



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
INDUSTRIAL

MARIA EDUARDA PEREIRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DO CLORIDRATO DE DONEPEZILA COM OS
PADRÕES FARMACÓPEICOS: UMA ABORDAGEM BASEADA NO CONTROLE
DE QUALIDADE**

Recife
2025

MARIA EDUARDA PEREIRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DO CLORIDRATO DE DONEPEZILA COM OS
PADRÕES FARMACÓPICOS: UMA ABORDAGEM BASEADA NO CONTROLE
DE QUALIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Química Industrial da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial à obtenção do grau
de Bacharel em Química Industrial.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Daniella Carla
Napoleão

Recife
2025

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

Silva, Maria Eduarda Pereira da.

Avaliação da conformidade do cloridrato de donepezila com os padrões farmacopeicos: uma abordagem baseada no controle de qualidade / Maria Eduarda Pereira da Silva. - Recife, 2025.

44 p. : il., tab.

Orientador(a): Daniella Carla Napoleão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, Química Industrial - Bacharelado, 2025.

1. boas práticas de fabricação. 2. indústria farmacêutica. 3. medicamentos.
4. validação de metodologia. I. Napoleão, Daniella Carla. (Orientação). II. Título.

540 CDD (22.ed.)

MARIA EDUARDA PEREIRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DO CLORIDRATO DE DONEPEZILA COM OS
PADRÕES FARMACOPEICOS: UMA ABORDAGEM BASEADA NO CONTROLE
DE QUALIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Química
Industrial da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharelado em
Química Industrial.

Aprovado em: 11/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Mércia Aurélia Gonçalves Leite (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Fernanda Sobreira Silva (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

A indústria farmacêutica desempenha um papel essencial na promoção da saúde pública, sendo responsável pela produção de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade comprovada. Nesse contexto, a avaliação da conformidade de fármacos com os parâmetros oficiais constitui etapa indispensável do controle de qualidade, assegurando que os produtos atendam às exigências regulatórias e às expectativas terapêuticas. Este trabalho teve como objetivo principal a avaliação da conformidade do cloridrato de donepezila 10 mg com os padrões de qualidade físico-químicos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, com base em um conjunto de ensaios aplicados no ambiente industrial farmacêutico. A pesquisa foi desenvolvida em uma empresa nacional de grande porte, sob a perspectiva do controle de qualidade de medicamentos sólidos orais, enfatizando a importância da padronização analítica, da rastreabilidade dos processos e do cumprimento rigoroso das Boas Práticas de Fabricação (BPF), conforme regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da RDC nº 658/2022. Foram realizados testes fundamentais como: descrição visual, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor do princípio ativo, uniformidade de doses unitárias e dissolução. Os procedimentos foram conduzidos com base em metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira e complementadas por protocolos internos validados pela empresa. Os resultados demonstraram que o lote de cloridrato de donepezila analisado encontra-se dentro dos limites especificados em todos os parâmetros avaliados, assegurando sua eficácia terapêutica, segurança para o paciente e estabilidade físico-química.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Indústria farmacêutica; Medicamentos; Validação de metodologia.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso representa não apenas a finalização de uma importante etapa acadêmica, mas também o reflexo de um caminho construído com o apoio de muitas pessoas, às quais sou profundamente grata.

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora, Professora Doutora Daniella Carla Napoleão, pela orientação precisa, pelo incentivo constante e pela confiança depositada ao longo do desenvolvimento desta pesquisa. Sua dedicação, conhecimento e sensibilidade acadêmica foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Estendo minha gratidão à Universidade Federal de Pernambuco e ao Departamento de Engenharia Química, por oferecerem uma formação sólida, crítica e comprometida com a excelência científica. Aos professores e colegas que contribuíram direta ou indiretamente durante a minha trajetória, deixo meu sincero reconhecimento.

Aos profissionais da indústria farmacêutica que gentilmente colaboraram com o desenvolvimento prático deste estudo, ofereço meus agradecimentos pela receptividade, pelos ensinamentos compartilhados e pela oportunidade de vivenciar a aplicação real dos conhecimentos adquiridos.

Aos meus pais Carlos Wendell e Alberaci que sempre me apoiaram ao longo de todos esses anos. À minha família que sempre acreditou em mim, a Gildo que nunca me deixou desanimar, a Samyra e Fábio que me deram todo suporte desde o primeiro dia de aula. A todos eles, meu profundo agradecimento pelo apoio incondicional, pelas palavras de encorajamento nos momentos difíceis e pela paciência durante todo o percurso. Sem vocês, este sonho não teria se tornado realidade.

Por fim, agradeço a Deus, por ter me dado força, saúde e sabedoria ao longo dessa jornada. A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho, minha eterna gratidão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de processo de fabricação de medicamentos	16
------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Informações do cloridrato de donepezila	27
Tabela 2 -	Testes realizados no cloridrato de donepezila e metodologias de análise	29
Tabela 3 -	Resultados das análises de cloridrato de donepezila	36

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas práticas de fabricação
CLAE	Cromatografia Líquida de alta eficiência
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
KGF	Quilograma-força
OMS	Organização Mundial de Saúde
POPs	Procedimentos operacionais padrão
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
VA	Variação Absoluta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	13
2.2	FARMACOPEIA	14
2.3	BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	15
2.4	PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS	16
2.5	METODOLOGIAS ANALÍTICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS	18
2.5.1	Teste de descrição	19
2.5.2	Peso médio	20
2.5.3	Dureza	21
2.5.4	Friabilidade	22
2.5.5	Desintegração	23
2.5.6	Determinação de teor do princípio ativo	24
2.5.7	Uniformidade de doses unitárias	25
2.5.10	Dissolução	25
2.6	CLORIDRATO DE DONEPEZILA	26
3	METODOLOGIA	29
3.1	TESTE DE DESCRIÇÃO	29
3.2	PESO MÉDIO	30
3.3	DUREZA	30
3.4	FRIABILIDADE	31
3.5	DESINTEGRAÇÃO	32
3.6	DETERMINAÇÃO DE TEOR DO PRINCÍPIO ATIVO	33
3.7	UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	33
3.8	DISSOLUÇÃO	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1	AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE COM OS PARÂMETROS ESTABELECIDOS	37
5	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é responsável pela produção de medicamentos e tem papel essencial no avanço da pesquisa científica, especialmente no campo da saúde. Trata-se de um dos setores mais inovadores da economia, exigindo investimentos elevados devido ao seu alto potencial de retorno. Seu papel é estratégico e indispensável na consolidação e no fortalecimento dos sistemas de saúde pública, sendo responsável pelo desenvolvimento, produção em larga escala e fornecimento contínuo de medicamentos, vacinas, insumos e terapias avançadas. Sua atuação impacta diretamente os indicadores de saúde da população, promovendo a redução da morbimortalidade por meio do acesso a tratamentos eficazes, seguros e de qualidade comprovada. Além de sua relevância na manutenção da saúde coletiva, a indústria farmacêutica é um dos principais vetores de inovação em saúde, investindo em pesquisa e desenvolvimento para a descoberta de novas moléculas, tecnologias terapêuticas e estratégias de enfrentamento a doenças crônicas, infecciosas e emergentes (Stacciarini, 2024).

Ao longo dos anos, o setor passou por profundas transformações, deixando de ser composto por pequenas empresas locais para se consolidar em corporações multinacionais com expressiva valorização de mercado. Além de sua relevância econômica, a indústria também exerce forte influência na promoção da saúde pública e no desenvolvimento de políticas sanitárias globais (ACS, 2024).

A produção de medicamentos exige um sistema robusto de gestão que garanta a qualidade em todas as etapas. Para isso, é fundamental que os processos e suas etapas sejam bem planejados, controlados e padronizados, o que é possível por meio de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). Esse sistema prioriza ações preventivas e corretivas para assegurar a eficácia do produto final. Parte fundamental do SGQ são as Boas Práticas de Fabricação (BPF), que estabelecem diretrizes como a qualificação da equipe, adequação das instalações, validação de equipamentos e conformidade documental (Silva, 2023).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar a conformidade das análises físicas e físico-químicas do cloridrato de donepezila 10mg com os padrões farmacopéicos. A pesquisa enfatiza o papel essencial do controle de qualidade como instrumento para assegurar a eficácia terapêutica e a segurança dos fármacos, com ênfase na análise do medicamento. O estudo contempla uma abordagem detalhada

dos processos de produção e manipulação do medicamento, avaliando sua conformidade com os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e pelas diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de ensaios físico-químicos específicos. Desta forma, foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- Analisar o papel do controle de qualidade na cadeia produtiva farmacêutica;
- Realizar a caracterização física e físico-química do cloridrato de donepezila 10 mg;
- Verificar a conformidade dos resultados obtidos com os parâmetros exigidos pela ANVISA e farmacopéia brasileira;
- Discutir os principais desafios enfrentados na rotina laboratorial de controle de qualidade.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. 1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica apresenta uma trajetória de constantes transformações. Desde o século XIX, quando passou a se consolidar com base nos avanços da química moderna, impulsionada por grandes nomes como Lavoisier e pela tradição científica francesa, o setor começou a se estruturar como um campo técnico e produtivo cada vez mais relevante. Entre o final do século XIX e as primeiras décadas do século XX, países como Alemanha, França e Suíça protagonizaram importantes desenvolvimentos na produção de vacinas e soros, abrindo caminho para uma nova era da farmacologia (Barbosa; Pereira, 2020).

A consolidação definitiva do setor farmacêutico ocorreu no contexto do pós-Segunda Guerra Mundial, quando a indústria norte-americana expandiu expressivamente. Esse período foi caracterizado pelo crescimento da capacidade de produção em larga escala, o que favoreceu a diversificação da oferta de medicamentos e uma resposta mais eficaz à demanda crescente (Costa *et al.*, 2023).

A década de 1990 representou um ponto de inflexão para o setor, em virtude do aumento da concorrência global. Diante desse cenário, empresas farmacêuticas buscaram fortalecer suas operações por meio de estratégias de reestruturação, com foco no aumento da eficiência produtiva e na ampliação dos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), bem como na modernização da produção de insumos e na intensificação das práticas de marketing. Tais mudanças, impulsionadas por fatores econômicos e geopolíticos, resultaram em uma nova configuração do mercado, que passou de uma estrutura competitiva para um modelo de oligopólio segmentado, onde a concorrência se concentra em determinadas classes terapêuticas (Barbosa; Pereira, 2020).

Com a chegada do século XXI, a indústria farmacêutica mundial voltou suas atenções para a biotecnologia, especialmente em razão do vencimento de patentes de diversos medicamentos de referência. Esse movimento deu continuidade às transformações da década anterior, lideradas por países como Estados Unidos da América, Alemanha, Suíça e Reino Unido. Simultaneamente, diversas empresas passaram a adotar estratégias corporativas que uniam a centralização das decisões estratégicas à descentralização das atividades de produção e pesquisa. O setor

também buscou ganhos de escala por meio de fusões e aquisições, concentrando esforços em segmentos como os medicamentos genéricos. Além disso, aproveitou-se da transferência de tecnologias de outros ramos industriais, estabelecendo parcerias com empresas da área de biotecnologia (Fiocchi *et al.*, 2024).

Com a obtenção das autorizações exigidas pelos órgãos reguladores, a etapa de fabricação de medicamentos deve ser executada com elevado grau de precisão, respeitando integralmente os padrões técnicos estabelecidos. Trata-se de um processo altamente especializado, que demanda monitoramento constante e controles rigorosos ao longo de todas as fases, desde a produção dos insumos farmacêuticos ativos até a obtenção da forma farmacêutica final. Nesse cenário, o controle de processos descrito pela Farmacopeia brasileira assume papel necessário, ao oferecer diretrizes normativas e critérios técnicos padronizados que norteiam as atividades industriais. Essas orientações são fundamentais para assegurar que os produtos farmacêuticos desenvolvidos estejam em plena conformidade com os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia exigidos pelas autoridades sanitárias competentes (Fernandes; Gonçalves, 2020).

2.2 FARMACOPEIA

As farmacopeias são referências indispensáveis no controle de qualidade de medicamentos, reunindo métodos oficiais para verificar identidade, pureza e potência de substâncias. Esses ensaios garantem o cumprimento das exigências regulatórias e são fundamentais para a aplicação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), assegurando a eficácia e a segurança dos tratamentos. No cenário internacional, elas contribuem para a padronização de métodos analíticos, facilitando o comércio e garantindo qualidade uniforme. Países como China, México e Rússia adotam parte das monografias da Farmacopeia dos Estados Unidos da América, promovendo harmonização entre diferentes sistemas regulatórios (Lima; Guedes, 2021).

As farmacopeias também se mantêm atualizadas com os avanços científicos e tecnológicos. Suas revisões periódicas garantem que os métodos reflitam a realidade industrial, enquanto as BPF asseguram que esses padrões sejam aplicados corretamente durante a produção (Brasil, 2022).

2.3 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A indústria farmacêutica exerce um papel importante na preservação da saúde pública, sendo responsável pela produção de medicamentos que devem cumprir critérios rigorosos de qualidade, eficácia e segurança. Para que essas exigências sejam atendidas de forma sistemática, é necessário adotar diretrizes que assegurem o controle e a padronização de todas as etapas produtivas. Nesse cenário, destacam-se as BPF, um conjunto de normas técnicas que orientam desde a seleção de insumos até a distribuição dos produtos finais (Zapparolli, 2020).

As BPF surgiram como resposta à necessidade de estabelecer padrões internacionais que garantam a confiabilidade dos medicamentos. No Brasil, sua regulamentação é responsabilidade da ANVISA, criada por meio da Lei nº 9.782, de 1999. Desde então, a agência tem publicado e atualizado resoluções que disciplinam as práticas industriais no setor farmacêutico, como a RDC nº 134/2001 (BPF de produtos médicos), RDC nº 210/2003 (BPF de medicamentos em geral), RDC nº 17/2010 (BPF de medicamentos, com atualizações sobre processos e validações), RDC nº 301/2019 (BPF de medicamentos com base no Guia PIC/S PE 009-3) e, mais recentemente, a RDC nº 658/2022 (Diretrizes gerais de BPF de medicamentos, consolidando e modernizando normas anteriores) (Fusinato *et al.*, 2021; Sizukusa, 2020).

A aplicação dessas diretrizes tem como principal objetivo garantir que os medicamentos sejam produzidos sob condições controladas e reproduzíveis, minimizando o risco de contaminações, variações na composição e falhas de qualidade. Elementos como qualificação da equipe, validação de processos, controle ambiental e rastreabilidade são centrais nesse modelo de gestão. Além disso, a adoção de mecanismos de análise de risco permite antecipar falhas e adotar medidas preventivas que aumentam a segurança e a eficácia dos produtos (Gouveia *et al.*, 2015).

O cumprimento rigoroso das BPF também depende da implementação de sistemas eficazes de monitoramento e controle. Isso envolve a verificação de cada etapa da produção, desde a aquisição das matérias-primas até a liberação dos lotes acabados, garantindo que todos os processos estejam em conformidade com os requisitos técnicos e regulatórios (Brasil, 2022). Essa abordagem não só atende às exigências legais, como também fortalece a confiança da sociedade na qualidade dos

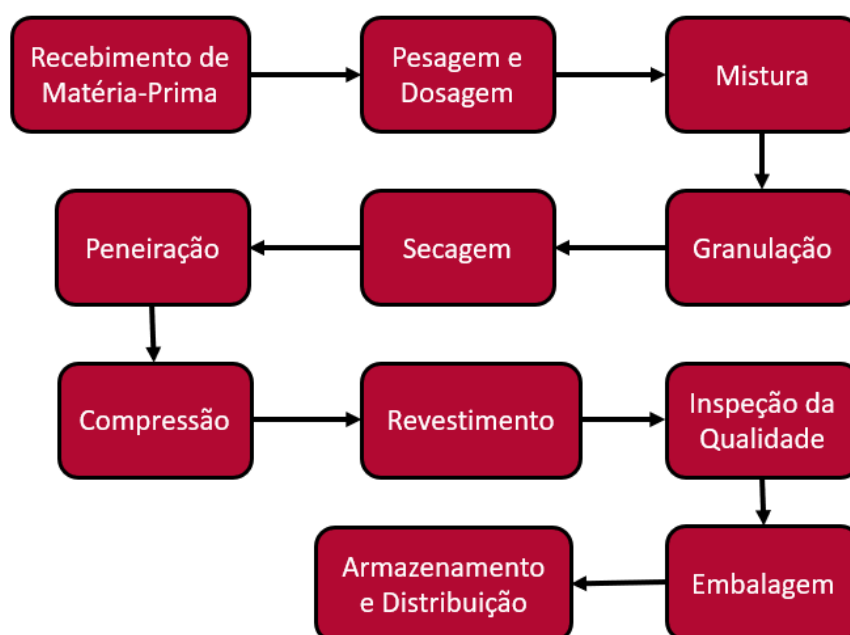
medicamentos disponíveis.

Nesse contexto, o profissional que atua no setor farmacêutico industrial desempenha uma função estratégica. Sua atuação vai além do conhecimento técnico-científico: ele participa ativamente do planejamento, controle e validação dos processos produtivos, contribuindo para que a indústria opere dentro dos padrões exigidos. Dessa forma, o profissional assegura que os medicamentos comercializados sejam eficazes e seguros, reforçando o compromisso do setor com a saúde pública (Ramos, 2022).

2.4 PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

No processo de fabricação de medicamentos, é essencial garantir a padronização e o controle em cada etapa da produção, assegurando a qualidade e a eficácia dos produtos. A Figura 1, ilustra de forma clara as etapas principais envolvidas na produção de comprimidos, desde a recepção da matéria-prima até a embalagem e distribuição do produto final (Souza; Pereira, 2020).

Figura 1 – Fluxograma de processo de fabricação de medicamentos.



Fonte: A autora (2025).

Como pode ser observado na Figura 1, o processo se inicia com o recebimento da matéria-prima, que deve ser inspecionada para garantir sua conformidade com as

especificações técnicas. Em seguida, a matéria-prima é submetida à pesagem e dosagem, onde a quantidade exata de cada componente é medida para garantir a correta formulação. Após a dosagem, ocorre a mistura dos ingredientes, etapa crítica para assegurar a homogeneidade da composição. Em seguida, o material passa por processos de granulação e secagem, que melhoram as propriedades físicas do pó, facilitando etapas subsequentes, como a peneiração, que remove partículas inadequadas, assegurando um tamanho uniforme (Silva et al., 2024).

A etapa seguinte é a compressão, onde a mistura é comprimida para formar os comprimidos. Estes, por sua vez, podem passar por um processo de revestimento, dependendo da formulação desejada. Antes de seguir para a etapa final, os comprimidos são submetidos à inspeção de qualidade, onde são testados para garantir que atendem aos padrões estabelecidos. Por fim, os produtos aprovados são embalados e enviados para armazenamento e distribuição, garantindo que o medicamento chegue ao mercado em condições adequadas para consumo (Albuquerque et al., 2023).

A produção de medicamentos e genéricos é um processo complexo e regulamentado que envolve uma série de etapas rigorosas para garantir a excelência e confiabilidade dos produtos farmacêuticos. Desde a pesquisa e desenvolvimento até a distribuição e comercialização, cada fase é meticulosamente planejada e executada para atender aos mais altos padrões da indústria (Silva et al., 2024).

Esse fluxo produtivo é resultado de um extenso trabalho que começa muito antes da produção em si. A fase de pesquisa e desenvolvimento (P&D) envolve a identificação de novas moléculas ou a melhoria de formulações já conhecidas. Nessa etapa, são realizados estudos de laboratório e testes clínicos para verificar o potencial terapêutico, bem como a segurança do composto investigado (Albuquerque *et al.*, 2023).

Após a identificação de um candidato promissor, são conduzidos estudos de pré-formulação. Neles, avaliam-se fatores como estabilidade química, solubilidade e compatibilidade entre os ingredientes, buscando entender como a substância se comportará em contato com outros excipientes. Com base nesses dados, é possível desenvolver a formulação final, ajustando a forma farmacêutica — seja ela líquida, sólida ou semissólida — de acordo com os requisitos terapêuticos (Bousdekis; Apostolou; Mentzas, 2020).

A etapa de produção industrial é executada em ambientes controlados,

conforme as Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidas pela RDC nº 658/2022. Durante a fabricação, diferentes tipos de ensaios são aplicados continuamente, garantindo que o produto mantenha padrões de qualidade constantes. Avaliações físico-químicas, microbiológicas e de estabilidade fazem parte dessa rotina de controle (Fusinato *et al.*, 2021).

Quando se trata de medicamentos genéricos, além de seguir todas as etapas citadas, é obrigatório comprovar que eles oferecem a mesma resposta terapêutica que os medicamentos de referência. Isso é feito por meio de estudos de bioequivalência, que verificam se o medicamento genérico é absorvido da mesma maneira pelo organismo, garantindo eficácia semelhante (Lira *et al.*, 2024).

Após finalizada a produção, os medicamentos são rotulados com informações obrigatórias — como composição, dosagem, precauções, lote e validade — em conformidade com as diretrizes da RDC nº 658/2022. Por fim, são distribuídos a estabelecimentos de saúde e pontos de venda, estando então aptos a serem utilizados pelos pacientes com a segurança esperada (Souza; Pereira, 2020).

2.5 METODOLOGIAS ANALÍTICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Diversas metodologias utilizadas para a caracterização e controle de qualidade de fármacos estão reunidas na Farmacopeia Brasileira (6ª edição), além de serem regulamentadas por normas da ANVISA, como a Resolução RDC nº 658/2022, que define os requisitos para as BPF de medicamentos. A Farmacopeia apresenta de forma sistematizada os ensaios físicos, químicos e físico-químicos aplicáveis às diferentes formas farmacêuticas, assegurando a padronização das análises no setor produtivo. No que diz respeito à análise visual e física dos medicamentos, o teste de descrição está inserido no capítulo destinado aos ensaios gerais aplicáveis às formas farmacêuticas. Já os procedimentos para aferição do peso médio dos comprimidos encontram-se na seção voltada ao controle de qualidade de formas sólidas, onde também são apresentados os parâmetros de friabilidade e resistência mecânica (dureza), fundamentais para garantir a integridade do produto durante o transporte e o uso (Brasil, 2022).

A avaliação da desintegração dos comprimidos — uma etapa essencial para prever o comportamento do fármaco no organismo — está detalhada em um capítulo específico sobre a análise de formas sólidas quanto à sua capacidade de se

desintegrar sob condições simuladas. Técnicas analíticas instrumentais também são contemplados pela Farmacopeia: a espectroscopia no infravermelho, por exemplo, é descrita na seção dedicada aos métodos espectroscópicos, sendo amplamente utilizada para a identificação de substâncias ativas por meio de suas características moleculares. No caso da cromatografia em camada delgada (CCD), o método está descrito na parte da obra que trata das técnicas cromatográficas, as quais permitem identificar os compostos presentes nas formulações. A determinação do teor de princípio ativo — um dos principais parâmetros de controle — está organizada na seção dos ensaios quantitativos, voltados à verificação da concentração da substância medicamentosa (Brasil, 2022).

Além disso, ensaios como a uniformidade de doses unitárias e a dissolução, que avaliam respectivamente a homogeneidade das doses e a liberação do fármaco no organismo, estão contemplados nas monografias específicas das substâncias, respeitando os critérios de liberação e absorção estabelecidos para cada medicamento. A RDC nº 658/2022 complementa essas diretrizes farmacopeicas ao estabelecer que todos esses métodos devem ser devidamente validados antes de sua aplicação na rotina fabril. Isso garante que os ensaios utilizados realmente demonstrem a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, conforme exigido pela legislação sanitária vigente (Brasil, 2022).

2.5.1 Teste de descrição

A avaliação sensorial de medicamentos, também denominada ensaio organoléptico, desempenha papel crucial no controle de qualidade, ao verificar atributos percebidos pelos sentidos humanos, como aparência, cor, cheiro, gosto e consistência. Essa análise inicial permite identificar possíveis desvios que comprometam a segurança, eficácia ou estabilidade do produto (Cordeiro, 2024).

Entre os primeiros aspectos a serem observados está o visual, cuja inspeção minuciosa pode revelar alterações como presença de partículas visíveis, mudanças de coloração, ou separação de fases — especialmente em soluções e emulsões. Tais sinais podem indicar falhas no processo de produção, contaminações ou instabilidades na formulação. Por exemplo, presença de partículas sólidas em suspensão podem ser consequência de contaminação ou degradação do princípio ativo, enquanto a

separação de componentes em uma emulsão pode apontar falhas na estabilidade físico-química da formulação (Oliveira *et al.*, 2020).

A coloração do produto deve se manter dentro das especificações definidas, pois alterações nesse parâmetro podem sinalizar a degradação do fármaco ou a existência de reações adversas com excipientes. O odor também é uma característica avaliada, sobretudo em formas líquidas ou semissólidas, e pode indicar a presença de contaminantes, deterioração ou reações não previstas. Em medicamentos administrados por via oral, como xaropes, o sabor se torna uma variável crítica, uma vez que quando são desagradáveis podem prejudicar a adesão ao tratamento, especialmente entre o público pediátrico. Em paralelo, a textura é analisada em produtos como cremes, géis e pomadas, já que mudanças na consistência podem comprometer tanto a aplicação quanto a absorção do medicamento (Costa *et al.*, 2023).

A realização adequada desses ensaios exige o cumprimento rigoroso dos procedimentos descritos nas farmacopeias oficiais e nos procedimentos operacionais padrão (POP) definidos internamente por cada fabricante. Esses documentos estabelecem critérios objetivos para avaliação de cada propriedade sensorial, permitindo a padronização e a reprodutibilidade nas análises (Fernandes; Gonçalves, 2020).

Outro ponto basilar é a qualificação dos profissionais que executam os testes. Para que as avaliações sensoriais tenham precisão e confiabilidade, os analistas devem receber treinamento adequado e demonstrar capacidade para perceber pequenas variações nos parâmetros avaliados. A sensibilidade dos avaliadores, aliada à observância rigorosa das diretrizes técnicas, é o que garante a eficácia dessa etapa no controle de qualidade dos medicamentos (Fernandes; Gonçalves, 2020).

2.5.2 Peso médio

A verificação do peso médio de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas, constitui uma etapa relevante no controle de qualidade, tendo como objetivo confirmar a uniformidade das doses administradas. Este ensaio garante que cada unidade contenha a quantidade adequada de princípio ativo, respeitando os limites estabelecidos em especificações técnicas (Oliveira *et al.*, 2020).

Durante a fase produtiva, essa análise é utilizada como ferramenta de

monitoramento para assegurar que os comprimidos estejam sendo fabricados com consistência em termos de massa. Essa padronização é vital para a segurança e a eficácia do tratamento, visto que flutuações no peso podem indicar desvios na dosagem do princípio ativo, comprometendo tanto a resposta terapêutica quanto a segurança do paciente (Cordeiro *et al.*, 2024).

Variações detectadas nesse parâmetro podem estar associadas a falhas nos processos de mistura, granulação ou compressão. Por exemplo, uma distribuição não homogênea do princípio ativo durante a mistura pode resultar em comprimidos com diferentes concentrações de fármaco. Por outro lado, falhas na etapa de granulação ou variações no desempenho da máquina compressora podem influenciar o volume e a densidade do produto, levando a oscilações indesejadas no peso (Oliveira *et al.*, 2020).

Caso os resultados obtidos fiquem fora da faixa aceitável, é necessária uma investigação criteriosa para identificar a origem do desvio. Isso geralmente envolve auditorias internas do processo, checagem da calibração dos equipamentos de pesagem e avaliação da uniformidade da mistura. Uma análise detalhada pode revelar problemas técnicos, como falhas no preparo da formulação, segregação de componentes ou uso incorreto de parâmetros de compressão (Cordeiro *et al.*, 2024).

2.5.3 Dureza

A avaliação da resistência mecânica de comprimidos, conhecida como ensaio de dureza, tem como finalidade verificar a robustez estrutural dessas formas farmacêuticas sólidas. Essa verificação é indispensável para garantir que os comprimidos suportem adequadamente o manuseio rotineiro, bem como as etapas de transporte e armazenamento, preservando sua integridade até o uso pelo paciente (Oliveira *et al.*, 2020).

A dureza é uma característica determinante para a estabilidade física do medicamento. Comprimidos com baixa resistência tendem a se fragmentar facilmente, o que pode acarretar perdas de produto durante a etapa de embalagem ou ao longo da distribuição. Esse tipo de falha pode resultar em inconsistências na dose administrada, prejudicando o tratamento e aumentando o risco de efeitos adversos. Por outro lado, quando o comprimido apresenta resistência excessiva, sua desintegração e dissolução no trato gastrointestinal podem ser comprometidas. Como

consequência, a liberação e absorção do princípio ativo tornam-se ineficazes, impactando diretamente na resposta terapêutica (Pereira *et al.*, 2020).

Por esse motivo, o equilíbrio entre a dureza e a capacidade de dissolução precisa ser cuidadosamente controlado. O ensaio de dureza fornece dados que orientam ajustes na formulação e no processo de compressão, visando alcançar uma forma farmacêutica estável, que permita uma dissolução adequada no organismo. Para a execução do teste, emprega-se, geralmente, um equipamento denominado durômetro, capaz de mensurar a força exata necessária para romper o comprimido. Esse ensaio pode ser aplicado tanto em lotes finais quanto em amostras durante o processo produtivo, como forma de controle em tempo real. Os dados obtidos auxiliam na calibração da pressão de compressão e na seleção apropriada de excipientes, com o intuito de otimizar a qualidade do produto (Oliveira *et al.*, 2020).

2.5.4 Friabilidade

O ensaio de friabilidade é um procedimento indispensável no controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas, utilizado para medir a resistência de comprimidos à ação de forças mecânicas, como atrito e impacto. Essa verificação garante que o produto mantenha sua integridade física durante etapas como embalagem, transporte e armazenamento, assegurando que chegue ao consumidor sem danos estruturais que possam comprometer sua eficácia ou segurança (Souza, 2023).

Durante o teste, comprimidos são colocados em um equipamento denominado friabilômetro, que contém um tambor giratório responsável por simular os movimentos e choques aos quais os comprimidos estão sujeitos ao longo de sua vida útil. Após um número padronizado de rotações, os comprimidos são pesados novamente para calcular a perda percentual de massa. Essa variação serve como um indicativo da resistência à abrasão e à fragmentação da forma farmacêutica (Barbosa; Perreira, 2020).

Esse ensaio é especialmente relevante para comprimidos que possuem revestimento, pois uma cobertura danificada pode comprometer a liberação controlada do fármaco ou sua proteção contra agentes externos, como umidade ou luz. A integridade do revestimento influencia diretamente a biodisponibilidade do princípio ativo, isto é, a capacidade do organismo de absorver o medicamento em quantidade e

tempo adequados para o efeito terapêutico esperado (Barbosa; Pereira, 2020).

Segundo estes autores, comprimidos que apresentam alta friabilidade são suscetíveis a quebra ou degradação durante o transporte e uso, o que pode resultar em falhas na dosagem, prejuízos na adesão ao tratamento e perda da confiança do paciente. Em contraste, comprimidos com baixa friabilidade demonstram robustez adequada, contribuindo para a estabilidade e a qualidade do produto até o momento da administração.

Quando os resultados do teste revelam fragilidade excessiva, ações corretivas podem ser necessárias. Isso pode incluir ajustes na formulação, otimização do processo de compressão, melhoria no revestimento, ou ainda a revisão das condições de armazenamento e logística, que tem o objetivo de aprimorar a resistência dos comprimidos e garantir seu desempenho (Pereira et al., 2020).

2.5.5 Desintegração

O ensaio de desintegração é determinante para avaliar a capacidade de comprimidos, cápsulas e outras formas sólidas orais de se fragmentarem em partículas menores após a administração. Esse processo é indispensável para garantir que o princípio ativo seja liberado de forma eficaz e em tempo hábil, permitindo sua absorção pelo organismo e, consequentemente, a obtenção do efeito terapêutico desejado (Pereira et al., 2020).

Durante a execução do teste, as unidades farmacêuticas são submetidas a um meio líquido que simula o ambiente gastrointestinal humano, levando em conta fatores como temperatura e pH típicos do estômago e do intestino. A avaliação busca verificar se o medicamento se desintegra dentro de um intervalo de tempo pré-determinado, o que é necessário para a liberação adequada do fármaco (Fernandes, 2020).

Esse ensaio é particularmente importante para medicamentos de liberação imediata, cuja eficácia depende da rápida dissolução e absorção do princípio ativo logo após a administração oral. Se a forma farmacêutica não se desintegrar conforme o esperado, a liberação do composto ativo pode ser comprometida, afetando negativamente a biodisponibilidade e, por consequência, a eficácia clínica do tratamento (Gonçalves, 2020).

Além de confirmar a funcionalidade da formulação, o teste de desintegração também serve como indicador da qualidade do processo de fabricação. Problemas

como distribuição inadequada dos excipientes, falhas na compressão dos comprimidos ou o uso de ingredientes com propriedades físico-químicas inadequadas podem afetar negativamente o desempenho da desintegração. Resultados fora dos padrões estabelecidos apontam para a necessidade de reavaliações técnicas, podendo demandar reformulações, correções no processo produtivo ou ajustes nos parâmetros de compressão e secagem, a fim de garantir a eficiência e a segurança do produto (Gonçalves, 2020).

2.5.6 Determinação do teor do princípio ativo

A quantificação do princípio ativo em medicamentos prontos para uso é realizada por meio do teste de teor, uma etapa substancial no controle de qualidade farmacêutico. Essa análise assegura que cada unidade do produto contenha a quantidade correta de fármaco, conforme os parâmetros estabelecidos pelas normas regulatórias, o que é fundamental para garantir a segurança e a eficácia do tratamento (Brasil, 2022).

O procedimento envolve a seleção de uma amostra representativa do lote, que é analisada por métodos específicos de quantificação. As técnicas mais amplamente utilizadas são a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta/visível (UV/Vis). A escolha entre essas metodologias depende da estrutura química do princípio ativo, da composição da formulação e da sensibilidade exigida. A CLAE é ideal para separar e medir substâncias presentes em sistemas complexos, produzindo um cromatograma que permite determinar com precisão as concentrações envolvidas. Já a espectrofotometria de UV/Vis baseia-se na absorção de luz por soluções contendo o composto, sendo eficaz para compostos que possuem grupos cromóforos (Albuquerque *et al.*, 2023).

Os resultados obtidos são comparados a valores de referência previamente estabelecidos em monografias oficiais, como as das farmacopeias, ou definidos por meio de validação do método analítico. Apenas quando o teor do fármaco se encontra dentro da faixa aceitável é que o lote pode ser aprovado para comercialização. Caso os resultados indiquem uma concentração fora do intervalo permitido, uma análise investigativa é iniciada. Essa revisão pode incluir desde a avaliação dos procedimentos de fabricação e formulação até a checagem dos instrumentos utilizados durante a

análise, buscando identificar falhas técnicas, desvios no processo produtivo ou inconsistências na matéria-prima (Machado; Garcia, 2021).

2.5.7 Uniformidade de doses unitárias

A quantificação do princípio ativo presente nos medicamentos finalizados é realizada por meio do teste de teor, um procedimento indispensável no controle da qualidade farmacêutica. Essa análise assegura que a formulação esteja dentro dos parâmetros estabelecidos pelas diretrizes regulatórias, o que é necessário tanto para garantir a segurança quanto a eficácia terapêutica do produto administrado ao paciente (Albuquerque *et al.*, 2023).

O processo inicia-se com a coleta de uma amostra representativa do lote de produção. Esta amostra precisa refletir fielmente as características do lote, pois quaisquer desvios podem comprometer a validade da avaliação. A seguir, aplicam-se as técnicas e métodos analíticos apropriados (Costa *et al.*, 2023).

Caso os valores obtidos no ensaio estejam fora dos limites permitidos, é necessário iniciar uma análise investigativa aprofundada. Esse processo geralmente envolve a revisão minuciosa de todas as etapas do processo de produção e controle de qualidade. Isso inclui a conferência da calibração e do desempenho dos equipamentos de análise, a verificação das matérias-primas utilizadas, bem como a análise dos métodos e registros do processo produtivo. A partir das falhas identificadas, são adotadas medidas corretivas para prevenir novas ocorrências, assegurando a uniformidade e a confiabilidade dos próximos lotes (Machado; Garcia, 2021).

2.5.8 Dissolução

O ensaio de dissolução é um dos testes mais importantes no controle de qualidade de medicamentos sólidos, pois avalia a velocidade e a quantidade com que o princípio ativo é liberado em solução, simulando as condições do trato gastrointestinal. Esse procedimento é especialmente relevante para formas farmacêuticas de liberação modificada, como os comprimidos de liberação prolongada, onde a taxa de dissolução está diretamente relacionada à eficácia do tratamento (Almeida, 2021).

Para sua realização, utiliza-se um aparelho específico que reproduz o ambiente gastrointestinal, com controle preciso de agitação e temperatura. A forma farmacêutica é colocada em um meio de dissolução apropriado, geralmente uma solução tampão. Em intervalos de tempo previamente estabelecidos são coletadas amostras do líquido. A concentração do princípio ativo dissolvido nessas amostras é então quantificada, permitindo traçar o perfil de liberação da substância ao longo do tempo (Pereira, 2020).

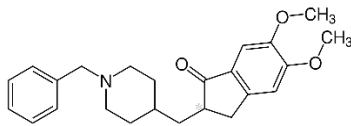
Esse teste tem ampla aplicação, tanto na fase de desenvolvimento quanto no controle rotineiro da qualidade de medicamentos já registrados. Durante o desenvolvimento, a análise de dissolução auxilia na escolha adequada dos excipientes e na definição dos parâmetros ideais de formulação. Já na etapa de controle de qualidade, é usada para garantir a uniformidade de desempenho entre diferentes lotes, assegurando que o produto mantenha sua performance ao longo da validade (Barbosa; Pereira, 2020).

Com base nos resultados, é possível implementar ajustes no processo produtivo ou na composição da formulação sempre que necessário. Essa prática garante que o medicamento entregue o princípio ativo de maneira eficaz e segura, protegendo o paciente contra falhas terapêuticas. Esse cuidado é fundamental em medicamentos como o cloridrato de donepezila, amplamente empregada no tratamento de doenças inflamatórias, em que variações na liberação podem comprometer a resposta clínica esperada (Costa *et al.*, 2023).

2.6 CLORIDRATO DE DONEPEZILA

A donepezila, na forma de cloridrato de donepezila, é um fármaco inibidor reversível e seletivo da enzima acetilcolinesterase, amplamente utilizado no tratamento sintomático da doença de Alzheimer em estágios de leve a moderado. Sua ação visa aumentar os níveis de acetilcolina nas sinapses neuronais, promovendo melhora na função cognitiva dos pacientes. A substância está disponível principalmente na forma de comprimidos orais e comprimidos orodispersíveis, facilitando a administração em idosos com dificuldades de deglutição (Brasil, 2022).

Tabela 1 - Informações do cloridrato de donepezila.

PARÂMETROS	INFORMAÇÕES
Analito	Cloridrato de donepezila
Fórmula molecular	$C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$
Fórmula estrutural	
Peso molecular ($g \cdot mol^{-1}$)	415,96
Carga formal	0
Solubilidade em água ($g \cdot L^{-1}$)	Altamente solúvel

Fonte: adaptado de LEME (2022)

A molécula de donepezila possui estrutura relativamente complexa devido a presença de anéis aromáticos, grupos funcionais e por sua estereoisomeria, como pode ser observado na Tabela 1, com um peso molecular de aproximadamente $415,96 g \cdot mol^{-1}$. A substância é constituída por carbono (69,23%), hidrogênio (7,83%), nitrogênio (3,37%), oxigênio (11,55%) e cloro (8,02%), sendo classificada como uma base fraca, com boa solubilidade em água na forma de cloridrato (ANVISA, 2022).

Do ponto de vista químico, a donepezila apresenta grupos funcionais como aminas terciárias, éteres e grupos aromáticos que conferem à molécula sua especificidade de ligação à enzima acetilcolinesterase. Ao inibir essa enzima, a donepezila impede a degradação da acetilcolina, resultando em maior disponibilidade desse neurotransmissor nos terminais colinérgicos centrais, o que auxilia na melhora da função cognitiva em pacientes com a doença de Alzheimer (Goulart, 2024).

Após a administração oral, a donepezila é absorvida quase completamente, atingindo sua concentração plasmática máxima em cerca de 3 a 5 h. Sua biodisponibilidade é alta, aproximando-se de 100%, e sua meia-vida de eliminação é longa, variando de 70 a 80 h, o que permite a administração única diária. A substância apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, o que influencia sua distribuição no organismo (Barros, 2024).

As principais contraindicações para o uso da donepezila incluem hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados piperidínicos. Entre os

efeitos adversos mais comuns estão náuseas, diarreia, insônia, fadiga, tontura, perda de apetite e, em casos mais graves, bradicardia e distúrbios gastrointestinais. A monitoração regular é relevante, especialmente em pacientes idosos e em uso concomitante de outros fármacos que afetam o sistema colinérgico (Machado; Garcia, 2021).

3 METODOLOGIA

Foram realizados diversos testes para análise do cloridrato de donepezila 10 mg comprimido. Os métodos adotados podem ser observados na Tabela 2 (Brasil, 2022).

Tabela 2 - Testes realizados no cloridrato de donepezila e metodologias de análise.

TESTES	MÉTODOS
Descrição	Desenvolvimento Interno
Peso médio	Farmacopeia Brasileira, 6° ed.
Dureza	Farmacopeia Brasileira, 6° ed.
Friabilidade	Farmacopeia Brasileira, 6° ed.
Desintegração	Farmacopeia Brasileira, 6° ed.
Teor de cloridrato de donepezila	Desenvolvimento Interno
Uniformidade de doses unitárias	Desenvolvimento Interno
Dissolução de cloridrato de donepezila	Desenvolvimento Interno

Fonte: a autora (2025).

Na Tabela 2 é possível observar que são necessários diversos parâmetros para atender aos requisitos da legislação e para que o produto final seja seguro e eficiente para o consumidor. Desta forma, estão os testes citados estão descritos a seguir de forma mais detalhada.

3.1 TESTE DE DESCRIÇÃO

Realizou-se uma inspeção visual dos comprimidos, retirando aleatoriamente uma quantidade representativa do lote a ser testado. Esse processo buscou garantir que a amostra fosse suficientemente diversa para refletir com precisão a qualidade do lote.

Observou-se o formato dos comprimidos e a impressão da logomarca da

empresa, verificando se ambos estavam conforme as especificações do produto. Essa etapa foi fundamental para assegurar a conformidade com os padrões de identidade visual do fabricante.

Em seguida, realizou-se a avaliação de cor, na qual a tonalidade do produto foi comparada com cartelas de cores padrão, previamente estabelecidas. Essa comparação foi fundamental para garantir a uniformidade da cor em relação ao lote de produção. Por fim, procedeu-se com o teste de textura, no intuito de avaliar a consistência do comprimido, tanto no momento da amostragem quanto após ser submetido às análises físicas subsequentes.

3.2 PESO MÉDIO

O procedimento envolveu a seleção aleatória de 20 unidades de um lote para serem pesadas individualmente em uma balança analítica (Mettler Toledo/ XPR205) devidamente calibrada. Após a pesagem de cada comprimido, calculou-se o peso médio das 20 unidades. Em seguida, os pesos individuais foram comparados com o peso médio através de média aritmética e variação percentual.

Cada comprimido foi pesado individualmente utilizando uma balança analítica de alta precisão (Smart Test Sotax, ST50). Esse equipamento é calibrado regularmente para assegurar a exatidão das medições.

Após a pesagem de todos os comprimidos, os pesos individuais foram somados e divididos pelo número total de amostras para calcular o peso médio. De modo a garantir a qualidade, foram toleradas não mais do que duas unidades fora dos limites especificados (5% para a etapa de compressão e 7,5% para o comprimido revestido), em relação ao peso médio, porém não foi aceita nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

3.3 DUREZA

Para realizar o teste de dureza dos comprimidos, foram selecionados aleatoriamente 10 comprimidos do lote em avaliação, garantindo uma amostra representativa. Cada comprimido foi cuidadosamente posicionado no equipamento Smart Test (Sotax, ST50), utilizado também para medir a resistência à fratura. O

procedimento iniciou com o posicionamento do comprimido entre os cunhos superior e inferior do testador de dureza. O cunho inferior forneceu suporte estável, enquanto o cunho superior aplicou a força descendente sobre o comprimido.

A força aplicada foi gradualmente aumentada a uma taxa constante até que o comprimido se quebrasse ou fraturasse. Esse processo foi monitorado para assegurar que a força fosse aplicada de maneira uniforme e controlada. Para cada comprimido, registrou-se a força máxima necessária para causar a fratura. Essas medidas foram então utilizadas para determinar a dureza dos comprimidos.

Ao final dos testes, calculou-se a média das forças necessárias para a fratura dos 10 comprimidos avaliados. Esse valor médio foi comparado com os limites. Caso a dureza média estivesse fora dos limites aceitáveis, o lote era considerado não conforme, e eram tomadas medidas corretivas para investigar e corrigir as possíveis causas de não conformidade.

3.4 FRIABILIDADE

O teste de friabilidade foi realizado para avaliar a resistência dos comprimidos à abrasão e ao desgaste quando submetidos a uma ação mecânica simulada. Para isso, utilizou-se um friabilômetro (Sotax, FT2), um equipamento projetado especificamente para esse propósito. Este é composto por uma estrutura rotativa que possui um diâmetro e configuração precisos para simular condições de manuseio e transporte.

O teste foi conduzido exclusivamente em comprimidos não-revestidos, já que esses são mais suscetíveis a danos e abrasão. O procedimento envolveu colocar os comprimidos na câmara rotativa do equipamento, que foi ajustado para operar a uma velocidade e duração específicas. A rotação da câmara criou um ambiente onde os comprimidos eram submetidos a forças de impacto e atrito, simulando a possível perda de material que ocorreria caso o medicamento caísse de certa altura durante o transporte ou manuseio.

Durante o teste, utilizando o friabilômetro, foi aplicada uma série de impactos e abrasões aos comprimidos. Após a conclusão do ciclo de teste, os comprimidos foram retirados e inspecionados. Mediu-se a perda de massa resultante do teste para determinar a friabilidade dos comprimidos calculando através da Equação 1.

$$\text{Friabilidade (\%)} = (\text{Peso inicial} - \text{Peso Final} / \text{Peso inicial}) \times 100 \quad (1)$$

Essa perda é um indicador crítico da integridade física dos comprimidos e ajuda a avaliar a robustez da formulação. Os comprimidos foram aprovados se a perda de peso fosse igual ou inferior a 1,5% do peso inicial ou ao valor especificado na monografia do produto. Se o resultado fosse duvidoso ou se a perda de peso excedesse esse limite, o teste era repetido mais duas vezes e a média das três determinações será utilizada para a avaliação.

3.5 DESINTEGRAÇÃO

Para realizar o teste de desintegração dos comprimidos, foram selecionadas 6 unidades do lote a ser avaliado. Cada comprimido foi colocado em um cesto do desintegrador (Sotax, DT50), que foi projetado para simular as condições de desintegração no ambiente gastrointestinal. O desintegrador foi imerso em um recipiente contendo fluido corporal simulado, aquecido a 37°C, a temperatura ideal para simular as condições do trato digestivo humano (Stanikowski et al., 2023).

A configuração do desintegrador garantia que cada cesto, contendo os comprimidos ficasse totalmente submerso no fluido simulado, sendo 6 unidades no total e 1 comprimido por compartimento. A agitação constante e controlada, promovida pelo desintegrador, assegurava que os comprimidos estivessem em movimento contínuo, o que facilitava a avaliação da desintegração ao longo do tempo.

O processo de desintegração foi monitorado com precisão utilizando um cronômetro digital (Besportble, XL-013). O tempo necessário para a desintegração completa de todas as unidades foi registrado. Observou-se o processo de desintegração até que nenhum resíduo das amostras permanecesse na tela metálica do aparelho. Se fragmentos insolúveis do revestimento ou invólucros fossem observados, ainda assim seriam considerados desintegrados, desde que não apresentassem um núcleo palpável. O teste foi considerado satisfatório se as amostras se desintegraram totalmente, sem deixar resíduos palpáveis. Em caso de falha, o teste foi repetido conforme necessário para confirmar os resultados.

3.6 DETERMINAÇÃO DO TEOR DO PRINCÍPIO ATIVO

Foi preparada a fase móvel utilizada nas soluções a serem analisadas. O preparo consistiu uma mistura de tampão pH 3,0 de água purificada e acetonitrila p.a (J.T. Baker) na proporção aproximada de 6:4. O tampão pH 3,0 consistiu em uma mistura de heptanosulfonato de sódio (Supelco), água purificada, ácido perclórico (Sigma-Aldrich) e ajuste de pH com hidróxido de sódio (Supelco). O diluente consistiu em uma mistura de ácido clorídrico (Supelco) e metanol (J.T. Baker) na proporção aproximada de 1:1.

A solução padrão estoque foi preparada com o padrão analítico e diluente, passando por banho ultrassônico (LGI Scientific, LUC-600) para completa diluição, seguindo de homogeneização. Logo após, a solução foi filtrada por meio de filtro de seringa fluoreto de polivinilideno (PVDF) 0,45 mm para vial de CLAE (Agilent, 1260 Infinity II LC System).

Em seguida, procedeu-se ao preparo da amostra, em que uma quantidade de comprimidos foram triturados até obter um pó homogêneo. Posteriormente, o pó de comprimido foi pesado e diluído em diluente. A mistura foi agitada para facilitar a dissolução, completou-se o volume no balão volumétrico e, em seguida, filtrada por meio de filtro de seringa PVDF 0,45 mm para vial de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Agilent, 1260 Infinity II LC System).

A análise foi realizada em equipamento de CLAE Agilent (Modelo 1260 Infinity II LC System). Uma alíquota da solução filtrada foi injetada em um sistema equipado com uma coluna (Agilent, C-18). As demais condições cromatográficas específicas não serão aqui descritas, pois encontram-se protegidas por segredo industrial. Os tempos de retenção e as áreas dos picos de cloridrato de donepezila na amostra foram comparados com os da solução padrão para determinar a concentração exata da substância. Após a análise, calculou-se o teor de cloridrato de donepezila na amostra com base na curva analítica previamente construída a partir das soluções padrão de cloridrato de donepezila.

3.7 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para a análise de uniformidade de doses unitárias de cloridrato de donepezila em comprimidos, foram selecionados 10 comprimidos para representar a amostra. Os

comprimidos foram pesados individualmente para garantir que cada unidade contribuísse igualmente para a amostra analítica.

Primeiramente, foi preparada a fase móvel, o diluente e as soluções padrão, as quais foram descritas no teste de teor. Em seguida, os comprimidos foram transferidos para balões volumétricos onde adicionou-se o diluente. Essa solução foi submetida ao banho ultrassônico (Solidsteel, SSBU), em seguida, colocada sob agitação mecânica (IKA, HS 501) a aproximadamente 300 rpm. Por fim, os balões volumétricos foram aferidos com diluente e a solução filtrada por meio de filtro de seringa PVDF 0,45 mm para *vial* de CLAE (Agilent, 1260 Infinity II LC System).

A análise quantitativa da cloridrato de donepezila foi realizada por CLAE (Agilent, 1260 Infinity II LC System), utilizando um sistema equipado com uma coluna cromatográfica C18 e as condições cromatográficas específicas, protegidas pelo segredo industrial. Após, os resultados obtidos devem ser avaliados. Na primeira etapa da análise (etapa S1), os resultados obtidos indicaram variações que excederam o critérios de aceitação de variação absoluta (VA), calculado através da Equação 2.

$$VA = |M - \bar{X}| + k \cdot s \quad (2)$$

Onde: M = valor teórico ou declarado do conteúdo do princípio ativo (normalmente 100%, mas pode variar se especificado); $\bar{X}$ = média percentual do teor das unidades analisadas; s = desvio padrão da amostra; k = fator constante (dependente do número de unidades testadas). Vale ressaltar que k=2,4 quando **n = 10 unidades** (etapa S1) e k=2,0 quando **n = 30 unidades** (etapa S2).

3.8 DISSOLUÇÃO

Em primeiro lugar, preparou-se a fase móvel, descrita no teste de teor (item 3.6). Em seguida, foi preparado o meio de dissolução, no caso, ácido clorídrico diluído em água. Em seguida, preparou-se a solução padrão de estoque com o padrão analítico e meio de dissolução, passando por banho ultrassônico para completa diluição, posteriormente aferiu-se o volume com o meio de dissolução, seguindo de homogeneização. Em seguida, a solução padrão foi diluída, completando também com meio de dissolução. Logo após, a solução foi filtrada como descrito nos itens anteriores.

O passo seguinte consistiu no preparo do equipamento. Colocou-se o meio de

dissolução em cada uma das 6 cubas posicionadas no dissolutor (Sotax, ATS Xtend), o aparato utilizado foi do tipo pá. Em seguida, foram colocadas as condições analíticas de temperatura (37°C) e rotação aproximada de 50 rpm.

Com todas as condições atingidas, cada comprimido foi colocado no aparelho para que o teste fosse iniciado com todas as amostras inseridas no meio ao mesmo tempo. Após o início do teste os recipientes foram agitados manualmente constantemente para assegurar a exposição uniforme dos comprimidos ao fluido de dissolução. Amostras do fluido foram retiradas após aproximadamente 30 min. As amostras retiradas foram filtradas e analisadas via CLAE.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da conformidade do cloridrato de donepezila 10 mg com os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e pelo desenvolvimento interno da organização, foi realizada por meio de uma série de ensaios físico-químicos fundamentais para o controle de qualidade de medicamentos sólidos orais. Tais testes têm como principal objetivo garantir que o produto atenda aos requisitos de identidade, pureza, teor e desempenho, assegurando, dessa forma, a eficácia terapêutica e a segurança do paciente.

Os dados obtidos a partir dos ensaios foram organizados na Tabela 3, e contemplam os seguintes parâmetros: descrição, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor do princípio ativo, uniformidade de doses unitárias e dissolução. Cada um desses ensaios foi realizado com base em metodologias reconhecidas e validadas, conforme descrito anteriormente na seção de metodologia, respeitando os critérios definidos pela Farmacopeia Brasileira (6ª edição) e pelas Boas Práticas de Fabricação (RDC nº 658/2022).

Tabela 3 - Resultados das análises de cloridrato de donepezila.

Análise	Especificação	Unidades	Resultados
Descrição	-	-	Comprimido redondo, amarelo, liso em uma face e com gravação na outra.
Peso Médio	266,8 – 310,0	mg	286,0
Dureza	> 3,0	Kgf	5,2 a 7,5
Friabilidade	< 1,5	%	0,4
Desintegração	< 30	min	3
Teor do princípio ativo	De 90,0 a 110,0	%	98,0
Uniformidade de doses unitárias	VA ≤15	-	VA = 10
Dissolução	De 75 a 100	%	100

Fonte: a autora (2025).

A análise dos resultados da Tabela 3 permite avaliar o desempenho da formulação sob diferentes perspectivas. Inicialmente, os testes sensoriais e físicos básicos, como a descrição, o peso médio, a dureza e a friabilidade, fornecem indicativos sobre a integridade e a consistência do produto, bem como sua adequação ao manuseio e à distribuição. Em seguida, os testes de desintegração e dissolução fornecem informações fundamentais sobre o comportamento da forma farmacêutica no organismo, especialmente no que diz respeito à liberação e biodisponibilidade do princípio ativo.

Complementarmente, os ensaios de teor e uniformidade de doses permitem verificar a precisão da dosagem e a homogeneidade entre as unidades do lote. A adequação destes parâmetros é imprescindível para garantir que cada paciente receba a dose correta do medicamento, dentro dos limites estabelecidos pelas normas regulatórias.

De modo geral, todos os resultados obtidos foram analisados de forma crítica e comparativa, com o intuito de verificar se os lotes analisados estão em conformidade com os limites especificados nas monografias oficiais e nos padrões exigidos pela ANVISA. A seguir, apresentam-se os valores obtidos e a discussão individualizada de cada parâmetro analisado.

4.1 AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE COM OS PARÂMETROS ESTABELECIDOS

Como pode ser visto na Tabela 3, os comprimidos do lote analisado apresentaram-se como formas farmacêuticas sólidas, redondo, amarelo, liso em uma face e com gravação na outra. A análise visual de aproximadamente 100 unidades demonstrou uniformidade de forma e tamanho, e não foram observados defeitos visíveis. Este resultado está em total conformidade com a especificação determinada pelo desenvolvimento interno da empresa, além da determinação da farmacopeia brasileira 6^o edição que exige homogeneidade e ausência de imperfeições macroscópicas. A uniformidade visual é importante não apenas do ponto de vista estético, mas também porque pode refletir a consistência do processo de compressão e revestimento dos comprimidos. Possíveis causas de resultados fora da especificação incluem variações na compressão ou temperatura durante o processo de revestimento, o que pode levar à formação de imperfeições visuais, como rachaduras ou bolhas, ou

mesmo à contaminação cruzada durante o processo de produção.

Na Tabela 3, pode ser constatado que a média de peso dos 20 comprimidos analisados foi de 286,0 mg, com uma variação máxima de $\pm 2\%$, o que está dentro do intervalo de 266,8 a 310,0 mg conforme especificado pela farmacopeia brasileira 6ª edição. Como já visto, a uniformidade de peso é garantia da correta dosagem do princípio ativo em cada comprimido. Variações dentro desse limite asseguram que o paciente receba a quantidade adequada do medicamento, refletindo um controle preciso no processo de compressão durante a fabricação. Possíveis causas de resultados fora do especificado podem incluir desgaste da máquina de compressão, que pode causar pesos inconsistentes, ou desigualdade na mistura do pó, que leva à distribuição irregular do princípio ativo e excipientes.

Ainda na Tabela 3, pode ser verificado que os comprimidos apresentaram uma dureza entre 5,2 e 7,5 Kgf, o que está em conformidade com os limites recomendados pela farmacopéia brasileira 6ª edição, que estipula um mínimo de 3,0 Kgf. A resistência mecânica obtida serve para assegurar que os comprimidos resistam ao manuseio, transporte e armazenamento sem comprometer sua integridade. Esses valores indicam que o produto chegará ao consumidor final em perfeitas condições.

O teste de friabilidade, Tabela 3, demonstrou uma perda de massa média de 0,4% após 100 ciclos no friabilômetro, bem abaixo do limite máximo de 1,5% permitido pela farmacopéia brasileira 6ª edição. A baixa friabilidade indica que os comprimidos possuem alta resistência ao desgaste durante o manuseio e transporte. Valores de friabilidade abaixo de 1% são considerados ideais, o que reflete uma formulação robusta. Possíveis causas de resultados fora da especificação podem incluir baixa dureza dos comprimidos, o que os torna frágeis, ou falhas no revestimento, resultando em comprimidos suscetíveis à abrasão.

O tempo médio de desintegração foi de 3 min, significativamente abaixo do limite máximo de 30 min estipulado pela farmacopeia brasileira 6ª edição. Este tempo de desintegração rápido é fundamental para assegurar a biodisponibilidade do princípio ativo, permitindo que o cloridrato de donepezila seja absorvida de maneira eficiente no trato gastrointestinal. Possíveis causas de um tempo de desintegração fora do limite incluem compressão excessiva, que retarda a desintegração, ou granulação inadequada, o que pode alterar a velocidade de desintegração do comprimido.

A concentração média de cloridrato de donepezila foi de 98,0%, dentro dos limites aceitáveis de 90 a 110% especificados no desenvolvimento interno da empresa.

A precisão no teor do princípio ativo é fundamental para garantir que cada comprimido contenha a quantidade correta de cloridrato de donepezila, indispensável para sua eficácia terapêutica, sendo considerado o teste mais importante do conjunto de análises. Possíveis causas de teor fora da especificação incluem mistura inadequada do princípio ativo com os excipientes ou degradação do fármaco durante o processo de fabricação.

O teste de dissolução demonstrou que 100% do ativo em questão foi liberada em aproximadamente 30 min, superando o requisito mínimo de 75% estabelecido pelo desenvolvimento interno. A rápida dissolução é fundamental para garantir que o fármaco seja absorvido de maneira eficaz no organismo, especialmente em medicamentos de liberação imediata como o cloridrato de donepezila. Possíveis causas de dissolução fora do padrão podem incluir formulação inadequada ou compressão excessiva, retardando a liberação do princípio ativo. retirados e inspecionados.

Por fim, o teste de uniformidade de doses unitárias, conforme preconizado pela farmacopeia brasileira 6ª edição e exigido pela ANVISA, visa assegurar que cada comprimido de um mesmo lote contenha a quantidade adequada de princípio ativo, dentro dos limites estabelecidos.

Considerando as etapas de análise e a Equação 2, apresentada no item 3.7, levou-se em consideração como critério de aprovação, os valores estabelecidos pela farmacopeia brasileira 6ª edição, que informa que na etapa S1 ($n = 10$), o medicamento passa se (Brasil, 2022):

- Nenhuma unidade está fora dos limites de 85% a 115%;
- $VA \leq 15,0\%$.

Se qualquer unidade estiver fora desses limites, ou $VA > 15\%$, realiza-se a etapa S2, analisando mais 20 unidades (totalizando 30). Na etapa S2 ($n = 30$), o medicamento passa se:

- No máximo 1 unidade estiver fora dos limites de 85 % a 115%;
- Nenhuma unidade estiver fora dos limites de 75% a 125%;
- $VA \leq 15,0\%$.

Neste estudo, a análise de S1 apresentou $VA=18$. Com isso, o teste seguiu para S2. Após a análise complementar, os resultados se mostraram conformes com os critérios internos de desenvolvimento com $VA=10$, validando a uniformidade do lote testado. Porém, foi aberta uma investigação para avaliar o motivo da variação

apresentada na primeira etapa.

A investigação consistiu na avaliação de diversos parâmetros que podem influenciar os resultados analíticos, incluindo as condições cromatográficas, a comparação entre os resultados obtidos com o padrão analítico e as amostras, as áreas dos picos cromatográficos, o número de pratos teóricos e o fator de cauda do pico de interesse. Também foram verificados aspectos como a vidraria utilizada, a calibração dos equipamentos e instrumentos, a validade e a concentração dos reagentes, a manipulação do analista durante a análise, a umidade do padrão analítico, as massas pesadas, a solubilidade do comprimido em solução, o processo de diluição da amostra e o uso do filtro de seringa, entre outros fatores relevantes. Tais falhas podem resultar em unidades com quantidades variáveis de fármaco, comprometendo a uniformidade de dose. Nesse caso, a investigação foi realizada e, constatou-se que houve um problema na variação da homogeneização dos balões volumétricos para o presente teste, ocasionando em um resultado significativamente melhor que o anterior.

5 CONCLUSÃO

A partir da análise físico-química do cloridrato de donepezila 10 mg, realizada com base nos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (6ª edição) e diretrizes técnicas internas da empresa farmacêutica em questão, foi possível verificar a conformidade do produto com os padrões exigidos para medicamentos sólidos orais. Os ensaios conduzidos – descrição, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor do princípio ativo, uniformidade de doses unitárias e dissolução foram adequados para a caracterização e validação da qualidade do medicamento, assegurando que ele atenda aos requisitos de identidade, pureza, estabilidade, segurança e eficácia terapêutica.

Os resultados obtidos confirmaram que o lote avaliado apresentou desempenho satisfatório em todos os testes propostos. A descrição visual indicou uniformidade de forma e aparência, reforçando a padronização do processo de produção. Os testes de peso médio, dureza e friabilidade evidenciaram a integridade física e a resistência mecânica dos comprimidos, fatores imprescindíveis para garantir estabilidade durante o transporte, armazenamento e uso. A desintegração e a dissolução ocorreram em tempos adequados, permitindo inferir que o princípio ativo será devidamente disponibilizado no organismo para exercer sua ação farmacológica de forma eficiente.

No tocante aos ensaios de teor e uniformidade de doses, que representam parâmetros críticos de controle de qualidade, os dados obtidos demonstraram conformidade com as especificações estabelecidas. Ressalta-se, no entanto, a ocorrência de um desvio na etapa S1 do teste de uniformidade de doses unitárias, o qual foi prontamente investigado e esclarecido na etapa S2, indicando falha pontual no processo de homogeneização da amostra. Esse episódio destaca a importância do monitoramento contínuo, da rastreabilidade analítica e da implementação de ações corretivas eficazes como pilares fundamentais de um Sistema de Gestão da Qualidade robusto.

REFERÊNCIAS

AACS - AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. **Emergence of pharmaceutical science and industry: 1870–1930**. Chemical & Engineering News, Washington, Estados Unidos, p. 1, 20 jun. 2005. Disponível em: <https://cen.acs.org/articles/83/i25/EMERGENCE-PHARMACEUTICALSCIENCE-INDUSTRY-1870.html>. Acesso em: 22 fev. 2025.

ALBUQUERQUE, E. et al. **Previsão de um produto estratégico de uma indústria farmacêutica em Pernambuco**. Revista de Engenharia e Pesquisa Aplicada, v. 9, n. 1, p. 11–18, 28 dez. 2023.

ALMEIDA, Gabriela Faria de. **Validação do processo de produção de dispositivos hormonais na indústria farmacêutica veterinária**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2021. Disponível em: https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/d6db9534-caaf-4d59-bb27-065a20993223/TCC_Gabriela%20Faria%20de%20Almeida%20%282%29.pdf. Acesso em: 18 jun. 2025.

ALMEIDA, S. L. **Obtenção, caracterização e avaliação de nanocristais de celulose em comprimidos orodispersíveis**. 2021. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/103500/316543.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2025.

BARBOSA, F.; PEREIRA, A. **Boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica: guia prático**. São Paulo: Gen/Atlas, 2020.

BARROS, T. H. C. **Sensor à fibra óptica aplicado ao controle de qualidade na produção de fármacos**. 2024. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Biomédica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

BOUSDEKIS, A.; APOSTOLOU, D.; MENTZAS, G. **Predictive maintenance in the 4th industrial revolution: benefits, business opportunities, and managerial implications**. IEEE Engineering Management Review, v. 48, n. 1, p. 57–62, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RDC nº 658, de 30 de março de 2022**. Critérios para importação simplificada de produtos sujeitos à vigilância sanitária e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2022.

CORDEIRO, M. A. O. et al. **Peso médio e resistência mecânica de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg dispensados em Boa Vista, RR**. Revista Multidisciplinar Pey Këyo Científico, v. 10, n. 2, 2024.

COSTA, C. et al. **Gerenciamento de riscos à qualidade: uma abordagem prática para a indústria farmacêutica**. Revista Científica do UBM, n. 48, p. 122-138, 3 jan. 2023.

FERNANDES, I.; GONÇALVES, J. **Farmacopeias internacionais: padronização e harmonização**. Rio de Janeiro: Rubio, 2020.

FUSINATO, M. N. et al. **Boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica no Brasil: impactos da RDC nº 301/2019**. 2021.

GARCIA, Rodrigo Mikamura; MENEZES, Daniel Nagao. **Processo de inovação na indústria farmacêutica nacional: desafios para o incremento à pesquisa e desenvolvimento**. Revista Brasileira de Políticas Públicas, v. 12, n. 2, p. 85–102, abr. 2021.

GONÇALVES, António Ricardo. **Qualidade aplicada aos sistemas de informação na indústria farmacêutica**. 2010. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/2614>. Acesso em: 17 jun. 2025.

GOULART, D. S. **Aplicações das técnicas de cromatografia no diagnóstico toxicológico na indústria farmacêutica**. 2012. 37 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

GUEDES, A. C. S.; ANDRADE, L. G. **A importância da automedicação na indústria farmacêutica**. Infarma – Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 345–351, dez. 2021. DOI: 10.14450/2318-9312.v33.e4.a2021.pp345-351.

LEME, S. **Determinação eletroanalítica de prednisolona em águas naturais**. 2022. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

LIMA, D. S.; GUEDES, J. P. M. **Attributions of the pharmacist in the rational use of medicines and self-medication**. Research, Society and Development, v. 10, n. 15, p. e263101522827, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.22827.

LIRA, C. A. B. et al. **Conhecimento, percepções e uso de medicamentos genéricos: um estudo transversal**. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, v. 19, p. 17, 27 jun. 2024.

MACHADO, M.; GARCIA, N. **Atualizações e revisões na farmacopeia: importância e impacto na indústria farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

OLIVEIRA, J. P. B. et al. **Análise do peso médio, resistência mecânica e desintegração de comprimidos genéricos de varfarina sódica**. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 9, p. 69865-69875, 2020.

PEREIRA, Francisco Eduardo Bueno Salomé. **O modelo de geração de valor na indústria farmacêutica: como proteger e maximizar a capacidade geradora de valor do investimento em pesquisa e desenvolvimento**. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional em Administração de Empresas) – Escola de Administração de Empresas de São Paulo, Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10438/5763>. Acesso em: 17 jun. 2025.

RAMOS, Elton Nunes; ANDRADE, Leonardo Guimarães de. **Atuação do farmacêutico no controle de qualidade**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 8, n. 3, p. 422–431, mar. 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i3.4599.

SANTOS, T. S. et al. **Avaliação da qualidade de medicamentos similar, genérico e referência vendidos no Brasil: uma revisão de literatura**. Research, Society and Development, v. 9, n. 7, e534974355, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i7.4355.

SILVA, A. L. S. et al. **Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida**. Brazilian Journal of Development, v. 6,

n. 6, p. 38499-38512, 2020.

SIZUKUSA, Letícia Oyamada; FONTOURA, Yuna Souza dos Reis da. **Desafios na gestão em vigilância sanitária: a influência da governança global na regulação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos**. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional) – Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas (FGV/EBAPE), Rio de Janeiro, 5 jun. 2020. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10438/29538>. Acesso em: 18 jun. 2025.

STACCIARINI, João Henrique Santana. **O setor farmacêutico global: números e dinâmicas**. Caminhos de Geografia, v. 25, n. 101, p. 240-251, 3 out. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.14393/rcg2510171398>.

STANIKOWSKI, J. et al. **Simulated gastrointestinal digestion of nutritive raw bars: assessment of nutrient bioavailability**. Foods, v. 12, n. 1, p. 725-745, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials**. Vol. 2. 10º ed. Estados Unidos: Good Manufacturing Practices and Inspection, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO launches pharmaceutical quality assurance guidelines**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-02-2024-who-launches-pharmaceutical-quality-assurance-guidelines--10th-edition>. Acesso em: 21 jun. 2025.

ZAPPAROLLI, Fernanda Pereira. **Boas práticas de documentação e integridade de dados no sistema de gestão da qualidade: uma questão nova para a indústria farmacêutica?** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/b9c2983c-e2e0-4e5a-bdec-9991b22639ac/3061581.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2025.