

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ

KAUANE LETICIA DOS SANTOS

LIVIA BOLDORI

LIVIA POLI

LETICIA MOREIRA

MARIANA DA SILVEIRA

SILVANA RIBEIRO

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS II: FABRICAÇÃO
E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA 25mg**

CASCADEL

2025

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ

KAUANE LETICIA DOS SANTOS

LIVIA BOLDORI

LIVIA POLI

LETICIA MOREIRA

MARIANA DA SILVEIRA

SILVANA RIBEIRO

Trabalho apresentado à disciplina
Estágio de Produção de Medicamentos II
Como requisito parcial para obtenção da
aprovação semestral no Curso De
Farmácia do Centro Universitário Assis
Gurgacz.

Professor (a) Orientador (a): Ms. Giovane
Douglas Zanin.

CASCADEL

2025

SUMÁRIO

1. Introdução	5
1.1 Contexto Histórico da Indústria Farmacêutica	5
1.2 A Indústria Farmacêutica no Brasil: Evolução e Estrutura	5
1.3 Marco Legal e Regulação Econômica da Indústria Farmacêutica	6
1.4 Principais Indústrias Farmacêuticas Nacionais e Mundiais	7
1.4.1 Maiores Indústrias Farmacêuticas Mundiais	8
1.4.2 Maiores Indústrias Farmacêuticas no Brasil	8
1.5 Faturamento Mundial e Nacional (2020–2024)	9
1.6 Perspectivas e Desafios da Indústria Farmacêutica Brasileira até 2030	9
1.7 O Farmacêutico na Indústria Farmacêutica	10
2. Caracterização da Clortalidona Comprimidos	12
2.1 Formas Farmacêuticas, Doses Disponíveis e Fabricantes	12
2.2 Histórico e Descoberta	13
2.3 Características Físico-Químicas da Clortalidona	15
2.4 Classificação Biofarmacêutica (BCS)	15
2.5 Farmacocinética	17
2.6 Farmacodinâmica e Mecanismo de Ação	18
2.7 Indicações Terapêuticas	19
2.8 Contraindicações, Reações Adversas e Interações Medicamentosas	20
3 Aspectos Tecnológicos e Regulatórios para Fabricação de Comprimidos	21
3.1 Controle de Qualidade segundo a Farmacopeia Brasileira	21
3.2 Registros e Legislação	22
4. Desenvolvimento das Formulações	23
4.1 Seleção das Matérias-Primas	23
4.1.1 Seleção e Especificação dos Excipientes	24
4.1.2 Especificação das Matérias-Primas e do Princípio Ativo	25
4.1.2.1 Diluentes	26
4.1.2.2 Aglutinantes	26
4.1.2.3 Lubrificantes	26
4.1.2.4 Molhantes	27
4.1.2.5 Desagregante	27
4.2 Métodos de Preparação de Comprimidos	27

4.2.1 Granulação Úmida	28
4.2.2 Compressão Direta	29
4.3 Pesquisas e Testes para a Formulação	29
4.3.1 Determinação de Peso.....	29
4.3.2 Teste de Dureza	30
4.3.3 Teste de Friabilidade	30
4.3.4 Teste de Desintegração	30
4.3.5 Uniformidade de Doses Unitárias	30
4.3.6 Teste de Dissolução	31
4.3.7 Ensaios de Pureza	31
4.3.8 Doseamento e Teor	31
5. Desenvolvimento do Medicamento	32
5.1 Formulação via Compressão Direta	32
5.2 Resultados de Ensaios Físico-químico Fórmula 1 (Compressão Direta)	33
5.2.1 Peso Medio.....	33
5.2.2 Dureza.....	34
5.2.3 Friabilidade.....	34
5.2.4 Desintegração.....	35
5.3 Formulação via Granulação Úmida	36
5.4 Resultados de Ensaios Físico-químico Fórmula 1 (Granulação Úmida)	38
5.4.1 Peso Medio.....	38
5.4.2 Dureza.....	38
5.4.3 Friabilidade.....	38
5.4.4 Desintegração.....	39
5.5 Resultados de Ensaios Físico-químico Fórmula 2 (Granulação Úmida.....	39
5.5.1 Peso Médio.....	40
5.5.2 Dureza.....	40
5.5.3 Friabilidade.....	40
5.5.4 Desintegração.....	40
5.6 Resultados de Ensaios Físico-químico Fórmula (Granulação Úmida.....	41
5.6.1 Peso Médio.....	41
5.6.2 Dureza.....	42
5.6.3 Friabilidade.....	42
5.6.4 Desintegração.....	42

6. PRODUÇÃO DO LOTE DE COMPRIMIDOS.....	42
6.1 Especificações Técnicas.....	42
6.1.1 Parâmetros de Controle de Qualidade.....	42
6.1.2 Especificações – Controle de Qualidade em Processo	43
6. 2. Controle de Qualidade.....	44
6.2.1 No granulado.....	44
6.2.1.1 Homogeneidade.....	44
6.2.1.2 Doseamento do Princípio Ativo (PA).....	44
6.2.1.3 Umidade Residual.....	44
6.2.2 No Comprimido.....	44
6.2.3 Controles Especificos.....	45
6.3 Ordem de Produção.....	46
6.4 Fórmula Padrão- Lote Experimental.....	46
6.4.1 Verificações.....	47
6.4.2 Técnica de Fabricação.....	49
6.4.3 Checklist de Boas Práticas de Fabricação (BPF).....	49
7 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	50
7.1 Peso Medio.....	50
7.2 Desintegração.....	51
7.3 Friabilidade.....	52
7.4 Dureza.....	52
7.5 Doseamento e Curva de Calibração.....	53
7.5.1 Preparo da Amostra.....	53
7.5.2 Preparo da Solução Mãe (0,1%)	54
7.5.3 Concentração da Curva de Calibração.....	54
7.5.4 Teor.....	55
7.6 Perfil de Dissolução.....	56
7.7 Uniformidade de Conteúdo.....	58
8 ACABAMENTO DO PRODUTO.....	59
8.1 Embalagem.....	59
8.2 Rotulagem.....	60
8.3 Bula do Medicamento.....	61
8.4 Bula do Medicamento Clortalidona 25mg.....	63
8.5 Organograma.....	65

8.6 Fluxograma.....	65
9 LEGISLACAO VIGENTE.....	66
9.1 Boas Práticas de Fabricação e Regulamentação Farmacêutica.....	66
9.2 Bulas dos Medicamentos.....	67
9.3 Medicamentos Genericos.....	68
10 LAUDO DE ANÁLISE.....	69
11 CONCLUSÃO.....	71
REFERENCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contexto Histórico da Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica tem suas origens nas antigas boticas europeias, onde o farmacêutico exercia funções de manipulação e orientação terapêutica, em um cenário ainda sem distinções claras entre farmácia e medicina (SATURNINO et al., 2012; HEPLER; STRAND, 1990). Entre os séculos XV e XIX, avanços no conhecimento químico e farmacológico consolidaram a separação entre essas áreas e estabeleceram uma base científica para a farmácia, possibilitando a transição do modelo artesanal para a produção em escala industrial (CALIXTO; SIQUEIRA, 2008).

Durante a Segunda Revolução Industrial, a síntese química e o desenvolvimento de tecnologias como a máquina de Brockedon, em 1843, permitiram a padronização de medicamentos e sua fabricação em larga escala, consolidando o comprimido como a principal forma farmacêutica (VALDUGA, 2009; PATIL; Bhole, 2021; BERRY, 1975).

A trajetória da indústria pode ser dividida em três fases tecnológicas principais: até 1945, com foco no isolamento de substâncias naturais e início da produção industrial; de 1945 aos anos 1980, marcada pela diversificação de produtos e estratégias de licenciamento; e a fase contemporânea, que incorpora biotecnologia avançada, como DNA recombinante e anticorpos monoclonais, revolucionando o desenvolvimento de medicamentos (RADAELLI, 2007; PISANO, 1991).

Esses marcos demonstram como o setor evoluiu em constante diálogo com o conhecimento científico, a inovação tecnológica e as necessidades sociais.

1.2 A Indústria Farmacêutica no Brasil: Evolução e Estrutura

A trajetória da indústria farmacêutica brasileira remonta às práticas artesanais das boticas coloniais e acompanha, ao longo de mais de dois séculos, profundas transformações científicas, sociais e econômicas. Conforme destaca Cytrynowicz (2007), esse percurso histórico abrange desde os tempos do Brasil Colônia até os desafios contemporâneos, como o avanço tecnológico, a inovação em medicamentos e a convergência com a indústria cosmética.

A obra *Origens e trajetórias da indústria farmacêutica no Brasil*, organizada pela Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (Febrapharma), apresenta uma linha do tempo detalhada que evidencia momentos decisivos, como o surgimento das primeiras

farmácias e laboratórios, a adoção de tecnologias modernas e o esforço pela conquista da autonomia produtiva. O papel do farmacêutico é reiteradamente destacado como elemento central nesse processo de construção e consolidação do setor (CYTRYNOWICZ, 2007).

A institucionalização da produção farmacêutica nacional ganha força a partir da segunda metade do século XIX. Em 1860, João Daudt Filho lançou a pomada boroborácica, considerada o primeiro medicamento industrializado do país. Já em 1889, existiam aproximadamente 35 laboratórios atuando na produção de especialidades de origem vegetal, mineral e animal, além de soros e vacinas (URIAS, 2009). Contudo, a partir da década de 1950, o setor passou a ser dominado por empresas multinacionais, intensificando a dependência tecnológica. Como resposta, laboratórios nacionais adotaram estratégias de licenciamento e capacitação técnica progressiva para competir no mercado (PINTO; BARREIRO, 2003).

Nos anos 1990, ocorreram reformas institucionais decisivas para o fortalecimento da indústria nacional. A promulgação da Lei de Patentes (nº 9.279/1996), da Lei dos Genéricos (nº 9.787/1999) e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (Lei nº 9.782/1999) reformularam o arcabouço jurídico e regulatório do setor, ampliando o acesso da população aos medicamentos, elevando os padrões de qualidade e fomentando a competitividade da indústria nacional (SANTOS; PINHO, 2012; AKKARI et al., 2016).

A partir dos anos 2000, políticas públicas como o Profarma, do BNDES, e as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) desempenharam papel estratégico no fortalecimento da base produtiva do país. Essas iniciativas priorizaram a internalização de tecnologias, a transferência de conhecimento e o estímulo à inovação, sobretudo no campo dos medicamentos biológicos (SILVA; CALIARI, 2016).

Assim, a indústria farmacêutica brasileira se consolida como um setor dinâmico e estratégico, caracterizado por sua constante adaptação às exigências científicas, tecnológicas e regulatórias, ao mesmo tempo em que mantém seu compromisso com a saúde pública e o desenvolvimento nacional.

1.3 Marco Legal e Regulação Econômica da Indústria Farmacêutica no Brasil

A estrutura normativa da indústria farmacêutica brasileira passou por significativas reformulações a partir da segunda metade do século XX, impactando

diretamente a produção, comercialização e fiscalização de medicamentos. A Lei nº 6.360/1976 estabeleceu os primeiros pilares da vigilância sanitária moderna, determinando que nenhum produto sob sua jurisdição poderia ser industrializado, comercializado ou consumido sem prévio registro no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Lei nº 9.782/1999, o país passou a contar com uma entidade responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), conferindo maior centralização e rigor às ações de controle sanitário (BRASIL, 1999).

No mesmo ano, a promulgação da Lei nº 9.787/1999 — conhecida como Lei dos Genéricos — introduziu a obrigatoriedade de comprovação de bioequivalência e equivalência terapêutica em relação ao medicamento de referência. Essa medida ampliou o acesso da população a medicamentos mais acessíveis e incentivou a concorrência no setor (BRASIL, 1999).

Em relação à regulação econômica, a Resolução CMED nº 2/2004 atribuiu à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos a responsabilidade pela definição de critérios para a formação de preços, visando garantir equilíbrio entre acesso da população, sustentabilidade da cadeia produtiva e estímulo à inovação (CMED, 2004).

As normativas técnicas também foram modernizadas. A RDC nº 658/2022, que substituiu a RDC nº 17/2010, atualizou os requisitos de Boas Práticas de Fabricação, com foco na qualidade, segurança e eficácia dos produtos (ANVISA, 2022). Complementarmente, a RDC nº 406/2020 estabeleceu padrões específicos para a fabricação de medicamentos estéreis, ampliando as exigências de conformidade e controle (ANVISA, 2020).

Essas transformações legais e regulatórias consolidaram um ambiente mais rigoroso e competitivo, voltado à promoção da qualidade, da segurança sanitária e da inovação no setor farmacêutico nacional.

1.4 Principais Indústrias Farmacêuticas Nacionais e Mundiais

A indústria farmacêutica global tem registrado crescimentos significativos, impulsionada por avanços científicos, aumento da demanda por medicamentos inovadores e, recentemente, pela produção de vacinas e terapias relacionadas à Covid-19. Em 2024, o faturamento do setor superou US\$ 1,6 trilhão, evidenciando sua

relevância econômica internacional. Grandes conglomerados continuam a dominar o mercado global, adotando estratégias voltadas para pesquisa e desenvolvimento, aquisições de empresas biotecnológicas e investimentos em medicamentos biológicos e terapias de alto custo (FIERCE PHARMA, 2022).

1.4.1 Maiores Indústrias Farmacêuticas Mundiais

De acordo com o relatório da *Fierce Pharma*, as 15 maiores farmacêuticas do mundo apresentaram crescimento expressivo em 2021. Destacam-se Johnson & Johnson (US\$ 93,77 bilhões), Pfizer (US\$ 81,29 bilhões) e Roche (US\$ 68,70 bilhões). A Pfizer registrou aumento de 94% no faturamento, impulsionado principalmente pela venda de sua vacina contra a Covid-19, responsável por quase metade da receita anual. Outras empresas, como AbbVie, Novartis, MSD, Bristol Myers Squibb e Sanofi, também obtiveram resultados robustos, sobretudo nos segmentos de imunologia, oncologia e antivirais. Esses dados reforçam a consolidação das multinacionais em áreas terapêuticas estratégicas e o papel central da inovação para a sustentabilidade do setor (FIERCE PHARMA, 2022).

1.4.2 Maiores Indústrias Farmacêuticas no Brasil

No cenário nacional, observa-se o predomínio de empresas brasileiras entre as líderes em unidades vendidas e em faturamento. Segundo a IQVIA, 17 das 20 maiores farmacêuticas por volume de vendas têm origem nacional. A Neo Química lidera em unidades comercializadas (463,6 milhões), seguida por Cimed, EMS, Eurofarma e Aché. Em termos de receita, EMS (R\$ 10,72 bilhões) e Eurofarma (R\$ 10,67 bilhões) ocupam as primeiras posições.

Essas empresas concentram-se em polos industriais estratégicos, como Hortolândia (EMS), Itapevi (Eurofarma), Pouso Alegre (Aché) e São Paulo (Cimed), confirmando a centralidade da região Sudeste na produção farmacêutica nacional (IQVIA, 2022; PANORAMA FARMACÊUTICO, 2023).

Embora em menor número, multinacionais como Sanofi, Novo Nordisk e Merck também figuram entre as 20 maiores em faturamento no Brasil, com operações concentradas nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Uma tendência recente é o aumento da participação de empresas nacionais, impulsionado pela aquisição de linhas maduras descontinuadas por multinacionais. Exemplos incluem a compra de

medicamentos isentos de prescrição da Hypera pela Eurofarma e a aquisição da marca Caladryl pela EMS, em transações que superaram R\$ 2,4 bilhões em 2021 (PANORAMA FARMACÊUTICO, 2023).

1.5 Faturamento Mundial e Nacional (2020–2024)

A indústria farmacêutica ocupa posição estratégica na economia global, desempenhando papel central no avanço da biotecnologia, inovação terapêutica e fortalecimento das políticas de saúde pública. Entre 2020 e 2024, o setor apresentou crescimento expressivo: o faturamento mundial passou de US\$ 1,27 trilhão em 2020 para US\$ 1,60 trilhão em 2023, com previsão de atingir US\$ 1,645 trilhão em 2024 (GRAND VIEW RESEARCH; OAKWOOD LABS, 2024). Esse desempenho reflete tanto a resposta à pandemia de Covid-19 quanto a expansão da demanda por medicamentos inovadores, terapias personalizadas e vacinas.

No Brasil, observa-se uma trajetória semelhante. O faturamento da indústria farmacêutica saltou de R\$ 141,5 bilhões em 2020 para R\$ 229 bilhões em 2024 (IQVIA; INTERFARMA; PANORAMA FARMACÊUTICO, 2024). Com isso, o país consolidou-se como o sétimo maior mercado farmacêutico do mundo, representando 42% do mercado da América Latina em 2023. O crescimento de 11,6% em 2024 superou a média regional, impulsionado por políticas públicas como o Programa Farmácia Popular e pela ampliação do acesso da população a tratamentos médicos.

Esse avanço também decorre de estratégias comerciais inovadoras, da modernização industrial, da ampliação da capacidade produtiva e do aumento dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (VEJA, 2023; NARRO, 2023). De acordo com a Confederação Nacional da Indústria (CNI), o índice de evolução da produção farmacêutica alcançou 51,7 pontos em outubro de 2023, confirmando a expansão do setor (GUIA DA FARMÁCIA, 2023).

Entretanto, esse crescimento demanda maior rigor regulatório. As empresas devem atender a normas de boas práticas de fabricação, farmacovigilância e responsabilidade socioambiental, conciliando desempenho econômico com padrões éticos e de qualidade, assegurando a segurança e eficácia dos medicamentos ofertados à sociedade (CLINSPACE BLOG, 2023).

1.6 Perspectivas e Desafios da Indústria Farmacêutica Brasileira até 2030

As projeções para o setor no Brasil até 2030 indicam um ciclo de expansão fundamentado em três vetores centrais: inovação tecnológica, políticas públicas de incentivo e maior acesso à saúde. Espera-se um crescimento expressivo na produção de medicamentos biológicos, no fortalecimento das pesquisas clínicas e na adoção de tecnologias digitais nos processos produtivos e regulatórios. Esse movimento será impulsionado por fatores demográficos como o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças crônicas e a valorização da medicina personalizada (BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2023).

Entretanto, o setor ainda enfrenta desafios estruturais. A dependência de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) importados, especialmente da China e da Índia, constitui uma vulnerabilidade sistêmica que compromete a autonomia sanitária nacional. Soma-se a isso a necessidade de investimentos contínuos em infraestrutura tecnológica, formação de capital humano especializado e modernização das cadeias produtivas (PORTAL DA INDÚSTRIA, 2022).

Nesse contexto, políticas como as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) e a consolidação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) são estratégicas para ampliar a autonomia tecnológica do país. Paralelamente, a atuação da ANVISA deve equilibrar agilidade regulatória com rigor técnico, fomentando inovação sem comprometer a segurança sanitária (PODER360, 2023).

O setor também demonstra sinais de maturidade e ambição tecnológica. Segundo dados de mercado, laboratórios brasileiros investiram cerca de R\$ 1 bilhão em inovação em 2021, como parte da estratégia de avançar além dos medicamentos genéricos e conquistar protagonismo em biofármacos e produtos de maior valor agregado (SINDUSFARMA, 2023).

1.7 O Farmacêutico na Indústria Farmacêutica

O desenvolvimento de medicamentos exige a atuação de profissionais altamente capacitados e atualizados com os avanços científicos e tecnológicos. Entre eles, destaca-se o farmacêutico, profissional essencial em todas as etapas — da pesquisa e desenvolvimento à produção, controle de qualidade e conformidade regulatória. Sua formação técnica e científica possibilita o domínio de processos produtivos, garantia da qualidade e inovação em produtos farmacêuticos, contribuindo tanto para a melhoria

de tratamentos existentes quanto para a descoberta de novas terapias (AKKARI et al., 2016).

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), cabe ao farmacêutico monitorar todas as etapas do processo produtivo, assegurando a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Essa atuação inclui inspeção de procedimentos, controle de qualidade e manutenção da rastreabilidade documental, elementos fundamentais para garantir a segurança e a eficácia dos produtos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2006).

Na área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), o farmacêutico aplica conhecimentos de farmacologia, química e biotecnologia para criar e otimizar soluções terapêuticas. Essa função envolve criatividade, avaliação crítica de tecnologias emergentes, condução de ensaios clínicos e laboratoriais, além da utilização de metodologias modernas e ferramentas digitais para acelerar o processo de inovação (CARVALHO; MENDES; SILVA et al., 2023).

No setor de produção, o profissional coordena e supervisiona processos industriais, garantindo sua execução conforme padrões técnicos e regulatórios. Essa atuação exige conhecimento técnico profundo e habilidades de gestão para liderar equipes, otimizar fluxos produtivos e implementar rotinas de higienização e validação de equipamentos, prevenindo contaminações cruzadas e riscos à saúde pública (SILVA et al., 2023).

Na garantia e controle de qualidade, o farmacêutico executa testes laboratoriais, inspeciona processos e produtos, gerencia sistemas de qualidade e participa ativamente da qualificação de equipamentos e validação de processos. Sua função é assegurar que cada lote produzido atenda aos requisitos técnicos, regulamentares e de segurança antes de ser disponibilizado ao consumidor (OLIVEIRA; SOUZA, 2023).

Nos assuntos regulatórios, o farmacêutico prepara e submete documentação técnica para aprovação de medicamentos junto a órgãos nacionais e internacionais, como ANVISA e FDA. Atua interpretando e aplicando normas vigentes, traduzindo a linguagem técnica em documentos regulatórios claros e compreensíveis, além de negociar com autoridades para garantir a aprovação e a conformidade dos produtos (FERREIRA; ALMEIDA, 2023).

A farmacovigilância é outra área estratégica, dedicada ao monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos após sua comercialização. Envolve a investigação de reações adversas, interações medicamentosas, elaboração de

relatórios de segurança e implementação de ações corretivas para reduzir riscos, assegurando a proteção do paciente (SANTOS et al., 2023).

No campo de marketing e vendas, o farmacêutico utiliza seu conhecimento técnico aliado à comunicação estratégica para elaborar campanhas educativas voltadas a profissionais de saúde e consumidores. Traduz informações científicas complexas em mensagens claras e acessíveis, garantindo a precisão e a ética na divulgação de medicamentos (GOMES; RIBEIRO, 2023).

A amplitude de áreas em que o farmacêutico atua — que incluem ainda logística, vigilância sanitária, capacitação de equipes e responsabilidade técnica — demonstra sua versatilidade e importância estratégica para a indústria farmacêutica, assegurando a conformidade legal, a qualidade e a segurança dos medicamentos disponibilizados à sociedade (BRASIL, 2012).

2 CARACTERIZAÇÃO DA CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

2.1 Formas Farmacêuticas, Doses Disponíveis e Fabricantes

A Clortalidona, também denominada *Chlortalidonum* segundo a Denominação Comum Internacional (DCI), é um fármaco sintético do grupo dos diuréticos tiazídicos de longa duração, amplamente empregado no tratamento da hipertensão arterial e de edemas de diferentes etiologias (FINKEL et al., 2019, p. 272). Trata-se de um derivado da sulfonamida, cuja estrutura difere das tiazidas clássicas, mas com mecanismo de ação semelhante. De acordo com a ANVISA (2023, p. 1), apresenta código ATC C03BA04 e integra a classe dos agentes diuréticos.

A forma farmacêutica predominante é o comprimido de liberação imediata para administração oral, sendo esta a única via autorizada para uso terapêutico (BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 1). É um medicamento de uso contínuo e prescrição obrigatória, incorporado em protocolos clínicos para hipertensão e insuficiência cardíaca (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 3).

No Brasil, as apresentações disponíveis possuem dosagens de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg (ANVISA, 2023, p. 2). A dose de 12,5 mg é indicada no início do tratamento ou em ajustes graduais; a de 25 mg corresponde a dose padrão; e a de 50 mg é reservada para casos resistentes ou situações clínicas específicas (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2025). Recomenda-se administração em dose única diária,

preferencialmente pela manhã devido ao efeito diurético, sendo indicado que seja ingerida junto a alimentos. Assim como outros diuréticos, a terapia deve ser iniciada com a menor dose possível e ajustada conforme a resposta clínica, a fim de maximizar a eficácia com o mínimo de efeitos adversos (FINKEl et al., 2019, p. 272).

No mercado brasileiro, a Clortalidona é comercializada como medicamento genérico e similar por diferentes laboratórios: EMS (genérico), Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. (similar e genérico – *Clordilon*), Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. (similar – *Higromil*) e Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda. (similar e genérico – *Clortalli*). O medicamento de referência (*Hygroton®* – Novartis Biociências S.A.) foi descontinuado ou restrito, embora permaneçam disponíveis associações com outros princípios ativos, como atenolol, produzidas por Eurofarma e Aché (ANVISA, 2023, p. 2). Todos os fabricantes devem atender aos critérios de bioequivalência e equivalência farmacêutica estabelecidos pela RDC nº 134/2003. (ANVISA, 2023, p. 2).

Os diuréticos, incluindo a Clortalidona, são amplamente utilizados, sobretudo nos casos leves de hipertensão arterial, em razão de sua eficácia, segurança, baixo custo e impacto positivo na redução da morbimortalidade. Em quadros mais graves, podem ser combinados a outros anti-hipertensivos, atuando como terapia primária ou adjuvante. A Clortalidona também apresenta eficácia no manejo da insuficiência cardíaca congestiva estável de grau leve a moderado, no tratamento de edemas de diferentes origens e na prevenção de cálculos renais recorrentes de oxalato de cálcio (NOVARTIS, 2008).

2.2 Histórico e Descoberta

O desenvolvimento da Clortalidona está inserido no avanço das pesquisas com diuréticos a partir da década de 1950. Esses estudos têm origem no início do século XX, quando compostos naturais e posteriormente substâncias sintéticas passaram a ser investigados. Em 1930, foi descrita a ação da anidrase carbônica, cuja inibição pela sulfanilamida foi observada em 1949, desencadeando a busca por novos diuréticos derivados dessa classe. A partir daí, foram desenvolvidos diversos inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, eficazes como agentes diuréticos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Na década de 1950, o estudo das sulfonamidas aromáticas permitiu o surgimento de novos fármacos, culminando na introdução da Clortalidona por Graf e colaboradores em 1959. Essa molécula, uma sulfonamida aromática, destacou-se por suas propriedades diuréticas, confirmando a hipótese de que compostos derivados da sulfanilamida poderiam oferecer benefícios clínicos relevantes. Sua introdução representou um marco em relação aos diuréticos disponíveis até então (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

A clortalidona foi sintetizada em 1958 pela empresa suíça Geigy Pharmaceuticals, como parte dos esforços para desenvolver diuréticos mais eficazes e menos tóxicos que os compostos mercuriais e as tiazidas da época. Em 1970, a Geigy fundiu-se à Ciba, formando a Ciba-Geigy, que posteriormente integrou a Novartis, atualmente uma das maiores empresas farmacêuticas globais (FINKEL et al., 2019, p. 272; WHALEN et al., 2019, p. 22).

Quimicamente, a clortalidona é um derivado do sulfonaftaleno e classificada como um diurético tiazídico-like. Embora compartilhe com as tiazidas clássicas o mecanismo de inibição do cotransportador Na^+/Cl^- no túbulo distal renal, sua estrutura química distinta confere meia-vida plasmática prolongada, entre 40 e 60 horas, garantindo efeito terapêutico que pode persistir até 72 horas após dose única (BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 2; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 3).

O uso clínico iniciou-se na década de 1960 para hipertensão arterial e edemas associados à insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e doenças renais (FINKEL et al., 2019, p. 273; BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 5). Sua eficácia sustentada, aliada à boa biodisponibilidade oral, garantiu destaque em diretrizes clínicas, especialmente para idosos e pacientes de alto risco cardiovascular (WHALEN et al., 2019, p. 23).

O impacto histórico da clortalidona é evidenciado em ensaios multicêntricos de grande relevância, como o SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) e o ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*). Ambos demonstraram redução significativa da morbimortalidade cardiovascular e prevenção de eventos como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (ALLHAT, 2002; SHEP, 1991).

Assim, a clortalidona consolidou-se como um dos primeiros diuréticos de ação prolongada com eficácia comprovada, mantendo sua importância terapêutica por mais de seis décadas. Seu impacto terapêutico é reconhecido tanto pela segurança clínica

quanto pela eficácia sustentada na redução da pressão arterial e prevenção de desfechos cardiovasculares (FINKELE et al., 2019, p. 274).

2.3 Características Físico-Químicas da Clortalidona

A clortalidona é um fármaco de natureza cristalina, de coloração branca a quase branca, pouco solúvel em água, porém com maior solubilidade em soluções alcalinas. Apresenta fórmula molecular $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, massa molar de 338,77 g/mol e número CAS 77-36-1 (ANVISA, 2023, p. 1). Seu ponto de fusão é de aproximadamente 239 °C, sendo considerada estável à luz e ao calor moderado, mas sensível à umidade, o que exige acondicionamento adequado para preservar sua estabilidade (Chlorthalidone, [s.d.]; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Quimicamente, trata-se de uma sulfonaftalamida classificada como diurético tiazídico-like, pois, embora compartilhe o mecanismo de ação das tiazidas clássicas, não apresenta o anel tiazídico característico. Essa particularidade estrutural está relacionada à sua maior meia-vida plasmática e elevada taxa de ligação às proteínas séricas, o que resulta em efeito diurético mais prolongado em comparação à hidroclorotiazida (BULA CLORTALIDONA, 2014, p. 2)

Estudos indicam que a clortalidona pode reduzir a agregação plaquetária e a permeabilidade vascular, além de estimular a angiogênese in vitro, possivelmente devido à inibição parcial das vias dependentes da anidrase carbônica. Após a administração, o fármaco se concentra rapidamente nos eritrócitos e retorna lentamente ao compartimento sérico, conferindo-lhe amplo volume de distribuição (Chlorthalidone, [s.d.]).

Farmacocineticamente, cerca de 75% da droga se liga às proteínas plasmáticas, sendo 58% especificamente à albumina, em razão da afinidade pela anidrase carbônica eritrocitária. É metabolizada no fígado, e aproximadamente 50% da dose administrada é eliminada inalterada pelos rins. A excreção segue perfil bifásico, com uma fase inicial rápida e outra de eliminação lenta (Chlorthalidone, [s.d.]).

2.4 Classificação Biofarmacêutica (BCS)

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System* – BCS) estabelece a categorização dos fármacos com base em sua biodisponibilidade, solubilidade e permeabilidade. Esse sistema fornece um

prognóstico do comportamento da substância no organismo e orienta a definição de estratégias para avaliação da bioequivalência de medicamentos (INFINITY PHARMA, 2023).

Conforme o guia de formulações para excipientes (INFINITY PHARMA, 2023), as classes biofarmacêuticas são definidas da seguinte forma:

Classe I – alta solubilidade e alta permeabilidade;

Classe II – baixa solubilidade e alta permeabilidade;

Classe III – alta solubilidade e baixa permeabilidade;

Classe IV – baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Desta forma a clortalidona é enquadrada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) como fármaco de Classe IV, caracterizado por apresentar baixa solubilidade e baixa permeabilidade intestinal (ANVISA, 2023, p. 5). Essa classificação tem impacto significativo no desenvolvimento farmacotécnico, influenciando desde a escolha de estratégias para otimizar a biodisponibilidade até as exigências regulatórias para comprovação de bioequivalência, especialmente em medicamentos genéricos e similares (INFINITY PHARMA, 2023).

A baixa solubilidade da Clortalidona em meio aquoso limita a taxa de dissolução do fármaco no trato gastrointestinal, dificultando sua absorção completa. Além disso, sua permeabilidade limitada restringe a passagem através das membranas biológicas, exigindo estratégias tecnológicas para otimização da biodisponibilidade oral (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 6).

Segundo os critérios da ANVISA, os medicamentos classificados como Classe IV “não são candidatos ideais para a aplicação de isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (Biowaiver)”, devido à maior variabilidade esperada na absorção (ANVISA, 2023, p. 5).

Apesar dessas limitações, a Clortalidona apresenta ação clínica eficaz devido à sua meia-vida longa, elevada ligação a proteínas plasmáticas e concentração sustentada no organismo, o que compensa parcialmente as desvantagens farmacocinéticas iniciais (BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 3).

Assim, sua classificação BCS justifica a necessidade de testes rigorosos de bioequivalência para garantir a eficácia terapêutica em formulações genéricas e ressalta a importância da tecnologia farmacêutica na formulação do produto.

2.5. Farmacocinética

A clortalidona apresenta um perfil farmacocinético caracterizado pela absorção lenta, porém eficaz, após administração oral, com biodisponibilidade média variando entre 64% e 75% (BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 3). A presença de alimentos pode retardar a absorção, mas não altera de forma relevante a quantidade total absorvida (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5).

A concentração plasmática máxima é atingida entre 2 e 6 horas após a administração, com meia-vida plasmática prolongada, variando de 40 a 60 horas. Esse parâmetro farmacocinético permite esquemas de dose única diária ou até em dias alternados, dependendo da necessidade clínica (FINKEl et al., 2019, p. 272).

A metabolização do fármaco é mínima, e sua eliminação ocorre principalmente de forma inalterada pela urina, de maneira lenta e sustentada. Por essa razão, é recomendado o ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal grave (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5). Além disso, a farmacocinética da clortalidona é considerada linear, com relação dose-resposta previsível, o que facilita ajustes terapêuticos seguros e individualizados (FINKEl et al., 2019, p. 273).

Portanto, o longo tempo de meia-vida e a eliminação renal sustentada são os principais fatores que explicam o efeito anti-hipertensivo prolongado da clortalidona, justificando sua inclusão como fármaco de primeira escolha em diretrizes clínicas voltadas ao tratamento da hipertensão em pacientes de risco cardiovascular elevado.

2.6 Farmacodinâmica e Mecanismo de Ação

A Clortalidona é considerada terapia de primeira linha para hipertensão não complicada, apoiada por evidências robustas de metanálises que demonstram redução significativa do risco de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular por todas as causas em pacientes hipertensos (CHLORTHALIDONE, [s.d.]).

Seu principal sítio de ação é o túbulo contornado distal, onde inibe o cotransportador de sódio e cloro (Na^+/Cl^-). Essa inibição reduz a reabsorção tubular desses íons e promove aumento da diurese, resultando em diminuição do volume plasmático e do débito cardíaco. A longo prazo, mesmo após a normalização do volume extracelular, o efeito anti-hipertensivo é sustentado por mecanismos adaptativos, como

vasodilatação e remodelamento da parede vascular (FINKEL et al., 2019, p. 273; WHALEN et al., 2019, p. 22; ANVISA, 2023, p. 3).

A clortalidona também exerce discreta inibição da anidrase carbônica, levando a pequena eliminação de bicarbonato, embora esse efeito tenha pouca relevância clínica nas doses habituais (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5). Outro fator que contribui para sua longa duração de ação — que pode chegar a 72 horas — é a elevada ligação à anidrase carbônica eritrocitária, funcionando como um reservatório que libera o fármaco de forma lenta e contínua (FINKEL et al., 2019, p. 274).

Grandes ensaios clínicos, como o SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) e o ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), comprovaram os benefícios da clortalidona na redução da morbimortalidade cardiovascular, especialmente em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada (ALLHAT, 2002; SHEP, 1991).

Portanto, o perfil farmacodinâmico da Clortalidona combina eficácia anti-hipertensiva comprovada, ação prolongada e boa tolerabilidade, o que a consolida como um dos diuréticos preferenciais no tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica, sobretudo em populações de risco cardiovascular elevado.

2.7 Indicações Terapêuticas

A Clortalidona, em estágios mais avançados ou em pacientes com difícil controle pressórico, pode ser administrada em associação a outros agentes anti-hipertensivos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) ou bloqueadores de canais de cálcio, potencializando o efeito terapêutico e permitindo melhor controle da pressão arterial (NOVARTIS, 2008).

Além de sua aplicação na hipertensão, a Clortalidona é eficaz no manejo da insuficiência cardíaca congestiva estável de grau leve a moderado, contribuindo para a redução do edema e da sobrecarga de volume. Também é indicada no tratamento de edemas de origem específica, como aqueles associados à síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e doenças hepáticas, quando houver indicação médica (NOVARTIS, 2008).

Outro uso reconhecido é na prevenção de cálculos renais recorrentes de oxalato de cálcio, uma vez que reduz a excreção urinária de cálcio e, conseqüentemente, a

supersaturação urinária, diminuindo o risco de formação de novos cálculos (NOVARTIS, 2008).

2.8 Contraindicações, Reações Adversas e Interações Medicamentosas

O uso da clortalidona é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa, a derivados sulfonamídicos ou a qualquer componente da formulação. Também não deve ser administrada em casos de insuficiência renal grave, anúria, insuficiência hepática avançada com encefalopatia, hipocalcemia severa, hiponatremia refratária, hipercalcemia persistente, gota não controlada ou em situações de desequilíbrios hidroeletrólíticos significativos. Pacientes com doença renal ou hepática crônica, distúrbios circulatórios, diabetes mellitus, dislipidemias ou histórico de arritmias devem ter o tratamento cuidadosamente avaliado e monitorado (BULA HIGROTON, 2022; ANVISA, 2023; NOVARTIS, 2008).

Entre as reações adversas mais relatadas estão manifestações cutâneas alérgicas (prurido, erupções e urticária), tontura associada à hipotensão postural, sintomas gastrointestinais (náuseas, dor abdominal, constipação ou diarreia), fadiga, fraqueza, anorexia e, ocasionalmente, impotência. Alterações laboratoriais incluem hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglicemia e elevação dos níveis de lipídios plasmáticos, sobretudo em uso prolongado. Esses efeitos decorrem principalmente do desequilíbrio hidroeletrólítico induzido pelo fármaco, reforçando a importância do acompanhamento clínico e bioquímico regular (BULA HIGROTON, 2022; FINKEL et al., 2019; WHALEN et al., 2019).

Quanto às interações medicamentosas, a clortalidona pode potencializar o efeito de outros anti-hipertensivos, aumentando o risco de hipotensão. O uso concomitante com lítio eleva as concentrações séricas desse íon, aumentando o risco de toxicidade. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir o efeito anti-hipertensivo e diurético. Corticosteroides, ACTH, anfotericina B e laxantes estimulantes intensificam a perda de potássio, elevando o risco de hipocalcemia. A administração conjunta com digitálicos (como a digoxina) aumenta a probabilidade de arritmias devido à depleção de potássio. Medicamentos como insulina e antidiabéticos orais podem ter seu efeito hipoglicemiante reduzido, podendo exigir ajuste de dose. Além disso, o uso associado

a bloqueadores neuromusculares pode potencializar os efeitos relaxantes musculares (BULA HIGROTON, 2022; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Portanto, a prescrição da clortalidona deve ser individualizada, com atenção especial a pacientes idosos, polimedicados ou com comorbidades cardiovasculares, renais, hepáticas ou metabólicas, mantendo-se monitoramento regular da pressão arterial, eletrólitos séricos e função renal para prevenir eventos adversos graves.

3. ASPECTOS TECNOLÓGICOS E REGULATÓRIOS PARA FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

3.1 Controle de Qualidade segundo a Farmacopeia Brasileira

Os comprimidos constituem formas farmacêuticas sólidas de formato variado, amplamente utilizadas na administração oral de medicamentos. Destacam-se por sua elevada estabilidade, boa adesão por parte dos pacientes, facilidade de transporte e manuseio, além de apresentarem alta produtividade e baixo custo de fabricação. Essas características conferem vantagens tanto para a indústria farmacêutica quanto para o consumidor, tornando-os a forma farmacêutica mais empregada mundialmente (SILVA, 2019, p. 42).

O processo de fabricação de comprimidos envolve diversos fatores determinantes para a qualidade final do produto, como a seleção e preparo das matérias-primas, o tipo de equipamento utilizado, o tempo e a sequência de mistura dos componentes, o controle da umidade e a força de compressão aplicada durante a prensagem (SILVA, 2019, p. 45).

No caso da clortalidona, o controle de qualidade segue rigorosamente os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, que define os métodos oficiais para avaliação da identidade, pureza, teor, uniformidade e estabilidade, tanto do insumo farmacêutico ativo (IFA) quanto do produto acabado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5). Entre os principais ensaios exigidos, destacam-se:

1. Identificação: realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), devendo o espectro de absorção da amostra ser idêntico ao do padrão de referência da clortalidona (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5).
2. Pureza e substâncias correlatas: avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE/HPLC), com o objetivo de detectar impurezas resultantes do

processo de síntese ou degradação. Cada impureza específica deve respeitar os limites definidos na monografia oficial (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5).

3. Teor: a quantidade de princípio ativo deve situar-se entre 90,0% e 110,0% do valor declarado no rótulo, sendo determinada por CLAE com uso de padrão certificado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 6).

4. Perda por dessecação: devido ao caráter higroscópico da clortalidona, o teor de água deve ser rigidamente controlado, sendo o limite máximo de 0,5% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 6).

5. Uniformidade de conteúdo: obrigatória para comprimidos com baixa dosagem (<25 mg), assegurando que cada unidade apresente teor individual entre 85% e 115% do valor médio (ANVISA, 2023, p. 4).

3.2 Registros e Legislação

A clortalidona é registrada no Brasil como medicamento genérico, sendo regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 406/2020, que estabelece os procedimentos para registro e renovação de medicamentos genéricos, e com a RDC nº 166/2017, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos. O fármaco possui monografia oficial publicada na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, a qual define critérios de qualidade e segurança aplicáveis tanto ao insumo farmacêutico ativo (IFA) quanto ao produto acabado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019, p. 5).

No Brasil, atualmente não há medicamento de referência contendo exclusivamente clortalidona registrado. O antigo produto Hygroton® (Novartis) teve sua comercialização descontinuada ou passou a ter distribuição restrita, não constando mais na lista ativa da ANVISA (BULA CLORTALIDONA, 2022, p. 1). No mercado, a substância está disponível em apresentações genéricas e similares produzidas por diferentes laboratórios, como EMS, Vitamedic (Clordilon), Multilab (Higromil), Novamed (Clortalli) e Germed, todos com registros válidos e aprovados pela ANVISA. Também permanecem disponíveis formulações em associação com outros princípios ativos, como o atenolol, produzidas por Eurofarma e Aché (ANVISA, 2023, p. 2-4).

Além disso, a clortalidona integra a Lista Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e é considerada de uso prioritário no tratamento da hipertensão arterial sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a Portaria GM/MS nº 3.208/2023.

4 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES

4.1 Seleção das Matérias Primas

A Clortalidona é um diurético tiazídico amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial e de edemas de diferentes etiologias. O medicamento de referência, Hygroton® (Novartis Biociências S.A.), foi descontinuado no Brasil, permanecendo disponível apenas em mercados internacionais. No cenário nacional, a Clortalidona é atualmente comercializada exclusivamente como medicamento genérico, fabricado por laboratórios como EMS S/A, Germed Farmacêutica Ltda., Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. e Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

TABELA 1 - Fabricantes e apresentações de clortalidona no Brasil

EXCIPIENTES	Laboratórios				
	EMS S/A Genérico	GERMED Genérico	VITAMEDIC Genérico	MULTILAB Genérico	NOVARTIS Referência
Clortalidona	X	X	X	X	X
Amido			X	X	X
Lactose					X
Celulose Microcristalino	X	X	X	X	
Talco	X	X			X
Estearato de Magnésio	X	X	X	X	X
Dióxido de Silício	X	X	X	X	
Gelatina					
Cabo Metil Celulose					
Lauril Eta sulfato de Sódio					
Amido Glicolato de Sódio					
Povidona			X		X
Croscarmelose sódica	X	X	X	X	
Álcool Etilico			X		
Corante Óxido de ferro amarelo	X	X		X	
Corante Óxido de ferro vermelho	X				

TABELA 1: Dados discutidos entre os próprios alunos e informações obtidas em bulas disponíveis para consulta pública (ANVISA, 2025).

4.1.1 Seleção e Especificação dos Excipientes

EXCIPIENTE: Clortalidona

TIPO: Princípio ativo

FUNÇÃO: Diurético tiazídico

CARACTERÍSTICAS: Pó cristalino branco a levemente amarelado, pouco solúvel em água, odor e sabor característicos

EXCIPIENTE: Amido

TIPO: Diluente; Desintegrante e Desagregante

FUNÇÃO: Facilita a desintegração do comprimido, ajusta o peso e volume da formulação.

CARACTERÍSTICAS: Pó branco a esbranquiçado, insípido, inodoro, intumescente, insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos.

EXCIPIENTE: Povidona

TIPO: Aglutinante

FUNÇÃO: Promove coesão das partículas durante a granulação.

CARACTERÍSTICAS: Pó higroscópico, solúvel em água, formando solução clara, odor característico.

EXCIPIENTE: Croscarmelose sódica

TIPO: Desintegrante

FUNÇÃO: Expande rapidamente em contato com água, quebrando o comprimido.

CARACTERÍSTICAS: Pó branco ou quase branco, insolúvel em água, mas capaz de absorver grande quantidade de líquido.

EXCIPIENTE: Celulose microcristalina

TIPO: Diluente e Aglutinante secundário

FUNÇÃO: Contribui para volume, compressibilidade e resistência mecânica.

CARACTERÍSTICAS: Pó branco, inodoro, insípido, insolúvel em água, com boa fluidez.

EXCIPIENTE: Estearato de magnésio

TIPO: Deslizante Agente de fluxo

FUNÇÃO: Reduz atrito e evita aderência às punções e matrizes da prensa.

CARACTERÍSTICAS: Pó branco, untuoso ao tato, insolúvel em água, leve odor graxo.

EXCIPIENTE: Dióxido de silício coloidal

TIPO: Lubrificante e Antiaderente

FUNÇÃO: Melhora fluidez do pó e evita aglomeração.

CARACTERÍSTICAS: Pó muito fino, leve, branco, insolúvel em água e solventes.

EXCIPIENTE: Álcool etílico (etanol)

TIPO: Solvente

FUNÇÃO: Usado para granulação úmida, evapora durante o processo.

CARACTERÍSTICAS: Líquido claro, volátil, inflamável, odor característico.

EXCIPIENTE: Amarelo de tartrazina

TIPO: Corante hidrossolúvel

FUNÇÃO: Confere cor para identificação e aceitação visual.

CARACTERÍSTICAS: Pó amarelo, solúvel em água, pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis.

Fonte: dados discutidos entre os próprios alunos e informações obtidas em bulas disponíveis para consulta pública (ANVISA, 2025).

4.1.2 Especificação das Matérias Primas e do Princípio ativo

O princípio ativo utilizado na formulação é a Clortalidona, um diurético tiazídico amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial e edemas de diversas origens. Apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, de baixa solubilidade em água, sendo classificado como substância pouco solúvel, o que pode influenciar diretamente sua biodisponibilidade oral.

Sua estabilidade físico-química permite a formulação sólida em comprimidos, exigindo, no entanto, adequada seleção de excipientes para garantir a eficácia

terapêutica e a qualidade farmacotécnica do produto. Abaixo, são descritas as funções tecnológicas e características dos principais excipientes utilizados:

4.1.2.1 Diluentes

Os diluentes são adicionados para conferir massa adequada ao comprimido, especialmente quando o fármaco está presente em pequenas quantidades.

a) Amido: é um diluente insolúvel. A secagem deve ser feita a temperatura inferior a 50°C, para não ter dificuldade de desagregar.

b) Celulose Microcristalina: diluente insolúvel, utilizado para compressão direta. Pode ser associado ao amido. Tem ação aglutinante e desagregante, característica interessante para conferir aglutinação sem afetar a desagregação.

4.1.2.2 Aglutinantes

Algumas substâncias se aglomeram solidamente, apenas com ação do aglutinante. Além disso, essas substâncias permitem trabalhar com compressão menor. Porém, deve ser utilizado a mínima quantidade possível, pois eles se opõem à desagregação dos comprimidos.

Os aglutinantes podem ser utilizados em pó, em solução e dispersão. Os mais utilizados são amido, sob a forma de cozimento a 10-30%.

a) Povidona (Polivinilpirrolidona): é empregada na 10-30%, e tem elevada capacidade desagregante.

4.1.2.3 Lubrificantes

Evitam a aderência dos pós na máquina durante a compressão. Facilita o deslizamento da formulação, diminuir a tendência de o produto aderir na máquina, e promove a ejeção dos comprimidos. Além disso, fornece aos comprimidos aspecto brilhante e não pulverulento. Os lubrificantes introduzem uma película entre as duas superfícies, impedindo que haja atrito.

a) Estearato de Magnésio: oferece vantagens ao possibilitar o preparo sob a forma de pó impalpável de baixa densidade ($d=0,25$), empregando-se em porcentagens de 1-3%. Apesar do brilho que fornece, aumenta o tempo de desagregação. É alcalino,

podendo causar alterações em muitas substâncias. É insolúvel. De modo geral, é menos reativo do que outros estearatos.

- b) O amido tem sido considerado um lubrificante do tipo deslizante (1-5%).

4.1.2.4 Molhantes

Como os lubrificantes têm propriedades hidrófobas, é conveniente incluir nos comprimidos produtos molhantes. Pela propriedade tensoativa, esses compostos fornecem aumento da velocidade de desagregação dos comprimidos.

4.1.2.5 Desagregante

Normalmente é necessário adicionar uma ou mais substâncias desagregantes, para melhor efetividade terapêutica. Os comprimidos devem apresentar tempo limite de total desagregação, esse tempo deve variar conforme a função do medicamento. É aconselhado que as desagregantes sejam incluídas sobre o granulado, numa concentração de 2 a 15%, do que efetuar a granulação, estando já incluído o desagregante na mistura.

a) Amido é um dos desagregantes mais utilizados, sendo utilizado na proporção de 5 a 15%, normalmente se obtêm bons resultados quando aplicado a 10%. Tira-se melhor resultado se incluir uma parte no granulado, e o restante misturar com o lubrificante e polvilhar sobre o granulado pronto a comprimir. O amido nem sempre é aconselhável em comprimidos com substâncias solúveis, pois muitas vezes o tempo de desagregação aumenta em proporção com a quantidade de amido adicionada.

Os derivados da celulose, como a carbocimetilcelulose sódica, empregam-se em concentrações de 2%. Não se deve aquecer.

b) Croscarmelose sódica é insolúvel em água, mas a absorve em elevada porcentagem.

c) Celulose Microcristalino apresenta boas características de desagregação quando empregada em porcentagens próximas a 10%.

4.2 Métodos de Preparação de Comprimidos

Neste trabalho, serão abordados dois métodos fundamentais de produção de comprimidos: a granulação úmida e a compressão direta. A escolha do método depende

das propriedades físico-químicas do princípio ativo, da formulação como um todo e dos objetivos tecnológicos do processo.

4.2.1 Granulação Úmida

A granulação úmida é um método amplamente utilizado na produção de comprimidos, especialmente quando os pós da formulação apresentam baixa fluidez ou compressibilidade. O objetivo principal é transformar uma mistura de pós em grânulos que fluam com facilidade e possuam melhor coesão, garantindo uma compressão eficiente e a uniformidade dos comprimidos.

O processo envolve as seguintes etapas: pesagem e mistura dos ingredientes, adição de um líquido aglutinante, formação dos grânulos por tamisação, secagem, calibração, adição de lubrificante e compressão final. O aglutinante pode ser uma solução de povidona, amido, gelatina ou celulose modificada, responsável por unir os componentes da mistura de forma coesa (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

a) Vantagens: Melhora a fluidez e compressibilidade da formulação; reduz a segregação dos componentes; garante maior uniformidade de dose nos comprimidos.

b) Desvantagens: Processo mais demorado e com maior custo; inadequado para fármacos sensíveis à umidade ou ao calor; exige equipamentos adicionais para secagem (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000).

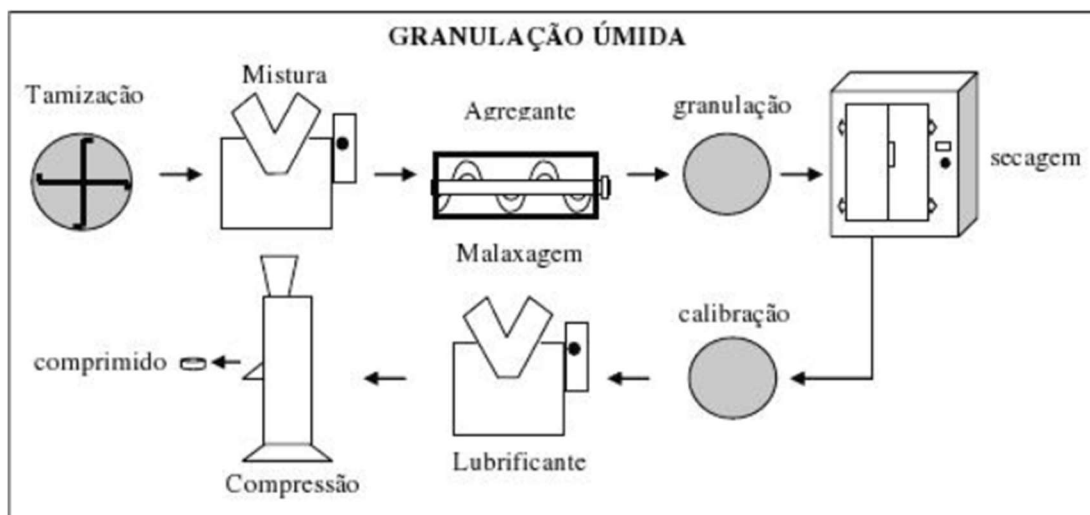


Figura 1 - Fluxograma de granulação por via úmida. Fonte: SOUZA; et all, 2006.

4.2.2 Compressão Direta

A compressão direta é um método mais moderno e simplificado que permite a produção de comprimidos sem a necessidade de etapas de granulação. Nesse processo, os pós incluindo o princípio ativo e os excipientes são misturados uniformemente e diretamente comprimidos. Para isso, é essencial que todos os componentes apresentem boas propriedades de fluxo e compressibilidade.

Este método é indicado para fármacos estáveis e formulações com excipientes especialmente desenvolvidos, como celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR., 2000)

a) Vantagens: Processo mais rápido e econômico; dispensa o uso de solventes e etapas de secagem; ideal para princípios ativos sensíveis ao calor ou à umidade.

b) Desvantagens: Requer excipientes com propriedades específicas; pode apresentar problemas de segregação; limitado a formulações com excelente fluidez e compressibilidade.



Figura 2- Fluxograma de compressão direta. Fonte: SOUZA; et all, 2006.

4.3 Pesquisas e Testes para a Formulação

4.3.1 Determinação de Peso

Este ensaio tem como objetivo garantir a uniformidade da massa dos comprimidos, sendo essencial para assegurar que cada unidade contenha a quantidade adequada do princípio ativo. A Farmacopeia Brasileira determina que uma amostra de 20 comprimidos seja pesada individualmente. A média e o desvio devem

atender aos limites estabelecidos com base no peso médio da amostra, não podendo ultrapassar as variações permitidas para cada faixa de peso.

4.3.2 Teste de Dureza

Esse teste avalia a resistência dos comprimidos à quebra quando submetidos ao transporte, armazenamento e manuseio. A metodologia consiste na aplicação de força crescente sobre o comprimido até sua ruptura, sendo os resultados expressos em quilograma-força (kgf) ou Newton (N). A dureza influencia diretamente na integridade física e na liberação do fármaco.

4.3.3 Teste de Friabilidade

Esse ensaio determina a capacidade do comprimido resistir ao desgaste mecânico. Os comprimidos são submetidos a um tambor giratório que simula o atrito e o impacto. Após o teste, a perda de massa não pode exceder 1% do peso total dos comprimidos testados, salvo exceções justificadas. Esse parâmetro garante a robustez da forma farmacêutica durante o transporte e manipulação.

4.3.4 Teste de Desintegração

Esse teste avalia o tempo necessário para a desintegração completa do comprimido em meio aquoso. Seis unidades são analisadas e todas devem se desintegrar no tempo especificado para sua forma farmacêutica. A desintegração adequada é essencial para garantir a liberação e absorção do princípio ativo no organismo.

4.3.5 Uniformidade de Doses Unitárias

Este ensaio assegura que cada comprimido contenha a dose correta de fármaco. Pode ser realizado por dois métodos: variação de massa ou determinação do conteúdo individual. Para o método do conteúdo, dez unidades são analisadas individualmente, e pelo menos nove delas devem apresentar teor dentro de $\pm 15\%$ da média, e nenhuma pode ultrapassar $\pm 25\%$.

4.3.6 Teste de Dissolução

Este teste é essencial para avaliar a liberação do fármaco em meio líquido, simulando o processo de biodisponibilidade. Para comprimidos de clortalidona, o teste é realizado com 900 mL de água, a 37 °C, com pás a 75 rpm, durante 60 minutos. A Farmacopeia exige que no mínimo 70% do fármaco declarado se dissolva neste intervalo de tempo, garantindo eficácia terapêutica.

4.3.7 Ensaios de Pureza

A análise de impurezas é feita por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄ como fase estacionária e uma mistura de tolueno, xileno, hidróxido de amônio, dioxano e álcool isopropílico como fase móvel. Três soluções padrão (1, 2 e 3) são preparadas com diferentes concentrações para comparação com a amostra. A detecção de manchas secundárias ou de intensidade elevada indica a presença de produtos de degradação ou contaminantes, comprometendo a qualidade do medicamento.

4.3.8 Doseamento e Teor

O doseamento e a determinação do teor são etapas fundamentais para verificar se os comprimidos de clortalidona contêm a quantidade exata de princípio ativo declarada em sua rotulagem. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a formulação deve conter entre 92,0% e 108,0% da quantidade de C₁₄H₁₁ClN₂O₄S especificada.

Essa verificação é realizada por métodos analíticos validados, que garantem a exatidão, precisão e reprodutibilidade dos resultados, sendo os principais:

- a) Espectrofotometria no ultravioleta (5.2.14):

Método rápido e eficiente, baseado na medição da absorbância da solução preparada a partir dos comprimidos. A leitura é realizada a 275 nm, utilizando-se álcool metílico como solvente e padrão de comparação. A absorbância obtida permite calcular a quantidade de clortalidona presente no comprimido testado.

- b) Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE (HPLC) (5.2.17.4):

Método altamente sensível e preciso, capaz de quantificar a clortalidona e detectar impurezas ou produtos de degradação. Utiliza padrões de referência e soluções de amostra preparadas conforme especificado na monografia oficial. O

teste garante que a concentração da substância ativa esteja dentro dos limites de tolerância estabelecidos.

Esses métodos asseguram que o medicamento esteja conforme com a qualidade exigida, proporcionando segurança terapêutica e eficácia clínica. A determinação do teor também serve para verificar a estabilidade do fármaco ao longo do tempo, especialmente em estudos de estabilidade e controle de qualidade de lotes comerciais.

5 DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO

5.1 Formulação via Compressão Direta

Para o desenvolvimento da formulação por compressão direta que é um processo caracterizado pela mistura simples dos pós, sem etapas de granulação, seguida da compressão para formação dos comprimidos, foram selecionados excipientes reconhecidos por suas boas propriedades de fluidez e compressibilidade. Essa escolha baseou-se em dados da literatura técnico-científica, visando garantir o desempenho adequado da formulação durante o processo produtivo e a qualidade final do medicamento.

FÓRMULA 1 – Formulação para comprimidos de 250mg em Compressão Direta

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	desintegrante	4	0,6
Celulose Microcristalino	Aglutinante	47	7,05
Dióxido de Silício	Deslizante	4	0,6
Estearato de Magnésio	Lubrificante	5	0,75
Lactose	Diluyente	30	4,5

FÓRMULA 1: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na primeira formulação utilizando o método de compressão direta

O princípio ativo escolhido, a Clortalidona, foi incorporado à formulação na concentração de 10% (1,5 g para a massa total de 15 g, correspondente a 60 comprimidos de 250 mg). Essa dosagem foi baseada na posologia terapêutica usual e permite uma boa distribuição na matriz do comprimido. Para garantir a rápida desintegração após a administração oral, foi incluído o Amido Glicolato (glicolato de amido sódico) na proporção de 4% (0,6 g). Este é um desintegrante amplamente

utilizado na indústria farmacêutica por sua capacidade de absorver água rapidamente e promover o rompimento do comprimido no trato gastrointestinal, favorecendo a liberação do princípio ativo.

Como aglutinante e coadjuvante na compressibilidade da mistura, utilizou-se a Celulose Microcristalina, em alta proporção (47% – 7,05 g), uma vez que este excipiente possui excelente capacidade de compactação, fluidez e compatibilidade com diversos fármacos. Além disso, contribui também para a desintegração e garante a formação de comprimidos com boa dureza e resistência ao transporte.

Para assegurar o fluxo adequado da mistura e evitar problemas de adesão durante o processo de compressão, foi adicionado o Dióxido de Silício como deslizante, na proporção de 4% (0,6 g). Sua função é reduzir a fricção entre partículas e minimizar o risco de falhas durante o enchimento das matrizes da prensa.

O Estearato de Magnésio, incluído como lubrificante em 5% (0,75 g), é essencial para facilitar a ejeção dos comprimidos da matriz e prevenir a adesão às punções. No entanto, como lubrificantes lipofílicos podem interferir na dissolução, a concentração escolhida está no limite superior recomendado pela literatura, exigindo controle rigoroso para não comprometer a liberação do fármaco.

Por fim, utilizou-se Lactose como diluente, em 30% (4,5 g), com o objetivo de complementar o volume da formulação e garantir compressibilidade adequada. A lactose é um excipiente amplamente usado por sua solubilidade, compatibilidade com uma grande variedade de fármacos, além de proporcionar boa fluidez à mistura. Sua inclusão também favorece a produção de comprimidos de aparência uniforme e com aceitação sensorial favorável.

Em conjunto, esses excipientes foram selecionados para compor uma formulação balanceada, que atenda aos requisitos de uniformidade de conteúdo, resistência mecânica, desintegração adequada e segurança, viabilizando a produção de um medicamento eficaz, estável e de qualidade.

5.2 Resultados de ensaios físico-químico Fórmula 1 (Compressão Direta)

5.2.1 Peso Médio

Para o teste foram pesadas 20 unidades individualmente e calculou-se o peso médio. Para comprimidos com peso médio ≥ 250 mg, aplicam-se os limites de variação da Farmacopeia Brasileira: $\pm 5\%$ (permitindo no máximo duas unidades fora desses

limites) e nenhuma unidade pode estar fora do dobro dos limites ($\pm 10\%$). O peso médio obtido para as 20 unidades analisadas foi de 254,3 mg, com desvio-padrão (S) de 3,74 mg e coeficiente de variação (CV) de 1,47%.

Considerando o limite de variação de $\pm 5\%$ estabelecido para comprimidos com peso médio igual ou superior a 250 mg, o valor mínimo aceitável foi de 241,59 mg e o máximo aceitável de 267,02 mg. Aplicando o dobro da variação permitida ($\pm 10\%$), os limites extremos foram de 228,87 mg (mínimo) e 279,73 mg (máximo). Todas as unidades permaneceram dentro dos limites especificados, atendendo aos requisitos da Farmacopeia Brasileira para o ensaio de peso médio.

Todas as 20 unidades ficaram dentro de $\pm 5\%$ do peso médio e nenhuma ultrapassou o $\pm 10\%$. Assim, o ensaio de Peso Médio atende plenamente aos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos de 250 mg, garantindo uniformidade de massa e, conseqüentemente, confiabilidade na dosagem do princípio ativo em cada unidade.

5.2.2 Dureza

Foram avaliadas 10 unidades, obtendo-se uma soma total de 93,6 kp e uma média de 9,36 kp. Observou-se variação entre as amostras, com valores que foram de 0,7 kp até 12,4 kp. Embora a média geral esteja próxima de 9 kp, a ocorrência de comprimidos com dureza muito baixa nos sugere uma diferença na compactação das unidades, o que pode influenciar na resistência mecânica e no desempenho durante o manuseio.

5.2.3 Friabilidade

O ensaio de friabilidade foi realizado conforme os parâmetros estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, utilizando 20 amostras representativas do lote. Durante o teste, observou-se a quebra de 1 unidade, caracterizando perda física acima do aceitável para este tipo de forma farmacêutica.

De acordo com os critérios farmacopéicos, comprimidos revestidos ou não revestidos não devem apresentar fratura, lascamento ou quebra significativa durante o ensaio, e a perda de massa não deve ultrapassar 1,5% para formas não revestidas. A ocorrência de fratura de uma unidade indica falha na resistência mecânica e, portanto, o lote foi reprovado no ensaio de friabilidade.

5.2.4 Desintegração

O ensaio de desintegração foi realizado conforme especificações da Farmacopeia Brasileira, utilizando água purificada a 37 ± 1 °C como meio. As unidades analisadas apresentaram tempo médio de desintegração de 3 minutos e 20 segundos, valor considerado satisfatório para comprimidos não revestidos, estando dentro do limite máximo estabelecido de 30 minutos.

O resultado obtido demonstra que a formulação apresenta desintegração rápida, favorecendo a liberação do princípio ativo e o início da absorção no trato gastrointestinal.

Após a reprovação da Fórmula 1 no ensaio de friabilidade, a formulação foi reformulada com ajustes no teor de amido glicolato (reduzido de 4% para 3%) e celulose microcristalina (aumentada de 47% para 48%), mantendo-se os demais componentes inalterados.

FÓRMULA 2 – Formulação para comprimidos de 250mg em Compressão Direta

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	desintegrante	3	0,45
Celulose Microcristalina	Aglutinante	48	7,2
Dióxido de Silício	Deslizante	4	0,6
Estearato de Magnésio	Lubrificante	5	0,75
Lactose	Diluyente	30	4,5

FÓRMULA 2: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na segunda formulação utilizando o método de compressão direta

Essa modificação teve como objetivo otimizar a resistência mecânica dos comprimidos e reduzir perdas por quebra. Contudo, antes mesmo da execução dos demais ensaios, a nova formulação foi submetida ao teste de friabilidade como etapa inicial de triagem. O resultado obtido indicou novamente reprovação, confirmando que os ajustes realizados não foram suficientes para corrigir o problema identificado na formulação original.

Após a reprovação das Fórmulas 1 e 2 no ensaio de friabilidade, identificou-se que o teor de estearato de magnésio estava acima do ideal, o que possivelmente comprometia a compactação dos comprimidos.

Para contornar essa limitação, foi desenvolvida a Fórmula 3, na qual a quantidade de lubrificante foi reduzida de 5% para 3%, enquanto o teor de amido glicolato de sódio foi aumentado de 4% para 6%, buscando otimizar a compactabilidade e favorecer a desintegração.

FÓRMULA 3 – Formulação para comprimidos de 250mg em Compressão Direta

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	desintegrante	6	0,9
Celulose Microcristalino	Aglutinante	47	7,05
Dióxido de Silício	Deslizante	4	0,6
Estearato de Magnésio	Lubrificante	3	0,45
Lactose	Diluyente	30	4,5

FÓRMULA 3: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na terceira formulação utilizando o método de compressão direta.

A Fórmula 3 foi apenas planejada e documentada, não sendo efetivamente produzida ou avaliada por meio de ensaios físico-químicos, mantendo-se como alternativa em potencial para testes e otimizações em etapas posteriores do estudo.

5.3 Formulação via Granulação Úmida

A granulação úmida é um processo utilizado na fabricação de comprimidos para melhorar a fluidez e a compactação de pós. Consiste em unir as partículas com um líquido aglutinante, formando grânulos que são secos, calibrados e posteriormente comprimidos. É indicada para misturas com baixa fluidez, garantindo uniformidade de dose e resistência mecânica, embora não seja adequada para substâncias sensíveis à umidade ou calor.

FÓRMULA 4 - Formulação para comprimidos de 250mg em Granulação Úmida

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	Diluyente	33	4,95
Celulose Microcristalino	Aglutinante	43	6,45
Dióxido de Silício	Deslizante	3	0,45
Estearato de Magnésio	Lubrificante	3	0,45
Croscarmelose sódica	Desintegrante	3	0,45
Solução de Povidona	Molhante	6% qsp	

FÓRMULA 4: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na primeira formulação utilizando o método de granulação úmida.

A fórmula de granulação úmida para a produção de comprimidos de Clortalidona foi desenvolvida visando garantir boa compressibilidade, fluidez e desintegração adequada, assegurando a liberação eficiente do princípio ativo.

A composição final contém 10% de Clortalidona, totalizando 1,50 g, que atua como fármaco responsável pelo efeito terapêutico diurético e anti-hipertensivo. O amido glicolato representa 33% da formulação (4,95 g), sendo utilizado como diluyente, contribuindo para o aumento do volume da mistura e favorecendo a desintegração rápida do comprimido. A celulose microcristalina compõe 43% (6,45 g) da formulação, desempenhando função de aglutinante e diluyente, conferindo excelente compactabilidade e estabilidade, fundamentais para a obtenção de comprimidos robustos.

O dióxido de silício, presente em 3% (0,45 g), atua como deslizante, melhorando a fluidez do granulado e prevenindo problemas de adesão durante a compressão. O estearato de magnésio corresponde a 3% (0,45 g), funcionando como lubrificante para reduzir o atrito entre o comprimido e a matriz da prensa, facilitando a ejeção e prevenindo defeitos.

A croscarmelose sódica, utilizada como desintegrante, está presente em 3% (0,45 g), promovendo rápida absorção de água e fragmentação do comprimido no trato gastrointestinal. Por fim, a povidona, em 6% q.s.p., é empregada como aglutinante hidrossolúvel na fase úmida da granulação, proporcionando coesão às partículas e favorecendo a uniformidade e resistência dos grânulos.

Essa combinação de excipientes foi balanceada para atingir 100% da formulação, equivalente a 15 g, suficiente para produzir 60 comprimidos de 250 mg cada, garantindo desempenho tecnológico adequado e qualidade final do medicamento.

5.4 Resultados de ensaios físico-químico Fórmula 1 (Granulação Úmida)

5.4.1 Peso Médio

Para o ensaio de peso médio, foram pesadas individualmente 20 unidades de comprimidos obtidos pela formulação via granulação úmida. O peso médio calculado foi de 254 mg, com desvio-padrão (S) de 3,75 mg e desvio-padrão relativo (DPR) de 1,47%.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos com peso médio igual ou superior a 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 5\%$ (valores entre 241,30 mg e 266,70 mg), sendo permitidas no máximo duas unidades fora desse intervalo e nenhuma além do dobro da variação ($\pm 10\%$).

Todas as unidades analisadas permaneceram dentro dos limites estabelecidos, indicando conformidade com os requisitos farmacopéicos para o ensaio de peso médio.

5.4.2 Dureza

O ensaio de dureza foi realizado em 10 unidades da formulação obtida por granulação úmida. Os valores individuais variaram entre 3,4 kp e 9,9 kp, resultando em média de 6,38 kp.

Apesar de não existir um critério farmacopéico específico para aprovação ou reprovação no ensaio de dureza, os resultados obtidos indicam variação significativa entre as amostras, sugerindo diferenças na compactação das unidades. Essa variação pode influenciar a resistência mecânica durante o transporte e manuseio, devendo ser considerada na avaliação global da qualidade do lote.

5.4.3 Friabilidade

O ensaio de friabilidade foi realizado em amostra representativa da formulação obtida por granulação úmida. O peso inicial das unidades foi de 5,0696 g e, após o ensaio, o peso final foi de 5,0397 g, resultando em perda de massa de 0,58%.

O valor obtido está abaixo do limite máximo de 1,5% estabelecido pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos não revestidos, indicando aprovação no ensaio de friabilidade.

5.4.4 Desintegração

Com o objetivo de melhorar o tempo de desintegração observado na Fórmula 1 (12 minutos), foram elaboradas duas novas composições — Fórmula 2 e Fórmula 3 — ambas utilizando o método de granulação úmida, porém com ajustes na proporção de alguns excipientes para otimizar o desempenho farmacotécnico.

Na Fórmula 2, manteve-se a base da formulação original, mas reduziu-se o teor de estearato de magnésio de 3% para 2%. Essa alteração teve como objetivo minimizar o efeito de recobrimento das partículas, uma vez que o estearato de magnésio, por ser um lubrificante de natureza lipofílica, tende a formar uma película superficial que dificulta a molhabilidade e retarda a penetração de água na matriz do comprimido. Esse fenômeno pode prolongar o tempo necessário para que o comprimido se desintegre completamente.

5.5 Resultados de ensaios físico-químico Fórmula 2 (Granulação Úmida)

Com a redução do estearato de magnésio de 3% para 2%, buscou-se equilibrar a lubrificação necessária para o processo de compressão com uma maior facilidade de penetração de água durante o teste de desintegração.

Todas as demais proporções foram mantidas em relação à fórmula anterior, preservando 3% de croscarmelose sódica como desintegrante, cuja função é acelerar a ruptura do comprimido por absorção de água e expansão, favorecendo a liberação do princípio ativo.

FÓRMULA 5 - Formulação para comprimidos de 250mg em Granulação Úmida

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	Diluyente	33	4,95
Celulose Microcristalino	Aglutinante	43	6,45
Dióxido de Silício	Deslizante	3	0,45
Estearato de Magnésio	Lubrificante	2	0,3
Croscarmelose sódica	Desintegrante	3	0,45
Solução de Povidona	Molhante	6% qsp	

FÓRMULA 5: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na segunda formulação utilizando o método de granulação úmida.

5.5.1 Peso Médio

O peso médio calculado foi de 245 mg, com desvio-padrão (S) = 18,48 mg e coeficiente de variação (CV) = 7,54%, segundo a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos com peso médio inferior a 250 mg, aplica-se o limite de variação de $\pm 7,5\%$ (226,38 mg a 263,63 mg), admitindo no máximo duas unidades fora desse intervalo e nenhuma fora do dobro da variação ($\pm 15\%$).

Na amostra analisada, foram observadas três unidades fora do limite permitido, resultando em não conformidade no ensaio de uniformidade de peso. Com base nos resultados obtidos, será possível verificar se todas as unidades atendem aos limites estabelecidos, garantindo a conformidade do lote no quesito uniformidade de peso.

5.5.2 Dureza

Das 10 unidades avaliadas obtemos valores individuais entre 4,8 kp e 5,8 kp, com média de 5,19 kp. Apesar de não existir um critério farmacopéico específico para aprovação no ensaio de dureza, a média obtida indica comprimidos com resistência mecânica moderada, suficiente para suportar o manuseio e transporte, mas com potencial de otimização para aumentar a robustez e reduzir perdas durante a produção.

5.5.3 Friabilidade

O peso inicial das unidades foi de 4,9036 g e, após o ensaio, o peso final foi de 4,8788 g, resultando em perda de massa de 0,505%. O valor está abaixo do limite máximo de 1,5% estabelecido pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos não revestidos, indicando aprovação no ensaio de friabilidade.

5.5.4 Desintegração

O tempo médio de desintegração obtido foi de 2 minutos e 30 segundos, estando amplamente dentro do limite máximo de 30 minutos estabelecido pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos não revestidos. O resultado confirma boa capacidade de desintegração, favorecendo a liberação do fármaco e potencial biodisponibilidade.

5.6 Resultados de ensaios físico-químico Fórmula 3 (Granulação Úmida)

Na Fórmula 3, além da redução do estearato de magnésio para 2%, foi aumentado o teor de croscarmelose sódica de 3% para 4%, buscando potencializar o efeito desintegrante.

Para manter o total da formulação em 100%, a quantidade de celulose microcristalina foi ajustada de 43% para 42%. Essa modificação teve como objetivo acelerar a desintegração do comprimido e, assim, favorecer a dissolução e possível biodisponibilidade do fármaco.

FÓRMULA 6 - Formulação para comprimidos de 250mg em Granulação Úmida

Componente	Função	(%)	g
Clortalidona	Princípio Ativo	10	1,5
Amido Glicolato	Diluente	33	4,95
Celulose Microcristalino	Aglutinante	42	6,3
Dióxido de Silício	Deslizante	3	0,45
Estearato de Magnésio	Lubrificante	2	0,3
Croscarmelose sódica	Desintegrante	4	0,6
Solução de Povidona	Molhante	6% qsp	

FÓRMULA 6: A tabela acima apresenta os componentes utilizados na terceira formulação utilizando o método de granulação úmida.

As alterações propostas visam avaliar se a redução do lubrificante e o aumento da concentração de desintegrante têm impacto positivo na desintegração e, consequentemente, na biodisponibilidade do fármaco.

5.6.1 Peso Médio

O peso médio dos 20 comprimidos analisados foi de 233 mg, com desvio-padrão (S) de 1,40 mg e coeficiente de variação (CV) de 0,60%.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos com peso médio inferior a 250 mg, a variação máxima permitida é de $\pm 7,5\%$ (215,53 mg a 250,48 mg), sendo toleradas no máximo duas unidades fora desse intervalo e nenhuma além do dobro da variação ($\pm 15\%$). Todas as unidades analisadas atenderam ao critério, garantindo conformidade no ensaio de uniformidade de peso.

5.6.2 Dureza

Foram testadas 10 unidades, com valores variando entre 5,0 kp e 8,0 kp, e média de 5,99 kp. Embora não exista um limite farmacopéico específico para dureza, os resultados indicam comprimidos com resistência mecânica adequada para suportar transporte e manuseio, sem comprometer a desintegração.

5.6.3 Friabilidade

O peso inicial das unidades foi de 4,6591 g e, após o teste, o peso final foi de 4,6711 g. A diferença corresponde a -0,25%, valor inferior ao limite máximo de 1,5% estabelecido pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos não revestidos. O resultado demonstra boa resistência ao desgaste mecânico.

5.6.7 Desintegração

O tempo médio de desintegração foi de 4 minutos, estando bem abaixo do limite máximo de 30 minutos estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. O aumento da croscarmelose sódica provavelmente contribuiu para a rápida desintegração, favorecendo a liberação do princípio ativo.

6 PRODUÇÃO DO LOTE DE COMPRIMIDOS

6.1 ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

6.1.1 Parâmetros de Controle de Qualidade

Etapas	Parâmetro Avaliado	Objetivo
Granulado	Homogeneidade	Garantir mistura uniforme sem segregação do fármaco e excipientes.
	Doseamento do PA	Confirmar que a quantidade do princípio ativo esteja correta e uniforme.
	Umidade residual	Assegurar teor de umidade adequado (evitar excesso ou ressecamento).
	Aparência, dimensões e espessura	Verificar uniformidade visual e ausência de defeitos físicos.
Comprimido	Peso médio	Garantir consistência entre as unidades, conforme limites da Farmacopeia.
	Dureza	Avaliar a resistência mecânica à ruptura.

Friabilidade	Determinar resistência à abrasão e quedas.
Uniformidade de conteúdo	Confirmar que cada comprimido contenha a quantidade adequada do fármaco.
Desintegração	Medir o tempo necessário para desintegração em meio líquido.
Perfil de dissolução	Avaliar a velocidade e a extensão da liberação do fármaco.

6.1.2. Especificações – Controle de Qualidade em Processo

TABELA 2 – Especificações do Processo

Parâmetro	Especificação	Valor Alvo
Umidade Residual	6% – 8%	7,25%
Dureza	8 – 10 Kgf	5,0 Kgf
Friabilidade	< 1,5%	0,50%
DPR	< 4%	< 1,5%
Peso Médio	200 mg	200mg
Desintegração	< 30 minutos	< 30 minutos

TABELA 3 – Controle em Processo

Parâmetro	Método de Verificação	Monitoramento	Ação Corretiva
Umidade	Determinação gravimétrica de umidade	A cada 10 minutos	Ajustar condições ambientais ou processo de secagem
Dureza	Medição em durômetro	A cada 2 minutos	Ajustar pressão da compressora
Friabilidade	Teste em friabilômetro	Por amostragem	Revisar processo de compressão ou formulação
DPR	Cálculo do DPR com base no peso das amostras	A cada 5 minutos	Ajustar compressão para reduzir variações
Peso Médio	Determinação do peso médio de comprimidos	A cada 5 minutos	Ajustar fluxo de granulado na compressora
Desintegração	Teste em aparelho de desintegração (Farmacopeia)	Por lote ou amostragem	Revisar excipientes desintegrantes ou parâmetros de compressão

6.2 CONTROLE DE QUALIDADE

6.2.1 No Granulado

6.2.1 .1 Homogeneidade

Objetivo: Garantir a distribuição uniforme dos componentes (principalmente o princípio ativo) na massa granulada.

Método de Verificação: Coleta de amostras em diferentes pontos do misturador e análise comparativa.

Critério de Aceitação: Variação do teor do princípio ativo inferior a $\pm 5\%$ entre as amostras.

Frequência de Monitoramento: Ao final do processo de mistura.

Ação Corretiva: Prolongar tempo de mistura ou repetir o processo.

6.2.1 .2 Doseamento do Princípio Ativo (PA)

Objetivo: Confirmar que a concentração do princípio ativo no granulado esteja dentro das especificações.

Método de Verificação: Análise quantitativa por HPLC ou método validado.

Especificação: 95% a 105% do valor teórico.

Frequência de Monitoramento: Por amostragem representativa antes da compressão.

Ação Corretiva: Rejeição ou reprocessamento do lote, conforme procedimento interno.

6.2.1 .3 Umidade Residual

Objetivo: Garantir que o granulado contenha teor de umidade adequado para boa compressão e estabilidade.

Faixa Permitida: 6% – 8%

Valor Alvo: 7,25%

Método de Verificação: Estufa ou analisador de umidade por infravermelho (IR).

Frequência de Monitoramento: A cada 10 minutos durante o processo de secagem.

Ação Corretiva: Ajustar temperatura ou tempo de secagem. Se fora da faixa, interromper processo até correção.

6.2.2 No Comprimido

Aparência: Comprimidos brancos, lisos, sem defeitos visuais.

Dimensões e Espessura: Dentro da tolerância de $\pm 5\%$, medida com paquímetro.

Peso Médio: 200 mg \pm 5%, verificado periodicamente por amostragem.

Dureza: 5–8 Kgf, medida com durômetro, para garantir resistência.

Friabilidade: Inferior a 1,5%, avaliada com friabilômetro.

Uniformidade de Conteúdo: 85%–115% do PA, conforme teste analítico.

Desintegração: Inferior a 30 minutos, testado em meio aquoso.

Perfil de Dissolução: \geq 80% do PA liberado em até 30 minutos.

6.2.3 Controles Específicos

a) Controle de Umidade (Granulado)

Faixa Permitida: 6% – 8%. Valor Alvo: 9%.

Frequência de Monitoramento: A cada 10 minutos

Método: Determinação de Umidade

Ação Corretiva: Ajustar condições ambientais ou secagem.

b) Controle de Dureza

Faixa Permitida: 8 – 10 Kgf. Valor Alvo: 6 Kgf.

Frequência: A cada 2 minutos

Método: Durômetro

Ação Corretiva: Ajustar pressão da compressora

c) Controle de Friabilidade

Especificação: < 1,5%. Valor Alvo: 0,50%

Método: Teste com friabilômetro

Frequência: Por amostragem durante produção

Ação Corretiva: Revisar compressão ou formulação

d) Controle de DPR (Desvio Padrão Relativo)

Especificação: < 4%. Valor Alvo: < 1,5%

Método: Cálculo com base em pesos amostrados

Frequência: A cada 5 minutos

Ação Corretiva: Ajustar compressão

e) Controle de Peso Médio

Especificação: 200 mg. Método: Determinação com amostragem regular

Frequência: A cada 5 minutos

Ação Corretiva: Ajustar volume de granulado

f) Controle de Desintegração

Especificação: < 30 minutos. Método: Aparelho de desintegração

Frequência: Por lote ou amostragem planejada

Ação Corretiva: Revisar excipientes ou compressão

6.3 ORDEM DE PRODUÇÃO

Campo	Descrição
Empresa Farmacêutica	FARMAGIL
Data de Emissão	13/08/2025
Número da OP	KLLLMS20
Início da Produção	13/08/2025 às 13:30
Fim da Produção	13/08/2025 às 18:50
Responsável Técnico	Dr. Giovane Zanin
Nome Comercial do Medicamento	GioPress 25
Princípio Ativo	Clortalidona 25 mg
Referência do Produto	Clortalidona 25 mg
Forma Farmacêutica	Comprimido
Tipo de Uso	Oral
Cor do Comprimido	Branco
Tipo de Embalagem	Blíster / Caixa com 30 comprimidos
Lote	70859625896
Código do Produto	00000111111
Data de Validade	Agosto/27
Quantidade Produzida	1.000 comprimidos

6.4 FÓRMULA PADRÃO – LOTE EXPERIMENTAL

FÓRMULA PADRÃO - Para Comprimido de 200 mg — Lote de: 1000 comprimidos

INSUMOS	%	QUANT. PREVISTA (g)	QUANT. PESADA (g)	VAL.
Estearato de Magnésio	2%	4g	4,4028g	01/03/2025
Clortalidona	10%	20g	20,0480g	13/01/2027
Dióxido de Silício	3%	6g	6,0013g	05/08/2028
Amido	33%	66g	66,9976g	01/10/2015
Celulose Microcristalina	42%	84g	84,0671g	14/01/2020
Croscarmelose Sódica	4%	8g	8,0474g	12/07/2023
Povidona (solução 6%)	6%	q.s.p	6g	23/11/2022

FÓRMULA PADRÃO: A tabela acima apresenta os componentes utilizados para a formulação padrão utilizando o método de granulação úmida.

FÓRMULA PADRÃO - para Comprimido de 200 mg — Lote de: 1000

comprimidos

INSUMOS	LOTE	FORNECEDOR
Estearato de Magnésio	20H08-B005-066259	Gemini Exports / Índia
Clortalidona	PURI0135750138	IPCA Laboratories / Índia
Dióxido de Silício	2208044767	Êxodo Científica Química Fina Ind. e Com. LTDA
Amido	46	Henrifarma / Índia
Celulose Microcristalina	ALL064628	All Chemistry do Brasil LTDA
Croscarmelose Sódica	ACRMC07140719	Bio Ativa
Povidona (solução 6%)	G191124216	Synth

FÓRMULA PADRÃO: A tabela acima apresenta os componentes utilizados para a formulação padrão utilizando o método de granulação úmida.

6.4.1 VERIFICAÇÕES

Ordem de Produção e Verificação

Produto: Clortalidona 25 mg – Comprimidos revestidos

Peso total médio: 200 mg

Lote nº: _____

Data de fabricação: ____ / ____ / 2025

Responsável: _____

FÓRMULA PADRÃO - Para Comprimido de 200 mg — Lote de: 1000 comprimidos

Matéria-prima	%	Previsto (g)	Pesado (g)
Estearato de Magnésio	2%	4	4,4028
Clortalidona	10%	20	20,0480
Dióxido de Silício	3%	6	6,0013
Amido	33%	66	66,9976
Celulose Microcristalina	42%	84	84,0671
Croscarmelose Sódica	4%	8	8,0474
Povidona (solução 6%)	6%	q.s.p	6

FÓRMULA PADRÃO: A tabela acima apresenta os componentes utilizados para a formulação padrão utilizando o método de granulação úmida.

TABELA 4 – Etapas de Produção e Verificação

ETAPAS	PROCESSO	VERIFICAÇÃO
Pesagem	✓ Preparação da balança e recipientes.	De acordo
	✓ Pesagem separada do princípio ativo (Clortalidona) e excipientes.	
	✓ Conferência dos pesos conforme a Ordem de Produção.	
Mistura Inicial	✓ Passagem dos componentes pelo tamis.	De acordo
	✓ Homogeneização no misturador (10–15 min).	
	✓ Verificação da uniformidade visual da mistura.	
Granulação	✓ Umedecimento da mistura com solução aglutinante (quando previsto).	De acordo
	✓ Passagem pelo tamis para obtenção de grânulos.	
	✓ Secagem até atingir umidade residual $\leq 6\%$.	
	✓ Calibração dos grânulos após secagem.	
Compressão	✓ Ajuste da mistura final na máquina de compressão.	De acordo
	✓ Regulagem do peso-alvo de 200 mg/unidade.	
	✓ Testes de dureza e espessura.	
	✓ Recolhimento dos comprimidos em recipientes limpos e identificados.	
Controle de Qualidade em Processo	✓ Peso médio	De acordo
	✓ Dureza	
	✓ Friabilidade	
	✓ Desintegração	
	✓ Uniformidade de teor	
	✓ Perfil de dissolução	
	✓ Acondicionamento em blisters, frascos ou cartuchos.	
Embalagem	✓ Garantia da quantidade correta por unidade.	De acordo
	✓ Etiquetagem com produto, lote, data de fabricação e validade.	

TABELA 4: A tabela acima apresenta as etapas da produção e da verificação feitas pelos alunos para a formulação do comprimido de clortalidona pelo método de granulação úmida.

6.4.2 TÉCNICA DE FABRICAÇÃO

1. **Pesagem:** Pesar separadamente todos os componentes da fórmula, de acordo com a quantidade estabelecida na ordem de produção.
2. **Tamisação:** Submeter a Clortalidona, celulose microcristalina, amido, dióxido de silício e croscarmelose sódica ao tamis apropriado, assegurando uniformidade de partículas.
3. **Preparo da solução aglutinante:** Preparar solução de povidona a 6% (p/v), dissolvendo a quantidade necessária de povidona em água purificada q.s.p. 100 mL em béquer de 250 mL, sob agitação até completa dissolução.
4. **Granulação úmida:** Adicionar lentamente a solução de povidona ao pó previamente tamisado (exceto o deslizante), homogeneizando até a formação de uma massa granulada uniforme.
5. **Obtenção dos grânulos:** Passar a massa úmida pelo tamis adequado para a formação de grânulos.
6. **Secagem:** Transferir os grânulos para estufa e secar a 50 °C até atingir teor de umidade entre 6% e 8%.
7. **Calibração:** Tamizar novamente os grânulos secos para uniformização do tamanho de partícula.
8. **Lubrificação:** Adicionar estearato de magnésio à massa granulada seca, homogenizando cuidadosamente até completa distribuição do lubrificante.
9. **Compressão:** Submeter a mistura final ao processo de compressão, ajustando a máquina para o peso-alvo. Monitorar peso e dureza a cada 60 unidades comprimidas, registrando os resultados.
10. **Controle em processo:** Realizar os testes de peso médio, dureza e friabilidade após a conclusão da compressão do lote, conforme especificações da Farmacopeia Brasileira.

6.4.3 CHECKLIST DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF)

- ✓ Paramentação adequada: (x) Sim () Não
- ✓ Materiais necessários devidamente limpos: (x) Sim () Não
- ✓ Verificação de 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: Carla C. Krawczyk
- ✓ Data: 18/08/2025
- ✓ Local de Fabricação: Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
- ✓ Máquina compressora: LEMAQ
- ✓ Início da produção: 13/08/2025 Horário: 13:30h
- ✓ Término da produção: 18/08/2025 Horário: 17h30h
- ✓ Responsável pela Produção:

TABELA 5- – Checagens de Qualidade em Processo (Durante a Produção do Lote de 1.000 comprimidos de Clortalidona 25 mg / 200 mg peso total)

Checagem	Peso Médio (20 unid.)	Dureza (6 unid., kp)	Friabilidade (20 unid., % perda)
1	209 – 215 mg	9,2 – 9,7 – 9,9 – 9,5	≤ 1,0 %
2	206 – 210 mg	6,5 – 6,6 – 6,8	≤ 1,0 %
3	196 – 199 mg	8,9 – 9,0 – 8,5 – 9,2	≤ 1,0 %
4	197 – 199 mg	4,6 – 4,5 – 4,7	≤ 1,0 %
5	198 – 200 mg	5,3 – 4,6	≤ 1,0 %
6	199 – 204 mg	4,3 – 4,5 (média)	≤ 1,0 %

TABELA 5: A tabela acima apresenta as etapas da produção e da verificação feitas pelos alunos para a formulação do comprimido de clortalidona pelo método de granulação úmida.

7 RESULTADO E DISCUSSAO

7.1 PESO MEDIO

Segundo a Farmacopeia Brasileira (6ª edição), o ensaio de peso médio deve ser realizado pela pesagem individual de 20 comprimidos, calculando-se a média aritmética e o desvio percentual relativo (DPR). Os limites de aceitação variam conforme a massa do comprimido, sendo admitida uma variação máxima de $\pm 7,5\%$ para comprimidos não revestidos com peso superior a 80 mg e inferior a 250 mg

TABELA 6- . Determinação do peso médio

Amostras	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Média
Peso médio (mg)	199	198	199	199
Desvio padrão relativo (DPR)	1,08%	1,28%	1,32%	1,23%

TABELA 6:. Resultados dos testes de determinação do peso médio e DPR de cada uma das amostras e da média final.

Nos testes realizados em triplicata, as amostras apresentaram valores médios de 199 mg, 198 mg e 199 mg, com DPR variando de 1,08% a 1,32%, resultando em média de 1,23%. Esses resultados indicam que a variação observada está muito abaixo do limite estabelecido pela Farmacopeia, demonstrando uniformidade adequada no peso dos comprimidos. Dessa forma, todas as amostras foram consideradas aprovadas no ensaio de peso médio.

7.2 DESINTEGRAÇÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (6ª edição), o ensaio de desintegração deve ser realizado submetendo os comprimidos a um meio aquoso mantido a 37 ± 1 °C. Para comprimidos não revestidos, o tempo máximo permitido para completa desintegração é de 30 minutos.

TABELA 7– Tempo de desintegração dos comprimidos de clortalidona

Amostra	Tempo de desintegração
1	3 minutos
2	2 minutos e 59 segundos
3	1 minuto e 02 segundos

TABELA 7: Resultados dos testes de desintegração dos comprimidos de clortalidona

Os resultados demonstraram que todas as amostras se desintegraram em tempos muito inferiores ao limite máximo de 30 minutos estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. A amostra 1 apresentou tempo de desintegração de 3 minutos, a amostra 2 de 2 minutos e 59 segundos e a amostra 3 de 1 minuto e 02 segundos. Dessa forma,

os comprimidos apresentaram desintegração rápida e foram considerados plenamente conformes ao requisito farmacopéico.

7.3 FRIABILIDADE

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (6ª edição), o teste de friabilidade deve ser realizado em 20 comprimidos, submetidos ao friabilômetro operando a 25 rpm por 4 minutos. O ensaio tem como objetivo avaliar a resistência mecânica dos comprimidos frente a quedas e atritos, sendo considerado aprovado quando a perda de massa não ultrapassa 1,5% em relação ao peso inicial.

TABELA 8 – Determinação da friabilidade

Amostra	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	% de Perda
1	3,997	3,9677	0,23%
2	3,9687	3,9246	1,11%
3	3,9664	3,9552	0,28%
Média Final	—	—	0,54%

TABELA 8: Resultados dos testes de friabilidade em triplicata

As amostras avaliadas apresentaram perdas individuais de 0,23%, 1,11% e 0,28%, resultando em uma média final de 0,54%. Todos os valores ficaram inferiores ao limite de 1,5% estabelecido pela farmacopeia, demonstrando que os comprimidos de clortalidona analisados possuem resistência mecânica adequada e foram considerados aprovados no teste de friabilidade.

7.4 DUREZA

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (6ª edição), o ensaio de dureza deve ser realizado para avaliar a resistência mecânica dos comprimidos, sendo este um parâmetro importante para assegurar a integridade do medicamento durante o manuseio, transporte e armazenamento. Embora não exista um valor limite fixo estabelecido, recomenda-se que comprimidos não revestidos apresentem resistência média entre 3 a 10 Kgf, garantindo equilíbrio entre a robustez mecânica e a capacidade de desintegração.

TABELA 9- Teste de dureza dos comprimidos de clortalidona

Amostra	Intervalo (Kgf)	Média (Kgf)
1	2,9 – 8,6	4,55
2	2,7 – 9,2	5,10
3	2,9 – 9,0	4,51
Média Geral	—	5,24

TABELA 9: Resultados dos testes de dureza realizados em triplicata.

A análise foi realizada em triplicata, utilizando 10 comprimidos em cada ensaio. As amostras apresentaram médias de 4,55 Kgf, 5,10 Kgf e 4,41 Kgf, resultando em uma média geral de 5,24 Kgf. Esses valores encontram-se dentro da faixa recomendada de 3 a 10 Kgf, demonstrando que os comprimidos de clortalidona apresentam resistência mecânica adequada e, portanto, foram considerados aprovados no ensaio de dureza.

7.5 DOSEAMENTO E CURVA DE CALIBRAÇÃO

O ensaio de doseamento é uma etapa essencial no controle de qualidade, pois permite verificar se o medicamento contém a quantidade correta de fármaco declarada em sua formulação. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (7^a ed.), os comprimidos de clortalidona devem apresentar teor entre 92,0% e 108,0% da substância ativa declarada, correspondente à $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ (clortalidona).

No presente estudo, o ensaio foi conduzido segundo o método descrito na Farmacopeia Brasileira, com adaptações propostas em aula prática sob orientação do Prof. Geovane Zanin. O doseamento foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV), no comprimento de onda de 275 nm, utilizando álcool metílico como solvente e branco.

Para a construção da curva de calibração, foram preparadas soluções padrão em diferentes concentrações, obtidas a partir da solução estoque de clortalidona. As leituras de absorbância foram realizadas no espectrofotômetro UV-Vis, e os valores obtidos foram plotados em gráfico de absorbância versus concentração. A regressão

linear resultante apresentou boa correlação (R^2 próximo de 1), confirmando a adequação do método para a quantificação da substância.

7.5.1 Preparo da Amostra

1. Foram pesados 20 comprimidos, obtendo massa total de 3,992 g.
2. Os comprimidos foram pulverizados até obtenção de pó homogêneo.
3. Pesou-se uma quantidade equivalente a 100 mg (0,1 g) de Clortalidona.
4. Essa amostra foi transferida para balão volumétrico e adicionados 30 mL de álcool metílico, com agitação em vórtex com barras magnéticas por 30 minutos.
5. Após o conteúdo foi filtrado em papel-filtro; o resíduo lavado com álcool metílico, juntando as lavagens ao filtrado.
6. O volume final foi completado para 100 mL com álcool metílico (FARMACÓPEIA, 2024).

7.5.2 Preparo da Solução Mãe (0,1%)

1. Foram transferidos 5 mL da solução filtrada para um balão de 50 mL.
2. Adicionou-se 2 mL de ácido clorídrico 1 M (preparado por diluição de 23,32 mL de HCl concentrado para 100 mL).
3. O volume foi completado com álcool metílico até 50 mL (FARMACÓPEIA, 2024).

7.5.3 Construção da Curva de Calibração

Para a construção da curva de calibração utilizamos a solução-mãe a 0,1% e a partir dela, foram realizadas as diluições demonstradas na tabela 5 abaixo, e medido a absorbância da solução resultando em 275nm, utilizando álcool metílico para o ajuste do zero (FARMACÓPEIA, 2024).

TABELA 10 – Diluições e concentrações obtidas na Curva de Calibração

Concentração	Volume retirado (sol. mãe)	Diluição final (50 mL)	Absorbância
0,05%	25 mL	q.s.p. 50 mL	0,274
0,025%	12,5 mL	q.s.p. 50 mL	0,138
0,01%	5,0 mL	q.s.p. 50 mL	0,070
0,005%	2,5 mL	q.s.p. 50 mL	0,032
0,0025%	1,25 mL	q.s.p. 50 mL	0,007

Tabela 10: A tabela acima apresenta as etapas da produção e da verificação feitas pelos alunos para a formulação do comprimido de clortalidona pelo método de granulação úmida.

A leitura espectrofotométrica das soluções foi realizada em 275 nm, utilizando álcool metílico como branco para o ajuste do zero do equipamento. A partir dos valores obtidos para as diluições sucessivas da solução-mãe, construiu-se a curva de calibração, cuja equação da reta foi determinada como $y = 5,4298x + 0,0037$, apresentando coeficiente de determinação $R^2 = 0,9944$.

GRÁFICO 1 - Curva de Calibração

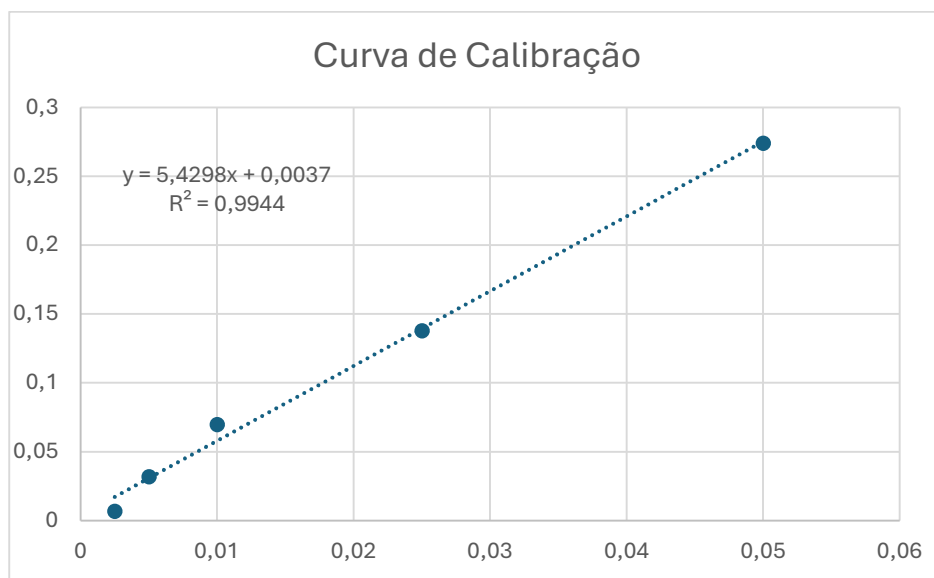


GRÁFICO 1: Curva de calibração da Clortalidona Curva construída a partir das soluções-padrão em diferentes concentrações, com leituras de absorbância realizadas a 275 nm, utilizando álcool metílico como branco. A equação da reta obtida foi $y = 5,4298x + 0,0037$, com coeficiente de determinação $R^2 = 0,9944$.

7.5.4 Teor

A absorbância média obtida para a amostra foi de 2,550, valor acima da faixa de linearidade da curva de calibração. Para adequação, foi realizada uma diluição de 1:10, resultando em absorbância de 0,490.

Para o cálculo da concentração correspondente, utilizou-se a relação de proporcionalidade entre concentração e absorbância definida pela curva de calibração ($y = 5,4298x + 0,0037$; $R^2 = 0,9944$). Considerou-se como referência a solução-padrão de concentração 0,010%, cuja absorbância foi de 0,070. Assim, estabeleceu-se a relação:

$$\begin{array}{l} \text{(Concentração padrão) } 0,01 \text{ ----- } 0,070 \text{ (Abs padrão)} \\ \text{X -----} 0,490 \text{ (Abs amostra)} \end{array}$$

onde x corresponde à concentração da amostra diluída.

Após a determinação de x, utilizou-se o valor da massa efetivamente pesada (0,7961 g) e procedeu-se à correção pela diluição aplicada (1:10), obtendo-se a concentração final da amostra em %.

TABELA 11– Determinação do teor dos comprimidos de clortalidona

Parâmetro	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teor Médio
Teor (%)	87,92%	91,87%	90,79%	90,19%

TABELA 11: A tabela apresenta os valores obtidos para o teor em três

O valor médio encontrado foi de 90,19%, situando-se abaixo do limite mínimo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (92,0% a 108,0% da quantidade declarada de clortalidona). Dessa forma, os comprimidos analisados foram considerados reprovados, uma vez que não atenderam às especificações oficiais de qualidade.

7.6 Perfil de Dissolução

O teste de dissolução avalia a quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução quando os comprimidos são submetidos às condições especificadas pela Farmacopeia Brasileira. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade

declarada no rótulo. Para a clortalidona, a monografia estabelece que Q = 70% em 60 minutos.

Condições de Ensaio

- Meio de dissolução: Água purificada, 900 mL
- Aparelhagem: Dissolutor com pás (método 2), 75 rpm
- Temperatura: 37 ± 0,5 °C
- Tempos de coleta (perfil): 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos
- Unidades ensaiadas: 6 comprimidos
- Solução estoque (SQR): Clortalidona a 0,5% (p/v) em álcool metílico.
- Leitura Espectrofotômetro: 275 nm.

TABELA 12- Valores de Q obtidos no ensaio de dissolução dos comprimidos de clortalidona

Cuba	Valor de Q (%)
1	91,47%
2	80,24%
3	83,38%
4	125,67%
5	123,12%
6	122,32%
Média	104,36%

TABELA 12 – A tabela apresenta os valores individuais de dissolução (Q) para cada cuba, bem como a média calculada.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024), o ensaio de dissolução deve atender ao critério estabelecido pelo valor de Q, definido como o limite mínimo de 70% (± 5%) da quantidade declarada do fármaco dissolvida no tempo especificado na monografia oficial. Esse parâmetro assegura que, no mínimo, 70% do princípio ativo seja liberado, admitindo-se uma variação de até 5% entre as unidades individuais avaliadas.

Nos resultados obtidos, foram verificadas as seguintes porcentagens de dissolução para as unidades testadas: 91,49%; 95,49%; 80,20%; 83,38%; 125,69%; 94,42%; 132,32%. Observa-se que nenhuma unidade apresentou resultado inferior a 70%, portanto, todas atenderam ao requisito mínimo estabelecido pelo valor de Q.

Dessa forma, a amostra pode ser considerada aprovada no ensaio de dissolução, uma vez que cumpriu o critério mínimo exigido pela Farmacopeia.

GRÁFICO 2 – Perfil de dissolução dos comprimidos de clortalidona em função do tempo. O eixo X representa o tempo em minutos e o eixo Y indica o valor de Q (%).

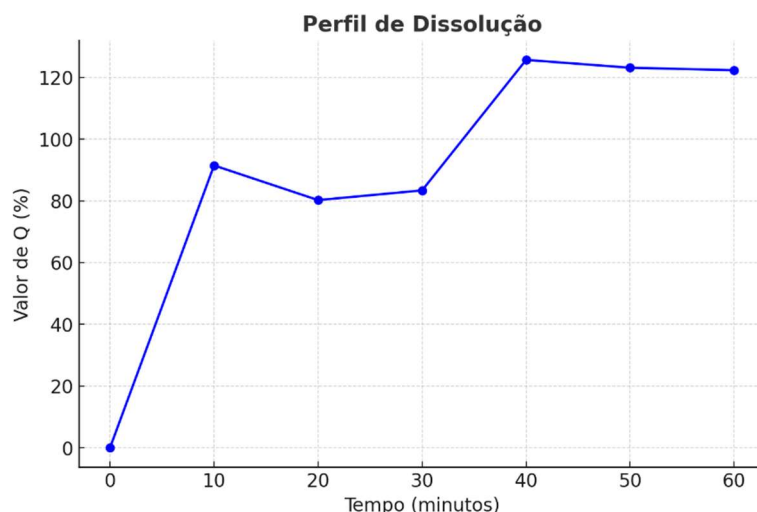


GRÁFICO 2: O gráfico apresenta o perfil de dissolução dos comprimidos de clortalidona ao longo de 60 minutos.

Observa-se que a liberação do fármaco foi rápida nos primeiros 10 minutos, atingindo mais de 90% dissolvido. Entre 20 e 30 minutos houve uma leve queda de valores (80,20% – 83,38%), seguida de um aumento acentuado aos 40 minutos, alcançando o pico de aproximadamente 125%.

Após esse ponto, os valores mantiveram-se estáveis até 60 minutos, indicando que a dissolução máxima foi atingida e o sistema permaneceu em equilíbrio.

7.7 Uniformidade de Conteúdo

Conforme a Farmacopeia, para formas sólidas que contenham ≥ 25 mg do fármaco e $\geq 25\%$ da massa da unidade, a uniformidade de conteúdo pode ser avaliada pelo ensaio de variação de peso. Para comprimidos com massa média entre 80 e 250 mg, cada unidade deve apresentar desvio individual $\leq \pm 7,5\%$ em relação à massa média.

Neste lote, analisaram-se 10 unidades. A massa média foi 198,2 mg. Todos os comprimidos apresentaram desvios individuais entre $-0,61\%$ e $+0,91\%$, portanto dentro do limite de $\pm 7,5\%$, atendendo ao critério.

Assim, o lote é aprovado no ensaio de uniformidade de conteúdo por variação de peso.

TABELA 13– Resultados do ensaio de uniformidade de conteúdo dos comprimidos de clortalidona

Xn	Peso mg	Teor (%)	(xn-x̄)²
1	198	87,83	0,0036
2	199	87,55	0,0484
3	198	87,83	0,0036
4	200	88,71	0,8836
5	198	87,83	0,0036
6	198	87,83	0,0036
7	199	87,55	0,0484
8	197	87,38	0,1521
9	197	87,38	0,1521
10	198	87,83	0,0036

M:
198,2 M: 87,77% Σ = 0,13026

$$VA = |M - \bar{x}| + k \cdot s$$

$$VA = |98,5 - 87,77| + 2,4 \times 0,1202$$

$$VA = |10,73| + 0,2884$$

VA calculado: 11,01% → Resultado: Aprovado.

8 ACABAMENTO DO PRODUTO

8.1 Embalagem





8.2 Rotulagem

A Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022, estabelece diretrizes sobre a embalagem e a rotulagem de produtos para saúde no Brasil, assegurando que esses elementos garantam a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A norma enfatiza a necessidade de que as embalagens sejam projetadas de modo a proteger os produtos contra contaminações, danos físicos e adulterações, além de determinar que os materiais empregados em sua fabricação sejam compatíveis e não interfiram negativamente na integridade do conteúdo (BRASIL, 2022).

Além da proteção, a embalagem deve possibilitar a identificação clara do medicamento, incluindo informações obrigatórias como número de lote, data de validade e, em alguns casos, instruções de abertura e utilização. A resistência e a integridade da embalagem são aspectos cruciais, uma vez que sua função é também assegurar a estabilidade e a proteção adicional do produto, podendo incluir mecanismos de vedação que indicam se houve violação do conteúdo (BRASIL, 2022).

No que diz respeito à rotulagem, esta representa um instrumento essencial de comunicação entre o fabricante e o usuário. Os rótulos devem conter informações precisas e detalhadas sobre o produto, tais como nome, finalidade de uso, modo de administração, contraindicações, advertências, precauções e instruções de armazenamento. Essas informações devem ser apresentadas de maneira clara,

acessível e sem ambiguidades, prevenindo interpretações equivocadas e assegurando o uso correto e seguro do medicamento (BRASIL, 2022).

A legislação também determina que os rótulos estejam em conformidade com as regulamentações sanitárias vigentes, refletindo dados atualizados e livres de informações enganosas ou omissões. Além disso, cabe ao fabricante a responsabilidade de garantir que os rótulos acompanhem as mudanças regulatórias e científicas, promovendo transparência e fortalecendo a confiança dos consumidores nos produtos disponibilizados (BRASIL, 2022).

Em síntese, a RDC nº 658/2022 reforça que a embalagem e a rotulagem não são apenas requisitos regulatórios, mas componentes fundamentais para assegurar a qualidade, a rastreabilidade e a segurança dos medicamentos, contribuindo diretamente para a proteção da saúde pública (BRASIL, 2022).

8.3 Bula do Medicamento

A bula é um documento legal e sanitário de caráter obrigatório, que deve acompanhar todos os medicamentos registrados no Brasil. Sua função é disponibilizar informações claras, seguras e atualizadas tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde, assegurando o uso racional e adequado do medicamento, além de servir como ferramenta de orientação para minimizar riscos e promover a eficácia terapêutica (ANVISA, 2009).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 47/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a bula deve existir em duas versões distintas. A bula destinada ao paciente deve ser escrita em linguagem acessível, organizada no formato de perguntas e respostas, contendo orientações sobre indicações, modo de uso, contraindicações, precauções, possíveis reações adversas e recomendações de armazenamento. Já a bula para o profissional de saúde é mais técnica e detalhada, reunindo informações sobre farmacodinâmica, farmacocinética, resultados de eficácia clínica, interações medicamentosas, posologia, advertências e dizeres legais, de forma a subsidiar a prática clínica com base científica (ANVISA, 2009).

Além de estar presente fisicamente junto à embalagem, a bula deve ser registrada e disponibilizada no Bulário Eletrônico da ANVISA, plataforma oficial que reúne as versões mais recentes aprovadas para consulta pública. Essa exigência garante maior transparência e facilita o acesso da população e dos profissionais de

saúde às informações oficiais, reforçando o caráter legal e regulatório do documento (ANVISA, 2009).

No caso do medicamento GioPress 25 (Clortalidona 25 mg, comprimidos revestidos), a bula exerce a função de orientar tanto o paciente quanto o prescritor sobre seu uso seguro e eficaz. Dessa forma, ela se torna um elemento essencial no processo de farmacovigilância, atendendo aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia previstos pela legislação sanitária brasileira, em conformidade com as determinações da ANVISA (2009).

8.4 Bula do Medicamento Clortalidona 25 mg

Bula de Medicamento: GIOPRESS 25mg
(Comprimido)

Nome do Medicamento:
GIOPRESS
Nome do Princípio Ativo:
Clortalidona
Empresa Farmacêutica:
Farmagil
Número de Registro do Medicamento:
(Número fictício: Exemplo 00000111111)
Forma Farmacêutica e Apresentação:
Comprimidos revestidos de 25 mg
Cartucho contendo 30 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 40 KG
- USO ORAL

Composição:
Cada comprimido de 200 mg contém:
Clortalidona 25 mg
*excipientes q.s.p 1 comprimido

*(Celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, amido, croscarmellose sódica, povidona (solução 6%))

INDICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GIOPRESS é indicado para o tratamento de:
Hipertensão arterial (pressão alta): Reduz a pressão arterial e previne complicações associadas, como derrame e infarto.
Insuficiência cardíaca congestiva: Alivia a retenção de líquidos e edema.
Edema: Tratamento do inchaço relacionado a doenças cardíacas, hepáticas ou renais.
Prevenção de cálculos renais: Previne a formação recorrente de cálculos renais de oxalato de cálcio em pacientes predispostos.

MECANISMO DE AÇÃO

A clortalidona é um diurético tiazídico que atua inibindo a reabsorção de sódio e cloro nos túbulos contorcidos distais dos rins. Esse processo aumenta a eliminação de água e sais minerais, como o sódio, levando à redução do volume sanguíneo. Como consequência, ocorre diminuição da pressão arterial e melhora dos quadros de edema. Além

disso, a clortalidona pode contribuir para a prevenção da formação de cálculos renais.

POSOLOGIA, MODO DE USO:

A dose recomendada deve ser individualizada conforme a condição do paciente. A dose inicial usual é de 12,5 a 25 mg, administrada uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã e acompanhada de alimentos. Ajustes de dosagem podem ser feitos conforme necessário, baseando-se na resposta clínica do paciente e nos resultados laboratoriais, não ultrapassando 50 mg/dia.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. Como este medicamento funciona?
GIOPRESS contém clortalidona, que é um diurético utilizado para ajudar o organismo a eliminar o excesso de líquidos, diminuindo a pressão arterial e aliviando o edema.

2. Para que este medicamento é indicado?
GIOPRESS é utilizado no tratamento de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e edema associado a doenças cardíacas, hepáticas ou renais.

3. Quando não devo usar este medicamento?
Não use GIOPRESS se você for alérgico a qualquer componente da fórmula ou se tiver insuficiência renal ou hepática graves.

4. Como devo usar este medicamento?
Tome os comprimidos conforme orientação médica, geralmente uma vez ao dia pela manhã, acompanhados de alimentos.

5. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada?
Procure imediatamente um serviço de saúde, levando a embalagem do medicamento.

6. Quais os males que este medicamento pode causar?
GIOPRESS pode causar tontura, náusea, coceira e desequilíbrios nos níveis de potássio.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?
Armazenar em temperatura ambiente, ao abrigo da luz

e da unidade. Manter fora do alcance de crianças.

CONTRAINDICAÇÕES

Você não deve usar GIOPRESS se:

FOR ALÉRGICO À CLORTALIDONA OU A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA. ESTIVER COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA OU RENAL GRAVE, OU INCAPAZ DE ELIMINAR URINA, GOTA OU Desequilíbrio eletrolíticos, como baixos níveis de POTÁSSIO OU SÓDIO, OU ALTOS NÍVEIS DE CÁLCIO NO SANGUE.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Monitoramento de eletrólitos: Deve-se monitorar regularmente os níveis de potássio, sódio, cálcio, bem como a função renal, durante o tratamento.

Pacientes com diabetes: alteração nos níveis de glicose no sangue; ajustes na terapia hipoglicemiante podem ser necessários.

Pacientes idosos: São mais suscetíveis a desequilíbrios eletrolíticos e desidratação, podendo necessitar de doses reduzidas e acompanhamento mais rigoroso.

Insuficiência hepática e renal: deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento hepático ou renal, devido ao risco aumentado de acúmulo do fármaco e complicações metabólicas.

Interações Medicamentosas: Clortalidona pode interagir com outros medicamentos, como anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e medicamentos para controle de diabetes. Informe ao seu médico todos os medicamentos que está utilizando.

Interações Medicamentosas: GIOPRESS pode interagir com diversos medicamentos, como:

Anti-hipertensivos: Pode potencializar o efeito de medicamentos como inibidores da ECA, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

Diuréticos de alça: A associação pode aumentar o risco de desequilíbrio eletrolítico.

AINEs: Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo da clortalidona.

Lítio: Pode aumentar os níveis séricos de lítio, levando à toxicidade.

REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas mais comuns incluem: Tontura e sensação de cabeça leve ao se levantar (hipotensão postural)

Coceira e erupções cutâneas

Náusea, vômito, constipação ou perda de apetite

Cãibras musculares, fraqueza

Baixa de potássio no sangue (hipocalcemia)

Distúrbios gastrointestinais

Reações mais raras incluem:

Alterações nos exames de sangue (como aumento dos níveis de açúcar ou ácido úrico)

Reações alérgicas graves

Problemas de visão relacionados à pressão alta no olho (glaucoma).

SUPERDOSAGEM

Em caso de ingestão acidental de doses excessivas, o paciente pode apresentar sinais de desidratação, hipotensão grave e desequilíbrio eletrolítico. O tratamento da superdosagem deve ser de suporte, incluindo a reposição de líquidos e eletrólitos e o monitoramento contínuo das funções vitais.

Em caso de superdosagem, procure imediatamente um serviço de saúde ou o centro de intoxicações mais próximo.

FARMACODINÂMICA

Classe: Diurético tiazídico de ação prolongada.

Mecanismo: Inibe o co-transporte Na^+/Cl^- no túbulo distal, aumentando excreção de sódio, cloro e água; excreção de K^+ e Mg^{2+} é menor.

Efeito anti-hipertensivo: Inicialmente reduz volume extracelular e débito cardíaco; com uso contínuo, mantém redução da pressão arterial por adaptação vascular (menor resistência periférica, melhor complacência arterial).

FARMACOCINÉTICA

Absorção: Oral, lenta; biodisponibilidade 64–75%; C_{max} em 2–6 h.

Excreção: ~50% inalterada pela urina; eliminação bifásica (rápida e lenta).

Meia-vida: 40–60 h (efeito pode durar até 72 h) → dose única diária.

ARMAZENAMENTO:

GIOPRESS deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. Mantenha fora do alcance de crianças.

PRAZO DE VALIDADE:

5 anos (Lote: 70859625896 - Validade até 08/2029)

PRECAUÇÕES AO DESCARTAR O MEDICAMENTO:

Descarte corretamente, conforme as regulamentações locais, para evitar danos ambientais.

RESPONSÁVEL TÉCNICO:

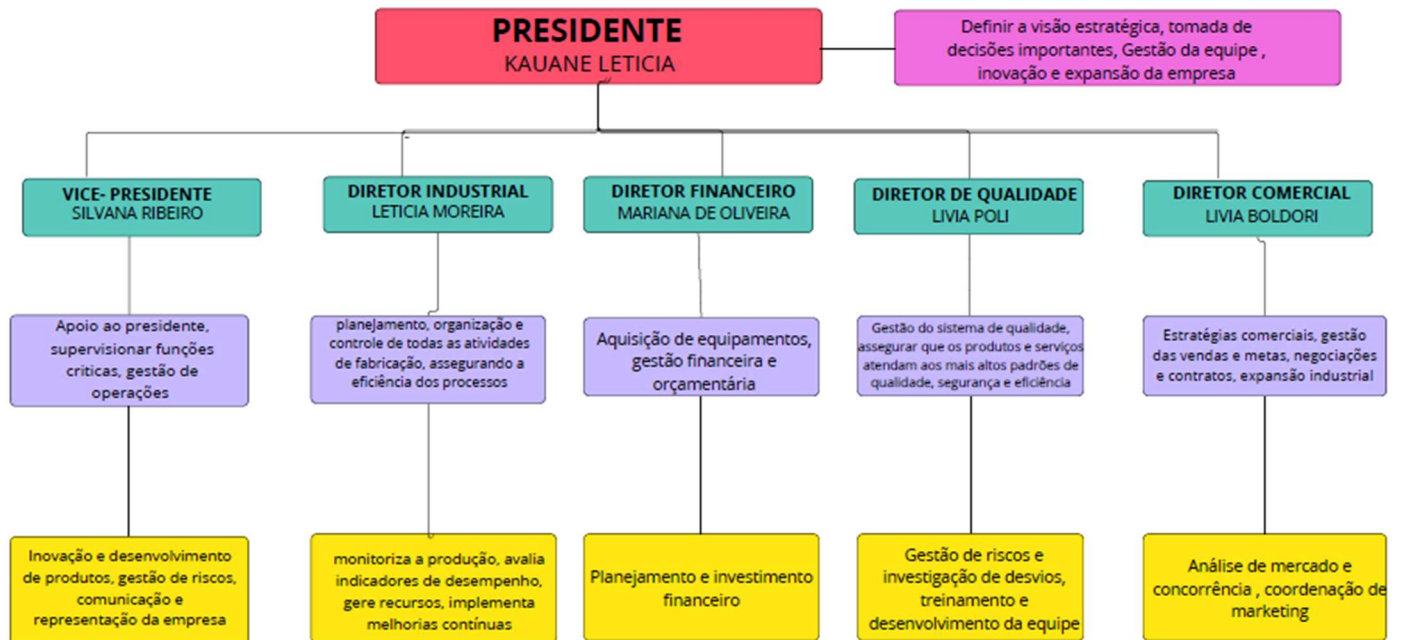
Diretoria Técnica - Giopress Indústria Farmacêutica

Número da Ordem de Produção:

OP000001

Lote: 70859625896

8.5 Organograma



8.6 Fluxograma

FLUXOGRAMA FARMAGIL



9 LEGISLAÇÃO VIGENTE

Para a elaboração do relatório, foram utilizadas as legislações mencionadas a seguir, que estão vinculadas às atividades da indústria farmacêutica.

1. Manual de Boas Práticas Farmacêutica;
2. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume II;
3. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição de 2012;
4. Manual de Embalagens de Medicamentos – atualizado pela RDC Nº 57, de 9 de outubro de 2014;
5. RDC Nº 301/2019: Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

9.1 Boas Práticas de Fabricação e Regulamentação Farmacêutica

- i. Portaria n.º 231 (27 de dezembro de 1996). Estabelece o cadastramento de empresas farmoquímicas.
- ii. Resolução RDC n.º 34 (07 de agosto de 2015). Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.
- iii. Resolução RDC n.º 186 (27 de julho de 2004). Define a notificação obrigatória de desvios de qualidade em drogas e insumos farmacêuticos por empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras e farmácias.
- iv. Resolução RDC n.º 250 (13 de setembro de 2005). Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- v. Resolução RDC n.º 69 (08 de dezembro de 2014). Trata das Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- vi. Instrução Normativa n.º 14 (09 de dezembro de 2016). Regulamenta o uso dos insumos farmacêuticos ativos descritos na Instrução Normativa n.º 3 de 28/06/2013.
- vii. Resolução RDC n. 318 - de 6 de novembro de 2019 - Estabelece os critérios
- viii. para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos.

ix. Resolução RDC n.º 359 - de 27 de março de 2020 - Institui o Dossie de Insumo Farmaceutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequacao de Dossie de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

9.2 Bulas de Medicamentos

i. Guia de Redação de Bula (setembro de 2009)

ii. Resolução RDC n.º 47 (08 de setembro de 2009). Estabelece as regras para a elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas.

iii. Lei Estadual n.º 17.051 (23 de janeiro de 2012). Torna obrigatória a inclusão de bula magistral em medicamentos manipulados.

iv. Instrução Normativa n.º 9 (01 de agosto de 2016). Dispõe sobre bulas padronizadas de medicamentos específicos.

v. Resolução SESA n.º 62 (08 de janeiro de 2013). Aprova a norma técnica sobre o formato e conteúdo das bulas magistrais, além de modelos e orientações sobre suas formatações.

9.3 Medicamentos Genéricos

i. Lei n.º 9.787 (10 de fevereiro de 1999). Altera a Lei n.º 6.360 para incluir a regulamentação dos medicamentos genéricos sob vigilância sanitária e a utilização de seus nomes genéricos.

ii. Decreto n.º 3.181 (23 de setembro de 1999). Regulamenta a Lei n.º 9.787, detalhando a regulamentação dos medicamentos genéricos e a utilização de seus nomes.

10 LAUDO DE ANÁLISE



Registrado e produzido por Giopress.
Indústria Brasileira
CNPJ: 12.345.678/0001 - 95
Farm. Responsável: Livia Boldori
CRF: 37.123

Certificamos que as amostras foram analisadas em nosso Laboratório de Controle de Qualidade mediante metodologia indicada para este produto.

Número do certificado: 162670-0

Data de emissão: 26/08/2025

Dados do Medicamento

- Medicamento: Clortalidona.
- Dose: 25mg
- Apresentação: Comprimido
- Número de registro: 00000111111

Lote: 70859625896
Fabricante: Giopress
Fabricação: 08/2025
Validade: 08/ 2029

Testes/ Realizados	Especificação/ Método	Resultado
Aparência	pó cristalino branco a quase branco, pouco solúvel em água	Conforme
Peso Médio	+ ou - 5%	Conforme
DPR	Até 4%	Conforme
Dureza	≥ 4 Kgf	Conforme
Friabilidade	Até 1,5%	Conforme
Desintegração	Máx 30 min	Conforme
Uniformidade de conteúdo	< 15,0%	Conforme
Dissolução	Min 70% (Q)	Conforme
Doseamento / Teor	Min 92,0% Máx 98,0 %	Não Conforme

Com base nos ensaios realizados segundo a Farmacopeia Brasileira (6ª/7ª ed.) e a RDC nº 166/2017 da ANVISA, o lote 70859625896 de Clortalidona 25 mg comprimidos encontra-se REPROVADO, uma vez que não atendeu ao requisito de teor/doseamento, estando fora da faixa de aceitação estabelecida para medicamentos sólidos orais.

Farm. Responsável: Livia Boldori
CRF: 37.123

11 CONCLUSÃO

A análise realizada permitiu verificar que os comprimidos avaliados apresentaram, de modo geral, um desempenho satisfatório nos ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade. Os parâmetros de aparência peso médio, desvio padrão relativo, friabilidade, dissolução, desintegração e uniformidade de conteúdo atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira, garantindo confiabilidade quanto à consistência do lote produzido.

Em contrapartida, observou-se que a dureza apresentou valores apenas moderados, o que, embora suficiente para manter a integridade da forma farmacêutica, sugere a necessidade de ajustes no processo de compressão para assegurar maior robustez mecânica. O resultado mais relevante foi encontrado no doseamento do fármaco, cujo teor apresentou-se cerca de 2% abaixo do valor especificado (92-108%), evidenciando possível falha nas etapas de homogeneização ou compressão da mistura. Esse desvio, apesar de pequeno, reforça a importância de controles mais rigorosos durante a produção, uma vez que variações no teor podem comprometer a padronização da dose administrada.

Dessa forma, recomenda-se maior atenção às etapas de pesagem e mistura, a fim de reduzir oscilações e garantir que o produto esteja totalmente em conformidade com as normas de qualidade.

A experiência obtida com este trabalho contribuiu não apenas para o entendimento prático das técnicas de controle de qualidade em sólidos orais, mas também para o desenvolvimento de habilidades de análise crítica, fundamentais à atuação profissional do farmacêutico.

REFERENCIAS

AKKARI, A. C. S. et al. *O farmacêutico na indústria farmacêutica*. São Paulo: CFF, 2016.

ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*, 2002.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário Eletrônico: Clortalidona* (2022 e 2023). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Relatórios de Registro de Medicamentos Genéricos*. Brasília: ANVISA, 2023.

BERRY, D. The tablet machine: a historical perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1975.

BRASIL. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.

BRASIL. *Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976*. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1976.

BRASIL. *Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999*. Cria a ANVISA. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1999.

BRASIL. *Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999*. Dispõe sobre medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1999.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA, J. E. História da farmacologia no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 4, p. 601–612, 2008.

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. *Resolução nº 2, de 5 de março de 2004*. Brasília, 2004.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). *Resolução nº 308, de 1997 e demais orientações.* Disponível em: <https://www.cff.org.br>.

CYTRYNOWICZ, R. *Origens e trajetórias da indústria farmacêutica no Brasil.* São Paulo: Febráfarma, 2007.

FIERCE PHARMA. *Top 15 Pharmaceutical Companies by Revenue 2022.* Disponível em: <https://www.fiercepharma.com>.

FINKEL, R. et al. *Farmacologia.* 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

GRAND VIEW RESEARCH; OAKWOOD LABS. *Pharmaceuticals Market Report,* 2024.

GUIA DA FARMÁCIA. *Evolução da indústria farmacêutica no Brasil.* São Paulo, 2023.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, v. 47, n. 3, p. 533–543, 1990.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *Clortalidona – Ficha Técnica Terapêutica.* São Paulo, 2025.

INTERFARMA. *Relatório de Mercado Farmacêutico 2023–2024.* São Paulo: INTERFARMA, 2024.

IQVIA. *Panorama Farmacêutico no Brasil.* Relatórios de 2022 e 2024.

M2 FARMA. *Tendências para o setor farmacêutico em 2030.* São Paulo, 2023.

NARRO, R. *Panorama Econômico da Indústria Farmacêutica Nacional.* 2023.

PANORAMA FARMACÊUTICO. *Ranking e movimentações do mercado nacional.* São Paulo, 2023.

PATIL, A. S.; BHOLE, R. P. History and development of tablets. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2021.

PISANO, G. P. *The governance of innovation: pharmaceutical R&D*. Harvard Business School, 1991.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. A indústria farmacêutica no Brasil: passado e presente. *Revista Química Nova*, v. 26, p. 787–792, 2003.

RADAELLI, V. A indústria farmacêutica e suas transformações. In: *Anais do Congresso Internacional da Indústria Farmacêutica*, 2007.

SANTOS, C. E.; PINHO, M. A. Análise do mercado farmacêutico brasileiro pós-regulamentações. *Revista Saúde Pública*, 2012.

SATURNINO, A. P. et al. *História da farmácia: das boticas aos laboratórios*. São Paulo: Pharmabooks, 2012.

SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA*, 1991.

SILVA, L. L.; CALIARI, T. S. Desafios da indústria farmacêutica no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2016.

URIAS, M. L. História da indústria de medicamentos no Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, p. 1575–1583, 2009.

VALDUGA, A. T. *História da tecnologia farmacêutica*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2009.

VEJA. Setor farmacêutico cresce acima da média em 2023. *Revista Veja*, 2023.

WHALEN, K. et al. *Pharmacology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2019.