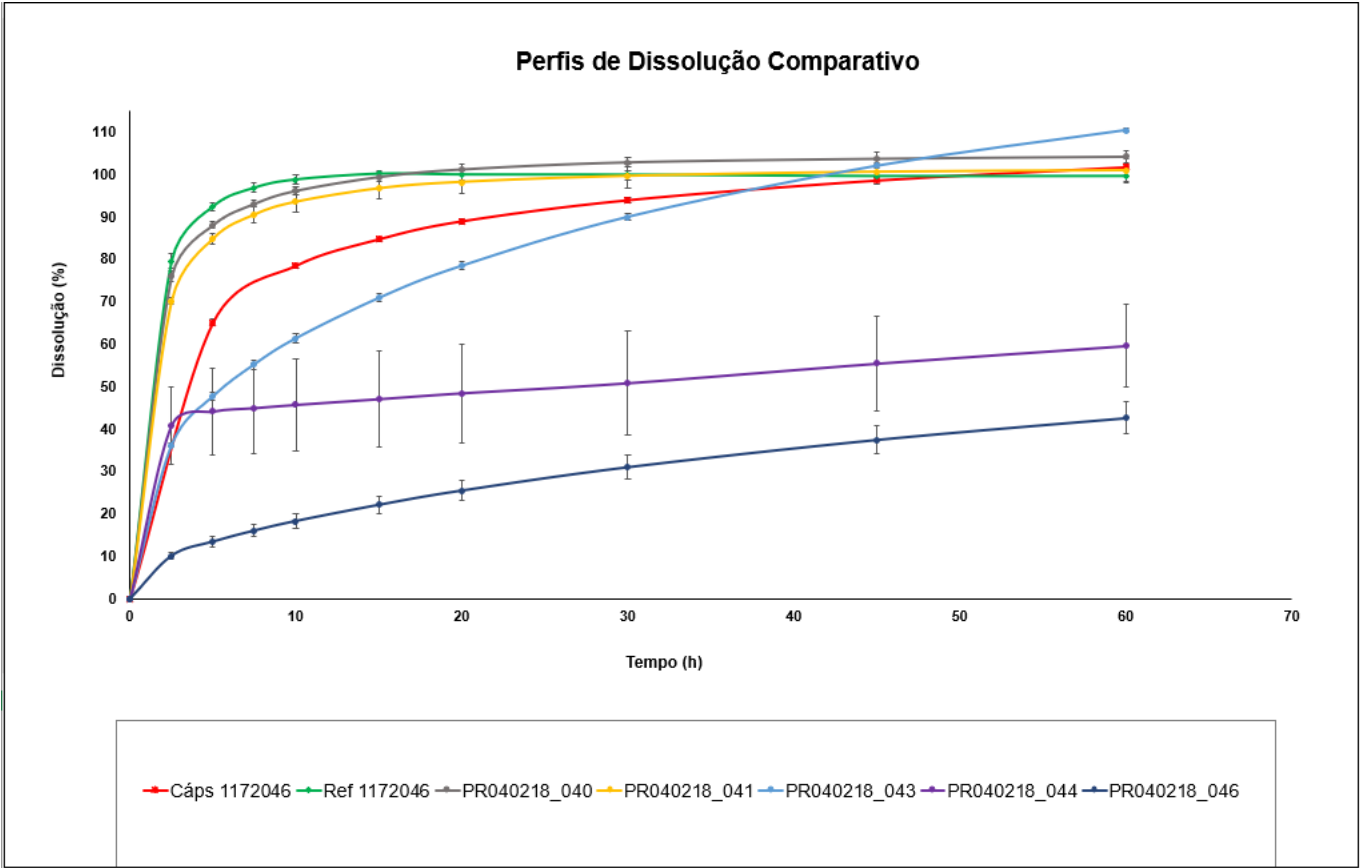


	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 021/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

Lotes	Data de Validade	Descrição
PR040218_040	04/26	Granulação no leito segundo patente WO1998031361A1, aumentando a lactose em 20% e com solução hidroalcoólica 16% água e 84% álcool
PR040218_041	04/26	Granulação em High Shear. Reprodução do lote PR04218_038, aumento de 20% lactose e aumento de desintegrante intragrânulo
PR040218_043	04/26	Reprodução do lote PR0418_038, realizando a granulação no leito
PR040218_044	04/26	Extrusão com 20% Fenofibrato e 80% Soluplus
PR040218_046	04/26	Extrusão utilizando como base a patente BRPI0609497A2
1172046	06/26	Referência

RESULTADOS

Os novos protótipos foram avaliados no método de perfil de dissolução com biorrelevância validada pela cápsula de 200 mg. Segue os resultados obtidos:



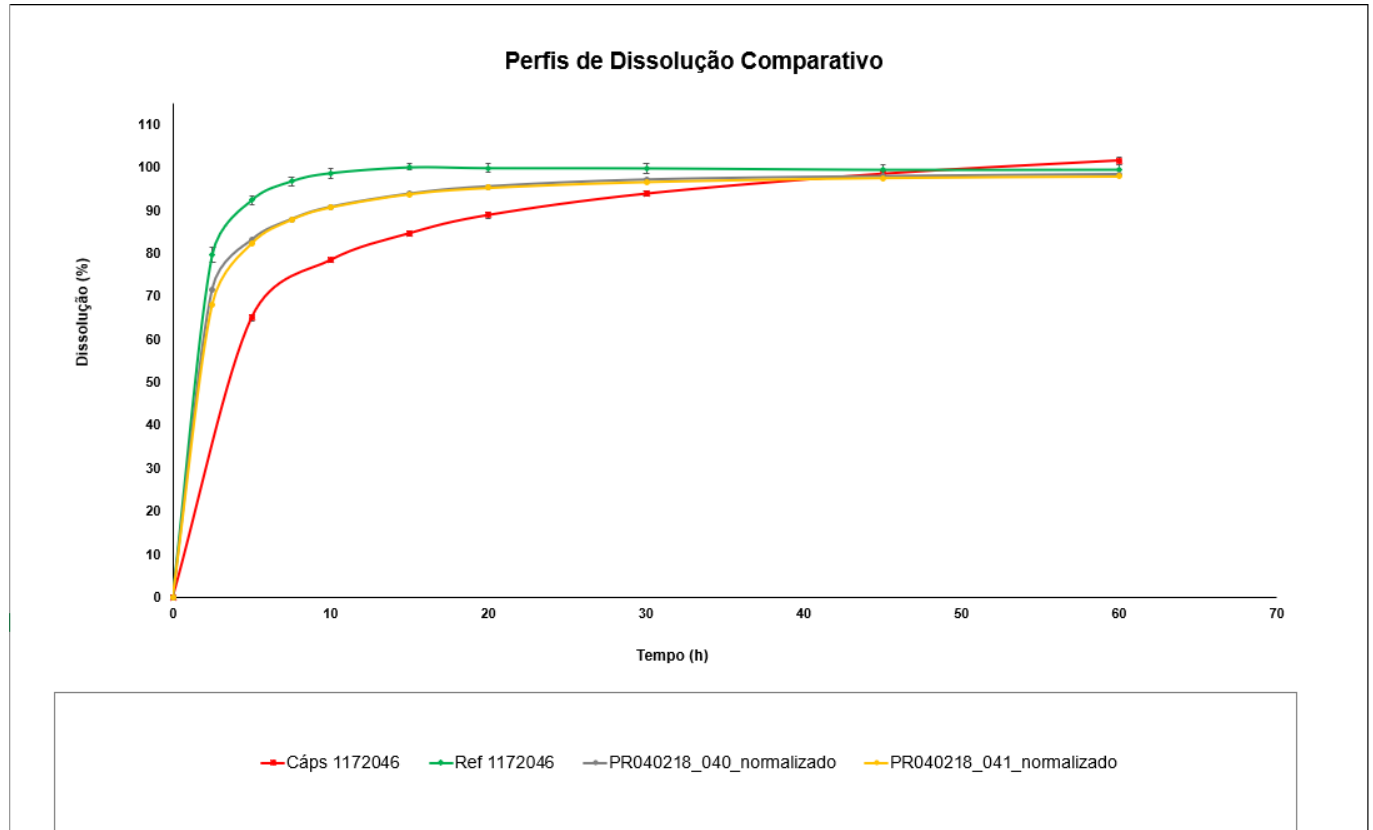
	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 021/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

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_040										
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0,00	75,93	88,08	93,13	96,20	99,45	101,25	102,93	103,77	104,25	104,40
DP (%)	0,0	1,2	0,8	0,7	0,9	1,2	1,2	1,2	1,4	1,3	1,5
n = 4	PR040218_041										
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0,00	70,21	84,83	90,50	93,51	96,68	98,18	99,60	100,58	100,93	101,39
DP (%)	0,0	0,8	1,2	2,0	2,4	2,5	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9
n = 4	PR040218_043										
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0,00	36,28	47,73	55,29	61,40	70,91	78,49	90,00	102,05	110,45	117,14
DP (%)	0,0	0,5	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	0,8	0,6	0,5	0,4
n = 4	PR040218_044										
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0,00	40,94	44,16	44,98	45,74	47,10	48,48	50,87	55,47	59,63	68,34
DP (%)	0,0	9,1	10,4	10,7	10,8	11,3	11,7	12,2	11,2	9,8	6,9
n = 4	PR040218_046										
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60	IT
Médias (%)	0,00	10,17	13,50	16,12	18,37	22,19	25,56	31,07	37,52	42,66	47,49
DP (%)	0,0	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,9	3,3	3,7	3,9

Os protótipos PR040218_040 e PR040218_041 apresentaram perfis de liberação mais próximos ao perfil de referência. No entanto, no lote final 040, foi observada uma liberação final acima de 100%, o que indicou um teor mais alto. Para ajustar essa discrepância, os dados foram normalizados após a realização do ensaio de teor.

Lote	Teor (%)
PR040218_040	105,9
PR040218_041	103
PR040218_043	138,9
PR040218_044	76,1
PR040218_046	99,3
11720460	99,2

Após o tratamento dos dados, os resultados dos perfis normalizados do teor foram obtidos conforme mostrado no gráfico e na tabela abaixo:



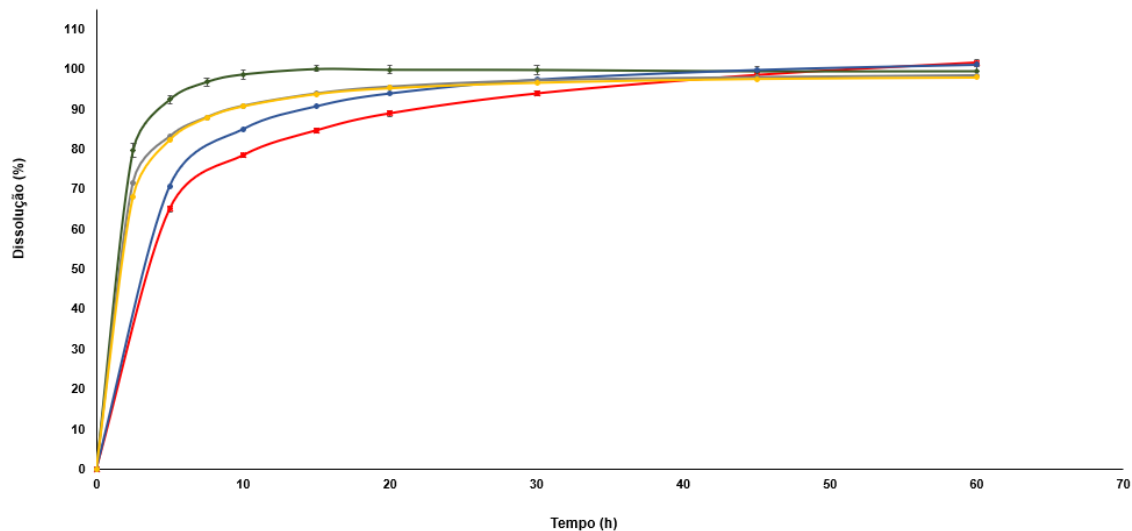
n = 4	PR040218_040									
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60
Médias (%)	0,00	75,93	88,08	93,13	96,20	99,45	101,25	102,93	103,77	104,25
Média normaliz Teor (%)	0,00	71,69	83,16	87,93	90,82	93,90	95,59	97,17	97,97	98,43
DP (%)	0,0	1,2	0,8	0,7	0,8	1,2	1,1	1,2	1,4	1,3

n = 4	PR040218_041									
Tempo (min)	0	2,5	5	7,5	10	15	20	30	45	60
Médias (%)	0,00	70,21	84,83	90,50	93,51	96,68	98,18	99,60	100,58	100,93
Média normaliz Teor (%)	0,00	68,18	82,37	87,88	90,80	93,88	95,34	96,72	97,67	98,01
DP (%)	0,0	0,8	1,2	2,0	2,4	2,5	2,8	2,8	2,9	2,9

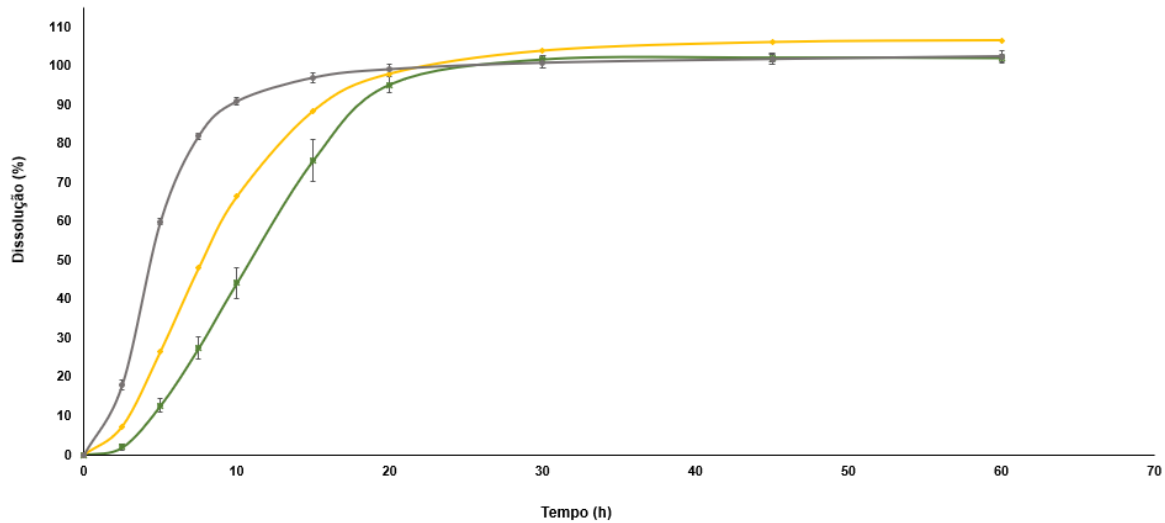
Ao analisar esses resultados normalizados, é possível notar que a performance dos lotes PR040218_040 e PR040218_041 foi bastante semelhante, apresentando um resultado promissor. Os perfis normalizados demonstram que esses protótipos conseguiram um desempenho superior ao da cápsula e mais próximo ao perfil de referência.

Além disso, foi possível observar uma melhoria em relação ao lote mais promissor obtido anteriormente, PR040218_038. Comparando os resultados normalizados dos lotes PR040218_040 e PR040218_041 com o lote PR040218_038, notou-se um avanço significativo no desempenho dos novos protótipos.

Perfis de Dissolução Comparativo



Também foi realizado o perfil sem o *dumping test* para avaliar o efeito de desintegração do comprimido e não somente do grânulo como anteriormente.

Perfis de Dissolução Comparativo (sem *Dumping Test*)

	ANÁLISE DE PRODUTO EM DESENVOLVIMENTO
RA - 021/2024	Produto: Fenofibrato Comprimido 160 mg

Os resultados indicam que os protótipos analisados apresentam um distanciamento inicial em relação ao protótipo de referência, devido ao tempo de desintegração. Observou-se que os protótipos desintegram-se mais rapidamente que o referência.

Resultados da Relação C_{máx} IVIV:

A relação *in vitro in vivo* estabelecida para C_{máx} do comprimido de Lipidil 160 mg em relação à cápsula de 200 mg foi aplicada para as amostras testes:

Lote	C _{máx} RIVIV (%)
PR040218_038	86
PR040218_040	97
PR040218_041	94
PR040218_040 (normalizado)	92
PR040218_041 (normalizado)	92
PR040218_043	64
PR040218_044	49
PR040218_046	23

Esses achados indicam que os novos lotes 040 e 041 da etapa de pré-formulação apresentaram maior semelhança em relação ao medicamento referência Lipidil comprimido, tanto na cinética de dissolução quanto para C_{máx} predito. Os valores da predição de C_{máx} se encontram na faixa de **92% - 97%** para o lote **PR040218_040** e **92% - 94%** para o lote **PR040218_041**, considerando as possibilidades de o perfil de dissolução estar ou não sendo influenciado pelo teor.

Avaliado por: Rita de Cassia Oliveira	Data: 21/05/24
--	-----------------------