	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 047/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

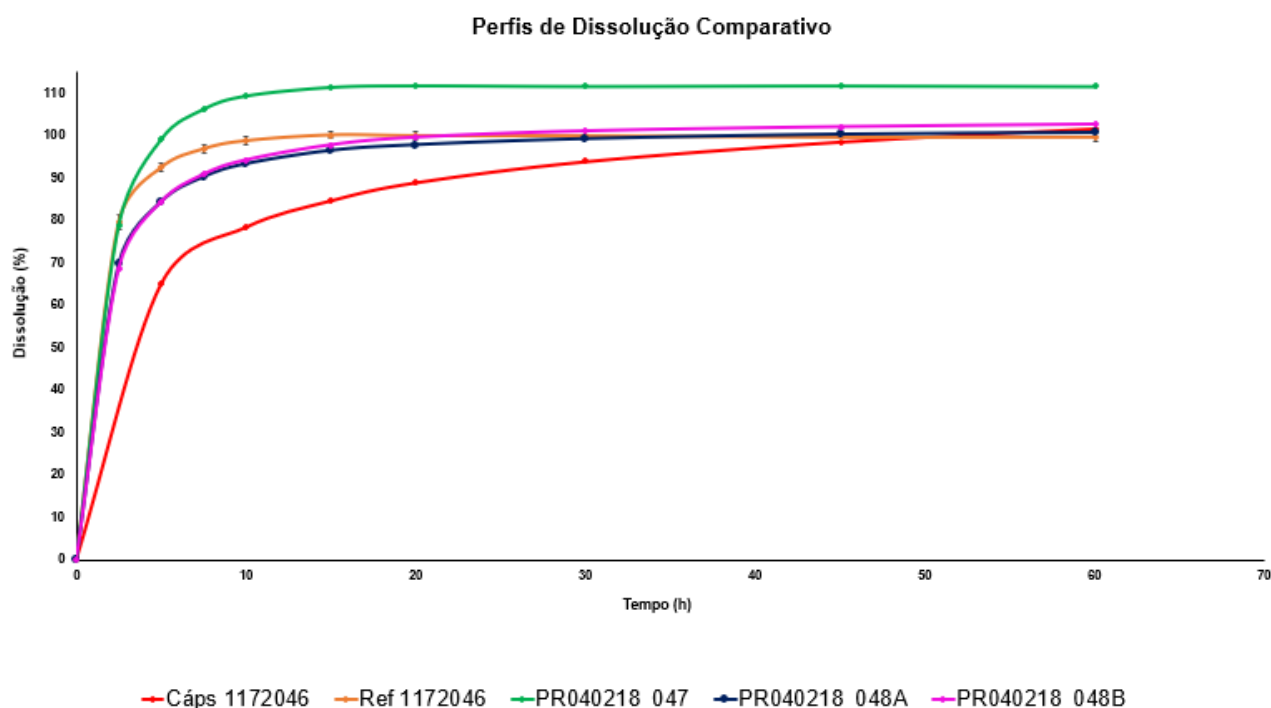
Lotes	Data de Validade	Descrição
PR040218_047	06/26	Reprodução do lote PR040218_040 – Granulação em Leito Fluidizado – Este lote foi comprimido em punção (20 x 9,4 mm, diferente do lote final 40, com peso de 820 mg)
PR040218_048A	06/26	Reprodução do lote PR040218_041 – Granulação em High Shear – comprimido em punção 18 x 8 mm.
PR040218_048B	06/26	Reprodução do lote PR040218_041 – Granulação em High Shear – comprimido em punção 20 x 9,4 mm.

RESULTADOS

Os novos protótipos foram avaliados no método de perfil de dissolução com biorrelevância validada pela comparação com o produto lipidil cápsula de 200 mg (sabidamente não bioequivalente ao Lipidil comprimido 160mg), com a finalidade de avaliar a reprodutibilidade dos melhores lotes obtidos até o momento nessas condições (PR040218_040 e PR040218_041).

1. Avaliação Biorrelevante (*Dumping Test*):

A avaliação inicial foi conduzida utilizando um método biorrelevante na forma de *dumping*, com a etapa de desintegração ocorrendo previamente ao ensaio. Os resultados estão descritos no gráfico e tabela a seguir:



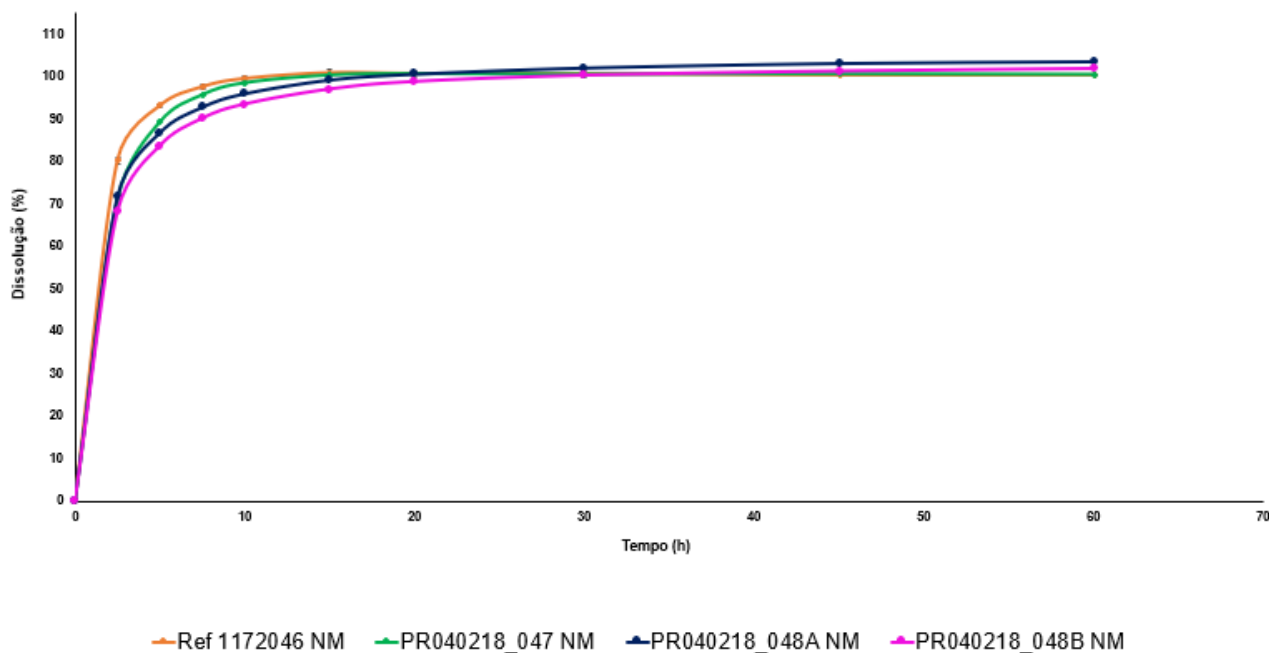
	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 047/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

n = 4	Cáps 1172046										
Tempo (min)	0	5	10	15	20	30	45	60		IT	
Médias (%)	0.00	65.13	78.50	84.74	88.99	93.96	98.60	101.71		104.39	
DP (%)	0.0	0.8	0.4	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8		0.9	
n = 4	Ref 1172046										
Tempo (min)	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0.00	79.66	92.45	96.87	98.80	100.16	99.98	99.93	99.60	99.62	99.71
DP (%)	0.0	1.7	1.0	1.1	1.1	0.7	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0
n = 4	PR040218_047										
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0.00	78.96	99.23	106.37	109.50	111.53	111.89	111.74	111.86	111.71	111.65
DP (%)	0.0	0.9	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4
n = 4	PR040218_048A										
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0.00	69.62	84.32	90.19	93.30	96.43	97.77	99.19	100.24	100.65	100.90
DP (%)	0.0	0.8	1.2	2.0	2.3	2.5	2.8	2.8	2.9	2.8	2.8
n = 4	PR040218_048B										
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0.00	68.63	84.28	90.79	94.17	97.73	99.51	101.00	101.99	102.59	102.74
DPR (%)	0.0	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8
DP (%)	0.0	0.6	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9

Os protótipos PR040218_048A e PR040218_048B apresentaram perfis de liberação mais próximos ao perfil do medicamento de referência. No entanto, no lote final 047, foi observada uma liberação acima de 100%, o que indicou possível teor elevado. Para verificar essa discrepância, optou-se pela condução do ensaio de teor dos novos lotes:

Lote	Teor (%)
PR040218_047	111.18
PR040218_048A	97.21
PR040218_048B	100.78
1172046	99.24

Após o tratamento dos dados, propôs-se a avaliação dos resultados dos perfis normalizados em relação ao teor como forma de **estimar** os perfis obtidos em um cenário de teor adequado. Os resultados levando em consideração a normalização pelo teor estão descritos no gráfico e tabela a seguir:

Perfis de Dissolução Comparativo


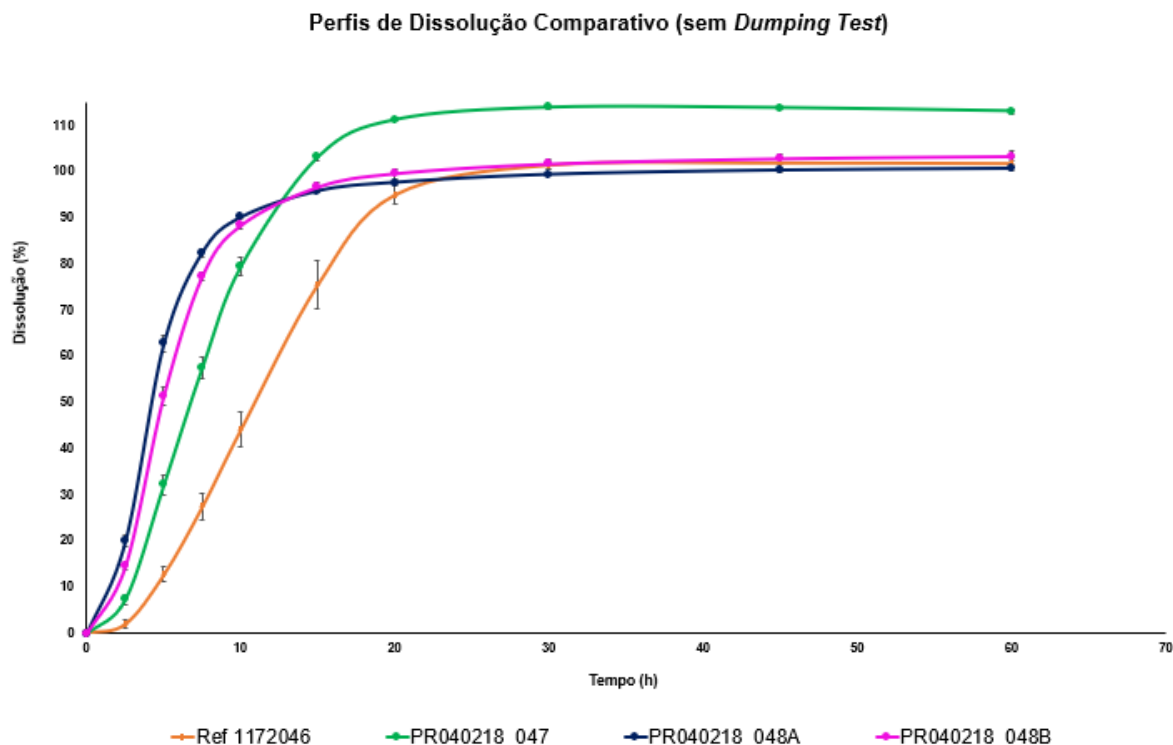
Ref 1172046											
n = 4	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Tempo (min)	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Média normaliz Teor (%)	0.00	80.27	93.16	97.61	99.55	100.92	100.75	100.69	100.36	100.38	100.47
DP (%)	0.0	1.7	1.0	1.1	1.2	0.7	1.2	1.1	1.0	1.1	1.0
PR040218_047											
n = 4	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Média normaliz Teor (%)	0.00	71.02	89.25	95.67	98.49	100.32	100.64	100.51	100.61	100.47	100.42
DP (%)	0.0	0.9	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4
PR040218_048A											
n = 4	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Média normaliz Teor (%)	0.00	71.62	86.74	92.78	95.98	99.20	100.58	102.04	103.12	103.54	103.79
DP (%)	0.0	0.8	1.2	2.0	2.3	2.5	2.8	2.8	2.9	2.8	2.8
PR040218_048B											
n = 4	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Tempo	0	2.5	5	7.5	10	15	20	30	45	60	IT
Média normaliz Teor (%)	0.00	68.10	83.63	90.09	93.45	96.97	98.74	100.22	101.20	101.80	101.95
DP (%)	0.0	0.6	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9

Ao avaliar os resultados normalizados, é possível notar que a performance dos lotes PR040218_048A e PR040218_048B foram semelhantes do anteriormente observado uma vez que apresentam teores bastante próximos de 100%. Já o lote com final 047, ao ser normalizado, apresenta um perfil semelhante ao perfil do medicamento de referência. Todos os perfis demonstram que os novos protótipos conseguiram um desempenho significativamente superior ao da cápsula, próximos ao perfil do medicamento de referência lipidil comprimido, que possui performance de dissolução sabidamente otimizada. A análise dos dados normalizados foi uma proposta de correção dos teores diferentes de 100% obtidos e, portanto, não deve ser considerada como um resultado oficial, tratando-se apenas de uma de uma estimativa teórica.

	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 047/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

2. Perfil de Dissolução sem *dumping*:

Adicionalmente, foi realizado o perfil de dissolução comparativo sem o *dumping test* para avaliar o efeito de desintegração do comprimido.



Os resultados indicam que os protótipos analisados apresentam uma liberação/desintegração inicial significativamente superior em relação ao medicamento referência. Esse efeito corrobora com a observação visual do processo de dissolução em cuba.

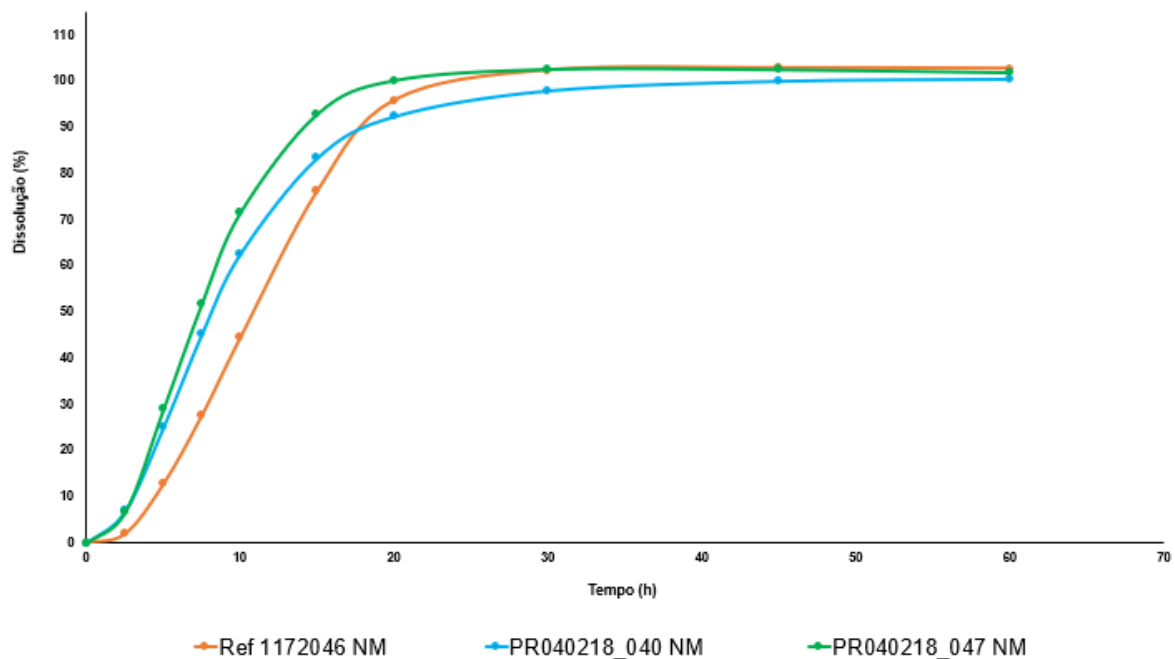
Para analisar a reprodutibilidade no teste sem *dumping*, foi realizada uma comparação entre os lotes antigos e os novos protótipos, conforme descrito anteriormente.

Uma vez que o lote PR040218_047 apresentou um teor superior a 100%, os dados para o teste sem *dumping* foram normalizados com base no teor obtido anteriormente para avaliação estimando teor adequado.

Na comparação entre o lote com final 040 e o lote com final 047, observa-se que ambos os testes apresentaram desintegração mais rápida em relação ao medicamento de referência, com comportamento de abertura semelhantes.

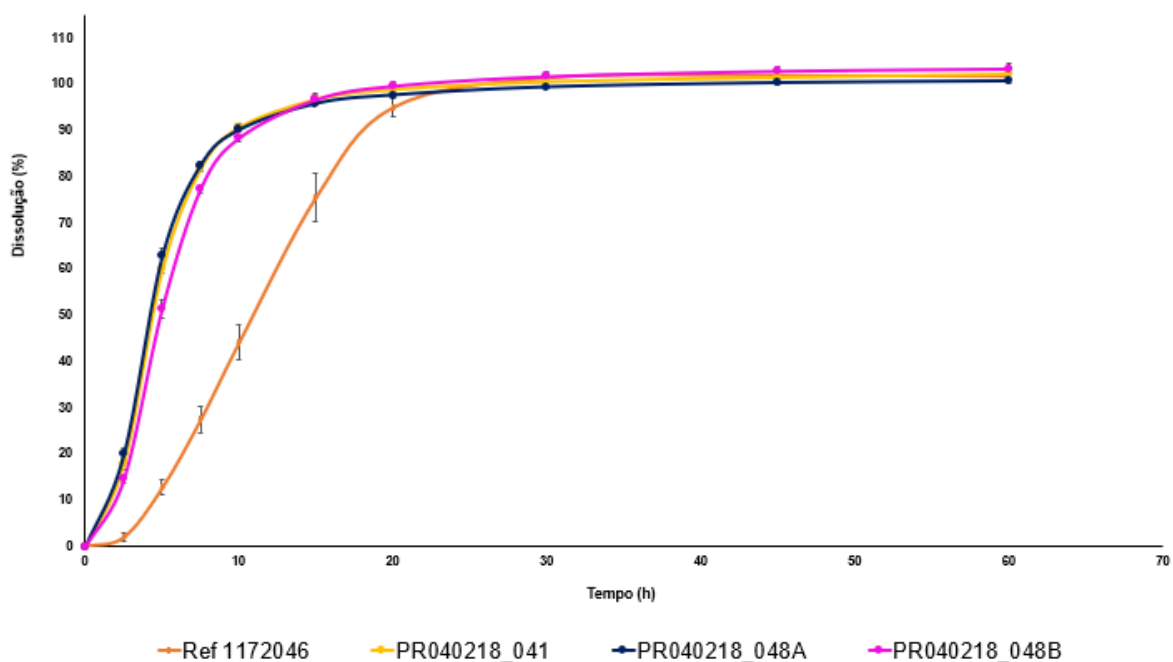
	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 047/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg


Perfis de Dissolução Comparativo (sem *Dumping Test*)



As mesmas comparações foram realizadas para os lotes com final 041, 048 A e 048B:

Perfis de Dissolução Comparativo (sem *Dumping Test*)



	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 047/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

Os novos protótipos apresentaram um tempo de desintegração superior ao do medicamento de referência em todas as comparações. No entanto, mantiveram reprodutibilidade consistente com seus respectivos lotes, conforme a proposta inicial desta análise.

Resultados da Relação IVIV p/ C_{máx}:

A relação *in vitro in vivo* estabelecida para C_{máx}, calibrada pela dissolução do comprimido de Lipidil 160 mg (comparador) e a cápsula de 200 mg foi aplicada para os novos lotes, tanto com os resultados originais quanto os normalizados:

Lote	C _{máx} RIVIV (%)
PR040218_047	109
PR040218_048 A	94
PR040218_048 B	95
PR040218_047 NM	99
PR040218_048 A NM	97
PR040218_048 B NM	94

*NM = normalizado

Os valores de C_{máx} preditos indicam que os novos lotes de reprodução 047, 048 A e B da etapa de pré-formulação demonstraram semelhança com o medicamento de referência, Lipidil comprimido, tanto na cinética de dissolução quanto nos valores de C_{máx} preditos. Esses valores de predição estão dentro de uma faixa aceitável (94 - 100%) e demonstraram a reprodutibilidade de performance dos lotes dos quais derivaram, validando a robustez do processo na obtenção dessa performance de dissolução. Entretanto, é importante destacar que as predições normalizadas são estimativas e necessitam de validação através da avaliação de desempenho com teor adequado.

Adicionalmente, um aspecto a ser considerado é o ajuste no processo de desintegração, conforme evidenciado no método de controle (sem *dumping*), em que se observa uma diferença significativa entre os lotes teste e o medicamento de referência.

Avaliado por: Rita de Cassia Oliveira	Data: 01/07/24
--	-----------------------