monohidratada	16	113,6 g	Diluyente
Amido de Milho	20	142 g	Desintegrante
Estearato de magnésio	2	14,2 g	Lubrificante
Gelatina	QSP	-	Aglutinante
Água purificada	QSP	-	Molhante
Total	100 %	500 g	-
Formulação para 500 gramas Peso de cada comprimido (estimativa): 220 mg			

Após todo o processo de pesagem, tamisação, mistura, preparo do granulado e molhagem, formulação dos grânulos, secagem, calibração (padronização) dos pós foi realizada em máquina compressora novamente a produção dos comprimidos.

Após verificar que os comprimidos estavam com peso próximo a 220mg, realizou-se os seguintes testes:

9.1.4 Peso médio - Esperado: 220mg

Lote 1 = 229,2 mg

Lote 2 = 221,8 mg

Lote 3 = 229,6 mg

Média = 225,2 mg

9.1.5 Desvio padrão relativo: 2,349%

(limite aceitável: até 4%);

9.1.6 Dureza média - Esperado 5,8

Lote 1 = 5,7 Kgf

Lote 2 = 6,0 Kgf

Lote 3 = 5,9 Kgf

Média = 5,8 Kgf

9.1.7 Desintegração - Esperado: 2 minutos (máximo: até 30 minutos)

Lote 1 = 02:31 min

Lote 2 = 02:15 min

Lote 3 = 02:09 min

Média = 02:18 min

Varição de 18 segundos e 33 miléssimos entre os três lotes testados.

9.1.8 Friabilidade: - Esperado: 0,70% era a porcentagem esperada (limite aceitável: perca de até 1,5%).

Lote 1 = 0,33%

Lote 2 = 0,59%

Lote 3 = 0,65 %

Média = 0,69 %

Sendo assim, esta formulação obteve resultados satisfatórios, pois todos os resultados são aceitos conforme valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. Portanto, esta formulação foi aprovada e feito 1.000 comprimidos.

9.2 SELEÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

A aquisição das matérias-primas deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada, sendo adquiridas somente por fornecedores aprovados. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registradas e relatadas ao departamento de controle de qualidade e investigados.

As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas. Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

I - Nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;

II - Nome do fabricante e respectivo número de lote;

III - Quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento do recebimento;

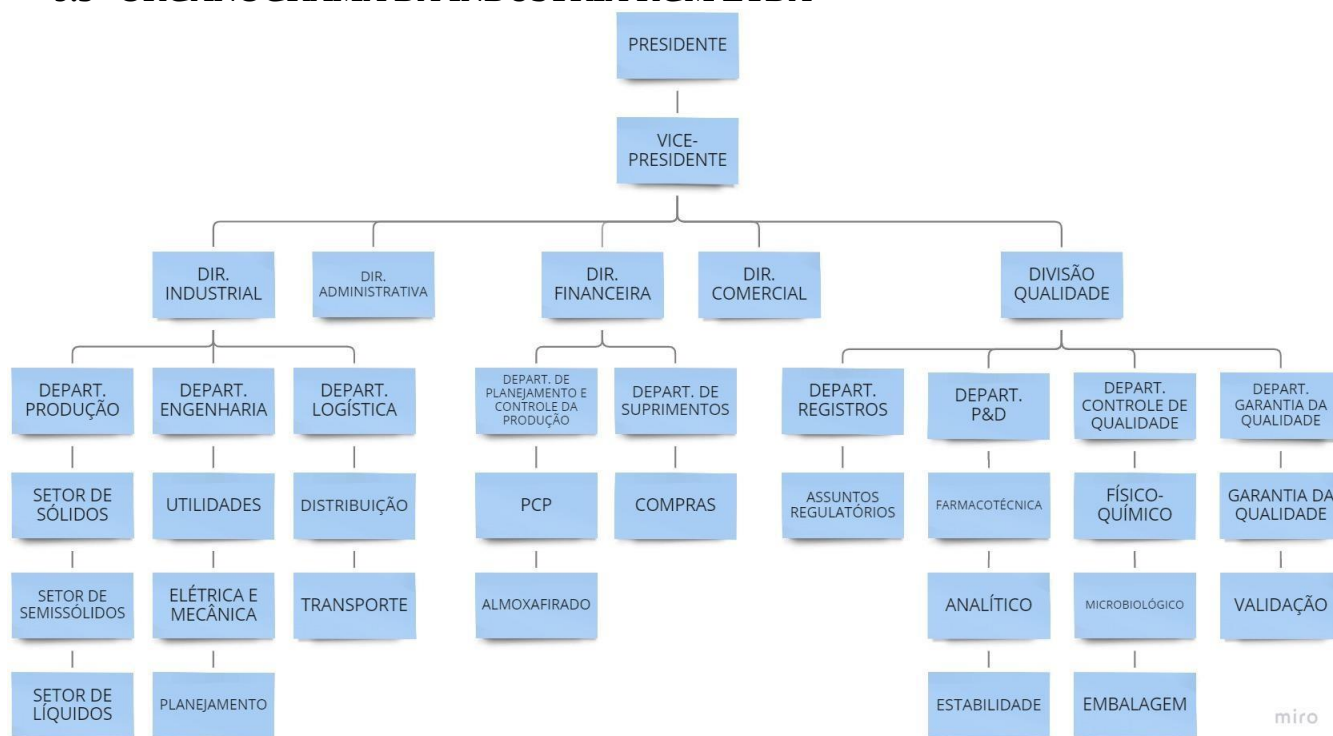
IV - Situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido); e

V - Data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e, quando aplicável, a data de reanálise.

Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro do prazo previsto para sua utilização devem ser utilizadas.

As matérias-primas pesadas ou medidas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência, devendo ser mantidos os registros.

9.3 ORGANOGrama DA INDÚSTRIA RGM LTDA



9.4 FLUXOGRAMA DE PRODUÇÃO: FUROSEMIDA 40mg Indústria Farmacêutica RGM Ltda.

1. Recebimento e inspeção de matérias primas utilizadas, realizada pelos Farmacêuticos:

- Antonio Roberto D. Martins
- Gabriela Uliano de L.
- Laryssa Nicolao
- Luma Monique Tonial Pasa
- Maiara Domingues da Silva
- Micaely Fernanda Gross

Após a inspeção que foi realizada com sucesso tivemos a aprovação de todas as matérias que seriam utilizadas para a produção do comprimido de furosemida com 40mg.

2. TESTE DE FORMULAÇÕES

Foram testadas ao total, 4 formulações.

Duas se tratavam de fórmulas destinada a compressão direta, como forma de teste e demonstração.

As outras duas restantes eram as fórmulas específicas para granulação umidade, a qual foi submetida a alterações em suas concentrações de porcentagem de excipiente para criar a estabilidade necessária para o medicamento que seria produzido.

3. DESENVOLVIMENTO DA FÓRMULA DEFINITIVA PARA PRODUÇÃO:

A formula definitiva foi criada após a realização de testes até a obtenção de um padrão

4. FÓRMULA PRODUZIDA :

Amido de Milho – função: desintegrante (porcentagem usada = 20%)

Lactose monohidrata – função: diluente (porcentagem usada = 16%)

Estearato de Magnésio – função: lubrificante (porcentagem usada = 2%)

Gelatina – função: aglutinante (porcentagem usada = QSP)

Furosemida – função: IFA (Principio ativo)

Água destilada – função: molhante

5. PESAGEM E SEPARAÇÃO DE CONTEÚDO :

AS MATÉRIAS PRIMAS UTILIZADAS FORAM:

- Celulose Microcristalina
- Estearato de Magnésio
- Lactose Monohidratada
- Amido de Milho
- Gelatina
- IFA: Furosemida

OS MATÉRIAS FORAM PESADOS PELOS SEGUINTE FARMACÊUTICOS :

- Luma M. – Lactose Monohidratada, Estearato de Magnésio e Amido de Milho
- Micaely F. – Estearato de Magnésio
- Maiara D. – Furosemida (IFA)
- Laryssa N. – Gelatina

AS MATÉRIAS PRIMAS FORAM PESADOS NAS SEGUINTE QUANTIDADES:

- Amido de Milho: 143,559g
- Lactose Monohidratada: 113,8753g
- Estearato de Magnésio: 14,2050g
- Furosemida: 129,6789g
- Gelatina: 26,5497g

6. MISTURA DOS EXCIPIENTE E IFA:

A mistura dos excipientes foi realizada pela farmacêutica Laryssa Nicolao, onde a mesma utilizou de um saco plástico, onde foi adicionado as seguintes matérias no mesmo: Amido de Milho, Lactose Monohidratada e Furosemida (IFA).

Após a mistura, o pó obtido foi previamente passado pelo tamiz, e condicionado em uma bandeja onde foi realizada a adição do molhante que era feito à base de gelatina e água, e após a adição do molhante a massa úmida foi passada novamente pelo mesmo tamiz para a obtenção da padronização de grânulos uniformes e parecidos entre si.

O molhante utilizado também foi produzido pela mesma farmacêutica (Laryssa Nicolao), onde foram utilizados ao total 26 gramas de gelatina para 120 mililitros de água destilada.

7. GRANULAÇÃO ÚMIDA:

A granulação úmida foi realizada pelas farmacêuticas Gabriela Uliano, Laryssa Nicolao, Maiara Domingues e Micaely Gross. As quatro se revezaram durante a produção dos grânulos.

Para a formulação dos grânulos e padronização dos mesmos foi utilizado um tamiz de 1.18mm/µm, ABNT/ASTM de 16, TYLER/MESH de 14 da BERTEL Indústria Metalúrgica Ltda.

8. SECA E COMPRESSÃO DA FORMULA:

A secagem da amostra foi realizada no dia 17 de setembro de 2024.

O início da secagem começou em 15hr:45min, e durou até as 16hr:30min, pois, era realizada a verificação da umidade presente na amostra, a faixa de umidade disponível para a furosemida era de 2% - 5%. A umidade alcançada pelos testes realizados de umidade foi de 3,27%.

Após foi feita a adição do Estearato de Magnésio como lubrificante, para se ter um melhor escoamento do pó pelo alimentador da máquina de compressão, a máquina utilizada para a compressão era da LM Lemaq MONOPRESS LM-1, o tempo levado para a realização de toda a compressão do pó adicionado na máquina foi de 30 minutos, que resultou em uma produção de 1.542 comprimidos; com uma média de 52 comprimidos por minuto sendo produzidos.

9. AMOSTRAGEM

As amostragens utilizadas variavam de cada teste que seria realizado.

Testes Físico-Químicos

O teste físico-químicos que foram realizados eram:

- **Peso médio**
- **Dureza**
- **Friabilidade**
- **Desintegração**
- **Dissolução, com perfil de dissolução das amostras usadas**
- **Doseamento e análise de teor em %**
- **Uniformidade de conteúdo**

10. Análise de Resultados

Os resultados obtidos a partir dos testes foram:

- **Peso médio** - Esperado: 220mg
 - Lote 1 = 229,2 mg
 - Lote 2 = 221,8 mg
 - Lote 3 = 229,6 mg
 - Média = 225,2 mg

- **Desvio padrão relativo:** 2,349%
(limite aceitável: até 4%);
 - **Dureza média** - Esperado 5,8
Lote 1 = 5,7 Kgf
Lote 2 = 6,0 Kgf
Lote 3 = 5,9 Kgf
Média = 5,8 Kgf
 - **Desintegração** - Esperado: 2 minutos (máximo: até 30 minutos)
Lote 1 = 02:31 min
Lote 2 = 02:15 min
Lote 3 = 02:09 min
Média = 02:18 min
- Varição de 18 segundos e 33 miléssimos entre os três lotes testados.
- **Friabilidade:** - Esperado: 0,70% era a porcentagem esperada (limite aceitável: perca de até 1,5%).
Lote 1 = 0,33%
Lote 2 = 0,59%
Lote 3 = 0,65 %
Média = 0,69 %
 - **Uniformidade de Conteúdo:** resultante de 2,368
 - **Doseamento e Teor:** Faixa de 101,97%

11. Enchimento e Envase

Foi realizado no dia 25 de setembro de 2024, no horário de 17hr:30min, foram produzidos 12 blisters contendo a quantidade 20 comprimidos de Furosemida a 40mg.

12. Rotulagem

Conforme a Resolução nº 210, datada de 04 de agosto de 2003, que aborda o Regulamento Técnico de Boas Práticas na Produção de Medicamentos, é necessário que todos os produtos sejam identificados de forma clara. Os rótulos devem estar firmemente fixados nos recipientes, independentemente das condições de armazenamento. Caso o recipiente final não suporte a adesão de um rótulo, ele deverá ser colocado em uma embalagem que possua a devida rotulagem.

A RDC nº 71, datada de 22 de dezembro de 2009, define diretrizes para a rotulagem de fármacos, com a intenção de melhorar tanto a apresentação quanto o conteúdo dos rótulos de todos os medicamentos autorizados e vendidos no Brasil, buscando assegurar que a informação seja acessível, segura e apropriada, promovendo assim o uso consciente dos medicamentos.

De acordo com a RDC nº 71, rótulo é entendido como uma marcação que pode ser impressa, litografada, ou ainda composta por textos pintados ou gravados, seja por calor, pressão ou decalque, aplicados diretamente em frascos, recipientes, embalagens externas, ou qualquer tipo de proteção de embalagem. As etiquetas nas embalagens primárias de produtos farmacêuticos devem incluir:

- **Denominação comercial do fármaco;**
- **Nome comum de cada princípio ativo, em letras minúsculas, de acordo com a DCB;**

- **Quantidade de cada substância ativa; método de aplicação;**
- **Nome do responsável pelo registro ou a logomarca acompanhada do nome da empresa.**
- **Incluir texto em braile na embalagem;**
- **Número de Atendimento ao Cliente (SAC).**

13. Aprovação ou Reprovação dos comprimidos produzidos e Aprovação final

Os comprimidos produzidos se encontravam dentro das especificações previamente discutidas e estabelecidas pelo grupo de Farmacêuticos responsáveis pela produção. Os critérios estabelecidos nas especificações envolviam:

- Peso médio em torno de 220mg, e o peso obtido em média foi de 225,2mg;
- Dureza esperada era de 5,8Kgf, e a dureza obtida pela média dos comprimidos foi de 5,8Kgf;
- Friabilidade esperada era de 0,70%, foi obtida em 0,69% em média;
- Desintegração estipulada foi de 2 minutos, e a obtida foi de 2min e 18seg;
- Teor dos comprimidos ficou em torno de 101,97%, estando dentro do parâmetro estipulado pela Farmacopeia Brasileira 6ªed. que era de 90%-110%;
- A uniformidade de conteúdo ficou com 2,368, também se encontrando dentro do valor estipulado pela Farmacopeia Brasileira 6ªed. que era 15,0.

Dessa forma, os comprimidos se encontravam dentro dos critérios de aprovação.

14. Liberação para o Mercado

Dessa forma, os comprimidos foram aprovados nos testes requisitados, e assim estão prontos para a liberação para o mercado.

10 DEFINIÇÕES DE TERMOS PRÉ ESTABELICIDOS NO DECORRER DO ESTÁGIO

ESPECIFICAÇÕES-> refere-se a um conjunto de requisitos que um medicamento ou produto farmacêutico deve atender para garantir sua qualidade, segurança e eficácia. Essas especificações são estabelecidas para assegurar que o produto final seja consistente e atenda aos padrões estabelecidos para sua identidade, potência, pureza, e outros aspectos críticos.

ORDEM DE PRODUÇÃO-> o conceito para tal, refere-se a um documento formal que autoriza e detalha o processo de fabricação de um medicamento ou produto farmacêutico. Ele é crucial para garantir que a produção seja realizada de acordo com os padrões, normas regulatórias e procedimentos estabelecidos. Principais componentes de uma ordem de produção de acordo com os princípios gerais encontrados na Farmacopeia e nas Boas Práticas de Fabricação (BPF):

1. **Identificação do Produto:** A ordem de produção deve especificar claramente o produto a ser fabricado, incluindo seu nome, número de lote, e quaisquer outras identificações relevantes.
2. **Detalhamento do Processo:** Descreve todas as etapas do processo de fabricação, incluindo instruções específicas sobre a preparação, mistura, granulação, compressão, embalagem, e outros processos envolvidos.

3. **Ingredientes e Quantidades:** Lista todos os ingredientes ativos e excipientes necessários, bem como as quantidades exatas que devem ser usadas.
4. **Equipamentos e Instalações:** Indica os equipamentos e instalações que serão utilizados durante a produção, incluindo qualquer preparação especial necessária para garantir a conformidade com as especificações.
5. **Parâmetros de Processo:** Define as condições de fabricação, como temperaturas, tempos de processamento, velocidades de mistura, e outras variáveis críticas que devem ser controladas.
6. **Controle de Qualidade:** Inclui instruções para a realização de testes e inspeções durante e após a produção para garantir que o produto final esteja em conformidade com as especificações estabelecidas.
7. **Documentação e Registros:** Especifica os requisitos para a documentação e registro de todas as etapas da produção, garantindo rastreabilidade e a capacidade de auditar o processo.
8. **Autorização e Aprovação:** A ordem de produção deve ser assinada e aprovada por pessoal autorizado, assegurando que todos os aspectos da fabricação estão em conformidade com os procedimentos e normas estabelecidas.
9. **Instruções de Segurança:** Pode incluir diretrizes para a segurança dos operadores e manuseio adequado dos materiais e produtos durante o processo.

CONTROLE EM PROCESSO-> São medidas e práticas adotadas para monitorar e ajustar as condições durante a fabricação de um medicamento ou produto farmacêutico. O objetivo principal é garantir que o produto final esteja em conformidade com as especificações e padrões de qualidade estabelecidos, assegurando consistência e conformidade ao longo do processo de produção.

FÓRMULA PADRÃO-> Refere-se à composição exata de um medicamento ou produto farmacêutico, incluindo a quantidade precisa de cada ingrediente ativo e excipiente. A fórmula padrão serve como referência para a fabricação e controle de qualidade do produto, garantindo que todas as unidades do medicamento tenham a mesma composição e propriedades.

GARANTIA DA QUALIDADE-> Conjunto de ações e processos sistemáticos destinados a assegurar que um medicamento ou produto farmacêutico atenda consistentemente aos requisitos de qualidade especificados. Desta forma, abrange todas as atividades necessárias para garantir a produção de produtos seguros, eficazes e de alta qualidade, desde o desenvolvimento até a fabricação e o controle final. Trata-se de um esforço sistemático, monitorado e documentado para garantir que todas as unidades do produto, tanto entre diferentes lotes (interlotes) quanto dentro do mesmo lote (intralote), apresentem as mesmas características e estejam em conformidade com as especificações previamente estabelecidas.

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES-> Processo sistemático e formal pelo qual avalia e assegura que os fornecedores de matérias-primas, ingredientes ativos, excipientes ou serviços atendam aos requisitos de qualidade e conformidade necessários para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, fundamental para assegurar que os materiais e serviços fornecidos sejam adequados e consistentes com os padrões estabelecidos.

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS-> Atividades planejadas para garantir que um processo de fabricação de medicamentos ou produtos farmacêuticos produza consistentemente um produto que atenda às especificações e aos padrões de qualidade estabelecidos. A validação de processos é fundamental para

assegurar que o processo de produção seja controlado e reprodutível, resultando em produtos seguros, eficazes e de alta qualidade.

10.1 ESCOLHA DOS EXCIPIENTES

O excipiente pode representar cerca de 1 a 99% da formulação, e isto vai variar em função da necessidade de se estabilizar ou de oferecer condições técnicas para o preparo ou até com relação ao volume do princípio ativo. A escolha do excipiente adequado para determinada fórmula é fundamental para a eficácia terapêutica do medicamento. Esta escolha deve se basear nas características das substâncias contidas na fórmula, bem como na possibilidade de interação destas substâncias com o excipiente. O excipiente de escolha deve ser aquele que não sofra qualquer tipo de interação com o princípio ativo, assegurando com isso a biodisponibilidade e consequente efeito farmacológico (Ansel, 2013).

EXCIPIENTE (FUNÇÕES)	EXEMPLOS E CONCENTRAÇÕES USUAIS (P/P) EM RELAÇÃO AO PESO FINAL DO COMPRIMIDO
Diluentes: conferem volume/ peso/ carga	Lactose monoidratada (65-85%); celulose microcristalina (20-90%); amido (3-10%); amido de milho (10 a 25%);
Aglutinantes: conferem coesividade aos pós, permitindo a formação de granulados	Gelatina ();
Lubrificantes: reduzem a fricção entre os grânulos/ pós e a parede da matriz durante a compressão e ejeção	Estearato de magnésio (0,25-5%);
Desintegrantes: auxiliam na quebra/ desintegração do comprimido no trato gastrointestinal	Amido (3-15%);
Molhante: o líquido aplicado sobre o pó ou mistura de pós secos tem como função criar uma massa úmida ou grânulos	Gelatina (); Água ().

com a úmidade desejada	
------------------------	--

10.1.2 ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAIS

- CELULOSE MICROCRISTALINA**

Agente suspensor, viscosificante, desintegrante, diluente, aglutinante, adsorvente.

Uso: Interno FM: (C₆H₁₀O₅)_n

Fator de Correção: Não se aplica CAS: 9004-34-6

Fator de Equivalência: Não se aplica

Recomendação de uso: Diluente na formulação de comprimidos e cápsulas – de 20 a 90%; \ Desintegrante em comprimidos – 5 a 15%; \ Aglutinante e adsorvente de comprimidos e cápsulas – 20 e 90%; \ Agente antiaderente ou lubrificante – 5 a 20%; \ Pode ser empregada ainda em cosméticos e alimentos como agente suspensor ou estabilizante.

Aplicações: Pode ser usado em formulações de capsulas, comprimidos, cosméticos (cremes, géis) e alimentos em geral. No processo de fabricação pode tanto ser usado na granulação por via úmida como na compressão direta.

Interações e/ou incompatibilidades: Incompatível com oxidantes fortes. A Celulose Microcristalina é um agente estável, porém higroscópico.

Características: Celulose Microcristalina 101 tem pó mais fino que a Celulose Microcristalina 102 (verificar testes de granulometria em laudo de análise). Referências Bibliográficas 1. GIL, ERIC; BRANDÃO, ANDRÉ LUIZ; Excipientes – suas aplicações e controle físico –químico. 2º edição. Ed. Pharmabooks. 2007. 2. FERREIRA, A.O. Guia Prático da Farmácia Magistral. Juiz de Fora/MG: Pharmabooks, 2ª Ed. 2002.

ESTEARATO DE MAGNÉSIO

CAS: 557-04-0

DCB: 03577

Fórmula Molecular: C₃₆H₇₀MgO₄

Peso Molecular: 591,24

Composição: estearato de magnésio

Uso: Oral

Agente lubrificante;

Redução de atrito entre os pós e maquinário;

Melhora o fluxo das misturas de pós.

O estearato de magnésio é um excipiente pertencente ao grupo dos lubrificantes, usado principalmente para reduzir a fricção durante o processo de compressão de comprimidos, evitando a adesão do pó na punção da máquina de comprimidos. Seu uso também é aplicado a processos magistrais com, na manipulação de cápsulas, com o objetivo de reduzir a adesão entre os pós e as partes metálicas da encapsulada. Oferece inúmeros benefícios as formulações as formulações de usotópico e oral, quando usado nas dosagens adequadas e com os ativos compatíveis com este excipiente. Verificar as principais incompatibilidades no tópico informações farmacotécnicas deste material.

Concentração usual:

Oral:

Tópico: 0,25 a 5%.

Fator de correção: Não aplicável.

Cápsulas: 0,25 a 1%.

Comprimidos: 0,25 a 5%.

Advertências:

Em caso de hipersensibilidade do paciente ao excipiente não incluir na formulação.

Informações farmacotécnicas:

O estearato de magnésio é hidrofóbico e pode alterar a dissolução dos fármacos, assim, deve ser empregado na menor concentração possível. Deve-se evitar tempo longo de mistura, pois pode favorecer a formação de leito hidrofóbico que não se dispersa após dissolução do involucro da cápsula.

INCOMPATIBILIDADES:

É incompatível com ácidos fortes, álcalis e sais de ferro. Evitar misturas com substâncias fortemente oxidantes.

Não pode ser usado com os produtos: aciclovir, ácido acetilsalicílico, ácido nalidíxico, albendazol, algumas vitaminas e sais de alcaloide (atropina, beladona, hiosciamina, escopolamina, homatropina, quina, quinino, sulfato de quinidina, cloridrato de quinina, sulfato de quinina, ipeca, codeína (sulfato e fosfato), ioimbina, vinca, vincamina, reserpina, ergotamina, di-hidroergocristina, metisergida, pilocarpina, efedra, efedrina, pseudoefedrina, colchicina, cafeína, teofilina), besilato de anlodipina, captopril, cefalexina, cetoprofeno, clopidogrel, Clorpropamida, eritromicina, fosinopril, glibenclamida, glimepirida, ibuprofeno, indometacina, oxacilina, oxprenolol, primaquina, prometazina, quinapril, succinato de doxilamina, temazepam

Referências Bibliográficas:

Material técnico do fabricante.

FERREIRA, ANDERSON, et.al. GUIA PRÁTICO DA FARMÁCIA MAGISTRAL. 5 ed. Juiz de Fora: Editar, 2018.

Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Editions

Talco

Categoria:

Adsorvente, diluente, deslizante, antiaderente, lubrificante.

Aplicações farmacêuticas e tecnológicas

Usado em formas sólidas orais como lubrificante e diluente. Em preparações tópicas é empregado como veículo (diluente) ou ativo (adsorvente e adstringente) em talcos antissépticos e desodorizantes.

Interações e/ou incompatibilidades

Incompatível com sais de amônio quaternário.

Dosagem

Pode ser utilizado qsp, não há restrições.

Referências

1. GIL, ERIC; BRANDÃO, ANDRÉ LUIZ; Excipientes – suas aplicações e controle físico –químico. 2º edição. Ed. Pharmabooks. 2007.
2. FERREIRA, A.O. Guia Prático da Farmácia Magistral. Juiz de Fora/MG: Pharmabooks, 2ª Ed. 2002.

LACTOSE MONOHIDRATADA

Uso: Interno

CAS: 5989-81-1

Fator de Correção: Não se aplica PM: 360,3

Fator de Equivalência: Não se aplica FM: C₁₂H₂₂O₁₁H₂O

Lactose (Galactose β-1,4 glucose) é um tipo de glicídio que possui ligação glicosídica. É o açúcar presente no leite e seus derivados. A lactose é formada por dois carboidratos menores, chamados monossacarídeos, a glicose e a galactose, sendo, portanto, um dissacarídeo.

O leite humano contém de 6-8% e, o de vaca, de 4-6%. É hidrolisada pela ação da lactase, uma beta-galactosidase sendo considerada portanto como um beta-galactosídeo. É fracamente doce. As leveduras não a fermentam, mas podem ser adaptadas para fazê-lo. Lactobacilos a transformam em ácido lático.

Categoria

Diluyente, aglutinante, desagregante.

Recomendação de uso

De 65 a 85% em capsulas ou comprimidos. Também pode ser utilizada em formulas de sachês, shakes e etc. OBS: Não pode ser adicionada em produtos diet e com informação de lactose free.

Aplicações

Além de ser um dos diluentes mais empregados em fórmulas sólidas de uso oral, a boa compressibilidade e elevada hidrossolubilidade torna a lactose bom aglutinante e desagregante. Utilizada também como veículo em inalantes.

Interações /ou incompatibilidades

Condensações de Maillard ocorrem entre lactose e aminas primárias, formando produtos de cor marrom. Também reage e produz escurecimento na presença de compostos contendo arsênio hidratado. Para estas reações a cinética de reação é mais rápida, com formas de lactose amorfas que cristalinas, e são ainda catalisadas em meio básico de modo que lubrificantes alcalinos intensificam o escurecimento de formas solidas contendo tais ingredientes. Lactose é incompatível com aminoácidos, aminofilina e anfetaminas (ex: mazindol, anfepramona, femproporex, aminofilina, fluoxetina, sertralina, imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, hidroxitriptofano e compostos relacionados).

Contra-indicações

Contra- indicada para pessoas com intolerância à lactose, podendo gerar dores abdominais, diarreia e flatulências nesses pacientes. É contra indicada também para pacientes que apresentam galactosemia, síndrome da má absorção de glucosa-galactosa ou deficiência da lactase.

Referências Bibliográficas

1. GIL, ERIC; BRANDÃO, ANDRÉ LUIZ; Excipientes – suas aplicações e controle físico-químico. 2º edição. Ed. Pharmabooks. 2007.
2. FERREIRA, A.O. Guia Prático da Farmácia Magistral. Juiz de Fora/MG: Pharmabooks, 2ª Ed. 2002.
3. SWEETMAN, S.C; et al; MARTINDALE – Guia Completo de Consulta farmacoterapeutica. Barcelona. 2ª Ed. 2005.
4. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Lactose>.
5. <http://www.semlactose.com/index.php/sobre-intolerancia-lactose/>.

1. TESTES REALIZADOS

Dureza: A determinação da dureza está associada à resistência do comprimido ao esmagamento. Tal

resistência diz respeito a estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão e é um parâmetro essencial e imprescindível no caso de comprimidos que serão submetidos a processos de revestimento. Amostragem São utilizadas dez unidades de comprimidos ou drágeas. Procedimento - Submeter cada unidade à força aplicada diametralmente por aparelho tipo bomba ou mola espiral. Anotar valores obtidos e calcular média.

Determinação de peso médio

Para determinar o peso médio (PM) dos comprimidos pesou-se individualmente 20 comprimidos (P) em balança analítica e o somatório das unidades individuais foi dividido pela quantidade de amostras (n).

$$PM = \frac{\sum P}{n}$$

Em seguida se realiza o desvio padrão:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

O peso das unidades individuais deve variar até $\pm 5\%$ em relação ao valor de PM, suportando no máximo duas unidades fora do limite estabelecido, além de não poder ultrapassar ou ser inferior ao dobro do valor de variação de $\pm 5\%$ (Farmacopeia brasileira, 2010).

Friabilidade: A determinação da friabilidade mede a resistência do comprimido ao desgaste. Não se aplica a comprimidos com revestimento intermediário de drágeas. Fundamental também no controle de processo de núcleos. Amostragem Vinte unidades de comprimidos ou núcleos. Procedimento a) Pesar 20 unidades de comprimidos e transferir para friabilômetro (Figura 30). b) Submeter comprimidos a 100 rotações em um período de 5 minutos (20 rpm) e repetidas quedas. Comparar peso inicial com peso após o teste.

Tempo de desintegração

Este ensaio é aplicado a formas sólidas como cápsulas, comprimidos, drágeas, como também plásticas

(supositórios e ovulos) e relaciona-se a biodisponibilidade da forma farmacêutica e relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica. Amostragem :São utilizadas seis unidades de cada lote de produto. Aparelhagem O aparelho utilizado para determinar o tempo de desintegração de comprimidos cápsulas é constituído de um banho termostatzado, um dispositivo para imersões intermitentes e um cesto (0) composto de suporte para seis cubas de diamantes vazados (d) de 7,75 m de comprimento por 2cm de diâmetro. A base do suporte é de aço de inox de malha com furos de 1,8 a 2 mm e diâmetro de 0,6 mm, e a parte superior feita de chapa inox com seis furos dispostos em um raio convenientemente adequado para acomodar os seis tubos transparentes, Cada tubo dispõe de um disco acrílico (9,5 x 20 mm) com cinco furos de 2 mm de diâmetro.

DOSEAMENTO Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de furosemida para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 300 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5 ml do filtrado para 250 ml com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de C_H, CIN, 0,5 nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando A(1%, 1cm) = 580, em 271 nm.

10.1.3 Método de compressão escolhido

A compressão direta tem limitações significativas que a tornam menos adequada como técnica para a fabricação de comprimidos. Apenas um número restrito de medicamentos é composto por substâncias cristalinas que exibem as propriedades necessárias para essa forma de compressão. Mesmo que essas substâncias tenham boa coesão, o que favorece a compactação, é provável que os comprimidos resultantes enfrentem desafios na desintegração e na liberação do princípio ativo. Se a desintegração não for um entrave, outros ingredientes na formulação podem afetar a capacidade de compressão do fármaco, dificultando a utilização desse método.

Ao utilizar a técnica de compressão direta para fabricar comprimidos que incluam medicamentos não compressíveis pode ser desafiador e nem sempre é bem-sucedido. No caso de um fármaco com dose elevada, pode ser necessário adicionar grandes quantidades de diluentes para a compressão direta, o que resultaria em comprimidos maiores e mais difíceis de engolir, além de aumentar o custo do produto. Por outro lado, medicamentos com doses baixas exigem diluentes para atingir o volume desejado, e se não for possível obter misturas homogêneas entre os fármacos e os diluentes, o processo se torna inviável. Entretanto, a combinação eficiente de excipientes para a compressão direta com fármacos de doses intermediárias torna

a produção de comprimidos muito mais atrativa (Banker e Anderson, 2001).

Devido a essas complicações e às propriedades impróprias de fluxo e compactação, é bastante usual que os medicamentos precisem passar por um processo de granulação antes da compressão. Dessa forma, a granulação se torna uma etapa habitual na fabricação de comprimidos.

No caso do medicamento em questão, foi escolhido a granulação úmida, pois tem uma melhor compressibilidade e uma melhor coesão entre as partículas existentes na formulação, dando ao medicamento que seria produzido melhores resultados de tal forma que, durante os testes realizados com a medicação foi analisado os resultados da friabilidade, dureza e desintegração, a modo que, se tornava nitido o quão eficaz e melhor era a granulação úmida em relação a compressão direta que havia sido realizada como modelo de produção inicial no começo do estágio.

ORDEM DE PRODUÇÃO

CÓDIGO: ID24082117

CATEGORIA: SÓLIDOS

DESCRIÇÃO DO PRODUTO: FUROSEMIDA 40mg - BLÍSTER 10 COMPRIMIDOS

CLASSE TERAPÊUTICA: ANTI-HIPERTENSIVO E DIURÉTICO

FORMA FARMACÊUTICA: COMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO: (X) Uso adulto (X) Uso pediátrico

RESTRIÇÃO DE USO: Gestantes e lactantes.

PRODUÇÃO DO LOTE

LOTE: 2021056789

QUANTIDADE: 1.000 COMPRIMIDOS

VALIDADE: 09/2026

Tabela 1 - Formulação e pesagem.

MATÉRIAS-PRIMAS	%	QUANTIDAD	QUANTIDAD	CONFERÊN
------------------------	----------	------------------	------------------	-----------------

		E PREVISTA	E PESADA	CIA
FUROSEMIDA	40%	130g	130,678g	OK
LACTOSE				
MONOHIDRATADA	16%	113,6g	113.689g	OK
AMIDO DE MILHO	20%	142g	142,678g	OK
ESTEARATO DE				
MAGNÉSIO	2%	14,2g	14,2378g	OK

Tabela 2 - Matérias primas utilizadas.

MATÉRIAS- PRIMAS	LOTE	VALIDADE	FABRICANTE
FUROSEMIDA	FRD-2B-222048	01/11/2027	MNGALAM
LACTOSE			DRUGS AND
MONOHIDRATADA	3458	05/01/2022	ORGANICS Ltd.
AMIDO DE MILHO	TE0597	05/05/2025	MILKAUT SA
			INDEMIL
			INDUSTRIA E
			COMERCIO S/A
GELATINA PÓ	3332400	28/12/2027	ROUSSELOT
ESTEARATO DE			GELATINAS DO
MAGNÉSIO	MS-T-20008	01/03/2025	BRASIL LTDA
			S KANT
			HEALTHCARE

TÉCNICA DE FABRICAÇÃO

1. Pesar todos os componentes da formulação separadamente;
2. Passar todo o conteúdo pesado de Furosemida, Lactose e Amido de Milho pelo tamis para uniformização das partículas, exceto Estearato de Magnésio.
3. Homogeneizar os componentes em um saco plástico e adicionar em recipiente adequado (bandeja);

4. Em uma proveta adicionar 100 mL de água, em seguida, transferir para um béquer e adicionar a Gelatina 30g (gramas), utilizando chapa aquecedora como meio de veículo para aquecimento e misturar com auxílio de bastão de vidro até completa dissolução;
5. Adicionar aos poucos o conteúdo do béquer ao recipiente contendo os componentes da formulação, misturar até a formação de grumos;
6. Passar a mistura pelo tamis a fim de obter grânulos;
7. Colocar a mistura na estufa em 45°C e verificar a umidade até atingir uma faixa de 2 a 5% (Equipamento: AUFAR001 - Marca: Mettler Toledo);
8. Proceder com a tamisação a fim de calibrar o tamanho dos grânulos;
9. Adicionar o Estearato de Magnésio a mistura, homogeneizar e prosseguir com a compressão;
10. Ajustar a pressão e preenchimento da matriz na máquina de compressão, afim de obter um melhor padrão dos medicamentos produzidos.

VERIFICAÇÕES:

- Paramentação adequada: (X) sim () não
- Materiais necessários devidamente limpos: (X) sim () não
- Verificação calibração da balança: (X) sim () não
- Matérias-primas em conformidade com a ordem de produção: (X) sim () não
- Laboratório devidamente higienizado: (X) sim () não

Responsável pela limpeza: Luma Monique Tonial Pasa

Data: 17/09/2024

Local de fabricação: Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - FAG

Máquina compressora: LEMAQ **Última calibração:** 17/09/24

Umidade da sala: 36,9% **Temperatura:** 26,3 °C

Início da produção: 17/09/2024 **Horário:** 16:30

Término da produção: 17/09/2024 **Horário:** 17:00

Responsável pela produção: Gabriela Uliano **CRF nº** 4233

CONTROLE DE PROCESSO DOS COMPRIMIDOS:

Os controles de processos serão realizados em todas as etapas de produção.

No granulado:

- Homogeneidade
- Umidade residual, ideal entre 3-5%
- Doseamento do PA

No comprimido:

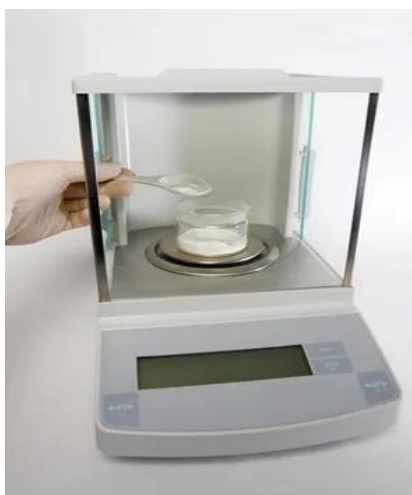
- Características: aparência, dimensões, espessura;
- Peso médio;
- Dureza;
- Friabilidade;
- Desintegração;
- Uniformidade de massa e teor;
- Velocidade de dissolução.

DECLARAÇÃO DO RENDIMENTO FINAL:

Um total de 1.000 comprimidos ao final da produção. Corresponde a 92,7% do esperado.

AUTORIZADO POR: Maiara Domingues da Silva **DATA:** 18/09/2024

10. Fluxograma





11. Bula

A Resolução – RDC nº 47, emitida em 8 de setembro de 2009 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece as diretrizes para a elaboração, padronização, atualização, divulgação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde. Seu objetivo é aprimorar a qualidade e as informações presentes nas bulas de todos os medicamentos registrados e notificados que são vendidos no Brasil, visando garantir o acesso a dados confiáveis e, assim, incentivar o uso racional dos medicamentos.

A bula é um documento legal que oferece informações técnicas e científicas, além de orientações para o uso correto de medicamentos. Considerando que a saúde é um direito fundamental de todos e uma obrigação do Estado, este deve garantir, através de políticas sociais e econômicas, a redução do risco de doenças e outras complicações, bem como o acesso equitativo e universal a ações e serviços relacionados à promoção, proteção e recuperação da saúde, conforme estipulado no artigo 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, promulgada em 5 de outubro de 1988.

As informações contidas nas bulas de medicamentos genéricos e similares devem estar alinhadas com suas respectivas Bulas Padrão, tanto em estrutura quanto em conteúdo, especialmente no que

se refere à segurança e eficácia do remédio. Os textos das bulas devem abranger as informações a seguir:

- Reconhecimento da substância medicinal;
- Instruções para o paciente.
- Informações Detalhadas para Especialistas da Área de Saúde.
- Regras Legais

A Resolução – RDC nº 60, emitida em 17 de dezembro de 2010, estabelece a obrigatoriedade de inserção de alertas sobre substâncias ativas e excipientes nas informações dos medicamentos, visando garantir a proteção dos consumidores.

obtenção de dados seguros e pertinentes para incentivar a utilização consciente de fármacos. As substâncias e os recados. Disponibilidade de informações confiáveis e apropriadas visando o uso consciente de fármacos. Os compostos e as mensagens de advertência estão classificadas em três categorias:

- Conforme a primeira, agentes ou categorias de tratamento que requerem mensagens de aviso;
- Na segunda, substâncias ou grupos terapêuticos e suas classificações de risco durante a gestação e a amamentação que exigem acompanhamento de aviso.
- E na terceira, mensagens de advertência que precisam estar presentes nas embalagens e nos rótulos.

1. Embalagem

Conforme a RDC nº 17, datada de 16 de abril de 2010, entende-se por embalagem todas as etapas, que incluem o envase e a rotulagem, que um produto deve passar para se tornar um produto finalizado. Em geral, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, uma vez que, em sua embalagem primária, esses produtos são vistos como a granel. Essa resolução visa estabelecer os requisitos mínimos que devem ser atendidos na produção de medicamentos, com o intuito de padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) destinados ao uso humano durante as inspeções sanitárias. Além disso, segundo a mesma resolução, as orientações relacionadas ao processo de embalagem devem conter as seguintes informações:

- Título do item;
- Apresentação da sua forma farmacêutica, nível de concentração e método de administração, quando aplicável;
- Dimensão da embalagem, representada por um valor numérico, peso ou volume do item presente no recipiente final;
- Catálogo detalhado de todos os itens de embalagem exigidos para um lote padrão, que abrange as quantidades, dimensões e categorias, acompanhados de códigos ou números de referência que se relacionam às especificações de cada item.
- Exemplo ou cópia dos materiais empregados na embalagem, identificando o local onde o número do lote e a data de validade do produto devem ser impressos e registrados.
- Medidas específicas, como a checagem dos dispositivos e do espaço destinado à embalagem, são necessárias para assegurar que não haja resíduos de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem.
- Explicação sobre os processos de embalar e os dispositivos que serão empregados;
- Informações sobre os controles em andamento, acompanhadas das diretrizes para a coleta de amostras e dos padrões de aprovação;

Conforme a Resolução – RDC nº 60, datada de 17 de dezembro de 2010, a embalagem múltipla refere-se a uma embalagem secundária para medicamentos que podem ser adquiridos sem a necessidade de receita médica, sendo estas dispensadas apenas nas embalagens primárias.

A embalagem primária é aquela que está em contato direto com o medicamento, enquanto a embalagem secundária é a externa, que envolve a embalagem primária ou um invólucro intermediário, podendo abrigar uma ou mais embalagens primárias.

Os materiais utilizados para embalagens precisam seguir as diretrizes estabelecidas, com destaque para a sua adequação ao medicamento que abrigam. É necessário realizar uma verificação do material em busca de falhas físicas evidentes e significativas, além de se certificar de que atende às normas exigidas. As diretrizes para os produtos finalizados devem abranger:

- Nome genérico do item e, se aplicável, a marca ou nome comercial.
- Identificação do(s) princípio(s) ativo(s) junto com suas respectivas designações comuns brasileiras (DCB) ou denominações comuns internacionais (DCI);
- Fórmula ou menção à mesma;
- Tipo de apresentação e características da embalagem
- Critérios qualitativos e quantitativos, juntamente com os limites de aceitação correspondentes;
- Requisitos e medidas de segurança a serem adotados durante o armazenamento, quando aplicável;
- Data de expiração

12. Rotulagem

Conforme a Resolução nº 210, datada de 04 de agosto de 2003, que aborda o Regulamento Técnico de Boas Práticas na Produção de Medicamentos, é necessário que todos os produtos sejam identificados de forma clara. Os rótulos devem estar firmemente fixados nos recipientes, independentemente das condições de armazenamento. Caso o recipiente final não suporte a adesão de um rótulo, ele deverá ser colocado em uma embalagem que possua a devida rotulagem.

A RDC nº 71, datada de 22 de dezembro de 2009, define diretrizes para a rotulagem de fármacos, com a intenção de melhorar tanto a apresentação quanto o conteúdo dos rótulos de todos os medicamentos autorizados e vendidos no Brasil, buscando assegurar que a informação seja acessível, segura e apropriada, promovendo assim o uso consciente dos medicamentos.

De acordo com a RDC nº 71, rótulo é entendido como uma marcação que pode ser impressa, litografada, ou ainda composta por textos pintados ou gravados, seja por calor, pressão ou decalque, aplicados diretamente em frascos, recipientes, embalagens externas, ou qualquer tipo de proteção de embalagem. As etiquetas nas embalagens primárias de produtos farmacêuticos devem incluir:

- Denominação comercial do fármaco;
- Nome comum de cada princípio ativo, em letras minúsculas, de acordo com a DCB;
- Quantidade de cada substância ativa; método de aplicação;
- Nome do responsável pelo registro ou a logomarca acompanhada do nome da empresa.
- Incluir texto em braile na embalagem;
- Número de Atendimento ao Cliente (SAC).

13. Legislação Relacionada á área

A legislação para a produção de medicamentos envolve um conjunto de normas que regulam desde a pesquisa até a comercialização.

Art. 1º - Ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros adiante definidos.

Art. 2º - Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o Art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde.

RESOLUÇÃO - Nº 210, DE 04 DE AGOSTO DE 2003 - Esta resolução estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, incluindo diretrizes sobre a rotulagem e identificação dos produtos. Pode ser encontrada no site da Anvisa ou no Diário Oficial da União.

14. Medicamentos Similar

RDC nº 134/2003 estabeleceu critérios para a adequação dos medicamentos similares já registrados e comercializados no Brasil. As empresas tiveram que apresentar estudos para comprovar a equivalência terapêutica entre o medicamento similar registrado e o seu respectivo medicamento de referência. Atualmente, a RDC nº 675/2022 está em vigor para adequação dos medicamentos já registrados. A RDC nº 58/2014 definiu as medidas para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Também determinou a publicação no site da Anvisa da relação dos medicamentos similares, indicando os medicamentos de referência com os quais são intercambiáveis para fim de consulta pela população por profissionais de saúde ou qualquer outro interessado.

Perfil de dissolução

O dissolutor é um equipamento de laboratório essencial para a indústria farmacêutica e correlatas. Ele permite avaliar a taxa de dissolução de substâncias sólidas em líquidos, o que afeta a eficácia e a segurança dos medicamentos e outros produtos. O equipamento simula as condições fisiológicas do trato gastrointestinal humano e mede a quantidade de substância que se dissolve em uma solução líquida em um determinado período de tempo.

Ele possui um recipiente de vidro que contém um meio de dissolução, geralmente um líquido que simula os fluidos corporais. Dentro deste recipiente, há uma haste com um cesto ou uma pá na extremidade que gira a uma velocidade constante. Os comprimidos ou cápsulas são colocados nos copos e o dissolutor é ligado. O equipamento agita os copos e mede a quantidade de substância que se dissolve em um determinado período de tempo.

O medicamento a ser testado é colocado no cesto ou diretamente no meio de dissolução. À medida que a haste gira, o medicamento entra em contato com o meio de dissolução e começa a se dissolver. A taxa de dissolução é então medida ao longo do tempo, geralmente por meio de técnicas espectrofotométricas ou cromatográficas. Ele representa um marco na precisão e confiabilidade dos testes, garantindo que os medicamentos que consumimos sejam seguros e eficazes.

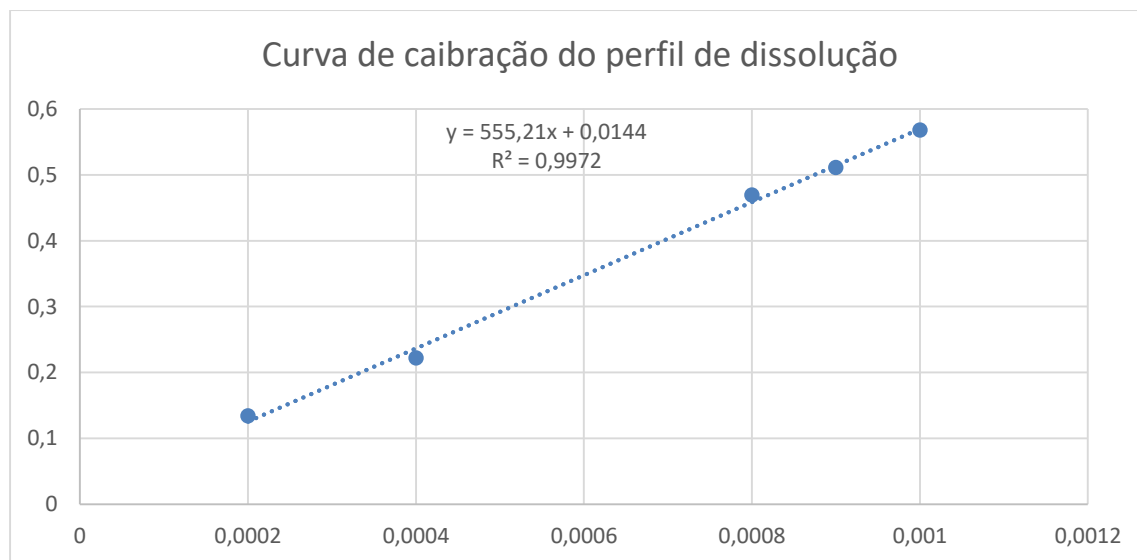
Procedimento

Após o teste, retirar a alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir se necessário com tampão fosfato Ph 5,8 a 0,2M até a concentração adequada. Medir as absorbâncias em 271 nm, utilizando como padrão fosfato para ajuste a zero do espectrofotômetro. O teste foi realizado no aparelho (dissolutor) em 6 cubetas contendo um comprimido de furosemida e preenchido com 900ml de tampão fosfato com ph 5,8, sendo diluído com o auxílio das pás giratórias a 50rpm.

Foram realizados os testes das amostras nos tempos de cinco, dez, quinze, trinta e sessenta minutos,

retirado cerca de 10ml de cada cuba durante esses tempos, em temperatura de 37°C. Assim que retirado nos tempos determinados, filtramos as amostras e diluímos todas as amostras na concentração 1:5.

Curva de calibração por Espectrofotômetro UV do Perfil de Solução



Portanto, o resultado do teste demonstrado através do gráfico indicou que a quantidade de furosemida dissolvida foi superior ao limite mínimo exigido de 80%. Esse resultado sugere que em uma formulação o medicamento está adequado para a dissolução do princípio ativo, superando a tolerância mínima estabelecida.

Teor presente no perfil de dissolução

Embalagem do medicamento

TEMPO	AMOSTRA 1 (%)	AMOSTRA 2 (%)	AMOSTRA 3 (%)	AMOSTRA 4 (%)	AMOSTRA 5 (%)	AMOSTRA 6 (%)	MEDIA (%)
5 MIN	87,72	84,57	86,48	120,49	96,05	79,72	92,51
10 MIN	123,87	109,34	121,62	121,62	133,10	99,09	118,11
15 MIN	130,63	124,32	132,88	134,68	138,51	137,16	133,03
30 MIN	136,37	130,85	138,85	141,21	139,41	170,94	142,94
60 MIN	155,63	133,55	145,38	142,90	149,77	175	150,37

Bula do Furosilx 40mg
Princípio ativo: Furosemida

Apresentações do FUROSIX 40mg

Comprimidos 40 mg: embalagem com 20.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

Composição do FUROSIX:

Cada comprimido de FUROSIX contém 40 mg de furosemida.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, água destilada e gelatina qsp.

Para que serve o Furosilx e para que é indicado?

Furosilx é indicado nos casos de:

Hipertensão arterial leve a moderada;
Edema (inchaço) devido a distúrbios do coração, do fígado e dos rins;
Edema (inchaço) devido a queimaduras.

Quando o Furosilx não deve ser usado?

FUROSIX comprimidos não deve ser usado em pacientes com:

- Insuficiência dos rins com anúria;
- Pré-coma e coma devido a problemas associados com encefalopatia do fígado (distúrbio do sistema nervoso central em associação com falência do fígado);

- Hipopotassemia severa (redução nos níveis de potássio no sangue) (ver item

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?);

- Hiponatremia severa (redução nos níveis de sódio no sangue);
- Desidratação ou hipovolemia (diminuição do volume líquido circulante nos vasos sanguíneos), com ou sem queda da pressão sanguínea;
- Alergia à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes. Não há contraindicação relativa a faixas etárias

O que preciso saber antes de usar o FUROSIX?

O fluxo urinário deve ser sempre assegurado.

Em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário (ex.: em pacientes com alterações de esvaziamento da bexiga, hiperplasia prostática ou estreitamento da uretra), a produção aumentada de urina pode provocar ou agravar a doença. Deste modo, estes pacientes necessitam de

monitorização cuidadosa, especialmente durante a fase inicial do tratamento.

O tratamento com FUROSIX requer uma supervisão médica regular. Uma cuidadosa vigilância se faz necessária principalmente em pacientes com:

- Hipotensão (pressão baixa);
- Com risco particular de pronunciada queda da pressão arterial (ex.: pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das artérias que suprem o cérebro);
- Diabetes mellitus latente ou manifesta: recomenda-se controle regular dos níveis de açúcar no sangue;
- Gotas (doença caracterizada pela deposição de cristais de ácido úrico junto a articulações e em outros órgãos) ou hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue): recomenda-se controle regular do ácido úrico;

- Insuficiência dos rins associada à doença severa do fígado (síndrome hepatorenal);
- Hipoproteïnemia (baixos índices de proteínas do sangue), por exemplo, associada à síndrome nefrótica (o efeito da furosemida pode estar diminuído e sua ototoxicidade potencializada). É

recomendada a titulação cuidadosa das doses de furosemida.

Durante tratamento com furosemida é geralmente recomendada a monitorização regular dos níveis de sódio, potássio e creatinina no sangue; é necessária monitorização particularmente cuidadosa em casos de pacientes com alto risco de desenvolvimento de alterações dessas substâncias ou em caso de perda adicional significativa de fluidos (ex.: devido a vômitos, diarreia ou suor intenso). Hipovolemia (diminuição do volume líquido circulante nos vasos sanguíneos) ou desidratação, bem como qualquer alteração significativa eletrolítica ou ácido – base, devem ser corrigidas. Isto pode requerer a descontinuação temporária do medicamento.

Existe a possibilidade de agravar ou iniciar manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (doença que apresenta manifestações na pele, coração, rins, articulações, entre outras).

Gravidez e amamentação

A furosemida atravessa a barreira placentária. Portanto, não deve ser

administrada durante a gravidez a menos que estritamente indicada e por curtos períodos de tempo. O tratamento durante a gravidez requer controle periódico do crescimento fetal.

No período da amamentação, quando o uso de furosemida for considerado necessário, deve ser lembrado que a furosemida passa para o leite e inibe a lactação. É aconselhável interromper a amamentação durante o uso de furosemida.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

Em pacientes idosos, a eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função dos rins.

A ação diurética da furosemida pode levar ou contribuir para hipovolemia e desidratação, especialmente em pacientes idosos. A diminuição grave de fluidos pode levar a hemococoncentração (concentração do sangue com aumento da sua densidade e viscosidade) com tendência ao desenvolvimento de trombozes (formação, desenvolvimento ou presença de um trombo

ou coágulo no interior de um vaso sanguíneo).

Crianças

Controle cuidadoso é necessário em crianças prematuras pela possibilidade de desenvolvimento de nefrolitíase (formação de pedra nos rins) e nefrocalcinose (deposição de sais de cálcio nos tecidos dos rins). Nestes casos, a função dos rins deverá ser controlada e uma ultrassonografia deverá ser realizada.

Caso a furosemida seja administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida, pode aumentar o risco de persistência de ducto de Botalló (persistência do canal arterial, um tipo de malformação cardíaca congênita).

Alterações na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Alguns efeitos adversos (ex.: queda acentuada indesejável da pressão sanguínea) podem prejudicar a capacidade em se concentrar e reagir e, portanto, constitui um risco em situações em que suas habilidades são especialmente importantes, como dirigir ou operar máquinas.

Sensibilidade cruzada

Pacientes hipersensíveis (alérgicos) a antibióticos do tipo sulfonamidas ou

sulfonilureias podem apresentar sensibilidade cruzada com o medicamento. Este medicamento pode causar doping. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Medicamento – Medicamento Associações desaconselhadas - Hidrato de cloral: sensação de calor, transpiração (suor), agitação, náusea, aumento da pressão arterial (pressão do sangue) e taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco) podem ocorrer em casos isolados após a administração intravenosa da furosemida dentro das 24 horas da ingestão de hidrato de cloral. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de furosemida e hidrato de cloral. - Antibióticos aminoglicosídeos e outros medicamentos que podem ser tóxicos ao ouvido: a furosemida pode potencializar a ototoxicidade (toxicidade ao ouvido) causada por antibióticos aminoglicosídeos e outros fármacos ototóxicos, visto que os efeitos resultantes sobre a audição podem ser irreversíveis. Esta combinação de fármacos deve ser restrita à indicação médica. Precauções de uso - Cisplatina: existe risco de toxicidade ao ouvido quando da administração	concomitante de cisplatina e furosemida. Além disto, a toxicidade aos rins da cisplatina pode ser aumentada caso a furosemida não seja administrada em baixas doses (ex.: 40 mg em pacientes com função renal normal) e com balanço de fluidos positivo quando utilizada para obter-se diurese (aumento da produção e eliminação da urina) forçada durante o tratamento com cisplatina. - Sucralfato: a administração concomitante de furosemida por via oral e sucralfato deve ser evitada, pois o sucralfato reduz a absorção intestinal da furosemida e, consequentemente, seu efeito. Aguardar pelo menos um período de 2 horas entre uma administração e outra. - Sais de lítio: a furosemida diminui a excreção de sais de lítio e pode causar aumento dos níveis sanguíneos de lítio, resultando em aumento do risco de toxicidade do lítio, incluindo aumento do risco de efeitos tóxicos do lítio ao coração e ao sistema nervoso. Desta forma, recomenda-se que os níveis sanguíneos de lítio sejam cuidadosamente monitorizados em pacientes que recebem esta combinação.	- Medicamentos que inibem a enzima conversora da angiotensina (ECA): pacientes que estão recebendo diuréticos podem sofrer queda acentuada da pressão arterial e prejuízo da função dos rins, incluindo casos de insuficiência dos rins, especialmente quando um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonista do receptor de angiotensina II, é administrado pela primeira vez ou tem sua dose aumentada pela primeira vez. Deve-se considerar interrupção da administração da furosemida temporariamente ou, ao menos, reduzir a dose de furosemida por 3 dias antes de iniciar o tratamento com, ou antes, de aumentar a dose de um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II. - Risperidona: cautela deve ser adotada e os riscos e benefícios desta combinação ou tratamento concomitante com furosemida ou com outros diuréticos potentes devem ser considerados antes da decisão de uso. Foi observado aumento de mortalidade em pacientes idosos com demência tratados com furosemida mais risperidona. Portanto, deve ser ponderado o risco-benefício do tratamento concomitante com estas duas medicações. Não houve aumento de
---	--	---

mortalidade em pacientes usando outros diuréticos associados à risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator de risco para maior mortalidade e, portanto, deve ser evitada em pacientes idosos com demência (víde QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?). - Levetiracetam: altas doses de furosemida podem inibir a ligação de hormônios tireoidiano às proteínas transportadoras e, assim, levar a um aumento transitório inicial de hormônio tireoidiano livre, seguido de uma redução geral nos níveis de hormônio tireoidiano total. Os níveis de hormônio tireoidiano devem ser monitorados. Associações a considerar - Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): agentes anti-inflamatórios não esteroidais, (incluindo ácido acetilsalicílico) podem diminuir a ação da furosemida. Em pacientes com diminuição do líquido circulante nos vasos ou desidratação, a administração de AINEs pode causar uma diminuição aguda da função dos rins. A toxicidade do salicilato pode ser aumentada pela furosemida. - Fenitoína: pode ocorrer diminuição do efeito da furosemida após administração	concomitante de fenitoína. Fármacos tóxicos aos rins: a furosemida pode potencializar os efeitos nocivos de fármacos tóxicos aos rins. - Corticosteroides, carbonoxolona, alcaçuz e laxantes: o uso concomitante de furosemida com corticosteroides, carbonoxolona, alcaçuz em grandes quantidades e uso prolongado de laxantes, pode aumentar o risco de desenvolvimento de hipopotassemia. - Outros medicamentos, por exemplo, preparações de digitálicos (para tratar doenças do coração) e medicamentos que induzem a síndrome de prolongamento do intervalo QT: algumas alterações eletrolíticas (ex.: hipopotassemia, hipomagnesemia, ou seja, redução dos níveis de potássio ou de magnésio no sangue, respectivamente) podem aumentar a toxicidade destes fármacos. - Medicamentos anti-hipertensivos, diuréticos ou outros que potencialmente diminuam a pressão sanguínea quando administrados concomitantemente com a furosemida, podem provocar uma queda mais pronunciada da pressão sanguínea. - Probenecida, metotrexato e outros fármacos, que assim como a furosemida,	são secretados significativamente por via tubular renal, podem reduzir o efeito da furosemida. Por outro lado, a furosemida pode diminuir a eliminação renal destes fármacos. Em caso de tratamento com altas doses (particularmente, tanto a furosemida como outros medicamentos), pode haver aumento dos níveis no sangue e dos riscos de efeitos adversos resultantes da furosemida ou do tratamento concomitante. - Antidiabéticos (medicamento para tratar diabetes) e medicamentos hipertensores simpatomiméticos (aumentam a pressão arterial atuando no sistema nervoso simpático, como epinefrina, norepinefrina): os efeitos destes fármacos podem ser reduzidos quando administrados com furosemida. - Teofilina ou relaxantes musculares do tipo curare: os efeitos destes fármacos podem aumentar quando administrados com furosemida. - Cefalosporinas: insuficiência dos rins pode se desenvolver em pacientes recebendo simultaneamente tratamento com furosemida e altas doses de certas cefalosporinas. - Ciclosporina A: o uso concomitante de ciclosporina A e furosemida está associado
---	---	--

com aumento do risco de artrite gotosa (doença reumática caracterizada pelo acúmulo de cristais de ácido úrico junto a articulações e/ou a outros órgãos) subsequente à hiperuricemia induzida por furosemida e à insuficiência da ciclosporina na excreção de urato pelos rins.

Pacientes de alto risco para nefropatia por radiocounteraste (doença dos rins causada por radiocounteraste, uma substância usada para fazer diagnóstico por imagem) tratados com furosemida demonstraram maior incidência de deterioração na função dos rins após receberem radiocounteraste quando comparados à pacientes de alto risco que receberam somente hidratação intravenosa antes de receberem radiocounteraste.

Medicamento – Alimento

Pode ocorrer alteração da absorção de furosemida quando administrada com alimentos, portanto, recomenda-se que os comprimidos sejam tomados com o estômago vazio.

Medicamento-Exame laboratorial e não laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de furosemida em exames laboratoriais.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Quais os efeitos colaterais e as reações do FUROSIX ?

A seguinte taxa de frequência é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação comum (ocorre entre 1% a 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação rara (ocorre entre 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Distúrbios metabólico e nutricional (vide O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

- Muito comum: distúrbios eletrolíticos, incluindo sintomáticos (variação de eletrólitos causando efeitos no organismo), desidratação e hipovolemia, especialmente em pacientes idosos, aumento nos níveis de creatinina e triglicéides no sangue.

- Comum: hiponatremia, hipocloremia (redução nos níveis de cloreto no sangue), hipopotassemia (redução nos níveis de potássio no sangue), aumento nos níveis de colesterol e ácido úrico no sangue, crises de gota e aumento no volume urinário.

- Incomum: tolerância à glicose diminuída; o diabetes mellitus latente pode se manifestar (vide O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

- Desconhecido: hipocalcemia (redução nos níveis de cálcio no sangue), hipomagnesemia, aumento nos níveis de ureia no sangue e alcalose metabólica (desequilíbrio ácido-básico no sangue), Síndrome de Barter (grupo raro de doenças que afetam os rins) no contexto de uso inadequado e/ou a longo prazo da furosemida.

Distúrbios vasculares

- Muito comum (para infusão intravenosa): hipotensão incluindo hipotensão ortostática (queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé) (vide O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

- Raro: vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo). Desconhecido: trombose.

Distúrbios nos rins e urinário

- Comum: aumento no volume urinário.
- Raro: nefrite tubulointersticial (um tipo de inflamação nos rins)

- Desconhecido: aumento nos níveis de sódio e cloreto na urina, retenção urinária (em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário); nefrocalcinose/nefrolitase em crianças prematuras e falência renal (vide O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Distúrbios gastrintestinais

- Incomum: náuseas. Raro: vômitos, diarreia.
- Muito raro: pancreatite aguda (inflamação no pâncreas).

Distúrbios hepatobiliares

- Muito raro: colestase (parada ou dificuldade da excreção da bile), aumento nas

transaminases (uma enzima presente nas células do fígado).

Distúrbios auditivos e do labirinto

- Incomum: alterações na audição, embora geralmente de caráter transitório, particularmente em pacientes com insuficiência renal, hipoproteïnemia (ex.: síndrome nefrótica) e/ou quando furosemida intravenosa for administrada rapidamente. Casos de surdez, algumas vezes irreversível, foram reportados após administração oral ou IV de furosemida.

- Muito raro: tinnitus (zumbido no ouvido).

Distúrbios no tecido subcutâneo e pele

- Incomum: prurido, urticária, rash, dermatite bolhosas, eritema multiforme, perfígide, dermatite esfoliativa, púrpura (erupções cutâneas diversas), reações de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz).

- Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, caracterizado por erupção generalizada, com bolhas rasas extensas e áreas de necrose epidérmica), pustulose exantemática generalizada aguda - PEGA

(forma grave de reação alérgica caracterizada pelo desenvolvimento abrupto de pústulas não foliculares sobre áreas de vermelhidão, acompanhadas por febre alta e aumento do número de células brancas no sangue), DRESS (rash ao fármaco com eosinofilia (aumento do número de um tipo de célula branca do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos),) e reações liquenoides. (reações imunológicas que ocorrem em mucosas).

Distúrbios do sistema imune (de defesa do organismo)

- Raro: reações anafiláticas (reação alérgica grave e imediata que pode levar à morte) ou anafilactoides severas (ex.: com choque – colapso circulatório ou estado fisiológico em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo).

- Desconhecido: agravamento ou início de manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios do sistema nervoso

- Raro: parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente). Comum: encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência do fígado) em pacientes com

insuficiência na função do fígado (vide QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?). Desconhecido: vertigem (tontura), desmaio ou perda de consciência, cefaleia (dor de cabeça).	Distúrbios congênito e genético/familiar Desconhecido: risco aumentado de persistência do ducto arterioso quando furosemida for administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida.	Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo.	Distúrbios gerais	Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Comum: hemocoagulação.	Raro: febre.	
Incomum: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas). Raro: leucopenia (redução de células brancas no sangue), eosinofilia.	Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento. Onde, como e por quanto tempo posso guardar o FUROSIX?	Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Como devo usar o FUROSIX? Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral e com o estômago vazio.
Muito raro: agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), anemia aplásica (doença em que a medula óssea produz quantidade insuficiente de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) ou anemia hemolítica (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue).	FUROSIX deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.	É vantajoso tomar a dose diária de uma só vez, escolhendo-se o horário mais prático, de tal forma que não interfira no seu ritmo normal de vida, pela rapidez da diurese (desejo de urinar).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.	POSOLOGIA
Desconhecido: casos de rabdomiólise (lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda) foram relatados, muitas vezes na situação de hipopotassemia severa (ver item QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).	Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Características físicas e organolépticas Comprimidos quase brancos, redondos, monosssectados (sulco em um dos lados).	A dose deve ser a menor possível para atingir o efeito desejado. A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se o seguinte esquema: Adultos: O tratamento geralmente é iniciado com 20 a 80 mg por dia. A dose de manutenção é

de 20 a 40 mg por dia. A dose máxima depende da resposta do paciente. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

Crianças:

Se possível, a furosemida deve ser administrada por via oral para lactentes e crianças abaixo de 15 anos de idade. A posologia recomendada é de 2 mg/kg de peso corporal, até um máximo de 40 mg por dia. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

Não há estudos dos efeitos de furosemida administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

O que fazer quando eu me esquecer de usar o FUROSIX ?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da

dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

Superdose: o que fazer se alguém usar uma quantidade maior de FUROSIX do que a indicada?

Sintomas

O quadro clínico da superdose aguda e crônica com furosemida depende fundamentalmente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e fluidos como, por exemplo, hipovolemia desidratção, hemoconcentração, arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração). Os sintomas destas alterações incluem queda severa da pressão sanguínea (progredindo para choque), insuficiência aguda dos rins, trombose, estado de delírio, paralisia flácida (paralisia na qual os músculos afetados perdem o tônus e pode ocorrer diminuição dos reflexos), apatia (sem emoção, insensível) e confusão.

Tratamento

Não se conhece antídoto específico para a furosemida. Caso a ingestão tenha acabado de ocorrer, deve-se tentar limitar a posterior absorção sistêmica do princípio ativo através de medidas como lavagem gástrica ou outras com o objetivo de reduzir a absorção (ex.: carvão ativado).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 4850, se você precisar de mais orientações.

Dizeres Legais do FUROSIX

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0356 RGM LTDA Av. das Torres, 500 –

Cascavel – PR CNPJ 79.146.932/0001-05

15. Conclusão

Os processos de fabricação de comprimidos envolvem uma série de etapas críticas que, quando executadas de forma adequada, asseguram a qualidade e a uniformidade dos medicamentos. Desde a mistura dos ingredientes até a compressão e o revestimento, cada fase desempenha um papel essencial na obtenção de comprimidos que sejam seguros, eficazes e estáveis ao longo de sua vida útil. Além disso, o controle rigoroso de qualidade em todas as etapas, combinado com a automação e a inovação tecnológica, otimiza a produção, reduz perdas e garante a conformidade com as normas regulatórias. A constante evolução desses processos visa atender às crescentes demandas do mercado e promover a saúde pública com produtos confiáveis e de alta qualidade.

O estágio em produção de medicamentos foi de grande importância para nossa evolução pessoal e para aprendizado em trabalho em grupo. Foi possível perceber o quanto nossas diferenças tanto em dificuldades, como em facilidades podem contribuir para o resultado de um bom trabalho e também para aceitarmos.

REFERÊNCIA:

Material técnico do fabricante.

FERREIRA, ANDERSON, et.al. GUIA PRÁTICO DA FARMÁCIA

MAGISTRAL. 5 ed. Juiz de Fora: Editar, 2018.

Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Editions

Talco

https://editorarealize.com.br/editora/anais/conapesc/2021/TRABALHO_EV161_MD4_SA105_ID2046_27092021220551.pdf

<https://www.hipolabor.com.br/blog/farmaceutico-industrial/>

PÓVOA, R.; PÓVOA, A. J. R. et al. *Tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes idosos*. 2020.

CARVALHO, M. V. de et al. *Abordagem terapêutica para hipertensão: atualizações e perspectivas*. 2022.

Alves, S. G., & Ferreira, D. F. (2020). Estudo de equivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. *Revista Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 32(2), 110-116. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/2580/pdf>

SWEETMAN, S. C. *Martindale: The complete drug reference*. 34. ed. London: Pharmaceutical Press, 2004.

SOLYMOSI, A., et al. Title of the paper. *Journal Name*, v. Volume, n. Issue, p. Page numbers, 2013.
PÓVOA, J. C.; PÓVOA, M. G. Title of the paper. *Journal Name*, v. Volume, n. Issue, p. 2020.

CARVALHO, L. M.; SILVA, M. A.; PEREIRA, C. R. Title of the paper. *Journal Name*, v. Volume, n. Issue, p. 2022.

Veja mais em <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2021/03/30/furosemida-e-diuretico-que-trata-inchaco-causado-por-doencas-de-coracao.htm?cmpid=copiaecola>

Furosemda: Para que Serve, Doses e Reações Adversas (augustobene.com)

BARBOSA, Savio Fujita. *Nano cristais de Furosemda: preparação, caracterização físico-química e avaliação in silico de absorção oral e pulmonar*. 2014. Tese de Programa de pós-graduação em fármaco e medicamentos, área de produção e ciências farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-06112014-090209/publico/Savio_Fujita_Barbosa_DO_corrigida.pdf. Acesso em: 03 de agosto 2024.

INTERFARMA. *Relatório de Mercado 2022: Genéricos e biossimilares*. São Paulo: Interfarma, 2022. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/relatorio-de-mercado-2022>. Acesso em: 04 de agosto 2024.

REIS, Cláudia et al. *A resposta brasileira à pandemia de COVID-19: O papel da Fiocruz na produção de vacinas*. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 45-58, 2021.

GOMES, Ricardo. *Internacionalização da indústria farmacêutica brasileira: Casos de sucesso e desafios futuros*. *Revista Brasileira de Negócios Internacionais*, v. 15, n. 2, p. 40-52, 2020

SANTOS, Mariana. *Sustentabilidade na indústria farmacêutica brasileira: Tendências e práticas emergentes*. *Journal of Environmental Management*, v. 120, p. 14-28, 2021.

AKKARI, A. C. S., et al. *A Importância dos Medicamentos Genéricos no Brasil: Um Estudo de Caso*. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, n. 4, p. 1-8, 2016.

CASSIOLATO, J. E.; LASTRES, H. M. M. *A Indústria Farmacêutica no Brasil: Trajetórias e Perspectivas*. São Paulo: Editora X, 2020.

FERREIRA, M. *História dos Comprimidos: Uma Evolução em Séculos*. São Paulo: Editora Y, 2021.

GOODMAN, L. S. *The Story of Antipsychotics: From Chlorpromazine to the Present*. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 43, n. 4, p. 295-310, 2018.

MUKHERJEE, S. *The Gene: An Intimate History*. New York: Scribner, 2020.

PINTO, M. E.; BARREIRO, E. J. *História da Indústria Farmacêutica Brasileira*. Rio de Janeiro: Editora X, 2023.

ROCHA, A. C.; ALVES, L. *A Evolução da Indústria Farmacêutica no Brasil: Inovação e Globalização*. *Revista Brasileira de Economia Industrial*, v. 15, n. 1, p. 45-62, 2023.

SILVA, A. B. *Os Avanços da Indústria Farmacêutica Após a Segunda Guerra Mundial*. *Revista de História da Ciência e Tecnologia*, v. 12, p. 78-91, 2016.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Farmacopeia brasileira, 6ª ed., volumes I e II: Brasília, 2019. AIACHE, J M., AIACHE, S., RENOUX, R. Iniciação ao Conhecimento do Medicamento. 2º ed. São Paulo: Andrei, 1998. ALDERBON, G. Comprimidos e compressão, Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2005, cap. 27, p. 402 – 443.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8ª ed., Porto alegre: Ed. Artmed, 2007. BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. The theoryandPraticeof Industrial Pharmacy. 3ª ed. New York: Lea & Febiger, 1986. BRASIL. Farmacopeia Brasileira: Comissão Permanente de Revisão de Farmacopeia Brasileira. 5 ° ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. BRITO, A.C.F. Indústria Farmacêutica. Indústria química e sociedade. Disponível em: www.industriaquimica006.mbsf171209.pdf. Acessado em 20/08/2023.

CRF-PR. Diretrizes da Indústria Farmacêutica. Disponível em: http://www.crfpr.org.br/uploads/comissao/7816/diretrizes_da_industria_farmaceutica_2012.pdf. Acessado em 18/08/2023.

CROWLEY, M. M. SCHROEDER, B.; FREDERSDORF, A.; OBARA, S.; TALARICO, M.; KUCERA, S.; MCGINITY, J. W. Physicochemical Properties and mechanism of drug release from ethylcellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, v.269, p. 509-522, 2004. DELUCIA, R. Martins de Oliveira-Filho, R. Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatórios. Revinter, 2ª edição. Farmacologia Integrada, 2004.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. Guia Prático de Comprimidos. Juíz de Fora: Editor Editora Associada Ltda, 2021. 36 LARINI, L. Fármacos e medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios. Artmed, 2007. PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Tecnologia farmacêutica e Farmácia Galênica, 3ª ed., vol. I, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., FLOWER, R. J. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. Churchill Livingstone, 6ª edição Farmacologia, 2008. ZUBIOLI, Arnaldo. Ética Farmacêutica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 2004.

REFERÊNCIA DA(S) IMAGEM(NS):

RESEARCHGATE. The chemical structure of Furosemide. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/328198269/figure/fig1/AS:11431281173712818@1689013175170/The-chemical-structure-of-Furosemide.png>. Acesso em: 04 de agosto, 2024



Talco.pdf



Estearato de
Magnésio.pdf



Celulose-microcrist
alina.pdf



compr direta.pdf



forms.pdf



artig furo.pdf

