

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

DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA DE
LIBERAÇÃO MODIFICADA BASEADO NO DELINEAMENTO
DE EXPERIMENTOS (DOE)

Carlos Alberto Felizardo Junior*

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 Carlos Alberto Felizardo Junior, realizada em 27/02/2025.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Edenir Rodrigues Pereira Filho (UFSCar)

Profa. Dra. Vanessa Bergamin Boralli Marques (UNIFAL)

Profa. Dra. Luciana Barbosa Coitinho (Libbs Farmacêutica)

Dedico este trabalho à minha querida mãe, Ângela Aparecida, cuja dedicação incansável e sacrifícios ao longo de minha vida, desde minha formação acadêmica até o presente momento, foram fundamentais para o meu crescimento.

À minha esposa, Isabela, pelo constante apoio e reconhecimento, sempre incentivando-me a alcançar voos cada vez maiores. À minha família, por sua presença e apoio incondicional em toda a minha trajetória. Aos amigos e profissionais da Libbs, pela confiança, colaboração e pelo aprendizado compartilhado, elementos essenciais para a realização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente ao professor e orientador Edenir, pela disponibilidade, orientação, ensinamentos, cuidados e discussões dos resultados para execução e conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho da célula do projeto que me apoiaram desde o início do projeto até a sua conclusão, em especial a Tiago Varão e Mariana Pompílio Darbem pela contribuição intelectual.

Aos meus gestores Lucas, Romero e Natasha pelo incentivo e apoio essencial para a início e finalização deste trabalho.

A empresa Libbs Farmacêutica Ltda que permitiu a condução deste projeto através da disponibilidade de materiais, tempos e equipamentos

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

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC T/R (%): Área sob a curva teste/referência em porcentagem

Biotec: Biotecnologia

B2B: *Business to business* (vendas feitas para a empresa)

B2C: *Business to consumer* (vendas feitas para o consumidor)

IVIVC: *In vitro - in vitro* correlation (correlação *In vitro/in vivo*)

DCCR: Delineamento Composto Central Rotacional

DoE: *Design of Experiments* (planejamento de experimentos)

ED: Eficiência de Dissolução

EUA: Estados Unidos da América

gl: Grau de liberdade

GRMED: Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* (cromatografia líquida de alta eficiência)

HPMC: hidroxipropilmetilcelulose

LIBBS: Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese

MQFaj: Média quadrática da falta de ajuste

MQR: Média quadrática do resíduo

MSPE (MQEP) : Mean Squared Prediction Error (Média quadrática do erro puro)

MSreg (MQR) : Mean Squared Regression (Média quadrática da regressão)

Msres: Média quadrática do resíduo

OFAT: One factor at time (um fator por vês)

POP: Progestin only Pills (pílulas só de progestagênio)

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

R²: Coeficiente de determinação

SQEP: Soma quadrática do erro puro

TEV: Tromboembolismo Venoso

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Variáveis e níveis estudados.....	15
TABELA 2 - - Planejamento fatorial DCCR (Planejamento composto central rotacional)	17
TABELA 3 - Exemplo de cálculo para obtenção do perfil de dissolução acumulativo (%).....	18
TABELA 4 - Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo	20
TABELA 5 - Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo (Experimentos 06, 09, 11 e 12).....	21
TABELA 6 - Resultados dos cálculos das distâncias euclidianas dos experimentos analisados.	23
TABELA 7 - Resultados dos cálculos da razão MQR/MQr, F tabelado e p-valor	24
TABELA 8 - Resultados dos cálculos da razão MQFaJ/MQEP, F tabelado e p-valor	24
TABELA 9 - Resultados dos cálculos das desejabilidades individual e global (D)	25
TABELA 10 - Matriz X e vetor y codificados utilizados para os cálculos do modelo, SQEP e gl.....	27
TABELA 11 - Tabela de significância -Valores dos coeficientes (Coef) e intervalo (Coeficiente \pm erro)	30
TABELA 12 - Matriz X e vetor y codificado utilizado para os cálculos do modelo, SQEP e gl após refinamento	31
TABELA 13 - Tabela de significância -Valores dos coeficientes (Coef) e intervalo (Coeficiente \pm erro) após refinamento.....	34
TABELA 14 - Condição ótima prevista (codificadas e reais) para as variáveis avaliadas.....	34
TABELA 15 - Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo (Experimentos otimizado).....	35
TABELA 16 - Comparativo de respostas calculadas (Desejabilidade x F2 x ED).....	39

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- POP (<i>Progestin Only Pills</i>) - Perfil do Paciente.....	4
FIGURA 2- Dissolutor da marca Sotax e modelo CE 7smart Sistema Semi-automatizado (USP IV)	12
FIGURA 3- - Cromatógrafo líquido de alta eficiência - Agilent 1260 HPLC system	13
FIGURA 4- Perfil de Dissolução comparativo (Medicamento Referência).....	19
FIGURA 5 - Perfil de Dissolução dos experimentos testes (Experimentos <i>DoE</i>)	20
FIGURA 6 – Perfil de Dissolução comparativo (Experimentos 06, 09, 11 e 12 e média dos resultados da formulação referência)	21
FIGURA 7 - Cálculo da distância euclidiana para dois pontos hipotéticos A e B	22
FIGURA 8 – Teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R^2) e explicável (R^2_{max}).....	28
FIGURA 9 -Valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão.....	29
FIGURA 10 - Teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R^2) e explicável (R^2_{max}).....	32
FIGURA 11 - Valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão após refinamento do modelo	33
FIGURA 12 – Perfil de Dissolução comparativo (Experimento Otimizado e média dos resultados da formulação referência)	35
FIGURA 13 - Gráfico de superfície de resposta - Melhor condição Analisada.....	37
FIGURA 14 - Gráfico de superfície de resposta – Região Ótima de trabalho.....	38

RESUMO

DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA BASEADO NO DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS (DOE). Um dos maiores desafios no processo de desenvolvimento e registro de um medicamento é desenvolver uma formulação equivalente em termos de dissolução comparativa em relação ao medicamento referência comercializado, cumprindo os requisitos correspondentes descritos em legislação através da abordagem *design around*. Através do estudo da quimiometria, utilizando o planejamento fatorial e ferramentas estatísticas, é possível desenvolver uma forma farmacêutica sólida que atinja os critérios de equivalência e perfil de dissolução preconizados. A contracepção é uma prática amplamente utilizada por mulheres de todo mundo e, os contraceptivos orais estão dentre as classes mais utilizadas. Eles possuem diversas vantagens em relações a outras classes de contraceptivos, porém, em algumas situações, podem oferecer certos riscos aos pacientes. O desenvolvimento das progestinas isoladas tem se mostrado efetivo e favorável para atender as questões relacionadas a alguns riscos dos pacientes. A legislação nacional estabelece a necessidade de comprovar a equivalência e bioequivalência de um medicamento frente a sua referência, no qual foi comprovada sua eficácia e segurança. Para isso, é importante avaliar o impacto da biodisponibilidade através de estudos *in vitro* como os testes de perfil de dissolução, através das várias coletas do meio de dissolução em tempos adequados, avaliando-se a porcentagem de fármaco dissolvida. O trabalho apresentado tem como objetivo desenvolver uma forma farmacêutica sólida de liberação prolongada utilizando ferramentas de planejamento fatorial experimental multivariado. Ao aplicar o planejamento fatorial como ferramenta quimiométrica, podemos projetar e otimizar uma formulação identificando os parâmetros críticos de qualidade, reduzindo principalmente o número de ensaios necessários sem prejuízo a qualidade das informações e confiabilidade dos resultados.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF A MODIFIED RELEASE DRUG FORM BASED ON THE DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE). One of the biggest challenges in the process of developing and registering a drug is to develop a formulation that is equivalent in terms of comparative dissolution in relation to the reference drug marketed, meeting the corresponding requirements described in legislation through the design around approach. Through the study of chemometrics, using factorial planning and statistical tools, it is possible to develop a solid pharmaceutical form that meets the recommended equivalence and dissolution profile criteria. Contraception is a practice widely used by women all over the world, and oral contraceptives are among the most widely used classes. They have several advantages over other classes of contraceptives, however, in some situations, they can pose certain risks to patients. The development of isolated progestins has proven to be effective and favourable for addressing issues related to some patient risks. National legislation establishes the need to prove the equivalence and bioequivalence of a drug in relation to its reference, in which its efficacy and safety have been proven. To this end, it is important to evaluate the impact of bioavailability through in vitro studies such as dissolution profile tests, through several collections of the dissolution medium at appropriate times, evaluating the percentage of dissolved drug. The presented work aims to develop a solid pharmaceutical form of prolonged release using multivariate experimental factorial design tools. By applying factorial design as a chemometric tool, we can design and optimize a formulation by identifying critical quality parameters, mainly reducing the number of necessary tests without compromising the quality of the information and reliability of the results

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Informações gerais	1
1.2.	Revisão bibliográfica	3
1.2.1.	Mercado Contraceptivo	3
1.2.2.	Formas Farmacêuticas de Liberação Controlada	4
1.2.3.	Equivalência Farmacêutica.....	5
1.2.4.	Design around	6
1.2.5.	Ensaio de dissolução.....	7
1.2.5.1.	Aspectos Gerais	7
1.2.5.2.	Condições de dissolução	7
1.2.6.	Quimiometria.....	8
1.2.7.	Planejamento Fatorial.....	9
2.	OBJETIVO.....	10
3.	PROCEDIMENTOS E MATERIAIS	11
3.1.	Ensaio de dissolução <i>In Vitro</i>	11
3.1.1.	Descrição dos parâmetros do método de dissolução (USP IV).....	12
3.1.2.	Preparo dos Meios de Dissolução.....	12
3.1.2.1.	Tampão acetato pH 4,5.....	12
3.1.2.2.	Tampão fosfato pH 6,8.....	13
3.2.	Análise das amostras para determinação do fármaco	13
3.2.1.	Preparação das amostras para quantificação do analito	14
3.2.2.	Descrição das condições cromatográficas utilizadas na quantificação	14
3.2.3.	Preparo da fase móvel	14
3.2.3.1.	Fase Móvel A.....	14
3.2.3.2.	Fase Móvel B.....	15
3.3.	Planejamento experimental para as formulações	15
4.	RESULTADOS	18
5.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	37
6.	IMPACTO PARA A EMPRESA	40
7.	CONCLUSÃO	41
8.	REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

1.1. INFORMAÇÕES GERAIS

O Brasil se destaca no cenário farmacêutico mundial, mantendo uma posição entre a 7ª e 10ª no ranking dos maiores mercados, com previsões de que alcance a 6ª posição até 2026. A classificação de cada país é determinada pela proporção do seu faturamento em comparação ao dos Estados Unidos, o maior globalmente. Por exemplo, o mercado brasileiro em 2023, representou 6% do faturamento norte-americano [1].

A indústria farmacêutica é responsável pela pesquisa, desenvolvimento e comercialização de medicamentos. Antes de serem lançados no mercado, os medicamentos passam por várias etapas de pesquisa e testes, sendo aprovados pelos órgãos competentes do país de origem. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável por essa regulação. Todos os medicamentos lançados no país devem ser registrados na Anvisa, que avalia a conformidade jurídica, técnica e científica, garantindo a eficácia, segurança e qualidade dos produtos, conforme o Decreto nº 8.077 de 2013 [2]. A análise da documentação referente à Tecnologia Farmacêutica de um processo de registro de medicamentos novos, genéricos ou similares é atribuição da Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos – GRMED [3].

A LIBBS (Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese) é uma empresa farmacêutica brasileira com mais de 60 anos de atuação. Em 2024, ocupou a 13ª posição entre os laboratórios mais prescritos por médicos e a 9ª em valor no mercado farmacêutico de varejo. Com mais de 3000 colaboradores, a empresa produz anualmente mais de 50 milhões de unidades de medicamentos e investe 10% de seu faturamento em pesquisa e inovação. Suas instalações incluem unidades Galênica, Fármacos e Biotec, dedicadas a diferentes tipos de produção de medicamentos, desde os modelos B2B (*business to business*) e B2C (*business to consumer*) até medicamentos biológicos [2].

Os principais investimentos da LIBBS incluem o lançamento de novos medicamentos, conforme as diretrizes estabelecidas pela RDC nº 753, de 2020. Para o registro de um medicamento, diversos documentos técnicos são necessários, como

o certificado de equivalência farmacêutica, o perfil de dissolução e o relatório de desenvolvimento de métodos de dissolução, conforme a RDC nº 31 de 2010 [4,5]. O ensaio de perfil de dissolução *in vitro* é o teste oficial para avaliar o desempenho da formulação e deve ser obtido pela realização de várias coletas do meio de dissolução. Tais coletas são realizadas em tempos pré-determinados, permitindo a obtenção da porcentagem de fármaco dissolvido em cada um. Esse teste representa um dos mais importantes procedimentos para assegurar a qualidade das formulações na forma sólida de uso oral [6]. A partir da curva de dissolução resultante do fármaco em desenvolvimento em comparação ao medicamento referência, é possível avaliar a cinética do processo de dissolução e calcular diversos parâmetros, buscando reproduzir o mesmo perfil de dissolução, como cálculo de fator de semelhança F2. O parâmetro F2 busca quantificar a semelhança calculada entre as porcentagens dissolvidas em ambos os perfis. Além disso, é calculado também a eficiência de dissolução (ED) [7]. Oficialmente são sete os aparatos compendiados pela farmacopeia americana destinados aos testes de dissolução. Para esta dissertação de mestrado, foi empregado o aparato IV (célula de fluxo), equipamento que permite trabalhar em regime fechado ou aberto, possibilitando empregar pequenos até infinitos volumes de meio de dissolução [8].

Em relação às formas farmacêuticas sólidas de uso oral, as formulações de liberação modificada são destacadas por sua capacidade de modificar a taxa de liberação do fármaco. Essas formulações, frequentemente apresentadas em comprimidos ou cápsulas, utilizam sistemas matriciais para controlar a liberação do medicamento, proporcionando diversas vantagens terapêuticas. [9].

O maior desafio proposto e encontrado no processo de registro do medicamento similar, é desenvolver uma formulação equivalente em termos de perfil de dissolução comparativo em relação ao medicamento referência registrado. Desta forma, devem ser cumpridos os requisitos de dissolução correspondentes descritos na legislação e, com o desafio maior de desenvolver uma formulação com a abordagem *design around*. Denomina-se o *design around* como a estratégia de desenvolver o medicamento similar contornando eventuais patentes que protegem a tecnologia de produção do medicamento referência. Essa abordagem envolve as expertises jurídica na propriedade industrial e a técnica para elaborar um plano de

desenvolvimento do produto que atinja o objetivo proposto, contornando a barreira patentária [10].

A quimiometria, área da química que aplica matemática e estatística para a análise de dados, desempenha um papel crucial no desenvolvimento de medicamentos. Dentre as vertentes da quimiometria se encontra o emprego do planejamento fatorial que permite observar os efeitos de variáveis e interações entre elas, sendo importante para entender os processos que estão sendo monitorados em um determinado sistema [13]. Para o desenvolvimento da fórmula farmacêutica sólida de liberação modificada, foi aplicado o planejamento fatorial através da extensão do domínio para o design de experimentos (*design of experiments*, DoE) [11,12]. O emprego dessa ferramenta estatística possibilita alcançar uma formulação que atinja os critérios de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, conforme legislação específica [13,14].

1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica apresentada nesta dissertação de mestrado explora diversos aspectos que fundamentaram o desenvolvimento deste estudo: (i) mercado contraceptivo que representa a classe terapêutica do medicamento estudado nesta dissertação, (ii) o desafio de contorno a patente via *Design Around*, (iii) a equivalência farmacêutica e os requisitos necessários para atendimento da legislação, e (iv) as ferramentas utilizadas através da quimiometria e planejamento fatorial, para traçar o estudo e processamento dos dados obtidos por meio das análises do medicamento.

1.2.1. Mercado Contraceptivo

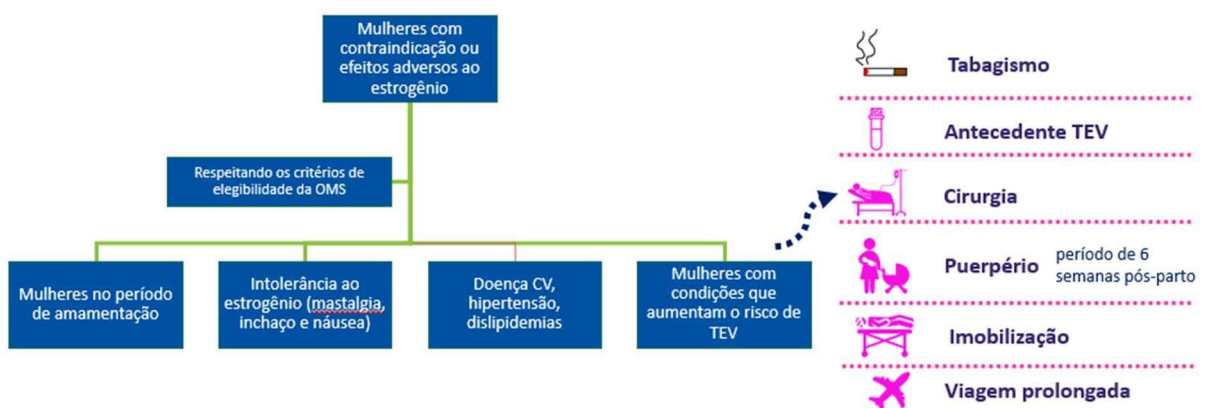
A contracepção é uma prática amplamente utilizada por mulheres de todas as partes do mundo e representam um avanço social, principalmente atrelado ao planejamento familiar e a independência feminina na construção de carreira no mercado de trabalho. Existem diversos métodos contraceptivos atualmente, sendo o contraceptivo oral o mais utilizado [15].

Dentro da classe dos contraceptivos orais, existem classificações quanto a composição hormonal, dosagem e tipo de hormônios. Alguns contraceptivos podem

apresentar diversos benefícios além da contracepção, como tratamento de acne, cistos ovarianos, endometriose, dentre outros [16]. Entretanto, os mesmos contraceptivos podem acarretar efeitos adversos cardiovasculares e outros agravamentos como diabetes e tromboembolismo. O uso de contraceptivos orais por mulheres com certos hábitos e particularidades pode acarretar riscos à saúde, como em casos de tabagismo e obesidade, alterando sua efetividade e segurança e trazendo a necessidade da atenção frente ao risco/benefício do seu uso [16].

O desenvolvimento de novas progestinas tem se mostrado favorável para o objetivo de atender as questões relacionadas aos riscos aos pacientes. Anticoncepcionais orais progestagênios possuem ações anti-inflamatórias e antigonadotrófico e, além disso, possuem o principal benefício de não apresentar estrógeno, sendo ideal para o uso de pacientes que possuam contraindicações ao componente [17]. Além disso, os progestagênios isolados apresentam benefícios superiores à outra classe de contraceptivos orais isolados, como por exemplo o desogestrel isolado, como a possibilidade de redução de efeitos desfavoráveis a pele (acne e oleosidade) e no humor, além da melhora no perfil de sangramento. Na FIGURA 1 é apresentado o perfil do paciente no qual são indicadas as pílulas de progestagênio isolado, como por exemplo pacientes tabagistas, antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV) e pós imobilização

FIGURA 1- POP (*Progestin Only Pills*) - Perfil do Paciente



1.2.2. Formas Farmacêuticas de Liberação Controlada

As formas farmacêuticas de liberação modificada têm como característica o controle da taxa de liberação do fármaco e apresentam inúmeras vantagens como, (i) melhor adesão ao tratamento pelo paciente, (ii) controle da liberação do fármaco e (iii) manutenção dos níveis terapêuticos por um determinado período [18].

A maioria das formas farmacêuticas classificadas como tal encontram-se na apresentação de comprimidos ou capsulas e destacam-se pelos seus sistemas matriciais, revestidos e osmóticos. Os comprimidos revestidos são recobertos com fina camada de polímeros que podem conferir recurso técnico para liberação controlada do fármaco. Nos sistemas matriciais, por sua vez, o fármaco encontra-se distribuído no comprimido e o processo de liberação ocorre por meio da penetração dos líquidos fisiológicos no interior do comprimido, promovendo uma pressão hidrostática que permite a liberação contínua do fármaco [19].

Os excipientes empregados nos sistemas matriciais, com finalidade de modular a liberação do fármaco são geralmente polímeros inertes, matrizes insolúveis em água e matrizes hidrofílicas. Os excipientes hidrofílicos são substâncias que tem afinidade com a água, ou seja, absorvem ou se dissolvem facilmente em meio aquoso. Entre os polímeros hidrofílicos mais normalmente empregados, podem ser citados o polietilenoglicol (PEG), Gomas Naturais (Xantana), Povidona (PVP), Carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), facilmente encontrado no mercado farmacêutico, apresentando diferentes viscosidades e flexibilizando a sua utilização na obtenção de distintos perfis de liberação do fármaco [19]. Esses excipientes têm influência na cinética de liberação dos fármacos, inchando e formando matrizes geleificadas que podem retardar a difusão do fármaco e determinar a taxa de liberação, por controle de difusão ou erosão da matriz. Além disso, podem aumentar ou diminuir a solubilidade aparente do fármaco, formando complexos, alterando o pH local e formando filmes protetores [19].

1.2.3. Equivalência Farmacêutica

De acordo com a legislação vigente, os medicamentos equivalentes são aqueles que possuem a mesma forma farmacêutica, via de administração e dosagem da substância ativa, podendo ou não apresentar excipientes idênticos, desde que estes sejam adequados para a função a que se destinam [5]. A legislação brasileira

exige que a equivalência e a bioequivalência sejam comprovados em relação ao medicamento de referência, geralmente o inovador, cuja eficácia e segurança foram previamente confirmadas por meio de ensaios clínicos, antes de ser autorizado para comercialização [5].

É fundamental avaliar o impacto dos fatores de biodisponibilidade por meio de testes *in vitro* que permitam monitorar a dissolução do fármaco ao longo do tempo. Para isso, os testes de perfil de dissolução são utilizados como uma ferramenta essencial no desenvolvimento de formulações, uma vez que eles evidenciam as variações causadas por fatores relacionados ao fármaco, aos excipientes e às técnicas de fabricação adotadas [20,21].

O perfil de dissolução é obtido por meio da coleta de amostras do meio de dissolução em tempos pré-estabelecidos, permitindo a determinação da porcentagem de fármaco dissolvido em cada intervalo. A escolha de um método de quantificação adequado e validável é crucial para garantir a precisão dos resultados. A partir da curva de dissolução obtida para o fármaco em desenvolvimento, comparando-a com o medicamento de referência, é possível avaliar a cinética do processo de dissolução. Além disso, diversos parâmetros de similaridade, como o fator de semelhança F2, são calculados para garantir que o perfil de dissolução seja reproduzido de maneira compatível, orientando os próximos passos no estudo de bioequivalência [22,23].

1.2.4. Design around

É denominada patente, uma forma de proteger invenções que podem ser reproduzidas em escala industrial e que traga algo de inovador a sociedade. Quando se deseja alcançar uma determinada tecnologia, sem infringir na proteção conferida (patente), pode ser utilizada a estratégia de *design around*. Essa abordagem envolve as expertises jurídica na propriedade industrial e a técnica para elaborar um plano de desenvolvimento do produto que atinja o objetivo proposto, contornando a barreira patentária. Para o projeto em questão, foi adotada a estratégia *design around* com o objetivo de desenvolver o medicamento similar contornando a barreira patenteada da formulação referência do produto. A barreira patentária em questão

(Patente impeditiva) está relacionada ao ativo em forma não micronizada. No medicamento referência 50% das partículas apresentam tamanho de 10 a 60 μm [10].

1.2.5. Ensaios de dissolução

1.2.6. Aspectos Gerais

A dissolução é um procedimento pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica, sendo então possível sua absorção pelo organismo humano. O ensaio de dissolução *in vitro* é um teste físico-químico, sendo um dos mais importantes procedimentos para assegurar a qualidade das formulações na forma sólida de uso oral. Estes estudos têm fundamental importância nas diversas etapas da obtenção e avaliação dos produtos farmacêuticos, como o desenvolvimento farmacotécnico, fabricação, controle em processo, do produto acabado e estudos de correlação *in vitro* - *in vivo* [5].

1.2.7. Condições de dissolução

De acordo com a resolução RDC nº31/2010 e Guia nº 14, para evidenciar que a condição de dissolução escolhida para o teste é a mais adequada, diferentes combinações devem ser avaliadas, incluindo as variáveis de aparato, velocidade de rotação, volume de meio, pH e sais dos meios de dissolução, por exemplo. Devem ser estabelecidos os tempos de coleta visando garantir a visualização do perfil de dissolução total, ou seja, com fases ascendente e platô. O principal desafio do desenvolvimento de um método de dissolução é que este seja capaz de discriminar um medicamento quanto a sua qualidade, segurança e eficácia [24,25].

Como mencionado anteriormente, oficialmente são sete os aparatos compendiados pela farmacopeia americana destinados aos testes de dissolução. Para este estudo, foi utilizado o aparato IV (célula de fluxo), uma alternativa eficaz para a avaliação do perfil de dissolução de um produto em toda a faixa de pH fisiológico. Esse aparato permite o uso tanto em sistema fechado quanto aberto, o que possibilita a utilização de volumes de meio de dissolução que variam de pequenos a infinitos, conforme a necessidade do experimento [8]. O aparato IV possui fatores positivos em relação aos demais aparatos compendiais, entre eles a manutenção das condições

sink, simulação mais realista das condições fisiológicas, versatilidade com diferentes formas farmacêuticas, eliminação de efeito de cone e ideal para estudos de liberação controlada ou prolongada. O efeito cone está relacionado com o acúmulo de partículas no fundo da cuba que diminui a superfície de contato do fármaco com o meio. Por fim, tem-se a possibilidade da utilização de gradientes utilizando meios de dissolução e faixas de fluxo diferentes no mesmo teste, simulando as condições fisiológicas no teste *in vitro* e mostrando grande potencial de correlação *in vivo in vitro* (IVIVC, *In vitro - in vitro correlation*) [25,26].

Outro parâmetro considerado é a escolha do pH e tipo de sal do tampão a ser utilizada no meio de dissolução. Devido à baixa concentração normalmente encontrada nos medicamentos hormonais, é necessário efetuar modificações nos valores de pH ou força iônica dos meios para conferir solubilidade adequada da substância ativa, com melhores condições biorelevantes. Para ensaios de dissolução, considerando os medicamentos administrados via oral, os meios devem estar a $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e com o pH dentro da faixa fisiológica de 1,0 a 6,8, sendo comumente utilizados o ácido clorídrico 0,1N, tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8 [26].

Para a presente dissertação de mestrado, levando em consideração as características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo do medicamento em desenvolvimento e suas características de solubilidade previamente avaliadas, optou-se pelo uso dos tampões acetato pH 4,5 e fosfato pH 6,8, principalmente pelo fato também do fármaco sofrer hidrólise em pHs ácido (ácido clorídrico 0,1N). Todos os testes necessários para o desenvolvimento do método em aparato IV foram previamente realizados e as condições finais de dissolução são apresentadas no item 3.1.1 Descrição dos parâmetros do método de dissolução (USP IV).

1.2.8. Quimiometria

Dentre as diversas áreas da química, uma das mais atuais é a Quimiometria, na qual tem demonstrado grande relevância ao utilizar estatística e matemática na análise e interpretação de dados obtidos por diversos métodos industriais [18]. De forma geral, ela pode ser dividida em quatro vertentes: a análise exploratória de dados químicos através da análise de componentes principais (*principal component analysis*, PCA) e análise de agrupamentos por métodos

Hierárquicos (*hierarchical cluster analyses*, HCA); Modelos quantitativos construídos utilizando métodos de regressão linear múltipla (*multiple linear regression*, MLR), regressão por componentes principais (*principal component regression*, PCR) e mínimos quadrados parciais (*partial least squares*, PLS); Métodos supervisionados de reconhecimento de padrões do K-ésimo vizinho mais próximo (*k nearest neighbors*, K-NN), *soft independent modelling by class analogy* (SIMCA), e a análise discriminante (PLS *discriminant analyses*, PLS-DA); e a utilização de planejamento fatorial para otimização e o estudo das condições experimentais ideias de um dado problema [13].

1.2.9. Planejamento Fatorial

Planejar experimentos consiste em definir uma sequência de coletas de dados experimentais com o objetivo de atingir resultados específicos. Entre os métodos de planejamento experimental descritos na literatura, o planejamento fatorial é o mais recomendado quando se deseja estudar os efeitos de duas ou mais variáveis simultaneamente. Nesse tipo de abordagem, em cada tentativa ou réplica, todas as combinações possíveis dos níveis de cada variável são investigadas, permitindo uma análise abrangente das interações entre os fatores estudados. [27].

É de grande valor o uso do *DoE*, pois permite que o analista/pesquisador identifique as variáveis que apresentam maior importância ou efeito sobre as respostas que estão sendo estudadas. Pode ser avaliado como um processo de triagem para possíveis eliminações de variáveis que não apresentam efeito estatisticamente significativo. Dentre as vantagens da utilização do planejamento Fatorial, estão: (i) a redução do número de ensaios sem comprometer a qualidade das informações, (ii) estudo simultâneo de diversas variáveis, (iii) definição da confiabilidade dos resultados, (iv) realização da pesquisa em etapas e (v) seleção de variáveis que influenciam no processo com um número reduzido de ensaios [28,29].

Existem vários tipos de planejamentos experimentais que se diferem basicamente no número de experimentos que serão conduzidos, de acordo com o número de variáveis que o pesquisador deseja estudar. Entre eles estão: planejamento fatorial completo, planejamento fatorial fracionário, Plackett & Burman, entre outros [30].

Com base na análise multivariada e experimentos planejados, aplicando *DoE*, podemos projetar e otimizar uma formulação, identificar e caracterizar os parâmetros críticos para o processo de qualidade [27].

2. OBJETIVO

A contracepção hormonal é uma prática bastante realizada por mulheres de todas as partes do mundo. Os efeitos dos hormônios nos anticoncepcionais orais, tanto os combinados quanto os isolados, sobre a saúde da mulher, têm bastante interesse científico. A ingestão de tais hormônios tem se mostrado prejudicial principalmente para o sistema cardiovascular, porque os vasos sanguíneos são alvo dos efeitos dos hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos. Alguns pacientes apresentam também perfil de contraindicação ou efeitos adversos atrelados ao uso de estrogênio, fazendo-se necessário o uso de contraceptivos com progestagênio isolado.

Esta dissertação de mestrado profissional tem como objetivo o desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida de liberação modificada, classificada como medicamento similar, para contracepção hormonal com progestagênio isolado. Como parte do desenvolvimento do projeto se faz necessário desenvolver uma formulação seguindo as premissas de *design around*, devido a patente impeditiva de tamanho de partícula do Insumo farmacêutico ativo não micronizado, e o acompanhamento do desenvolvimento da formulação proposta através de testes de perfil de dissolução comparativo.

3. PROCEDIMENTOS E MATERIAIS

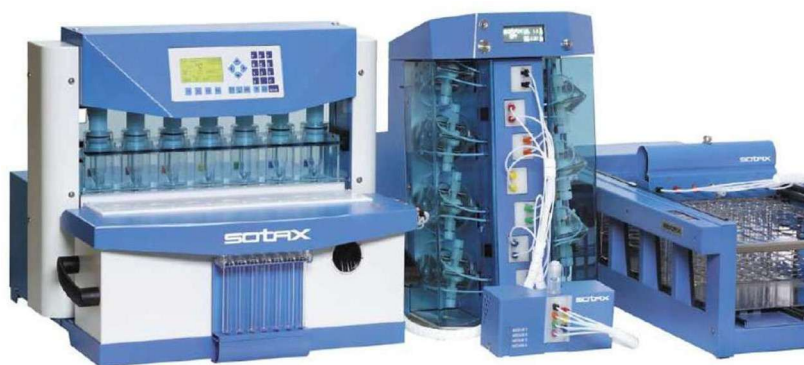
Os ensaios para o desenvolvimento do projeto de pesquisa foram realizados nas instalações do centro de desenvolvimento integrado (CDI) da empresa Libbs farmacêutica localizado na cidade de Embu das Artes - SP. As instalações contêm uma grande variedade de equipamentos analíticos qualificados de modo a oferecer dados confiáveis e rastreáveis e condições ideais para a realização do projeto.

3.1. Ensaio de dissolução *In Vitro*

As análises dos protótipos desenvolvidos foram realizadas no dissolutor da marca Sotax, modelo CE 7smart Sistema Semi-automatizado (USP IV), conforme ilustrado na FIGURA 2. O dissolutor representa a quarta geração de sistemas de fluxo com célula SOTAX e foi projetado como um instrumento do Aparato IV, visando superar os desafios potenciais associados ao desenvolvimento de métodos para uma ampla gama de formas de dosagem.

Com o fluxo contínuo através da célula, o meio de dissolução passa de forma constante pela forma farmacêutica. O sistema semiautomatizado permite a coleta simultânea das amostras, que são direcionadas para um coletor de fração. O aparelho é composto por 7 células, nas quais foram avaliadas 4 amostras do medicamento teste e 3 amostras do medicamento referência em cada experimento do planejamento fatorial.

FIGURA 2- Dissolutor da marca Sotax e modelo CE 7smart Sistema Semi-automatizado (USP IV)



3.1.1. Descrição dos parâmetros do método de dissolução (USP IV)

Na realização da parte experimental foram utilizadas as condições experimentais de dissolução listadas a seguir:

Aparato IV: Célula de Fluxo Contínuo

Fluxo do meio de dissolução: 20 mL/min

Meio de dissolução: tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8 (Gradiente)

Volumes coletados: 10 mL (15 a 60 min) e 20 mL (90 a 480 min)

Temperatura: 37,0 °C ± 0,5°C

Características da célula de dissolução: 22,6 mm, sem Holder, com esfera de rubi e 300mg de esferas de vidro

Tempos de coleta (minutos): 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 e 480.

3.1.2. Preparo dos Meios de Dissolução

3.1.3. Tampão acetato pH 4,5

Na preparação da solução tampão pH 4,5 foram pesados 2,99 g de acetato de sódio triidratado p.a e transferidos para um béquer de 1000mL. Em seguida, foram adicionados cerca de 900 mL de água pura, homogeneizando-se até completa solubilização. Para a formação da solução tampão, foram adicionados,

volumetricamente, 1,62 mL de ácido acético glacial p.a e o pH foi ajustado para $4,5 \pm 0,1$. O volume foi completado para 1000 mL com água pura e homogeneizado.

3.1.4. Tampão fosfato pH 6,8

Na preparação da solução tampão pH 6,8 foram pesados 6,81 g de fosfato de sódio monobásico anidro p.a e 0,9 g de hidróxido de sódio p.a em um béquer de 1000mL. Em seguida, foram adicionados cerca de 800 mL de água pura, homogeneizando-se até completa solubilização. Para a formação da solução tampão, o pH foi ajustado para $6,8 \pm 0,1$, quando necessário, com hidróxido de sódio 1mol/L. O volume foi completado para 1000 mL com água pura e homogeneizado.

3.2. Análise das amostras para determinação do fármaco

As amostras oriundas do perfil de dissolução foram analisadas em cromatógrafos líquidos de alta eficiência da marca Agilent® modelo 1260, conforme apresentado na FIGURA 3. Este método de quantificação foi escolhido devido a maior seletividade da técnica analítica, sendo comumente utilizado na indústria farmacêutica, com análises rápidas, exatas, precisas, robustas e de baixo custo [31].

FIGURA 3- - Cromatógrafo líquido de alta eficiência - Agilent 1260 HPLC system



Pelo fato do método de dissolução se tratar de um teste de desempenho, as condições cromatográficas utilizadas foram baseadas no método de dissolução listado em farmacopeia brasileira para o insumo farmacêutico ativo estudado. O método foi previamente validado para garantia dos parâmetros de precisão, exatidão, linearidade e seletividade [25].

3.2.1. Preparação das amostras para quantificação do analito

As amostras coletadas do perfil de dissolução foram filtradas imediatamente através de membrana de PVDF 0,45 µm, descartando os primeiros 2 mL do filtrado. Em seguida foram transferidas para vials para injeção nas condições cromatográficas citadas nas próximas seções. O sistema cromatográfico foi previamente verificado e calibrado através de um padrão de calibração previamente preparado sob as mesmas condições da amostra.

3.2.2. Descrição das condições cromatográficas utilizadas na quantificação

As condições cromatográficas para a determinação do analito em estudo estão listadas a seguir:

Coluna: YMC Pack Pro C18, 150 x 4,6 mm 5 µm.

Temperatura da coluna: 50°C

Detector: UV-Visível 267 nm

Composição da fase Móvel: Isocrática Fase A: Fase B (55%:45%)

Composição da fase Móvel A: Acetonitrila: Água (20%:80%)

Composição da fase Móvel B: Acetonitrila: Água (80%:20%)

Vazão da fase móvel: 1,0 mL/min

Volume de injeção: 100µL

Tempo de análise cromatográfica: 15,0 min

3.2.3. Preparo da fase móvel

3.2.4. Fase Móvel A

A preparação da fase móvel A seguiu o procedimento descrito a seguir: foram misturados 800 mL de água ultrapura e 200 mL de acetonitrila grau HPLC e a solução foi homogeneizada até atingir a temperatura ambiente e em seguida degaseificada.

3.2.5. Fase Móvel B

A preparação da fase móvel B seguiu o procedimento descrito a seguir: foram misturados 200 mL de água ultrapura e 800 mL de acetonitrila grau HPLC e a solução foi homogeneizada até atingir a temperatura ambiente e em seguida degaseificada.

3.3. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL PARA AS FORMULAÇÕES

O planejamento dos experimentos tem como objetivo efetuar modificações na formulação e a etapa de granulação em bancada, identificando os componentes e parâmetros que impactam no desempenho do teste *in vitro* de perfil de dissolução. A definição das variáveis foi pautada na estratégia de liberação do fármaco e para contornar a patente imposta pelo medicamento referência. Conforme mencionado anteriormente, a formulação referência possui uma patente restritiva do insumo não micronizada. Para atingir o mesmo desempenho de liberação, foi considerada a utilização de insumo ativo micronizado, variações de matriz hidrofílica (quanto a sua concentração e viscosidade) e variações na concentração de diluente solúvel. A TABELA 1 mostra as variáveis e níveis estudados.

TABELA 1 - Variáveis e níveis estudados.

Variáveis Estudadas	Unidade	-1,68	-1	0	1	1,68
Quantidade de Excipiente 1 (em mg/com)	%	15%	19%	25%	31%	35%
Quantidade de Excipiente 2 (diluente solúvel) (em mg/com)	%	0%	6%	15%	24%	30%
Proporção Excipiente 1 Viscosidade menor/maior	% : %	100:0	80:20	50:50	20:80	0:100

Conforme apresentado anteriormente, as variáveis estudadas foram:

Quantidade de Excipiente 1: Quantidade de matriz hidrofílica (mg/comprimido) utilizada frente ao núcleo.

Quantidade de Excipiente 2: Quantidade de diluente solúvel (mg/comprimido) utilizada frente ao núcleo

Proporção do excipiente 1 em relação ao grau de viscosidade: Mistura de diferentes viscosidades do excipiente 1, desde 100% de menor viscosidade até 100% de maior viscosidade.

Para o planejamento dos experimentos foi adotado planejamento fatorial composto central rotacional, que é um estudo de inter-relações entre uma ou mais respostas (variáveis dependentes) e inúmeros fatores (variáveis independentes). Através deste planejamento podemos reduzir o esforço experimental frente a uma abordagem OFAT (*One factor at time*) e obter uma estimativa de parâmetros de uma superfície de resposta aliada as variáveis estudadas (região ótima de trabalho). A TABELA 2 mostra os 17 experimentos realizados e as variáveis avaliadas nas escalas real e codificada.

TABELA 2 - - Planejamento fatorial DCCR (Planejamento composto central rotacional)

Experimento	Variável 1		Variável 2		Variável 3	
	% Excipiente		% Excipiente 2		Proporção Excipiente 1	
	1 frente ao núcleo	Variável 1 (Codificada)	frente ao núcleo	Variável 2 Codificada	Viscosidade Menor/menor	Variável 3 Codificada
01	19	-1	6	-1	80:20	-1
02	31	1	6	-1	80:20	-1
03	19	-1	24	1	80:20	-1
04	31	1	24	1	80:20	-1
05	19	-1	6	-1	20:80	1
06	31	1	6	-1	20:80	1
07	19	-1	24	1	20:80	1
08	31	1	24	1	20:80	1
09	15	-1,68	15	0	50:50	0
10	35	1,68	15	0	50:50	0
11	25	0	0	-1,68	50:50	0
12	25	0	30	1,68	50:50	0
13	25	0	15	0	100:0	-1,68
14	25	0	15	0	0:100	1,68
15	25	0	15	0	50:50	0
16	25	0	15	0	50:50	0
17	25	0	15	0	50:50	0

Os experimentos de 1 a 8 representam um planejamento 2^3 , os de 9 a 14, os pontos axiais com as variáveis codificadas entre -1,68 e +1,68. Já os experimentos 15 até 17 trazem os experimentos no ponto central (variáveis codificadas em 0) para a avaliação da soma quadrática do erro puro.

4. RESULTADOS

Baseado no planejamento experimental proposto, foram testados 17 experimentos através do ensaio de dissolução *in vitro* comparativo (formulação teste e referência). Com os resultados coletados nos ensaios de dissolução realizados em aparato IV e quantificados em cromatógrafo líquido, foram obtidas respostas em concentração (mg/mL) dos tempos 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 e 480 minutos, conforme método previamente desenvolvido. Com base nesses resultados, os dados foram tratados para a construção da curva de dissolução cumulativa.

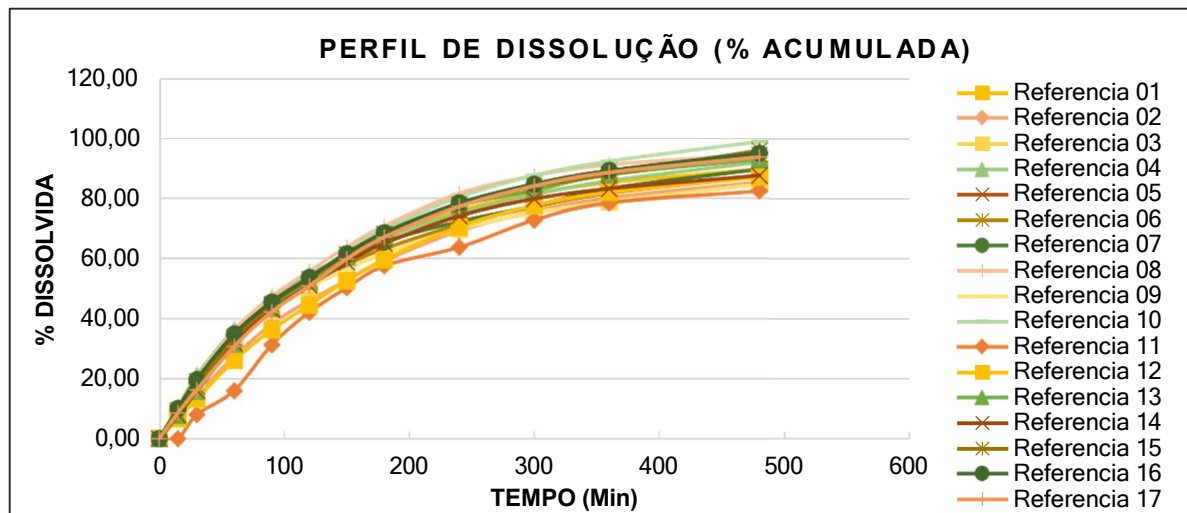
Primeiramente, a partir da média das cubas quantificadas (mg/mL) em cada tempo, foram calculadas as massas parciais (mg) de cada tempo, levando em consideração a concentração multiplicada pelo fluxo e pela subtração do tempo de coleta atual pelo tempo de coleta anterior. Em seguida, foram calculados os acumulativos (mg) através da subtração entre a massa parcial (mg) e cumulativo anterior. Por fim, o acumulativo (%) é calculado considerando o acumulativo (mg) dividido pela dosagem do medicamento multiplicado por 100. Através dos resultados acumulativos (%) *versus* o tempo (minutos) foi possível elaborar o gráfico de perfil de dissolução acumulativo para fins de avaliação comparativa. Na TABELA 3 é apresentado o exemplo de cálculo para obtenção do perfil de dissolução acumulativo (%).

TABELA 3 - Exemplo de cálculo para obtenção do perfil de dissolução acumulativo (%)

MEDICAMENTO REFERÊNCIA				
Tempo*	Concentração (mg/mL)	Parcial (mg)	Acumulativo (mg)	Acumulativo (%)
0	0	0	0	0
15	0,00129	0,38800	0,38800	9,70000
30	0,00139	0,41800	0,80600	20,15000
60	0,00106	0,63400	1,44000	36,00000
90	0,00076	0,45400	1,89400	47,35000
120	0,00055	0,33200	2,22600	55,65000
150	0,00054	0,32400	2,55000	63,75000
180	0,00047	0,28000	2,83000	70,75000
240	0,00036	0,43200	3,26200	81,55000
300	0,00020	0,23600	3,49800	87,45000
360	0,00012	0,14400	3,64200	91,05000
480	0,00006	0,14400	3,78600	94,65000

Na FIGURA 4 é apresentado o gráfico de perfil de dissolução comparativo dos 17 experimentos relacionados com o medicamento referência (comparador).

FIGURA 4- Perfil de Dissolução comparativo (Medicamento Referência)



Para fins de avaliação comparativa, as respostas consideradas em relação ao perfil de dissolução foram: fator de similaridade (F2) e eficiência de dissolução. O fator de similaridade (F2) é obtido através do cálculo considerando:

- n, quantidade de tempos de coleta realizados,
- Rf, valor de porcentagem dissolvida no tempo (t) no medicamento referência e
- Tt, valor de porcentagem dissolvida no tempo (t) no medicamento teste, considerando n, conforme descrito na Equação 1.

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \text{ Equação 1}$$

Através deste cálculo é obtido o valor de fator de semelhança. Idealmente é desejável que o valor esteja compreendido entre 50 e 100, sendo mais próximo de 100 um perfil avaliado como mais semelhante entre o medicamento teste e referência, considerando as médias acumulativas de cada tempo.

O cálculo de eficiência de dissolução (ED), conforme apresentado na Equação 2, é determinado a partir das curvas de porcentagem do fármaco dissolvido *versus* tempo, obtendo-se a razão entre a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico.

$$\text{Razão ASC}^T [\%] = \frac{\text{ASC teste } \theta}{\text{ASC referência}} \quad \text{Equação 2}$$

Para fins comparativos, espera-se que o valor da razão esteja próximo de 100, demonstrando similaridade entre as áreas obtidas do medicamento teste e referência. Além disso, a ASC considera o intervalo de tempo de 0 a 480 minutos.

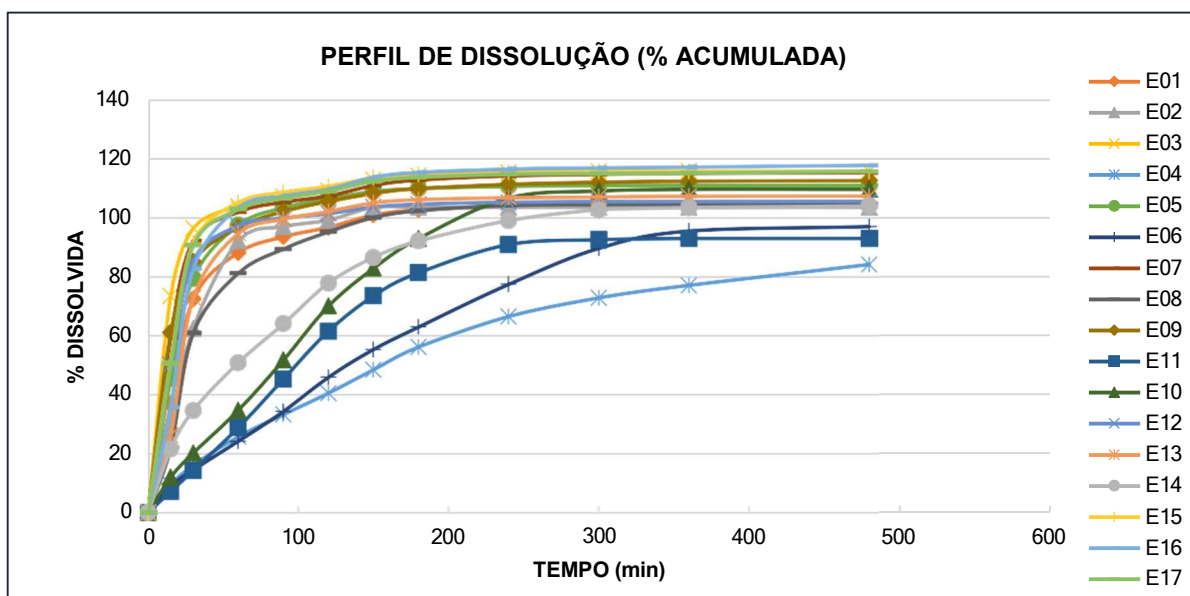
Na TABELA 4 são apresentadas de forma resumida a descrição das respostas e valores considerados para o estudo.

TABELA 4 - Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo

y1-Fator de similaridade (F2)	y2-Eficiência de Dissolução em % (ED)
Medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis: Medicamento teste/referência	Razão da área sobre a curva: Medicamento teste/Referência
O ideal é que o valor do fator de semelhança esteja compreendido entre 50 e 100	O ideal é que o valor esteja próximo de 100

Como mostrado anteriormente, foram obtidos 17 perfis de dissolução, referente aos testes executados por meio do *DoE* estudado, e comparados ao perfil de dissolução do medicamento comparador ou de referência. A FIGURA 5 apresenta de forma geral os 17 experimentos realizados com o medicamento teste.

FIGURA 5 - Perfil de Dissolução dos experimentos testes (Experimentos *DoE*)



Dos 17 perfis avaliados, destacam-se os experimentos 06 e 11, que obtiveram as melhores respostas em relação aos fatores avaliados de F2 e ED, e os experimentos 09 e 12 que apresentaram os piores desempenhos. Na FIGURA 6, são apresentadas com mais detalhamento as curvas de dissolução (em porcentagem acumulativa) para os experimentos citados, assim como apresentado na TABELA 5, os resultados de F2 e ED.

FIGURA 6 - Perfil de Dissolução comparativo (Experimentos 06, 09, 11 e 12 e média dos resultados da formulação referência)

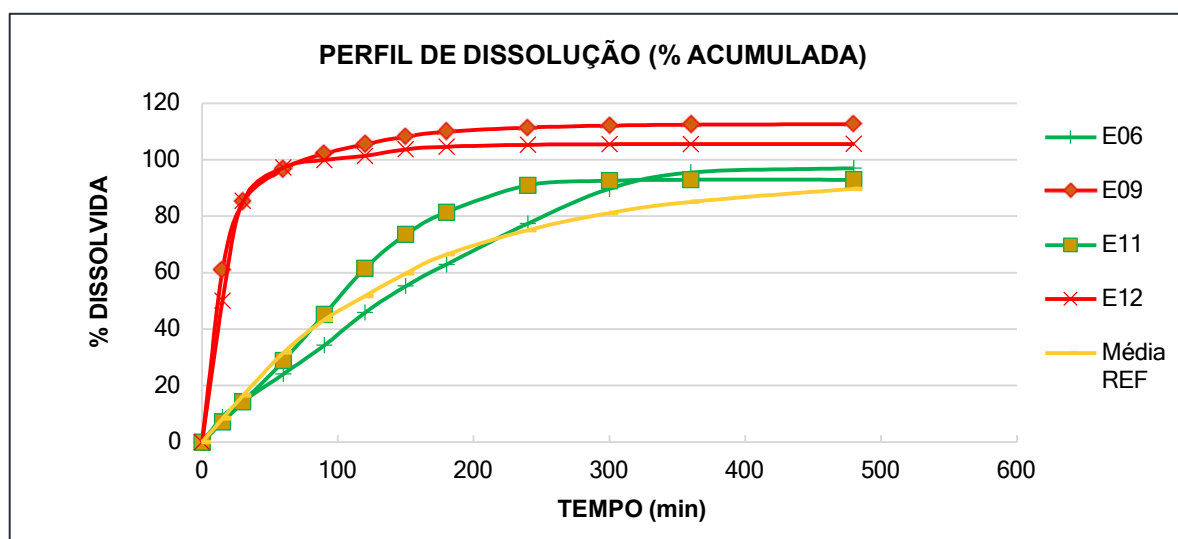


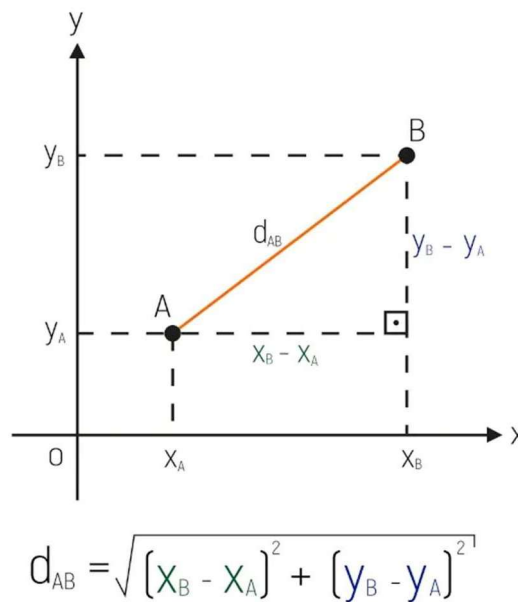
TABELA 5 – Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo (Experimentos 06, 09, 11 e 12)

Experimentos	Observação		
	y1-F2	y2- Razão ASC T/R %	
06	59,24	107,00	Melhores experimentos
11	42,52	116,00	
09	12,50	170,00	Experimentos com os piores desempenhos
12	11,86	163,00	

A partir dos 17 experimentos, os dados obtidos foram também tratados considerando o cálculo da soma das distâncias euclidianas entre cada réplica em seu respectivo tempo, cada réplica do teste e referência em seu respectivo tempo e cada réplica da referência em seu respectivo tempo. O objetivo foi propor um modelo

baseado na distância como uma única resposta, visto que os cálculos de F2 e ASC são baseados nas médias de cada tempo. Na FIGURA 7 é apresentada uma descrição geral sobre como a distância euclidiana é calculada e na TABELA 6 os resultados encontrados.

FIGURA 7 - Cálculo da distância euclidiana para dois pontos hipotéticos A e B (d_{AB}).



As distâncias de 1 a 4 mostradas na Tabela 6 se referem à soma das distâncias euclidianas entre as 4 réplicas realizadas para cada experimento. Assim, o objetivo foi obter uma condição que refletisse na menor variabilidade entre as réplicas. O experimento 11 mostrou a menor distância (32,395). Além da menor variabilidade entre as réplicas, foi buscada também uma maior similaridade entre as 4 réplicas e aquelas do medicamento de referência (réplicas 5, 6 e 7). Ao avaliar a somatória das distâncias entre a réplica 1 do medicamento teste e as réplicas 5, 6 e 7 da referência, por exemplo, percebe-se que o experimento 6 mostrou a menor distância euclidiana (112,59). Por fim, foi avaliada também a variabilidade entre as 3 réplicas (5, 6 e 7) do medicamento referência, e o objetivo foi verificar qual condição experimental refletia na menor variabilidade. Para esta situação, o experimento 3 mostrou a menor somatória das distâncias entre as réplicas 5, 6 e 7.

TABELA 6 - Resultados dos cálculos das distâncias euclidianas dos experimentos analisados.

Soma das distâncias euclidianas calculadas						
Experimentos	2 com ref (5, 6 e 7)		3 com ref (5, 6 e 7)		4 com ref (5, 6 e 7)	
	1 a 4	1 com ref (5, 6 e 7)	7)	7)	7)	5 a 7
1	169,76	466,12	433,87	389	391,15	27,631
2	266,47	398,87	412,27	500,52	546,15	27,495
3	90,762	491,39	558,03	529,15	549,08	18,823
4	171,15	166,06	128,01	95,539	172,48	30,885
5	129,15	461,45	547,14	550,65	555,84	72,614
6	93,377	112,59	104,12	107,46	109,03	20,175
7	86,545	555,24	549,25	519,68	591,43	33,962
8	245,53	427,36	268,37	442,66	427,48	75,183
9	87,983	494,32	519,88	552,36	550,01	26,135
10	49,139	191,01	180,05	183,81	214,26	29,937
11	32,395	136,41	133,73	144,96	130,59	23,717
12	128,78	585,02	519,59	568,19	605,11	74,814
13	96,063	488,3	467,12	437,45	483,3	56,893
14	253,29	199,46	173,52	317,54	347,13	33,769
15	118,49	595,01	640,8	601,76	550,24	88,813
16	129,22	453,16	470,37	548,57	522,82	23,889
17	133,03	485,93	562,84	576,55	552,26	36,261
Menor	32,395	112,59	104,12	95,539	109,03	18,823
Maior	266,47	595,01	640,8	601,76	605,11	88,813
Alvo	32,395	112,59	104,12	95,539	109,03	18,823

A partir das distâncias, foram calculadas as desejabilidades individuais para cada amostra e, em seguida, a desejabilidade global, que corresponde à média geométrica de todas as desejabilidades individuais. Para a obtenção do peso, foi necessário utilizar um modelo de regressão para cada uma das desejabilidades individuais. Os pesos foram atribuídos da seguinte maneira: inicialmente, calculou-se a razão entre a média quadrática do modelo ou da regressão (MQR) e a média quadrática do erro ou do resíduo (MQR), denominada **F1**. Além disso, foi calculado o **F tabelado** e o **p-valor** associado. Essa razão foi utilizada para verificar a significância dos modelos, sendo considerados modelos significativos quando o **F calculado** for maior que o valor crítico de distribuição F para os graus de liberdade do modelo e do erro (F tabelado) e quando o **p-valor** associado ao F for menor que o nível de

significância estabelecido (0,05). Na TABELA 7 são apresentados os resultados dos cálculos da razão, razão MQR/MQr, F tabelado e p-valor.

TABELA 7 - Resultados dos cálculos da razão MQR/MQr, F tabelado e p-valor.

Modelos	1	2	3	4	5	6
MQR/MQr, F1	0,66	2,18	2,31	1,59	1,73	0,5
F tab	3,676	3,676	3,676	3,676	3,676	3,676
p-valor	0,7250	0,1583	0,141	0,276	0,241	0,835

Com base nos cálculos realizados, observou-se que os valores de **F calculado** (F_1) são menores que o valor de **F tabelado**, e o **p-valor** é maior que o nível de significância escolhido (0,05). Isso indica que os modelos apresentaram um ajuste insatisfatório, ou seja, as regressões não foram adequadas.

Devido à falta de ajuste, foi calculada a razão entre a média quadrática da falta de ajuste (**MQFaJ**) e a média quadrática do erro puro (**MQEP**), com o objetivo de avaliar a significância da falta de ajuste do modelo em relação à variabilidade que não pode ser modelada. Essa razão é conhecida como F_2 . Para o caso também foi calculado o F tabelado e o p-valor associado. Nesta avaliação, caso o F_2 calculado for maior que o valor crítico (F tabelado) e o p-valor associado for menor que 0,05, a falta de ajuste do modelo será considerada significativa. Na TABELA 8 são apresentados os resultados dos cálculos da razão MQFaJ/MQEP, F tabelado e p-valor.

TABELA 8 - Resultados dos cálculos da razão MQFaJ/MQEP, F tabelado e p-valor

Modelos	1	2	3	4	5	6
MQFaJ/MQEP, F2	139,62	3,71	3,35	46,55	107,19	0,45
F tab	19,296	19,296	19,296	19,296	19,296	19,296
p-valor	0,00712	0,225	0,245	0,0211	0,00926	0,796

Com base nos resultados apresentados, foi observado que apenas os modelos 2, 3 e 6 não apresentaram falta de ajuste, em vista dos valores de F_2 calculados serem menores que o F tabelado, e que os seus respectivos p-valor foram maiores que 0,05. Sendo assim, para o cálculo da desejabilidade, os modelos sem falta de ajuste receberam peso 2 e aqueles com falta de ajuste, pesos 1.

A seguir, conforme apresentado na TABELA 9, utilizando os conceitos de desejabilidade os valores de distâncias foram normalizados entre 0 (maiores distâncias) e 1 (menores distâncias) [30]. Assim, a melhor situação deveria refletir em uma baixa variabilidade entre as 4 réplicas do medicamento teste (alta precisão), menor distância entre o medicamento teste e as réplicas da referência (alta similaridade com a referência) e baixa variabilidade entre as 3 réplicas do medicamento referência (alta precisão).

TABELA 9 - Resultados dos cálculos das desejabilidades individual e global (D).

Desejabilidades Individuais							
Experimentos	1 com ref (5, 6 e 7)		2 com ref (5, 6 e 7)		3 com ref (5, 6 e 7)		D
	1 a 4					5 a 7	
1	0,41	0,07	0,15	0,42	0,43	0,76	0,29
2	0,00	0,16	0,18	0,20	0,12	0,77	0,00
3	0,75	0,05	0,02	0,14	0,11	1,00	0,15
4	0,40	0,79	0,91	1,00	0,87	0,68	0,75
5	0,59	0,08	0,03	0,10	0,10	0,05	0,10
6	0,74	1,00	1,00	0,98	1,00	0,96	0,94
7	0,77	0,01	0,03	0,16	0,03	0,61	0,09
8	0,09	0,12	0,48	0,31	0,36	0,04	0,17
9	0,76	0,04	0,05	0,10	0,11	0,80	0,16
10	0,93	0,70	0,74	0,82	0,79	0,71	0,78
11	1,00	0,90	0,89	0,90	0,96	0,86	0,92
12	0,59	0,00	0,05	0,07	0,00	0,04	0,00
13	0,73	0,05	0,10	0,32	0,25	0,21	0,20
14	0,06	0,67	0,76	0,56	0,52	0,62	0,42
15	0,63	0,00	0,00	0	0,11	0,00	0,00
16	0,59	0,09	0,10	0,11	0,17	0,86	0,21
17	0,57	0,05	0,02	0,05	0,11	0,56	0,11

A desejabilidade tem como objetivo identificar uma condição de compromisso em que todas as respostas do sistema estejam dentro de uma região considerada aceitável ou desejável, equilibrando os diferentes fatores e atendendo aos critérios estabelecidos para o desempenho do modelo ou do produto. A partir dos cálculos de desejabilidade, foi proposto um modelo onde as distâncias foram consideradas como uma única resposta e o alvo de desejabilidade considerado 1,00 como o mais próximo do ótimo. Como pode ser observado na Tabela 9, os

experimentos 6 e 11 apresentaram as maiores desejabilidades individuais com valores variando de 0,73 até 1 e desejabilidades globais de 0,94 (experimento 6) e 0,92 (experimento 11).

Utilizando o programa *Octave* (8.4.0), através da rotina *regression2* proposta por Pereira e Pereira-Filho [26], o modelo foi calculado através da construção da matriz \mathbf{X} contendo os coeficientes b_1 , b_2 e b_3 obtidos através da codificação das variáveis 1, 2 e 3, respectivamente. Os demais coeficientes foram obtidos através da multiplicação dos coeficientes lineares, sendo b_{12} oriundo da multiplicação dos coeficientes b_1 e b_2 , e os demais obtidos de forma análoga (b_{11} , b_{22} , b_{33} , b_{13} , b_{23}). O vetor y corresponde ao resultado de Desejabilidade global (D) anteriormente mencionada. A soma quadrática do erro puro (SQEP) e seu respectivo grau de liberdade (gl) foram obtidas a partir da triplicata do ponto central (experimentos 15, 16 e 17). A matriz \mathbf{X} e o vetor y codificados, SQEP e gl, assim como os resultados do teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R^2), explicável (R^2_{\max}) e o R^2 ajustado, valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão são apresentados na TABELA 10, FIGURA 8 e FIGURA 9, respectivamente.

TABELA 10 – Matriz **X** e vetor **y** codificados utilizados para os cálculos do modelo, SQEP e gl.

Experimentos	Matriz X										Vetor y			
	b0	b1	b2	b3	b11	b22	b33	b12	b13	b23	D			
1	1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	0,29			
2	1	1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	0,00			
3	1	-1	1	-1	1	1	1	-1	1	-1	0,15			
4	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	0,75			
5	1	-1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	0,10			
6	1	1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	0,94			
7	1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	1	0,09			
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,17			
9	1	-1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0	0	0,16			
10	1	1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0	0	0,78			
11	1	0	-1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0	0,92			
12	1	0	1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0	0,00			
13	1	0	0	-1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0,20			
14	1	0	0	1,68	0	0	2,8224	0	0	0	0,42			
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00			
16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,21			
17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,11	0,11		
													Média	Dif^2
														0,011
														0,010
														SQEP
														gl
														0,02128
														2

*Dif^2: Diferença²; SQEP: Soma Quadrática do erro puro; gl: Graus de liberdade

FIGURA 8 - Teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R^2) e explicável (R^2_{max}).

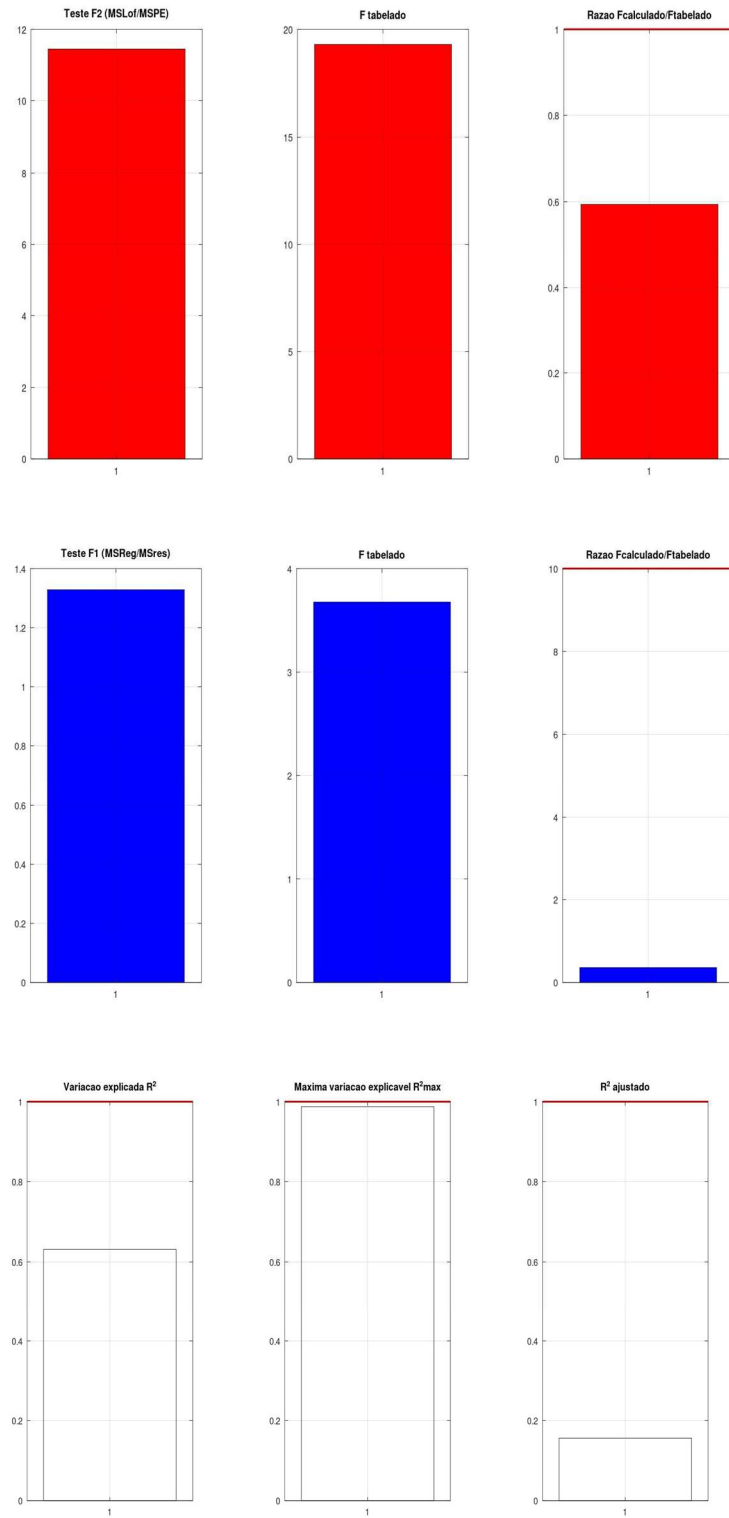
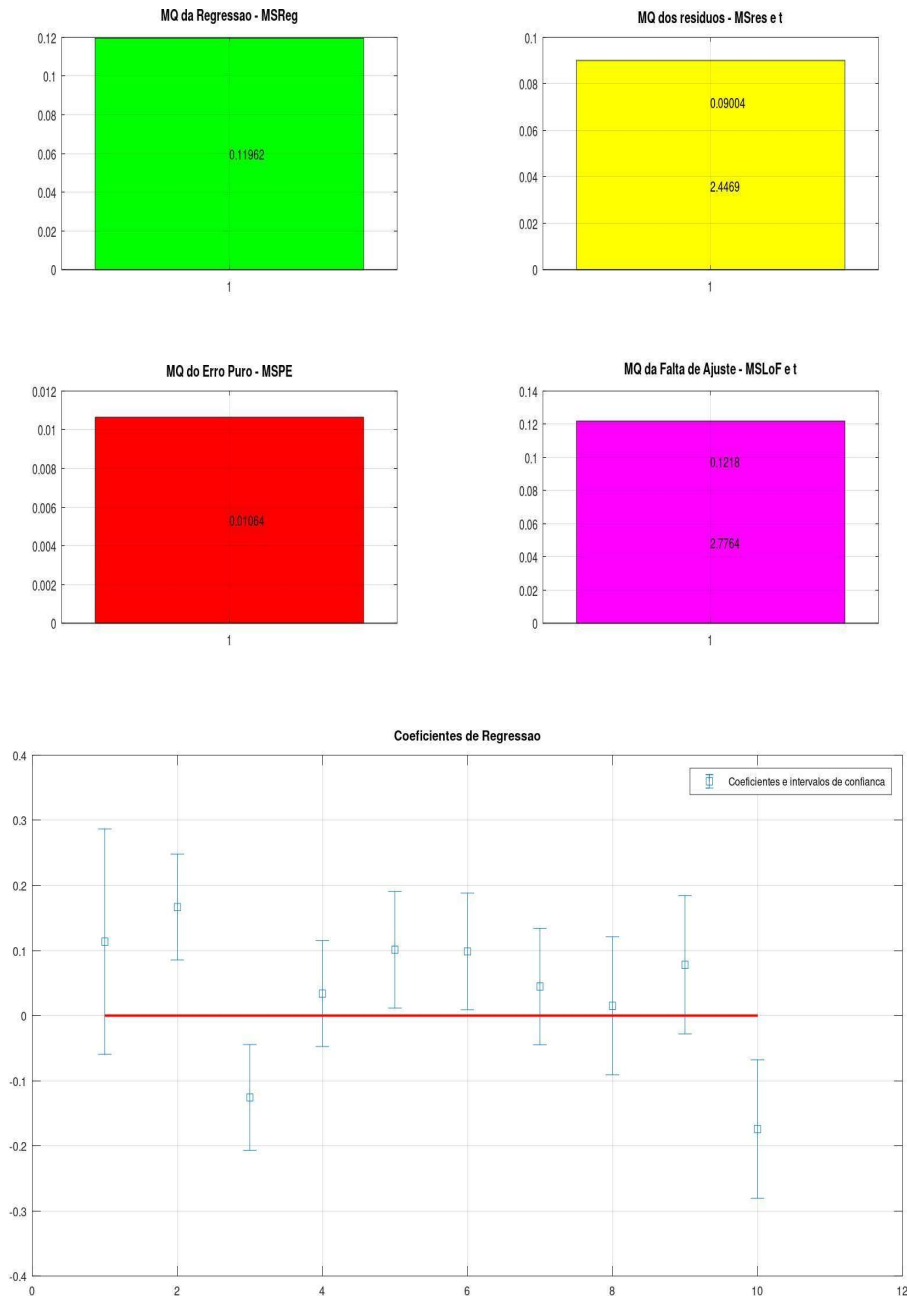


FIGURA 9 -Valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão.



Conforme resultados anteriores, é observado que o modelo não apresentou indícios de falta de ajuste, sendo que a razão entre o F calculado (Média quadrática da falta de ajuste e média quadrática do erro puro) e F tabelado é menor que 1. Porém, a regressão do modelo não se mostrou adequada visto que o R^2 ajustado ficou muito abaixo de 0,99 e a razão entre F calculado (Média quadrática da regressão e média quadrática do resíduo) e F tabelado está abaixo de 10, mostrando

que a regressão é maior que o resíduo, porém ainda longe da situação ideal. A variância explicada está na faixa de 0,5 podendo afirmar que o modelo não é excelente, mas é possível utilizá-lo para identificar as condições de compromisso ideais para o problema em questão.

Em vista do modelo não apresentar falta de ajuste, foi utilizado apenas média quadrática dos resíduos (0,9004), desconsiderando o valor de t e sim apenas o erro. Conforme apresentado na TABELA 11 ao observar os coeficientes da regressão podemos identificar que foram significativos apenas b1, b2, b11, b22 e b23 visto que o erro para esses coeficientes não incluiu zero.

TABELA 11 – Tabela de significância -Valores dos coeficientes (Coef) e intervalo (Coeficiente \pm erro).

		Coef	Coef-Erro	Coef+Erro	Erro	Conclusão
1	b0	0,11361	-0,05927	0,28649	0,17288	Insignificativo
2	b1	0,16665	0,085417	0,24788	0,081233	Significativo
3	b2	-0,12565	-0,20689	-0,04442	0,081233	Significativo
4	b3	0,03383	-0,04740	0,11506	0,081233	Insignificativo
5	b11	0,10124	0,011747	0,19073	0,089493	Significativo
6	b22	0,09859	0,009097	0,18808	0,089493	Significativo
7	b33	0,044712	-0,04478	0,1342	0,089493	Insignificativo
8	b12	0,015061	-0,09103	0,12115	0,10609	Insignificativo
9	b13	0,077991	-0,0281	0,18408	0,10609	Insignificativo
10	b23	-0,17416	-0,28025	-0,06807	0,10609	Significativo

O passo seguinte foi recalculando o modelo de regressão utilizando somente os coeficientes válidos. Na TABELA 12 é apresentada a nova matriz X e o vetor y codificado, SQEP e gl após o refinamento e, na FIGURA 10 e FIGURA 11 são apresentados os resultados de teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R2), explicável (R2max) e ajustado, valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão após refinamento do modelo.

TABELA 12 - Matriz **X** e vetor **y** codificado utilizado para os cálculos do modelo, SQEP e **gl** após refinamento.

Experimentos	Matriz x			Matriz y			Média	Dif ²	SQEP	gl
	b1	b2	b11	b22	b23	D				
1	-1	-1	1	1	1	0,29				
2	1	-1	1	1	1	0,00				
3	-1	1	1	1	-1	0,15				
4	1	1	1	1	-1	0,75				
5	-1	-1	1	1	-1	0,10				
6	1	-1	1	1	-1	0,94				
7	-1	1	1	1	1	0,09				
8	1	1	1	1	1	0,17				
9	-1,68	0	2,8224	0	0	0,16				
10	1,68	0	2,8224	0	0	0,78				
11	0	-1,68	0	2,8224	0	0,92				
12	0	1,68	0	2,8224	0	0,00				
13	0	0	0	0	0	0,20		0,00016		
14	0	0	0	0	0	0,42		0,05275		
15	0	0	0	0	0	0,00		0,03472		
16	0	0	0	0	0	0,21	0,1863	0,00039		
17	0	0	0	0	0	0,11		0,00572	0,09373	4

*Dif²: Diferença²; SQEP: Soma Quadrática do erro puro; gl: Graus de Liberdade

FIGURA 10 – Teste F para a média quadrática da regressão (MSReg) e média quadrática do erro puro (MSPE), variação explicada (R^2) e explicável (R^2_{\max}).

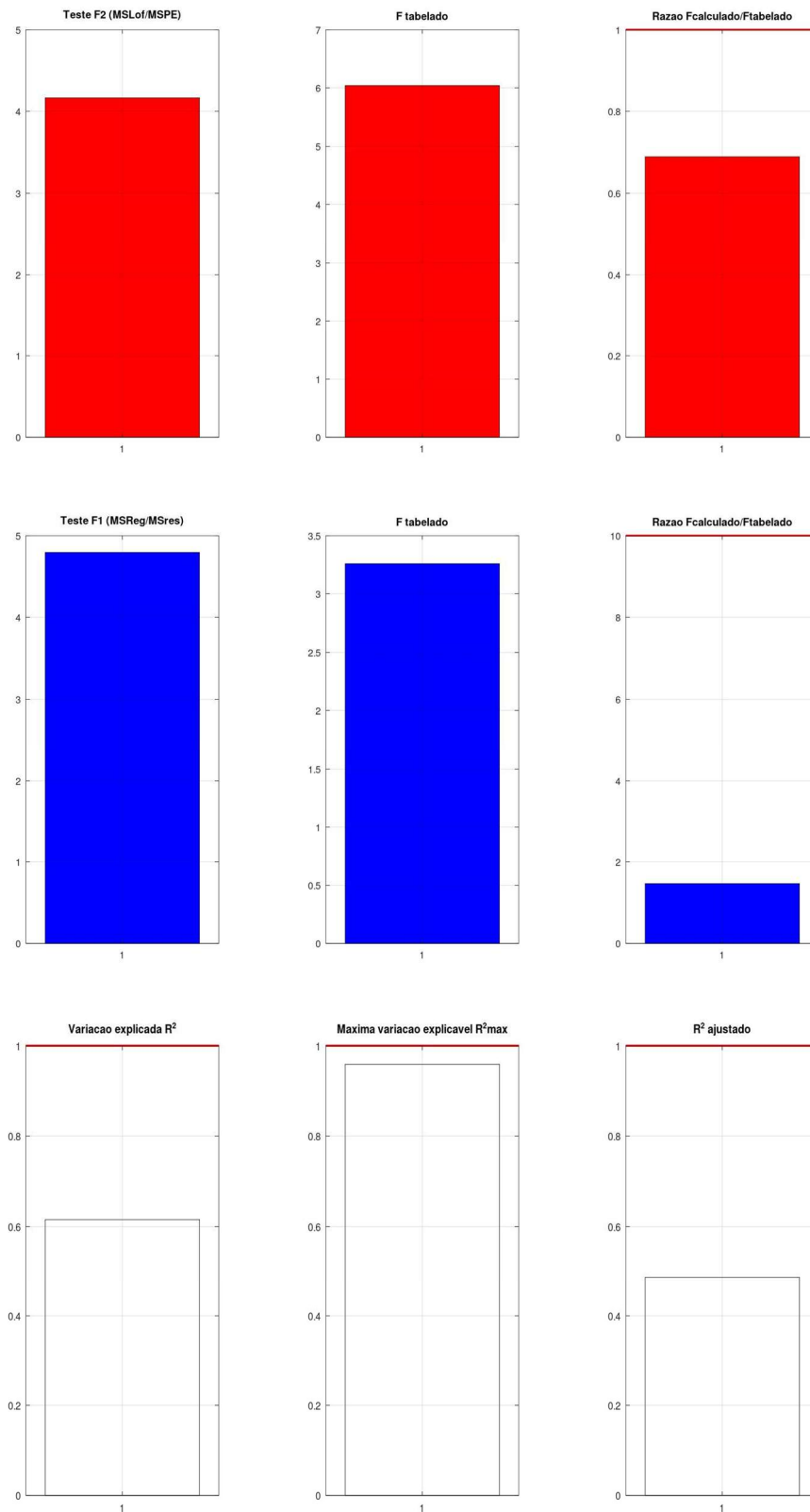
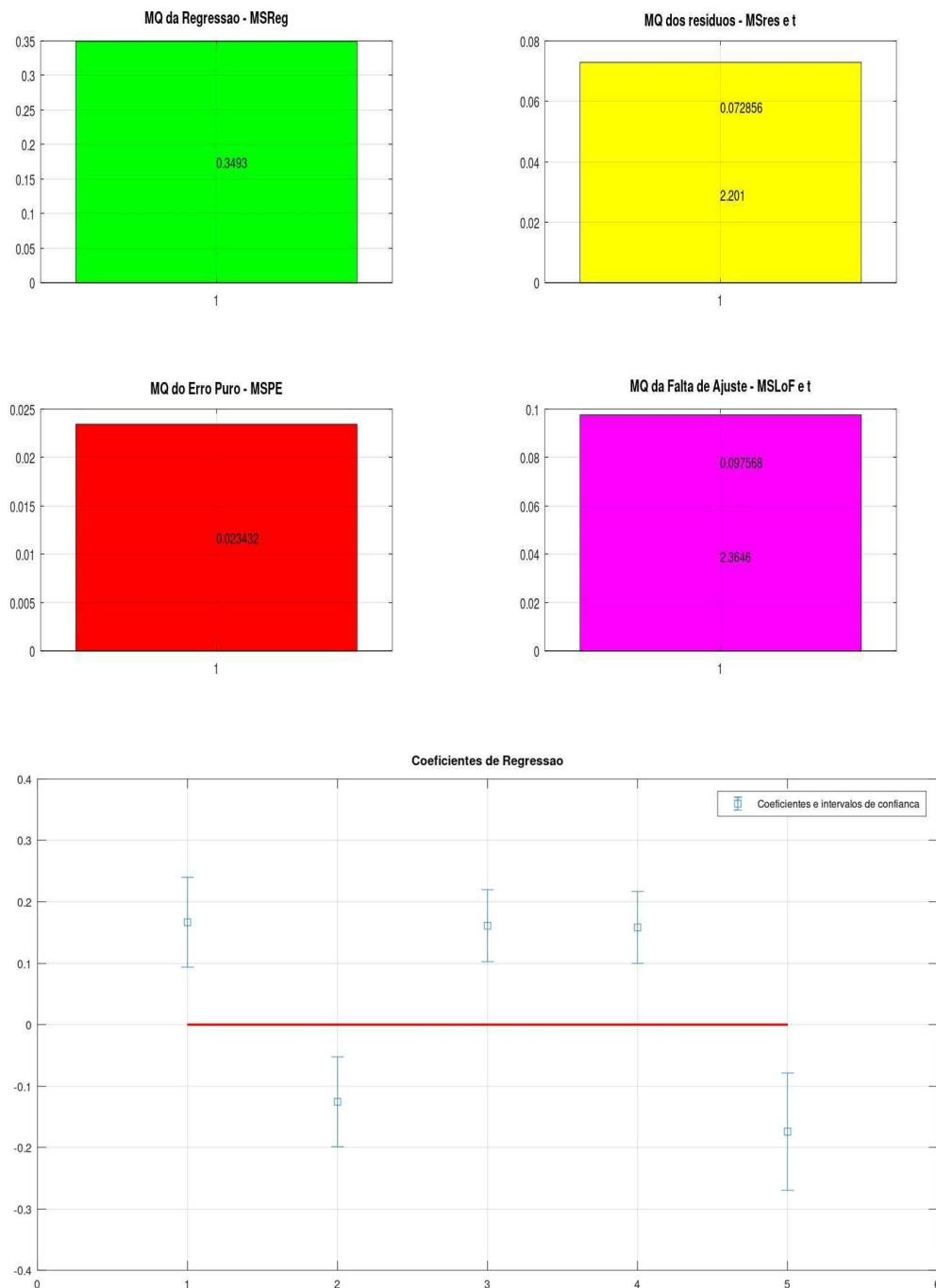


FIGURA 11 - Valores de média quadrática dos resíduos (MSres), média quadrática da falta de ajuste (MSfaj) e coeficientes de regressão após refinamento do modelo



Após recálculo do modelo utilizando a matriz X refinada contendo somente os coeficientes significativos foi possível observar que o modelo continuou não apresentando indícios de falta de ajuste, sendo que a razão entre o F calculado (Média quadrática da falta de ajuste e média quadrática do erro puro) e F tabelado é

menor que 1. A regressão do modelo teve aumento do valor de R^2 , porém ainda não se mostrou adequada, ficando abaixo de 0,99. A razão entre F calculado (Média quadrática da regressão e média quadrática do resíduo) e F tabelado está abaixo de 10, mostrando que a regressão é maior que o resíduo. A variância explicada está na faixa de 0,6. Em vista do modelo continuar não apresentar falta de ajuste, foi utilizado apenas média quadrática dos resíduos (0,072856). Conforme apresentado na TABELA 13, ao observar os coeficientes da regressão podemos identificar que se mantiveram significativos b1, b2, b11, b22 e b23, visto que o erro para esses coeficientes não incluiu zero.

TABELA 13 – Tabela de significância -Valores dos coeficientes (Coef) e intervalo (Coeficiente \pm erro) após refinamento.

		Coef	Coef-Erro	Coef+Erro	Erro	Conclusão
2	b1	0,16665	0,093579	0,23972	0,073072	Significativo
3	b2	-0,12565	-0,19873	-0,05258	0,073072	Significativo
5	b11	0,16099	0,10245	0,21953	0,058543	Significativo
6	b22	0,15834	0,099795	0,21688	0,058543	Significativo
10	b23	-0,17416	-0,26959	-0,07873	0,095431	Significativo

A partir do modelo final, para identificação da região ótima de trabalho foi utilizado o gráfico de superfície de resposta e a ferramenta Solver no Excel. Através da ferramenta Solver é possível determinar as condições experimentais que maximizem a resposta. Já o gráfico de superfície nos ajuda a visualizar como as variáveis podem afetar a resposta através de interação ou independentemente. Na TABELA 14 são apresentados os níveis das variáveis (codificadas e reais) calculados através da ferramenta solver. Essas condições refletem na melhor condição experimental prevista.

TABELA 14 – Condição ótima prevista (codificadas e reais) para as variáveis avaliadas.

	Previsto	
	Codificado	Real
v1	1,68	19,9
v2	-1,68	-0,07
v3	1,68	0:100

Conforme observado na TABELA 14, através da ferramenta solver foi identificada as condições (codificadas e reais) para cada variável estudada. Através deste resultado e conforme apresentado na TABELA 15 foi proposto um novo experimento na região de maximização considerando: Variável 1 (% excipiente 1 frente ao núcleo) no seu máximo, variável 2 (% excipiente 2 frente ao núcleo) ausente e variável 3 (proporção de viscosidade do Excipiente 1) considerando a utilização de 100% do mais viscoso. O perfil de dissolução comparativo e os resultados de F2 e ED do experimento otimizado são apresentados na FIGURA 12.

FIGURA 12 - Perfil de Dissolução comparativo (Experimento Otimizado e média dos resultados da formulação referência)

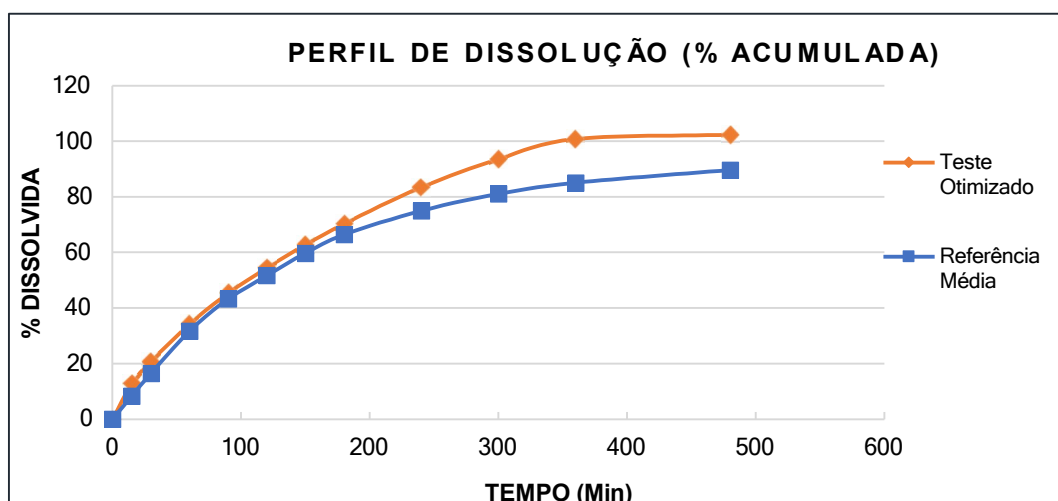


TABELA 15 – Respostas relacionadas ao perfil de dissolução comparativo (Experimentos otimizado)

Experimento	y1-F2	y2- Razão ASC T/R %
Otimizado	67,54	113,0

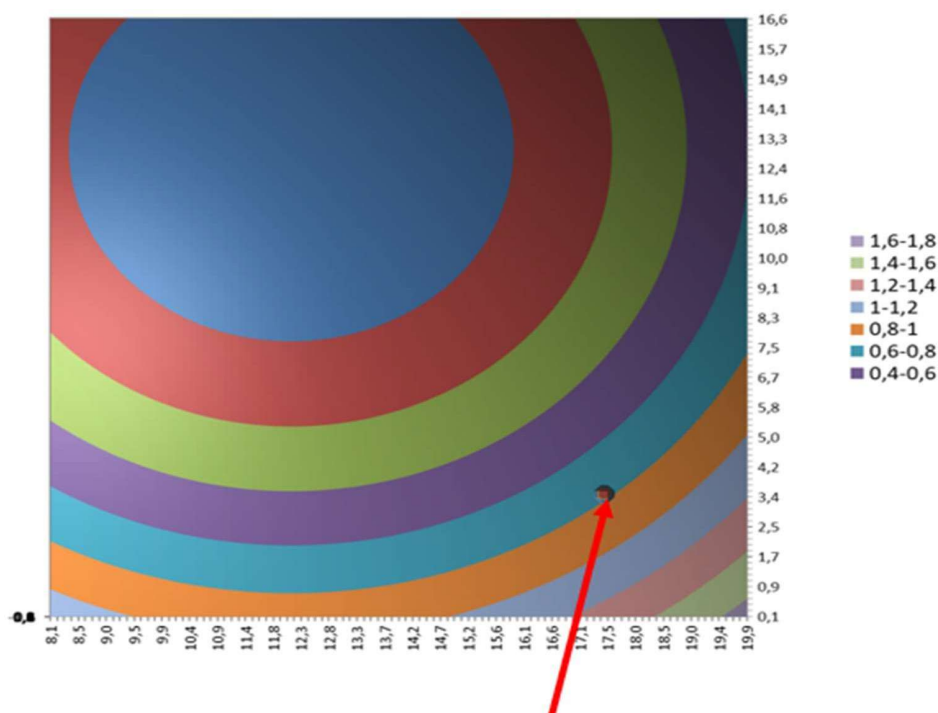
Conforme observado, o experimento otimizado apresentou resultados satisfatórios em relação aos parâmetros de fator de semelhança (F2) e área sob a curva (ASC). Porém, devida a alta variabilidade encontrada entre as réplicas do experimento otimizado, o cálculo de desejabilidade global obtida foi insatisfatório (0,00). No item 5 (DISCUSSÃO DOS RESULTADOS) serão abordados a relação das

variáveis estudadas e das respostas apresentadas considerando tanto a abordagem de fator de semelhança (F2) e área sob a curva (ASC), assim como a abordagem baseada no cálculo do modelo baseado na desejabilidade global.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

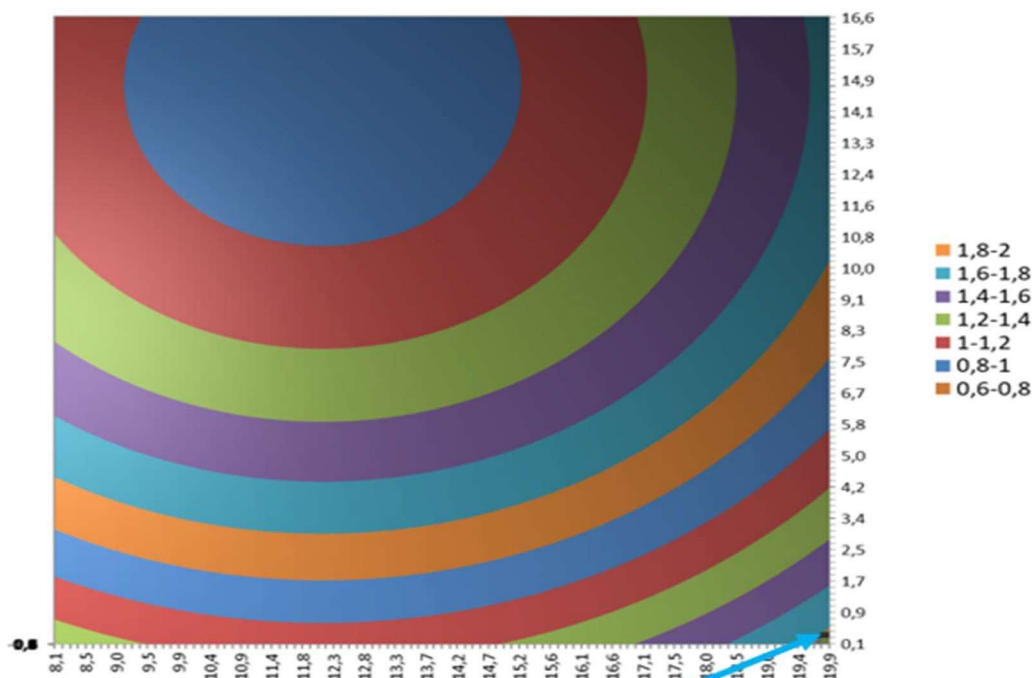
Com base nos resultados apresentados, através do delineamento experimental foi possível observar que as variáveis 1 (% excipiente 1) e 2 (% excipiente 2) interferem diretamente nos resultados de perfil de dissolução. A avaliação do gráfico de contorno demonstrou que a variável 1 foi avaliada no *DoE* fora do domínio experimental, sendo otimizada acima de 35% (acima de 19,9 mg/comprimido) visto que os experimentos na faixa mais alta obtiveram visualmente maior controle de liberação do fármaco. Além disso, a variável 1 possui relação direta com a variável 3 (Viscosidade do excipiente 1), demonstrando que ao empregar maior viscosidade, há um impacto positivo no controle do perfil de liberação. Nas FIGURA 13 e FIGURA 14 são apresentados os gráficos de contorno demonstrando a melhor condição avaliada e a região dita como ótima para ser testada.

FIGURA 13 - Gráfico de superfície de resposta - Melhor condição Analisada



- Experimento 6: Melhor Condição Analisada

FIGURA 14 - Gráfico de superfície de resposta – Região Ótima de trabalho



- Região identificada como ótima (Melhor condição a ser testada)

O experimento 6 se mostrou a melhor condição analisada visto estar mais próxima da região ótima de trabalho, similar também aos resultados encontrados para o fator de semelhança (F2), eficiência de dissolução (ED) e desejabilidade. Através do gráfico de superfície podemos concluir que para maximização do resultado, a variável 1 deve ser aumentada acima de 19,9 e a variável 2 deve estar totalmente ausente, corroborando com os resultados obtidos através da ferramenta solver.

O fator de semelhança (F2) e eficiência de dissolução (ED) são fatores cruciais para a comparação de formulações, especialmente quando se avalia um medicamento similar em relação a um produto referência ou mesmo para garantir que a formulação cumpra os requisitos de liberação do fármaco. Entretanto, esses fatores levam em consideração apenas as médias calculadas para as réplicas em cada tempo estudado, sem levar em consideração a variabilidade observada entre as réplicas. Por esse motivo, o cálculo do modelo proposto através da desejabilidade se mostrou eficaz pelo fato de considerar a diferença observada entre cada réplica do

medicamento teste e referência, conseqüentemente levando em consideração a variabilidade observada, fato que justifica o resultado de desejabilidade insatisfatório para o experimento otimizado. A TABELA 16 mostra para fins de comparação os resultados das respostas calculadas (desejabilidade x F2 x ED) para os melhores experimentos do *DoE* e para o experimento otimizado.

TABELA 16 - Comparativo de respostas calculadas (Desejabilidade x F2 x ED)

Experimento	Desejabilidade	Fator de Semelhança (F2)	Eficiência de Dissolução (ED)
6	0,94	59,24	107,00
11	0,92	42,52	116,00
Otimizado	0,00	67,54	113,00

Ao realizar uma análise crítica do modelo apresentado, foi possível observar que o DOE forneceu dados mais robustos em relação às variáveis quantitativas 1 e 2, demonstrando maior precisão e especificidade especialmente em relação à variável qualitativa 3. No entanto, devido à complexidade do sistema empregado na matriz do medicamento de liberação controlada, o comportamento do modelo mostrou-se não linear, com tendências por vezes imprevisíveis. Além disso, nem todas as variáveis críticas são conhecidas no início do estudo e, por isso, podem não ser incluídas no planejamento experimental, o que compromete a validade e a abrangência dos resultados. Assim, o modelo pode indicar uma formulação ótima, mas restrita ao intervalo de variáveis testado, sem garantir a mesma performance fora dessa faixa. É importante destacar que, independentemente dos resultados satisfatórios obtidos nas faixas de resposta calculadas *in vitro*, o estudo de equivalência *in vivo* é essencial para confirmar a equivalência farmacêutica da formulação. Isso porque ele avalia diretamente a absorção do fármaco no organismo, considerando fatores fisiológicos complexos e, assim, garantindo a segurança e a eficácia terapêutica do medicamento.

6. IMPACTO PARA A EMPRESA

O projeto de mestrado profissional proporcionou à empresa o desenvolvimento robusto de uma formulação de liberação prolongada, acelerando significativamente o processo de desenvolvimento do medicamento, em comparação com a abordagem tradicional de "um fator por vez" (OFAT - *One Factor at a Time*). Além disso, o projeto gerou uma economia financeira substancial, pois utilizou equipamentos de custo relativamente baixo e uma metodologia analítica simples e rápida. Isso resultou não só na redução dos custos operacionais, mas também na minimização da preparação das amostras antes das análises.

Além disso, a realização de estudos de bioequivalência, exigidos pela ANVISA representa um custo significativo no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. O sucesso do desenvolvimento da formulação pode proporcionar a possibilidade da não realização um segundo estudo de bioequivalência e, conseqüentemente, a economia de aproximadamente R\$ 500.000,00 e redução de 5 meses de tempo de estudo. Essa economia representa um ganho significativo principalmente em termos de redução de custos e aceleração do processo de lançamento do medicamento, proporcionando uma vantagem competitiva no mercado.

O conhecimento adquirido ao longo deste projeto será compartilhado, com o intuito de multiplicar o aprendizado e acelerar o desenvolvimento de outros produtos dentro da mesma categoria.

7. CONCLUSÃO

A ferramenta quimiométrica *DoE*, bem como a modelagem executada a partir do cálculo da desejabilidade se mostraram promissoras e satisfatórias, podendo observar certa concordância entre os resultados apresentados para o desafio de desenvolvimento da forma farmacêutica sólida de liberação modificada proposta. Os dados obtidos através da correlação do estudo *in vitro* permitiram uma boa previsibilidade do comportamento farmacocinético, sendo considerado um bom modelo para correlação *in vivo in vitro* (IVIVC). Essa informação é capaz de prever com mais precisão e exatidão como o medicamento se comportará no organismo, permitindo a obtenção de um perfil desejado de liberação e absorção. É importante ressaltar que o desenvolvimento do projeto não isenta a necessidade do estudo *in vivo*, mandatório para o registro do medicamento e essencial para avaliar como realmente o fármaco se comportará no organismo. Os dados de dissolução *in vitro* posteriormente serão comparados com os dados farmacocinéticos *in vivo*, que serão obtidos futuramente pelo estudo de bioequivalência a fim da obtenção do registro do medicamento similar conforme resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 753, de 28 de setembro de 2020 [4].

8. REFERÊNCIAS

- [1] INTERFARMA, “Guia Interfarma 2022,” 2022. [Online]. Available: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2022/08/Guia-Interfarma-2022.pdf>. [Acesso em 13 Fevereiro 2023].
- [2] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 25 de abril de 2023
- [3] “LIBBS,” Libbs Farmacêutica Ltda., [Online]. Available: <https://www.libbs.com.br/sobre-nos/quem-somos/>. [Acesso em 10 Novembro 2024].
- [4] BRASIL. Resolução RDC nº 753, de 28 de setembro de 2020. Dispõe sobre os “critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências”. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 28 de abril de 2023.
- [5] BRASIL. Resolução RDC nº31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a “realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo”. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 28 de abril de 2023.
- [6] SIEWERT, M.; DREESMAN, J.; BROWN, C.; SHAH, V.FIP/AAPS guidelines for dissolution/ in vitro release testing of novel/ special dosage forms. *Dissolution technologies*.v.10,p. 6-15, 2003.
- [7] ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. - Biodisponibilidad de Medicamentos - Simpósio Internacional II. Santiago: Editorial Universitária. Universidad de Chile. 1992. 273p.
- [8] SOTAX, Corporation. CE 7 Smart. USP 4 flow through dissolution systems. Hpokinton: Sotax Corporation, 2019.
- [9] PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. *Tecnologia Farmacêutica*, 5ª edição, v.I, ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1995.

-
- [10] DESIGN AROUND. O consultor de patentes, 28 de junho de 2020. Disponível em: <https://oconsultorempatentes.com/design-around/>. Acesso em: 29 de abril de 2023.
- [11] MILARÉ, MAIELY BUENO. Desenvolvimento de método de dissolução baseado no delineamento de experimentos (DoE) para forma farmacêutica de liberação imediata contendo estradiol. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2020. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003036328>. Acesso em: 15 de maio de 2023.
- [12] SILVA, LUCAS PEDROSA DA; NASCIMENTO, NATÁLIA CAMARGO; BOLDO, EMERSON MARIO. Aplicação da metodologia Design of Experiment (DoE) para otimizar o processo de compressão de comprimidos mastigáveis numa indústria farmacêutica. Research Society and Development, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/347312223>. Acesso em: 15 de maio de 2023.
- [13] RODRIGUES, M.I.; IEMMA, A. F. Noções sobre experimentos fatoriais. Planejamento de Experimentos & Otimização de Processos. 3ª ed. Campinas, SP: Casa do Espírito Amigo Fraternidade Fé e Amor, 2014. p. 95-123.
- [14] AULTON, M.E.; GEORGE G.O. Delineamento de formas farmacêuticas, 2ª edição, Ed. Artmed, Porto Alegre, 2005.
- [15] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico. 4ª ed. Brasília;2002.
- [16] STECKERT, A.P.P.; NUNES, S.F.; ALANO, G.M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. Arquivos Catarinenses de Medicina, [S.l.], v.45, n.1, p.7892. (2016).
- [17] ARCHER DF, AHRENDT HJ, DROUIN D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. Contraception. 2015;92(5):439-44.
- [18] LÓPEZ, A. M.; SILVA, M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada: Princípios e aplicações. 2. ed. São Paulo: Editora Saúde, 2018. p. 125-146.

-
- [19] SILVA, P. A.; MARTINS, R. G. Sistemas de liberação controlada: uma revisão sobre comprimidos matriciais, revestidos e osmóticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 54, n. 2, p. 215-229, 2018.
- [20] MARQUES, M.R.C. & BROWN, W. – Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Rev. Analytica*, n.1, p.48-51, 2002.
- [21] UPPOOR, V.R.S, Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations. *J. Controlled Release*, Shannon, v.72, p.127-132, 2001.
- [22] STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D.; In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.24, n.11, p.1101-1107, 1998.
- [23] ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. - Biodisponibilidad de Medicamentos - Simpósio Internacional II. Santiago: Editorial Universitária. Universidad de Chile. 1992. 273p.
- [24] UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP-NF 2024. General chapter <711> Dissolution.2024
- [25] UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP- NF 2024. GENERAL CHAPTER <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation.2024
- [26] HORI, S.; KAWADA, T.; KOGURE, S.; YABU, S.; MORI, K.; AKIMOTO, M. Comparative release studies on suppositories using the basket, paddle, dialysis tubing and low-through cell methods I. Acetaminophen in a lipophilic base suppository. *Pharmaceutical Development and Technology*. Vol 22(1). 130-135. <http://dx.doi.org/10.1080/108337450.2016.1230132>. 2017.
- [27] BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I.S.; BRUNS, R. E. Planejamento e otimização de experimentos. 2ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1996. 299p.
- [28] PEREIRA, F. M. V.; PEREIRA-FILHO, E. R. Aplicação de programa computacional livre em planejamento de experimentos: um tutorial. *Quim. Nova*, 2018.

- [29] E. R. PEREIRA FILHO, Planejamento fatorial em química, São Carlos: EdUFSCar, 2018.
- [30] BUTTON, S. T. Metodologia para planejamento experimental e análise de resultados. 2005. <http://www.fem.unicamp.br/~sergio1/pos-graduacao/IM317/im317.htm>. Acessado em maio de 2007.
- [31] C. H. COLLINS, "O que é a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)," *Química Nova*, pp. 46-49, Abril 1983.
- [32] PEREIRA FILHO, Edenir Rodrigues. Planejamento fatorial em química: maximizando a obtenção de resultados. São Carlos: EDUFSCAR, 2021.