

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROFISSIONAL EM**  
**QUÍMICA**

**PROPOSIÇÃO E OTIMIZAÇÃO DE UM MEDICAMENTO**  
**DE LIBERAÇÃO CONTROLADA UTILIZANDO**  
**PLANEJAMENTO DE MISTURAS**

**Danilo Lauriano Cenerini\***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE PROFISSIONAL EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA TECNOLÓGICA.

**Orientador: Edenir Rodrigues Pereira Filho**

**\* Vínculo Empregatício: Libbs Farmacêutica Ltda.**

**São Carlos - SP**  
**2025**

---



# UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Danilo Lauriano Cenerini, realizada em 27/02/2025.

### Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Edenir Rodrigues Pereira Filho (UFSCar)

Prof. Dr. Rodrigo César da Silva (Libbs Farmacêutica)

Prof. Dr. Marcos de Almeida Bezerra (UESB)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

---

*Dedico esse trabalho...*

*Aos meus pais e minha esposa por todo o apoio, atenção, carinho e compreensão que foram imprescindíveis para a conclusão deste trabalho. Em especial ao meu pai o qual foi meu maior motivador e razão por me apaixonar pela química.*

*Obrigado!*

---

---

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”*

*Albert Einstein*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente todo o apoio, carinho, incentivo e, principalmente, compreensão da minha esposa Camila que foi essencial para tornar mais leve todo o processo de conclusão deste trabalho. É ela quem me dá forças para encarar os desafios do dia a dia e quem sempre posso contar para o que der e vier.

Aos meus pais, Rosana e Daniel, que deram toda a sustentação e foram a base da minha vida para me tornar quem sou hoje. Em especial ao meu pai, o maior incentivador pela minha escolha profissional e quem fez me apaixonar pela área de química.

Ao meu professor e orientador Edenir, pela orientação, ensinamentos, cuidados e principalmente paciência nas discussões dos resultados sem as quais não seria possível o atingimento dos nossos objetivos e conclusão deste trabalho.

Aos professores do Departamento de Química e, de modo geral, todos os professores que passaram pela minha formação acadêmica, profissionais esses que foram verdadeiros mestres, sendo os responsáveis pela minha formação como profissional e como pessoa, a minha mais sincera admiração e meu muito obrigado.

Aos meus colegas de trabalho, em especial à Rodrigo Cesar, Pedro Ivo, Tiago Varão, Carlos Felizardo e tantos outros pela contribuição intelectual, pela torcida e companheirismo no dia a dia, os quais tornaram todo o processo mais leve e de muito aprendizado.

A empresa Libbs Farmacêutica Ltda. que acreditou em mim e permitiu a condução deste projeto.

Aos Programas de Pós-Graduação em Química – PPGQ e Pós-Graduação Profissional em Química (PPGPQ) e Universidade Federal de São Carlos – UFSCar por todo o apoio.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADMET: absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDI: Centro de Desenvolvimento Integrado

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Covid-19: *corona virus disease*

ED: Eficiência de Dissolução

IC: Intervalo de Confiança

IFA: Insumo Farmacêutico Ativo

Libbs: Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese

HPLC: *high performance liquid chromatography*

QbD: *Quality By Design*

R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinação

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

---

---

## LISTA DE TABELAS

TABELA 4.1 – Planejamento de misturas contendo os 23 experimentos realizados.....	19
TABELA 5.1 – Resultados de Perfil de Dissolução para os 23 experimentos realizados .....	25
TABELA 5.2 – Matriz gerada para as interações a partir das respostas monitoradas ( $y_1$ , $y_2$ , $y_3$ e $y_4$ ).....	30
TABELA 5.3 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta $y_1$ .....	36
TABELA 5.4 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes $b_1$ e $b_3$ para a resposta $y_1$ .....	37
TABELA 5.5 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta $y_2$ .....	40
TABELA 5.6 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta $y_2$ .....	41
TABELA 5.7 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta $y_3$ .....	44
TABELA 5.8 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta $y_3$ .....	45
TABELA 5.9 – Valores dos coeficientes calculados para a resposta $y_4$ .....	48
TABELA 5.10 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta $y_4$ .....	49
TABELA 5.11 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta $y_4$ .....	50
TABELA 6.1 – Variáveis codificadas e reais para região ótima de trabalho .....	57

---

---

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 3.1 – Ilustração de comprimido de Matriz Hidrofílica (gastrorretentivos/flutuantes) no interior do estômago humano .....	10
FIGURA 3.2 – Primeiras etapas (a até c) da matriz hidrofílica quando em contato com o líquido gástrico .....	11
FIGURA 3.3 – Processo final (etapas, d, e e f) de erosão da matriz hidrofílica .....	12
FIGURA 3.4 – Perfis de Dissolução do Produto A (liberação imediata) e Produto B (liberação prolongada).....	13
FIGURA 3.5 – Representação gráfica de planejamentos de uma mistura quaternária .....	15
FIGURA 4.1 – Representação em 3D dos experimentos realizados no planejamento de Misturas .....	20
FIGURA 4.2 – Representação gráfica do conceito de “Eficiência de Dissolução” .....	22
FIGURA 5.1 – Representação gráfica do Perfil de Dissolução dos 23 experimentos realizados. ....	26
FIGURA 5.2 – Tempo de Flutuação em horas dos Comprimidos na Cuba de Dissolução .....	27
FIGURA 5.3 – Eficiência de Dissolução (ED%).....	28
FIGURA 5.4 – Variação de Peso dos lotes nos 23 experimentos (%).....	29
FIGURA 5.5 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y1 .....	34
FIGURA 5.6 – Valores de $R^2$ , $R^2$ máximo e $R^2$ ajustado do modelo para resposta y1.....	34
FIGURA 5.7 – Valores dos testes F1 e F2 do modelo para resposta y1.....	35
FIGURA 5.8 – Gráficos dos valores experimentais <i>versus</i> previstos e resíduos do modelo para a resposta y1 .....	35
FIGURA 5.9 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para as respostas y1 .....	36
FIGURA 5.10 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado para as respostas y1 .....	37
FIGURA 5.11 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes b1 e b3 para a resposta y1 .....	38
FIGURA 5.12 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y2 .....	38
FIGURA 5.13 – Valores de $R^2$ , $R^2$ máximo e $R^2$ ajustado do modelo para a resposta y2.....	39
FIGURA 5.14 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta y2 .....	39
FIGURA 5.15 – Gráficos dos valores experimentais <i>versus</i> previstos e resíduos do modelo para a resposta y2.....	40
FIGURA 5.16 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para a resposta y2 .....	41
FIGURA 5.17 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y2 .....	42
FIGURA 5.18 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y3 .....	42
FIGURA 5.19 – Valores de $R^2$ , $R^2$ máximo e $R^2$ ajustado do modelo para a resposta y3.....	43
FIGURA 5.20 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta y3 .....	43
FIGURA 5.21 – Gráficos dos valores experimentais <i>versus</i> previstos e resíduos do modelo para a resposta y3 .....	44

---

---

FIGURA 5.22 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para a resposta y3 .....	45
FIGURA 5.23 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para as respostas y3.....	46
FIGURA 5.24 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y4 .....	46
FIGURA 5.25 – Valores de $R^2$ , $R^2$ máximo e $R^2$ ajustado do modelo para a resposta y4 .....	47
FIGURA 5.26 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta y4 .....	47
FIGURA 5.27 – Gráficos dos valores experimentais versus previstos e resíduos do modelo para a resposta y4.....	48
FIGURA 5.28 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para as respostas y4 .....	49
FIGURA 5.29 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y4.....	50
FIGURA 5.30 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y4 .....	51
FIGURA 5.31 – <i>Template</i> de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta y1.....	52
FIGURA 5.32 – <i>Template</i> de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta y2.....	53
FIGURA 5.33 – <i>Template</i> de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta y3.....	54
FIGURA 5.34 – <i>Template</i> de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta y4.....	55

---

## RESUMO

PROPOSIÇÃO E OTIMIZAÇÃO DE UM MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA UTILIZANDO PLANEJAMENTO DE MISTURAS. A inovação e melhorias contínuas no desenvolvimento de formas farmacêuticas que possam trazer, além de novas soluções, mais conforto e qualidade de vida para os pacientes, tem sido um grande desafio nas indústrias farmacêuticas. Neste cenário, este estudo visou o desenvolvimento e otimização de um medicamento inovação mundo, de forma farmacêutica oral com atuação no sistema nervoso central. A parte experimental empregou a abordagem *Quality By Design (QbD)* com o objetivo de identificar os principais componentes da formulação que mais influenciam a obtenção de um medicamento de forma sólida oral de liberação controlada no organismo. Por se tratar de um medicamento inovação a nível mundial e com poucas referências científicas, a utilização do *QbD* torna-se uma ferramenta poderosa e recomendável na obtenção do produto final. Nesse sentido, o planejamento teve como objetivo identificar e desafiar a formulação, identificando os principais componentes e parâmetros que impactam no teste *in vitro* de perfil de dissolução visando-se uma formulação com perfil de liberação prolongada ao longo do tempo. No planejamento de misturas, variou-se quatro excipientes principais da matriz (agente retardador, desintegrante, espessante e emulsificante) para a obtenção de quatro respostas que foram definidas como essenciais para a obtenção de um ansiolítico de forma sólida oral de liberação controlada, avaliada através de: porcentagem dissolvida de ativo, tempo de flutuação, eficiência de dissolução e variação de peso. O planejamento gerou um total de 23 experimentos com quatro réplicas autênticas. Os dados foram obtidos a partir de perfis de dissolução aliados a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

---

## ABSTRACT

PROPOSITION AND OPTMIZATION OF A CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL PRODUCT USING MIXTURE DESIGN. Innovation and continuous improvements in the development of pharmaceutical forms that can bring, in addition to new solutions, more comfort and life quality for patients, has been a major challenge in the pharmaceutical industries. In this scenario, this study aimed at the development and optimization of a world-changing medicine, an oral pharmaceutical form that acts on the central nervous system. The experimental part used the Quality By Design (QbD) approach with the objective of identifying the main components of the formulation that most affect the obtaining of a controlled-release solid oral medicine in the organism. As it is an innovative medicine worldwide and with few scientific references, the use of QbD becomes a powerful and recommended tool in obtaining the final product. In this sense, the design aimed to identify and challenge the formulation, identifying the main components and parameters that impact the in vitro dissolution profile test, aiming for a formulation with a prolonged release profile over time. In mixtures design, four main excipients of the matrix (retardant agent, disintegrant, thickener and an emulsifier) were varied to obtain four responses that were defined as essential for obtaining an oral solid controlled release anxiolytic, evaluated through: dissolved percentage of active ingredient, floating time, dissolution efficiency and weight variation. The design generated a total of 23 experiments with four authentic replications. The data were obtained from dissolution profiles combined with the high performance liquid chromatography (HPLC) technique.

---

---

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	1
2.	OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS .....	4
2.1.	OBJETIVOS.....	4
2.2.	JUSTIFICATIVAS.....	4
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	6
3.1.	DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO .....	6
3.2.	FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E CONTROLADA.....	7
3.3.	SISTEMAS FARMACÊUTICOS GASTRORRETENTIVOS FLUTUANTES .....	13
3.4.	QUIMIOMETRIA .....	14
4.	PARTE EXPERIMENTAL .....	17
4.1.	DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO.....	17
4.2.	DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO.....	17
4.3.	PLANEJAMENTO DE MISTURAS .....	18
4.4.	RESPOSTAS MONITRADAS.....	20
4.4.1.	% Dissolvida (y1) .....	20
4.4.2.	Tempo de Flutuação (y2) .....	21
4.4.3.	EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (y3).....	21
4.4.4.	VARIAÇÃO DE PESO (y4).....	23
5.	RESULTADOS e DISCUSSÕES .....	24
5.1.	RESULTADOS OBTIDOS PARA PORCENTAGEM DE ATIVO DISSOLVIDO (y1) 24	
5.2.	RESULTADOS OBTIDOS PARA TEMPO DE FLUTUAÇÃO (y2) .....	27
5.3.	RESULTADOS OBTIDOS PARA EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (y3) .....	28
5.4.	RESULTADOS OBTIDOS PARA VARIAÇÃO DE PESO (y4).....	28
5.5.	TRATAMENTO DOS DADOS NO OCTAVE .....	29
5.5.1.	Cálculo da Regressão para a resposta Porcentagem Dissolvida (y1).....	34
5.5.2.	Cálculo da Regressão para a resposta Tempo de Flutuação (y2) .....	38
5.5.3.	Cálculo da Regressão para a resposta Eficiência de Dissolução (y3).....	42
5.5.4.	Cálculo do modelo de regressão para a resposta Variação de Peso (y4).....	46
5.6.	GRÁFICOS DE CONTORNO.....	51
6.	CONCLUSÕES .....	56
7.	REFERÊNCIAS.....	58

---

## 1. INTRODUÇÃO

O protagonismo do setor farmacêutico tem conquistado muita atenção no contexto mundial, principalmente em decorrência da pandemia de *Covid-19* que trouxe vários desafios [1]. A busca por uma saúde melhor tem acarretado o aumento da demanda por medicamentos, especialmente daqueles para o tratamento de doenças crônicas, tais como diabetes e as cardiovasculares [1], [2].

A indústria farmacêutica é composta por um grupo de oligopólios que oferecem uma variedade de produtos distintos e distribuídos em categorias terapêuticas específicas. Ela opera em um setor que abrange diversas áreas, incluindo pesquisa, desenvolvimento, fabricação, comercialização e distribuição de medicamentos [3]. Podemos considerar que dentre os mais diferentes setores industriais, o farmacêutico é um dos mais inovadores e dinâmicos, e por conta disso há a necessidade de altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para a proposição e lançamento de novos fármacos. Em contrapartida, este setor também é um dos mais rentáveis em escala global e, por isso, altamente competitivo [4].

O lançamento de medicamentos passa por etapas de pesquisa e testes, culminando com a aprovação pelos órgãos reguladores competentes dos países de origem dos fabricantes. No Brasil, o órgão regulador é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, a Anvisa é uma autarquia sob regime especial, e está presente em todo o território nacional por meio das coordenações de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegários. A finalidade da Anvisa é promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados [5].

A Libbs Farmacêutica Ltda. (Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese), fundada em 1958, é uma empresa farmacêutica 100% brasileira e de capital privado. É o 10º maior laboratório no varejo farmacêutico brasileiro, ocupando a 13ª posição entre os laboratórios mais prescritos pelos médicos. Atualmente possui vasto portfólio de produtos que inclui cerca de 100 medicamentos em mais de 260

---

apresentações. As especialidades são: cardiovascular, ginecologia, oncologia, dermatologia, respiratória, gastroenterologia, hematologia e sistema nervoso central. A empresa está localizada na cidade de Embu das Artes (SP), e conta com mais de 3700 colaboradores que atuam em um parque fabril de cerca de 50.000 m<sup>2</sup>, num terreno que ainda conta com uma reserva ambiental [6].

A presente dissertação de mestrado profissional tem como alvo o desenvolvimento de um medicamento que atua no sistema nervoso central. O objeto de estudo foi um medicamento da classe terapêutica dos ansiolíticos simples e não pertencentes à classe dos benzodiazepínicos e barbitúricos. O medicamento é indicado para tratar o transtorno de ansiedade generalizada e para o alívio temporário de seus sintomas. No contexto recente pós pandemia de *Covid-19*, o desenvolvimento de tal classe de medicamento se torna de extrema importância, haja visto o aumento dos sintomas psíquicos e dos transtornos mentais que acometeram a população durante este período crítico. A ação direta do vírus da *Covid-19* no sistema nervoso central se destaca, pois pode estar relacionada com situações adversas decorrentes da infecção ou da morte de pessoas próximas. Além disso, as relações de trabalho e pessoal também são fontes de ansiedade, devido às mudanças na rotina ou nas relações afetivas, respectivamente. Por fim, a interrupção de tratamento por dificuldades de acesso pode ser também uma fonte para o aumento dos casos de ansiedade. Esses cenários não são independentes, ou seja, um indivíduo pode ter sido exposto a várias destas situações ao mesmo tempo, o que eleva o risco para desenvolver ou agravar transtornos mentais pré-existentes. Assim, o distanciamento social alterou os padrões de comportamento da sociedade, com o fechamento de escolas, a mudança dos métodos e da logística de trabalho e de entretenimento, inviabilizando o contato próximo entre as pessoas, algo importante para a saúde mental [7].

Assim, o contexto da pandemia e do pós-pandemia destaca a importância da saúde mental no Brasil. Estudos apontam dados alarmantes: cerca de 9,3% da população sofre de transtornos de ansiedade, muitas vezes agravados pela depressão, que afeta 5,9% dos brasileiros. [8].

Em um estudo publicado por Barros *et al* sobre os efeitos da pandemia na população adulta brasileira, foram observados relatos de tristeza/depressão,

---

nervosismo/ansiedade e problemas de sono. Esses sintomas atingiram cerca de 40% da população. Ainda no período pandêmico foi observado um aumento de 7 vezes no número de casos de depressão e de mortes ocasionadas pela doença [9].

Durante a formulação dos medicamentos, na indústria farmacêutica existe a etapa de desenvolvimento dos protótipos. Essa etapa objetiva a otimização de suas propriedades ADMET: absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Adicionalmente, são avaliadas as características farmacêuticas relacionadas à solubilidade, aroma e paladar. Esses processos são fundamentais para a viabilização dos estudos clínicos, possibilitando a criação de pró-fármacos, complexos de inclusão, microemulsões e formulações de liberação lenta, entérica, entre outras [10]. É nessa etapa que são avaliados vários parâmetros e componentes que farão parte da composição do medicamento final. Entender a finalidade e como atua o medicamento é importante para a escolha dos excipientes que farão parte da formulação.

Identificar fatores que possam afetar o desempenho de um determinado produto, considerando toda a fase de desenvolvimento e produção é crucial e, assim, a utilização das estratégias de AQbD (*Analytical Quality by Design*) torna-se uma ferramenta imprescindível na identificação de parâmetros de processos críticos que afetam os atributos de qualidade [11].

---

## **2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS**

### **2.1. OBJETIVOS**

O objetivo do trabalho descrito nesta dissertação de mestrado profissional foi desenvolver e otimizar a formulação de um novo medicamento, com base em análises de protótipos diferentes, utilizando para tal ferramentas quimiométricas. O objeto de estudo do projeto foi um medicamento ansiolítico de liberação controlada, de forma farmacêutica sólida oral. Desta forma, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- 1) Composição de quatro diferentes excipientes na composição final do produto;
- 2) Avaliação de quatro respostas consideradas importantes para a escolha do protótipo final: porcentagem de medicamento dissolvida, tempo de flutuação, eficiência de dissolução e variação de peso.

### **2.2. JUSTIFICATIVAS**

O propósito da Libbs farmacêutica Ltda. é contribuir para que as pessoas alcancem uma vida plena em termos de prevenção, recuperação e manutenção da saúde. Para isso, a empresa investe de forma contundente em inovação, direcionando 10% do faturamento anual para pesquisa, desenvolvimento e inovação. Desta forma, visa o aprimoramento de seus produtos e apresentações, sempre se colocando no lugar dos pacientes a fim de melhorar a qualidade de vida. “Porque se trata da vida” é a frase que acompanha a marca da Libbs como uma assinatura institucional, sintetizando o seu propósito [12].

Sob uma perspectiva técnica, a ansiedade pode ser entendida como um fenômeno com uma natureza dual: em alguns momentos, pode ser benéfica, enquanto em outros, pode ser prejudicial. Essa dualidade está relacionada às circunstâncias e à intensidade da ansiedade, podendo, em casos extremos, se tornar patológica, ou seja, nociva ao funcionamento mental e físico. Ao contrário da ansiedade comum que enfrentamos no dia a dia, os transtornos de ansiedade manifestam sintomas de forma

---

muito mais intensa, podendo aparecer como tensões ou medos exagerados, sensações contínuas de desastres (catastrofização) ou até mesmo na falta de controle sobre os pensamentos e atitudes [13].

Dentro deste importante contexto, a Libbs Farmacêutica apresenta em seu portfólio um medicamento ansiolítico simples, cuja classificação não tem relação química ou farmacológica com os benzodiazepínicos e barbitúricos. O medicamento em estudo atua no tratamento de distúrbios de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada e no alívio em curto prazo dos sintomas de ansiedade, acompanhados ou não de depressão. Na formulação atual o medicamento é administrado três vezes ao dia. Neste sentido, a Libbs farmacêutica objetivando o maior conforto para o paciente, visa desenvolver um medicamento novo, com nova forma farmacêutica e de liberação controlada na terapia dos transtornos de ansiedade. Assim, o medicamento seria administrado apenas uma vez ao dia, mantendo os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia.

---

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A dissolução refere-se ao ensaio em laboratório pelo qual o princípio ativo farmacêutico é liberado de sua forma farmacêutica, permitindo que esteja disponível para ser solubilizado. O ensaio de dissolução é um teste físico-químico essencial para analisar o desempenho *in vitro* de produtos que requerem dissolução para serem absorvidos e, assim, exercerem o efeito terapêutico desejado [14].

Já o perfil de dissolução pode ser descrito como um ensaio *in vitro* que possibilita a elaboração da curva que representa a porcentagem de fármaco dissolvido ao longo do tempo, geralmente utilizando as condições definidas no teste de dissolução. É uma ferramenta essencial, pois tem menor custo que os testes *in vivo* e serve como etapa preliminar, sem substituí-los, no desenvolvimento de novos produtos. [14].

A seleção da composição do meio de dissolução leva em conta as características físicas e químicas do isumo farmacêutico ativo (IFA), a formulação, o mecanismo de liberação da forma farmacêutica e a farmacocinética [15]. Os meios de dissolução mais frequentemente utilizados nesses ensaios em perfis de dissolução são aqueles que possuem pH fisiológico, tais como pH 1,2 (Meio HCl 0,1 mol/L ou líquido gástrico simulado sem enzimas), pH 4,5 (Meio tampão Acetato de sódio pH 4,5) e pH 6,8 (Meio tampão Fosfato de Potássio pH 6,8 ou líquido intestinal simulado sem enzimas).

Ademais, diversas fontes sugerem orientações acerca das condições que devem ser empregadas no desenvolvimento de métodos de dissolução: o volume de 900 mL é o mais comumente empregado, podendo variar entre 500 e 1000 mL. O valor do pH recomendado pode variar de acordo com as diversas farmacopeias, situando-se na faixa de 1 a 7,8. Para casos de usos de suco gástrico intestinal e outros aditivos no meio de dissolução, suas utilizações devem ser avaliadas em casos pontuais e devidamente justificadas. A temperatura deve estar a 37 °C ( $\pm 0,5$  °C). Por fim, a velocidade de agitação varia normalmente entre 50 e 100 rpm.

---

A desgaseificação do meio de dissolução é um parâmetro que requer avaliação caso a caso, pois existem formulações que são afetadas por esse procedimento e outras que se mostram independentes, tornando a validação desnecessária neste caso [16], [17], [18].

### **3.2. FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E CONTROLADA**

Nas formulações de liberação imediata, a liberação do medicamento ocorre sem alterações intencionais, resultantes de um desenho de formulação específico ou de um método de fabricação particular. Geralmente, o tempo necessário para o processo de dissolução dessas formulações varia de 30 a 60 minutos. O perfil de dissolução característico desses produtos mostra um aumento progressivo, atingindo de 85 a 100% do princípio ativo dissolvido entre 30 e 45 minutos de teste [19].

Para certos produtos, como as suspensões, é possível obter informações importantes a partir dos primeiros pontos da curva de dissolução, ou seja, entre 5 e 10 minutos. Em contrapartida, para formulações que apresentam uma dissolução mais lenta, recomenda-se a análise de mais pontos de coleta após 60 minutos [19]. A avaliação dos resultados dos testes se dá pelos valores de Q. O Q representa a quantidade de fármaco dissolvido, conforme detalhado em uma monografia individual, e expressos em porcentagem em relação à quantidade declarada. Na maioria das situações, especialmente quando o critério de aceitação é definido por um único ponto, valores de Q entre 75% e 85% permitem distinguir entre condições aceitáveis e inaceitáveis [20].

No caso de comprimidos de liberação controlada, o que temos são formas farmacêuticas que não liberam imediatamente todo o fármaco para que esteja biodisponível, controlando a velocidade de absorção durante um determinado período [21]. Em razão dos diversos mecanismos que atuam na liberação do medicamento a partir dessas formulações, não é viável definir especificações padronizadas. Desse modo, as especificações que são estabelecidas quando são estudados medicamentos de liberação controlada ou prolongada usualmente consistem em pelo menos três pontos, sendo o primeiro ponto em 1 a 2 horas de dissolução, em que a liberação do

---

fármaco deve estar entre 20 e 30% do teor rotulado. Nesta etapa, pretende-se prevenir a liberação imediata do fármaco. No segundo ponto, a liberação do fármaco deve ser de cerca de 50% do teor rotulado, para definir o padrão de dissolução. O terceiro ponto avaliado deve assegurar a liberação quase total da dose, começando a partir do tempo em que 80% do teor indicado no rótulo esteja liberado, assegurando que o método possa ser efetuado como controle de qualidade. Em situações excepcionais, pode-se aceitar períodos de ensaio mais curtos, desde que haja uma justificativa fundamentada em estudos comparativos entre *in vitro* e *in vivo*, e esses períodos devem ter uma duração mínima de 24 horas [22].

A literatura científica mostra diversas informações sobre a classificação e composição para a obtenção de sistemas de fármacos que são liberados de modo prolongado no organismo humano. Para a obtenção de todos esses sistemas, usualmente são utilizados polímeros derivados da celulose, polímeros acrílicos e metacrílicos e polímeros vinílicos. No que se refere às classificações, as formulações desses sistemas podem ser distinguidas principalmente em três tipos [23]:

- 1) Sistemas matriciais: O medicamento faz parte de um conjunto de substâncias que atuam como moduladores da liberação. Está inserido em um sistema composto por cadeias de uma ou mais substâncias químicas polimerizadas que controlam a liberação do fármaco. Ao entrar em contato com o fluido gástrico, ele se dissolve e se difunde a partir das camadas superficiais. Esses sistemas podem ser classificados como matrizes hidrofílicas, lipofílicas e inertes;
  - 2) Sistema reservatório: O fármaco é revestido por uma membrana polimérica que controla a liberação e pode ser incorporado em unidades esféricas ou grânulos revestidos, permitindo uma facilidade nos ajustes das doses. A quantidade liberada depende da solubilidade, área, espessura e porosidade da membrana;
  - 3) Sistema de bomba osmótica: O fármaco é envolto por uma membrana semipermeável com um pequeno orifício que permite a difusão da água, causando uma diferença de pressão osmótica. A
-

entrada de água dissolve o fármaco, e a pressão osmótica faz com que a solução saia pelo orifício.

Esses sistemas apresentam diversas vantagens e desvantagens em comparação com métodos de dosagem convencional. Como ponto positivo, eles exigem uma administração menos frequente do medicamento em relação às formas tradicionais, o que significa que pacientes que necessitam de uma ou duas doses diárias têm menor probabilidade de esquecer uma dose, aumentando a eficiência do tratamento. Em contrapartida, quando são necessárias três ou quatro doses ao dia, uma delas pode ser esquecida e isso compromete o tratamento do paciente. Além disso, os sistemas de liberação prolongada garantem uma cobertura contínua ao longo do dia, evitando que os pacientes precisem interromper o sono durante a madrugada, momento em que as concentrações do medicamento no plasma começam a diminuir, proporcionando assim maior conforto. Outro ponto positivo é que os sistemas de liberação controlada podem reduzir o custo diário para o paciente, devido à menor frequência de administração [21].

Por outro lado, fatores fisiológicos adicionais como o pH do trato gastrointestinal, as atividades enzimáticas, a rapidez do trânsito gástrico e intestinal e a gravidade da doença, podem afetar a biodisponibilidade do medicamento. Assim, a preservação dessas variáveis impactará a eficácia e a durabilidade da ação prolongada [23], [24].

No contexto de matrizes de medicamentos de liberação prolongada, destaca-se a tecnologia de formulação com matrizes hidrofílicas, que são os comprimidos gastrorretentivos/flutuantes. Nesse tipo de tecnologia, como o próprio nome sugere, a forma farmacêutica permanece retida no estômago humano para que tenha o mecanismo de liberação e absorção do fármaco principalmente por este órgão. A Figura 3.1. ilustra uma típica forma farmacêutica gastrorretentiva no interior do estômago.

---

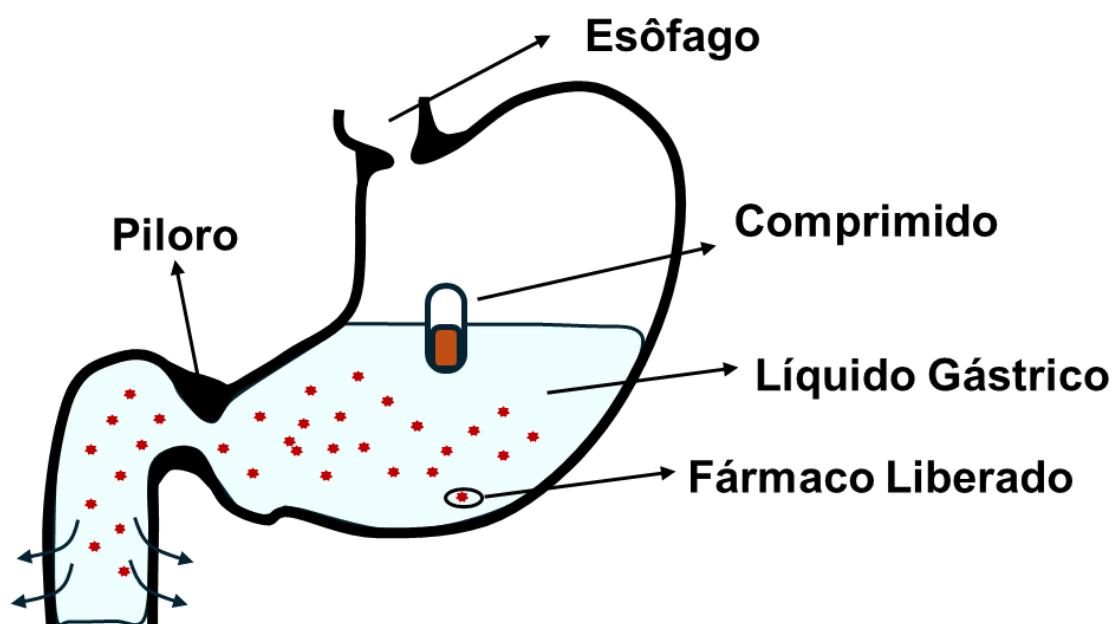


FIGURA 3.1 – Ilustração de comprimido de Matriz Hidrofílica (gastroretentivos/flutuantes) no interior do estômago humano.

De modo geral, matrizes hidrofílicas consistem em uma mistura comprimida de um fármaco com um polímero que se expande em água. Elas se entumescem, erodem e dissolvem em meio aquoso, formando mini canais que permitem a liberação do fármaco das partes internas da matriz [23], [25]. Os principais agentes formadores das matrizes hidrofílicas (coloides hidrofílicos) são: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose, alginatos, goma xantana, combinações de goma xantana e goma de alfarroba e carbopol [26].

Como forma de ação, a liberação dos fármacos a partir de sistemas farmacêuticos de matriz hidrofílica compreende as diversas etapas ilustradas nas Figura 3.2 e Figura 3.3. Inicialmente, as matrizes hidrofílicas (a), ao entrarem em contato com o meio de dissolução, no caso de ensaios *in vitro*, ou com o líquido aquoso do trato gastrointestinal, absorvem água, principalmente através dos poros da matriz. Após essa hidratação, que resulta na liberação imediata do fármaco presente na superfície do comprimido, ocorre o intumescimento e relaxamento das cadeias poliméricas, formando uma camada gelatinosa de polímero (estado flexível) ao redor do núcleo seco do comprimido (b). A água permanece penetrando na matriz através de uma camada de gel que é formada lentamente (c).

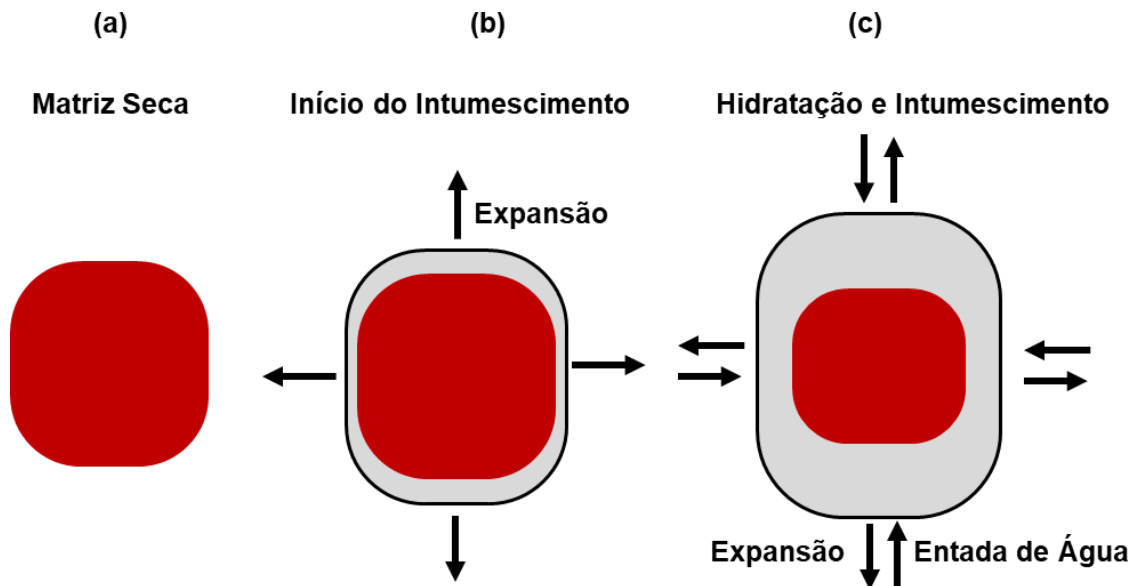


FIGURA 3.2 – Primeiras etapas (a até c) da matriz hidrofílica quando em contato com o líquido gástrico

Assim, à medida que há a entrada de água no interior da matriz seca, a camada exterior gelificada começa a sofrer erosão. Estes fenômenos ocorrem de modo simultâneo, mantendo o sistema matricial com um volume constante (Figura 3.3 c e d).

Uma vez que a água penetra na matriz em forma de gel e ultrapassa a concentração crítica, as interações água-polímero aumentam, reduzindo as interações polímero-polímero e provocando a separação das cadeias poliméricas. Isso amplia os espaços para a difusão do fármaco, resultando em uma diminuição da hidratação e conseqüente aumento da erosão matricial (Figura 3.3 e).

Aumentando o distanciamento das cadeias poliméricas, diminui-se a ligação entre elas, provocando a desintegração total do sistema, como mostra a Figura 3.3f [26].

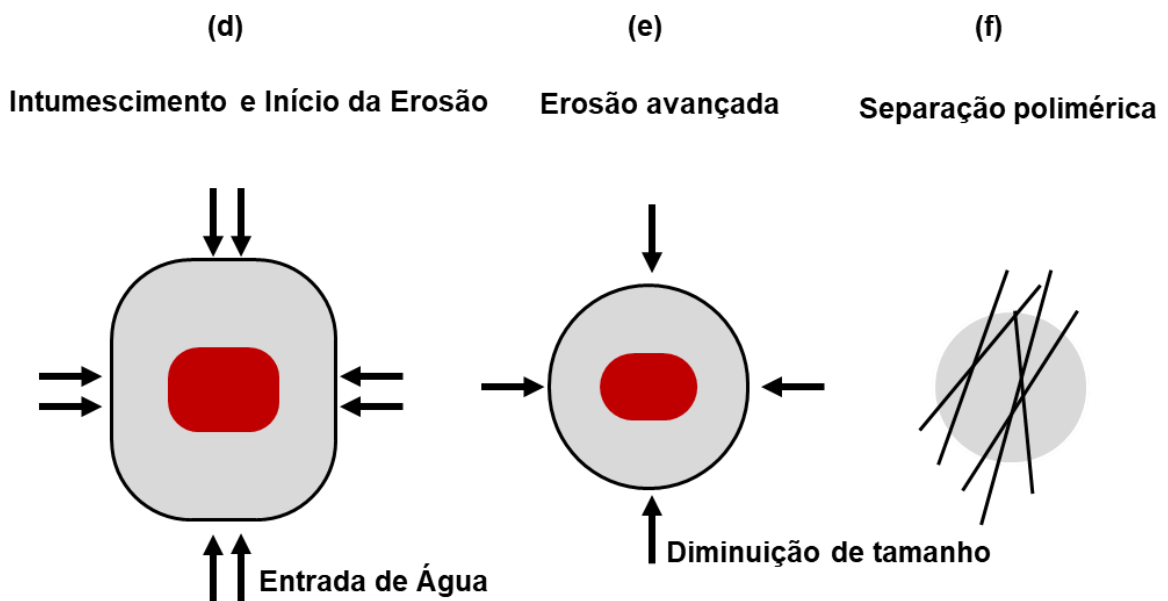


FIGURA 3.3 – Processo final (etapas, d, e e f) de erosão da matriz hidrofílica.

Uma vez definida a tecnologia a ser utilizada na produção dos comprimidos de liberação prolongada, é preciso que haja um acompanhamento do desempenho e qualidade do produto. Por isso, nos laboratórios das indústrias farmacêuticas são preparados protótipos, que consistem em formulações testes, com possibilidade de modificações, visando a otimização de seu perfil farmacoterapêutico. Na indústria, tais protótipos são submetidos à técnica de dissolução, a qual oferecerá o perfil de dissolução do fármaco, aliada a técnica analítica de cromatografia líquida de alta eficiência (*HPLC – High Performance Liquid Chromatography*). A HPLC é comumente utilizada por apresentar alta sensibilidade e reprodutibilidade nos resultados, e ampla aplicabilidade a substâncias de grande interesse para a indústria [27], [28].

Os testes de perfil de dissolução terão papel importante na avaliação destes protótipos. O monitoramento do comportamento de liberação do princípio ativo ao longo do tempo permitirá obter conhecimentos sobre o quanto a tecnologia é capaz de liberar o fármaco de forma prolongada, diferenciando-se assim do comprimido de liberação imediata. A Figura 3.4 ilustra a diferença no Perfil de Dissolução que apresentam comumente um medicamento de liberação imediata (linha vermelha) e um com liberação prolongada ou lenta (linha verde).

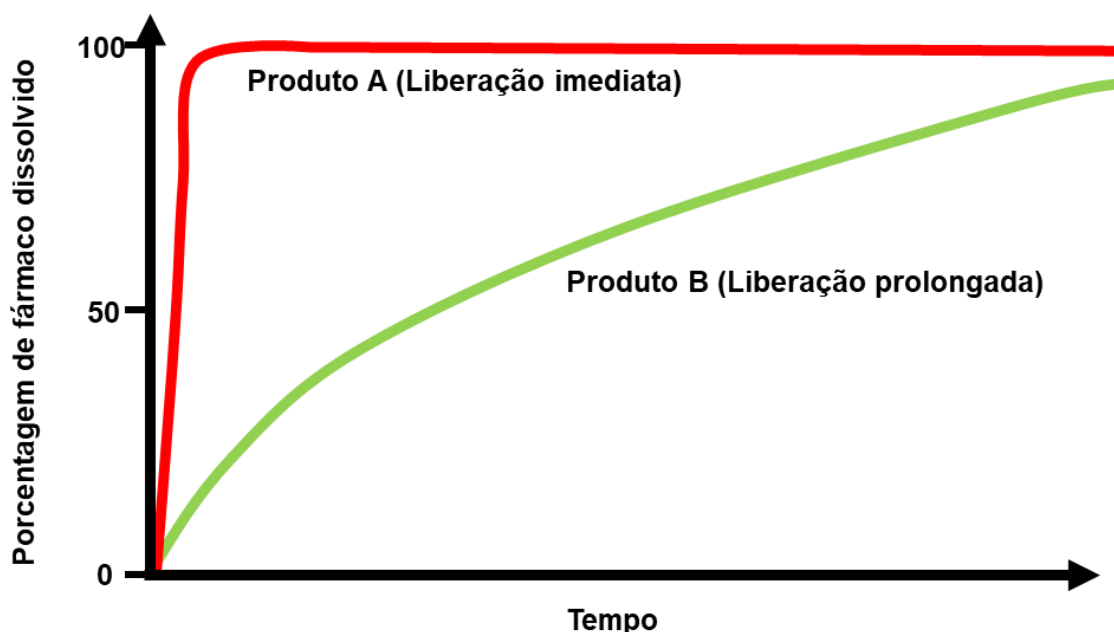


FIGURA 3.4 – Perfis de Dissolução do Produto A (liberação imediata) e Produto B (liberação prolongada).

### 3.3. SISTEMAS FARMACÊUTICOS GASTRORRETENTIVOS FLUTUANTES

A criação de novos sistemas terapêuticos visa aumentar a biodisponibilidade dos medicamentos, o que resulta em um efeito farmacológico mais intenso e na redução dos efeitos colaterais. Contudo, esses objetivos enfrentam desafios fisiológicos, como a dificuldade de manter a forma farmacêutica no local ideal para a absorção. Em certas situações, estender o tempo de retenção no estômago pode ser benéfico para potencializar o efeito terapêutico de um medicamento. Isso se aplica especialmente a fármacos que são absorvidos predominantemente no estômago ou na parte inicial do intestino delgado, ou que sofrem degradação em ambientes com pH alcalino, tornando as vantagens desses dispositivos bastante evidentes [29], [30], [31]. Outras vantagens são o aumento da biodisponibilidade, da eficácia terapêutica e redução da dosagem.

Entretanto, os sistemas gastrorretentivos têm desvantagens, pois não são adequados para fármacos que causam lesões no estômago, tais como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ou que se degradam em meio ácido. Além disso,

para medicamentos bem absorvidos em todo o trato gastrointestinal, não oferecem vantagens em relação aos métodos convencionais de liberação.

### **3.4. QUIMIOMETRIA**

A Quimiometria é uma área da química que utiliza conhecimentos de matemática e estatística para a identificação de informações relevantes de um problema em estudo [32]. As técnicas de otimização são usadas na química analítica quantitativa para aprimorar procedimentos e métodos, tornando-os mais eficientes e sensíveis na determinação confiável de analitos em diferentes matrizes [33]. As variáveis que afetam o desempenho de um experimento se dividem em variáveis de processo e variáveis de mistura. As matrizes experimentais para otimizar variáveis de processo permitem combinações independentes de níveis, enquanto as matrizes para variáveis de mistura dependem das proporções dos componentes e exigem que a soma de seus níveis sejam iguais a 100%. Esses planejamentos são usados para otimizar combinações proporcionais, e a resposta obtida é função das proporções de cada componente [34], [35], [36].

As matrizes experimentais para otimização de misturas possuem grande capacidade no desenvolvimento de métodos analíticos e na proposição de formulações. Assim, permitem estudar de forma mais completa e racional a influência da proporção de cada componente em uma mistura utilizada em alguma etapa e melhorar seu desempenho. Experimentos com misturas permitem obter, de forma rápida e econômica, informações sobre o efeito das proporções dos componentes e as características do produto final, além de identificar o erro experimental e seu grau de confiança [37].

A fim de se obter um planejamento de experimento para misturas, alguns passos e etapas devem ser seguidos. Como primeiro passo, deve-se definir os objetivos do experimento, ou seja, as questões que devem ser respondidas. A próxima etapa deve-se selecionar os componentes que farão parte do planejamento de misturas e também outros fatores, como por exemplo as variáveis de processo e quantidade total da mistura. É importante verificar se existem restrições para os componentes da mistura ou outros fatores que determinem a região da qual será

---

conduzido o estudo. Essa observação é importante, pois alguns planejamentos exigem restrições de porcentagens, como por exemplo, a quantidade de excipientes que farão parte da formulação. Como próximo passo, deve-se especificar as respostas a serem medidas de acordo com seus objetivos almejados. Por fim, propor um modelo que relacione os dados de resposta aos componentes da mistura e escolher um delineamento experimental eficiente para ajustar e testar esse modelo.

A Figura 3.5 apresenta as representações gráficas para os planejamentos de mistura com quatro componentes, que é o objeto de estudo desta dissertação, sendo representada por um tetraedro. Nas misturas quaternárias, os vértices simbolizam os componentes puros; pontos situados nas arestas indicam misturas binárias; pontos em qualquer uma das faces correspondem a misturas ternárias, enquanto pontos dentro do tetraedro refletem experimentos que envolvem a presença dos quatro componentes simultaneamente [37].

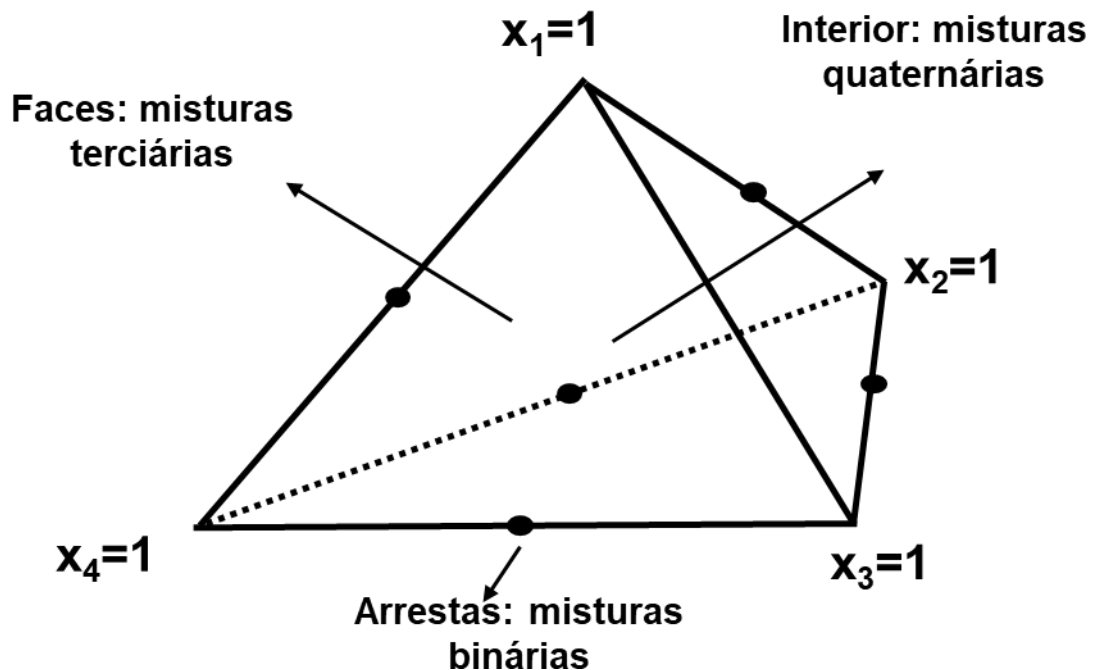


FIGURA 3.5 – Representação gráfica de planejamentos de uma mistura quaternária.

Dessa forma, esta ferramenta se mostra bastante eficiente no desenvolvimento de métodos analíticos e na escolha da melhor formulação dentre os protótipos produzidos. No caso específico desta dissertação, o objetivo foi a produção de um medicamento ansiolítico simples de liberação controlada.

---

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

O trabalho descrito nesta dissertação de mestrado profissional foi realizado nas dependências da Libbs Farmacêutica Ltda. em Embu das Artes - SP, no Centro de Desenvolvimento Integrado (CDI) da empresa. Os laboratórios do CDI possuem uma vasta gama de equipamentos analíticos devidamente qualificados e validados para os testes. Para a avaliação dos testes, foram utilizadas duas técnicas complementares: o Perfil de Dissolução, importante etapa para entendimento do comportamento *in vitro* do fármaco, aliado a HPLC, que permite quantificar o analito de interesse.

É importante destacar que, por se tratar de um projeto que visa produzir um medicamento a partir de outro já existente no portfólio da Libbs, os métodos de dissolução e cromatográficos utilizados já são rotineiramente utilizados e devidamente validados. Nas próximas seções são mostradas as condições experimentais utilizadas para o acompanhamento dos resultados.

### **4.1. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO**

A dissolução foi realizada em um dissolutor Hanson Vision® G2 Elite 8™ com coletor automático acoplado, utilizando HCl 0,01 mol/L como meio de dissolução. O ensaio seguiu o aparato II (pás) a 50 rpm, com um volume de 500 mL e temperatura controlada em 37°C ± 0,5°C. As coletas foram realizadas nos tempos de 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24 e 30 horas

### **4.2. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO**

A análise foi realizada em um cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent 1260 HPLC system, utilizando uma coluna Zorbax Eclipse XDB C18 (250 × 4,6 mm, 5 µm) a 25°C. A detecção ocorreu em 254 nm, com fluxo de 2,32 mL/min e tempo

---

de análise de 15 minutos. A fase móvel consistiu em tampão fosfato de potássio pH 7,5 e acetonitrila na proporção 60:40.

### **4.3. PLANEJAMENTO DE MISTURAS**

O planejamento tem como objetivo avaliar as contribuições de cada componente da formulação, identificando as principais variáveis e parâmetros que impactam no teste *in vitro* de perfil de dissolução visando-se uma formulação com perfil de liberação prolongada ao longo do tempo. Assim, foram definidos quatro excipientes a serem usados na composição de cada experimento.

No planejamento de misturas variou-se:

Excipiente A, um polímero utilizado como agente retardador, de zero a 34,87%,

Excipiente B, um desintegrante de forma farmacêutica sólida, variando de zero a 34,87%,

Excipiente C, utilizado como espessante e aglutinante, variou-se de zero a 30,51% e o

Excipiente D, um emulsificante, variou-se de zero a 17,43%.

No total foram vinte e três testes, contendo cinco réplicas e um controle. O experimento controle apresenta valores médios das variáveis. É importante destacar que a soma das variáveis de cada experimento se mantém sempre em um total de 74%, visto que 26% da formulação é fixo na quantidade de ativo contido em cada teste. A Tabela 4.1 e a Figura 4.1 ilustram o planejamento de misturas. Durante a realização dos cálculos, as concentrações dos excipientes (variáveis de 1 a 4) foram normalizadas para 100%. Assim, a soma dos valores codificados será igual a 1. Os experimentos 2, 9, 12, 20 e 21 são réplicas, sendo então empregadas para monitorar o erro experimental.

---

TABELA 4.1 – Planejamento de misturas contendo os 23 experimentos realizados.

EXP	A		B		C		D		SOMA (%)
	V1 Excip.1 (%)	v1 cod	V2 Excip. 2 (%)	v2 cod	V3 Excip. 3 (%)	v3 cod	V4 Excip. 4 (%)	v4 cod	
1	34,87	0,47	34,87	0,47	0,00	0,00	4,26	0,06	74
2	22,13	0,30	22,13	0,30	19,23	0,26	10,51	0,14	74
3	0,00	0,00	26,06	0,35	30,51	0,41	17,43	0,24	74
4	8,62	0,12	34,87	0,47	30,51	0,41	0,00	0,00	74
5	26,06	0,35	0,00	0,00	30,51	0,41	17,43	0,24	74
6	34,87	0,47	21,70	0,29	0,00	0,00	17,43	0,24	74
7	34,87	0,47	0,00	0,00	30,51	0,41	8,62	0,12	74
8	0,00	0,00	34,87	0,47	30,51	0,41	8,62	0,12	74
9	22,13	0,30	22,13	0,30	19,23	0,26	10,51	0,14	74
10	34,87	0,47	0,00	0,00	21,70	0,29	17,43	0,24	74
11	21,70	0,29	34,87	0,47	0,00	0,00	17,43	0,24	74
12	22,13	0,30	22,13	0,30	19,23	0,26	10,51	0,14	74
13	34,87	0,47	8,62	0,12	30,51	0,41	0,00	0,00	74
14	0,00	0,00	34,87	0,47	21,70	0,29	17,43	0,24	74
15	34,87	0,47	34,87	0,47	4,26	0,06	0,00%	0,00	74
16	30,00	0,41	15,00	0,20	15,00	0,20	14,00	0,19	74
17	22,00	0,30	22,00	0,30	20,00	0,27	10,00	0,14	74
18	33,00	0,45	28,00	0,38	10,00	0,14	3,00	0,04	74
19	11,00	0,15	24,00	0,32	24,00	0,32	15,00	0,20	74
20	22,13	0,30	22,13	0,30	19,23	0,26	10,51	0,14	74
21	22,13	0,30	22,13	0,30	19,23	0,26	10,51	0,14	74
22	21,70	0,29	34,87	0,47	0,00	0,00	17,43	0,24	74
<b>Controle</b>	24,00	0,32	25,00	0,34	20,00	0,27	5,00	0,07	74

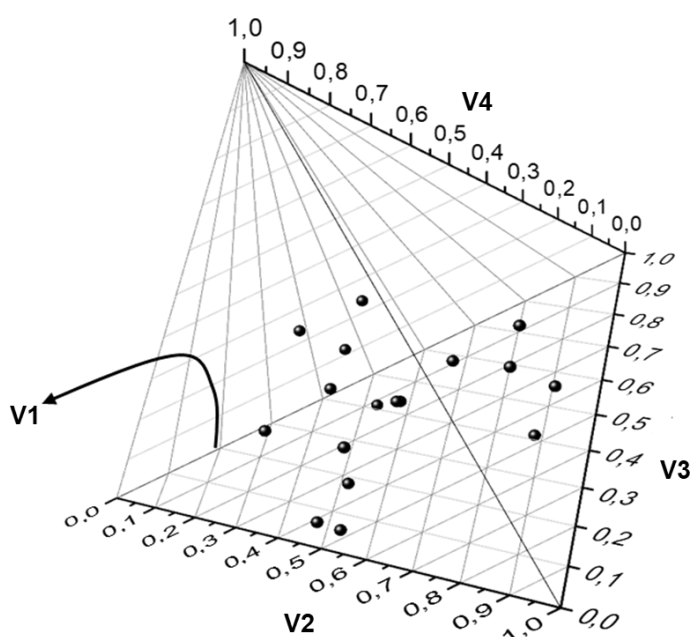


FIGURA 4.1 – Representação em 3D dos experimentos realizados no planejamento de Misturas.

## 4.4. RESPOSTAS MONITRADAS

### 4.4.1. % Dissolvida ( $y_1$ )

Segundo a Resolução – RDC N<sup>o</sup> 31, de 11 de agosto de 2010, para formas farmacêuticas de liberação prolongada ou controlada, a coleta de amostra deve ser representativa do processo de dissolução em pelo menos três pontos distintos. A taxa de dissolução máxima esperada é de 80% da substância ativa, ou seja, praticamente a totalidade da liberação da dose rotulada ou até que o platô seja alcançado. Os ensaios de dissolução efetuados como controle de qualidade deverão ser estendidos até o tempo em que pelo menos 80% do fármaco está dissolvido. Períodos de ensaio mais curtos podem ser aceitos em casos especiais, mas requerem justificativa baseada em estudos comparativos *in vitro*–*in vivo* e deverão compreender um período mínimo de 24 horas [38].

Para fins de controle em processo e garantindo a qualidade, segurança e eficácia do produto, definiu-se como parâmetro mínimo de qualidade que, ao final

do tempo estipulado do teste de dissolução (30 horas), fosse obtido ao menos o valor de taxa de dissolução (Q) de  $Q+5\%$ , tendo-se assim um valor médio mínimo de  $Q = 85\%$  de ativo dissolvido ao final de cada teste.

#### **4.4.2. Tempo de Flutuação (y2)**

Como mencionado anteriormente, o medicamento alvo em questão trata-se de um comprimido na forma sólida oral e de liberação prolongada, baseado na tecnologia de matrizes hidrofílicas constituídas por sistemas poliméricos intumescíveis. Sendo assim, os polímeros constituintes desses sistemas quando em contato com o fluido gástrico, aumentam de tamanho, de modo que não consigam passar através do piloro. Assim, o sistema fica retido no estômago por um longo período. O equilíbrio entre o intumescimento e a velocidade de degradação do polímero é essencial para obter boa resposta farmacológica e evitar efeitos secundários indesejáveis [39].

Desse modo, é importante que, durante os ensaios *in vitro* os comprimidos mantenham-se flutuando o maior tempo possível durante o teste de dissolução, simulando o efeito gastrorretentivo *in vivo*. Para este teste então monitorou-se o tempo de flutuação dos comprimidos dentro das cubas de dissolução e seus tempos foram registrados.

#### **4.4.3. EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (y3)**

O perfil de dissolução é um ensaio *in vitro* que se caracteriza pela construção de uma curva de dissolução de porcentagem dissolvida de ativo ao longo do tempo de dissolução. Esta curva é formada a partir de vários pontos de coleta da dissolução ao longo de todo o teste em que, posteriormente, o analito é quantificado em cada ponto, empregando uma técnica analítica como, por exemplo, a HPLC.

Os métodos mais frequentes de avaliação dos perfis de dissolução são a determinação do tempo necessário para que seja liberado no meio uma determinada fração do teor rotulado [40]. Conceito alternativo deste tipo de avaliação, é o da Eficiência de Dissolução (ED), a qual se define como a área sob a curva de dissolução

---

até um determinado tempo “t” e é representada como uma percentagem da área do retângulo correspondente a 100% de dissolução do mesmo período (ver equação 1).

$$ED (\%) = \frac{AUC}{A_{rec}} \times 100 \text{ Equação 1}$$

Onde  $ED (\%)$  é a eficiência de dissolução,  $AUC$  é a área sob a curva de dissolução em função do tempo e  $A_{rec}$  é a área total do retângulo definido por 100% de dissolução e pelo tempo limite do ensaio. A Figura 4.2 ilustra o conceito de eficiência de dissolução em que mostra um perfil de dissolução típico representado pela curva em cinza ( $AUC$ ), em uma área total em branco ( $A_{rec}$ ). A razão de  $AUC$  por  $A_{rec}$  nos dá o resultado da eficiência de dissolução.

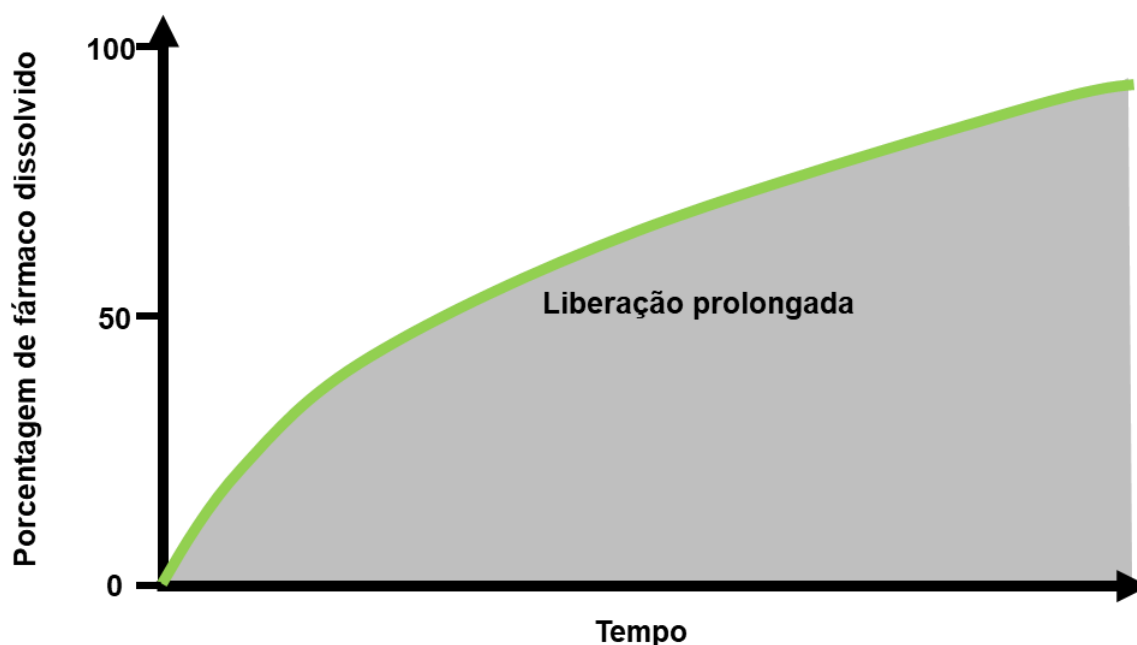


FIGURA 4.2 – Representação gráfica do conceito de “Eficiência de Dissolução”.

Avalia-se assim, não apenas a quantidade total de fármaco dissolvido ao final do teste de dissolução, mas a cinética de liberação do mesmo por meio da área sob a curva do perfil de dissolução. Para este é esperado que não se tenha um perfil de liberação muito alto e, portanto, uma eficiência de dissolução  $ED (\%)$  próximo a 100%. Um valor de  $ED$  aproximadamente igual a 100% descaracterizaria uma

dissolução de liberação prolongada. Assim como não se espera que o perfil de dissolução seja demasiado lento, a ponto do valor de *ED* (%) seja baixo, o que refletiria na não liberação total do fármaco até o final do período de dissolução. Assim, para fins de controle em processo e baseado em experiências anteriores com esse tipo de tecnologia, definiu-se como alvo, uma eficiência de dissolução *ED* (%) = 65%.

#### **4.4.4. VARIAÇÃO DE PESO (y4)**

Segundo Consulta Pública nº 1151/2023 – revisão do método geral 5.1.6 Uniformidade de doses unitárias da ANVISA, para assegurar a administração de doses corretas de medicamentos, cada unidade posológica (dose unitária) do lote de um medicamento deve conter quantidade de fármaco dentro da faixa especificada para o valor declarado. Sendo assim, o teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em unidades individuais de cada lote e, verificar se estas são uniformes, considerando as unidades testadas [41].

Sendo assim, a uniformidade de doses unitárias pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de conteúdo. Para esta dissertação, como forma de acompanhamento para controle de qualidade de processo na produção dos lotes, foi monitorada a variação de peso de cada lote. Assim, o objetivo principal foi minimizar este parâmetro, garantindo a seleção de condições experimentais de maior uniformidade e que atendam assim os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto. O monitoramento deste atributo está mais relacionado ao seu processo de fabricação.

---

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. RESULTADOS OBTIDOS PARA PORCENTAGEM DE ATIVO DISSOLVIDO (y1)

Os vinte e três experimentos realizados a partir do planejamento de misturas foram monitorados por meio do ensaio de dissolução *in vitro* e a porcentagem de dissolução foi quantificada para cada um dos tempos de coleta pré-definidos (1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24 e 30 horas). Como já mencionado, a utilização de vários pontos de coleta é importante para registrar o perfil de dissolução de cada experimento, obtendo-se assim a cinética de liberação particular de cada experimento. A Tabela 5.1 e a Figura 5.1 mostram, respectivamente os resultados ponto a ponto de todos os testes e o gráfico de porcentagem dissolvida de ativo *versus* tempo de dissolução. Todos os cálculos de porcentagem foram obtidos utilizando o software OpenLab CDS (Agilent).

---

TABELA 5.1 – Resultados de Perfil de Dissolução para os 23 experimentos realizados.

	23	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Tempo (H)	Concentração de ativo (%)																						
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	13,7	95,4	12,4	8,8	18,4	6,9	11,7	9,0	11,0	11,2	7,3	15,6	10,7	13,1	9,6	100,3	9,6	11,1	22,1	9,6	10,9	10,4	10,1
2	22,6	97,2	19,4	15,1	26,4	12,1	23,3	14,7	17,8	17,6	14,2	28,2	17,8	21,0	17,8	100,5	16,0	18,1	39,8	15,8	17,8	18,4	20,3
4	33,1	95,0	28,9	24,5	38,2	21,5	41,7	23,6	28,0	27,1	23,1	45,9	27,0	32,0	27,5	98,0	24,0	27,6	63,3	24,9	26,8	28,2	39,1
6	40,9	92,6	36,1	32,1	47,6	28,6	54,6	30,7	36,1	34,0	29,4	58,6	33,9	40,4	35,0	95,3	29,9	35,2	76,7	32,3	34,1	36,1	52,5
9	50,3	90,3	45,0	42,0	59,3	37,6	67,3	44,3	46,1	42,0	37,0	71,6	42,5	50,8	44,5	92,6	37,4	44,0	86,5	41,0	42,3	44,8	66,5
12	57,8	87,9	52,9	50,2	69,0	45,7	75,0	52,6	54,3	48,6	42,9	79,6	50,0	59,9	52,6	90,4	43,7	51,1	90,3	49,2	49,2	51,9	74,8
18	71,8	87,6	66,5	64,8	83,5	60,3	83,6	66,5	67,2	60,2	52,7	86,7	62,2	71,8	67,3	87,5	54,7	63,9	92,5	62,6	60,1	61,7	85,0
24	86,7	88,3	83,0	83,1	91,4	69,9	86,0	75,7	81,2	75,4	61,9	89,5	75,6	83,6	83,5	85,0	64,8	76,1	91,9	74,5	70,4	76,7	88,4
30	97,5	88,2	89,2	91,5	92,7	76,2	85,7	81,1	86,8	82,0	67,0	88,7	84,2	89,1	90,0	82,9	72,3	83,3	90,1	78,3	76,9	83,2	87,9

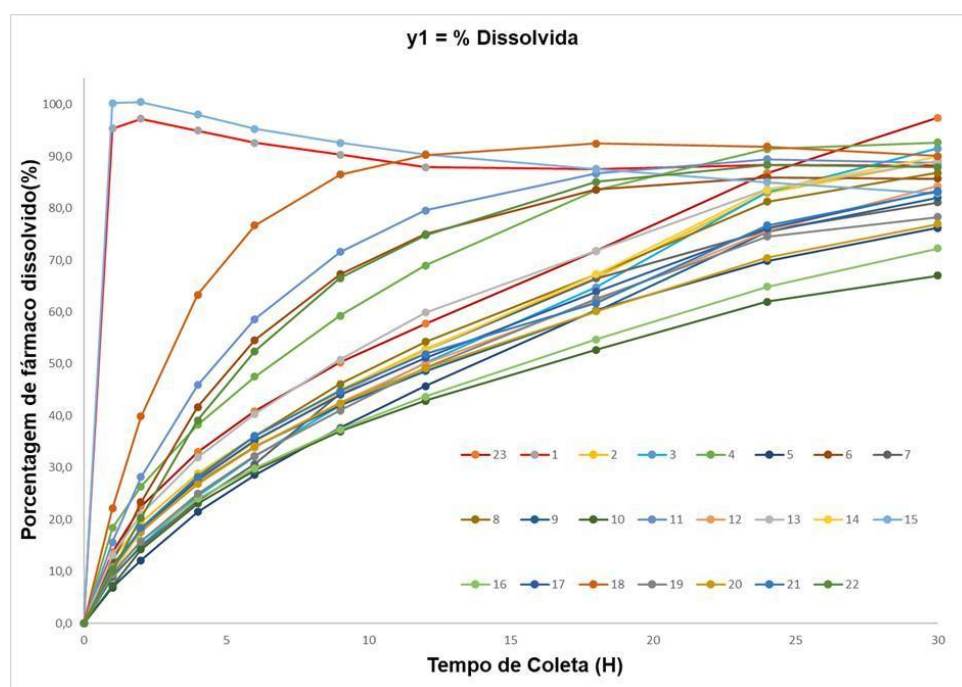


FIGURA 5.1 – Representação gráfica do Perfil de Dissolução dos 23 experimentos realizados.

Observa-se na Tabela 5.1 e na Figura 5.1 que os resultados das amostras são bem distintos, demonstrando perfis de dissolução diferentes e característicos para cada formulação. Esta variação entre as formulações é muito importante, pois permite avaliar quais componentes afetam de forma contundente o perfil de dissolução. Estes resultados demonstram também que os perfis de dissolução obtidos indicam que o método escolhido é também um método discriminativo capaz de identificar variações deliberadas nas formulações. Assim, pode-se atestar que o método desenvolvido atende a finalidade proposta de acompanhamento do comportamento *in vitro* ao longo de 30 horas de dissolução.

Ao final do tempo de dissolução, o alvo foi identificar experimentos com pelo menos 85% de ativo dissolvido (Q + 5) e, nesse sentido, destacam-se os experimentos 1, 2, 3, 4, 11, 13, 14, 18, 22 e 23.

## 5.2. RESULTADOS OBTIDOS PARA TEMPO DE FLUTUAÇÃO (y2)

A Figura 5.2 mostra os resultados obtidos para as amostras considerando o tempo de flutuação total (y2) desde o momento em que cada comprimido é inserido nas cubas de dissolução até o final da dissolução (30 horas).

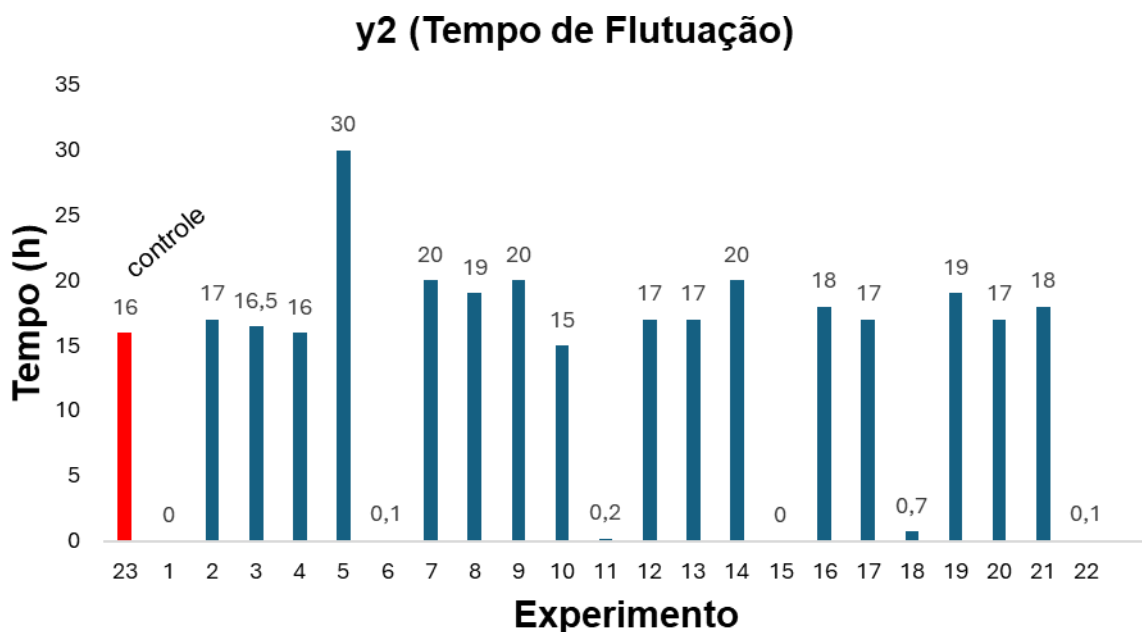


FIGURA 5.2 – Tempo de Flutuação em horas dos Comprimidos na Cuba de Dissolução.

Com os dados da Figura 5.2 observa-se que os resultados das amostras apresentam alta variabilidade entre si. É importante ressaltar que o tempo de flutuação mencionado é o tempo que cada um dos 4 comprimidos leva para começar a sedimentar para o fundo da cuba e que os valores registrados foram todos iguais para cada uma das 4 cubas de cada um dos experimentos monitorados neste estudo. Experimentos que apresentaram maior de tempo de flutuação (experimento 5, por exemplo), foram considerados os ideais para este tipo de avaliação.

### 5.3. RESULTADOS OBTIDOS PARA EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (y3)

A Figura 5.3 mostra a eficiência de dissolução (ED%, y3) das amostras ao longo do tempo de dissolução.

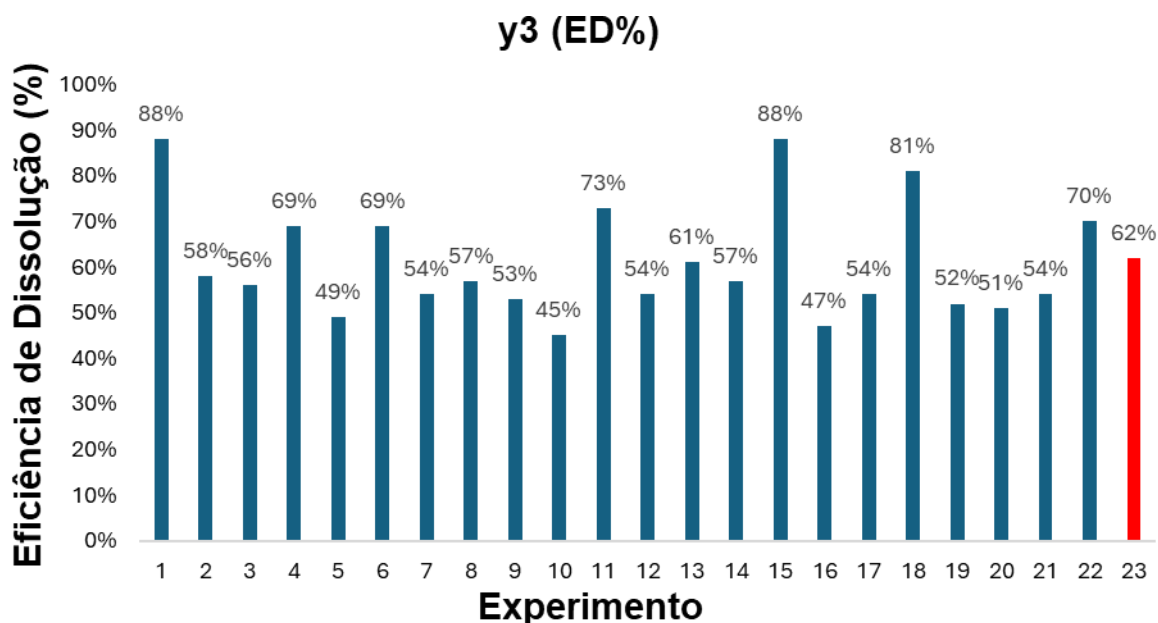


FIGURA 5.3 – Eficiência de Dissolução (ED%).

Com os dados da Figura 5.3 observa-se que os resultados dos experimentos apresentam também alta variabilidade entre si. Experimentos que apresentaram eficiência de dissolução próximo de 65% foram considerados os ideais para este tipo de avaliação. Para este parâmetro, destacam-se os experimentos 4, 6, 13 e 23.

### 5.4. RESULTADOS OBTIDOS PARA VARIAÇÃO DE PESO (y4)

A Figura 5.4 mostra os resultados obtidos para as amostras considerando a variação de peso medida entre os comprimidos de um mesmo lote.

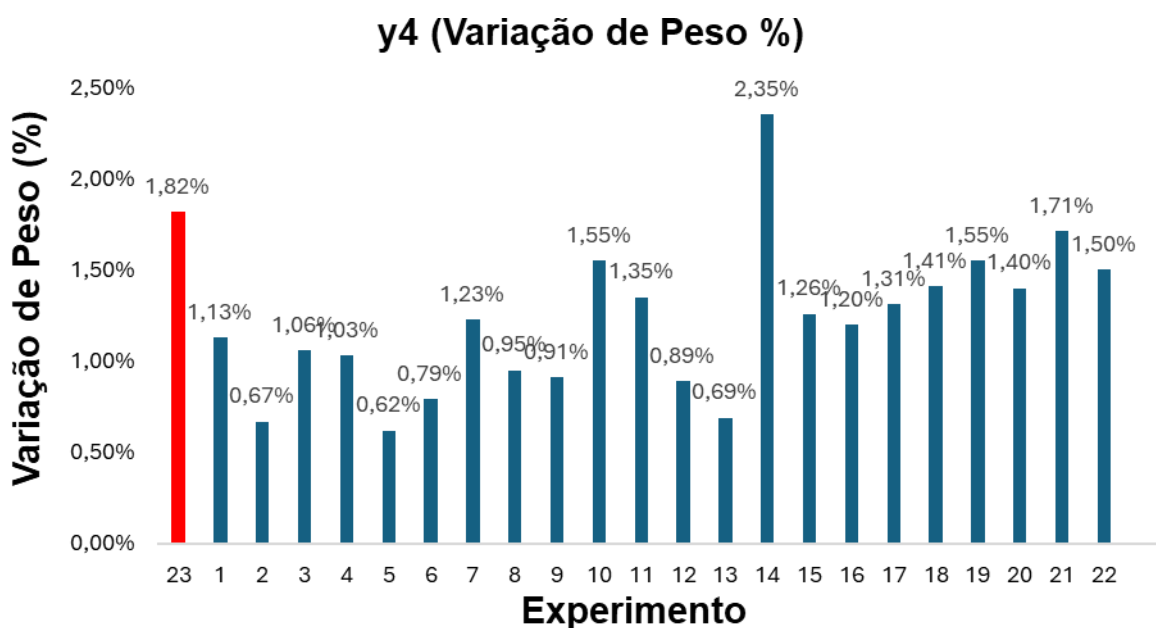


FIGURA 5.4 – Variação de Peso dos lotes nos 23 experimentos (%).

Com os dados da Figura 5.4 observa-se que os resultados das amostras apresentam certa variabilidade entre si. É importante ressaltar que o valor de variação de peso (%) é a variação encontrada em cada um dos lotes produzidos, em comparação com um valor teórico definido para o produto, e não uma variação entre as 4 réplicas de cada cuba de dissolução. Experimentos ditos melhores são os que apresentaram a menor variação de peso possível, pois assim indicam lotes mais uniformes.

## 5.5. TRATAMENTO DOS DADOS NO OCTAVE

Com base na matriz gerada, conforme mostra a Tabela 5.2, e utilizando o programa Octave (8.4.0) foi possível calcular os modelos propostos com o auxílio do algoritmo Regression2 [32], [42] para cada uma das respostas monitoradas (y1, y2, y3 e y4).

TABELA 5.2 – Matriz gerada para as interações a partir das respostas monitoradas (y1, y2, y3 e y4).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Respostas			
	b1	b2	b3	b4	b12	b13	b14	b23	b24	b34	b123	b124	b134	b234	b1234	y1	y2	y3	y4
<b>1</b>	0,471	0,471	0,000	0,058	0,222	0,000	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	89	0	88	1,13
<b>2</b>	0,471	0,471	0,000	0,058	0,222	0,000	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	81	0	88	1,13
<b>3</b>	0,471	0,471	0,000	0,058	0,222	0,000	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	90	0	88	1,13
<b>4</b>	0,471	0,471	0,000	0,058	0,222	0,000	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	94	0	88	1,13
<b>5</b>	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	85	17	58	0,67
<b>6</b>	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	94	17	58	0,67
<b>7</b>	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	90	17	58	0,67
<b>8</b>	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	89	17	58	0,67
<b>9</b>	0,000	0,352	0,412	0,236	0,000	0,000	0,000	0,145	0,083	0,097	0,000	0,000	0,000	0,034	0,000	90	16,5	56	1,06
<b>10</b>	0,000	0,352	0,412	0,236	0,000	0,000	0,000	0,145	0,083	0,097	0,000	0,000	0,000	0,034	0,000	92	16,5	56	1,06
<b>11</b>	0,000	0,352	0,412	0,236	0,000	0,000	0,000	0,145	0,083	0,097	0,000	0,000	0,000	0,034	0,000	91	16,5	56	1,06
<b>12</b>	0,000	0,352	0,412	0,236	0,000	0,000	0,000	0,145	0,083	0,097	0,000	0,000	0,000	0,034	0,000	93	16,5	56	1,06
<b>13</b>	0,117	0,471	0,412	0,000	0,055	0,048	0,000	0,194	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	94	16	69	1,03
<b>14</b>	0,117	0,471	0,412	0,000	0,055	0,048	0,000	0,194	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	91	16	69	1,03
<b>15</b>	0,117	0,471	0,412	0,000	0,055	0,048	0,000	0,194	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	92	16	69	1,03
<b>16</b>	0,117	0,471	0,412	0,000	0,055	0,048	0,000	0,194	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	95	16	69	1,03
<b>17</b>	0,352	0,000	0,412	0,236	0,000	0,145	0,083	0,000	0,000	0,097	0,000	0,000	0,034	0,000	0,000	79	30	49	0,62
<b>18</b>	0,352	0,000	0,412	0,236	0,000	0,145	0,083	0,000	0,000	0,097	0,000	0,000	0,034	0,000	0,000	78	30	49	0,62
<b>19</b>	0,352	0,000	0,412	0,236	0,000	0,145	0,083	0,000	0,000	0,097	0,000	0,000	0,034	0,000	0,000	77	30	49	0,62
<b>20</b>	0,352	0,000	0,412	0,236	0,000	0,145	0,083	0,000	0,000	0,097	0,000	0,000	0,034	0,000	0,000	71	30	49	0,62
<b>21</b>	0,471	0,293	0,000	0,236	0,138	0,000	0,111	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	87	0,1	69	0,79

---

22	0,471	0,293	0,000	0,236	0,138	0,000	0,111	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	87	0,1	69	0,79
23	0,471	0,293	0,000	0,236	0,138	0,000	0,111	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	84	0,1	69	0,79
24	0,471	0,293	0,000	0,236	0,138	0,000	0,111	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	86	0,1	69	0,79
25	0,471	0,000	0,412	0,117	0,000	0,194	0,055	0,000	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	82	20	54	1,23
26	0,471	0,000	0,412	0,117	0,000	0,194	0,055	0,000	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	79	20	54	1,23
27	0,471	0,000	0,412	0,117	0,000	0,194	0,055	0,000	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	82	20	54	1,23
28	0,471	0,000	0,412	0,117	0,000	0,194	0,055	0,000	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	82	20	54	1,23
29	0,000	0,471	0,412	0,117	0,000	0,000	0,000	0,194	0,055	0,048	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000	85	19	57	0,95
30	0,000	0,471	0,412	0,117	0,000	0,000	0,000	0,194	0,055	0,048	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000	88	19	57	0,95
31	0,000	0,471	0,412	0,117	0,000	0,000	0,000	0,194	0,055	0,048	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000	89	19	57	0,95
32	0,000	0,471	0,412	0,117	0,000	0,000	0,000	0,194	0,055	0,048	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000	86	19	57	0,95
33	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	83	20	53	0,91
34	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	80	20	53	0,91
35	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	82	20	53	0,91
36	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	83	20	53	0,91
37	0,471	0,000	0,293	0,236	0,000	0,138	0,111	0,000	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	68	15	45	1,55
38	0,471	0,000	0,293	0,236	0,000	0,138	0,111	0,000	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	65	15	45	1,55
39	0,471	0,000	0,293	0,236	0,000	0,138	0,111	0,000	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	66	15	45	1,55
40	0,471	0,000	0,293	0,236	0,000	0,138	0,111	0,000	0,000	0,069	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	70	15	45	1,55
41	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	90	0,2	73	1,35
42	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	91	0,2	73	1,35
43	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	88	0,2	73	1,35
44	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	86	0,2	73	1,35
45	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	85	17	54	0,89
46	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	86	17	54	0,89
47	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	85	17	54	0,89

---

---

48	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	81	17	54	0,89
49	0,471	0,117	0,412	0,000	0,055	0,194	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	90	17	61	0,69
50	0,471	0,117	0,412	0,000	0,055	0,194	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	88	17	61	0,69
51	0,471	0,117	0,412	0,000	0,055	0,194	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	86	17	61	0,69
52	0,471	0,117	0,412	0,000	0,055	0,194	0,000	0,048	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	92	17	61	0,69
53	0,000	0,471	0,293	0,236	0,000	0,000	0,000	0,138	0,111	0,069	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000	88	20	57	2,35
54	0,000	0,471	0,293	0,236	0,000	0,000	0,000	0,138	0,111	0,069	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000	90	20	57	2,35
55	0,000	0,471	0,293	0,236	0,000	0,000	0,000	0,138	0,111	0,069	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000	90	20	57	2,35
56	0,000	0,471	0,293	0,236	0,000	0,000	0,000	0,138	0,111	0,069	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000	92	20	57	2,35
57	0,471	0,471	0,058	0,000	0,222	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	84	0	88	1,26
58	0,471	0,471	0,058	0,000	0,222	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	81	0	88	1,26
59	0,471	0,471	0,058	0,000	0,222	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	83	0	88	1,26
60	0,471	0,471	0,058	0,000	0,222	0,027	0,000	0,027	0,000	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	84	0	88	1,26
61	0,405	0,203	0,203	0,189	0,082	0,082	0,077	0,041	0,038	0,038	0,017	0,016	0,016	0,008	0,003	72	18	47	1,2
62	0,405	0,203	0,203	0,189	0,082	0,082	0,077	0,041	0,038	0,038	0,017	0,016	0,016	0,008	0,003	72	18	47	1,2
63	0,405	0,203	0,203	0,189	0,082	0,082	0,077	0,041	0,038	0,038	0,017	0,016	0,016	0,008	0,003	77	18	47	1,2
64	0,405	0,203	0,203	0,189	0,082	0,082	0,077	0,041	0,038	0,038	0,017	0,016	0,016	0,008	0,003	69	18	47	1,2
65	0,297	0,297	0,270	0,135	0,088	0,080	0,040	0,080	0,040	0,037	0,024	0,012	0,011	0,011	0,003	89	17	54	1,31
66	0,297	0,297	0,270	0,135	0,088	0,080	0,040	0,080	0,040	0,037	0,024	0,012	0,011	0,011	0,003	82	17	54	1,31
67	0,297	0,297	0,270	0,135	0,088	0,080	0,040	0,080	0,040	0,037	0,024	0,012	0,011	0,011	0,003	79	17	54	1,31
68	0,297	0,297	0,270	0,135	0,088	0,080	0,040	0,080	0,040	0,037	0,024	0,012	0,011	0,011	0,003	83	17	54	1,31
69	0,446	0,378	0,135	0,041	0,169	0,060	0,018	0,051	0,015	0,005	0,023	0,007	0,002	0,002	0,001	93	0,7	81	1,41
70	0,446	0,378	0,135	0,041	0,169	0,060	0,018	0,051	0,015	0,005	0,023	0,007	0,002	0,002	0,001	92	0,7	81	1,41
71	0,446	0,378	0,135	0,041	0,169	0,060	0,018	0,051	0,015	0,005	0,023	0,007	0,002	0,002	0,001	86	0,7	81	1,41
72	0,446	0,378	0,135	0,041	0,169	0,060	0,018	0,051	0,015	0,005	0,023	0,007	0,002	0,002	0,001	88	0,7	81	1,41
73	0,149	0,324	0,324	0,203	0,048	0,048	0,030	0,105	0,066	0,066	0,016	0,010	0,010	0,021	0,003	82	19	52	1,55

---

---

74	0,149	0,324	0,324	0,203	0,048	0,048	0,030	0,105	0,066	0,066	0,016	0,010	0,010	0,021	0,003	76	19	52	1,55
75	0,149	0,324	0,324	0,203	0,048	0,048	0,030	0,105	0,066	0,066	0,016	0,010	0,010	0,021	0,003	81	19	52	1,55
76	0,149	0,324	0,324	0,203	0,048	0,048	0,030	0,105	0,066	0,066	0,016	0,010	0,010	0,021	0,003	75	19	52	1,55
77	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	79	17	51	1,4
78	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	68	17	51	1,4
79	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	76	17	51	1,4
80	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	84	17	51	1,4
81	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	84	18	54	1,71
82	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	85	18	54	1,71
83	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	77	18	54	1,71
84	0,299	0,299	0,260	0,142	0,089	0,078	0,042	0,078	0,042	0,037	0,023	0,013	0,011	0,011	0,003	88	18	54	1,71
85	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	89	0,1	70	1,5
86	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	85	0,1	70	1,5
87	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	91	0,1	70	1,5
88	0,293	0,471	0,000	0,236	0,138	0,000	0,069	0,000	0,111	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	86	0,1	70	1,5
89	0,324	0,338	0,270	0,068	0,110	0,088	0,022	0,091	0,023	0,018	0,030	0,007	0,006	0,006	0,002	93	18	62	1,82
90	0,324	0,338	0,270	0,068	0,110	0,088	0,022	0,091	0,023	0,018	0,030	0,007	0,006	0,006	0,002	101	18	62	1,82
91	0,324	0,338	0,270	0,068	0,110	0,088	0,022	0,091	0,023	0,018	0,030	0,007	0,006	0,006	0,002	98	18	62	1,82
92	0,324	0,338	0,270	0,068	0,110	0,088	0,022	0,091	0,023	0,018	0,030	0,007	0,006	0,006	0,002	99	18	62	1,82

---

### 5.5.1. Cálculo da Regressão para a resposta Porcentagem Dissolvida (y1)

O modelo proposto para a resposta y1 foi calculado com o auxílio do algoritmo Regression2 [32], [42], obtendo-se os seguintes dados demonstrados nas Figuras 5.5, 5.6 e 5.7.

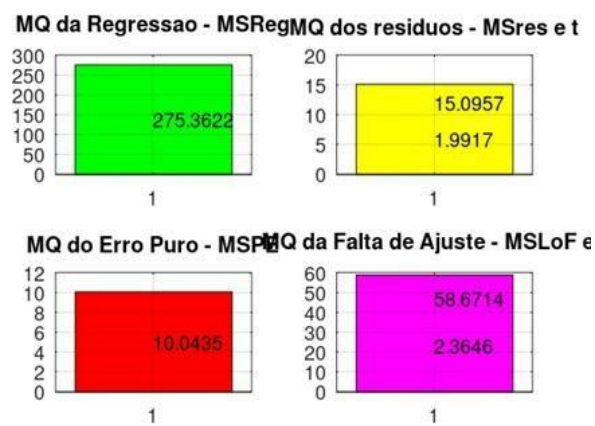


FIGURA 5.5 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y1.

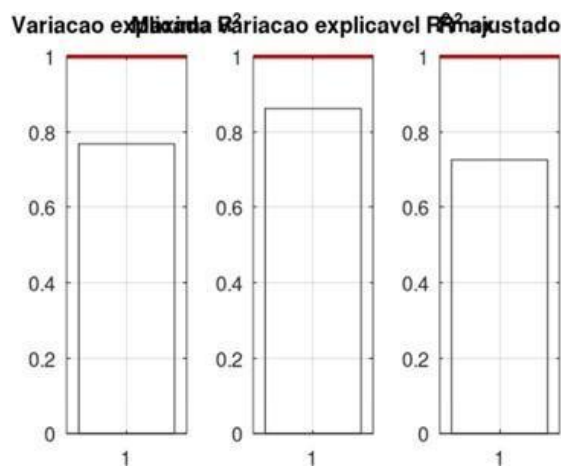


FIGURA 5.6 – Valores de R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> máximo e R<sup>2</sup> ajustado do modelo para resposta y1.

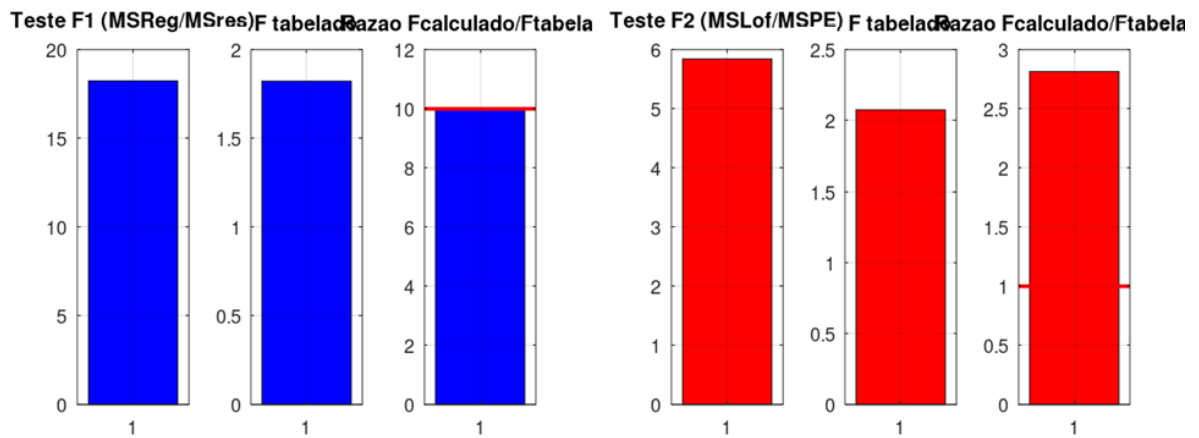


FIGURA 5.7 – Valores dos testes F1 e F2 do modelo para resposta y1.

Como o modelo calculado apresentou falta de ajuste (Figura 5.7), observado pelos valores da razão do F calculado pelo F tabelado (maior que 1) em F2 e menor que 10 em F1, foram utilizados os valores da média quadrática da falta de ajuste (58,67) e seu respectivo valor de t (2,36) para determinação dos erros e intervalos de confiança dos coeficientes da regressão. A Figura 5.8 apresenta os gráficos para os valores experimentais *versus* previstos e os resíduos da regressão. Já na Figura 5.9 podemos observar os coeficientes da regressão.

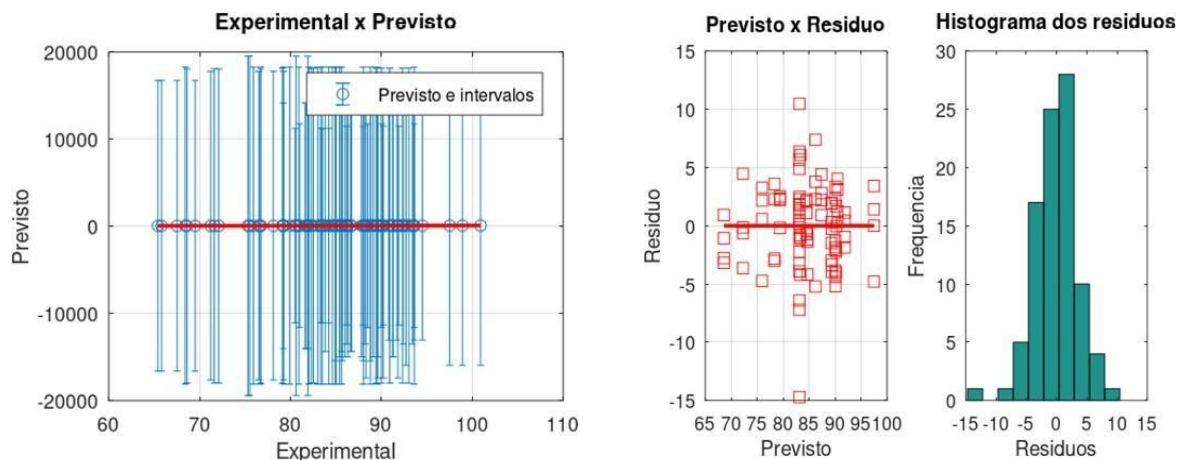


FIGURA 5.8 – Gráficos dos valores experimentais *versus* previstos e resíduos do modelo para a resposta y1.

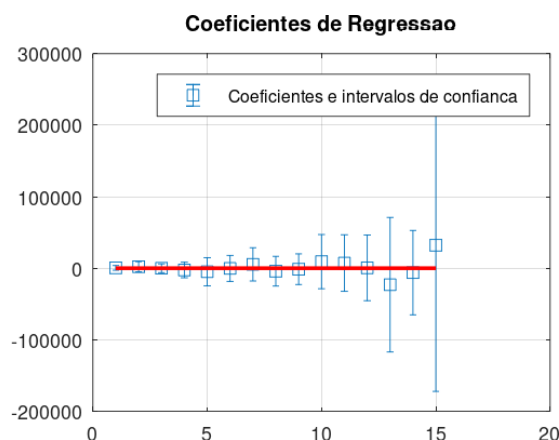


FIGURA 5.9 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para as respostas  $y_1$ .

Analisando os dados obtidos, podemos verificar que nenhum dos coeficientes calculados se demonstraram significativos ao nível de confiança de 95%. Nota-se na Figura 5.9 que todos podem assumir o valor de zero. É importante lembrar que o algoritmo utilizado (Regression2) emprega um nível de confiança de 95% ( $p$ -valor = 0,05) [32], [42].

Como não foram obtidos coeficientes significativos para o modelo proposto, a fim de obter um modelo com menor falta de ajuste e com coeficientes significativos, os cálculos foram realizados novamente somente com os quatro primeiros coeficientes unitários ( $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_4$ ) e suas seis interações de segunda ordem ( $b_{12}$ ,  $b_{13}$ ,  $b_{14}$ ,  $b_{23}$ ,  $b_{24}$  e  $b_{34}$ ), conforme mostra a Tabela 5.3.

TABELA 5.3 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta  $y_1$ .

	Coef.	Coef. - Inter conf.	Coef. + Inter conf.	Inter Coef.	Conclusão
<b>b1</b>	75,79	9,08	142,50	66,71	Significativo
<b>b2</b>	69,30	-1,14	139,73	70,44	Não Significativo
<b>b3</b>	155,63	48,34	262,92	107,29	Significativo
<b>b4</b>	96,16	-289,48	481,80	385,64	Não Significativo
<b>b12</b>	64,87	-117,21	246,96	182,08	Não Significativo
<b>b13</b>	-84,24	-289,88	121,40	205,64	Não Significativo
<b>b14</b>	-96,07	-605,19	413,06	509,12	Não Significativo
<b>b23</b>	-65,78	-246,35	114,80	180,57	Não Significativo
<b>b24</b>	81,20	-431,68	594,09	512,89	Não Significativo
<b>b34</b>	-200,82	-692,61	290,96	491,78	Não Significativo

Analisando os dados obtidos, verificamos que apenas os coeficientes b1 e b3 foram significativos para este modelo, pois são os únicos que não assumem o valor de zero no intervalo de confiança, conforme pode ser também visualizado no gráfico dos Coeficientes da Regressão do novo modelo proposto (Figura 5.10).

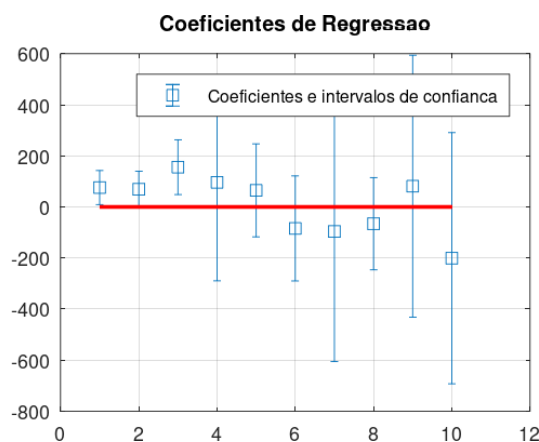


FIGURA 5.10 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado para as respostas y1.

Como as variáveis B (v2) e D (v4) não foram estatisticamente significativas, o modelo foi recalculado utilizando somente os dois coeficientes significativos (b1 e b3) e utilizando os valores da Média quadrática da falta de ajuste (43765) e seu respectivo valor de t (2,14), foram obtidos os valores dos coeficientes b1 e b3 conforme mostram a Tabela 5.4 e Figura 5.11.

TABELA 5.4 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes b1 e b3 para a resposta y1.

	Coef	Coef - Inter Conf.	Coef + Inter Conf.	Inter. Conf.	Conclusão
b1	137,59	78,94	196,24	58,65	Significativo
b3	145,19	74,64	215,75	70,56	Significativo

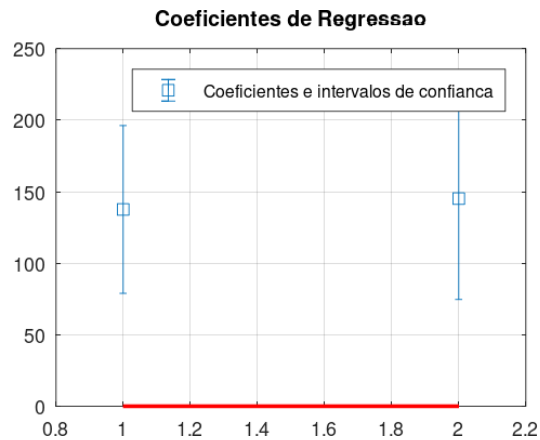


FIGURA 5.11 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes  $b_1$  e  $b_3$  para a resposta  $y_1$ .

### 5.5.2. Cálculo da Regressão para a resposta Tempo de Flutuação ( $y_2$ )

Para as respostas  $y_2$  até a  $y_4$ , os valores de soma quadrática do erro puro foram iguais a 0, pois não observamos alterações nas respostas das 4 réplicas de cada experimento. Após realizar os cálculos no Octave (uso do algoritmo Regression2), obteve-se os seguintes dados mostrados nas Figuras 5.12, 5.13 e 5.14.

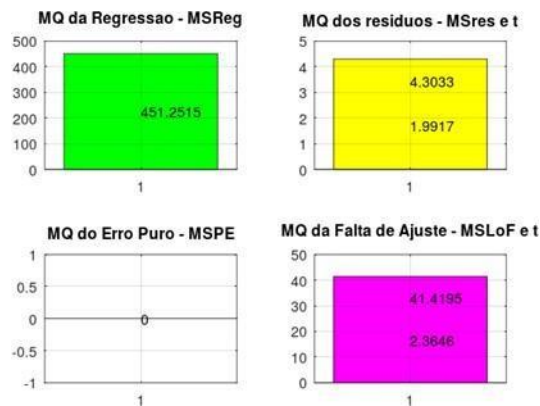


FIGURA 5.12 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta  $y_2$ .

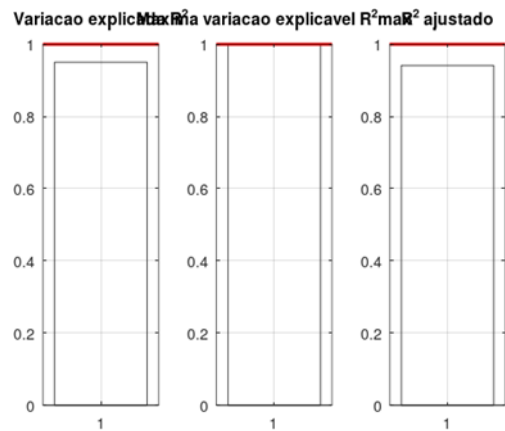


FIGURA 5.13 – Valores de  $R^2$ ,  $R^2$  máximo e  $R^2$  ajustado do modelo para a resposta  $y_2$ .

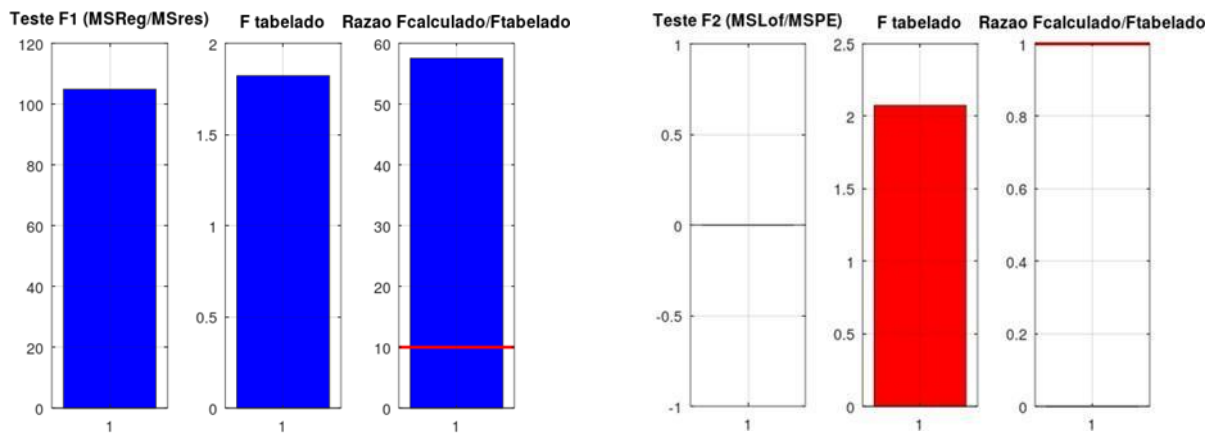


FIGURA 5.14 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta  $y_2$ .

Os procedimentos mostrados e utilizados para o modelo da resposta  $y_1$ , foram igualmente aplicados para o modelo da resposta  $y_2$ . O que observamos aqui é que apesar dos valores da razão do F calculado pelo F tabelado (maior que 1) em F2 e menor que 10 em F1, não é possível assumirmos que o modelo não tem falta de ajuste, visto que o erro puro utilizado foi igual a zero. Isto ocorre pois, diferentemente da resposta  $y_1$  (% dissolvida), os valores registrados para a resposta  $y_2$  (tempo de flutuação) apresentaram o mesmo valor nas quatro cubas de dissolução em cada um dos testes realizados.

Deste modo foram utilizados os valores da média quadrática dos resíduos (4,30) e seu respectivo valor de t (1,99) para determinação dos coeficientes da

regressão e seus intervalos de confiança (IC). A Figura 5.15 apresenta os gráficos para os valores experimentais *versus* previstos e os resíduos da regressão para a resposta y2. Já a Tabela 5.5 mostra os coeficientes, seus IC e as faixas (mínimo e máximo) de cada um deles.

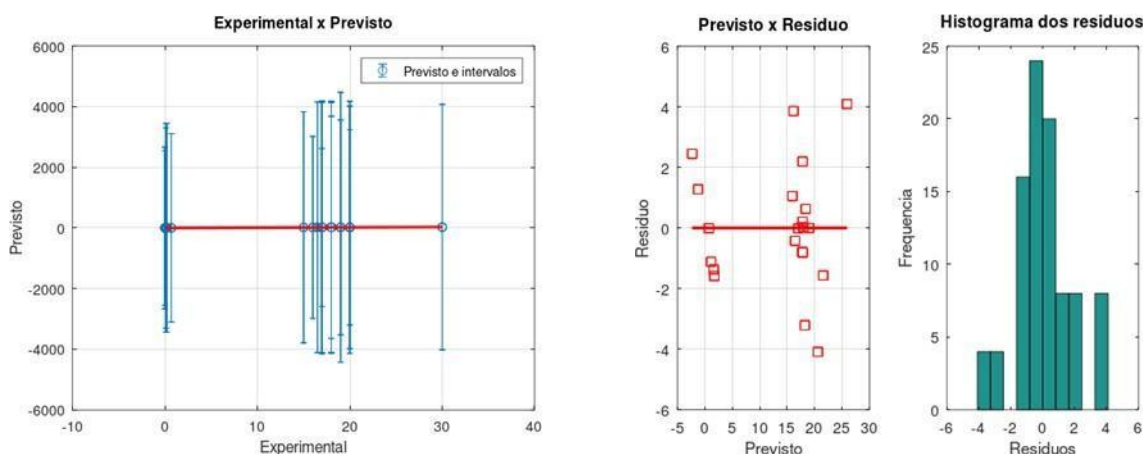


FIGURA 5.15 – Gráficos dos valores experimentais *versus* previstos e resíduos do modelo para a resposta y2.

TABELA 5.5 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta y2.

	Coef.	Coef. - Inter conf.	Coef. + Inter conf.	Inter. Conf.	Conclusão
b1	719,43	-25,03	1463,90	744,46	Não Significativo
b2	3598,60	1983,20	5213,90	1615,30	Significativo
b3	-628,18	-2029,60	773,27	1401,40	Não Significativo
b4	-7349,80	-9830,20	-4869,50	2480,30	Significativo
b12	-8763,20	-13250,00	-4276,10	4487,10	Significativo
b13	610,11	-3535,60	4755,80	4145,70	Não Significativo
b14	16646,00	11335,00	21957,00	5310,80	Significativo
b23	-6369,80	-11114,00	-1625,60	4744,30	Significativo
b24	4518,40	-371,72	9408,50	4890,10	Não Significativo
b34	26397,00	17750,00	35044,00	8646,90	Significativo
b123	8182,80	-850,93	17217,00	9033,80	Não Significativo
b124	-18869,00	-29339,00	-8399,50	10470,00	Significativo
b134	-66381,00	-87856,00	-44905,00	21475,00	Significativo
b234	-37136,00	-50604,00	-23668,00	13468,00	Significativo
b1234	146570,00	99932,00	193200,00	46636,00	Significativo

Analisando os dados obtidos, foi verificado que os coeficientes b2, b4, b12, b14, b23, b34, b124, b134, b234, b1234 foram significativos para este modelo,

pois são os coeficientes que não assume o valor de zero no intervalo de confiança, conforme podemos visualizar na Figura 5.16.

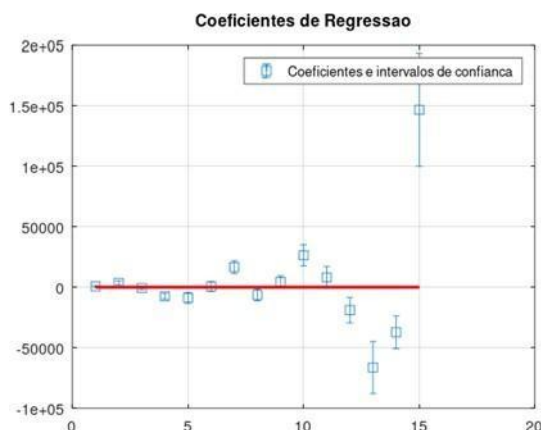


FIGURA 5.16 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para a resposta y2.

O modelo foi recalculado utilizando somente os dez coeficientes significativos e utilizando os valores da Média quadrática dos resíduos (9,26) e seu respectivo valor de  $t$  (1,99), conforme mostram a Tabela 5.6 e Figura 5.17.

TABELA 5.6 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta y2.

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. Conf.	Intervalo de Confiança	Conclusão
<b>b2</b>	-122,54	-154,96	-90,12	32,42	Significativo
<b>b4</b>	137,58	71,57	203,58	66,01	Significativo
<b>b12</b>	215,11	154,94	275,27	60,16	Significativo
<b>b14</b>	-607,08	-759,21	-454,95	152,13	Significativo
<b>b23</b>	318,97	257,87	380,08	61,10	Significativo
<b>b34</b>	-522,69	-723,73	-321,65	201,04	Significativo
<b>b124</b>	1202,90	784,42	1621,50	418,52	Significativo
<b>b134</b>	2776,50	2128,70	3424,30	647,80	Significativo
<b>b234</b>	1032,70	546,76	1518,60	485,91	Significativo
<b>b1234</b>	-6486,20	-8636,30	-4336,20	2150,10	Significativo

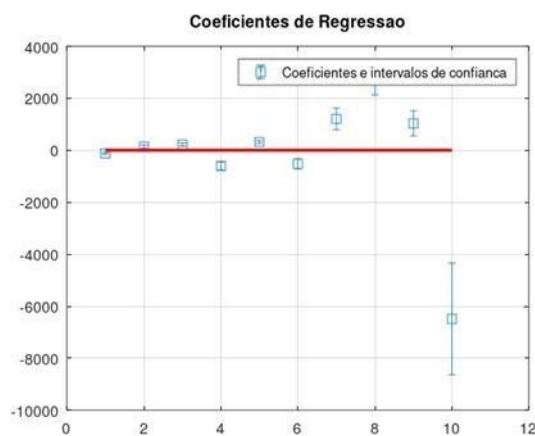


FIGURA 5.17 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y2.

### 5.5.3. Cálculo da Regressão para a resposta Eficiência de Dissolução (y3)

Do mesmo modo executado para as respostas y1 e y2, foram realizados os cálculos para a resposta y3 no Octave (uso do algoritmo Regression2), obtendo-se os seguintes dados mostrados nas Figuras 5.18, Figura 5.19 e Figura 5.20.



FIGURA 5.18 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y3.

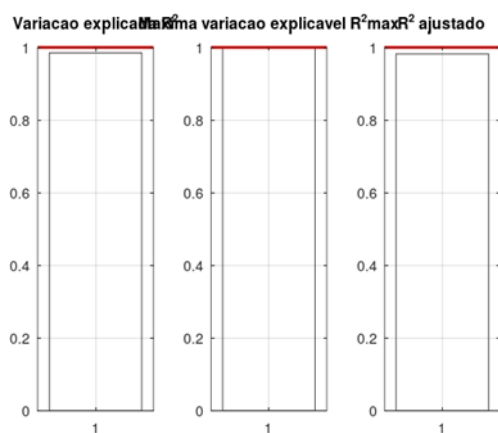


FIGURA 5.19 – Valores de  $R^2$ ,  $R^2$  máximo e  $R^2$  ajustado do modelo para a resposta  $y_3$ .

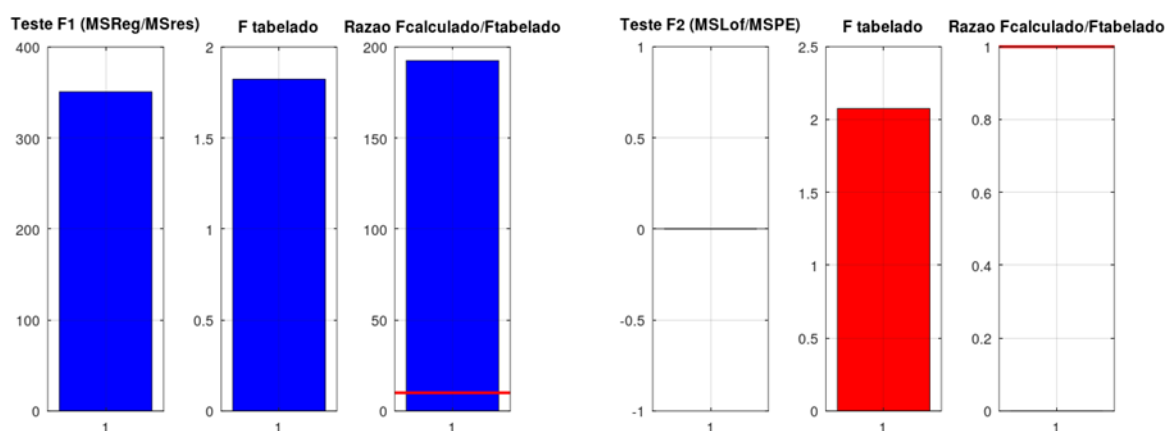


FIGURA 5.20 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta  $y_3$ .

De forma análoga aos modelos das respostas  $y_1$  e  $y_2$ , foi calculado o modelo para a resposta  $y_3$ . Para  $y_3$ , o observado é que apesar dos valores da razão do F calculado pelo F tabelado (maior que 1) em F2 e menor que 10 em F1, não é possível assumirmos que o modelo não tem falta de ajuste, visto que o erro puro utilizado aqui é igual a zero. Isto ocorre pois, da mesma forma, os valores registrados para a resposta  $y_3$  (eficiência de dissolução) apresentaram o mesmo valor nas quatro cubas de dissolução em cada um dos testes realizados.

Deste modo foram utilizados os valores da média quadrática dos resíduos (2,66) e seu respectivo valor de t (1,99) para determinação dos coeficientes da regressão e dos resíduos. A Figura 5.21 apresenta os gráficos para os valores

experimentais *versus* previstos e os resíduos da regressão para a resposta  $y_3$ . Já a Tabela 5.7 mostra os coeficientes, seus IC e as faixas (mínimo e máximo) de cada um deles.

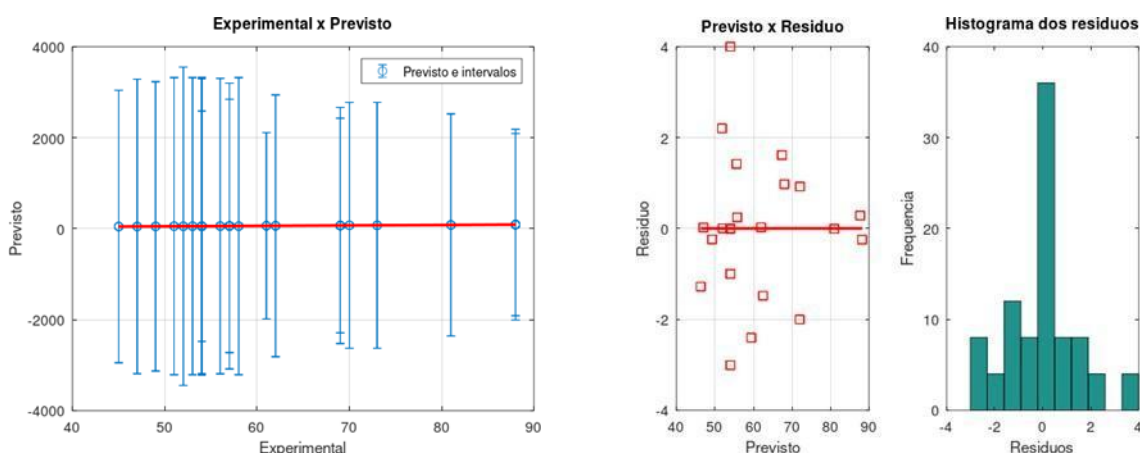


FIGURA 5.21 – Gráficos dos valores experimentais versus previstos e resíduos do modelo para a resposta  $y_3$ .

TABELA 5.7 – Valores dos coeficientes do modelo para a resposta  $y_3$ .

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. Conf.	Intervalo de Confiança	Conclusão
<b>b1</b>	-516,98	-1102,50	68,55	585,53	Não Significativo
<b>b2</b>	-2302,40	-3572,90	-1031,90	1270,50	Significativo
<b>b3</b>	267,51	-834,75	1369,80	1102,30	Não Significativo
<b>b4</b>	6851,40	4900,60	8802,30	1950,80	Significativo
<b>b12</b>	6055,30	2526,10	9584,40	3529,20	Significativo
<b>b13</b>	211,71	-3049,00	3472,40	3260,70	Não Significativo
<b>b14</b>	-15315,00	-19492,00	-11138,00	4177,00	Significativo
<b>b23</b>	4575,60	844,14	8307,00	3731,40	Significativo
<b>b24</b>	-7640,70	-11487,00	-3794,60	3846,10	Significativo
<b>b34</b>	-21803,00	-28604,00	-15003,00	6800,90	Significativo
<b>b123</b>	-5713,00	-12818,00	1392,20	7105,20	Não Significativo
<b>b124</b>	23471,00	15236,00	31705,00	8234,70	Significativo
<b>b134</b>	54513,00	37622,00	71404,00	16891,00	Significativo
<b>b234</b>	35947,00	25354,00	46539,00	10593,00	Significativo
<b>b1234</b>	-134240,00	-170920,00	-97555,00	36680,00	Significativo

Analisando os dados obtidos, pôde ser verificado que os coeficientes b2, b4, b12, b14, b23, b34, b124, b134, b234, b1234 foram significativos para este modelo, pois são os únicos que não assumem o valor de zero no intervalo de confiança, conforme podemos visualizar na Figura 5.22

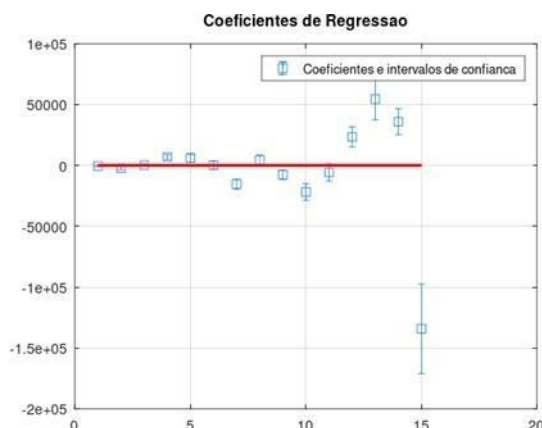


FIGURA 5.22 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para a resposta y3.

O modelo foi então recalculado utilizando somente os coeficientes significativos e utilizando os valores da Média quadrática dos resíduos (3,01) e seu respectivo valor de t (1,99). Os coeficientes válidos foram b2, b4, b12, b14, b23, b24, b34, b124, b134, b234 e b1234 conforme mostram a Tabela 5.8 e Figura 5.23

TABELA 5.8 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta y3.

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. Conf.	Inter Conf.	Conclusão
<b>b2</b>	-388,45	-408,30	-368,60	19,85	Significativo
<b>b4</b>	5142,30	4600,10	5684,60	542,25	Significativo
<b>b12</b>	1100,80	1063,50	1138,10	37,31	Significativo
<b>b14</b>	-11811,00	-12984,00	-10638,00	1173,30	Significativo
<b>b23</b>	977,63	939,99	1015,30	37,65	Significativo
<b>b24</b>	-10052,00	-11192,00	-8911,70	1140,30	Significativo
<b>b34</b>	-13655,00	-15006,00	-12305,00	1350,40	Significativo
<b>b124</b>	25296,00	22786,00	27806,00	2510,20	Significativo
<b>b134</b>	33449,00	30499,00	36399,00	2950,20	Significativo
<b>b234</b>	29222,00	26340,00	32104,00	2882,20	Significativo
<b>b1234</b>	-95536,00	-103230,00	-87845,00	7690,90	Significativo

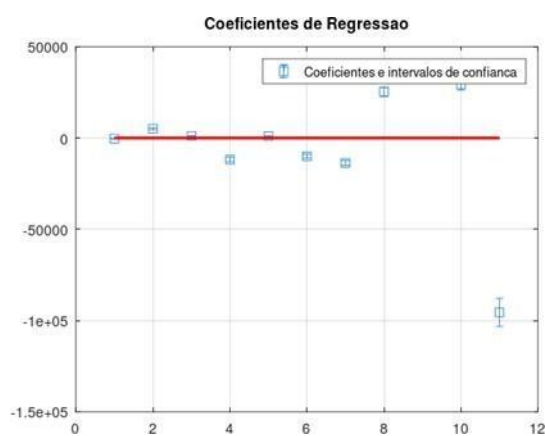


FIGURA 5.23 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para as respostas y3.

#### 5.5.4. Cálculo do modelo de regressão para a resposta Variação de Peso (y4)

Do mesmo modo executado para as respostas anteriores, foram realizados os cálculos para a resposta y4 no Octave (uso do algoritmo Regression2), conforme dados mostrados nas Figuras 5.24, 5.25 e 5.26.

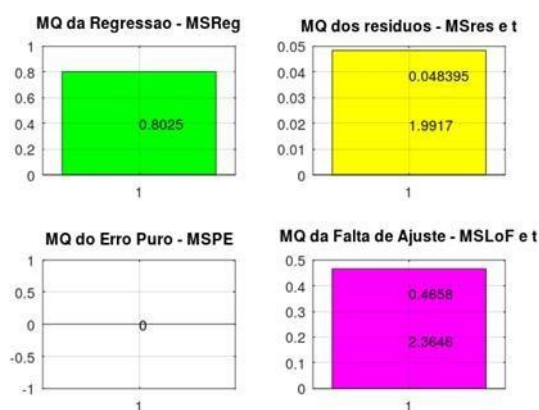


FIGURA 5.24 – Valores das médias quadráticas do modelo para a resposta y4.

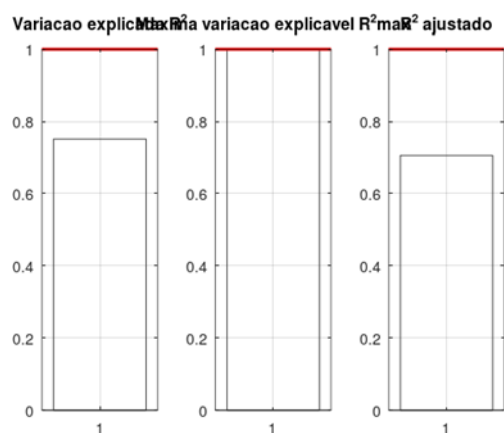


FIGURA 5.25 – Valores de  $R^2$ ,  $R^2$  máximo e  $R^2$  ajustado do modelo para a resposta  $y_4$ .

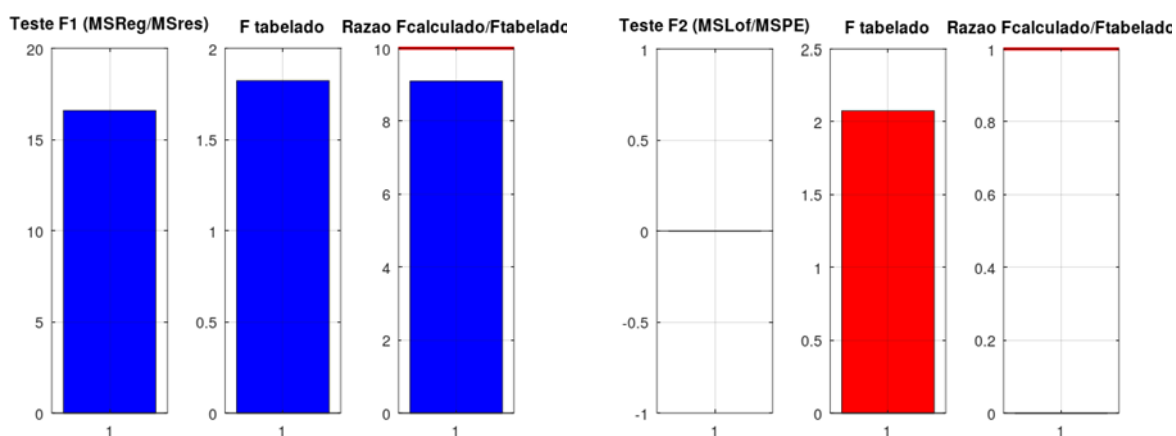


FIGURA 5.26 – Valores do teste F1 e F2 do modelo para a resposta  $y_4$ .

De forma semelhante aos modelos das respostas anteriores, foi calculado o modelo para a resposta  $y_4$ . Para essa resposta é observado que valores da razão do F calculado pelo F tabelado (menor que 1) em F2 e menor que 10 em F1, da mesma maneira que nas avaliações de  $y_2$  e  $y_3$ , não é possível assumirmos que o modelo não tem falta de ajuste, visto que o erro puro utilizado é igual a zero. Isto ocorre pois, da mesma forma, os valores registrados para a resposta  $y_4$  (variação de peso) apresentam o mesmo valor para o mesmo experimento avaliado.

Deste modo foram utilizados os valores da média quadrática dos resíduos (0,048) e seu respectivo valor de t (1,99) para determinação dos coeficientes da regressão e dos resíduos. A Figura 5.27 apresenta os gráficos para os valores

experimentais *versus* previstos e os resíduos da regressão para a resposta  $y_4$ . Já a Tabela 5.9 mostra os coeficientes, seus IC e as faixas (mínimo e máximo) de cada um deles.

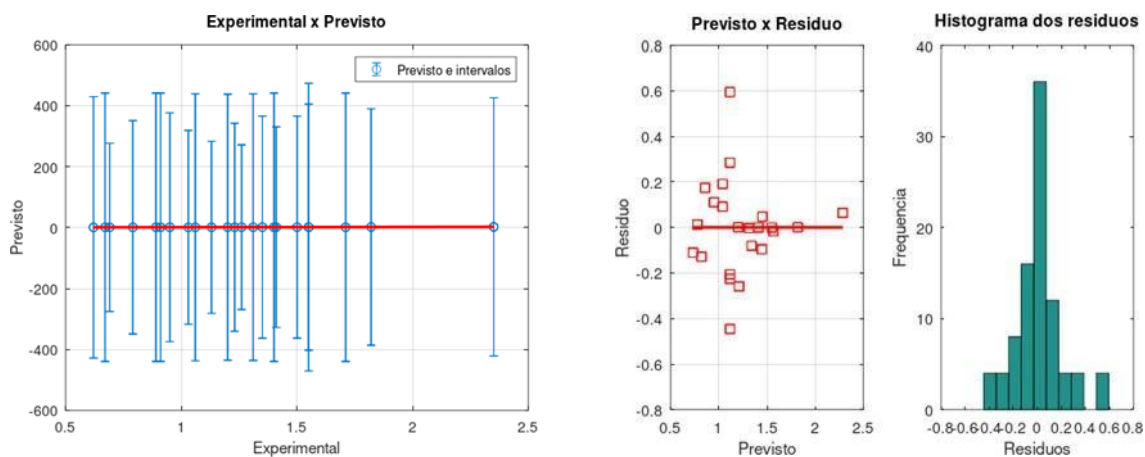


FIGURA 5.27 – Gráficos dos valores experimentais versus previstos e resíduos do modelo para a resposta  $y_4$

TABELA 5.9 – Valores dos coeficientes calculados para a resposta  $y_4$ .

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. conf.	Inter. de Conf.	Conclusão
<b>b1</b>	204,21	125,56	282,87	78,66	Significativo
<b>b2</b>	351,19	180,52	521,86	170,67	Significativo
<b>b3</b>	296,00	147,94	444,07	148,07	Significativo
<b>b4</b>	-55,40	-317,46	206,66	262,06	Não Significativo
<b>b12</b>	-1117,10	-1591,20	-643,04	474,08	Significativo
<b>b13</b>	-991,78	-1429,80	-553,76	438,01	Significativo
<b>b14</b>	-166,80	-727,91	394,31	561,11	Não Significativo
<b>b23</b>	-1348,00	-1849,30	-846,75	501,25	Significativo
<b>b24</b>	-774,70	-1291,40	-258,04	516,66	Significativo
<b>b34</b>	-360,00	-1273,60	553,58	913,58	Não Significativo
<b>b123</b>	2668,10	1713,70	3622,60	954,45	Significativo
<b>b124</b>	1259,70	153,56	2365,90	1106,20	Significativo
<b>b134</b>	368,98	-1900,00	2637,90	2269,00	Não Significativo
<b>b234</b>	1848,70	425,77	3271,60	1422,90	Significativo
<b>b1234</b>	-455,66	-5383,00	4471,70	4927,30	Não Significativo

Analisando os dados obtidos, é verificado que os coeficientes  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_{12}$ ,  $b_{13}$ ,  $b_{23}$ ,  $b_{24}$ ,  $b_{123}$ ,  $b_{123}$ ,  $b_{234}$  foram significativos para este modelo, pois são os coeficientes que não assumem o valor de zero no intervalo de confiança, conforme podemos visualizar na Figura 5.28.

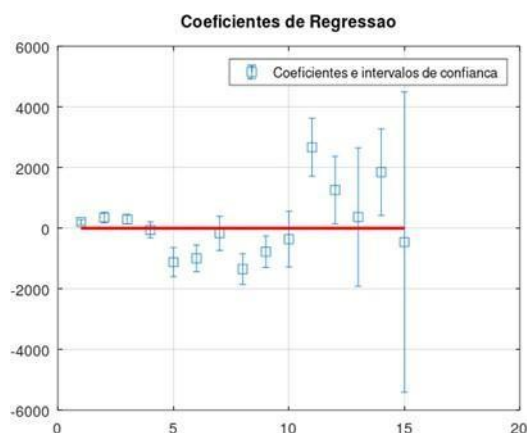


FIGURA 5.28 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo para as respostas  $y_4$ .

O modelo foi então recalculado utilizando somente os coeficientes significativos e utilizando os valores da Média quadrática dos resíduos (0,06) e seu respectivo valor de  $t$  (1,99) e os novos coeficientes foram obtidos conforme mostram a Tabela 5.10 e Figura 5.29.

TABELA 5.10 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta  $y_4$ .

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. conf.	Inter. de Conf.	Conclusão
<b>b1</b>	6,37	4,68	8,07	1,70	Significativo
<b>b2</b>	14,28	9,87	18,69	4,41	Significativo
<b>b3</b>	0,56	-1,82	2,93	2,38	Não Significativo
<b>b12</b>	-36,90	-47,47	-26,33	10,57	Significativo
<b>b13</b>	-11,72	-20,04	-3,40	8,32	Significativo
<b>b23</b>	-30,48	-41,85	-19,12	11,36	Significativo
<b>b24</b>	-16,33	-31,37	-1,29	15,04	Significativo
<b>b123</b>	77,55	52,31	102,79	25,24	Significativo
<b>b124</b>	-7,22	-36,08	21,64	28,86	Não Significativo
<b>b234</b>	44,933	14,373	75,492	30,56	Significativo

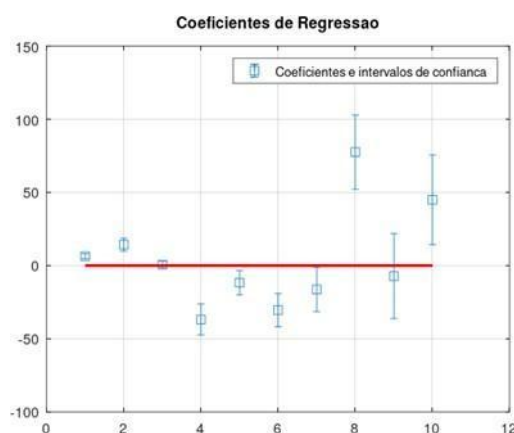


FIGURA 5.29 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y4.

Mesmo utilizando os coeficientes significativos, o que se pode observar é que o novo modelo ainda possui coeficientes não significativos. Assim, os cálculos foram repetidos mais uma vez utilizando somente os coeficientes significativos e utilizando os valores da Média quadrática dos resíduos (0,06) e seu respectivo valor de t (1,99) e seus coeficientes foram obtidos conforme mostram a Tabela 5.11 e Figura 5.30.

TABELA 5.11 – Valores dos coeficientes do modelo recalculado com os coeficientes significativos para a resposta y4.

	Coef.	Coef. – Inter. Conf.	Coef. + Inter. conf.	Inter. de Conf.	Conclusão
<b>b1</b>	6,1613	4,647	7,6756	1,5143	Significativo
<b>b2</b>	14,799	11,96	17,638	2,8391	Significativo
<b>b12</b>	-37,506	-45,621	-29,391	8,115	Significativo
<b>b13</b>	-9,8568	-13,861	-5,8522	4,0045	Significativo
<b>b23</b>	-30,395	-37,008	-23,781	6,6136	Significativo
<b>b24</b>	-19,368	-24,774	-13,962	5,4063	Significativo
<b>b123</b>	74,17	56,375	91,965	17,795	Significativo
<b>b234</b>	52,292	39,896	64,688	12,396	Significativo

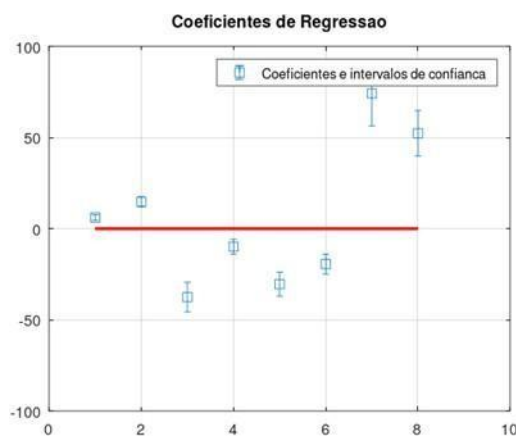


FIGURA 5.30 – Gráfico dos coeficientes de regressão do modelo recalculado somente com os coeficientes significativos para a resposta y4.

Deste modo, definiu-se como significativos os coeficientes b1, b2, b12, b13, b23, b24, b123, b234 como significativos para a resposta y4.

## 5.6. GRÁFICOS DE CONTORNO

Após definição dos coeficientes significativos dos modelos, foi possível preparar gráficos de contorno no Excel (Figuras 5.31, 5.32, 5.33 e 5.34) para a definição das regiões ótimas de trabalho, visando a identificação de experimentos com melhores desempenho para todas as respostas simultaneamente. Pelo uso do *template* de misturas, é possível definir as áreas limitantes de trabalho de cada variável significativa ( $v_1$  de 0 a 0,47;  $v_2$  de 0 a 0,47;  $v_3$  de 0 a 0,41 e  $v_4$  de 0 a 0,23) para cada resposta. Assim, com a definição dos coeficientes calculados, foi possível identificar uma condição ótima de trabalho, região em que os resultados não são satisfatórios e até regiões em que não se pode trabalhar devido as limitações da variação estudadas para a formulação.

Para a resposta y1 (porcentagem dissolvida), obtivemos como variáveis significativas somente as variáveis A e C. O gráfico da Figura 5.31 mostra que a região amarela é a região do domínio experimental de trabalho para esta resposta, a região em verde é a região em que as respostas são minimizadas e a região em

vermelho as condições em que se tem respostas altas. Na região em amarelo é possível verificar que alguns pontos apresentam respostas superior a 85% (ponto central, por exemplo). Já o ponto onde as variáveis A e B são 0,47 e a variável C = 0,058, temos uma resposta inferior à desejada (73,20%).

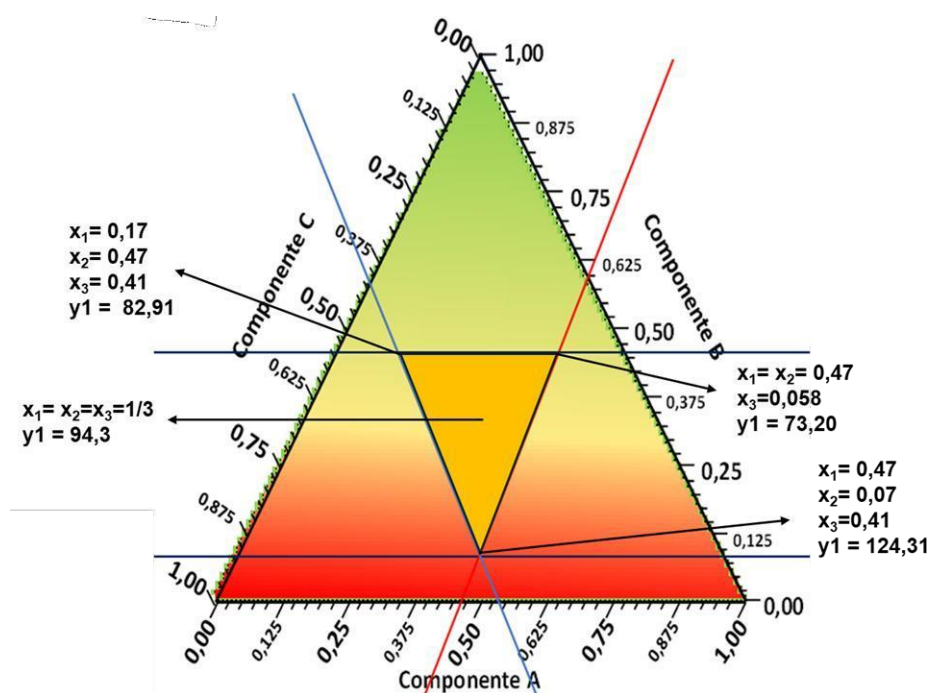


FIGURA 5.31 – *Template* de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta  $y_1$ .

Para a resposta  $y_2$  (tempo de flutuação), obtivemos como variáveis significativas somente as variáveis A, C e D. O gráfico da Figura 5.32 mostra uma pequena região em amarelo, que é a região ótima de trabalho para esta resposta, enquanto a região em verde é a região em que as respostas são maximizadas e a região em branco as regiões em que se tem respostas minimizadas.

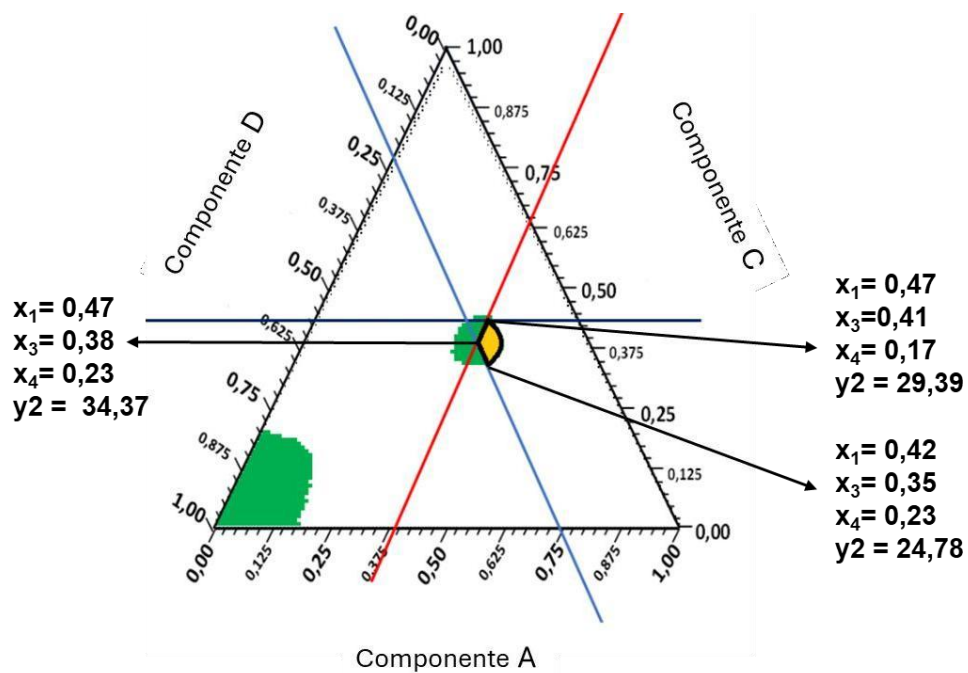


FIGURA 5.32 – *Template* de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta  $y_2$ .

Para a resposta  $y_3$  (eficiência de dissolução), obtivemos como variáveis significativas somente as variáveis B, C e D. O gráfico da Figura 5.33 mostra uma pequena região em amarelo, que é a região ótima de trabalho para esta resposta, enquanto a região em verde é a região em que as respostas são maximizadas e a região em branco as regiões em que se tem respostas minimizadas.

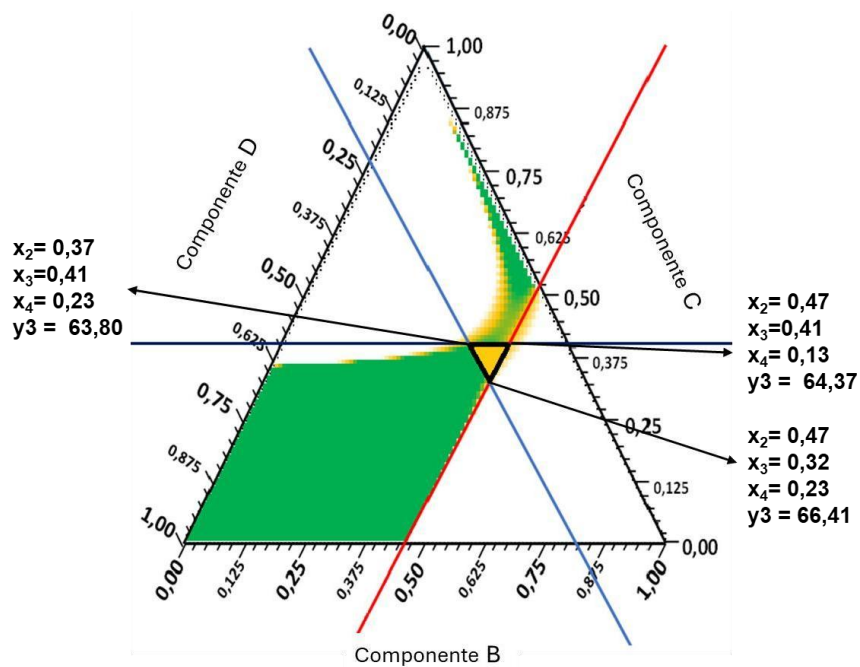


FIGURA 5.33 – *Template* de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta  $y_3$ .

Para a resposta  $y_4$  (variação de peso), obtivemos como variáveis significativas as variáveis A, B e C. O gráfico da Figura 5.34 mostra uma região triangular ao centro em amarelo, que é a região ótima de trabalho para esta resposta, enquanto as regiões em verde são as regiões em que as respostas são mais baixas, porém não viáveis do ponto de vista experimental, e as regiões em vermelho são as regiões em que se tem respostas maiores para variação de peso (situação que deve ser evitada).

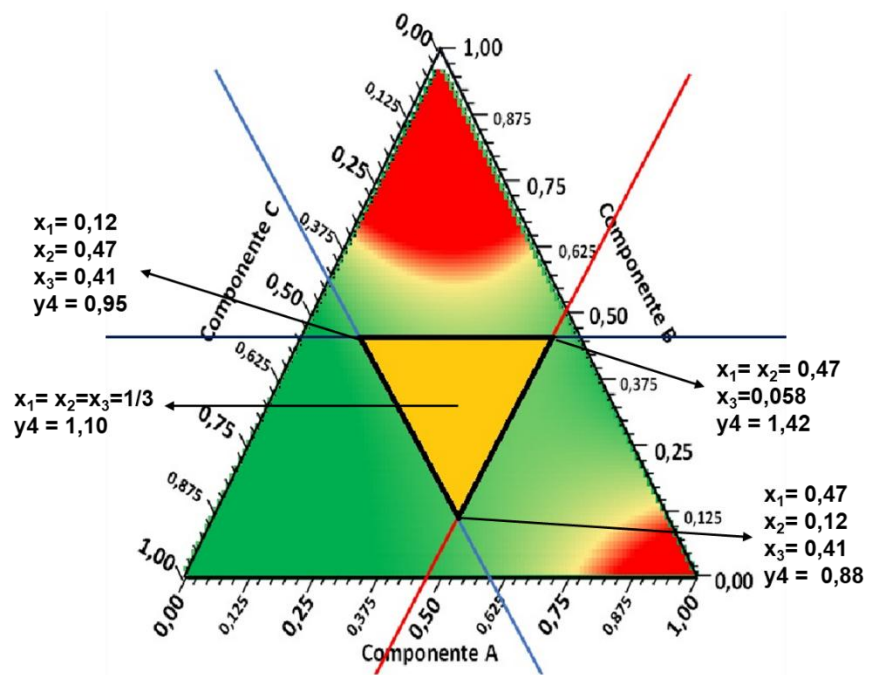


FIGURA 5.34 – *Template* de Misturas resultante dos coeficientes significativos para a resposta  $y_4$ .

## 6. CONCLUSÕES

Os 23 experimentos realizados demonstraram que as variáveis de formulação influenciam significativamente nos atributos críticos do produto. Assim, foi possível avaliar os efeitos da composição para cada uma das quatro respostas monitoradas, objetivando obter um desempenho ideal de um comprimido de liberação controlada. Para a resposta de “porcentagem de ativo dissolvida”, esperava-se que, ao final do tempo de dissolução tivéssemos pelo menos 85% de ativo dissolvido. Esse valor é importante, pois reflete em uma dosagem mínima necessária que deve estar biodisponível. Assim, o efeito profilático desejado pode ser alcançado para esta forma farmacêutica.

Para a resposta de “tempo de flutuação” o ideal foi maximizar o tempo de flutuação dos comprimidos desde o momento em que eram inseridos nas cubas até o final do teste de perfil de dissolução. Isto porque trata-se de um comprimido de forma sólida oral de matriz hidrofílica intumescível, que flutua no estômago durante o período de liberação do fármaco. Quanto mais tempo flutuando nas cubas de dissolução durante a realização dos experimentos, mais próximo o protótipo está do desempenho ideal.

A resposta “eficiência de dissolução” foi definida como a razão da área de um comprimido hipotético que libera todo o ativo imediatamente após início do teste, pela área da curva de perfil de dissolução de um protótipo de comprimido de liberação controlada. Assim, a situação satisfatória é obter protótipos que apresentaram Eficiência de Dissolução (ED%) próximo à 65%.

Por último, a “variação de peso” também foi uma resposta monitorada. Este tipo de parâmetro é importante para a avaliação da uniformidade dos diferentes experimentos produzidos. Por se tratar de uma variável que avalia o processo, as melhores respostas são as dos experimentos que apresentaram mínima variação de peso, evidenciando lotes mais uniformes e menos uniformes.

Desta maneira, foi possível definir qualitativa e quantitativamente os valores adequados de cada uma das variáveis da formulação para se trabalhar visando a escolha do melhor protótipo que atenda aos requisitos necessários para uma forma farmacêutica de liberação prolongada, conforme resumido na Tabela 6.1.

---

TABELA 6.1 – Variáveis codificadas e reais para região ótima de trabalho.

	<b>V1</b>		<b>V2</b>	
	<b>Cod.</b>	<b>Real (%)</b>	<b>Cod.</b>	<b>Real (%)</b>
<b>y1</b>	0,47 - 0,20	34,87 - 14,80	0,38 - 0,06	27,80 - 4,40
<b>y2</b>	0,47 - 0,38	34,87 - 27,75	0,00	0,00
<b>y3</b>	0,00	0,00	0,47 - 0,38	34,87 - 27,80
<b>y4</b>	0,47 - 0,13	34,87 - 9,30	0,47 - 0,15	34,87 - 11,00
	<b>V3</b>		<b>V4</b>	
	<b>Cod.</b>	<b>Real (%)</b>	<b>Cod.</b>	<b>Real (%)</b>
<b>y1</b>	0,41 - 0,15	30,00 - 11,00	0,00	0,00
<b>y2</b>	0,41 - 0,38	30,00 - 27,80	0,23 - 0,15	17,20 - 11,00
<b>y3</b>	0,41 - 0,38	30,00 - 27,80	0,23 - 0,125	17,20 - 9,30
<b>y4</b>	0,41 - 0,06	30,00 - 6,00	0,00	0,00

Os resultados obtidos durante o desenvolvimento deste projeto de mestrado profissional permitiram também grandes contribuições para a empresa uma vez que se estima que a economia de recursos foi da ordem de R\$ 96.000,00 de mão de obra (hora/homem), além de outros recursos poupados que não foram contabilizados tais como reagentes, padrões e equipamentos. Além disso, o conhecimento adquirido e lições aprendidas durante o desenvolvimento deste projeto contribuirão imensuravelmente para o desenvolvimento de outros produtos que utilizem da mesma tecnologia.

---

## 7. REFERÊNCIAS

- [1] Ipea, “Repositorio Ipea,” [Online]. Available: [https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/10328/1/td\\_2615.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/10328/1/td_2615.pdf). [Acesso em 15 Maio 2023].
- [2] Sindusfarma, “Sindusfarma,” [Online]. Available: <https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/17943-mercado-farmaceutico-deve-crescer-12-este-ano-e-10-em-2023-empresas-estao-otimistas-com-emprego-e-crescimento-da-economia>. [Acesso em 15 Maio 2023].
- [3] OLIVEIRA, E. A.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J., “A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral.,” *Cadernos de Saúde Pública* 22, p. 2379-89, 2006.
- [4] PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. *Química Nova*, v. 36, n.10, p. 1557-1560, 2013.
- [5] G. d. Brasil, “Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)”, 12 de Julho de 2021. [Online]. Available: <https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria>. [Acesso em 15 de Maio de 2023].
- [6] L. Farmacêutica, “libbs.com.br,” [Online]. Available: <https://www.libbs.com.br/sobre-nos/quem-somos/>. [Acesso em 15 Outubro 2024].
- [7] G. Federal, “Biblioteca Virtual em Saúde,” [Online]. Available: <https://bvsm.sau.gov.br/sau-mental-e-a-pandemia-de-covid-19/>. [Acesso em 22 Outubro 2024]
- [8] Libbs, “Libbs Farmacêutica Ltda.,” [Online]. Available: <https://www.libbs.com.br/produtos/sistema-nervoso-central/>. [Acesso em Maio 2023].
- [9] BARROS, M. B. A.; LIMA, M. G.; MALTA, D. C.; SZWARCOWALD, C.L.; AZEVEDO, R.C.S.; JÚNIOR, P. R. B. S.; AZEVEDO, L.O.; MACHADO, I.E.; DAMACENA, G.N.; GOMES, C.S.; WERNECK, A. O.; SILVA, D. R. P.; PINA, M. F.; RENATA, G., “Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19,” *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, n. 29, v. 4, 24 Agosto 2020.
- [10] WERMUTH, C. G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, 2003, p. 29.
- [11] ARAÚJO, A. S.; ANDRADE, D. F.; BABOS, D. V.; CASTRO, J. P.; GARCIA, J. A.; SPERANÇA, M. A.; GAMELA, R. R.; MACHADO, R. C.; COSTA, V. C.; GUEDES, W. N.; PEREIRA-FILHO, E. R.; PEREIRA, F. M. V., “Key Information Related to Quality by Design (QbD) Applications in Analytical Methods Development,” *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, v. 8, nº 30, p. 14-28, 2021.
-

- 
- [12] Libbs,” Libbs Farmacêutica Ltda., [Online]. Available: <https://www.libbs.com.br/sobre-nos/nosso-proposito/>. [Acesso em Maio 2023].
- [13] G. Federal, “Biblioteca Virtual em Saúde,” fevereiro 2011. [Online]. Available: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/224\\_ansiedade.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/224_ansiedade.html). [Acesso em 17 de Maio de 2023].
- [14] CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H. R. N., “Estudos de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genéricos e similares contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula.,” *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, p. 69-73, 2010.
- [15] MARQUES, M. R. C.; VIEIRA, F. P.; BARROS, A. C. S., “Ensaio de dissolução e comparação de perfis de dissolução.,” *Artmed*, p. 237-272, 2013.
- [16] AIACHE, J. M.; AOYAGI, N.; BLUME, H.; DRESSMAN, J.; FRIEDEL, H. D.; GRADY, L. T.; GRAY, V.; HELBOE, P.; HUBERT, B.; KOPP-KUBEL, S.; KRÄMER, J.; KRISTENSEN, H.; LANGENBUCHER, F.; LEESON, L.; LESKO, L.; LIMBERG, J.; MCGILVERAY, I.; MÖLLER, H.; QURESHI, S., “Guidelines for dissolution testing of solid oral products.,” *Dissolution Technologies*, v. 4, nº 4, p. 5-14, 1997.
- [17] E. PHARMACOPOEIA, *EUROPEAN PHARMACOPOEIA*, p. 194-198, 1997.
- [18] MOLLER, H.; SIEWERT, M. FIP, “guidelines for dissolution testing of solid oral products,” *Pharmaceutical Industry*, v. 57, nº 5, p. 362-369, 1995.
- [19] U. U. S. P. Convention., “The dissolution procedure: development and validation. Rockville,” em *General Chapters: <1092>*, 2019, p. 7707.
- [20] E. E. M. Agency., “Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action.,” Londres, 2017.
- [21] ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V., *Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos.*, v. cap 9, Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA., 2011, p. 283-300.
- [22] MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F., “A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada,” *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, nº 4, p. 375-399, out/dez 2002.
- [23] COLLETT, J.; MORETON, C., “Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada,” *Artmed*, v. cap 20, p. 298-313, 2005.
- [24] LANGER, R. S.; WISE, D. L., “History of controlled release. In: \_\_\_\_\_. Medical applications of controlled release: application and evaluation.,” *Medpharm Scientific Publishers*, v. 2, p. 2-33, 1984.
- [25] OJOE, E., *Desenvolvimento e avaliação “in vitro” de comprimidos de liberação controlada de teofilina.*, São Paulo, 2003.
-

- 
- [26] LOPES, C.; COSTA, P.; LOBO, J. M. S., "Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos.," *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, nº 2, p. 143-154, 2005.
- [27] SKOOG, D., "Princípios de análise instrumental", Bookman, 2002.
- [28] COLLINS, C. H.; MANFREDI, J. F.; VALENTE, A. L. P.; MURTA, A. L. M.; MCNAIR, H. M., "O que é a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)," *Química Nova*, p. 46-49, 20 Setembro 1983.
- [29] BURI, P.; ROUGE, N.; DOELKER, E., "Drug absorption sites in gastrointestinal tract and dosage forms for site- specific delivery.," *International Journal of Pharmaceutics*, v. 136, p. 117-139, 1996.
- [30] COLLET, L.; FELL, J.T.; WHITEHEAD, J.R., "Prolonged gastric retention using floating dosage forms," *Pharmaceutical Technologies*, v. 24, nº 3, p. 82-90, 2000.
- [31] MATHARU, R. S.; SANGHAVI, N. M., "Novel drug delivery system for captopril.," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, p. 1567-1574, 1992.
- [32] PEREIRA-FILHO, E. R., Planejamento fatorial em química: Maximizando a obtenção de resultados., São Carlos: Editora da Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- [33] BEZERRA, M. A.; SANTELLI, R. E.; OLIVEIRA, E. P.; VILLAR, L. S.; ESCALEIRA, L. A., "Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry.," *ELSEVIER*, v. 76, nº 5, p. 965-977, 2008.
- [34] MASSART, D. L.; VANEGINSTE, B. G. M.; BUYDENS, J. M. C.; JONG, S.; LEWIS, P. J.; SMEYERS-VERBERKE, J., *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics*, Amsterdam, 1997.
- [35] ERIKSSON, L.; JOHANSSON, E.; WIKSTRÖM, C., "Mixture design—design generation, PLS analysis, and model usage.," *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 1, p. 43, 1998.
- [36] HILÁRIO, F. F.; CASTRO, J. P.; BARROS, T. E.; PEREIRA-FILHO, E. R., "PLANEJAMENTO DE MISTURAS E VISUALIZAÇÃO DA REGIÃO ÓTIMA COM PLANILHAS NO EXCEL: UM TUTORIAL," *Química Nova*, v. 44, nº 7, p. 874-881, 2021.
- [37] NOVAES, C. G.; YAMAKI, R. T.; DE PAULA, V. F.; JUNIOR, N. J. B. B.; BARRETO, J. A.; VALASQUES, G. S.; BEZERRA, M. A., "Otimização de Métodos Analíticos Usando Metodologia de Superfícies de Respostas - Parte II: Variáveis de Mistura," *Revista Virtual de Química*, v. 10, nº 2, p. 393-420, Março 2018.
- [38] M. d. S. -. ANVISA, "RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010," ANVISA, 11 agosto 2010. [Online]. Available: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031\\_11\\_08\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html). [Acesso em 24 outubro 2024].
-

- [39] BARROCAS, P. M. C.; SANTOS, D. F. G.; FERREIRA, D. C.; COELHO P. M. B. S.; OLIVEIRA R. C. S.; VEIGA, F. J. B., "Sistemas farmacêuticos gastrorretentivos flutuantes," *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, nº 3, p. 325-334, 2007.
- [40] FARINHA, A.; PAIS, J. P.; BICA, A., "O ensaio de dissolução in vitro na avaliação da qualidade biofarmacêutica.," *LEF- Boletim*, v. 4, nº 15, p. 1-7, 1997.
- [41] ANVISA, "www.anvisa.gov.br," Ministério da Saúde, 2023. [Online]. Available: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6558731/CONSULTA+P%C3%9ABLIC+A+N+1151+COFAR.pdf/d4a6229c-10fa-43bf-aa4c-daa52257a740>. [Acesso em 25 outubro 2024].
- [42] PEREIRA-FILHO, E. R, " Canal Youtube Edenir Rodrigues Pereira Filho," Youtube, 21 novembro 2012. [Online]. Available: <https://www.youtube.com/c/EdenirPereiraFilho/playlists>. [Acesso em 27 outubro 2024].
-