



**ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE
PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE APIXABANA**

**COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT PRODUCTION
METHODS OF APIXABAN COATED TABLETS**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE
PRODUCCIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
APIXABAN**

Sérgio Fernando Reis¹
Salette Maria Reis²
Araceli Scalcon³
Grasiela Facco⁴

DOI: 10.54751/revistafoco.v16n8-095

Recebido em: 17 de Julho de 2023

Aceito em: 18 de Agosto de 2023



RESUMO

Entre as patologias que mais acometem a população mundial as doenças cardíacas se destacam como a principal causa de morte nos últimos 20 anos representando 16% do total. Desta classe de doenças, o tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira patologia mais diagnosticada. Temos diversos medicamentos para o tratamento dessas patologias sendo alguns mais inovadores e que requerem um acompanhamento clínico menos severo, como o medicamento Eliquis, cujo princípio ativo é a Apixabana. Este medicamento atua diretamente na cascata de coagulação, inibindo o Fator Xa (FXa), ocasionando um efeito terapêutico mais preciso e menos agressivo. Os métodos indicados para o processo de produção, conforme estabelecido na patente US 6967208, são os processos de granulação por via úmida e granulação a seco, por meio de um rolo compactador. O objetivo deste trabalho é comparar os diferentes métodos de produção de comprimidos revestidos de apixabana, apresentação de 5 mg, de acordo com os compêndios oficiais. Para tal foram testados três métodos, sendo os dois sugeridos pelo detentor da patente e, como proposta, foi testado o método de compressão direta, sendo realizadas todas as análises necessárias durante o processo. Como resultado o método produtivo por compressão direta se mostrou o mais adequado neste contexto, quando comparado com os resultados apresentados pelo medicamento referência.

¹ Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário União das Américas (UNIAMERICA) – Polo Biopark Educação. Avenida Max Planck, 3797, Edifício Charles Darwin, Toledo - PR, CEP: 85919-899. E-mail: sergio0597@yahoo.com

² Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário União das Américas (UNIAMERICA) – Polo Biopark Educação. Avenida Max Planck, 3797, Edifício Charles Darwin, Toledo - PR, CEP: 85919-899. E-mail: salette.reis@hotmail.com.br

³ Doutora em Engenharia Química. Centro Universitário União das Américas (UNIAMERICA) – Polo Biopark Educação. Avenida Max Planck, 3797, Edifício Charles Darwin, Toledo - PR, CEP: 85919-899. E-mail: aracelisalcon@gmail.com

⁴ Mestra em Ciências Farmacêuticas, Fármacos e Medicamentos, e Desenvolvimento Farmacotécnico e Inovação aplicado a Indústria Farmacêutica. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) - Campus Cascavel. Rua Universitária, 1619, Universitário, Cascavel - PR, CEP: 85819-110. E-mail: grasielafacco@gmail.com

Palavras-chave: Apixabana; métodos de produção; tromboembolismo venoso.

ABSTRACT

Among the pathologies that most affect the world's population, heart disease stands out as the main cause of death in the last 20 years, representing 16% of the total. From this class of diseases, venous thromboembolism (VTE) is the third most diagnosed pathology. We have several drugs for the treatment of these pathologies, some of which are more innovative and require less severe clinical follow-up, such as the drug Eliquis, whose active ingredient is Apixaban. This medicine acts directly on the coagulation cascade, inhibiting Factor Xa (FXa), causing a more precise and less aggressive therapeutic effect. The methods indicated for the production process, as established in US patent 6967208, are wet granulation and dry granulation processes, using a roller compactor. The objective of this work is to compare the different production methods of apixaban coated tablets, presentation of 5 mg, according to the official compendiums. For this, three methods were tested, both of which were suggested by the patent holder and, as a proposal, the direct compression method was tested, with all the necessary analyzes being carried out during the process. As a result, the productive method by direct compression proved to be the most appropriate in this context, when compared with the results presented by the reference medicine.

Keywords: Apixaban; production methods; venous thromboembolism.

RESUMEN

Entre las patologías que más afectan a la población mundial, las enfermedades cardíacas se destacan como la principal causa de muerte en los últimos 20 años, representando el 16% del total. De esta clase de enfermedades, el tromboembolismo venoso (TEV) es la tercera patología más diagnosticada. Tenemos varios medicamentos para el tratamiento de estas patologías, algunos de los cuales son más innovadores y requieren un seguimiento clínico menos severo, como el medicamento Eliquis, cuyo ingrediente principal es Apixabana. Este medicamento actúa directamente en la cascada de coagulación, inhibiendo el factor Xa (FXa), provocando un efecto terapéutico más preciso y menos agresivo. Los métodos indicados para el proceso de producción, según lo establecido en la patente US 6967208, son procesos de granulación húmeda y seca mediante un rollo compactador. El objetivo de este trabajo es comparar los diferentes métodos de producción de comprimidos recubiertos con apixaban de 5 mg de acuerdo a los compendios oficiales. Con este fin, se probaron tres métodos, los dos sugeridos por el titular de la patente y, como propuesta, se probó el método de compresión directa y se realizaron todos los análisis necesarios durante el proceso. Como consecuencia de ello, el método directo de producción de compresión fue más apropiado en este contexto en comparación con los resultados presentados por el producto de referencia.

Palabras clave: Apixaban; métodos de producción; tromboembolismo venoso.

1. Introdução

A melhora na qualidade de vida e maior eficiência no tratamento de patologias é uma busca constante na área da saúde. Entre as maiores patologias que acometem a população no Brasil e no mundo está a doença cardíaca. O

número de mortes por estas doenças aumentou de 2 milhões desde o ano 2000, para quase 9 milhões em 2019, representando neste ano, 16% do total de mortes por todas as causas (Organização Pan-Americana da Saúde, 2020).

O tromboembolismo venoso é uma patologia que vem atingindo uma parcela significativa da população. Ele consiste na formação de coágulos intravenosos acarretando na obstrução das mesmas nos vasos sanguíneos superficiais ou nos profundos. A pandemia Covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, além de poder provocar lesão pulmonar alveolar e falência respiratória aguda, resultou em uma elevada prevalência de doenças cardiovasculares, sobretudo o tromboembolismo venoso (TEV) (ROSSI, 2020).

Associada às DCVs, a trombose se relaciona pela formação de coágulos no lúmen de artérias ou veias devido ao mal funcionamento dos mecanismos hemostáticos, cuja função se dá pela interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados. Esse quadro clínico pode provocar sérios problemas, como isquemia por obstrução vascular, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e até mesmo acidente vascular cerebral (AVC) (RANG et al., 2012).

O tromboembolismo venoso (TEV) corresponde à trombose venosa profunda (TVP), a qual tem como consequência direta a embolia pulmonar (EP), que possui uma probabilidade muito grande de apresentar maiores complicações, nos estágios mais graves podem até mesmo ser fatais (CAIAFA et al., 2020).

Entre os fatores que estão vinculados ao desenvolvimento de tromboembolismo pode ser citada cirurgia venosa ou ortopédica, idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva e edema crônico de membros inferiores, imobilização, obesidade, uso de contraceptivos orais e hormônios, e perda excessiva de sangue e transfusão (ELLWANGER, 2018).

Entre as principais consequências advindas da tromboembolia venosa é possível destacar a incapacitação física e insuficiência venosa crônica, também conhecidas como síndrome pós-trombótica ou síndrome pós-flebítica (CAIAFA et al., 2020).

Essa doença representa um percentual bem significativo quando o assunto são óbitos hospitalares passíveis de prevenção, representando entre 10 e 20% dos óbitos. Em casos classificados como mais graves e fatais, o óbito

chega a ocorrer na primeira hora não sendo possível um diagnóstico eficiente e posterior tratamento (CAIAFA et al., 2020).

O tratamento para tromboembolismo é de alto custo e, mesmo tendo ações medicamentosas bem estabelecidas, tanto nacional quanto internacionalmente, cerca de 50% dos pacientes em risco de TEV não estão recebendo profilaxia química indicada, ou quando a recebem é de forma inapropriada (CURTARELLI et al., 2019).

O anticoagulante apixabana é indicado para redução de riscos de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, além de diminuir riscos de sangramento (Eliquis, 2015). O impacto positivo que a apixabana traz para a sociedade é muito significativo tendo em vista a diminuição dos efeitos colaterais, a facilidade de monitoramento do tratamento pelo médico e pelo próprio paciente, a melhor adesão farmacoterapêutica e eficiência no tratamento fez com que surgisse o interesse em estudar este fármaco. Este anticoagulante atua inativando os fatores de coagulação ativados, tanto circulantes quanto ligados ao coágulo, e não induzem anticorpos antiplaquetários, características que podem ter vantagens em contextos clínicos específicos (RODRIGUES et al., 2020).

O ponto de partida para o desenvolvimento deste trabalho se deu diante de dois princípios: a apixabana, enquanto inovação em seus tratamentos e suas formas de produção usualmente empregadas na indústria farmacêutica.

Diferentes métodos de produção de formas farmacêuticas sólidas impactam diretamente nas características do produto acabado. Sendo assim, o conhecimento das características do produto acabado, dos insumos utilizados e do processo evidenciam os benefícios e desvantagens dos métodos produtivos, facilitando a escolha da forma de produção do medicamento. A facilitação e otimização do processo de fabricação tornam-se uma necessidade a fim de aumentar sua disponibilidade no mercado através do aumento do volume produtivo, podendo então, vir a substituir os medicamentos de mesma classe e finalidade terapêutica.

Temos, conforme compêndios oficiais, métodos de produção por diferentes vias, entre elas granulação via úmida, por via seca e compactação por

rolos. No momento em que a indústria opta por produzir este medicamento a via de produção a ser utilizada torna-se um questionamento essencial, tendo em vista qual delas apresenta melhores resultados e facilidade de produção no menor tempo possível. Desta maneira, o estudo e avaliação de métodos de produção de comprimidos revestidos de apixabana, avaliando as formulações sólidas obtidas através de testes comparativos frente ao medicamento referência, mostram-se uma interessante oportunidade de estudo, com resultados relevantes na área da indústria farmacêutica e também na área da saúde de maneira geral.

2. Apixabana

O anticoagulante apixabana é indicado para diversos tratamentos incluindo a indicação para redução de riscos de AVC, embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, além de diminuir riscos de sangramento (Eliquis, 2015).

A apixabana é uma molécula não-quiral, sem polimorfismo conhecido e com classificação biofarmacêutica classe III, apresentando alta solubilidade e baixa permeabilidade (ELLWANGER, 2018). A Bristol-Myers Squibb manteve sob patente o medicamento Eliquis® até o ano de 2021 no Brasil, podendo as demais indústrias farmacêuticas reproduzi-lo somente após este período (ELLWANGER, 2018). O medicamento se apresenta na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações 2,5 e 5 mg em embalagens de 20 ou 60 comprimidos (Eliquis, 2015).

Somente após o ano de 2008 os medicamentos classificados como anticoagulantes orais não dependentes da vitamina K foram aprovados para comercialização, inicialmente na Europa e posteriormente para diversos outros países, entre eles o Brasil (SILVA, 2019). Essa classe de medicamentos a qual a apixabana pertence inibe o fator X_a (FXa) livre e ligado ao coágulo, que impede a conversão da protrombina em trombina (BYON, 2019).

A apixabana não tem efeitos diretos na agregação plaquetária, ela inibe o FXa livre e ligado ao coágulo, bem como a atividade da protrombinase, que inibe o crescimento do coágulo, diminuindo a geração de trombina e o desenvolvimento de trombos, não tendo efeito direto na agregação plaquetária,

mas inibindo-a induzida pela trombina (BYON, 2019).

Os medicamentos anticoagulantes, antagonistas da vitamina K (AVKs), embora muito eficientes, são muito mais limitados por uma janela terapêutica estreita, possuindo muitas interações medicamentosas e alimentares, o que requer um acompanhamento bem mais rigoroso, além de limitar muito seu uso devido a recorrência dessas interações (BYON, 2019).

A apixabana se tornou um fármaco de primeira escolha nas suas indicações de tratamento, e dentre os fatores que levaram a esta decisão pela maioria dos profissionais da saúde é o fato de ter uma rápida resposta de início de ação, perfil farmacológico mais previsível, menor interação com outros fármacos e dieta, e menor risco de sangramento em relação aos anticoagulantes dependentes da vitamina K, permitindo dosagens fixas sem monitoramento terapêutico de rotina (BYON, 2019).

As interações desse fármaco são bem limitadas, o que possibilita uma maior facilidade em seu uso e administração, enquanto que o efeito farmacodinâmico está diretamente ligado com a concentração plasmática da apixabana (BYON, 2019).

Estudos em fase III recentes, comprovaram que a apixabana reduziu o risco de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica em 21%, sangramento maior em 31% e morte em 11% em comparação com a Varfarina. Além disso, reduziu também o risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistêmica em 50% quando comparado com a Aspirina (BYON, 2019).

A apixabana também se mostrou mais eficaz quando comparada com a Enoxaparina, sem aumentar os eventos hemorrágicos maiores para profilaxia contra tromboembolismo venoso, com um risco significativamente menor de sangramento (BYON, 2019).

3. Patentes

As patentes para a molécula de apixabana estão dispostas conforme o tamanho da partícula. Para este trabalho, a molécula considerada será a forma comercial cristalina, tendo um tamanho médio de partícula menor ou igual a 89 µm (micras), cujo perfil de dissolução e estabilidade são os mais estáveis

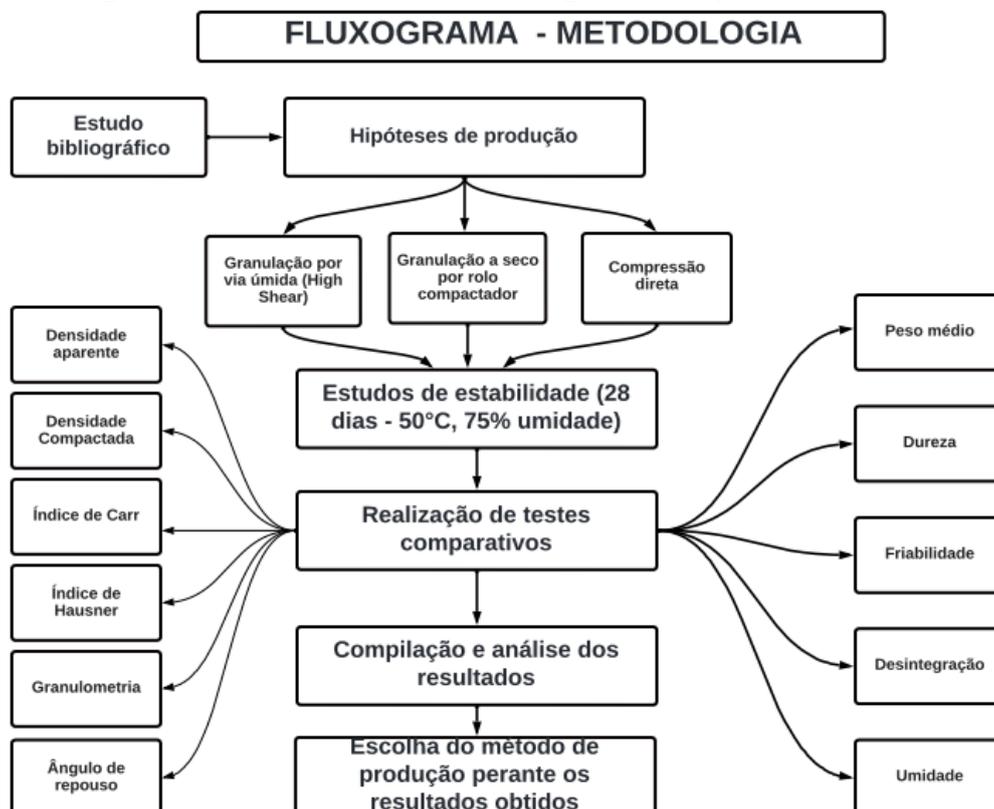
(International Publication, 2011).

Conforme estabelecido na patente US 6967208, é indicado para o processo de fabricação os processos de granulação por via úmida e por granulação a seco, por meio de um rolo compactador (International Publication, 2011). O documento ainda destaca a comparação no processo de dissolução entre a granulação a úmido e a granulação a seco, em que foi possível verificar que a dissolução mais rápida é favorecida no processo de fabricação por via seca, com 79% de apixabana dissolvido em 30 minutos versus 62% dissolução no processo por via úmida (International Publication, 2011).

4. Métodos de Produção

Os métodos de produção utilizados serão realizados por três vias: granulação por via úmida, por via seca por meio de um rolo compactador conforme descritos em compêndios oficiais (International Publication, 2011) e, como proposta será utilizado o processo de produção por meio de compressão direta. As etapas da metodologia estão ilustradas na Figura 1.

Figura 1: Etapas realizadas na metodologia de produção de Apixabana.



Fonte: Os autores, 2023.

4.1 Compactação em Rolos

Este processo tem por princípio passar o pó que será compactado por dois rolos de compactação (Figura 2) utilizando um parafuso para fazer a alimentação, ou até mesmo a gravidade. Após passar por entre os rolos, o pó compactado cairá em outro recipiente onde será granulado e posteriormente comprimido (ROSA JÚNIOR, 2016). Após o material já estar compactado, ele se transforma no que é chamado de *ribbons*, também conhecido como pequenas lâminas, e posteriormente passam a ser versões ainda menores, os grânulos (ROSA JÚNIOR, 2016).

Figura 2: Ilustração de um compactador de rolos.



Fonte: ROSA JÚNIOR, 2016.

O fato deste processo ser tão simples e rápido é o que chama mais atenção em processos produtivos. Outro fator de suma importância é que as forças de ligação entre os grânulos secos proporcionam características como fluidez, integridade, friabilidade, densidade, compressibilidade e tamanho adequado (ROSA JÚNIOR, 2016).

Por outro lado, assim como em outros processos, este também apresenta algumas desvantagens e, entre elas encontram-se situações como o comportamento complexo e individual dos pós (alta perda de pós que não possuem uma densidade adequada), as condições de fricção adversas na interface rolo/pó além das dificuldades experimentais em mensurar esta fricção, e a geometria do equipamento na zona de alimentação (ROSA JÚNIOR, 2016).

4.2 Granulação por Via Úmida

Este processo é muito utilizado para melhorar as propriedades dos ativos em combinação com seus excipientes (SILVA, 2019). A granulação por via úmida consiste em um processo onde partículas menores se unem formando partículas maiores por meio da utilização de algum tipo de líquido que irá formar os grânulos por meio do umedecimento de pós, sendo que a partícula original ainda pode ser identificada. Este processo tem como característica a melhora da homogeneidade, fluidez e compressibilidade, o que posteriormente trará melhores resultados de dissolução (ROSA JÚNIOR, 2016).

O líquido utilizado para que ocorra a formação dos grânulos pode ser água ou solventes orgânicos voláteis, isolados ou com substâncias aglutinantes. O processo de granulação pode ser obtido de diversas maneiras a depender da tecnologia que se deseja empregar no experimento ou mesmo no processo produtivo propriamente dito. No caso da granulação por via úmida podem ser utilizados equipamentos como os misturadores planetários, leito fluidizado, *high shear*, rotogranuladores ou em secadores por aspersão (SILVA, 2019).

No caso da aplicação da solução ser por um *high shear*, que é um misturador de alto cisalhamento, os pós serão primeiramente misturados pelo rotor giratório contido no interior do equipamento, antes de iniciar o processo de aplicação da solução. No momento de aplicação do líquido, é recomendado manter tanto mixer quanto o triturador ligado, pois darão o tamanho ideal para a partícula que está sendo formada, que será o comprimido. Após formarem o tamanho e aspecto desejado, o que varia de produto a produto, os grânulos são transferidos para o leito fluidizado, onde ocorre a secagem para posterior compressão e em alguns casos, a etapa de revestimento (SILVA, 2019).

Figura 3: Equipamento High Shear.



Fonte: Os autores, 2023.

Se o processo ocorrer por leito fluidizado, o processo é um pouco diferente, porém tão eficiente quanto o primeiro. Após carregada a bacia com o pó e iniciado o processo, o conteúdo dentro do leito ficará suspenso por uma corrente de ar, ao mesmo tempo em que o líquido será pulverizado por meio de uma pistola que está acoplada ao leito. Este equipamento possui ajuste de temperatura, que pode estar ligada durante o processo. Entretanto, para alguns casos, o recomendado seria a aplicação com a temperatura desligada para que ocorra a formação dos grânulos e, depois do término da aplicação, ligar a temperatura para a secagem de forma mais precisa e segura (SILVA, 2019).

Figura 4: Equipamento Leito Fluidizado.



Fonte: Os autores, 2023.

O processo de granulação se divide em três etapas, sendo elas: molhagem e nucleação, consolidação e por fim atrito e quebra/desgaste (SILVA, 2019). Abaixo segue as particularidades de cada etapa:

- Molhagem e nucleação:** Nesta etapa é determinada a distribuição do aglutinante no processo de molhagem, onde o pó recebe a solução aglutinante que irá aumentar as dimensões do particulado, formando o grânulo. O intuito desta etapa é homogeneizar o líquido com o pó para formar uma massa uniforme e úmida ao final. A temperatura deve ser controlada para evitar ao máximo quaisquer perdas da solução, ao mesmo tempo que a aplicação desta seja também controlada, para evitar uma aspersão muito rápida de líquido no pó, o que formaria uma pasta ao invés de um grânulo (SILVA, 2019).
- Consolidação:** Neste processo irá ocorrer a calibração da massa, em uma malha perfurada. Essa malha possui diversos tamanhos e deve ser escolhida de acordo com as características do produto que está sendo fabricado. A densidade final destes grânulos, a forma e o tamanho serão os fatores determinantes da dureza, o escoamento e desagregação do produto final (SILVA, 2019).

- **Atrito e quebra/desgaste:** Esta etapa está praticamente inserida na anterior, visto que o atrito se dá pelo giro da hélice do *high shear*, por exemplo, ao pó, e a quebra da partícula para que ela atravesse a malha (SILVA, 2019).

Em um estudo feito por Bacher e colaboradores (2007), onde foram comparados os processos de granulação a seco e úmida com rolo compactador, mostrou que este último produz grânulos mais irregulares com maior densidade. Quando comparado a granulação úmida com granulação via seca, mostrou-se que a granulação a seco é mais vantajosa devido ao fato de não precisar realizar o processo de secagem, o que também otimiza o tempo (ROSA JÚNIOR, 2016).

4.3 Granulação por Via Seca

A escolha por processos mais simples e que tragam a otimização do tempo em processo produtivo é a alternativa de primeira escolha de pesquisadores e indústrias farmacêuticas, como no caso de da compressão direta, o qual consiste na mistura do ativo a seus adjuvantes para posterior compressão diretamente (ROSA JÚNIOR, 2016).

Na mistura seca, o desempenho do processo de compressão fica muito a critério dos excipientes empregados pois, precisam ter ótimas características de fluxo e compressibilidade, e por este motivo possuem valores mais elevados. Outra desvantagem deste processo é que esse método tende a trazer comprimidos com dureza mais alta, o que interfere no processo de desintegração (ROSA JÚNIOR, 2016).

Este processo é de primeira escolha devido sua otimização, principalmente em escalas industriais, mas é ideal somente para aqueles compostos cujo fluxo seja livre, possuam propriedades de coesão e que possibilitem uma compactação direta, sem necessidade de granulação úmida ou seca (SOUZA, 2019).

Mesmo que este processo possua tendência a trazer uma dureza mais elevada, é possível ter um controle bem amplo sobre ele, caso bem calibrado, medindo as forças de compressão, ejeção, residual na parede da matriz e de aderência (SOUZA, 2019).

5. Resultados e Discussões

Neste estudo, através da utilização de métodos farmacopeicos, realizamos o processo produtivo de Apixabana comprimido 5 mg pelas três vias propostas (compactação por rolos, via úmida e compressão direta) e efetuamos o comparativo dos resultados com o medicamento referência a fim de verificar quais das metodologias produtivas apresentou maior precisão. Todas as etapas práticas deste estudo foram realizadas dentro de uma indústria farmacêutica, utilizando o laboratório farmacotécnico e todos os equipamentos, utensílios e insumos necessários para o desenvolvimento de todos os testes realizados.

Após realizar a mistura seca dos insumos foram realizadas análises de densidade aparente e compactada, característica de fluxo dos pós, granulometria e ângulo de repouso para todos os métodos produtivos utilizados.

Após a produção dos comprimidos em laboratório farmacotécnico em escala de bancada, os mesmos foram submetidos a estabilidade ultra acelerada de 28 dias a 50°C, com 75% de umidade, de acordo com a metodologia Farmacopeica.

Após este período, as amostras foram submetidas a algumas análises, as quais serão realizadas conforme compêndios oficiais, a serem:

- Peso médio;
- Dureza;
- Friabilidade;
- Desintegração;
- Umidade

Após a realização das etapas de caracterização, os resultados foram tabulados e comparados, para a verificação das propriedades mais adequadas (de acordo com os limites estabelecidos pela legislação).

6. Considerações Finais

Neste estudo, através da utilização de métodos farmacopeicos, realizamos o processo produtivo de Apixabana comprimido 5 mg pelas três vias propostas (compactação por rolos, via úmida e compressão direta) e efetuamos o comparativo dos resultados com o medicamento referência a fim de verificar quais das metodologias produtivas apresentou maior precisão.

Após realizar a mistura seca dos insumos foram realizadas análises de densidade aparente e compactada, característica de fluxo dos pós, granulometria e ângulo de repouso para todos os métodos produtivos utilizados.

Quadro 1: Comparativo de resultado de testes gerais em comprimidos de Apixabana 5 mg pós-estabilidade nas três vias de produção testadas.

Compressão Direta		Rolo Compactador		Via Úmida (High Shear)	
Densidade		Densidade		Densidade	
Densidade Aparente	Densidade Compactada	Densidade Aparente	Densidade Compactada	Densidade Aparente	Densidade Compactada
0,5375	0,7391	0,5856	0,8106	0,5338	0,6833
Características de fluxo de pós		Características de fluxo de pós		Características de fluxo de pós	
Índice de Carr	Índice de Hausner	Índice de Carr	Índice de Hausner	Índice de Carr	Índice de Hausner
27 (pobre)	1,38 (pobre)	28 (pobre)	1,38 (pobre)	22 (aceitável)	1,28 (aceitável)
Ângulo de repouso		Ângulo de repouso		Ângulo de repouso	
A amostra não flui livremente.		A amostra não flui livremente.		A amostra não flui livremente.	

Fonte: Os autores, 2023.

Para o produto final de todas as vias foram realizados os testes gerais pré-estabilidade de peso médio, dureza, desintegração, umidade e friabilidade, conforme resultados expressos a seguir.

Quadro 2: Comparativo de resultado de testes gerais em comprimidos de Apixabana 5 mg pré-estabilidade.

Testes Gerais Pré Estabilidade						
	Peso Médio (mg)	Dureza (Kp)	Diâmetro (mm)	Altura (mm)	Desintegração (segundos)	Meio de desintegração
Compressão Direta	212,24	12,87	5,61	3,88	252	Água purificada à 36 °C
Rolo Compactador	208,57	14,43	5,49	3,74	313	
Via Úmida (High Shear)	211,8	13,55	5,59	3,76	193	
Medicamento Referência	206,22	10,85	5,19	3,11	442	
FRIABILIDADE						
	Início (mg)	Fim (mg)	Média Inicial (mg)	Média Final (mg)	Tempo (min)	Velocidade (rpm)
Compressão Direta	4234,2	4234,7	211,71	211,73	4	25
Rolo Compactador	4176,2	4177,1	208,81	208,85	4	25
Via Úmida (High Shear)	4228,9	4230,8	211,44	211,54	4	25

	Umidade			
	Peso Inicial (g)	Peso final (g)	Tempo Total (min)	Resultado perda (%MC)
Compressão Direta	4310	4180	6,37	3,02
Rolo Compactador	4180	4080	5,57	2,39
Via Úmida (High Shear)	4402	4208	15,17	4,41

Fonte: Os autores, 2023.

O medicamento foi submetido ao processo de estabilidade por degradação forçada, durante um período de 28 dias, a 50 °C, com 75% de umidade obtendo ao final do processo os seguintes resultados:

Quadro 3: Comparativo de resultado de testes gerais em comprimidos de Apixabana 5 mg pós-estabilidade.

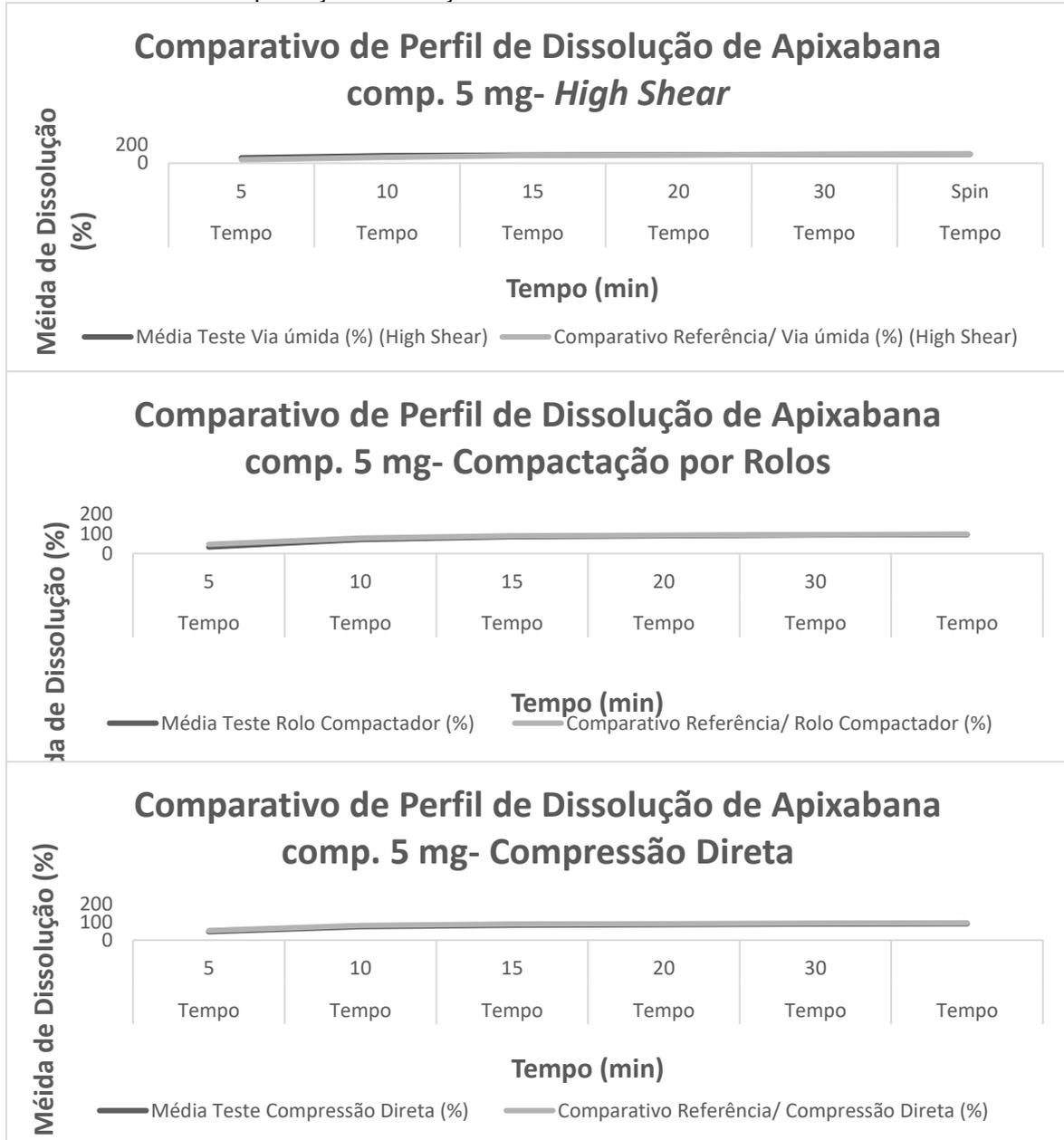
Testes Gerais Pós Estabilidade						
	Peso Médio (mg)	Dureza (Kp)	Diâmetro (mm)	Altura (mm)	Desintegração (segundos)	Meio de desintegração
Compressão Direta	210,01	14,25	5,6	3,88	311	Água purificada à 36 °C
Rolo Compactador	207,42	13,95	5,57	3,7	446	
Via Úmida (High Shear)	209,89	14,52	5,55	3,74	226	
FRIABILIDADE						
	Início (mg)	Fim (mg)	Média Inicial (mg)	Média Final (mg)	Tempo (min)	Velocidade (rpm)
Compressão Direta	4190,3	209,51	4193,6	209,68	4	25
Rolo Compactador	4181,7	209,08	4183,1	209,15	4	25
Via Úmida (High Shear)	4207,7	210,38	4210,1	210,5	4	25
Umidade						
	Peso Inicial (g)	Peso final (g)	Tempo Total (min)	Resultado perda (%MC)		
Compressão Direta	4044	3940	5,27	2,57		
Rolo Compactador	4032	3915	5,45	2,9		
Via Úmida (High Shear)	4143	4031	4,28	2,7		

Fonte: Os autores, 2023.

Nos testes em controle de processo, pré e pós estabilidade, a metodologia produtiva que mais se assemelha ao medicamento referência foi a por rolo compactador. Para as análises de friabilidade e umidade não foi possível obter um comparativo com o referência, entretanto todos esses parâmetros podem ser ajustados em todos os métodos propostos.

Posteriormente o produto acabado foi submetido ao processo de dissolução.

Figura 5: Comparativo de Perfil de Dissolução de Apixabana comp. 5 mg por três vias de produção em relação ao medicamento referência.



Fonte: Os autores, 2023.

Tendo em vista os resultados apresentados pelos perfis de dissolução em cada metodologia de produção em comparação com o medicamento referência, fica evidenciado que o processo por rolo compactador é o que se mostra mais preciso.

Abaixo temos o certificado de análise que é o documento que fornece um resumo dos resultados dos testes em amostras de produtos ou de materiais juntamente com a avaliação de sua conformidade com a especificação

declarada.

Quadro 4: Certificado de análise.

Compressão Direta- 20 comprimidos		
Certificado de Análise		
Teste	Especificação	Resultados
Teor	90,0 a 110,0 %	93,1
SR	Impurezas Inespecíficas \leq 0,20%. Impurezas específicas \leq 0,50%. Limite de quantificação \leq 0,1%	< LQ
Rolo Compactador- 20 comprimidos		
Certificado de Análise		
Teste	Especificação	Resultados
Teor	90,0 a 110,0 %	97,6
SR	Impurezas Inespecíficas \leq 0,20%. Impurezas específicas \leq 0,50%. Limite de quantificação \leq 0,1%	< LQ
Via úmida- 20 comprimidos		
Certificado de Análise		
Teste	Especificação	Resultados
Teor	90,0 a 110,0 %	99,2
SR	Impurezas Inespecíficas \leq 0,20%. Impurezas específicas \leq 0,50%. Limite de quantificação \leq 0,1%	< LQ

Fonte: Os autores, 2023.

7. Conclusão

Após finalização de todo processo produtivo, realizadas análises em produto acabado e semi acabado e posterior compilação dos resultados, pôde-se verificar que o processo de produção utilizando a metodologia de compactação por rolos se mostrou o mais adequado, obtendo resultados bem próximos aos apresentados pelo medicamento referência. O que não descarta a possibilidade de utilização das outras metodologias propostas neste estudo. Todos os parâmetros aqui descritos podem ser ajustados e os processos parametrizados a fim de melhorar os resultados do produto final.

Apesar deste estudo demonstrar um melhor resultado com a utilização da metodologia por rolo compactador este processo tem uma complexa parametrização e seu processo produtivo é de alto custo quando comparado as demais metodologias podendo torna-lo menos atrativo.

Cabe a cada empresa avaliar dentro de seu cenário econômico qual processo produtivo aliará o melhor custo benefício.

REFERÊNCIAS

BYON, Wonkyung et al. apixabana: uma revisão clínica farmacocinética e farmacodinâmica. *Farmacocinética clínica*, v. 58, n. 10, pág. 1265-1279, 2019.

CAIAFA, Jackson Silveira; DE BASTOS, Marcos. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 1, n. 2, p. 103-112, 2020. DA SILVA, Rose Mary Ferreira Lisboa. Anticoagulantes orais diretos.

CURTARELLI, Arthur et al. Profilaxia de tromboembolismo venoso, podemos fazer melhor? Perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso em Hospital Universitário do interior do Estado de São Paulo. *J. vasc. bras.*, Porto Alegre, v. 18, e20180040, 2019.

ELIQUIS: Comprimidos. Responsável técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira. Porto Rico: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, 2015. Disponível em: https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/bula-profissional-saude/ELIQUIS_COM_VPS_Rev0515-new.pdf. Acesso em: 7 ago. 2022.

ELLWANGER, Jéssica Bauer. Desenvolvimento de metodologia analítica para avaliação de apixabana e suas impurezas. 2018.

RANG H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RODRIGUES, Bruno *et al.* AS INDICAÇÕES E OS EFEITOS ADVERSOS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, Vol.33,n.1,pp.54-63, 2020.

ROSA JÚNIOR, Abel Alves. Avaliação do comportamento de excipientes em compactador de rolos e em compressora instrumentada. 2016. 148 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

ROSSI, Fabio Henrique. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. ***Jornal Vascular Brasileiro***, v. 19, 2020.

SILVA, Yorhana de Azevedo. Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento. 2019. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2019.

SOUZA, Navarro Nunes de. Desenvolvimento de metodologia de compressão para produção de comprimidos de AAS nas aulas práticas de tecnologia

farmacêuticas. 2019. 29 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2019.

WHO – World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2017. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ WHO – World Health.