Artigo Técnico

Desenvolvimento de formulação de comprimidos revestidos contendo acetato de noretisterona e estradiol pelo processo de granulação úmida em leito fluidizado tangencial

Development of a film-coated tablet formulation containing norethisterone acetate and estradiol using a tangential fluid-bed wet granulation process

Celso Donizeti Vieira[a*], Natalia Cristina Dalibera[b], Fagner Magalhaes Souza[c], José Luiz Aiello Ritto[c], Valker Araujo Feitosa[d], Natalia Neto Pereira Cerize[b,e]

[a] Egresso do Mestrado Profissional em Processos Industriais do IPT; Biolab Sanus Farmacêutica

[b] Insper Instituto de Ensino e Pesquisa

[c] EMS

[d] Universidade de São Paulo

[e] Docente do Mestrado Profissional do Processos Industriais do IPT

*e-mail: celsodonizeti@yahoo.com.br

Palavras-chave: acetato de noretisterona; estradiol; liberação imediata; granulação úmida; leito fluidizado.

Keywords: norethisterone acetate; estradiol; immediate release; wet granulation; fluidized bed.

Resumo

Medicamentos hormonais de baixa dosagem apresentam desafios de fabricação relacionados às baixas concentrações dos princípios ativos e às suas propriedades físico-químicas, que podem comprometer a uniformidade de dose e o desempenho biofarmacêutico. Este estudo desenvolveu comprimidos revestidos de liberação imediata contendo acetato de noretisterona (AN) e estradiol (ES), utilizando granulação úmida em leito fluidizado tangencial e copovidona, visando melhorar a homogeneidade, a solubilidade e o desempenho farmacotécnico. Foram avaliados três protótipos (P1, P2 e P3), com formulações qualitativa e quantitativamente idênticas ao medicamento de referência Natifa Pro®, variando-se a estratégia de adição dos insumos durante a granulação. No P1, IFAs e copovidona foram aplicados em uma única solução; no P2, em duas soluções separadas; e, no P3, 50% da copovidona foi previamente incorporada ao substrato, sendo o restante aplicado durante a granulação. Avaliaram-se propriedades dos granulados, desempenho na compressão e revestimento, desintegração, dissolução e estabilidade. O P3 apresentou os melhores resultados, com fluidez adequada, melhor desempenho na compressão, desintegração de 3min35s e dissolução muito rápida, atingindo em 15 minutos 86,4% de AN e 88,2% de ES. O protótipo também atendeu aos critérios de similaridade (F2) em relação ao medicamento de referência e demonstrou estabilidade por seis meses em condições aceleradas.

Abstract

Low-dose hormonal drug products present manufacturing challenges related to the low concentrations of active pharmaceutical ingredients (APIs) and their physicochemical properties, which may compromise dose uniformity and biopharmaceutical performance. This study developed immediate-release film-coated tablets containing norethisterone acetate (NA) and estradiol (ES) using tangential fluid-bed wet granulation and copovidone, aiming to improve homogeneity, solubility, and pharmaceutical performance. Three prototypes (P1, P2, and P3) were evaluated, with formulations qualitatively and quantitatively identical to the reference drug product Natifa Pro®, while varying the ingredient addition strategy during granulation. In P1, the APIs and copovidone were applied in a single solution; in P2, they were applied in two separate solutions; and in P3, 50% of the copovidone was incorporated into the substrate beforehand, with the remainder applied during granulation. Granule properties, compression and coating performance, disintegration, dissolution, and stability were evaluated. P3 showed the best results, with adequate flowability, improved compression performance, a disintegration time of 3 min 35 s, and a very rapid dissolution profile, reaching 86.4% NA and 88.2% ES release within 15 minutes. The prototype also met the similarity factor (f2) criteria compared with the reference drug product and demonstrated stability for six months under accelerated conditions.

1. Introdução

A administração oral é a via preferencial na farmacoterapia devido à sua praticidade, conforto do paciente e maior adesão ao tratamento (ASSIS, 2017). Comprimidos, em particular, destacam-se pela estabilidade, precisão na dosagem e facilidade de produção em larga escala. Para a eficácia terapêutica de medicamentos administrados por via oral, é essencial que o fármaco se dissolva adequadamente no trato gastrointestinal e seja absorvido, garantindo sua biodisponibilidade sistêmica (AMIDON *et al.*, 1995). A solubilização é, portanto, um pré-requisito para a absorção e, consequentemente, para a eficácia terapêutica do medicamento.

Medicamentos hormonais de baixa dosagem, como o acetato de noretisterona (AN) e o estradiol (ES), apresentam desafios significativos na fabricação devido à baixa solubilidade em água. A necessidade de garantir uniformidade de dose e biodisponibilidade adequada é dificultada pelas baixas concentrações dos princípios ativos e por suas características físico-químicas, como má fluidez e estrutura molecular apolar com ausência de grupos ionizáveis. Com isso, métodos de produção convencionais, como a mistura simples seguida de compressão direta, podem não assegurar a homogeneidade necessária, resultando em variações na dose, dissolução inadequada e potenciais falhas terapêuticas ou efeitos adversos (PARIKH *et al.*, 1997). A copovidona, um excipiente multifuncional, é amplamente empregada nesse contexto devido às suas propriedades aglutinantes e à capacidade de melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis através da formação de dispersões sólidas, contribuindo para o aumento da biodisponibilidade (ASHLAND, s.d.).

Além de estratégias de melhoria na formulação com o uso de copovidona, a otimização no processo produtivo dos comprimidos também é uma alternativa para viabilizar a formulação com princípios que apresentam dificuldades na solubilização. A granulação úmida em leito fluidizado emerge como uma alternativa tecnológica promissora para superar esse desafio, melhorando as propriedades físicas dos grânulos, como escoabilidade, homogeneidade e compactabilidade. Este processo permite a formação de grânulos coesos, reduzindo a segregação dos componentes ativos e promovendo maior uniformidade de dose, ao mesmo tempo em que otimiza as propriedades de superfície, como a tensão superficial e o ângulo de contato, aumentando a área superficial do fármaco e, consequentemente, melhorando seu perfil de dissolução (PANDEY e BADAWY, 2015). Além disso, a tecnologia de granulação por leito fluidizado tangencial também se destaca pela sua versatilidade, integrando em um único equipamento as etapas de mistura, granulação, secagem e revestimento (HEMATI *et al.*, 2003). Essa abordagem é particularmente vantajosa para formulações complexas que exigem controle rigoroso sobre a morfologia e a qualidade dos grânulos.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma formulação de comprimidos revestidos de liberação imediata contendo 1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona, empregando a tecnologia de granulação úmida em leito fluidizado tangencial. A pesquisa visou alcançar um perfil de dissolução equivalente ao do medicamento de referência (Natifa Pro®) e garantir o cumprimento dos atributos críticos de qualidade exigidos pela legislação sanitária vigente, com foco na uniformidade de dose, dissolução eficiente e estabilidade da formulação.

2. Materiais e Métodos

2.1. Materiais

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados foram acetato de noretisterona 98,5% e estradiol 99,0% foram fabricados pela farmoquímica Aspen Pharma. Todos os excipientes foram adquiridos como de grau farmacêutico, incluíram lactose monoidratada (diluente), amido modificado (desintegrante), copovidona (aglutinante e solubilizante), estearato de magnésio vegetal (lubrificante e agente de fluxo), e um sistema de revestimento Opadry QX White® (composto por Macrogol (PEG), Talco, Dióxido de titânio, Glicerol e Álcool polivinílico (PVA)). Como solventes, foram empregados álcool etílico, acetona e água purificada. O medicamento de referência utilizado para comparação foi Natifa Pro® (Libbs Farmacêutica Ltda.).

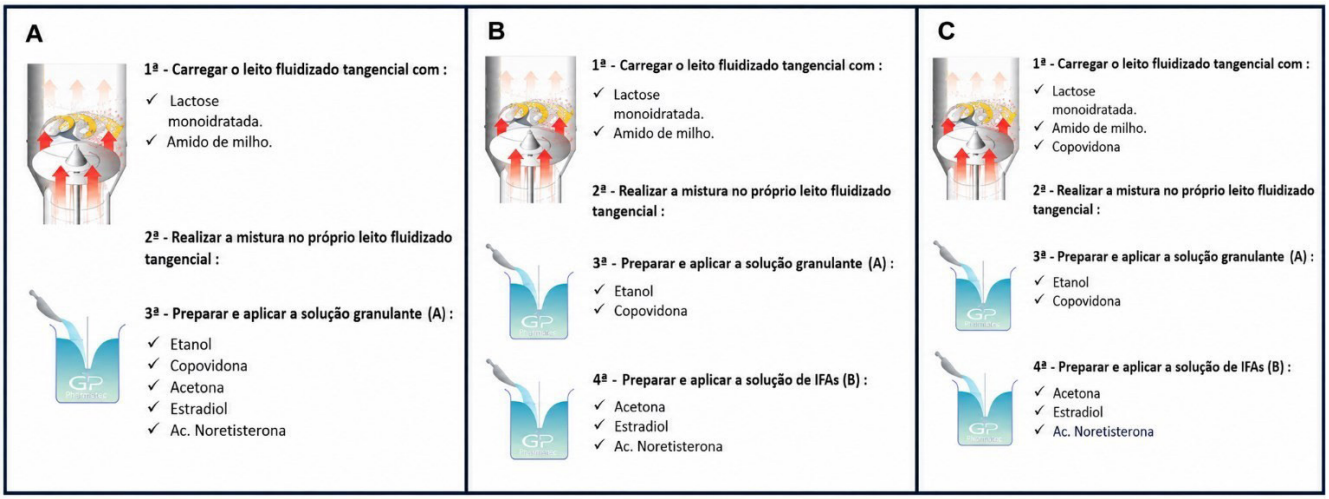
2.2. Formulação dos Protótipos

Três protótipos, P1, P2, P3 foram desenvolvidos em escala laboratorial (1 kg), mantendo-se a composição qualitativa e quantitativa idêntica ao medicamento de referência, a qual não é apresentada neste trabalho em razão de sigilo industrial. As formulações diferiram exclusivamente quanto à estratégia de adição da copovidona e dos IFAs durante a granulação úmida em leito fluidizado tangencial, conforme detalhado a seguir e ilustrado na **Figura 1**.

Os protótipos foram formulados a partir de um substrato constituído por amido e lactose monoidratada, diferenciando-se exclusivamente pela estratégia de adição da copovidona e dos ingredientes farmacêuticos ativos durante a etapa de granulação úmida. No Protótipo 1, a totalidade da copovidona, do acetato de noretisterona e do estradiol foi incorporada por meio de uma única solução granulante composta por acetona e álcool etílico. No Protótipo 2, a copovidona foi adicionada em uma solução granulante alcoólica, enquanto o acetato

de noretisterona e o estradiol foram previamente solubilizados em acetona e incorporados ao sistema por meio de uma segunda solução granulante. No Protótipo 3, adotou-se a mesma estratégia do Protótipo 2, com a diferença de que 50% da copovidona foi previamente incorporada na etapa inicial de mistura do substrato, sendo adicionada diretamente à fase interna do leito fluidizado tangencial juntamente com o amido e a lactose monoidratada.

Figura 1 - Esquema ilustrativo referente aos protótipos A) P1; B) P2; e C) P3.



Fonte: Elaboração própria.

2.3. Processo de Manufatura dos Protótipos

A granulação úmida foi realizada em leito fluidizado tangencial de bancada (Huttlin Bosch solidlab-1). As matérias-primas da fase interna foram misturadas e fluidizadas em ar aquecido a 70±10°C. As soluções granulantes foram aspergidas (bico de 0,5 mm, taxa de 25±5 g/min, pressão de atomização de 0,28 bar) enquanto o produto era mantido entre 35±5°C. Após a aplicação, o granulado foi seco até a porcentagem de voláteis residual de 2,0±0,5% e normalizado em moinho cônico com malha raladora de 1,25 mm. Os parâmetros empregados durante a aplicação, incluindo os valores teóricos (set points) e os valores efetivamente registrados ou dados reais, estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Valores teóricos e dados reais utilizados na etapa de aplicação das soluções no leito fluidizado tangencial.

Testes	Dados Teóricos	Dados reais		
		P1	P2	P3
Tamanho do lote (g)	500	500	500	500
Fluxo de ar (m^3/h)	40 a 50	49	47	48
Temp. ar de entrada (°C)	50 a 60	50	53	52
Temp. do produto (°C)	35 a 45	39	41	38
Temp. de exaustão (°C)	28 a 35	31	33	31
Velocidade bomba (g/min)	5 a 7	7	5	5
Pressão do ar de atomização (bar)	0,77	0,77	0,77	0,77
Pressão do ar de microclima (bar)	0,261	0,261	0,261	0,261
Tempo de pulso do filtro (s)	3 a 5	4	4	4
Pressão do pulso do filtro (bar)	0,5 a 0,7	0,6	0,5	0,5
Umidade Residual (%)	Máx 6,0%	3,1	3,4	3,2
Aspecto Final	Granulado livre de grumos, branco a quase branco, uniforme.	Granulado livre de grumos, branco a quase branco, uniforme.	Granulado livre de grumos, branco a quase branco, uniforme.	Granulado livre de grumos, branco a quase branco, uniforme.
Tempo de processo (min)	Informativo	75	83	85

Fonte: Elaboração própria.

O fluxo de ar obtido durante a etapa de fluidização durante todo o processo variou entre 47-49 m /h, a temperatura do ar de entrada entre 50-53 °C e a temperatura do produto entre 38-41 °C. A velocidade da bomba peristáltica durante a aplicação da solução granulante foi de 5-7 g/min, e a umidade residual dos granulados, determinada por perda por secagem, foi de 3,1% (P1) a 3,4% (P2), com P3 a 3,2%. O rendimento dos lotes variou entre 98,3% (P3) e 99,1% (P2).

Após a etapa de granulação, o granulado obtido foi submetido à mistura final em misturador do tipo "V", na qual foi incorporado estearato de magnésio de origem vegetal, previamente calibrado em peneira ASTM 60. A mistura foi conduzida por um período de 3 minutos, com rotação ajustada para 18 rpm. Em seguida, o processo de compressão foi realizado em compressora rotativa semiautomática (Bosch/Manesty XPRESS), empregando punções circulares bicôncavas de 6,5 mm de diâmetro. Os parâmetros de ajuste do processo, in-

cluindo peso, dureza e altura dos comprimidos, não são apresentados em detalhe neste estudo por razões de sigilo industrial, sendo, entretanto, continuamente monitorados de modo a assegurar o atendimento às especificações estabelecidas para peso médio (105 mg ± 5 mg), altura (3,0 mm ± 0,5 mm), diâmetro (6,5 mm ± 0,1 mm), dureza (65 N ± 25 N), desintegração (≤ 30 minutos) e friabilidade (≤ 1,5%). Posteriormente, os comprimidos foram submetidos à etapa de revestimento, a qual foi realizada em revestidora semiautomática de comprimidos (BOHLE BFC5), utilizando-se o sistema de revestimento Opadry QX White®.

2.4. Caracterização dos Granulados e Comprimidos

As seguintes propriedades físicas dos granulados e comprimidos foram avaliadas:

- Granulometria dos Granulados: O perfil granulométrico foi determinado por peneiramento em plataforma vibratória (Fritsch Analysette 3 PRO), utilizando peneiras de 840 µm, 600 µm, 400 µm, 250 µm e 90 µm. O ensaio foi conduzido sob condições experimentais controladas, com tempo de peneiramento de 5 minutos e amplitude de vibração ajustada para 1, assegurando a reprodutibilidade e a confiabilidade dos dados obtidos.

- Propriedades de Fluxo dos Granulados: A determinação do ângulo de repouso foi realizada utilizando um equipamento semiautomático (Granulate flow tester Erweka – modelo GT/GTB), configurado com funil de 250 mL, abertura nº 15, altura de 14 cm e base fixa. Para a medição, 50 g da amostra foram pesadas e transferidas para o funil, permitindo o escoamento livre do material até a formação do cone. As densidades aparente e compactada foram determinadas pelo método volumétrico, utilizando 50 g de granulado, com leitura direta do volume antes e após compactação padronizada em equipamento semiautomático (Granulate Flow Tester Erweka, modelo GT/GTB). Para essa análise, a mesma amostra utilizada na densidade aparente foi submetida a 1.250 batidas padronizadas, com posterior leitura do volume ocupado; os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados expressos como média aritmética.

- Umidade dos Granulados e Comprimidos: A umidade dos materiais foi aferida por termogravimetria em balança termoanalítica (OHAUS MB35), utilizando amostras de 5 g submetidas à temperatura de 105°C até peso constante.

- Análise física dos comprimidos (não revestidos e revestidos): As características físicas dos comprimidos foram avaliadas por meio da determinação do peso médio, utilizando balança analítica, a partir da análise de 20 unidades. A dureza foi determinada em durômetro semiautomático, com a avaliação de 10 comprimidos. A friabilidade foi

avaliada em friabilômetro semiautomático, empregando-se 20 comprimidos, submetidos à rotação de 25 rpm por um período de 4 minutos. O ensaio de desintegração foi conduzido em desintegrador semiautomático, com a utilização de 6 comprimidos imersos em água purificada mantida a 37 °C ± 1 °C. A espessura dos comprimidos foi determinada com o auxílio de paquímetro, a partir da medição de 20 unidades. Todos os ensaios foram realizados de acordo com os métodos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (BRASIL, 2019).

2.5. Determinação do Perfil de Dissolução Comparativo

A dissolução dos comprimidos foi feita em meio de tampão fosfato pH 6,8 em volume total de 1000 mL. O volume de injeção das amostras utilizado foi de 200 µL. A cuba de dissolução foi equipada com o aparato II (pás), a 50 rpm e temperatura de 37,0 ± 0,5ºC. O tempo de dissolução foi de 30 minutos, com amostras coletadas em 5, 10, 15, 20 e 30 minutos.

A quantificação do acetato de noretisterona e do estradiol nas amostras provenientes do ensaio de dissolução foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (equipamento HPLC Thermo Fischer, modelo VANQUISH DUO), utilizando coluna Inertsil ODS-2 (4,6 150 mm, 5 µm), detector UV, fluxo de 2,0 mL/min, temperatura do forno de 45 °C, volume de injeção de 200 µL e fase móvel composta por água ultrapurificada (fase A) e acetonitrila grau HPLC (fase B). Para o acetato de noretisterona, empregou-se eluição isocrática (40:60, A:B), com detecção a 241 nm e tempo de retenção aproximado de 3,5 minutos, enquanto para o estradiol utilizou-se eluição em gradiente, com detecção a 280 nm e tempo de retenção aproximado de 3,0 minutos.

A dissolução foi avaliada conforme critérios constantes na RDC 31/2010, incluindo avaliação de dissolução "muito rápida" (>85% em 15 minutos com DPR <10%) e cálculo do fator de similaridade (F2) para perfis comparativos (F2 entre 50 e 100, com variabilidade de DPR ≤ 20% nos primeiros tempos e ≤ 10% nos últimos). A adequabilidade do sistema cromatográfico foi avaliada com base no número de pratos teóricos (≥ 1000), fator de cauda entre 0,8 e 1,8, desvio padrão relativo das injeções da solução padrão de calibração ≤ 5,0% e erro percentual das soluções padrão de verificação e confirmação dentro de ± 5%. A quantificação dos IFAs foi realizada por comparação das áreas dos picos cromatográficos das amostras com as soluções padrão correspondentes, conforme sequência de injeções previamente estabelecida.

2.6. Estudo de Estabilidade

O Protótipo P3 foi submetido a um estudo de estabilidade acelerado em câmara climática (Mecalor), sendo o medicamento acondicionado em sua embalagem primária (blister de alumínio e PVC/PVDC 250/120 µm) por um período de seis meses, sob condições de 40 °C ± 2 °C e umidade relativa de 75% ± 5%. As avaliações foram realizadas no período inicial, após 3 meses de incubação e finalizando em 6 meses de incubação, contemplando os atributos críticos de qualidade, como descrição, desintegração, umidade, teor de IFAs e perfil de dissolução. A descrição foi avaliada por inspeção visual quanto à cor, forma e integridade física dos comprimidos. A desintegração foi determinada conforme farmacopeia brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), utilizando desintegrador do fabricante Erweka, modelo ZT 304 com temperatura do banho de 37ºC ± 1ºC. A determinação do teor de umidade por termogravimetria e a quantificação dos IFAs por HPLC foram realizadas conforme método descrito anteriormente.

3. Resultados

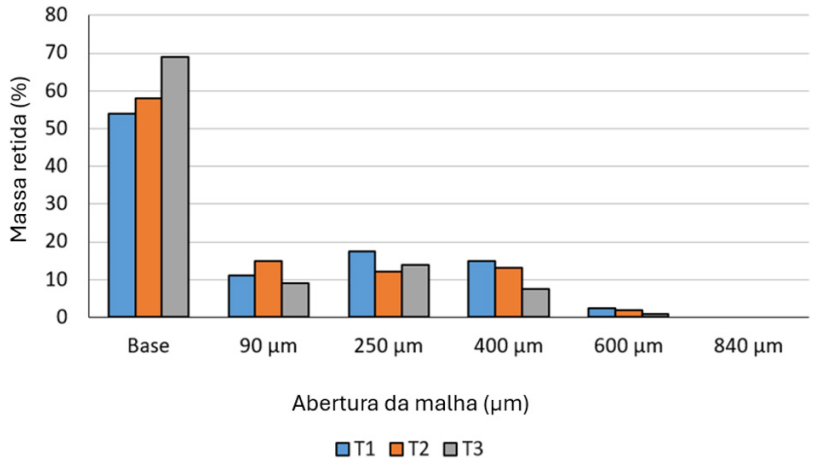
3.1. Processo de Granulação e Propriedades dos Granulados

Todos os protótipos obtiveram resultados de umidade inferior a 6 %, ideal para evitar aderência ao ferramental de punções no momento da compressão para formação dos comprimidos.

A análise granulométrica dos granulados finais (**Figura 2**) mostrou predominância de partículas finas, sendo: P1 - 54% retido na base (<90 µm), 11% em 90 µm, 17,5% em 250 µm, 15% em 400 µm, 2,5% em 600 µm; P2 - 58% retido na base (<90 µm), 15% em 90 µm, 12% em 250 µm, 13,2% em 400 µm, 1,8% em 600 µm; P3 - 69% retido na base (<90 µm), 9% em 90 µm, 13,8% em 250 µm, 7,4% em 400 µm, 0,8% em 600 µm. O Protótipo P3 apresentou a maior porcentagem de material fino (<90 µm), que foi de 69%, indicando um menor tamanho médio de partícula entre os protótipos avaliados. Para formulações contendo fármacos de baixa dosagem e baixa solubilidade, como o acetato de noretisterona e o estradiol, este perfil granulométrico atua como um Atributo Crítico de Qualidade (CQA) decisivo. A elevada proporção de finos promove um aumento exponencial na área superficial específica do sistema. De acordo com a cinética de Noyes-Whitney, essa maximização da área de contato é o mecanismo primário para elevar a taxa de dissolução, justificando o excelente desempenho do P3, que atingiu dissolução praticamente completa em 30 minutos (liberação "muito rápida") e garantiu a similaridade ($F_2 > 50$) com o medicamento de referência (WEWERS *et al.*, 2022). Além disso, a predominância de

grânulos finos obtidos via leito fluidizado tangencial assegura uma distribuição estatística otimizada dos IFAs na mistura pré-compressão. Em formulações de baixa dosagem, esta homogeneidade intrínseca da fase sólida é fundamental para mitigar riscos de segregação, garantindo reprodutibilidade na uniformidade de conteúdo e o atendimento aos rigorosos critérios compendiais (ROHRS *et al.*, 2006; ERVASTI *et al.*, 2020).

Figura 2 - Resultado do perfil granulométrico das misturas finais obtidas após etapa de mistura final.



Fonte: Elaboração própria.

De acordo com os critérios propostos por Prista *et al.* (1995), as propriedades de fluxo dos granulados foram classificadas como razoáveis para todos os protótipos avaliados. Este nível de escoabilidade é altamente positivo e atesta a viabilidade industrial do processo, pois assegura a alimentação contínua e o enchimento uniforme das matrizes na compressora rotativa. Na prática, garante a mitigação de desvios críticos de peso médio e a manutenção da estabilidade operacional em alta escala.

O P1 apresentou densidade aparente de 0,64 g/mL e densidade compactada de 0,77 g/mL, ângulo de repouso de 38,6°, índice de Carr de 16,9% e fator de Hausner de 1,203. Para o Protótipo 2, observaram-se densidade aparente de 0,66 g/mL, densidade compactada de 0,79 g/mL, ângulo de repouso de 37,4°, índice de Carr de 16,5% e fator de Hausner de 1,197. Já o Protótipo 3 apresentou densidade aparente de 0,62 g/mL, densidade compactada de 0,74 g/mL, ângulo de repouso de 36,8°, índice de Carr de 16,2% e fator de Hausner de 1,194. Todos os parâmetros avaliados enquadraram-se nos intervalos de referência estabelecidos, indicando comportamento de escoamento aceitável dos granulados.

A escolha da granulação úmida em leito fluidizado tangencial mostrou-se uma abordagem tecnológica apropriada para esta formulação de baixa dosagem, permitindo um controle eficaz sobre a formação dos grânulos. As propriedades de fluxo "razoáveis" (ângulo de repouso entre 36,8° e 38,6°, índice de Carr entre 16,2% e 16,9% e fator de Hausner entre 1,194 e 1,203) para todos os protótipos foram suficientes para garantir um bom desempenho na compressão, minimizando problemas como segregação e falhas na compactação. A granulometria dos granulados, com uma alta proporção de finos (<90 µm), especialmente no P3 (69%), favoreceu uma maior área superficial para dissolução e contribuiu para a uniformidade da mistura.

O P3 apresentou a maior fração de partículas finas (< 90 µm), com 69% do material retido na base, indicando menor tamanho médio de partícula em comparação ao P2 (58%) e ao P1 (54%). De forma geral, todos os protótipos exibiram predominância de material fino, com valores superiores a 50%, destacando-se o P3, o que sugere maior potencial de homogeneidade do granulado.

3.3. Propriedades Físicas dos Comprimidos

Os comprimidos não revestidos (núcleos) produzidos atenderam as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), sendo: (i) a dureza média de 55 N ± 0,3% (P1) e 52 N ± 0,2% (P2); (ii) a friabilidade de 0,08% (P1) e 0,05% (P2), bem abaixo do máximo de 1,5%; (iii) os tempos de desintegração de 252 s para P1 e 230 s para P2, dentro do máximo de 30 minutos; (iv) a espessura de 2,8 mm para ambos os protótipos; (v) a umidade média de 3,56% ± 0,5% (P1) e 3,45% ± 0,2% (P2), abaixo do máximo de 6,0%.

Os comprimidos revestidos também atenderam às especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (BRASIL, 2019). O peso médio foi de 110 mg para P1 e P3, com desvio padrão relativo (DPR) de 0,69% e 0,88%, respectivamente, e de 108 mg para P2 (DPR de 0,93%), indicando uniformidade de massa entre os lotes avaliados. Os tempos de desintegração foram de 295 s (P1), 253 s (P2) e 215 s (P3), todos significativamente inferiores ao limite máximo de 30 minutos recomendado para comprimidos revestidos, evidenciando que o revestimento não exerceu efeito limitante sobre a desintegração do sistema. A umidade média dos comprimidos revestidos variou de 3,56% (P2) a 3,91% (P3), com desvio padrão relativo (DPR) de 0,53% e 0,64%, respectivamente, permanecendo em níveis compatíveis com a estabilidade física da forma farmacêutica. Esses resultados sugerem que o processo de revestimento foi adequadamente controlado, não comprometendo as propriedades físico-farmacêuticas dos comprimidos, além de indicar potencial impacto positivo na proteção do núcleo e na reprodutibilidade do processo.

3.4. Perfil de Dissolução Comparativo

O medicamento de referência Natifa Pro®, avaliado conforme a RDC nº 31/2014, apresentou perfil de dissolução classificado como "muito rápido" para ambos os insumos farmacêuticos ativos em todos os ensaios comparativos, conforme resultados agrupados na **Tabela 2**. Em todas as condições avaliadas, observou-se liberação superior a 85% dos ativos do produto de referência em até 15 minutos, com valores de desvio padrão relativo consistentemente inferiores a 10%, evidenciando elevada reprodutibilidade dos ensaios.

Tabela 2 - Resultados de perfil de dissolução comparativo do medicamento referência versus os Protótipos P1, P2 e P3 para ambos os IFAs o acetato de noretisterona (AN) e estradiol (ES)

				Dissolução média (%)	
Protótipo	IFA	Velocidade de rotação (rpm)	Tempo (min)	Referência	'Protótipo
P1	AN	50	5	42,0 ± 23,8	26,4 ± 9,9
		50	10	82,2 ± 9,1	49,8 ± 3,3
		50	15	92,3 ± 4,3	70,6 ± 2,2
		50	20	97,0 ± 1,9	86,6 ± 1,8
		50	30	98,8 ± 0,9	98,9 ± 2,5
		150	30 (spín)	100,2 ± 0,8	101,0 ± 1,4
	ES	50	5	42,3 ± 27,2	23,0 ± 10,9
		50	10	84,2 ± 9,7	50,9 ± 4,1
		50	15	92,3 ± 4,0	72,8 ± 1,8
		50	20	94,5 ± 1,5	89,9 ± 2,4
		50	30	98,5 ± 0,5	101,8 ± 2,8
		150	30 (spín)	98,0 ± 0,6	104,5 ± 1,6
P2	AN	50	5	38,7 ± 22,1	26,0 ± 10,1
		50	10	77,3 ± 8,3	49,8 ± 4,2
		50	15	88,9 ± 4,1	70,8 ± 2,2
		50	20	94,7 ± 1,7	87,4 ± 1,9
		50	30	97,5 ± 1,1	99,3 ± 2,7
		150	30 (spín)	98,8 ± 0,9	100,4 ± 1,6
	ES	50	5	34,3 ± 26,2	23,1 ± 23,1
		50	10	75,2 ± 9,9	50,0 ± 4,5
		50	15	89,5 ± 3,8	72,1 ± 2,2
		50	20	93,2 ± 1,5	90,6 ± 2,4
		50	30	96,5 ± 0,9	101,6 ± 3,1
		150	30 (spín)	97,7 ± 0,7	103,7 ± 1,4
P3	AN	50	5	49,6 ± 35,3	54,4 ± 10,4
		50	10	86,1 ± 9,7	76,0 ± 5,3
		50	15	94,1 ± 3,9	86,4 ± 3,7
		50	20	96,8 ± 1,6	91,3 ± 2,7
		50	30	98,3 ± 1,1	95,5 ± 1,7
		150	30 (spín)	101,1 ± 0,9	100,9 ± 0,5
	ES	50	5	49,4 ± 35,6	57,5 ± 10,4
		50	10	86,2 ± 9,4	79,0 ± 5,2
		50	15	94,2 ± 3,8	88,2 ± 3,6
		50	20	96,5 ± 1,4	93,1 ± 3,1
		50	30	97,9 ± 1,0	97,0 ± 1,9
		150	30 (spín)	99,3 ± 0,8	102,4 ± 0,8

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados do perfil de dissolução do P1 para o AN evidenciam uma liberação progressiva do fármaco ao longo do tempo, porém inferior à observada para o medicamento de referência nos tempos iniciais. Em 15 minutos, o P1 apresentou dissolução média de 70,6%, valor abaixo do critério de 85% =estabelecido para a classificação de dissolução "muito rápida". Ao apresentar 70,6% de liberação em 15 minutos, o P1 não atende ao critério de dissolução 'muito rápida' (≥ 85% em 15 minutos) preconizado pela RDC 31/2010 e alcançado pelo medicamento de referência. A implicação direta deste descompasso inicial em um fármaco de baixa solubilidade é a alta probabilidade de reprovação no cálculo do Fator de Similaridade (F2) in vitro e o risco crítico de falha em estudos in vivo de Bioequivalência (impacto em Cmax).

De forma semelhante ao observado para o AN, o P1 contendo ES apresentou uma cinética de dissolução mais lenta nos tempos iniciais em comparação ao medicamento de referência. Em 15 minutos, a liberação média foi de 72,8%, permanecendo abaixo do limiar de 85% requerido para dissolução "muito rápida". A partir de 20 minutos, o perfil do P1 torna-se comparável ao do medicamento de referência, atingindo 89,9% de dissolução, com completa liberação em 30 minutos. Esses achados indicam que, apesar de atingir a liberação completa aos 30 minutos, o comportamento do estradiol no P1 reflete a mesma limitação técnica e regulatória observada para o acetato de noretisterona. O valor de 72,8% em 15 minutos impede a classificação do perfil como 'muito rápido' segundo as diretrizes da RDC 31/2010, distanciando-se do comportamento do medicamento de referência.

O perfil de dissolução do P2 para o AN apresentou comportamento semelhante ao observado para o P1, caracterizando uma liberação gradual do fármaco. Em 15 minutos, a dissolução média foi de 70,8%, valor inferior ao observado para o medicamento de referência e abaixo do critério de dissolução "muito rápida". A partir de 20 minutos, observou-se convergência entre os perfis, com liberação superior a 85% e completa dissolução em 30 minutos. Esses resultados classificam o P2 como de dissolução "rápida", porém indicam que a formulação não favoreceu uma liberação inicial suficientemente acelerada para atender aos critérios mais restritivos da RDC nº 31/2010.

Para o ES, o P2 apresentou desempenho equivalente ao observado para o AN, com liberação inicial limitada e maior variabilidade no primeiro tempo avaliado, evidenciada pelo DPR de 23,1% em 5 minutos. Em 15 minutos, a dissolução média atingiu 72,1%, permanecendo abaixo do critério de 85% exigido para a classificação da dissolução como "muito rápida". Contudo, a partir de 20 minutos, o perfil do P2 tornou-se semelhante ao do medicamento de referência, atingindo 90,6% de dissolução, com liberação completa em 30 minutos. Esses resultados indicam que, embora o P2 apresente desempenho adequado em termos de liberação total e reprodutibilidade nos tempos posteriores, a cinética inicial de dissolução do ES mostrou-se desfavorável quando comparada ao medicamento de referência.

O P3 apresentou desempenho significativamente superior aos demais protótipos para o AN, com perfil de dissolução classificado como "muito rápido". A liberação de 86,4% em 15 minutos, associada a valores de DPR inferiores a 10% nos tempos críticos, atende plenamente aos critérios estabelecidos pela RDC nº 31/2010. Embora a liberação inicial em 5 e 10 minutos tenha sido ligeiramente inferior à do medicamento de referência, observou-se rápida convergência entre os perfis a partir de 15 minutos, com completa dissolução ao final do ensaio. Esses resultados indicam que a formulação do P3 favoreceu uma cinética de dissolução adequada, compatível com a do produto de referência.

O mesmo foi observado para o ES, tendo o P3 também demonstrado perfil de dissolução "muito rápido", atingindo 88,2% de liberação em 15 minutos, com DPR de 3,6%, valor comparável ao observado para o medicamento de referência. A liberação inicial foi superior à observada nos Protótipos P1 e P2, evidenciando melhoria significativa na cinética de dissolução. A partir de 15 minutos, os perfis do P3 e do material de referência mostraram-se altamente semelhantes, com dissolução praticamente completa em 30 minutos. Adicionalmente, o cálculo do fator de similaridade (F_2 = 58 para AN e F_2 = 61 para ES) confirmou a equivalência entre os perfis de dissolução do P3 e do medicamento de referência para ambos os IFAs, reforçando a adequação da formulação e seu potencial para atendimento aos requisitos regulatórios.

O papel da copovidona como aglutinante e solubilizante foi determinante. A estratégia de particionar sua adição, com metade na fase interna e a outra metade na solução granulante, otimizou a interação entre o polímero, os IFAs e os excipientes. Essa abordagem resultou em granulados com granulometria predominantemente fina (69% das partículas < 90 µm) e um perfil de dissolução adequado à RDC 31/2010, classificado como "muito rápido". A comprovação da similaridade do perfil (F2) entre o Protótipo 3 e o medicamento de referência é um forte indicativo de equivalência farmacêutica. Em paralelo, a tecnologia avançada do leito fluidizado tangencial atuou como o grande diferencial mecânico do processo. A força de cisalhamento característica deste equipamento impediu a formação de grânulos densos e grosseiros, garantindo uma distribuição de partículas finas altamente uniformes. Essa maximização da área de superfície de contato, operando em perfeita sinergia com a rápida molhabilidade induzida pela copovidona, foi o fator determinante para contornar a baixíssima solubilidade dos fármacos. O sucesso desta abordagem consolida o leito tangencial como uma tecnologia imprescindível para viabilizar formulações desafiadoras frente aos mais rigorosos padrões normativos.

3.5. Estudo de Estabilidade

Devido ao melhor resultado nos estudos do perfil de dissolução comparativo, o P3 foi submetido ao estudo de estabilidade acelerada por 6 meses, cujos resultados estão consolidados na **Tabela 3**, demonstrando a estabilidade físico-química da formulação.

Tabela 3 - Resultados de estudo de estabilidade acelerado do P3 em 6 meses, com umidade relativa de 75% ± 5%

Produto: Acetato de noretisterona + Estradiol 0,5:1,0mg/ comp. revestido	Data de fabricação: 04/2024
Apresentação: Comprimido revestido	Data de início do estudo: 05/2024
Embalagem primária: Blister de PVC/PVDC 250:120 + Aluminio 25µm	Protótipo P3

Testes	Especificação de Estabilidade	Inicial	03 meses	06 meses
Descrição	Comprimido revestido branco, circular, biconvexo, liso, com núcleo branco	De acordo	De acordo	De acordo
Desintegração em água a 37°C	Máximo 30 minutos	02'42"	01'45"	01'38"
Umidade	Máximo 6,0 %	3,6%	3,9%	4,0%
Teor: Estradiol	95,0 – 105,0%	102,3%	100,6%	100,0%
Teor: Acetado de Noretisterona	92,5 – 105,0%	100,0%	99,6%	99,5%
Dissolução: Estradiol	Mínimo 80% (Q) em 30 minutos	Mín.97% Méd.100%±0,4%	Mín.95% Méd.95%±0,3%	Mín.96% Méd.98%±0,5%
Dissolução: Acetato de Noretisterona	Mínimo 80% (Q) em 30 minutos	Mín.92 Méd.96%±0,2%	Mín.89 Méd.91%±0,6%	Mín.91% Méd.93%±0,4%

Fonte: Elaboração própria.

Ao longo do estudo de estabilidade acelerada de 6 meses, os comprimidos mantiveram inalteradas suas características de descrição visual, apresentando-se brancos, circulares, biconvexos, lisos e com núcleo branco. O tempo de desintegração apresentou redução progressiva, passando de 162 s no tempo inicial para 105 s aos três meses e 98 s aos seis meses, permanecendo amplamente abaixo do limite farmacopéico máximo de 30 minutos. O teor de umidade apresentou discreto incremento ao longo do período avaliado, variando de 3,6% no tempo inicial para 3,9% aos três meses e 4,0% aos seis meses, mantendo-se dentro da especificação estabelecida de até 6,0%.

Os teores dos IFAs permaneceram estáveis durante todo o estudo, com o ES apresentando valores de 102,3%, 100,6% e 100,0% nos tempos inicial, três e seis meses, respectivamente, dentro da faixa especificada de 95,0–105,0%. De forma semelhante, o teor de AN variou de 100,0% no tempo inicial para 99,6% aos três meses e 99,5% aos seis meses, atendendo à especificação de 92,5–105,0%. A dissolução manteve-se estável ao longo do estudo, com percentuais mínimos de dissolução do estradiol de 97%, 95% e 96% e médias de 100%±0,4%, 95%±0,3% e 98%±0,5% nos respectivos tempos, enquanto o AN apresentou percentuais mínimos de 92%, 89% e 91% e médias de 96%±0,2%, 91%±0,6% e 93%±0,4%. Em todos os tempos avaliados, os resultados de dissolução atenderam ao critério mínimo de 80% em 30 minutos.

Os resultados do estudo de estabilidade físico-química do P3, conduzido por 6 meses sob condições aceleradas (40 °C/75% UR), portanto, demonstraram a manutenção dos atributos críticos de qualidade ao longo do período avaliado. Foram observadas a preservação da descrição visual, a redução dos tempos de desintegração, o atendimento contínuo às especificações de teor dos ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) e a manutenção do perfil de dissolução classificado como rápido. Esses resultados indicam que a formulação mantém desempenho consistente ao longo do tempo, sustentando sua adequação aos requisitos regulatórios.

5. Conclusão

O presente trabalho demonstrou que a granulação úmida em leito fluidizado tangencial é uma alternativa tecnológica eficaz para a formulação de comprimidos de acetato de noretisterona e estradiol. Essa técnica permitiu a obtenção de granulados com propriedades físicas adequadas para o processo produtivo, como propriedades de fluxo, densidade, perfil granulométrico e umidade, garantindo a qualidade do produto final e o cumprimento dos requisitos técnicos e regulatórios. Os resultados obtidos ao longo de seis meses sob condições aceleradas de estabilidade (40 °C/75% UR) evidenciaram a conformidade contínua com os requisitos técnicos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). A aplicação da técnica de granulação empregada possibilitou a obtenção de granulados com propriedades físicas compatíveis com o processo produtivo, incluindo comportamento de fluxo, densidades aparente e compactada, distribuição granulométrica e teor de umidade controlado, contribuindo para a manutenção da qualidade do produto. Adicionalmente, os dados gerados atendem às exigências regulatórias da Anvisa para a comprovação da estabilidade físico-química e do desempenho biofarmacêutico da formulação.

A alteração na ordem de adição da copovidona mostrou-se um parâmetro determinante no desempenho da formulação. A estratégia empregada no Protótipo 3, com a incorporação de metade da copovidona na fase interna e a outra metade na solução granulante foi possível atingir o perfil de dissolução classificado como muito rápido, tal qual o medicamento de referência, classificando-o como equivalente farmacêutico, de acordo com a RDC 31/2014.

Concluiu-se que o Protótipo 3 atingiu um perfil de dissolução "muito rápido", liberando 86,4% do acetato de noretisterona (DPR de 3,7%) e 88,2% do estradiol (DPR de 3,6%) em até 15 minutos, de acordo com a RDC 31/2014. Além disso, demonstrou similaridade (F2) com o medicamento de referência para ambos os princípios ativos. A estabilidade físico-química da formulação foi confirmada por meio do estudo de estabilidade acelerada de 6 meses, que demonstraram a manutenção dos atributos críticos de qualidade do Protótipo 3, incluindo características físicas, desintegração, teor de umidade, teor dos IFAs e perfil de dissolução classificado como "muito rápido". Esses resultados confirmam a estabilidade físico-química da formulação e sua conformidade com os requisitos técnicos e regulatórios.

Como etapa subsequente, recomenda-se a realização de estudos de escalonamento do processo, visando avaliar a viabilidade técnica da formulação em escala industrial, bem como a reprodutibilidade do processo, a robustez dos parâmetros críticos e a manutenção dos atributos críticos de qualidade, subsidiando a transferência de tecnologia e a aplicação industrial da formulação.

6. Referências

AMIDON, Gordon L.; LENNERNÄS, Hans; SHAH, Vinod P.; CRISON, John R. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. Pharmaceutical Research, v. 12, n. 3, p. 413-420, mar. 1995. DOI: 10.1023/A:1016212804288.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 12 ago. 2010.

ASHLAND INC. **Plasdone™ S-630 copovidone**. Wilmington, DE: Ashland, [s. d.]. Disponível em: https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose. Acesso em: 13 jan. 2025.

ASSIS, João Marcos Cabral de. **Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol obtidas por extrusão a quente**. 2017. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. DOI: 10.11606/D.9.2018.tde-29012018-145326.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Farmacopeia Brasileira. 6a. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019. v. 2.

ERVASTI, T. *et al.* **The comparison of two challenging low dose APIs in a continuous direct compression process**. Pharmaceutics, Basel, v. 12, n. 3, art. 279, mar. 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030279.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. **Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics.** Powder Technology, v. 130, n. 1-3, p. 18-34, 2003. DOI: 10.1016/S0032-5910(02)00221-8.

PANDEY, Preetanshu; BADAWY, Sherif. **A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 42, n. 2, p. 175-189, 2015. DOI: 10.3109/03639045.2015.1100199.

PARIKH, D. M.; BONCK, J. A.; MOGAVERO, M. **Batch fluid bed granulation**. In: PARIKH, D.

M. (ed.). **The handbook of pharmaceutical granulation technology**. New York: Marcel Dekker, 1997.

PRISTA, L. N. *et al.* **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

ROHRS, Brian R. *et al.* **Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules**. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 95, n. 5, p. 1049-1059, maio 2006. DOI: 10.1002/jps.20587.

WEWERS, Martin *et al.* **Evaluation of the formulation parameter-dependent redispersibility of API nanoparticles from fluid bed granules**. Pharmaceutics, Basel, v. 14, n. 8, art. 1688, ago. 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081688.

XXXXXXXXXXXXXXXX

CC BY