



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIENCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA

ALEXANDRE KLAUBBER MARQUES DE BARROS FILHO

**AVALIAÇÃO DO *HOLDING TIME* NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE
MEDICAMENTOS SÓLIDOS**

Recife

2025

ALEXANDRE KLAUBBER MARQUES DE BARROS FILHO

**AVALIAÇÃO DO *HOLDING TIME* NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE
MEDICAMENTOS SÓLIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Engenharia Química da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito para a obtenção do título
de bacharel em Engenharia Química

Orientador: Prof. Dra. Mayara Ferreira Barbosa

Recife

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros Filho, Alexandre Klaubber Marques de .
Avaliação do HOLDING TIME nas etapas de fabricação de medicamentos
sólidos / Alexandre Klaubber Marques de Barros Filho. - Recife, 2025.
42 : il., tab.

Orientador(a): Mayara Ferreira Barbosa
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, Engenharia Química -
Bacharelado, 2025.
Inclui referências.

1. Holding Time. 2. Estabilidade. 3. Medicamentos Sólidos. 4. Avaliação. 5.
Indústria Farmacêutica. I. Barbosa, Mayara Ferreira. (Orientação). II. Título.

680 CDD (22.ed.)

ALEXANDRE KLAUBBER MARQUES DE BARROS FILHO

**AVALIAÇÃO DO *HOLDING TIME* NAS ETAPAS DE FABRICAÇÃO DE
MEDICAMENTOS SÓLIDOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Engenharia Química da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial à obtenção do
título de Engenheiro Químico.

Aprovado em: 20 / 03 / 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **MAYARA FERREIRA BARBOSA**
Data: 25/03/2025 20:32:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Mayara Ferreira Barbosa (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **FERNANDA ARAUJO HONORATO**
Data: 02/04/2025 08:37:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Fernanda Araújo Honorato (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **ROSANA CASOTI**
Data: 04/04/2025 14:08:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Rosana Casoti (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Gostaria de registrar minha mais sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização desta etapa tão importante da minha jornada profissional e pessoal. Este é um marco transformador, e muitas pessoas foram fundamentais nesse percurso.

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Alexandre e Dijanete, por toda a base de amor, incentivo e confiança que sempre me deram. Vocês são meu maior exemplo de determinação e caráter, e cada passo que dou é sustentado pelo apoio e ensinamentos que recebi ao longo da vida. Sem vocês, esta conquista não seria possível, e a minha admiração por vocês só cresce a cada dia.

À minha esposa, Sammy, que esteve ao meu lado em cada momento desta trajetória, sou profundamente grato pela paciência e compreensão, por cada palavra de apoio e pelo encorajamento constante. Sammy, você é a minha fonte de equilíbrio e motivação, e sua presença me trouxe serenidade e força para enfrentar os desafios. Obrigado por acreditar em mim e por ser meu porto seguro.

Por fim, deixo aqui meu reconhecimento aos amigos que estiveram ao meu lado durante esta jornada universitária, e que foram meu apoio e companheirismo constantes. Agradeço a Alexandre B., Thiago A., Thiago F., Gabriel P., Gabriel S., Grazi L., Aline L. e Krissia M., com quem compartilhei momentos inesquecíveis de superação e alegria. Vocês foram fundamentais, tornando a caminhada mais leve, inspiradora e repleta de boas lembranças.

RESUMO

A produção de medicamentos requer um rigoroso controle de qualidade para garantir a segurança, eficácia e estabilidade dos produtos ao longo de sua fabricação. Um dos fatores críticos nesse processo é o *holding time*, que representa o tempo de espera entre as etapas produtivas e pode impactar diretamente as características físico-químicas e microbiológicas do medicamento. Este estudo tem como objetivo avaliar a influência do tempo de espera sobre a estabilidade do comprimido revestido DCB (denominação comum brasileira), analisando sua viabilidade dentro dos parâmetros estabelecidos pela RDC 658/2022 da ANVISA. A metodologia aplicada envolveu a coleta de amostras em diferentes fases do processo de fabricação, incluindo pesagem, manipulação, compressão, revestimento e embalagem primária. Foram realizados testes de teor dos insumos farmacêuticos, dissolução, desintegração, análise microbiológica e determinação de produtos de degradação, a fim de verificar se os tempos de armazenamento poderiam comprometer a qualidade do produto final. Os resultados demonstraram que os períodos de armazenamento adotados não afetaram negativamente as propriedades físico-químicas e microbiológicas do medicamento, assegurando sua conformidade com os padrões regulatórios. Diante do exposto, a avaliação adequada do *holding time* possibilitou maior flexibilidade na produção, reduzindo desperdícios e otimizando a logística industrial sem comprometer a qualidade do medicamento.

Palavras-chave: *Holding Time*; Estabilidade; Medicamentos Sólidos; Avaliação; Indústria Farmacêutica.

ABSTRACT

The production of pharmaceuticals requires strict quality control to ensure the safety, efficacy and stability of products throughout their manufacture. One of the critical factors in this process is the holding time, which represents the waiting time between production steps and can directly impact the physicochemical and microbiological characteristics of the drug. This study aims to evaluate the influence of the holding time on the stability of the DCB coated tablet (Brazilian common name), analyzing its viability within the parameters established by ANVISA's RDC 658/2022. The methodology applied involved the collection of samples at different stages of the manufacturing process, including weighing, handling, compression, coating and primary packaging. Tests were performed on the content of pharmaceutical ingredients, dissolution, disintegration, microbiological analysis and determination of degradation products in order to verify whether storage times could compromise the quality of the final product. The results demonstrated that the adopted storage periods did not negatively affect the physicochemical and microbiological properties of the drug, ensuring its compliance with regulatory standards. In view of the above, the appropriate assessment of the holding time allowed for greater flexibility in production, reducing waste and optimizing industrial logistics without compromising the quality of the medicine.

Keywords: Holding Time; Stability; Solid Drugs; Evaluation; Pharmaceutical Industry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Esquema do processo produtivo para obtenção do comprimido revestido..	15
Figura 02 - Bin (armazenamento do pó após a mistura final)	16
Figura 03 - Estrutura da Diosmina	17
Figura 04 - Estrutura da Hesperidina.....	18
Figura 05 – Friabilômetro.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de espera entre as etapas.	21
Tabela 2 - Plano de amostragem planejado para o estudo e os respectivos testes	22
Tabela 3 - Critérios para Avaliação da Determinação do Peso em Formas Farmacêuticas Sólidas de Dose Unitária	24
Tabela 4 - Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.....	27
Tabela 5 - Tempos de espera praticados.....	31
Tabela 6 - Resultados do Teste de Descrição	32
Tabela 7 - Resultados do teste de teor para Diosmina.....	322
Tabela 8 - Resultados do teste de teor para Hesperidina.	32
Tabela 9 - Resultados do teste de produtos de degradação/substâncias relacionadas. .	333
Tabela 10 - Resultado do teste de dissolução para hesperidina.....	34
Tabela 11 - Resultado do teste de dissolução para diosmina.	344
Tabela 12 - Resultado do teste de desintegração.	34
Tabela 13 - Resultado do teste de peso médio.....	355
Tabela 14 - Resultado dos testes de dureza, friabilidade e uniformidade.	355
Tabela 15 - Resultado do teste da análise microbiológica.....	366

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 Indústria Farmacêutica.....	13
2.2 Processo Produtivo de Medicamentos Sólidos.....	14
2.2.1 Diosmina e Hesperidina.....	17
2.3. <i>Holding time</i>	18
2.4 Órgãos regulamentadores e suas legislações	19
3. METODOLOGIA	21
3.1 Métodos para realização das análises.....	23
3.1.1. Descrição	23
3.1.2. Determinação de Peso	23
3.1.3. Teste de Dureza.....	24
3.1.4. Teste de Friabilidade.....	24
3.1.5. Teste de Desintegração	25
3.1.6. Teste de Dissolução	26
3.1.7. Teste de Teor dos Insumos Farmacêuticos	28
3.1.8. Análises microbiológicas	28
3.1.9. Uniformidade de doses unitárias.....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1. Descrição.....	31
4.2. Teor dos insumos farmacêuticos ativos.....	32
4.3. Compostos Relacionados ou Produtos de Degradação	33
4.4 Dissolução	33
4.5 Desintegração	34
4.6 Determinação de Peso	35
4.7 Dureza, Friabilidade e Uniformidade.....	35
4.8 Análise Microbiológica.....	36
5. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos sólidos, como comprimidos, comprimidos revestidos ou cápsulas, é realizada através de processos altamente controlados para garantir a qualidade do produto acabado. Sendo assim, uma questão muito importante nas indústrias farmacêuticas é o gerenciamento do *holding time*, que é determinado como o “intervalo de tempo que o produto intermediário é submetido durante o processo de fabricação, para que isso afete sua qualidade, segurança ou eficácias em termos de propriedade físicas, químicas ou biológicas” (ICH Q7, 2016). O controle inadequado desse parâmetro pode impactar diretamente a estabilidade do produto, aumentando o risco de contaminação e resultando em desvios de qualidade (ORIQUI, 2012).

Dessa maneira, o desvio de *holding time* acarreta não somente prejuízos econômicos significativos, mas compromete a continuidade e a praticabilidade de processos de produção. Sendo assim, os tempos de espera não validados podem levar à resultados inesperados na uniformidade do conteúdo, na dissolução. Dessa forma, pode levar à degradação do conteúdo do produto, não mantendo sua segurança e efetividade para pacientes (ICH Q8, 2009).

No Brasil, o regulamento sobre a avaliação de processos e o controle *holding time* é abordado extensivamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC (Resolução Da Diretoria Colegiada) nº 658/2022. Esta resolução enfatiza a necessidade de estudos para estabelecer limites corretos para os tempos de espera em cada etapa da produção (BRASIL, 2022). Além disso, normas internacionais como as diretrizes do FDA (Food And Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency) reforçam a importância de documentar, validar e justificar esses períodos com base em dados robustos de todo o processo de fabricação do produto estudado (FDA, 2022; EMA, 2019). Apesar disso, no Brasil o *holding time* não apresenta uma RDC ou uma lei específica. Sendo assim, as indústrias brasileiras definem como deve ser realizado o estudo de *holding time* deixando algumas lacunas sobre o impacto que ele pode gerar na qualidade dos medicamentos (Calixto e Moretto, 2018).

Nesse contexto, a utilização de ferramentas de análise de dados para prever e mitigar riscos, como a FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*), se destaca como uma abordagem valiosa. A FMEA é amplamente utilizada na indústria farmacêutica para identificar modos de falha potenciais, avaliar seus impactos e propor ações corretivas antes que problemas ocorram (ISPE, 2021). No caso do *holding time*, a aplicação dessa

metodologia permite mapear os riscos associados ao armazenamento inadequado ou prolongado do produto nas etapas intermediárias do processo de fabricação, como alterações na estabilidade química, contaminação microbiológica e variações nas propriedades físicas (Calixto e Moretto, 2018; Brasil, 2019). Dessa forma, a aplicação da FMEA pode contribuir significativamente na avaliação dos tempos de espera, oferecendo uma base sólida para a definição de limites seguros, em conformidade com as boas práticas de fabricação. Ao identificar e analisar os riscos associados a cada etapa do processo, a FMEA possibilita um gerenciamento eficaz, garantindo que os tempos de espera não comprometam a qualidade e a segurança do produto final. (Haleem, 2015).

A relevância deste tema tem como necessidade alinhar os processos produtivos às exigências regulatórias cada vez mais rigorosas e na busca pela excelência operacional. A avaliação adequada do *holding time*, com o suporte de análises de risco baseadas na FMEA, não só assegura a conformidade normativa, mas também contribui para a redução de custos operacionais, minimização de perdas e aumento da eficiência produtiva (Reis, 2016).

Por isso, este trabalho baseia-se na escassez de estudos específicos que correlacionem o controle de *holding time* com a qualidade de medicamentos sólidos em indústrias farmacêuticas brasileiras. Este tema ganha ainda mais importância diante do aumento da complexidade dos processos produtivos e da demanda crescente por produtos farmacêuticos de alta qualidade.

Diante do exposto, esse trabalho tem como função, realizar uma avaliação criteriosa do *holding time* para um comprimido revestido, a fim de reduzir desvios de qualidade, melhorar a estabilidade dos produtos e otimizar os processos industriais, promovendo maior confiabilidade e segurança no uso dos medicamentos.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência de diferentes períodos de armazenamento entre as fases de produção do comprimido revestido DCB (denominação comum brasileira) na estabilidade do medicamento.

1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir as informações coletadas do lote de estudo durante as fases de fabricação do medicamento;
- Estabelecer um intervalo extenso entre as fases de processamento do lote de estudo;
- Acompanhar todas as análises do controle de qualidade para o lote de estudo;
- Avaliar se os períodos de armazenamento não prejudicam a estabilidade do produto.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Indústria Farmacêutica

Os dados mais recentes apontam que o mercado farmacêutico global atingiu cerca de US\$ 1,5 trilhão em 2023, com previsão de crescimento contínuo impulsionado por inovações e pela demanda por terapias avançadas (IQVIA, 2019). Além disso, espera-se que os investimentos em pesquisa e desenvolvimento no setor farmacêutico global atinjam US\$ 204 bilhões em 2024, reforçando o papel estratégico desse setor no combate a doenças crônicas e complexas (Interfarma, 2019).

No Brasil, o setor farmacêutico gerou uma receita de R\$ 142,43 bilhões em 2023, o que corresponde a um aumento de 8,53% em comparação com o ano anterior. Foram vendidas 5,77 bilhões de embalagens, cobrindo 14.108 variadas formas farmacêuticas. O setor segue dividido entre companhias de capital nacional (59%) e estrangeiro (41%), mantendo sua posição como um dos mercados farmacêuticos mais significativos globalmente (BRASIL, 2024).

A principal atividade da indústria farmacêutica é a fabricação de medicamentos, que são usados pela população para tratar doenças ou outras condições de saúde. O processo de produção de medicamentos compreende quatro fases principais: pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos; produção industrial desses; formulação e processamento final dos medicamentos; e finalmente, a venda e distribuição, que se dá por meio de farmácias e estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2024).

A cadeia de produção farmacêutica começa com a conversão de intermediários químicos e extratos vegetais em componentes farmacêuticos, denominados farmoquímicos. Posteriormente, esses farmoquímicos são transformados em medicamentos finais, utilizados no tratamento e prevenção de enfermidades em humanos. A produção na indústria farmacêutica é dividida em duas fases principais: a química, responsável pela síntese dos princípios ativos/IFA (insumo farmacêutico ativo) e aditivos, e a farmacêutica, responsável pela fabricação do medicamento final (Palmeira Filho; Pan, 2003).

Todo esse estudo começa com uma escolha de mercado e a definição de estratégias que envolvem uma análise detalhada das necessidades de saúde da população, do perfil de doenças prevalentes e das lacunas terapêuticas existentes. Além disso, a indústria farmacêutica deve considerar fatores como a capacidade produtiva e regulamentação sanitária, além de exigências específicas de cada mercado, tanto local

quanto internacional. A inovação, a qualificação da mão de obra e a busca por processos mais eficientes também desempenham papéis fundamentais nesse cenário competitivo e dinâmico (Vieira, 2006).

A expectativa da indústria farmacêutica para o século XXI têm um elemento comum com as entidades reguladoras, que visam diminuir a variabilidade através do entendimento do processo. A utilização do conhecimento obtido durante o ciclo de vida do produto possibilita essa diminuição, estabelecendo uma relação vantajosa tanto para a saúde pública quanto para o setor industrial. Neste cenário, ocorre um cruzamento entre tecnologia, regulamentação e aplicação prática, englobando desde as indústrias pioneiras até a indústria de medicamentos genéricos. Os dois setores procuram uma produção baseada em ciência, visando aprimorar a eficácia e a segurança dos produtos, em resposta ao aumento da procura por medicamentos mais eficientes e acessíveis conforme o aumento do setor farmacêutico (Sindusfarma, 2024).

2.2 Processo Produtivo de Medicamentos Sólidos

Os fármacos são substâncias que possuem propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, sendo utilizados para diagnóstico, alívio ou tratamento de diversas condições de saúde. Eles atuam modificando ou explorando sistemas fisiológicos e estados patológicos em benefício da pessoa à qual são administrados. Quando destinados ao uso em medicamentos, os fármacos devem atender às exigências previstas pelas regulamentações sanitárias, garantindo sua qualidade, segurança e eficácia (Brasil, 2024).

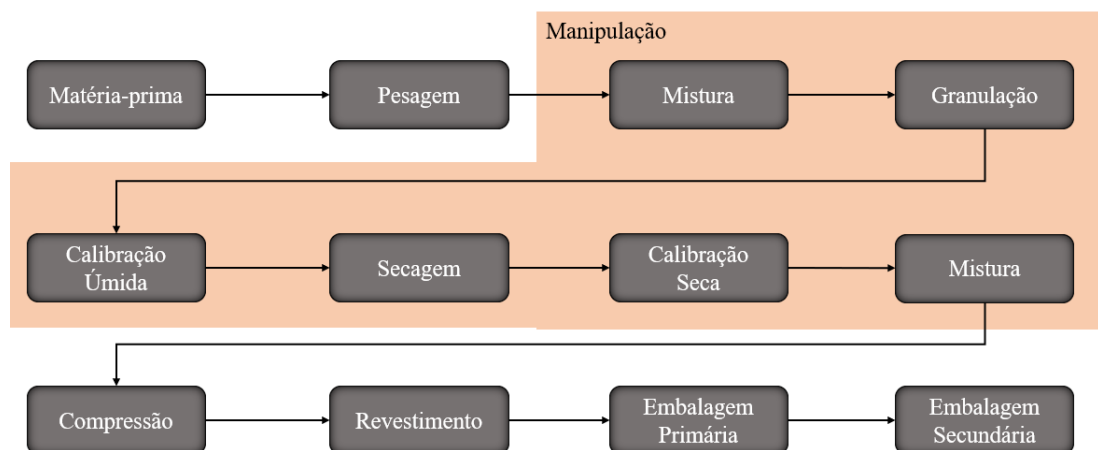
Medicamentos sólidos são aquelas formas farmacêuticas que possuem uma consistência rígida e são produzidas com o objetivo de fornecer substâncias ativas para o organismo de maneira controlada e eficaz. Estes medicamentos são compostos por uma mistura de princípios ativos, excipientes e, em alguns casos, aditivos, que conferem características como absorção e liberação gradual no corpo (Brasil, 2024).

A produção de medicamentos sólidos compreende várias fases essenciais, todas planejadas para garantir que o produto final cumpra os altos padrões de qualidade estabelecidos pela legislação sanitária. Essas fases abrangem desde a escolha e a preparação dos insumos, passando pela mistura, granulação, compressão ou encapsulamento, até os procedimentos de revestimento e acondicionamento final. Cada etapa é meticulosamente supervisionada para assegurar a efetividade, segurança e

uniformidade do medicamento, em conformidade com as normas definidas (BRASIL, 2022).

Na indústria farmacêutica, a produção de comprimidos sólidos revestidos é apresentada conforme o fluxograma da Figura 01.

Figura 01 - Esquema do processo produtivo para obtenção do comprimido revestido.



Fonte: Autoria própria, 2025.

O procedimento começa com o fracionamento, que é feito depois que as matérias-primas são aprovadas pelo controle de qualidade. Nesta fase, separam-se e pesam os ingredientes no almoxarifado, onde permanecem armazenados até a emissão de uma ordem produtiva. Em seguida, as matérias-primas são encaminhadas para a Unidade de Produção, onde são novamente fracionadas e pesadas, acompanhada de uma verificação minuciosa antes de serem manipuladas para as fases seguintes (BRASIL, 2022).

Em sequência, a fase de manipulação envolve o processamento das matérias-primas em pó, que são peneiradas ou submetidas à granulação. Em seguida, essas matérias-primas são transferidas para um bin (um recipiente adequado de aço inoxidável, Figura 02) através de um sistema de autocarga. Depois de ser transferido, o bin é adequadamente selado e direcionado para a sala de mistura, onde as matérias-primas com uma granulometria específica são homogeneizadas através da rotação dentro do recipiente. Durante o processo de compressão, o bin é levado ao box de compressão, onde o material em pó ou granulado é compactado para a criação dos comprimidos. Neste processo, são executados controles estritos, tais como análises de dureza, friabilidade, peso médio e desintegração, assegurando a qualidade do produto final (Ferraz, 2024; Calixto e Moretto, 2018).

Figura 02 - Bin (armazenamento do pó após a mistura final)



Fonte: Autoria própria, 2025.

Depois da compressão, certos medicamentos são submetidos à fase de revestimento, que é facultativa e depende das propriedades desejadas para os comprimidos. Esta etapa envolve a colocação de camadas de polímeros, açúcares ou outros componentes nos comprimidos, com objetivos específicos, tais como proteção contra agentes ambientais, mascaramento do sabor ou regulação na liberação do princípio ativo. Depois de finalizado o revestimento, o controle de qualidade recolhe amostras para efetuar análises adicionais, que incluem a análise do teor e da dissolução (Ferraz, 2024; Calixto E Moretto, 2018).

O passo seguinte é o Emblistamento, no qual os comprimidos aprovados são acondicionados em *blisters*, que formam a embalagem principal. Estes blisters são produzidos a partir de lâminas de policloreto de vinila (PVC) e alumínio. Posteriormente, os comprimidos são colocados em caixas primárias devidamente identificadas. Nesta etapa, são feitos testes para identificar possíveis vazamentos nas embalagens, e as amostras são recolhidas para consultas futuras (Assunção e Andrade, 2021).

Finalmente, durante a fase de embalagem secundária, os blisters são colocados em caixas, juntamente com folhetos explicativos que fornecem instruções de uso e detalhes sobre o produto. Depois dessa etapa, os produtos são submetidos a uma verificação de peso para garantir que o peso final esteja em conformidade com as normas definidas. Em seguida, informações fundamentais são anotadas na embalagem, como o número do lote, a data de produção e a data de validade. Finalmente, as caixas menores são agrupadas em caixas maiores ou simplesmente colocadas em paletes, concluindo a organização para o transporte (Brasil, 2022). Entre os diversos tipos de medicamentos disponíveis no mercado, destacam-se aqueles com formulação à base de flavonoides,

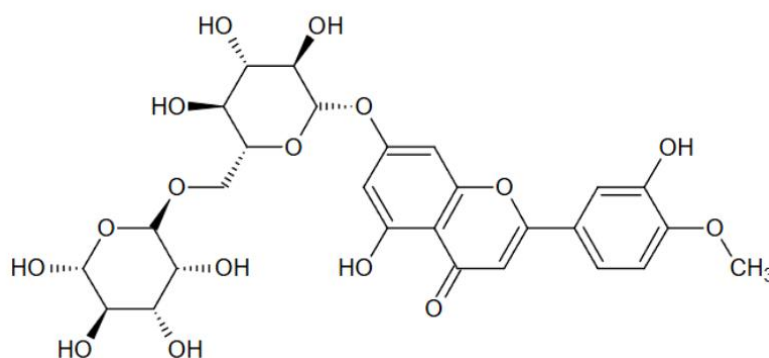
contendo os princípios ativos diosmina e hesperidina, que são frequentemente empregados no tratamento e na prevenção de problemas vasculares (Brainfarma, 2013).

2.2.1 Diosmina e Hesperidina

A aparição de varizes é um sinal de doença venosa crônica (DVC), que é categorizada de acordo com o nível de comprometimento e a severidade da insuficiência venosa, juntamente com sintomas como queimação, dor, formigamento e irritação no local (Depopas, 2018). No Brasil, cerca de 62% das mulheres e 37% dos homens acima dos 30 anos são impactados por essa condição. A enfermidade está ligada a fatores genéticos, insuficiência das valvas venosas, gravidez, hipertensão, hipoxemia local e fatores ambientais, que podem elevar o risco de complicações vasculares, como hemorragias e tromboembolismo, se não forem adequadamente controlados (Serra, 2018).

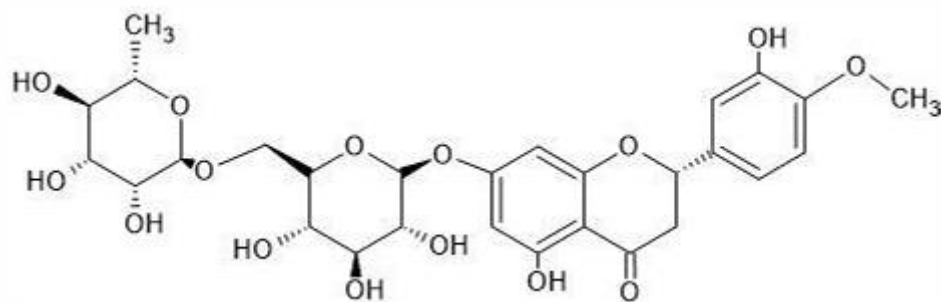
Um dos IFA (insumos farmacêuticos ativos) utilizados para o tratamento dessas doenças é a diosmina (Figura 03) é um flavonoide presente em frutas cítricas (Gerges, 2022). Os flavonoides são substâncias vegetais que combatem a inflamação, protegendo o organismo contra radicais livres e outras moléculas voláteis (Liu, 2017). As aplicações mais comuns da diosmina englobam hemorroidas e lesões nas pernas decorrentes de um fluxo sanguíneo insuficiente. Além disso, alguns autores afirmam que a diosmina também pode curar outras enfermidades (Bogucka-Kocka, 2013). A diosmina tem a capacidade de diminuir o edema e restabelecer a função normal das veias. Parece também possuir propriedades antioxidantes (Feldo, 2019). Outro flavonoide que comumente é associado a diosmina é a hesperidina (Figura 04), um outro composto químico de origem vegetal.

Figura 03 - Estrutura da Diosmina



Fonte: Bogucka-Kocka, 2013.

Figura 04 - Estrutura da Hesperidina



Fonte: Rebouças, 2022.

Assim como a diosmina, a hesperidina é um flavonoide fitoquímico, pertencente à subclasse das flavanonas, sendo um flavonoide com potencial anti-inflamatório e antioxidante (Rando, 2022). Enquanto a diosmina é um flavonóide de natureza glicosídica, que também é encontrada na hesperidina (Crespo, 1999). Para assegurar que os IFAs preservem sua eficácia até o momento em que chegam às mãos do consumidor final, é fundamental a condução de estudos de estabilidade e *holding time*, os quais são essenciais para avaliar as condições ideais de armazenamento e manuseio ao longo de todo o ciclo de vida do produto (Brasil, 2019).

2.3. *Holding time*

A análise do tempo de espera, também conhecido como *holding time*, garante que o medicamento não se deteriore durante o intervalo estabelecido entre as diversas fases de produção. Este estudo analisa o período durante o qual materiais, tais como matérias-primas, intermediários e formas farmacêuticas em estado bruto, podem ser armazenados sob condições específicas de temperatura e umidade, mantendo suas propriedades físico-químicas inalteradas. Portanto, assegura-se a segurança e a efetividade do produto (WHO, 2014).

O *holding time* é importante para estabelecer os períodos de espera em cada fase do processo de produção. Ao realizar testes de estabilidade no lote usado no estudo de tempo de retenção, obtém-se uma compreensão mais profunda das características e do comportamento do produto. Este procedimento também contribui para o planejamento da produção, proporcionando maior adaptabilidade na trajetória de produção e assegurando a qualidade do medicamento (BRASIL, 2022).

Holding time é um dos pilares da garantia da qualidade. Esse pilar é essencial para realização de estudo de tempos de espera entre as etapas produtivas. Um estudo realizado com o medicamento Aciclovir 400 mg comprimido demonstrou que variações no tempo de armazenamento entre as etapas produtivas, desde que sob condições controladas de temperatura e umidade, não comprometeram sua estabilidade. A análise comparou lotes armazenados por 12 e 72 dias, sem evidências de impacto na qualidade do produto. Esses resultados asseguram a eficácia e segurança do medicamento, além de proporcionar maior flexibilidade ao processo produtivo e otimização da vida útil da fábrica e do produto (Berdague, 2022).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável por estabelecer as diretrizes e procedimentos para a realização dos estudos de *holding time*.

2.4 Órgãos regulamentadores e suas legislações

A RDC 658/2022, publicada pela Anvisa no Brasil, tem como objetivo estabelecer as diretrizes gerais das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) como requisitos fundamentais para a fabricação de medicamentos (BRASIL, 2022). Essas diretrizes atualizadas possibilitam ao Brasil expandir suas exportações de medicamentos para os principais mercados farmacêuticos mundiais, tornando-o mais competitivo no cenário farmacêutico internacional.

Atualmente, o PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) reúne 53 autoridades membros provenientes de 50 países. Essa adesão reflete a relevância do esquema na harmonização das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos. O PIC/S abrange tanto medicamentos de uso humano quanto de uso veterinário, razão pela qual alguns países possuem mais de uma autoridade como membro. No entanto, mesmo nesses casos, cada país detém apenas um voto, e todas as decisões dentro da organização são tomadas por consenso, garantindo a equidade no processo deliberativo (BRASIL, 2020).

Pela WHO (World Health Organization – Organização Mundial de Saúde) os fabricantes de medicamentos têm a obrigação de assegurar que seus produtos sejam seguros, eficazes e cumpram os padrões de qualidade requeridos para sua utilização desejada. É essencial que os produtos sejam fabricados de maneira consistente e em acordo com as normas regulamentadoras definidas pelo órgão apropriado, que concederá

a permissão para a venda. Os sistemas de garantia de qualidade devem assegurar que os medicamentos sejam fabricados de acordo com processos validados e procedimentos claramente estabelecidos. Na produção em massa, é fundamental que os processos sejam aptos a gerar produtos farmacêuticos de qualidade estável e que cumpram as normas definidas. Ademais, é imprescindível conduzir pesquisas que confirmem a armazenagem de matérias-primas, embalagens, materiais, produtos em processo, produtos intermediários e produtos acabados em condições precisas, garantindo sua integridade e aderência aos padrões de qualidade (WHO, 2015).

De acordo com as regulamentações da Anvisa, o armazenamento de materiais, produtos intermediários e produtos a granel durante as etapas de processamento deve ser realizado de forma a não comprometer sua estabilidade, eficácia ou qualidade. As Boas Práticas de Fabricação (BPF), regulamentadas no Brasil, determinam que seja estabelecido um período máximo de retenção para esses produtos, garantindo que os processos intermediários não ultrapassem o limite de 30 dias (BRASIL, 2024).

Caso esse prazo seja excedido, torna-se necessário iniciar um procedimento formal de controle de mudanças para avaliar os possíveis impactos na qualidade do produto. Os produtos a granel, por sua vez, podem ser armazenados enquanto aguardam a próxima etapa do processamento, desde que as condições de armazenamento sejam rigorosamente monitoradas para evitar qualquer efeito negativo na qualidade do produto final (BRASIL, 2024).

3. METODOLOGIA

A análise da estabilidade do comprimido DCB (denominação comum brasileira) foi realizada em uma indústria farmacêutica brasileira, em conformidade com as orientações da ANVISA (RDC 658/2022).

O produto foi armazenado a granel antes de ser embalado, e após a embalagem, os lotes foram submetidos a testes de estabilidade de longa duração. A legislação não estabelece prazos precisos para o armazenamento entre as fases de produção, deixando essa escolha ao critério da empresa, desde que sejam observadas as orientações básicas necessárias para assegurar a qualidade, segurança e efetividade do medicamento através de um estudo bem realizado. Então, o lote avaliado seguiu o planejamento dos seguintes prazos de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Tempo de espera entre as etapas.

ETAPAS	Tempo de Entre Etapas
Entre: Final da Pesagem → Início da Manipulação	15 dias
Entre: Final da Manipulação → Final da Compressão	15 dias
Entre: Final do Compressão → Final do Revestimento	15 dias
Entre: Final do Revestimento → Final da Embalagem Primária	45 dias

Fonte: Autoria própria, 2025.

Finalmente, o medicamento foi embalado a uma velocidade reduzida na emblistadeira, levando em conta que, nessa situação, o produto fica exposto por um período maior durante o processo. A empresa que detém o registro do medicamento é responsável pelas análises de risco, protocolos e relatórios relacionados à estratégia implementada para o lote em questão.

Foram realizadas as coletas de amostras ao término das fases estabelecidas, empregando o método de *pool* (início, meio e fundo) do recipiente de armazenamento, com a finalidade de detectar possíveis efeitos nos atributos críticos de qualidade do medicamento durante o período em que os lotes permaneceram em isolamento. Depois do processo de embalagem ser concluído, uma amostra do lote foi encaminhada ao departamento de Controle de Qualidade - Estabilidade para a execução de análises de estabilidade. Da mesma forma, as amostras dos produtos intermediários foram enviadas ao Controle de Qualidade – Produto Acabado para a realização dos testes intermediários. As especificações e os métodos utilizados para a realização dos testes nos produtos intermediários e finais estão de acordo com a farmacopeia brasileira (Brasil, 2024).

O quadro (Tabela 2) a seguir ilustra o local de coleta da amostra, as quantidades envolvidas e os testes realizados.

Tabela 2 - Plano de amostragem planejado para o estudo e os respectivos testes

ETAPA	AMOSTRAGEM	QUANTIDADE	TESTES	RESPONSÁVEL
Pesagem	Amostra no final da pesagem	01 recipiente de amostragem plástico estéril com 2/3 de pó.	Análise Microbiológica	CQ - PA
			Descrição	
			Teor de hesperidina	
			Compostos relacionados – hesperidina	
			Substâncias relacionadas – diosmina	
			Teor de diosmina	
Manipulação	Amostra no final da manipulação	01 recipiente de amostragem plástico estéril com 2/3 de pó	Análise Microbiológica	CQ - PA
			Teor	
			Produtos de Degradação	
Compressão	Amostra no final da compressão	01 recipiente de amostragem plástico estéril preenchido com 2/3 de comprimidos.	Análise Microbiológica	CQ - PA
			Descrição núcleo	
			Determinação de Peso núcleo	
			Teor	
			Dureza	
			Friabilidade	
			Desintegração	
			Uniformidade de Doses Unitárias	
Revestimento	Amostra no final do revestimento	01 saco de amostragem plástico estéril preenchido com 2/3 de comprimido revestido.	Análise Microbiológica	CQ - PA
			Descrição revestido	
			Determinação de Peso revestido	
			Teor	
			Dissolução	
			Desintegração	
			Produtos de Degradação	
Estabilidade Longa Duração	Amostra no final da embalagem primária	Amostragem na embalagem, cartuchos fechados.	Análise Microbiológica	CQ - ESTB
			Descrição	
			Teor	
			Dissolução	
			Produtos de Degradação	

Fonte: Autoria própria, 2025.

A utilização da Análise de Modos de Falha e Efeitos (FMEA) foi essencial para identificar e priorizar potenciais falhas durante o processo de fabricação, auxiliando na

definição dos testes a serem realizados em cada etapa da produção. O FMEA permitiu uma análise sistemática de cada fase, destacando os riscos e as consequências associadas a falhas potenciais, além de fornecer uma base para o estabelecimento de parâmetros de controle. Além disso, é importante destacar que toda a instalação industrial é monitorada rigorosamente, com controle de umidade (25 – 65%) e temperatura (15 – 25 °C) fatores ambientais que desempenham um papel importante na qualidade do processo. Esses parâmetros são considerados ao tomar decisões sobre o impacto nos testes e tempos de espera, garantindo que os resultados sejam consistentes e que as condições ideais sejam mantidas durante todas as etapas de produção.

3.1 Métodos para realização das análises

3.1.1. Descrição

Para realizar a inspeção visual dos comprimidos, adiciona-se uma pequena quantidade de comprimidos em uma placa de Petri limpa e seca. Os comprimidos são então avaliados quanto às suas características físicas, como forma, tamanho, cor, presença de marcas ou gravações, e integridade do revestimento. A inspeção deve ser feita sob iluminação adequada, garantindo a visualização clara de eventuais defeitos, como rachaduras, descoloração ou danos no revestimento (Brasil, 2024).

Considera-se que os comprimidos revestidos estão aprovados quando apresentam as características descritas no procedimento, sem apresentar defeitos visíveis que possam comprometer a qualidade ou eficácia do produto. O produto será aprovado na inspeção visual caso esteja conforme as especificações definidas para a forma e aparência dos comprimidos (Brasil, 2024).

3.1.2. Determinação de Peso

O ensaio é destinado a formas farmacêuticas sólidas de dose unitária, como comprimidos revestidos e não revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles, além de supositórios. O procedimento envolve a pesagem individual de 20 comprimidos para calcular o peso médio. Conforme os critérios definidos na Tabela 3, é admissível que até duas unidades apresentem variações dentro dos limites especificados. Entretanto, nenhuma delas pode exceder o dobro das porcentagens permitidas (Brasil, 2024).

Tabela 3 - Critérios para Avaliação da Determinação do Peso em Formas Farmacêuticas Sólidas de Dose Unitária

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	$\pm 10,0\%$
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	$\pm 7,5\%$
	250 mg ou mais	$\pm 5,0\%$

Fonte: Brasil, 2024.

3.1.3. Teste de Dureza

O teste de dureza tem a finalidade de avaliar a resistência do comprimido à ruptura ou ao esmagamento quando submetido à pressão radial. A dureza do comprimido está diretamente relacionada à força de compressão aplicada durante sua fabricação e inversamente proporcional à sua porosidade (Brasil, 2024).

O ensaio é conduzido em uma amostra de 10 comprimidos, garantindo a remoção de qualquer resíduo superficial antes de cada medição. Durante o teste, cada comprimido é submetido a um equipamento que aplica uma força diametralmente oposta, registrando a pressão necessária para provocar sua fratura. Essa força é expressa em newtons (N) (Brasil, 2024).

Cada comprimido é testado individualmente, seguindo a mesma orientação, levando em conta sua forma, a presença de ranhuras e eventuais gravações. O resultado final deve ser apresentado como a média dos valores obtidos nas medições (Brasil, 2024).

3.1.4. Teste de Friabilidade

O teste de friabilidade tem a finalidade de avaliar a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de um equipamento específico. Esse ensaio é aplicado exclusivamente a comprimidos não revestidos e serve como complemento a outros testes físicos de resistência, como o de dureza (Brasil, 2024).

O procedimento envolve a pesagem inicial de uma quantidade definida de comprimidos, que são, então, expostos ao movimento rotacional do aparelho, friabilômetro (Figura 5). Após a conclusão do ciclo de rotações, os comprimidos são retirados, e qualquer resíduo de pó presente em sua superfície é removido. Em seguida,

realiza-se uma nova pesagem, e a friabilidade é determinada pela diferença entre o peso inicial e final, expressa como a porcentagem de material perdido (Brasil, 2024).

Para comprimidos com peso médio superior a 650 mg, devem ser utilizadas 10 unidades intactas. A pesagem deve ser feita com precisão antes da introdução no equipamento. O cilindro deve completar 100 rotações, operando a uma velocidade de (25 ± 1) rotações por minuto. Após a finalização do teste, os comprimidos são novamente limpos e pesados para determinar a perda de massa (Brasil, 2024).

Figura 05 – Friabilômetro



Fonte: Sotax, 2025

3.1.5. Teste de Desintegração

Um comprimido é colocado em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador, sendo adicionado um disco em cada tubo. O aparelho é então acionado, utilizando água purificada mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. O volume do líquido é ajustado de maneira que, ao atingir o ponto mais alto do percurso, a parte inferior da cesta ficasse, no mínimo, 25 mm abaixo da superfície do líquido, e no ponto mais baixo, a cesta estivesse, no mínimo, 25 mm acima do fundo do béquer. Os movimentos ascendentes e descendentes ocorreram a uma velocidade constante, com transições suaves entre as direções do movimento. Após o tempo especificado, o movimento da cesta é interrompido e os comprimidos são observados em cada um dos tubos. Observando se todos os comprimidos estavam completamente desintegrados. Caso algum comprimido não tivesse se desintegrado devido à aderência aos discos, o teste seria repetido com seis novos comprimidos, sem a utilização dos discos. O tempo máximo estabelecido para o teste de desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos (Brasil, 2024).

3.1.6. Teste de Dissolução

O teste de dissolução tem como objetivo determinar a quantidade de substância ativa liberada no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de um equipamento específico, sob condições experimentais previamente estabelecidas. O resultado é expresso como a porcentagem da quantidade indicada no rótulo que se dissolveu no meio de dissolução (Brasil, 2024).

Esse teste é utilizado para verificar se o produto atende aos requisitos especificados na monografia do medicamento para formas farmacêuticas sólidas de administração oral, além de ser aplicado em outros casos quando solicitado. Neste método, uma unidade de teste é definida como 1 comprimido, 1 cápsula ou a quantidade especificada do produto em análise (Brasil, 2024).

O dissolutor é ativado e os parâmetros de tempo, agitação e temperatura são ajustados. Em seguida, 900 mL de meio de dissolução são adicionados em cada cuba, aguardando a elevação da temperatura até atingir 37°C. Após alcançar a temperatura desejada, as pás são posicionadas e uma amostra é adicionada em cada cuba. Ao final do tempo estabelecido, ainda sob agitação, aproximadamente 10 mL de amostra são coletados entre a haste e a parede da cuba, sendo subsequente à filtração com filtro adequado. O filtrado obtido é utilizado para a preparação das amostras.

O teste pode ser realizado em três estágios, com especificações a serem atendidas para determinar a necessidade de avançar para o estágio subsequente. Nos critérios estabelecidos, o termo Q representa a quantidade dissolvida do fármaco, conforme especificado na monografia do medicamento, expressa como a porcentagem da quantidade declarada. Os valores de 5%, 15% e 25% referem-se a porcentagens da quantidade declarada (Brasil, 2024).

- Estágio 1 (E1): Seis unidades foram testadas. Caso cada unidade apresente um resultado igual ou superior a $Q + 5\%$, o produto estará em conformidade, não sendo necessário prosseguir para o Estágio E2.
- Estágio 2 (E2): Se o critério do Estágio E1 não for atendido, o teste foi repetido com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (nos Estágios E1 e E2) for igual ou superior a Q, e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto estará em conformidade, e o Estágio E3 não será necessário.

- Estágio 3 (E3): Se o critério do Estágio E2 ainda não for atendido, o teste será repetido com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (nos Estágios E1, E2 e E3) for igual ou superior a Q, com no máximo duas unidades apresentando resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentando resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto estará em conformidade. Caso o critério do Estágio E3 não seja atendido, o produto será considerado insatisfatório e reprovado no teste.

A especificação estabelecida é de, no mínimo, 75% (Q) dissolvidos em 30 minutos. O produto será considerado conforme os requisitos se os resultados atenderem às exigências descritas na Tabela 4. Caso contrário, o teste deverá continuar com as três etapas, embora isso não tenha sido necessário, pois os resultados já estavam em conformidade no Estágio E1 ou E2 (Brasil, 2024).

Tabela 4 - Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.

Estágios	Nº de amostras Testadas	Critérios de aceitação
E1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$.
E2	06	Média de 12 unidades (E1 + E2) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$.
E3	12	Média de 24 unidades (E1 + E2 + E3) é igual ou maior do que Q, no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$.

Fonte: Brasil, 2024.

3.1.7. Teste de Teor dos Insumos Farmacêuticos

A determinação do teor de componente ativo em comprimidos é realizada utilizando a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) por fase reversa, com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (UV/Vis). O procedimento consiste em preparar uma solução padrão do componente ativo e a solução da amostra, ambas sendo injetadas no sistema cromatográfico. A análise é conduzida sob condições específicas, como o uso de coluna adequada e o fluxo de eluente controlado, com a detecção do sinal na faixa de comprimento de onda correspondente ao composto de interesse (Brasil, 2024).

O resultado obtido da análise cromatográfica é comparado com os valores padrões, e o teor do componente ativo na amostra é expresso como uma porcentagem da dose declarada. Para que o resultado seja considerado satisfatório, o teor do componente ativo no comprimido deve estar dentro do intervalo de 90,0% a 110,0% da dose declarada (Brasil, 2024).

3.1.8. Análises microbiológicas

Pesar exatamente 10 g do produto em uma balança localizada dentro de um fluxo laminar para evitar contaminações. Diluir a amostra em 90 mL de tampão fosfato pH 7,2, previamente esterilizado. Homogeneizar a solução em uma incubadora shaker por 10 minutos, a 250 rpm, com temperatura ajustada entre 42°C e 44°C. Após esse período, manter a solução amostra em repouso absoluto por 15 minutos, permitindo que as partículas sólidas se depositassem no fundo do recipiente. A análise é realizada utilizando apenas a porção sobrenadante da solução.

Plaqueamento para contagem de bactérias: O plaqueamento para contagem de bactérias é realizado em duplicata. Transferindo 1 mL da amostra diluída (porção sobrenadante) para placas de Petri estéreis. Em seguida, deve-se verter de 15 a 20 mL de Ágar Caseína de Soja (Tryptic Soy Agar), aquecendo a 45°C. O meio é homogeneizado em forma de "8" e, após solidificação, as placas são invertidas e incubadas em estufa a uma temperatura entre 30°C e 35°C por um período de 72 a 120 horas.

Plaqueamento para contagem de bolores e leveduras: O procedimento para contagem de bolores e leveduras também foi realizado em duplicata. Transferiu-se 1 mL da amostra diluída (porção sobrenadante) para placas de Petri estéreis. Adicionou-se 15 a 20 mL de Ágar Sabouraud Dextrose (Sabouraud Dextrose Agar), aquecido a 45°C, e

homogeneizou-se o meio em forma de "8". Após a solidificação do meio, as placas foram incubadas em estufa a 20°C a 25°C por um período de 120 a 168 horas, sem inversão das placas.

Análise e interpretação dos resultados: Após o período de incubação, as colônias visíveis foram contadas e os resultados foram expressos como unidades formadoras de colônias (UFC) por grama de produto. Os resultados obtidos foram comparados aos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, para garantir a conformidade com os requisitos de segurança microbiológica (USP, 2019)

Para realizar o teste de micro-organismos específicos, neste caso: *Escherichia coli*, pode-se utilizar a mesma solução da amostra já preparada na pesquisa de bactérias. Foram transferidos 10 mL da solução amostra para 90 mL de Caldo Caseína de Soja, previamente esterilizado. A mistura foi homogeneizada manualmente e incubada a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante um período de 18 a 24 horas para promover o crescimento de *Escherichia coli*. Após o período de pré-incubação, a amostra foi homogeneizada manualmente e 1 mL da solução foi transferido para 100 mL de Caldo MacConkey. A mistura foi incubada a $43^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 24 a 48 horas, favorecendo o crescimento de *Escherichia coli* e inibindo o crescimento de outras bactérias. Após a incubação, foi realizada a subcultura transferindo uma alíquota do caldo incubado para placas de Ágar MacConkey. As placas foram incubadas a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 18 a 72 horas para permitir o desenvolvimento das colônias de *Escherichia coli* (USP, 2019).

3.1.9. Uniformidade de doses unitárias

Para realizar o teste de uniformidade de doses unitárias, pesa-se individualmente e com precisão 10 comprimidos. A partir do peso individual e do doseamento, calcula-se a quantidade de componente ativo em cada unidade, e os resultados são expressos como porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Com esses dados, calcula-se o Valor de Aceitação (VA). O produto é considerado em conformidade com o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação das 10 primeiras unidades testadas não for superior a L1, onde L1 é 15,0, conforme estabelecido pela Farmacopeia (Brasil, 2024).

Caso o Valor de Aceitação das 10 unidades iniciais seja superior a L1, testa-se um total adicional de 20 unidades, somando 30 unidades no total. O produto é considerado aprovado no teste se o Valor de Aceitação final, para as 30 unidades, não exceder L1, e se a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual estiver abaixo de (1

– $L2 \times 0,01$) M ou acima de $(1 + L2 \times 0,01)$ M, onde L2 é 25,0 e M é a quantidade média de componente ativo declarada (Brasil, 2024).

O resultado obtido da análise cromatográfica é comparado com os valores padrões, e o teor do componente ativo na amostra é expresso como uma porcentagem da dose declarada. Para que o resultado seja considerado satisfatório, o teor do componente ativo no comprimido deve estar dentro do intervalo de 90,0% a 110,0% da dose declarada (Brasil, 2024).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação do tempo de armazenamento entre as etapas produtivas do comprimido revestido demonstrou que os intervalos adotados na rotina fabril não comprometeram a qualidade, segurança ou estabilidade do medicamento, desde que mantidos sob condições controladas de temperatura e umidade. Isso se deve ao fato de que fatores ambientais podem impactar significativamente suas propriedades físicas e químicas, mas, sob as condições avaliadas, não prejudicaram sua estabilidade.

Os testes realizados ao longo do estudo apresentaram resultados satisfatórios, confirmando que o tempo de espera entre as etapas intermediárias não afetou as propriedades físicas e químicas dos materiais, garantindo a continuidade do processo sem interferências na manipulação dos grânulos para a compressão ou dos comprimidos para o revestimento.

Os tempos praticados estão descritos na Tabela 5. Observa-se que há uma diferença entre os tempos praticados e os tempos propostos, o que se deve ao planejamento mensal da produção. Como os estudos de *holding time* geralmente são conduzidos durante a rotina fabril, busca-se ajustá-los de forma a não comprometer a produtividade, o que acaba gerando essa diferença nos tempos. Contudo, essa variação é permitida, desde que todas as condições estabelecidas no estudo sejam rigorosamente respeitadas.

Tabela 5 - Tempos de espera praticados.

ETAPAS	Tempo de espera praticados
Entre: Final da Pesagem → Início da Manipulação	15 Dias e 09 Horas
Entre: Final da Manipulação → Final da Compressão	12 Dias e 18 Horas
Entre: Final do Compressão → Final do Revestimento	13 Dias e 2 Horas
Entre: Final do Revestimento → Final da Embalagem Primária	58 Dias e 8 Horas

Fonte: Autoria própria, 2025.

4.1. Descrição

Realizou-se análises de descrição entre as etapas, a fim de verificar se o tempo de armazenamento pode ocasionar algum tipo de interferência no aspecto visual do produto. As observações encontram-se documentadas junto ao dossiê de fabricação e em ambas as etapas, todos os produtos intermediários ou a granel avaliados apresentaram-se conforme

especificação, demonstrando que o período de armazenamento entre as etapas não impactou na característica visual do comprimido a granel conforme a tabela 6.

Tabela 6 - Resultados do Teste de Descrição

Etapa	Especificação	Resultados
Pesagem - Hesperidina	Características visuais conforme padrão estabelecido	Conforme
Pesagem - Diosmina		Conforme
Compressão		Conforme
Revestimento		Conforme
Estabilidade		Conforme

Fonte: Autoria própria, 2025.

4.2. Teor dos insumos farmacêuticos ativos

Realizaram-se testes de teor entre as etapas produtivas para determinar se o tempo de armazenamento poderia causar variações na concentração do princípio ativo ou influenciar sua estabilidade. Os resultados obtidos (Tabela 7 e 8) demonstraram que não houve impacto relevante que pudesse comprometer a eficácia do medicamento.

- **Diosmina**

Tabela 7 - Resultados do teste de teor para Diosmina.

Etapa	Especificação	Resultados
Pesagem - Diosmina	90,0 – 110,0%	103,0%
Manipulação		102,3%
Compressão		101,6%
Revestimento		102,2%
Estabilidade		100,5%

Fonte: Autoria própria, 2025.

- **Hesperidina**

Tabela 8 - Resultados do teste de teor para Hesperidina.

Etapa	Especificação	Resultados
Pesagem - Hesperidina	90,0 – 110,0%	101,7%
Manipulação		100,3%
Compressão		101,2%
Revestimento		99,8%
Estabilidade		100,4%

Fonte: Autoria própria, 2025.

Observa-se que os períodos de armazenamento praticados entre as etapas não impactaram o teor do medicamento, sendo esses resultados consistentes e não tendenciosos.

4.3. Compostos Relacionados ou Produtos de Degradação

Realizaram-se testes para avaliar a presença de produtos de degradação e substâncias relacionadas ao longo das etapas produtivas, com o objetivo de verificar se o tempo de armazenamento poderia provocar alterações significativas aumentando os produtos de degradação ou substâncias relacionadas. Os resultados (Tabela 9) analisados confirmaram a manutenção da qualidade e segurança do produto.

Tabela 9 - Resultados do teste de produtos de degradação/substâncias relacionadas.

Etapa	Especificação	Resultados
Pesagem - Hesperidida	Impurezas Desc. - Máx. 1,0%	0,1%
	Impurezas Totais Desc. - Máx. 3,0%	0,3%
	Impurezas Totais – Máx. 10,0%	0,6%
Pesagem - Disomina	Impureza desconhecida - Máx. 0,4%	0,1%
	Impureza Total - Máx. 8,5%	0,3%
Manipulação	Impurezas Totais – Máximo 2,0%	0,0%
Compressão		0,1%
Revestimento		0,1%
Estabilidade	Impurezas Totais – Máximo 2,0%	0,1%

Fonte: Autoria própria, 2025.

Os testes realizados comprovaram que o acondicionamento em bins e o período de armazenamento não afetaram as características do produto, uma vez que todos os resultados permaneceram dentro dos padrões exigidos, sem evidência de alterações significativas e sem a presença de resultados tendenciosos.

4.4 Dissolução

Realizaram-se testes de dissolução entre as etapas produtivas para avaliar se o tempo de armazenamento poderia reduzir a taxa de dissolução do comprimido. Os resultados (Tabelas 10 e 11) mostraram que não houve interferências que comprometessem a liberação do princípio ativo e, consequentemente, a eficácia do medicamento.

- **Hesperidina**

Tabela 10 - Resultado do teste de dissolução para hesperidina.

Etapas	Especificação	Resultados
Compressão	Mín. 70% (Q) em 30 minuto	98%
Revestimento		96%
Estabilidade		94%

Fonte: Autoria própria, 2025.

- **Diosmina**

Tabela 11 - Resultado do teste de dissolução para diosmina.

Etapas	Especificação	Resultados
Compressão	Mín. 75% (Q) em 30 minutos	96%
Revestimento		95%
Estabilidade		93%

Fonte: Autoria própria, 2025.

Observa-se que os resultados mantiveram os valores de dissolução dentro das especificações estabelecidas, e a variabilidade apresentada não teve impacto significativo no tempo de armazenamento.

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. A taxa de dissolução pode ser um fator limitante da absorção do fármaco, especialmente quando sua solubilidade em água é baixa (Marcolongo, 2003).

Com base nisso, conclui-se que o tempo de armazenamento não interferiu na disponibilidade para absorção do medicamento.

4.5 Desintegração

Realizaram-se testes de desintegração ao longo das etapas produtivas para verificar se o tempo de armazenamento influenciava a estabilidade dos comprimidos e comprimidos revestidos. Os resultados (Tabela 12) indicaram que o armazenamento não comprometeu o tempo necessário para a degradação do produto nem sua eficácia.

Tabela 12 - Resultado do teste de desintegração.

Etapas	Especificação	Resultados
Compressão	Máximo 30 minutos	2 Min
Revestimento		5 Min

Fonte: Autoria própria, 2025.

Os resultados obtidos indicam que o acondicionamento em bins e o tempo de armazenamento entre as etapas não influenciaram as especificações do produto, mantendo-se dentro dos limites estabelecidos, sem tendência a desvios. Observou-se também um aumento no tempo de desintegração do produto, esse aumento ocorre devido à camada de revestimento aplicada no comprimido, que confere a ele uma proteção extra.

4.6 Determinação de Peso

Realizaram-se testes para determinar o peso médio dos comprimidos entre as etapas produtivas, com o intuito de avaliar se o tempo de armazenamento poderia levar ao aumento do peso por absorção de umidade. Os resultados (Tabela 13) obtidos indicaram que não houve variações significativas que impactassem a qualidade do produto.

Tabela 13 - Resultado do teste de peso médio.

Etapa	Especificação	Resultados
Compressão	1358,4 a 1471,6 mg	1405,1 mg
Revestimento	1384,6 a 1530,3 mg	1457,8 mg

Fonte: Autoria própria, 2025.

Verificou-se que tanto o método de acondicionamento em bins quanto o período de armazenamento não comprometeram as especificações do produto, uma vez que todos os resultados permaneceram dentro dos critérios definidos, sem indícios de variações significativas.

4.7 Dureza, Friabilidade e Uniformidade

Realizaram-se testes para avaliar a dureza, friabilidade e uniformidade do produto entre as etapas produtivas, verificando se o tempo de armazenamento poderia afetar essas propriedades físicas. Os resultados (Tabela 14) demonstraram que as características mecânicas do comprimido permaneceram dentro das especificações estabelecidas.

Tabela 14 - Resultado dos testes de dureza, friabilidade e uniformidade.

Etapa	Teste	Especificação	Resultados
Compressão	Dureza	127 – 250 N	173 N
	Friabilidade	Máx. – 1,5%	0,4 %
	Uniformidade	$VA \leq 15$	VA= 05

Fonte: Autoria própria, 2025.

A análise dos dados demonstrou que o acondicionamento em bins e o intervalo de armazenamento entre as etapas não impactaram os parâmetros do produto, cujos resultados permaneceram dentro das faixas especificadas, sem apresentar desvios.

4.8 Análise Microbiológica

Realizaram-se testes para quantificação de unidades formadoras de colônia de bactérias e fungos, além da detecção de *Salmonella* nos insumos farmacêuticos ativos e, nas etapas produtivas. O objetivo foi verificar se o tempo de armazenamento poderia influenciar esses parâmetros microbiológicos de forma a comprometer a qualidade e a segurança do produto.

Constatou-se que a estratégia de armazenamento em bins e o tempo entre as etapas produtivas não alteraram as especificações do produto, visto que os ensaios mostraram conformidade com os limites estabelecidos (Tabela 15), sem tendências de variação.

Tabela 15 - Resultado do teste da análise microbiológica.

TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS DAS ANÁLISES ENTRE ETAPAS				
		Pesagem	Manipulação	Compressão	Revestimento	Embalagem
BACTÉRIAS AERÓBIAS	MÁX. 1000 UFC/G	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g
FUNGOS	MÁX. 100 UFC/G	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g
<i>E. COLI</i>	AUSENTE EM 1G	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Fonte: Autoria própria, 2025.

Além disso, formas farmacêuticas sólidas apresentam menor tendência a proliferação de fungos e bactérias. As formas farmacêuticas sólidas possuem uma quantidade reduzida de água livre, fator essencial para o desenvolvimento microbiano. A umidade desempenha um papel crítico na proliferação de microrganismos, e a menor disponibilidade de água dificulta a multiplicação de fungos e bactérias (Safar, 2012).

5. CONCLUSÃO

No presente trabalho, após avaliar as condições de armazenamento do comprimido revestido e verificar suas características físico-químicas, evidenciou-se que o tempo proposto e as condições de estocagem não impactaram a qualidade do produto. Conclui-se que, para o medicamento descrito neste estudo, diferentes tempos de armazenamento entre as etapas produtivas não interferem na estabilidade do medicamento, assegurando sua qualidade, eficácia e segurança. Dessa forma, imprevistos na área produtiva que impeçam a próxima etapa de processamento podem ser devidamente justificados sem a necessidade de análises adicionais, desde que o lote não ultrapasse o tempo acumulado total de armazenamento.

Esses resultados indicam que o tempo de armazenamento intermediário pode ser gerenciado sem necessidade de análises adicionais, contribuindo para um planejamento produtivo mais eficiente e uma logística industrial mais robusta. Além disso, a comprovação da estabilidade do produto ao longo do *holding time* otimiza os processos, reduz desperdícios e assegura a eficiência operacional da fábrica. Dessa forma, a gestão adequada dos tempos entre as etapas produtivas permite maior previsibilidade e confiabilidade na produção, garantindo que o medicamento atenda aos padrões regulatórios e às exigências de qualidade.

REFERÊNCIAS

ASSUNÇÃO, Anderson de França; ANDRADE, Leonardo Guimarães de. **Atuação do farmacêutico na linha de acondicionamento de medicamentos na forma sólida de comprimido e na apresentação em blister: atividades, áreas de suporte dentro do sistema de qualidade farmacêutico, ferramentas de qualidade e legislações nacionais importantes dentro da indústria farmacêutica.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 3125–3143, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i10.3023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3023>. Acesso em: 23 dez. 2024.

BERDAGUE, André de Oliveira; COUTINHO, Douglas José; EISING, Renato. **Avaliação da influência do tempo de armazenamento entre etapas de processamento na estabilidade do produto aciclovir 400mg comprimido.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 139–157, 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i3.4562. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/4562>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BOGUCKA-KOCKA, A. et al. **Diosmin—Isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use.** Nat. Prod. Commun., v. 8, p. 545–550, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia brasileira: volume I / Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** – 7. ed. Brasília: ANVISA, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Diário Oficial da União - RDC 658/2022-Edição 62.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://anvisa.gov.br/legis/legislacao/ato-publico/ato-publico-658-2022>. Acesso em: 20 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Diretoria Colegiada - RDC Nº 318/2019.** Brasília, 2012. Disponível em: <https://anvisa.gov.br/legis/legislacao/ato-publico/ato-publico-318-2019>. Acesso em: 20 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico - 2023. Brasília, 2024.** p. 14. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 1 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmaceutica-2013-pic-s>. Acesso em: 1 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Perguntas e Respostas - RDC 73/2016 - Edição 5.1. Brasília, 2024.** p. 53. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/confira-a-nova>

edicao-das-perguntas-e-respostas-sobre-pos-registro-de-medicamentos-sinteticos.
Acesso em: 1 dez. 2024.

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A. **Flavonid®: bula do medicamento.** Anápolis, 2013. Disponível em: <https://www.neoquimica.com.br/nossas-marcas/bula/flavonid#bula-titulo-2>. Acesso em: 22 mar. 2025.

CALIXTO, Jair; MORETTO, Lauro. **Qualificações e Validações: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica.** São Paulo: Sindusfarma, 2018.

CALTAGIRONE, S. et al. **Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential.** Int. J. Cancer, v. 87, p. 595–600, 2000.

CRESPO, M. E. et al. **Anti-inflammatory activity of diosmin and hesperidin in rat colitis induced by TNBS.** Planta Med., v. 65, p. 651–653, 1999.

DEPOPAS, E.; BROWN, M. **Varicose veins and lower extremity venous insufficiency.** Seminars in Interventional Radiology, v. 35, n. 1, p. 056–061, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1636522. Acesso em: 1 dez. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guidelines on Process Validation. London: EMA, 2019.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 24 nov. 2024.

FELDO, M. et al. **Effect of diosmin administration in patients with chronic venous disorders on selected factors affecting angiogenesis.** Molecules, v. 24, p. 3316, 2019.

FERRAZ, Humberto G. **Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos.** FCF/USP. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod_resource/content/0/Comprimido%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf. Acesso em: 23 dez. 2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry: Process Validation. Maryland: FDA, 2022.** Disponível em: <https://www.fda.gov>. Acesso em: 24 nov. 2024.

GERGES, S.H., WAHDAN, S.A., ELSHERBINY, D.A. ET AL. **Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review.** Eur J Drug Metab Pharmacokinet 47, 1–18 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00731-y> . Acesso em: 21 mar. 2025.

HALEEM, Reham M.; SALEM, Maissa Y.; FATAHALLAH, Faten A.; ABDELFAHATTAH, Laila E. **Quality in the pharmaceutical industry – A literature review.** Saudi Pharmaceutical Journal, v. 23, n. 5, p. 463-469, 2015. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.11.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413001114>. Acesso em: 23 mar. 2025.

INTERFARMA. Guia 2019. São Paulo: **Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2019.**

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.** Geneva: ICH, 2016. p. 22-23. Acesso em: 24 nov. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q8: Pharmaceutical Development.** Geneva: ICH, 2009. p. 13-14. Acesso em: 24 nov. 2024.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING (ISPE). **Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP).** Bethesda: ISPE, 2021. p. 112-115. Acesso em: 24 nov. 2024.

KUNTZ, S.; WENZEL, U.; DANIEL, H. **Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines.** Eur. J. Nutr., v. 38, p. 133–142, 1999. Acesso em: 24 nov. 2024.

LIU, W.Y.; LIOU, S.-S.; HONG, T.-Y.; LIU, I.-M. **The benefits of the citrus flavonoid diosmin on human retinal pigment epithelial cells under high-glucose conditions.** Molecules, v. 22, p. 2251, 2017. Acesso em: 22 mar. 2025.

ORIQUEI, L. R.; MORI, M.; WONGTSCHOWSKI, P. **Guia para a determinação da estabilidade de produtos químicos.** Química Nova, v. 36, n. 2, p. 340–347, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000200023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000200023>. Acesso em: 21 mar. 2025.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. **Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas.** BNDES Setorial, n. 18, p. 3-22, set. 2003.

PINHO, A. F. de A.; SILVA, J. F. da. **Posicionamento estratégico e desempenho de mercado da indústria farmacêutica à luz da tipologia de Porter.** Revista de Administração Contemporânea, v. 5, n. 3, p. 27–52, 2001. DOI: 10.1590/s1415-65552001000300003.

RANDO, Renata Gonçalves et al. **Efeitos terapêuticos dos flavonóides cítricos Neohesperidina, Hesperidina e sua aglicona, hesperetina, na saúde óssea.** Anais.. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022. Disponível em: https://cob.fob.usp.br/wpcontent/uploads/sites/954/2022/11/ANAIS_35_COB_2022.pdf. Acesso em: 30 dez. 2024.

REBOUÇAS, Louhana Moreira. **Microcápsulas polissacarídicas à base de hesperidina e ácido betulínico coencapsulados.** 2022. 115 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/69962>. Acesso em: 22 mar. 2025.

REIS, Mafalda Marques Morgado Costa. **Avaliação dos tempos de espera nas etapas de fabrico (Hold Time Studies).** 2016. Dissertação (Mestrado em Engenharia

Farmacêutica) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: <https://run.unl.pt/handle/10362/21631>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SAFAR, L. G. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos não estéreis. Monografia de especialização. Universidade Federal de Minas Gerais, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-9ATJ8V>

SERRA, R. et al. **Haemorrhage from varicose veins and varicose ulceration: A systematic review**. International Wound Journal, 2018. DOI: 10.1111/iwj.12934. Acesso em: 1 dez. 2024.

SOTAX. **Friabilómetro – Pruebas de pérdida de peso**. Disponível em: https://www.sotax.com/es/pruebas_fisicas/medidor_friabilidad/friabilometro_pruebas_perdida_peso. Acesso em: 23 mar. 2025.

USP. **The United States Pharmacopeia, 29**. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville, 2006.

USP. **The United States Pharmacopeia, 42**. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville, 2019.

VIEIRA, Vera Maria da Motta; OHAYON, Pierre. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D**. Revista Economia & Gestão, v. 6, n. 13, mai. 2006. Disponível em: <https://periodicos.pucminas.br/economiaegestao/article/view/26>. Acesso em: 22 mar. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **General guidance on hold-time studies. Annex 4**. World Health Organization Technical Report Series, n. 992, p. 88-93, 2015.