

Thiago Moraes da Costa

**Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à
velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por
abordagem *Quality by Design***

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

C837i Costa, Thiago Moraes da

Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à
velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem
Quality by Design. / Thiago Moraes da Costa. – Rio de Janeiro, 2016.

xviii, 114 f. ; 30 cm.

Orientadores: Erika Martins de Carvalho e Alessandra Lifitch Viçosa.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e
Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2016.

Bibliografia: f. 107-114

1. Quality by Design. 2. FMEA. 3. Delineamento Experimental. 4.
Compactação por Rolos. 5. Ibuprofeno. I. Título.

CDD 615.1

Thiago Moraes da Costa

Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem *Quality by Design*

Projeto de dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientadora: Dra. Erika Martins de Carvalho

Co-orientadora: Alessandra Lifschitz Viçosa

Rio de Janeiro

2016

Thiago Moraes da Costa

Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem *Quality by Design*

Projeto de dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Aprovada em 23 de junho de 2016.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Marcelo Raul Romero Tapin
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Samanta Cardozo Mourão
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2016

AGRADECIMENTOS

Às orientadoras Érika Martins e Alessandra Viçosa: obrigado por repartirem do seu conhecimento, tempo, carinho e paciência.

À minha esposa Marcele Barreto: obrigado pelas palavras de apoio, pela compreensão nos momentos de dificuldade e pela admiração que sempre recebi de você.

Ao meu pais Américo e Elizabete: obrigado por tudo o que fizeram por mim e por saber que fariam de novo se fosse necessário.

Aos amigos de Farmanguinhos. Ana Lúcia, Ana Cláudia, Alexandre Carnevale, Carol Felizardo, Andrea Lucas, Maíra Assis, Lucas Sá, Douglas Andrade, Juliana Johansson, Evanil Borges, Aldinei Braga, Mariana Pereira, Sabrina Barros e Márcia Pietroluongo: obrigado pelo apoio, pelas ideias e pelas conversas de todos os dias.

À turma de Pesquisa e Desenvolvimento. Danilo Lavourinha, Flávia Paiva, Betânia Marchetti, Fernanda Amorim e Gabriela Sartori: obrigado pela companhia de todas as quintas-feiras.

À equipe do Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados (LaSiFA): obrigado por cederem o espaço e por me ajudarem na realização dos ensaios de dissolução.

À equipe do Laboratório de Estudos no Estado Sólido (LEES): obrigado pelas análises de caracterização térmica e de microscopia do ibuprofeno.

À equipe do Laboratório de Controle da Qualidade: obrigado por cederem o espaço para a realização das análises de densidade, umidade e espectrometria no ultravioleta.

À equipe do Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFE) Augusto, Deise Drummond e Caroline Pereira: obrigado pelas análises de teor e distribuição granulométrica e, em especial, à Carol pela ajuda nas análises de caracterização.

Toda boa dádiva e todo dom perfeito vêm do
alto, descendo do Pai das luzes, em quem
não há mudança nem sombra de variação.

(Tiago 1:17)

RESUMO

COSTA, Thiago Moraes. *Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem Quality by Design*. 2016. 130p. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

Introdução: *Quality by Design* (QbD) é uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos que tem ênfase no conhecimento relacionado aos produtos e processos de fabricação e no controle dos processos, partindo de objetivos pré-definidos. O desenvolvimento de produtos farmacêuticos por QbD requer o entendimento de como as variáveis de formulação e de processo influenciam a qualidade do produto e é mais eficaz quando aplicado em um contexto de gerenciamento dos riscos da qualidade, associando ferramentas de análise de riscos e de delineamento experimental. **Objetivo:** Identificar parâmetros críticos de processo com impacto sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno utilizando abordagem de *Quality by Design*. **Metodologia:** Os riscos da qualidade representados por parâmetros de processo com impacto potencial sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno de 600 mg foram identificados e avaliados através de um diagrama de causas e efeitos e análise FMEA (*failure mode and effect analysis*). Em seguida, um delineamento fatorial fracionado foi utilizado para avaliar entre os parâmetros de alto risco aqueles com efeitos importantes sobre a velocidade de dissolução dos comprimidos, permitindo assim a identificação dos parâmetros críticos de processo. **Resultados:** Na construção do diagrama de causas e efeitos foram identificados dezessete parâmetros de processo com impacto potencial sobre a velocidade de dissolução do produto. Em seguida, após a análise de riscos por FMEA, o número de parâmetros foi reduzido a cinco parâmetros de alto risco. A avaliação dos parâmetros de alto risco por delineamento experimental evidenciou que apenas o tamanho de abertura das malhas do granulador oscilante na etapa de granulação seca e a força de compressão principal exerceram efeitos importantes sobre a velocidade de dissolução dos comprimidos. **Conclusão:** Os resultados obtidos mostraram que o desenvolvimento de comprimidos de ibuprofeno 600 mg por abordagem de QbD permitiu a obtenção de maior nível de entendimento sobre o produto e seu processo de fabricação em uma forma racional, científica e baseada em riscos. O domínio de ferramentas de análise de riscos associadas à metodologia de delineamento experimental tornaram possível o estudo de um grande número de variáveis de processo a partir de um número relativamente pequeno de experimentos.

Palavras-chave: *Quality by Design*. FMEA. Delineamento Experimental. Compactação por rolos. Ibuprofeno

ABSTRACT

Introduction: Quality by design is a systematic approach for drug products development that emphasizes knowledge about products and manufacturing processes and process control, beginning with predetermined goals. The development of drug products by QbD requires understanding on how process and formulation variables have influence on product's quality and is more efficient when applied in a quality risk management context, associating risk analysis tools and design of experiment. **Objective:** Identify process critical parameters that have impact on ibuprofen tablets' dissolution by quality by design approach. **Methodology:** The quality risks presented by process parameters that had potential impact on ibuprofen 600 mg tablets' dissolution were identified and evaluated by cause and effect diagram and FMEA (failure mode and effect analysis). After, a fractional factorial design was used to evaluate between the high-risk parameters those with important effects over tablets' dissolution, allowing the identification of the critical process parameters. **Results:** During cause and effects diagram construction, seventeen process parameters with potential impact over product's dissolution were identified. Then, after risk analysis by FMEA, the number of parameters was reduced to five high-risk parameters. The evaluation of high-risk parameters by design of experiments made evident that just swing granulation mesh size at dry granulation stage and the main compression force exerted important effects over tablets' dissolution speed. **Conclusion:** The results obtained showed that ibuprofen 600 mg tablets development by QbD approach allowed obtaining greater understanding about product and its manufacturing process in a rational, scientific and risk based way. The mastering of risk analysis tools associated to design of experiment methodology made possible studying a large number process variables from a relatively small number of experiments.

Keywords: Quality by Design. FMEA. Design of experiments. Roll Compaction. Ibuprofen.

SUMÁRIO

	Sumário.....	i
	Índice de figuras.....	v
	Índice de quadros.....	vi
	Índice de tabelas.....	viii
	Lista de abreviaturas e siglas.....	ix
	INTRODUÇÃO.....	1
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	2
1.1	Evolução da qualidade na indústria farmacêutica.....	2
1.2	<i>Quality by Design (QbD)</i> ou <i>Qualidade por Concepção (QpC)</i>.....	6
1.3	Delineamento experimental ou <i>Design of Experiments (DoE)</i>.....	16
1.4	Ibuprofeno.....	17
1.4.1	Propriedades químicas.....	17
1.4.2	Farmacologia.....	19
1.4.3	Formas farmacêuticas contendo ibuprofeno.....	20
1.5	Dissolução de comprimidos.....	23
1.5.1	Fatores com influência sobre a dissolução de comprimidos.....	24
1.5.1.1	Forma cristalina do IFA	24
1.5.1.2	Tamanho e forma das partículas do IFA.....	25
1.5.1.3	Fatores relacionados aos componentes da formulação.....	26
1.5.1.4	Fatores relacionados ao processo de fabricação.....	27
2	JUSTIFICATIVA.....	29
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo geral.....	30
3.2	Objetivos específicos.....	30
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
4.1	Lista de equipamentos.....	31
4.2	Identificação dos riscos da qualidade.....	32

4.3	Análise dos riscos da qualidade.....	33
4.4	Delineamento experimental.....	35
4.5	Formulação e processo de fabricação de comprimidos de Ibuprofeno 600 mg.....	38
4.6	Ensaio de caracterização.....	41
4.6.1	Ensaio de caracterização da substância ativa.....	43
4.6.1.1	Análise termogravimétrica (TGA).....	43
4.6.1.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	43
4.6.1.3	Difração de raios-X de pós (DRX-P).....	43
4.6.1.4	Microscopia óptica.....	44
4.6.1.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	44
4.6.2	Ensaio de caracterização dos intermediários de processo.....	44
4.6.2.1	Densidade aparente e batida.....	44
4.6.2.2	Distribuição granulométrica por tamises.....	46
4.6.2.3	Análise de fluxo por orifício.....	47
4.6.2.4	Determinação de água.....	47
4.6.3	Ensaio de caracterização do produto.....	48
4.6.3.1	Determinação de peso.....	48
4.6.3.2	Ensaio de dureza.....	48
4.6.3.3	Ensaio de friabilidade.....	48
4.6.3.4	Ensaio de desintegração.....	49
4.6.3.5	Análises de teor de ibuprofeno.....	49
4.6.3.5.1	Construção da curva de calibração.....	49
4.6.3.5.2	Análises de teor.....	49
4.6.3.6	Ensaio de dissolução.....	50
4.6.3.6.1	Preparo do tampão fosfato pH 6,8.....	50
4.6.3.6.2	Varredura do ibuprofeno na região do ultravioleta.....	50
4.6.3.6.3	Varredura do placebo na região do ultravioleta.....	51
4.6.3.6.4	Construção da curva de calibração.....	51
4.6.3.6.5	Ensaio de perfil de dissolução.....	51
4.6.3.6.6	Avaliação dos modelos cinéticos de dissolução.....	52
4.7	Avaliação/ mensuração dos riscos da qualidade.....	53

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
5.1	Caracterização do ibuprofeno.....	54
5.1.1	Termogravimetria (TG).....	54
5.1.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	55
5.1.3	Difração de raios-X de pó (DRX-P).....	57
5.1.4	Microscopia óptica.....	58
5.1.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	60
5.2	Avaliação dos riscos da qualidade.....	61
5.2.1	Identificação dos riscos da qualidade.....	61
5.2.2	Análise dos riscos da qualidade.....	63
5.3	Caracterização de intermediários e do produto acabado.....	68
5.3.1	Pré-misturas.....	68
5.3.1.1	Densidade aparente e batida.....	68
5.3.1.2	Distribuição granulométrica por tamises.....	69
5.3.2	Intermediários da compactação.....	70
5.3.2.1	Densidade aparente e batida.....	70
5.3.2.2	Distribuição granulométrica por tamises.....	72
5.3.3	Intermediários da granulação/ calibração.....	74
5.3.3.1	Densidade aparente e batida.....	74
5.3.3.2	Distribuição granulométrica por tamises.....	76
5.3.4	Misturas finais.....	77
5.3.4.1	Densidade aparente e batida.....	77
5.3.4.2	Distribuição granulométrica por tamises.....	79
5.3.4.3	Análises de fluxo por orifício.....	80
5.3.4.4	Teor de água por Karl Fischer.....	81
5.3.5	Produto acabado.....	82
5.3.5.1	Análises físicas.....	82
5.3.5.2	Ensaio de teor de ibuprofeno.....	85
5.3.5.2.1	Curva de calibração.....	85
5.3.5.2.2	Análises de teor.....	86
5.3.5.3	Ensaio de perfil de dissolução.....	87
5.3.5.3.1	Varredura do ibuprofeno na região do ultravioleta.....	87

5.3.5.3.2	Curva de calibração do ibuprofeno.....	89
5.3.5.3.3	Análises de perfil de dissolução.....	89
5.4	Avaliação dos resultados do delineamento experimental.....	96
5.5	Avaliação/ mensuração dos riscos.....	101
6	CONCLUSÕES.....	104
7	PERSPECTIVAS.....	106
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 -	Atributos críticos da qualidade de um produto farmacêutico.....	11
Figura 2 -	Relações entre PCPs, ACMs e ACQs.....	12
Figura 3 -	Processo de gerenciamento de riscos.....	14
Figura 4 -	Fórmula estrutural do ibuprofeno.....	18
Figura 5 -	Matriz FMEA não preenchida.....	34
Figura 6 -	Etapas de processo, amostras coletadas e análises realizadas.....	42
Figura 7 -	Curvas de termogravimetria do ibuprofeno.....	55
Figura 8 -	Curvas de DSC do ibuprofeno.....	56
Figura 9 -	Padrão de difração de raios-X de pós do ibuprofeno.....	57
Figura 10 -	Fotomicrografias de ibuprofeno.....	60
Figura 11 -	Micrografias de ibuprofeno obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	61
Figura 12 -	Diagrama de causas e efeitos identificando os parâmetros de processo relacionados com a dissolução de comprimidos de ibuprofeno.....	62
Figura 13 -	Parâmetros de processo e RPNs identificados na análise FMEA.....	66
Figura 14 -	Tamanhos médios de partículas das pré-misturas e dos intermediários da compactação.....	74
Figura 15 -	Análises de fluxo por orifício das misturas finais.....	81
Figura 16 -	Curva de calibração padrão de ibuprofeno a 264 nm para as análises de teor.....	85
Figura 17 -	Espectro de varredura do ibuprofeno no ultravioleta.....	88
Figura 18 -	Curva de calibração padrão de ibuprofeno a 264 nm.....	89
Figura 19 -	Perfis de dissolução de comprimidos de ibuprofeno.....	91
Figura 20 -	Gráficos de Pareto dos efeitos padronizados.....	97

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 -	Elementos das abordagens mínima e elevada na aplicação de QbD.....	8
Quadro 2 -	Exemplo de TPP e QTPP para um produto na forma de comprimidos dispersíveis.....	9
Quadro 3 -	Classificação dos índices de severidade, ocorrência e detecção para análise FMEA.....	34
Quadro 4 -	Formulação para fabricação de comprimidos de ibuprofeno 600 mg.....	38
Quadro 5 -	Análises de caracterização realizadas no fármaco, nos intermediários de processo e no produto acabado.....	41
Quadro 6 -	Classificações de fluxo de acordo com os índices de Hausner.....	46
Quadro 7 -	Matriz FMEA para avaliação dos riscos da qualidade relacionados à dissolução de comprimidos de ibuprofeno.....	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 -	Plano experimental com variáveis codificadas usado no delineamento fatorial fracionado 2^{5-2}	36
Tabela 2 -	Valores das variáveis independentes nos níveis "-1", "0" e "+1" do plano experimental.....	36
Tabela 3 -	Plano experimental para o delineamento fatorial fracionado 2^{5-2} , com adição dos pontos centrais.....	37
Tabela 4 -	Picos de maior intensidade do padrão de DRX-P do ibuprofeno.....	58
Tabela 5 -	Análises de densidade da pré-mistura.....	69
Tabela 6 -	Análises de distribuição granulométrica das pré-misturas.....	70
Tabela 7 -	Análises de densidade dos intermediários da compactação.....	71
Tabela 8 -	Valores médios de densidade das pré-misturas e dos intermediários da compactação.....	72
Tabela 9 -	Análises de distribuição granulométrica dos intermediários da compactação.....	73
Tabela 10 -	Análises de densidade dos intermediários da granulação.....	75
Tabela 11 -	Valores médios de densidade dos intermediários da compactação e da granulação.....	75
Tabela 12 -	Análise de distribuição granulométrica dos intermediários da granulação.....	76
Tabela 13 -	Análises de densidade da mistura final.....	78
Tabela 14 -	Valores médios de densidade dos intermediários da granulação e das misturas finais.....	79
Tabela 15 -	Análise de distribuição granulométrica das misturas finais.....	79
Tabela 16 -	Análises de fluxo por orifício das misturas finais.....	80
Tabela 17 -	Análises de teor de água por Karl Fischer.....	82
Tabela 18 -	Análises de peso, dureza, friabilidade e desintegração	

	de comprimidos.....	84
Tabela 19 -	Análises de teor de comprimidos de ibuprofeno.....	87
Tabela 20 -	Picos de maior absorvância na curva de varredura do ibuprofeno no espectro de ultravioleta.....	88
Tabela 21 -	Perfis de dissolução de comprimidos de ibuprofeno.....	90
Tabela 22 -	Coeficientes de determinação, coeficientes ajustados e valores p para o ajuste dos resultados de dissolução aos modelos de primeira ordem, Hixson-Crowell e Higuchi.....	94
Tabela 23 -	Parâmetros t85 calculados pelo modelo Higuchi.....	95
Tabela 24 -	Coeficientes de determinação e coeficientes ajustados dos modelos.....	97
Tabela 25 -	Análise de variância para o parâmetro D5 relacionado à dissolução de comprimidos de ibuprofeno.....	99
Tabela 26 -	Revisão da matriz FMEA para os novos índices de severidade.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM -	Atributo crítico de material
ACQ -	Atributo crítico de qualidade
AINEs -	Anti-inflamatório não-esteroidal
ANOVA -	Análise de variância
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC -	Área sob a curva
COX -	Araquidonato Ciclo-oxigenase
D5 -	Quantidade dissolvida em 5 minutos
DoE -	<i>Design of Experiments</i>
DPR -	Desvio padrão relativo
DRX -	Difração de raios-X ou <i>X-ray diffraction</i>
DS -	<i>Design space</i>
DSC -	Calorimetria exploratória diferencial ou <i>differential scanning calorimetry</i>
EC -	Espaço de concepção
FDA -	<i>United States Food and Drug Administration</i>
FMEA -	<i>Failture mode and effect analysis</i>
GRQ -	Gerenciamento dos riscos da qualidade
HPLC -	<i>High performance liquid chromatography</i>
ICH -	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use</i>
IFA -	Insumo farmacêutico ativo
IUPAC -	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
logP -	Coeficiente de partição
MDT -	<i>Mean dissolution time</i>
MEV -	Microscopia eletrônica de varredura
PAT -	Process analytical technology
PATE -	Parecer de análise técnica
PCA -	<i>Principal component analysis</i>

PCP -	Parâmetro crítico de processo
pH -	Potencial de hidrogênio
pK _a -	Coeficiente de ionização de ácidos
PLS -	<i>Partial least square regression</i>
PQPA -	Perfil de qualidade do produto-alvo
QbD -	<i>Quality by Design</i>
QbT -	<i>Quality by Testing</i>
QpC -	Qualidade por concepção
QTPP -	<i>Quality target product profile</i>
R ² -	Coeficiente de determinação
RDC -	Resolução da diretoria colegiada
RPN -	<i>Risk priority number</i>
RTRT -	<i>Real time release test</i>
SCB -	Sistema de classificação biofarmacêutica
t85 -	Tempo para dissolução de 85% da substância ativa
TGA -	Análise termogravimétrica ou <i>thermogravimetric analysis</i>
TLTR -	Teste de liberação em tempo real
TPP -	<i>Target product profile</i>
USP -	United States Pharmacopeial Convention

INTRODUÇÃO

O ibuprofeno é um dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) mais utilizados no mundo, possuindo ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória (RAINSFORD, 2009). O fármaco foi desenvolvido como resposta aos problemas associados ao uso de corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite e também devido à irritação gastrointestinal e intolerabilidade geral dos AINEs estabelecidos no final da década de 1960 (RAINSFORD, 2013).

O ibuprofeno é um ácido fraco e sua solubilidade em água depende do pH no meio de dissolução. O fármaco pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade (POTTHAST *et al.*, 2005). Para fármacos desta classe, a velocidade de absorção é maior que a velocidade de dissolução, sendo esta última a que controla a velocidade de absorção *in vivo* e, conseqüentemente, a biodisponibilidade (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Devido à estrita relação da velocidade de dissolução da forma farmacêutica com sua eficácia de ação, todos os aspectos relacionados a especificações de insumos, intermediários, componentes da formulação e processo de fabricação que possam de alguma maneira influenciar a dissolução do produto devem ser devidamente avaliados durante as etapas de desenvolvimento (AULTON, 2005; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

Para propósitos como os citados no parágrafo anterior, a Conferência Internacional de Harmonização (do inglês, ICH) publicou o Guia *ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development*, o qual apresenta uma nova abordagem no desenvolvimento de produtos farmacêuticos denominada *Quality by Design* (QbD) ou Qualidade por Concepção (QpC) (ICH, 2009). Esse novo contexto, pretende aplicar uma abordagem sistemática de desenvolvimento que tem como objetivo adquirir maior conhecimento e controle sobre o produto e processo de fabricação (MORETTO; CALIXTO, 2009; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013; YU *et al.*, 2014).

Um aspecto fundamental para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos pela abordagem de QbD está na definição das relações existentes entre as variáveis de entrada (representadas pelos atributos críticos de materiais e parâmetros críticos

de processo) e as variáveis de saída (características de qualidade desejadas para o produto) (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009). Devido ao grande número de fatores que precisam ser estudados para o estabelecimento destas relações, o Guia ICH Q8(R2) sugere a adoção do uso conjunto de ferramentas de análise de riscos e métodos estatísticos de delineamento experimental em um processo de gerenciamento dos riscos da qualidade (ICH, 2009; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013; YU *et al.*, 2014). Entre as muitas vantagens existentes na utilização dessa abordagem em detrimento das abordagens tradicionais de desenvolvimento, destaca-se a possibilidade de redução do número de experimentos necessários para avaliar as interações quando um grande número de fatores está envolvido. Destaca-se também a racionalidade na tomada de decisões, permitindo a priorização dos fatores com maior influência sobre a qualidade do produto (LEWIS; MATHIEU; PHAN-TAN-LUU, 1999; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009).

No intuito de alinhar os trabalhos da área de desenvolvimento de produtos de Farmanguinhos com as abordagens mais atuais de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, este trabalho busca identificar os parâmetros críticos de processo relacionados à dissolução de comprimidos de ibuprofeno 600 mg, fármaco modelo do estudo, utilizando a abordagem de *Quality by Design*.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Evolução da qualidade na indústria farmacêutica

A noção de qualidade na indústria mudou consideravelmente ao longo do último século. No início do século XX a abordagem predominante era a visão da qualidade analisada, na qual a qualidade de um produto era assegurada pela execução de extensivos testes e inspeções no final da linha de fabricação. Apesar de atender bem às demandas existentes naquele momento, a abordagem de qualidade analisada tinha inconvenientes bastante relevantes. Um deles consistia no fato de que determinados produtos, uma vez rejeitados nas inspeções, não tinham como ser

recuperados. Também se observava que em muitos casos o procedimento de amostragem empregado não era representativo de toda população, o que permitia a liberação para comercialização de produtos fora das especificações. Numa tentativa de tornar o método de análise mais representativo, alguns fabricantes procuravam aumentar o tamanho das amostras para testes, o que levava a aumentos dos custos de fabricação, em algumas situações, de maneira inaceitável. Com o passar do tempo, a partir da metade do século XX, a visão de qualidade analisada foi dando lugar ao conceito de qualidade fabricada, o qual ainda é o modelo predominante na indústria farmacêutica de hoje. Nessa abordagem, o fabricante identifica procedimentos de fabricação que obtiveram resultados satisfatórios e empreende esforços na manutenção desses procedimentos exatamente como foram conduzidos no passado. Nesse contexto, os testes e inspeções continuam sendo realizados, mas o maior foco é dado à validação dos processos e à qualificação dos fornecedores de matérias-primas (MORETTO; CALIXTO, 2009; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

Ao final do século XX um novo conceito de qualidade conhecido como *quality by design* (QbD), começou a ser amadurecido. Este conceito parte da premissa que um produto mal concebido dificilmente terá boa qualidade, ainda que fabricado e analisado sob os mais rígidos critérios (MORETTO; CALIXTO, 2009). A nova abordagem representa um afastamento das formas anteriores de enxergar a qualidade, as quais podem ser representadas genericamente pelo termo *quality by testing* (QbT) (KAYRAK-TALAY *et al.*, 2013).

Kayrak-Talay e colaboradores (2013) declararam que o QbT é caracterizado pela realização de testes extensivos, falta de flexibilidade nas condições de processo e pela falta de compreensão das causas de falhas e defeitos. Charoo e colaboradores (2012) declararam que a produção farmacêutica de acordo com os conceitos de QbT exigem maiores esforços e custos quando comparada com a abordagem de QbD.

Os conceitos de QbD foram introduzidos definitivamente na indústria farmacêutica através da publicação pela *U.S. Food and Drugs Administration* (FDA) da iniciativa conhecida como "*Pharmaceutical CGMPs for the 21th century: a risk based approach*" (FDA, 2004). Esta publicação tinha como objetivo permitir a interpretação das boas práticas de fabricação de uma forma mais moderna e científica, com foco na melhoria de desempenho (MORETTO; CALIXTO, 2009).

Entre os assuntos abordados no documento estavam os princípios de QbD, gerenciamento dos riscos da qualidade (GRQ) ou *quality risk management* (QRM) e *process analytical technology* (PAT), buscando a construção da qualidade do produto desde o início de seu desenvolvimento (FDA, 2004; KAYRAK-TALAY *et al.*, 2013; MORETTO; CALIXTO, 2009).

O escopo da iniciativa publicada pelo FDA adquiriu abrangência internacional através da replicação de seus conceitos básicos pela *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (KAYRAK-TALAY *et al.*, 2013; MORETTO; CALIXTO, 2009). Nesse novo contexto global de qualidade para a indústria farmacêutica a ICH publicou guias que, embora lançados em momentos distintos, são complementares em seus conteúdos e colaboram para a implantação de um sistema da qualidade sob o paradigma de *quality by design* (MORETTO; CALIXTO, 2009).

Dos guias publicados pela ICH, destacam-se os que seguem:

- Q8: *Pharmaceutical Development* e sua revisão Q8 (R2): tem como destaque o desenvolvimento de produtos e processos sob base científica, o controle do produto em tempo real e a definição de espaço de concepção (EC) ou *design space* (DS) (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009).
- Q9: *Quality Risk Management*: expõe os conceitos e princípios do gerenciamento de riscos, descreve os procedimentos para avaliação dos riscos e propõe exemplos de aplicações desses conceitos (ICH, 2005; MORETTO; CALIXTO, 2009).
- Q10: *Pharmaceutical Quality System*: traz direcionamento nas atividades de gerenciamento dos riscos e do conhecimento adquirido ao longo do ciclo de vida do produto. O guia também traz orientações relacionadas às responsabilidades da alta direção, ao comprometimento com a melhoria contínua e estabelece os princípios para gerenciamento dos processos de compra de materiais e de terceirização. Outra contribuição importante do guia é a harmonização e tratamento contínuo das etapas de desenvolvimento e produção (ICH, 2008; MORETTO; CALIXTO, 2009).

Os guias Q8 (R2), Q9 e Q10 reúnem abordagens existentes e dispersas em um modelo que visa assegurar a qualidade por meio da abordagem de *quality by design* (ICH, 2005, 2008, 2009). Dentro deste contexto, pretende-se aplicar uma

abordagem sistemática de desenvolvimento que se inicia com objetivos pré-definidos tendo como ênfase o maior conhecimento e controle sobre o produto e processo de fabricação, tendo como base a aplicação do conhecimento científico e o gerenciamento dos riscos à qualidade (MORETTO; CALIXTO, 2009; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013; YU *et al.*, 2014). De acordo com Yu e colaboradores (2014), entre os objetivos do QbD, destacam-se os seguintes:

- Definir especificações de qualidade significativas, com foco no desempenho clínico.
- Aumentar a capacidade do processo e reduzir a variabilidade e defeitos no produto através da concepção, conhecimento e controle de ambos.
- Aumentar a eficiência no desenvolvimento dos produtos e dos processos de fabricação.
- Facilitar as análises de causas raiz na avaliação de desvios da qualidade.

No contexto de QbD esses objetivos podem ser alcançados através da identificação das características de qualidade do produto que são críticas para o seu desempenho clínico e, em seguida, pela concepção de formulações e processos de fabricação que possam gerar consistentemente produtos com as características de qualidade planejadas (ICH, 2009; KRAUSE, 2007; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

Em concordância com os guias e resoluções internacionais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem se adaptando à essa nova realidade relacionada à qualidade de produtos farmacêuticos. Um exemplo é a resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos (BRASIL, 2010b). A normativa define como um dos princípios básicos da garantia da qualidade que “a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto”. Dessa forma, fica claro que os aspectos referentes ao produto, insumos e processos de fabricação devem ser estudados, conhecidos e definidos durante as etapas de desenvolvimento, tendo como foco a obtenção de produtos de qualidade.

Em 10 de outubro de 2014 foi publicada a resolução RDC nº 60, que traz disposições para a concessão e renovação de registros de medicamentos. Nessa resolução a agência indicou, entre outros pontos, a necessidade de identificação das

etapas críticas relacionadas ao processo de fabricação (BRASIL, 2014). Esta demanda também demonstra a preocupação da agência em relação ao grau de conhecimento que o fabricante demonstra ter sobre o produto e seu processo de fabricação e o quanto que esse conhecimento é compartilhado com a agência para avaliação da documentação para petição de registro.

Por último, a ANVISA publicou a resolução RDC nº 73 de 7 de abril de 2016 a qual “dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências”. Nesta publicação a agência evoluiu ainda mais no conceito de qualidade ao exigir do fabricante a demonstração das etapas críticas do processo de fabricação para classificação de algumas mudanças como de maior ou menor impacto (BRASIL, 2016). A regulação também traz uma abordagem baseada no gerenciamento de riscos da qualidade a qual fica evidente na exigência de apresentação, para algumas mudanças, do parecer de análise técnica, PATE. De acordo com a proposta da agência o, PATE é um documento que deve ser apresentado pelo fabricante e deve incluir todos os aspectos relevantes para avaliação da ANVISA e para comprovação da manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto (BRASIL, 2016). Até a conclusão do presente trabalho o modelo final de PATE ainda estava sendo elaborado pela agência, mas de acordo com a proposta preliminar apresentada, os estudos para comprovação de segurança e eficácia em uma mudança deverão incluir uma avaliação de riscos para identificar os potenciais impactos da mudança e para direcionar os testes de avaliação da qualidade do produto (BRASIL, 2016).

1.2. *Quality by Design* (QbD) ou Qualidade por Concepção (QpC)

O objetivo do desenvolvimento farmacêutico de acordo com o guia *ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development* (ICH, 2009) é: “projetar produtos de qualidade e processos de fabricação que gerem consistentemente produtos com o desempenho desejado”. Em uma abordagem de QbD, o fabricante deve identificar as características do produto que são críticas à sua qualidade dentro da perspectiva do paciente, traduzi-las em atributos críticos de qualidade do produto e estabelecer

relações entre os atributos de qualidade do produto e variáveis de formulação e de processo. Com isso, busca-se assegurar que serão consistentemente obtidos produtos com os requisitos de qualidade estabelecidos (ICH, 2009; YU *et al.*, 2014).

O guia ICH Q8 (R2), como apresentado pelo ICH, não tem o interesse de gerar novos requisitos regulatórios para o desenvolvimento de produtos. Entretanto, a demonstração de maior conhecimento sobre o produto e seu processo de fabricação demonstrada pelo fabricante, além de promover a inovação e a melhoria contínua do produto, permitem flexibilidade regulatória para ajuste de especificações e modificações pós-registro ante aos agentes reguladores, neste caso, aqueles ligados ao ICH (CHAROO *et al.*, 2012).

Ainda de acordo com Charoo e colaboradores (2012), o motivo para tal comportamento por parte dos agentes reguladores é que a falta de conhecimento sobre produtos e processos tanto por parte dos fabricantes quanto por parte dos próprios agentes reguladores geram a necessidade que haja intensa revisão regulatória no registro e, principalmente no pós-registro de medicamentos.

Também é ressaltado no guia ICH Q8 (R2) que o grau de implementação dos conceitos e elementos de QbD em um processo de desenvolvimento é de prerrogativa do fabricante, sendo sugerida uma abordagem “mínima” e uma abordagem que é considerada como “elevada” (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009), conforme o quadro 1.

Quadro 1 - Elementos das abordagens mínima e elevada na aplicação de QbD (ICH, 2009)

Abordagem mínima
<ul style="list-style-type: none"> • Definição do perfil de qualidade do produto-alvo (PQPA) ou <i>quality target product profile</i> (QTPP), levando em consideração a qualidade, segurança e eficácia. • Identificação dos atributos críticos de qualidade do medicamento (ACQs). • Determinação dos atributos críticos de qualidade da substância ativa e excipientes, selecionando o tipo e as quantidades de cada componente da formulação. • Seleção de um processo de fabricação apropriado. • Definição de uma estratégia de controle.
Abordagem elevada
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação sistemática, compreensão e refinamento de formulação e processo de fabricação, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> • Identificação de atributos de materiais e parâmetros de processo com efeitos potenciais sobre o produto através de conhecimento prévio, avaliação de risco e experimentação. • Determinação das relações funcionais que ligam os atributos de materiais e parâmetros de processo com os atributos de qualidade do produto. • Definição de estratégia de controle apropriada, incluindo proposta de espaço de concepção (EC) ou <i>design space</i> (DS) e/ou testes de liberação em tempo real (TLTR) ou <i>real time release testing</i> (RTRT).

O guia ICH Q8 (R2) ressalta ainda que a implementação de QbD normalmente recai em um ponto entre as duas abordagens, e mesmo nas empresas que adotam a abordagem elevada, os itens apresentados são apenas ilustrativos e representam o entendimento do ICH sobre quais seriam as melhores práticas para sua implementação (FAGUNDES, 2012; MORETTO; CALIXTO, 2009).

Embora não citado diretamente no guia ICH Q8 (R2), para a definição do QTPP, que é o primeiro elemento referente à abordagem mínima exemplificada no quadro acima, o fabricante deve ter conhecimento do perfil do produto-alvo ou TPP (*target product profile*). O TPP é a representação dos objetivos gerais de segurança e eficácia em um programa de desenvolvimento e liga o produto às informações de rotulagem, assegurando que o produto seja orientado ao paciente. O perfil do produto-alvo é composto de informações de caráter farmacológico como indicações de uso, efeitos adversos, vias de administração, posologia, entre outros. Em um

produto inovador a definição do TPP é complexa e baseia-se nos estudos clínicos específicos realizados para a substância ativa e ao produto. Já em um medicamento genérico, o TPP segue o perfil do medicamento referência, sendo facilmente derivado de suas informações de rotulagem (CHAROO *et al.*, 2012; LIONBERGER *et al.*, 2008).

O QTPP, por sua vez, é um resumo prospectivo das características de qualidade que deverão ser alcançadas no produto para assegurar sua qualidade, levando em conta a segurança e a eficácia. Portanto, o QTPP é a tradução do TPP em atributos quantitativos e mensuráveis e representa de uma maneira mais direta as características de qualidade que o produto deve possuir (CHAROO *et al.*, 2012; FAGUNDES, 2012; YU *et al.*, 2014).

Charoo e colaboradores (2012) apresentaram um exemplo com a definição do *quality target product profile*, QTPP, e do TPP para um produto na forma de comprimidos dispersíveis (quadro 2).

Quadro 2 - Exemplo de TPP e QTPP para um produto na forma de comprimidos dispersíveis (CHAROO *et al.*, 2012)

Atributo	TPP	QTPP
Forma de dosagem	Comprimido dispersível	Tempo de desintegração: máximo 3 minutos; Dissolução: não menos que 85% (Q) em 30 minutos em tampão pH 6,8
Apresentação	Comprimidos sem revestimento	Comprimidos circulares de cor branca com diâmetro de 8,00 mm
Dose	46,5 mg	Identificação: positivo; Teor: dose declarada \pm 5%; Uniformidade de conteúdo: atende
Via de administração	Oral	Palatável
Indicação proposta	Tratamento de dor associada à artrite	Dissolução e bioequivalência
Impurezas	---	Atende aos critérios do ICH Q3B e Q6A

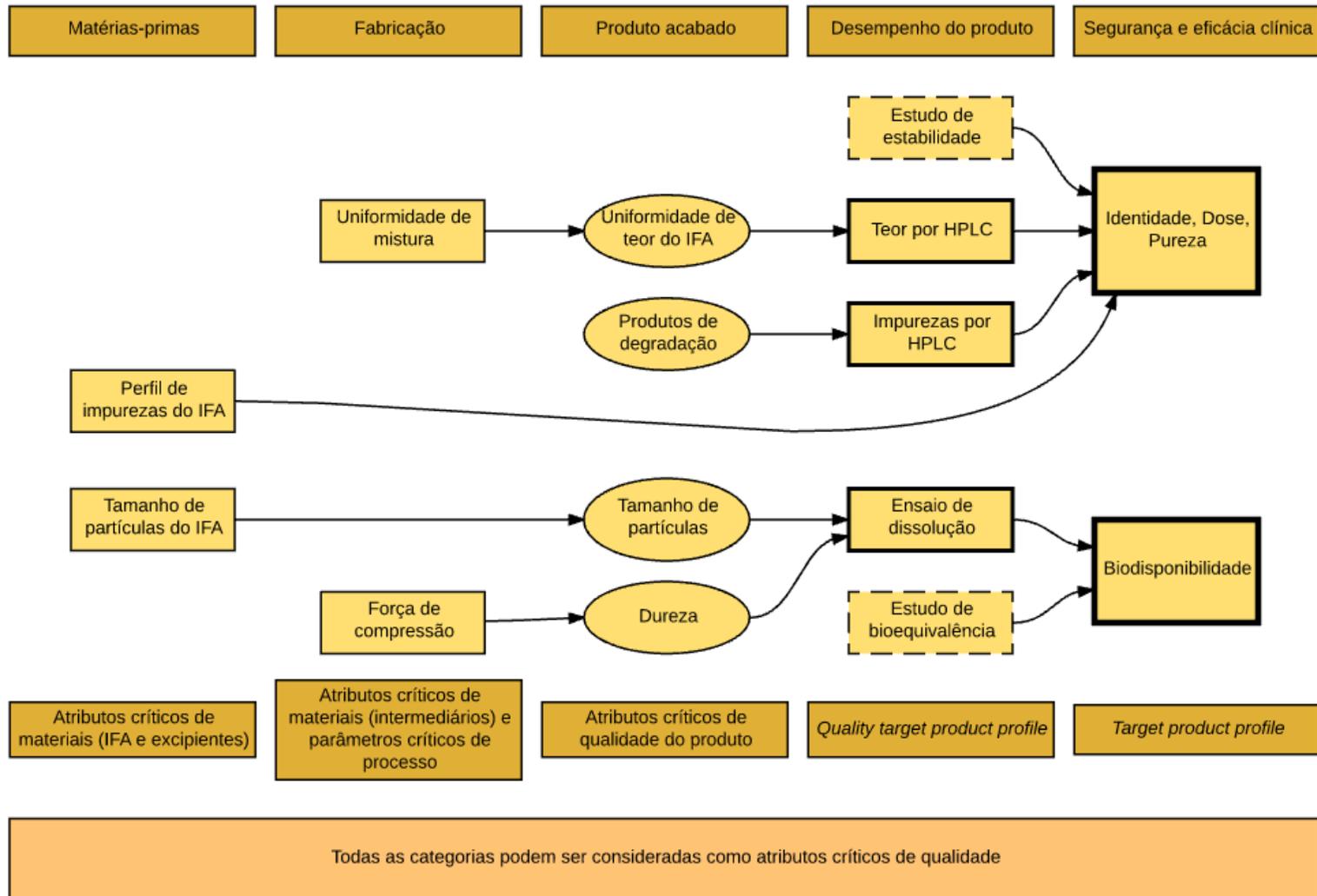
De acordo com a abordagem descrita pelo guia ICH Q8 (R2), o QTPP é um dos fundamentos para o desenvolvimento da formulação e do processo. Ele deve conter, portanto, somente características de desempenho relevantes ao paciente como teor,

uniformidade de conteúdo, dissolução, perfil de impurezas, estabilidade, entre outros (CHAROO *et al.*, 2012; FAGUNDES, 2012; ICH, 2009; YU *et al.*, 2014).

Os elementos contidos no QTPP são considerados atributos de qualidade do produto. Estes atributos podem ou não ser críticos. A definição de criticidade de um atributo de qualidade é definida em função da severidade do dano ao paciente em decorrência do não atendimento aos limites especificados para este mesmo atributo (ICH, 2005, 2009; YU, 2008; YU *et al.*, 2014). Nesse contexto, é importante ressaltar que probabilidade de ocorrência, capacidade de detecção ou capacidade de controle, elementos estes obtidos com o uso de ferramentas de análise de riscos, não são critérios válidos para determinar um atributo de qualidade do produto como crítico. Em outras palavras, se um atributo de qualidade do produto quando fora das especificações provoca um dano elevado ao seu desempenho e ao paciente, com consequente comprometimento da segurança e da eficácia, ele deve ser considerado crítico, mesmo que a falha tenha baixa probabilidade de ocorrer e que seja facilmente detectável (LIONBERGER *et al.*, 2008).

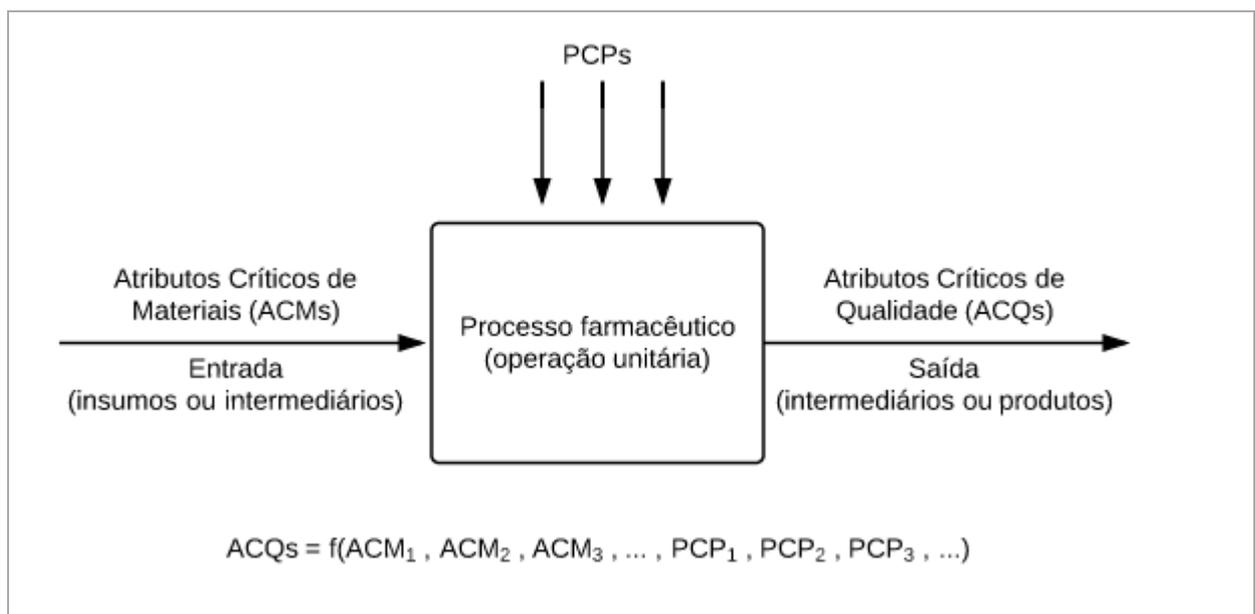
O conjunto de características do produto que são necessárias para que os requisitos de segurança e eficácia sejam atingidos é definido como atributos críticos de qualidade (ACQs), conforme definição disposta no ICH Q8 (R2) (ICH, 2009) (ICH, 2009) e traduzida por Moretto e Calixto (MORETTO; CALIXTO, 2009). Os ACQs são propriedades físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas ou características de um intermediário ou mesmo do produto acabado que devem ser mantidas dentro de um limite ou valor apropriado para assegurar que o perfil de qualidade projetado para o produto seja atingido (ICH, 2009). A definição descrita no guia ICH Q8 (R2) deixa claro que atributos críticos de qualidade não precisam necessariamente ser características do produto acabado. Eles podem corresponder a características de formulação, parâmetros de processo, atributos de materiais ou atributos de intermediários de processo (LIONBERGER *et al.*, 2008) como mostrado na figura 1.

Figura 1 - Atributos críticos da qualidade de um produto farmacêutico (LIONBERGER *et al.*, 2008)



De acordo com as definições dispostas no guia ICH Q8 (R2) (ICH, 2009), a obtenção de valores satisfatórios para os atributos críticos de qualidade no produto ou em intermediários de processo dependem diretamente de parâmetros críticos de processo (PCPs) e de atributos críticos de materiais (ACMs), os quais se comportam como variáveis de entrada nas etapas de um processo de fabricação. Produtos farmacêuticos são tradicionalmente produzidos em uma combinação de operações unitárias, onde a saída da primeira operação unitária se torna a entrada da operação unitária subsequente. Desta forma, o estabelecimento das relações entre os PCPs, ACMs e ACQs do produto ou de intermediários de processo pode ser conduzido na avaliação de uma operação unitária por vez, ou em uma combinação de várias operações unitárias (ICH, 2009; YU *et al.*, 2014). Yu e colaboradores (2014), apresentaram graficamente a relação entre PCPs, ACMs e ACQs, como na figura 2.

Figura 2 - Relações entre PCPs, ACMs e ACQs (YU *et al.*, 2014)



O conhecimento das relações existentes entre as variáveis de entrada e de saída em cada etapa de um processo de fabricação são objetivos da abordagem QbD e traduzem-se por maior conhecimento sobre esse processo (ICH, 2009; VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013; YU, 2008; YU *et al.*, 2014). Como descrito no quadro 1, o estabelecimento funcional das relações entre ACMs, PCPs e ACQs são exemplos de uma abordagem elevada de implementação de QbD e pressupõe que nesse momento já se tenha uma definição preliminar da formulação

e do processo de fabricação, buscando o seu refinamento através de uma avaliação sistemática (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009).

Uma questão fundamental para o desenvolvimento de medicamentos de acordo com abordagem de *quality by design*, é que os conceitos dos guias ICH Q8 (R2), ICH Q9 e ICH Q10 estão inter-relacionados e precisam ser aplicados conjuntamente para a obtenção de objetivos comuns e para maximização de resultados (MORETTO; CALIXTO, 2009). A partir do momento que o fabricante abandona a abordagem mínima de implantação de QbD em direção à abordagem elevada, a demanda pela utilização de um processo de gerenciamento dos riscos da qualidade (GRQ), como descrito no guia ICH Q9, aumenta consideravelmente. Esta nova perspectiva tem como objetivo auxiliar na construção da qualidade do produto de forma consistente, aumentando o nível de conhecimento sobre o produto e processo e implantando um modelo de gerenciamento do conhecimento que dê suporte à melhoria contínua (ICH, 2005, 2008, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009).

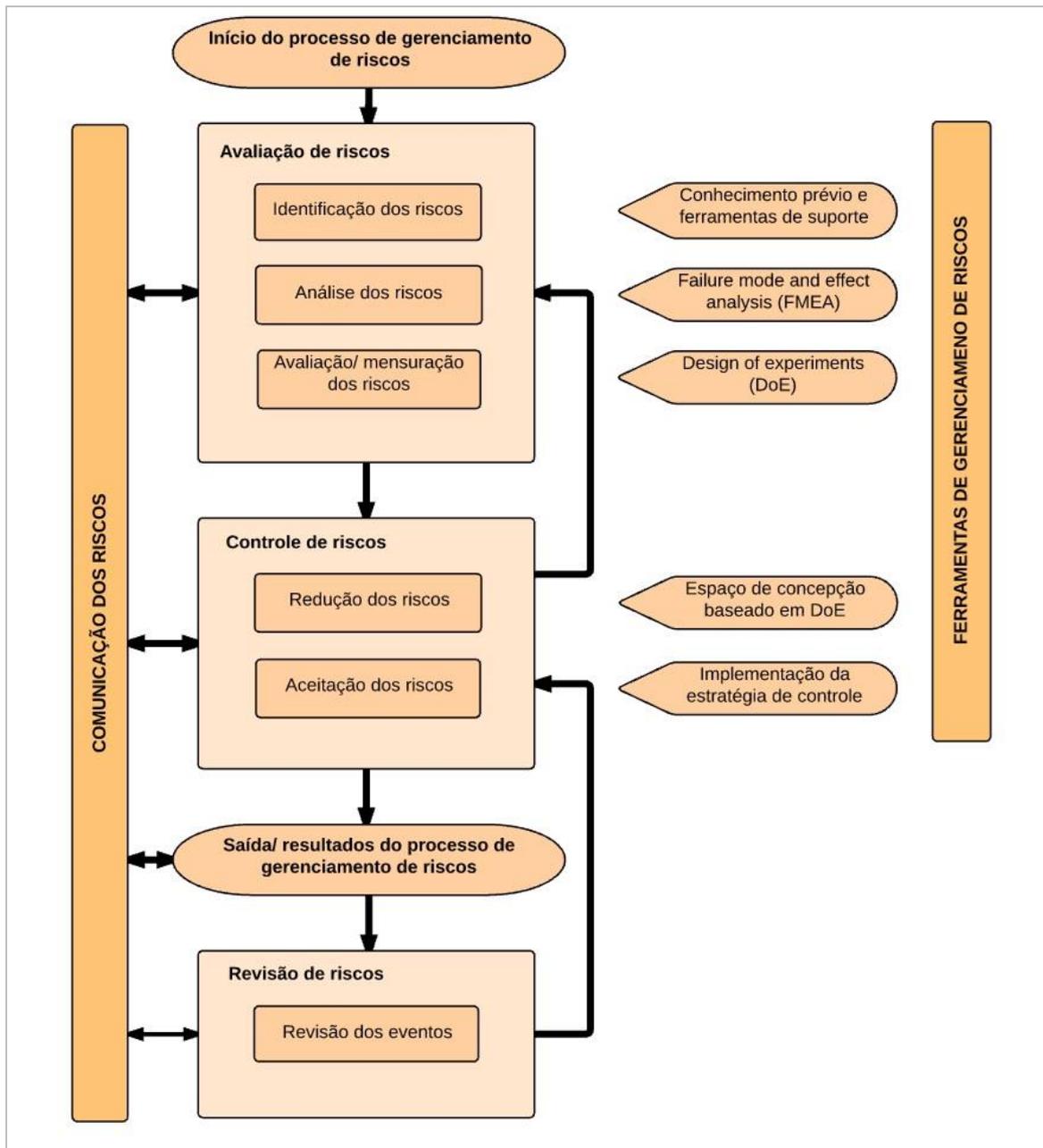
Os conceitos relacionados ao uso do GRQ para identificar, controlar, comunicar e revisar os riscos da qualidade de medicamentos ao longo do seu ciclo de vida estão descritos no guia ICH Q9 (ICH, 2005). A ênfase do GRQ está baseada no conhecimento dos riscos oferecidos aos pacientes e no esforço para reduzir esses riscos a níveis aceitáveis. Em um processo de desenvolvimento de um medicamento, portanto, todo esforço deve ser direcionado na identificação e controle dos atributos relacionados ao produto e ao processo de fabricação que uma vez modificados ofereçam riscos à qualidade do produto e, conseqüentemente, aos pacientes (CHAROO *et al.*, 2012).

De acordo com Charoo e colaboradores (2012), os componentes de gerenciamento dos riscos da qualidade são:

- 1) Avaliação do risco
- 2) Controle do risco
- 3) Resultado do gerenciamento dos riscos da qualidade
- 4) Revisão do risco

O relacionamento de cada uma dessas etapas em um processo de gerenciamento de riscos e exemplos de ferramentas específicas para sua implementação estão na figura 3.

Figura 3 - Processo de gerenciamento de riscos adaptado de ICH Q9 (ICH, 2005)



Desta maneira, Yu e colaboradores (2014) sugerem que as ferramentas de gerenciamento de riscos devem ser usadas de forma conjunta tendo a função de estabelecer maior grau de conhecimento sobre o produto e o processo e garantir a obtenção de produto com os requisitos de qualidade estabelecidos. Para tal, devem ser seguidas as seguintes etapas:

- 1) Identificar todos os atributos de materiais e parâmetros de processo que poderiam impactar os atributos críticos de qualidade do produto, utilizando ferramentas de análise de riscos e avaliações com base no conhecimento científico.
- 2) Planejar e conduzir experimentos utilizando ferramentas de *design of experiments* (DoE) ou delineamento experimental (DE), quando apropriado, buscando identificar relações entre ACMs, PCCs e ACQs.
- 3) Definir uma estratégia de controle determinando faixas aceitáveis para parâmetros críticos. Para parâmetros não críticos, a faixa aceitável será a faixa investigada. Quando mais de um parâmetro de processo e atributos de materiais estiverem relacionados com a mesma resposta, o conjunto das faixas e aceitação definidas pode ser denominado *design space*, ou espaço de concepção.

Por definição, o *design space* é relatado como “a interação e combinação multidimensional de variáveis de entrada (representadas por características de materiais e parâmetros de processo) que garantem a obtenção de produtos de qualidade” (ICH, 2009).

A determinação do *design space* requer o desenvolvimento de um importante trabalho de pesquisa, pois supõe submeter a teste o comportamento das respostas frente às variações de cada variável (VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013). Para isso, utilizam-se as técnicas estatísticas de delineamento experimental (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Diferentemente dos métodos estatísticos tradicionais, o delineamento experimental permite a avaliação das interações entre os fatores de forma multivariada, além de permitir a redução do número de experimentos necessários quando a avaliação de um grande número de fatores torna-se necessária (LEWIS; MATHIEU; PHAN-TAN-LUU, 1999; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009).

1.3. Delineamento experimental ou *Design of Experiments* (DoE)

Segundo Neto, Scarminio e Bruns (2010), o principal objetivo no uso de métodos de delineamento experimental é a obtenção do máximo de informação útil, empregando o menor número possível de experimentos, baseando-se em princípios estatísticos. Rodrigues e Iema (2009) também relataram que, entre outras vantagens relacionadas ao delineamento experimental está a possibilidade de análise simultânea de vários fatores envolvidos em um determinado fenômeno ou processo. Assim, é possível verificar e quantificar efeitos sinérgicos e antagônicos entre os fatores de interesse (RODRIGUES; IEMA, 2009).

Com o uso de ferramentas de delineamento experimental também é possível calcular e avaliar o erro experimental de determinada observação. Essa é uma característica fundamental para que seja possível especificar o nível de confiança estatística de cada resultado obtido (RODRIGUES; IEMA, 2009).

Na utilização de delineamento experimental para avaliar o efeito de um grande número de fatores sobre uma determinada resposta, normalmente é mais conveniente empregar uma estratégia sequencial de experimentos até que se obtenham os objetivos desejados (LEWIS; MATHIEU; PHAN-TAN-LUU, 1999; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Uma estratégia bastante comum é iniciar o plano experimental com uma etapa de *screening*, ou seleção de variáveis (LEWIS; MATHIEU; PHAN-TAN-LUU, 1999; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Esta etapa permite a distinção dos fatores mais importantes daqueles que apresentam menor impacto sobre as respostas. Em seguida, as variáveis selecionadas são estudadas através de outros modelos experimentais que permitem a quantificação dos efeitos individuais e de interações entre os fatores. A partir desses modelos é possível estabelecer condições ótimas, para que se tenham sistemas com respostas maximizadas (RODRIGUES; IEMA, 2009).

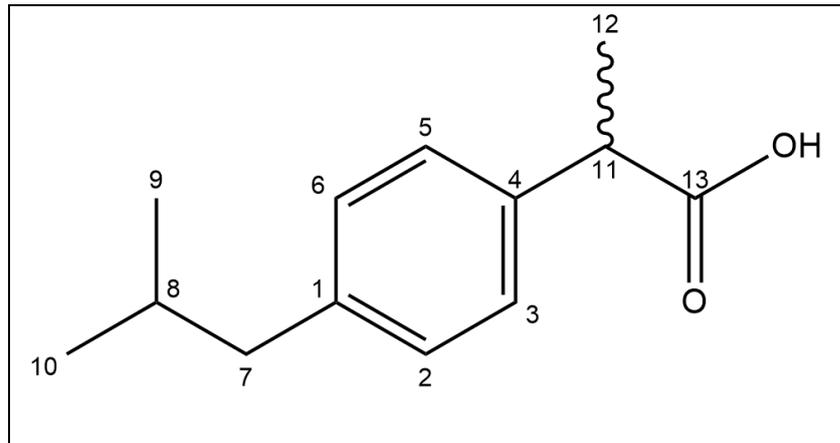
De acordo com Rodrigues e Iema (2009), a etapa de seleção de variáveis tem a função de identificar entre os fatores existentes aqueles que realmente podem influenciar o processo de forma significativa. Este estudo normalmente é realizado nas etapas iniciais do delineamento com o objetivo de simplificar o problema, permitindo que o pesquisador concentre sua atenção e recursos na avaliação e

otimização dos principais fatores (LEWIS; MATHIEU; PHAN-TAN-LUU, 1999; RODRIGUES; IEMA, 2009). Neto, Scarminio e Bruns (2010) completam que o objetivo da seleção de variáveis não é fornecer informações numéricas sobre o grau de influência de um fator específico sobre a resposta avaliada, mas sim identificar se um fator merece ou não ser estudado de forma mais aprofundada nas etapas posteriores. Os modelos utilizados para seleção de variáveis são normalmente modelos saturados ou próximos à saturação quando considerada a relação entre o número de fatores estudados e o número de experimentos realizados. Por este motivo, esses modelos apresentam alguns contratempos, como um menor grau de confiabilidade estatística dos resultados e o “confundimento” dos efeitos principais com efeitos de interação de terceira e de até segunda ordem (FONTANA; RAPALLO; ROGANTIN, 2014; RODRIGUES; IEMA, 2009).

1.4. Ibuprofeno

1.4.1. Propriedades químicas

O nome químico do ibuprofeno, segundo as regras da IUPAC, é ácido- α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético. A substância apresenta a fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molecular de 206,28 g/mol, tratando-se de um pó cristalino branco ou quase branco de odor característico (BRASIL, 2010c; GENNARO *et al.*, 2006). Sua fórmula química estrutural pode ser vista na figura 4.

Figura 4 - Fórmula estrutural do ibuprofeno (GENNARO *et al.*, 2006)

O ibuprofeno apresenta baixa solubilidade em água. Por ser um ácido fraco, sua solubilidade é dependente do pH no meio de solubilização. O seu pK_a aparente é 5,2, o que confere à substância maior solubilidade em meios alcalinos (GENNARO *et al.*, 2006). O ibuprofeno se solubiliza facilmente em etanol, acetona, clorofórmio e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. O fármaco é também ligeiramente solúvel em acetato de etila (BRASIL, 2010c). O logP determinado experimentalmente para a molécula é 3,97 (AVDEEF, 2012) o que confere à ela uma alta permeabilidade aparente em membranas celulares. Por possuir baixa solubilidade e alta permeabilidade, o ibuprofeno é um fármaco pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (POTTHAST *et al.*, 2005).

A molécula de ibuprofeno apresenta-se na forma dos enantiômeros R-(-)-ibuprofeno e S-(+)-ibuprofeno devido à existência de um centro quiral no carbono 11 de sua estrutura, como pode ser visto na figura 4. O enantiômero S-(+)-ibuprofeno apresenta maior atividade farmacológica enquanto que o isômero R-(-)-ibuprofeno, ainda que menos ativo, apresenta algumas propriedades farmacológicas relevantes relacionadas à ação anti-inflamatória do fármaco (RAINSFORD, 2009). A maioria das apresentações comerciais contendo ibuprofeno utiliza a mistura racêmica do fármaco, mas em alguns países são encontrados produtos nos quais apenas o isômero S(+)-ibuprofeno está presente (SWEETMAN, 2011).

O ibuprofeno apresenta temperatura de fusão de aproximadamente 75°C, o que é um valor relativamente baixo, além de possuir tendência a sofrer sublimação (GENNARO *et al.*, 2006). Estas características do fármaco contribuem para que as formulações destinadas à fabricação de comprimidos de ibuprofeno possuam forte

tendência a aderir aos punções de compressão, principalmente quando a concentração do insumo na formulação é elevada (ABU BAKAR *et al.*, 2007).

Rasenack e Müller (2002a) relataram que o ibuprofeno não apresenta polimorfismo, mas possui tendência a sofrer modificações no hábito cristalino. Posteriormente, esses mesmos autores analisaram a estrutura de cristais de ibuprofeno adquiridos de cinco fornecedores diferentes chegando à conclusão que eles eram isomórficos. Entretanto, foram encontradas diferenças em relação ao hábito, tamanho e área de superfície dos cristais que levaram a diferentes propriedades de fluxo, compressibilidade e dissolução (RASENACK; MÜLLER, 2002b).

1.4.2. Farmacologia

O mecanismo geral de ação do ibuprofeno, assim como dos outros AINEs, está relacionado com a inibição das enzimas araquidonato ciclooxygenase (COX) e, conseqüentemente, da síntese de prostaglandinas e tromboxanos, que são mediadores dos mecanismos biológicos relacionados à dor e à inflamação (GENNARO *et al.*, 2006; RAINSFORD, 2009; RANG; DALE; RITTER, 2001).

O ibuprofeno, quando administrado oralmente, é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal superior com pico de concentração plasmática ocorrendo cerca de 2 horas após a administração de formulações convencionais (GENNARO *et al.*, 2006; RAINSFORD, 2009). Ele é rapidamente metabolizado e é excretado principalmente por via renal dentro de 24 horas, não ocorrendo bioacumulação após uso prolongado, se respeitada a posologia indicada. A meia-vida plasmática do ibuprofeno é de aproximadamente 2 horas e não aumenta de forma significativa mesmo quando administrado em altas doses (RAINSFORD, 2009).

A maioria dos AINEs liga-se em grande extensão às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, mas nem todos se ligam aos mesmos sítios dessas proteínas (BUSSON, 1986; RAINSFORD, 2009). O ibuprofeno se liga aos sítios secundário e terciário da albumina somente em altas concentrações e não costuma deslocar outros fármacos ligados a estes sítios. Isto explica porque o ibuprofeno pode ser prescrito com segurança juntamente com anticoagulantes cumarínicos e

hipoglicemiantes orais, o que não deve ser considerado no caso do ácido acetilsalicílico (BJARNASON, 2007).

Segundo Busson (1986), a popularidade do ibuprofeno deve-se em grande parte à sua relativa baixa incidência de efeitos colaterais e à alta aceitabilidade entre os pacientes, principalmente entre os mais idosos. Em estudos clínicos realizados nas concentrações normais de uso, a incidência de efeitos adversos ao tratamento não foi significativamente maior que a do placebo e foi menor que a de outros analgésicos usados em estudos comparativos.

1.4.3. Formas farmacêuticas contendo ibuprofeno

O ibuprofeno é mais comumente administrado oralmente, mas também há formulações destinadas à administração pelas vias tópica, intraocular, intravenosa, intramuscular e retal. Estão disponíveis comercialmente, além das formulações convencionais, comprimidos de liberação rápida e formulações de liberação sustentada. Para a fabricação de formas de liberação rápida é comum o emprego do fármaco na forma de um de seus sais de lisina, sódio ou arginina (MOORE *et al.*, 2014).

Está registrado no âmbito da *United States Federal Drugs Administration* (FDA) um grande número de medicamentos contendo ibuprofeno na forma original ácida, na forma de sais, isolados ou em associações com outros fármacos (FDA, 2015). As associações medicamentosas contendo ibuprofeno normalmente são feitas com medicamentos indicados no tratamento dos sintomas de gripe, alergia e congestão nasal (difenidramina, fenilefrina, pseudoefedrina, clorfeniramina), analgésicos opioides (hidrocodona e oxicodona) ou mesmo com medicamentos gastroprotetores (famotidina) (FDA, 2015; GENNARO *et al.*, 2006; RANG; DALE; RITTER, 2001). No mercado nacional, entretanto, o número de formas farmacêuticas que possuem ibuprofeno como substância ativa é bem mais restrito que no mercado norte-americano (BRASIL, 2015).

Potthast e colaboradores (2005), após estudarem um extensivo número de formulações contendo ibuprofeno registradas no mercado alemão, norueguês e finlandês chegou à conclusão que nem todos os medicamentos registrados eram

bioequivalentes, apresentando diferenças quanto à velocidade de absorção, mas não quanto a quantidade de substância absorvida. Karttunen e colaboradores (1990) avaliaram as propriedades farmacocinéticas de duas formulações de ibuprofeno em estudos clínicos cruzados randomizados e chegaram às mesmas conclusões. Eles observaram que não havia diferenças estatísticas significativas na quantidade de fármaco absorvido, mas foram observadas diferenças nos picos das concentrações plasmáticas obtidas a partir das duas formulações.

Adicionalmente, Gillespie e colaboradores (1982) ao avaliar a biodisponibilidade de cinco formulações comerciais de ibuprofeno, concluíram que os produtos apresentavam quantidades totais de fármaco absorvido semelhantes, porém as velocidades de absorção não seguiram os mesmos padrões, sendo as formulações inequivalentes. Ainda sobre a bioequivalência de formas farmacêuticas contendo ibuprofeno, Potthast e colaboradores (2005b) comentaram que as diferentes velocidades de absorção observadas sofrem a influência tanto dos componentes da formulação quanto dos processos de fabricação empregados, mas essas diferenças podem ser detectadas através de testes comparativos de dissolução realizados em pH discriminativo.

Moore e colaboradores (2014) relataram casos em que as velocidades de dissolução de formulações de ibuprofeno avaliadas *in vitro* apresentaram relação direta com os picos de concentração plasmática obtidos *in vivo*. Eles ainda declararam que formulações de liberação rápida de ibuprofeno apresentam início de ação mais rápido e atuam por mais tempo, porém com o mesmo índice de reações adversas.

Em virtude das diferenças de biodisponibilidade que podem existir entre formulações de ibuprofeno, diversos pesquisadores tentaram melhorar a velocidade de dissolução utilizando variados recursos (FERRAZ, 1993).

Chow e Karara (1986) obtiveram melhorias na solubilidade do ibuprofeno ao complexá-lo com β -ciclodextrina e resultados semelhantes foram obtidos por Charoenchaitrakool, Dehghani e Foster (2002). Mallick e colaboradores (2011) aumentaram a solubilidade e a processabilidade do ibuprofeno empregando método de *hotmelt extrusion*, que consiste em um processo de extrusão à quente que permite a obtenção de dispersões sólidas com alta solubilidade. Em outro trabalho, Mallick, Pradhan e Mohapatra (2013) conseguiram obter uma formulação de ibuprofeno na forma de comprimidos com melhor fluxo, compressibilidade e maior

velocidade de dissolução após moer o fármaco juntamente com dióxido de silício e celulose.

Gosh e colaboradores (1998) avaliaram a influência de diferentes agentes aglutinantes sobre a taxa de dissolução de formulações de ibuprofeno, observando diferenças significativas. Em outro estudo para avaliar a influência de agentes aglutinantes sobre a dissolução de formulações de ibuprofeno, maiores velocidades de dissolução foram obtidas pela utilização de polivinilpirrolidona, embora haja resultados consistentes indicando que o aumento na solubilidade de formulações de ibuprofeno com polivinilpirrolidona dá-se pela amorfização que o fármaco sofre na presença do polímero (BOGDANOVA *et al.*, 2005; BYRN; XU; NEWMAN, 2001; GASHI *et al.*, 2009).

Um superdesintegrante obtido pelo coprocessamento de croscarmelose sódica e crospovidona foi utilizado por Gohel e colaboradores (2007) em formulações de comprimidos de ibuprofeno, obtendo maiores velocidades de dissolução.

Uma avaliação conjunta dos efeitos da concentração de desintegrantes e de parâmetros do processo de compressão sobre a desintegração de comprimidos de ibuprofeno foi feita por Ibrahim e Sallam (1993). Com os resultados obtidos, foi possível estimar os valores ótimos desses fatores para a obtenção de menores tempos de desintegração. Neste trabalho ainda foi proposto um modelo matemático para identificar as contribuições dos grânulos e das partículas primárias sobre a dissolução dos comprimidos.

Os perfis farmacocinéticos de cápsulas gelatinosas moles, comprimidos revestidos com filme e preparações líquidas obtidas a partir de comprimidos efervescentes foram avaliados comparativamente, tendo sido observado que as preparações na forma de cápsulas apresentaram maiores velocidades de absorção e maiores picos de concentração plasmática. Entretanto, as áreas sobre a curva (ASC) foram similares nas três formulações (SAANO *et al.*, 1991).

Cole e colaboradores (2004) avaliaram os desempenhos *in vitro* e *in vivo* de cápsulas de hipromelose e de gelatina contendo ibuprofeno. Não foram observadas diferenças na velocidade de absorção em pacientes no estado alimentado, mas em jejum as cápsulas de gelatina apresentaram maiores velocidades de absorção. Estas diferenças foram refletidas nos perfis de liberação *in vitro* avaliados em tampão fosfato pH 7,2 e em tampão TRIS pH 7,2.

Abbaspour, Sadeghi e Garekani (2005) avaliaram as influências das concentrações de ibuprofeno, eudragit e polivinilpirrolidona na obtenção de pellets de liberação controlada. Foi verificado que o aumento da concentração de polivinilpirrolidona levou a uma leve redução nos tempos médios de dissolução (MDT). Maiores MDTs foram obtidos nas concentrações extremas de ibuprofeno, 40% e 80%. Na concentração de 60% de ibuprofeno foram obtidos os menores MDTs.

Fini e colaboradores (2008) associaram o ibuprofeno por processo de granulação úmida a fosfatidilcolina e a uma lecitina saturada e, em seguida, revestiram os grânulos com diversos polímeros. Com isso, foi possível obter comprimidos de dispersão rápida e liberação prolongada.

Nos casos citados acima, abordagens diferentes foram utilizadas tendo como objetivo a modulação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas contendo ibuprofeno. A velocidade de liberação do ativo a partir da forma farmacêutica tem papel fundamental na eficácia do medicamento e sofre a influência de um grande número de fatores, os quais estão relacionados com o fármaco, com os componentes da formulação e com o processo de fabricação do medicamento.

1.5. Dissolução de comprimidos

A via oral é a mais comumente utilizada na administração de fármacos e, entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, os comprimidos são a forma de dosagem de mais ampla utilização (AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Entre as vantagens existentes na utilização de comprimidos como forma farmacêutica está a conveniência na administração, a maior precisão na dose do medicamento entregue ao paciente, a maior estabilidade química e física ao longo do tempo e a maior conveniência e produtividade em larga escala (ANSEL; POPOVICH; LOYD V. ALLEN, 2000; AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Apesar das muitas vantagens existentes na utilização de comprimidos como formas de dosagem, um dos desafios está em assegurar que a taxa de liberação do fármaco no meio destinado à sua dissolução seja condizente com o seu

desempenho esperado *in vivo* (GENNARO *et al.*, 2006; STORPIRTIS *et al.*, 2009). Este desafio se torna ainda maior no caso de comprimidos contendo fármacos pouco solúveis, como é o caso do ibuprofeno.

A dissolução pode ser definida como o processo em que ocorre a transferência de entidades químicas do estado sólido para uma solução. De acordo com Vieira, Redigueri e Redigueri (2013), a dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas constitui etapa essencial para garantir a sua absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade no local de ação e seu efeito terapêutico. Sendo assim, Amidon e colaboradores descreveram o ensaio de dissolução *in vitro* como uma ferramenta importante para avaliar o desempenho de formulações nas quais o fármaco não se encontra em solução, visando a garantia de sua segurança e eficácia (AMIDON *et al.*, 1995a).

O número de fatores que possui impacto direto sobre a taxa de dissolução de comprimidos é bastante extenso. Nos próximos itens dessa seção descreveremos alguns dos fatores mais comuns.

1.5.1. Fatores com influência sobre a dissolução de comprimidos

1.5.1.1. Forma cristalina do IFA

Polimorfismo é a capacidade de uma substância sólida existir em mais de uma estrutura cristalina (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006; STORPIRTIS *et al.*, 2009). Em um sólido cristalino as moléculas se organizam em arranjos ordenados, diferentemente do que ocorre com os sólidos amorfos, nos quais existe uma desordem em nível molecular. Os sólidos podem ser classificados em função do número de substâncias presentes, sendo denominados como sólidos monocomponentes e sólidos multicomponentes. Como o próprio nome indica, os sólidos monocomponentes contêm apenas uma substância na formação da estrutura cristalina, tendo como exemplo mais comum os sólidos anidros (AULTON, 2005; STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Os sólidos multicomponentes, por sua vez, podem ser encontrados na forma de solvatos, sais e cocristais (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006). Os solvatos são sólidos que possuem moléculas do fármaco e do solvente incorporados em uma mesma estrutura cristalina. Os sais são estruturas cristalinas que contém o fármaco em sua forma iônica, contrabalanceada pelo seu contraíon correspondente. Os cocristais, por sua vez, são sólidos que possuem moléculas do fármaco e de outra substância não volátil incorporada em sua estrutura cristalina (GENNARO *et al.*, 2006).

Os variados polimorfos de uma determinada substância podem possuir diferentes propriedades físicas e físico-químicas, entre as quais está o ponto de fusão, propriedades espectroscópicas, solubilidade, velocidade de dissolução e propriedades de empacotamento, fluxo e compressibilidade (AULTON, 2005; STORPIRTIS *et al.*, 2009). As variações observadas nas propriedades citadas são oriundas das diferentes conformações e/ou interações intra e intermoleculares observadas nas estruturas cristalinas (GENNARO *et al.*, 2006).

De uma forma geral, as formas polimórficas consideradas metaestáveis apresentam maior solubilidade que as formas termodinamicamente mais estáveis da mesma substância (WAGNER, 1969). Igualmente, os sólidos amorfos dissolvem-se mais rapidamente que suas respectivas formas cristalinas. Entre os solvatos, observa-se que quanto maior o grau de solvatação, menor a solubilidade e a velocidade de dissolução do fármaco no mesmo solvente das moléculas de solvatação (AULTON, 2005).

1.5.1.2. Tamanho e forma das partículas do IFA

De acordo com a teoria geral da solubilidade, a velocidade de dissolução de um fármaco em um dado meio de dissolução será aumentada na proporção do aumento de sua área superficial (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). Desta forma, quanto menor for o tamanho de uma partícula, maior será a superfície de contato efetiva apresentada por uma determinada massa de fármaco e maior será sua velocidade de dissolução (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006).

Entretanto, deve-se salientar que para alguns fármacos, em especial aqueles de natureza hidrofóbica, algumas técnicas de redução de tamanho de partículas a seco podem levar à aglomeração das partículas obtidas, causando uma redução na superfície de contato efetiva com o meio de dissolução, o que pode levar menores velocidades de dissolução (GENNARO *et al.*, 2006).

Em algumas situações, para que ocorra aumento substancial da velocidade de dissolução, o fármaco deve ser reduzido a tamanhos de partícula extremamente pequenos, o que pode não ser conseguido através das técnicas usuais como a moagem ou mesmo a micronização. Nesses casos, a técnica de dispersão sólida pode ser interessante por permitir a dispersão de moléculas de fármacos de baixa solubilidade nos interstícios da estrutura de outra substância que seja mais solúvel em água (GENNARO *et al.*, 2006; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Outras características físicas do insumo farmacêutico ativo também podem se relacionar indiretamente com a área de superfície efetiva das partículas modificando o grau de interação do solvente com o sólido. Entre estas características estão a forma da partícula e sua porosidade (AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

1.5.1.3. Fatores relacionados aos componentes da formulação

Praticamente todos os excipientes presentes em uma formulação exercem algum impacto sobre a dissolução, sejam eles positivos ou negativos (GENNARO *et al.*, 2006). Os excipientes são adicionados a uma forma farmacêutica com o objetivo de atribuir a ela algumas características que a substância ativa sozinha não possui e que são necessárias para a composição de produtos com as características de qualidade requeridas (ANSEL; POPOVICH; LOYD V. ALLEN, 2000; AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Sabe-se que muitos medicamentos existentes no mercado apresentam diferenças nas velocidades de liberação das substâncias ativas em função de diferenças em suas composições qualitativas e quantitativas. Em certos casos, estas diferenças podem levar a problemas de biodisponibilidade e oferecer riscos à segurança do paciente (AMIDON *et al.*, 1995b; POTTHAST *et al.*, 2005).

Os diluentes são substâncias adicionadas a formulações de comprimidos com o objetivo de permitir que sejam obtidas formas farmacêuticas de tamanho adequado, além de possuir propriedades que favorecem o fluxo e a compressibilidade das misturas para compressão (ANSEL; POPOVICH; LOYD V. ALLEN, 2000; AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Adicionalmente, os diluentes também exercem efeitos significativos sobre as velocidades de desintegração e de dissolução das formas farmacêuticas dependendo do seu grau de miscibilidade com o meio de dissolução e do mecanismo de interação com as moléculas do solvente (GENNARO *et al.*, 2006).

Os desintegrantes geralmente exercem seu efeito ao deliquescer ou sofrer intumescimento ao contato com a água captada no meio que se encontram (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001), logo os diferentes desintegrantes podem possuir diferentes capacidades de exercer seus efeitos em função de seus mecanismos de ação e dos outros componentes com quem interagem no seio da formulação (FERRAZ, 1993).

Aglutinantes são excipientes responsáveis por promover a formação de pontes sólidas entre as partículas presentes na formulação para a formação de grânulos (AULTON, 2005). Esses grânulos, por sua vez, podem conferir à mistura para compressão melhores propriedades de fluxo e compressibilidade (AULTON, 2005; FERRAZ, 1993). Entretanto, a utilização de aglutinantes em quantidades excessivas em uma formulação pode levar à formação de grânulos com excessiva resistência mecânica, o que acarretará em aumentos nos tempos de desintegração e à redução das velocidades de dissolução (AULTON, 2005).

Os lubrificantes são substâncias usadas em formulações com o objetivo de reduzir o atrito durante a compactação e a compressão e prevenir contra a aderência dos comprimidos aos punções de compressão (ANSEL; POPOVICH; LOYD V. ALLEN, 2000; AULTON, 2005). Os lubrificantes utilizados em formulações de comprimidos são normalmente substâncias bastante hidrofóbicas e, mesmo em suas concentrações usuais de utilização podem diminuir as velocidades de dissolução dos comprimidos (GENNARO *et al.*, 2006).

Verificando os mecanismos que levam à redução da velocidade de dissolução pelos lubrificantes, foi sugerido que lubrificantes como estearato de magnésio, estearato de alumínio, ácido esteárico e talco formam uma camada hidrofóbica ao redor das partículas reduzindo a área de contato efetiva do fármaco com o solvente,

o que acarreta em diminuição da molhabilidade das partículas (GENNARO *et al.*, 2006).

1.5.1.4. Fatores relacionados ao processo de fabricação

Os processos mais comuns na fabricação de comprimidos são a compressão direta, granulação seca e granulação úmida. O método de granulação empregado na fabricação de uma determinada formulação irá influenciar a velocidade de dissolução dos comprimidos em função da resistência mecânica e da porosidade dos grânulos obtidos (AULTON, 2005; FERRAZ, 1993).

O método de granulação úmida, de uma forma geral, costuma aumentar a velocidade de dissolução de comprimidos contendo fármacos pouco solúveis. A utilização de diluentes como amido, lactose *spray-dried* e celulose microcristalina tendem a aumentar a hidrofiliabilidade da formulação, o que leva a melhores propriedades de dissolução (GENNARO *et al.*, 2006). Este processo sofre a influência de outros fatores importantes como a concentração de aglutinantes e a quantidade de solventes utilizada. Alguns parâmetros de processo como tempo e velocidade de mistura, tempo de secagem do granulado e tamanho dos grânulos obtidos também exercem influência sobre a velocidade de dissolução da forma farmacêutica (AULTON, 2005; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O método de granulação seca consiste na compactação ou pré-compressão de uma parte ou de toda a formulação. Esse processo pode ser realizado em equipamentos chamados de compactadores de rolos ou em máquinas de compressão equipadas com punções de grandes dimensões (ANSEL; POPOVICH; LOYD V. ALLEN, 2000; AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006), sendo que este último método se encontra atualmente em desuso. Em geral, o método de granulação seca tende a reduzir a taxa de dissolução dos comprimidos obtidos por favorecer o contato íntimo entre as partículas e reduzindo a porosidade nos compactados (FREITAG; KLEINEBUDDE, 2003; GENNARO *et al.*, 2006; KLEINEBUDDE, 2004). A extensão da influência do processo sobre a taxa de dissolução da forma farmacêutica irá depender de parâmetros como a pressão e a

velocidade de compactação, assim como o tamanho dos grânulos obtidos ao fim do processo (GENNARO *et al.*, 2006; KLEINEBUDDE, 2004).

No método de compressão direta, a velocidade de dissolução irá depender principalmente das forças de compressão empregadas na produção dos comprimidos, além do tempo no qual a mistura é exposta à força de compressão (GENNARO *et al.*, 2006).

Além dos métodos de granulação e compressão propriamente ditos, parâmetros de processo como a velocidade e o tempo de mistura dos lubrificantes da formulação e a ordem de adição dos componentes da mistura podem influenciar de formas diversas a velocidade de dissolução dos comprimidos (AULTON, 2005).

2. JUSTIFICATIVA

O profundo conhecimento técnico-científico de aspectos relacionados aos materiais e ao processo de fabricação de produtos farmacêuticos é cada vez mais exigido pelos agentes reguladores. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sinaliza esta necessidade através da resolução RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014, que traz a exigência de que os pontos críticos relacionados ao processo de fabricação sejam identificados levando em consideração o perfil de qualidade desejado para o produto.

No âmbito de atuação da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), o desenvolvimento de produtos de acordo com os conceitos de QbD é exigido para a maior parte dos tipos de produtos farmacêuticos registrados. Ainda, de acordo com a evolução histórica do arcabouço regulatório estabelecido no Brasil, a adoção dos conceitos de QbD na área de atuação da ANVISA deve se concretizar nos próximos anos.

Além dos aspectos regulatórios envolvidos na adoção dos conceitos de QbD, esta abordagem é uma ferramenta fundamental para melhoria contínua da qualidade, a ser explorada pelo fabricante. Entretanto, devido ao grande número de fatores que devem ser considerados durante o desenvolvimento de produtos farmacêuticos torna-se imprescindível a utilização de ferramentas que permitam manipular, analisar e identificar estes fatores e os dados gerados por eles de forma

concisa e racional. Nesse contexto, a utilização de métodos de análise de riscos associados a ferramentas de delineamento experimental dentro de um processo de gerenciamento dos riscos da qualidade, como indicado nos guias ICH Q8 (R2) e ICH Q9 pode ajudar em muito o processo de desenvolvimento ao facilitar a gestão do conhecimento e, conseqüentemente, a tomada de decisões.

Como resultado direto da execução do trabalho proposto será obtido maior grau de conhecimento sobre o processo de fabricação do produto Ibuprofeno 600mg comprimidos, o qual se encontra atualmente em processo de desenvolvimento pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica de Farmanguinhos. Como resultado secundário desse trabalho, será possível agregar à equipe de pesquisadores de Farmanguinhos maior familiaridade com os conceitos de QbD e com as ferramentas envolvidas em sua implementação, mantendo a instituição em linha com práticas de desenvolvimento de produtos de vanguarda em âmbito internacional.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Identificar os parâmetros críticos de processo relacionados à dissolução de comprimidos de ibuprofeno utilizando abordagem de Qualidade por Concepção.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar características físicas e físico-químicas do ibuprofeno.
- Identificar e avaliar os riscos da qualidade relacionados à dissolução de comprimidos de ibuprofeno utilizando ferramentas de análise de riscos.

- Mensurar o impacto dos riscos da qualidade sobre a dissolução de comprimidos de ibuprofeno por delineamento experimental.
- Revisar os resultados da análise de riscos e identificar os parâmetros críticos de processo relacionados à dissolução dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Lista de Equipamentos

- Analisador de densidade batida e aparente Erweka, modelo SVM 202
- Analisador termogravimétrico Mettler Toledo, modelo 851^e
- Balança analítica Sartorius, modelo CPA224S
- Balança Mettler Toledo, modelo AL 204
- Balança Mettler Toledo, modelo PB 8001.
- Balança Sartorius, modelo CPA 224S
- Balança Shimadzu, modelo UX4200H
- Calorímetro exploratório diferencial Mettler Toledo, modelo 822^e
- Compactador de rolos Vector-Freund, modelo Mini roller compactor TF
- Compressora rotativa Fette, modelo 102i
- Desintegrador Erweka, modelo ZT71
- Difrátômetro de pós Bruker, modelo D8-Advanced
- Dissolutor Distek, modelo Evolution 6100
- Durômetro Erweka, modelo TBH310 MD.
- Equipamento de metalização Denton Vacuum Desk IV LCC
- Espectrofotômetro de ultravioleta Agilent, modelo Cary 100
- Espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu, modelo UV-VIS UV-1800
- Friabilômetro Erweka, modelo TAR 200
- Granulador oscilante Erweka, modelo AR 400
- Granulate Flow Tester Erweka, modelo GTB

- Granulômetro Retsch, modelo AS200 basic
- Microscópio eletrônico Jeol, modelo JSM6390LV
- Microscópio óptico Olympus, modelo BX50
- Misturador tipo V Lawes com capacidade nominal de 10 Litros.
- Peneiras para granulometria mesh-Tyler 20, 24, 28, 32, 60, 80, 150, 200, 250, 270, 325 e 400.
- pHmetro Metrohm, modelo 780 pHmeter
- Titulador automático Metrohm, modelo 870 KF Titrino plus

4.2. Identificação dos riscos da qualidade

Para a identificação dos riscos de qualidade relacionados com a velocidade de dissolução dos comprimidos de ibuprofeno, um diagrama de causas e efeitos foi construído levando em consideração o conhecimento adquirido durante as etapas anteriores de desenvolvimento e os relatos científicos e acadêmicos disponíveis sobre o assunto, conforme orientação dos guias Q8(R2) (2009) e Q9 (2005) do ICH, além de diversos artigos e estudos de caso (FAHMY *et al.*, 2012; MUKHARYA *et al.*, 2013; XU; KHAN; BURGESS, 2012). A construção do diagrama facilitou a determinação qualitativa dos parâmetros de processo com possível impacto sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno. O diagrama de causas e efeitos, também conhecido como diagrama de Ishikawa, é uma ferramenta gráfica de análise de processos que permite a identificação das muitas causas que podem contribuir para um efeito, mostra o relacionamento das causas entre si e em relação aos efeitos e identifica possíveis áreas de melhoria para o processo (LAU, 2015).

A construção do diagrama foi realizada em conjunto por um grupo de colaboradores da área de desenvolvimento de produtos da instituição. Após breve descrição do histórico de desenvolvimento do produto, de sua formulação quantitativa e seu processo de fabricação, os profissionais foram instruídos a definir como *inputs* do diagrama os parâmetros de processo que poderiam, uma vez alterados, provocar uma eventual incapacidade do produto em atender às especificações de dissolução do produto acabado.

4.3. Análise dos riscos da qualidade

Identificados os parâmetros de processo de fabricação com possível impacto sobre a dissolução de comprimidos de ibuprofeno, estes parâmetros foram compilados a uma matriz de riscos sendo analisados por análise de modo falhas e efeitos ou FMEA (do inglês *failure mode and effects analysis*). Os procedimentos para execução da análise foram conduzidos conforme o descrito por Fahmy e colaboradores (2012), por Lau (2015) e pelo procedimento operacional padrão interno CTM – 11.NVQ.009/02 de Farmanguinhos (FRANÇA, 2013). Por ser um documento interno da instituição e protegido por cláusulas de confidencialidade, o procedimento operacional está disponível para consulta, somente sob autorização.

O preenchimento da matriz FMEA, ao exemplo da construção do diagrama de causas e efeitos, foi efetuado em conjunto pelo mesmo grupo de colaboradores que atuou na etapa anterior.

As colunas 1 a 3 da da matriz FMEA (figura 5) foram preenchidas com informações relacionadas ao parâmetro de processo associado ao risco. A coluna 4 foi preenchida com o modo de falha, ou seja, o que poderia ocorrer durante o processo de fabricação e que poderia levar a alterações nos valores definidos originalmente para o parâmetro em questão. As colunas 5, 6 e 7 foram preenchidas com os índices relacionados à severidade, probabilidade de ocorrência e detectabilidade do modo de falha, respectivamente.

A última coluna da figura 5 foi preenchida com o produto das colunas 5 a 7, representando o RPN (*risk priority number*). Os RPNs com valores acima de 100 foram considerados críticos, sendo considerados, portanto, inaceitáveis.

Aos índices de severidade, ocorrência e detecção foram atribuídos valores que variaram entre 1 e 10. Para ajudar na classificação de cada índice foram levadas em consideração das descrições da figura 5, extraídas do procedimento operacional CTM – 11.NVQ.009/02 (FRANÇA, 2013).

Figura 5 - Matriz FMEA não preenchida (FRANÇA, 2013)

n°	Etapa	Parâmetro	Modo de falha	S	O	D	RPN
1	2	3	4	5	6	7	8

* As colunas S, O e D, referem-se aos Índices de severidade, ocorrência e detectabilidade, respectivamente; RPN: Risk priority Number

Quadro 3 - Classificação dos índices de severidade, ocorrência e detecção para análise FMEA (FRANÇA, 2013)

Severidade (S)		Ocorrência (O)		Detecção (D)	
Índice	Classificação	Índice	Classificação	Índice	Classificação
1	Mínima	1	Remota	1	Muito grande (certamente deve ser detectado)
2	Pequena	2	Pequena	3	Grande (grande probabilidade de ser detectado)
3		3			
4	Moderada	4	Moderada	5	Moderada (provavelmente deve ser detectado)
5		5			
6		6			
7	Alta	7	Alta	7	Pequena (provavelmente não deve ser detectado)
8		8			
9	Muito alta	9	Muito alta	9	Muito pequena (certamente não deve ser detectado)
10		10			

4.4. Delineamento experimental

Para avaliação dos efeitos principais dos cinco parâmetros de processo de risco inaceitável obtidos pela análise FMEA (RPNs superiores a 100) sobre a dissolução dos comprimidos foi utilizada metodologia de delineamento experimental em um modelo fatorial fracionado, 2_{III}^{5-2} (HILL; LEWICKI, 2007; MONTGOMERY; RUNGER, 2003; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). O coeficiente “III” da representação do modelo indica que este é um modelo de resolução III onde alguns efeitos de primeira ordem estão “confundidos” com efeitos de segunda ordem. Por esse motivo, este modelo pode ser considerado adequado para *screening* ou seleção de variáveis (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

O modelo fatorial fracionado 2_{III}^{5-2} é um modelo fatorial incompleto (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Portanto, para sua construção é necessário que os contrastes (combinação dos níveis das variáveis no plano experimental) de duas das cinco variáveis independentes do modelo sejam definidos a partir de produtos das outras variáveis. Desta forma, as variáveis codificadas para os fatores “A”, “B” e “C” (tabela 1) foram definidas a partir da definição tradicional (MONTGOMERY; RUNGER, 2003; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Já os contrastes para a variável “D” foram definidos pelo produto dos contrastes das variáveis “A”, “B” e “C”, enquanto que os contrastes para a variável “E” foram obtidos pelo produto dos contrastes das variáveis “A” e “B” (tabela 1), conforme apresentado por Neto, Scarminio e Bruns (2010).

Os valores das variáveis independentes do modelo foram definidos de acordo com a experiência obtida nos trabalhos preliminares para desenvolvimento da formulação e do processo. Aos valores centrais, definidos como nível “0” no plano experimental, foram adicionadas variações equidistantes para valores superiores e inferiores, definindo assim os níveis “+1” e “-1” (tabela 2).

Também foram adicionadas ao modelo três repetições de experimentos no ponto central do plano experimental, com o objetivo de avaliar a precisão do modelo (repetibilidade) e para identificar relações não lineares entre as variáveis, caso elas existam (HILL; LEWICKI, 2007; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Desta forma, o número total de experimentos realizado foi 11 (tabela 3).

Os experimentos foram realizados em sequência aleatória, à exceção dos pontos centrais que foram produzidos no início, meio e fim da sequência de experimentos. Desta forma, a ordem dos experimentos foi: 9, 1, 4, 6, 2, 10, 3, 7, 5, 8, 11.

Tabela 1 - Plano experimental com variáveis codificadas usado no delineamento fatorial fracionado 2^{5-2} (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010)

Experimento	Fatores/ variáveis				
	A	B	C	D (D=ABC)	E (E=AB)
1	-1	-1	-1	-1	1
2	1	-1	-1	1	-1
3	-1	1	-1	1	-1
4	1	1	-1	-1	1
5	-1	-1	1	1	1
6	1	-1	1	-1	-1
7	-1	1	1	-1	-1
8	1	1	1	1	1
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0

Tabela 2 - Valores das variáveis independentes nos níveis "-1", "0" e "+1" do plano experimental

Etapa	Parâmetro de processo	Fator/ variável	Nível		
			-1	0	1
Compactação	Pressão dos rolos (psi)	A	1250 ± 100	1500 ± 100	1750 ± 100
Compactação	Velocidade dos rolos (rpm)	B	4,5	6,0	7,5
Granulação	Malha do granulador oscilante (mesh-Tyler)	C	12	14	16
Mistura final	Tempo de mistura (min)	D	2,5	5,0	7,5
Compressão	Força de compressão principal (kN)	E	16,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0

Tabela 3 - Plano experimental para o delineamento fatorial fracionado 2^{5-2} , com adição dos pontos centrais

Experimento	Fator/ variável				
	A (psi)	B (rpm)	C (mesh-Tyler)	D (min)	E (kN)
1	1250	4,5	12	2,5	20,0
2	1750	4,5	12	7,5	16,0
3	1250	7,5	12	7,5	16,0
4	1750	7,5	12	2,5	20,0
5	1250	4,5	16	7,5	20,0
6	1750	4,5	16	2,5	16,0
7	1250	7,5	16	2,5	16,0
8	1750	7,5	16	7,5	20,0
9	1500	6,0	14	5,0	18,0
10	1500	6,0	14	5,0	18,0
11	1500	6,0	14	5,0	18,0

Após a execução dos experimentos e obtenção das respostas referentes à dissolução, os resultados foram avaliados no *software Statística 10*. A significância estatística dos efeitos dos fatores foi avaliada por análise de variância através da soma quadrática dos resíduos, considerando um valor α de 0,05 e intervalo de confiança de 95%. Cada resposta foi avaliada considerando modelos lineares (relações lineares entre as variáveis independentes e dependentes) e modelos com curvatura. O nível de validade dos modelos foi avaliado através dos coeficientes de determinação R^2 e dos coeficientes de determinação ajustados, tendo sido escolhido o modelo com melhor ajuste (valores mais próximos de 1).

As estimativas padronizadas dos efeitos dos parâmetros de processo estudados foram representadas em gráficos de Pareto, tendo sido considerados significativos aqueles com valores que ultrapassam os limites de significância estatística estabelecidos pelas análises de variância.

4.5. Formulação e processo de fabricação de comprimidos de Ibuprofeno 600 mg

As ações para o desenvolvimento da formulação e do processo de fabricação de comprimidos de ibuprofeno na dosagem de 600 foram realizadas previamente e por não serem objetivos do presente trabalho não foram citadas. Por motivos de confidencialidade, as concentrações dos excipientes presentes na formulação foram representadas no quadro 4 nas faixas usuais de utilização descritas em *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (ROWE; J SHESKEY; QUINN, 2009). O peso médio teórico dos comprimidos foi de 860 mg.

Quadro 4 - Formulação para fabricação de comprimidos de ibuprofeno 600 mg

Insumo	Concentração (%)	Função
Ibuprofeno	69,77	IFA
Croscarmelose sódica	0,5 – 5,0	Desintegrante
Celulose microcristalina	20 – 90	Diluyente
Dióxido de silício coloidal	0,1 – 1,0	Deslizante
Talco	1,0 – 10,0	Deslizante e lubrificante
Ácido esteárico	1,0 – 3,0	Lubrificante

Os insumos utilizados na fabricação dos lotes foram previamente analisados e aprovados conforme os procedimentos do sistema da qualidade da instituição e com suas respectivas monografias. Na fabricação dos lotes foram utilizadas as seguintes matérias-primas: ibuprofeno, fabricante BASF, lote IB1T0858; croscarmelose sódica, fabricante Blanver, registro 74268; celulose microcristalina, fabricante Blanver, lote 15568/07; dióxido de silício coloidal, fabricante IPCA registro 72150; Talco 325 mesh, fabricante Magnesita, lote N-101232-8; ácido esteárico micropulverizado, fabricante Mallinckodt lote 14030213.

A primeira etapa do processo de fabricação consistiu na pesagem dos insumos destinados à etapa de granulação seca, sendo eles o ibuprofeno, fração da croscarmelose sódica, fração da celulose microcristalina e fração do dióxido de silício coloidal (componentes intra-grânulo). A pesagem foi realizada em balança Mettler Toledo, modelo PB 8001. Em seguida, os insumos foram tamisados em peneira manual de abertura 16 mesh-Tyler.

Após a etapa de tamisação os insumos foram misturados em misturador tipo V da marca Lawes com capacidade nominal de 10 litros. A mistura durou 15 minutos sob velocidade de 16 rpm.

As pré-misturas foram então transferidas ao compactador de rolos marca Vector-Freund, modelo Mini roller compactor TF, para compactação. O funil de alimentação foi carregado com toda a pré-mistura a fim de evitar diferentes quantidades de pós carregadas no equipamento pudessem levar a alterações no desempenho do processo. Com as pré-misturas já carregadas no equipamento os parâmetros relacionados à pressão dos rolos e à velocidade dos rolos foram ajustados conforme a determinação prévia estabelecida para cada corrida experimental (tabela 3).

As fitas formadas após a passagem pelos rolos de compactação foram quebradas no granulador do compactador de rolos o qual estava equipado com malha de abertura 10 mesh-Tyler. Esta primeira granulação foi realizada com o objetivo de permitir uma fragmentação inicial das fitas, facilitando assim a passagem posterior pelo granulador oscilante.

Após a passagem completa da pré-mistura pelo compactador, o intermediário obtido foi tamisado em peneira manual malha 35 mesh-Tyler e os pós/compactados que passaram pela peneira foram retornados ao compactador. Esse procedimento foi repetido até que após a passagem completa de todo o material pelo compactador a quantidade de pós/compactados que passaram pela peneira 35 mesh-Tyler fosse inferior a 20% da quantidade inicial. Ao fim do processo de compactação, a fração de intermediários com menor tamanho de partículas foi pesada, fracionada e misturada aos granulados de maior tamanho com o objetivo de obter proporção de 9/1, ou 10% de finos em relação a massa total do compactado. Esta mistura foi realizada no misturador em V de 10 litros por 15 minutos sob velocidade de 16 rpm.

Em seguida, o intermediário da compactação foi granulado/calibrado em granulador oscilante marca Erweka, modelo AR 400. Foram utilizadas malhas de abertura 12 mesh-Tyler, 14 mesh-Tyler ou 16 mesh-Tyler, dependendo do que foi previamente estabelecido para cada corrida do plano experimental (tabela 3).

Os insumos da fração extra-grânulo (restante da formulação) foram pesados em balança Mettler Toledo, modelo PB 8001. A quantidade de cada insumo foi recalculada de acordo com o rendimento obtido ao fim da etapa de granulação/calibração para evitar que houvessem problemas relacionados ao teor de substância ativa na forma farmacêutica final ou a diferenças nos comportamentos

de processo em função de discrepâncias nas proporções dos componentes da formulação.

O talco 325 mesh e as frações extra-grânulo de celulose microcristalina 102, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal foram tamisados em peneira manual de abertura 16 mesh-Tyler e adicionados ao misturador em V de 10 litros juntamente com o intermediário da etapa de granulação. Os materiais foram misturados por 10 minutos sob velocidade de 16 rpm.

Para a mistura final, o ácido esteárico foi tamisado em peneira manual 35 mesh-Tyler, sendo transferido em seguida ao misturador em V contendo os componentes da etapa anterior. A mistura final durou 2,5 minutos, 5 minutos ou 7,5 minutos dependendo do que foi previamente determinado para cada corrida, conforme do plano experimental (tabela 3).

A compressão da mistura final foi realizada em compressora rotativa instrumentada Fette modelo 102i preparada com punções oblongos ovais côncavos lisos de dimensões de 18,5 mm de comprimento por 8,5 mm de largura. Os comprimidos foram produzidos individualmente em modo monopunção, após pesagens de $860 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ das misturas finais em balança Sartorius modelo CPA 224S e adição manual dessas quantidades às matrizes. Em cada lote foram produzidos aproximadamente 60 comprimidos. Os parâmetros de ajuste fixo usado no processo foram: a) velocidade do rotor: 14 rpm; b) força de pré-compressão: $2,5 \text{ kN} \pm 0,5 \text{ kN}$; c) penetração da compressão principal: 3,00 mm; d) penetração da pré-compressão: 3,00 mm; guia de enchimento: 12,00 mm. As forças de compressão principal empregadas na fabricação dos lotes foram de $16,0 \text{ kN} \pm 1,0 \text{ kN}$, $18,0 \text{ kN} \pm 1,0 \text{ kN}$ ou $20,0 \text{ kN} \pm 1,0 \text{ kN}$, dependendo do previamente estabelecido no plano experimental.

A quantidade teórica dos lotes (sem considerar as perdas durante o processo) foi de 1000 gramas. Foram retiradas amostras para análises de caracterização e controle em processo ao fim das etapas de pré-mistura, compactação, granulação/calibração e mistura final.

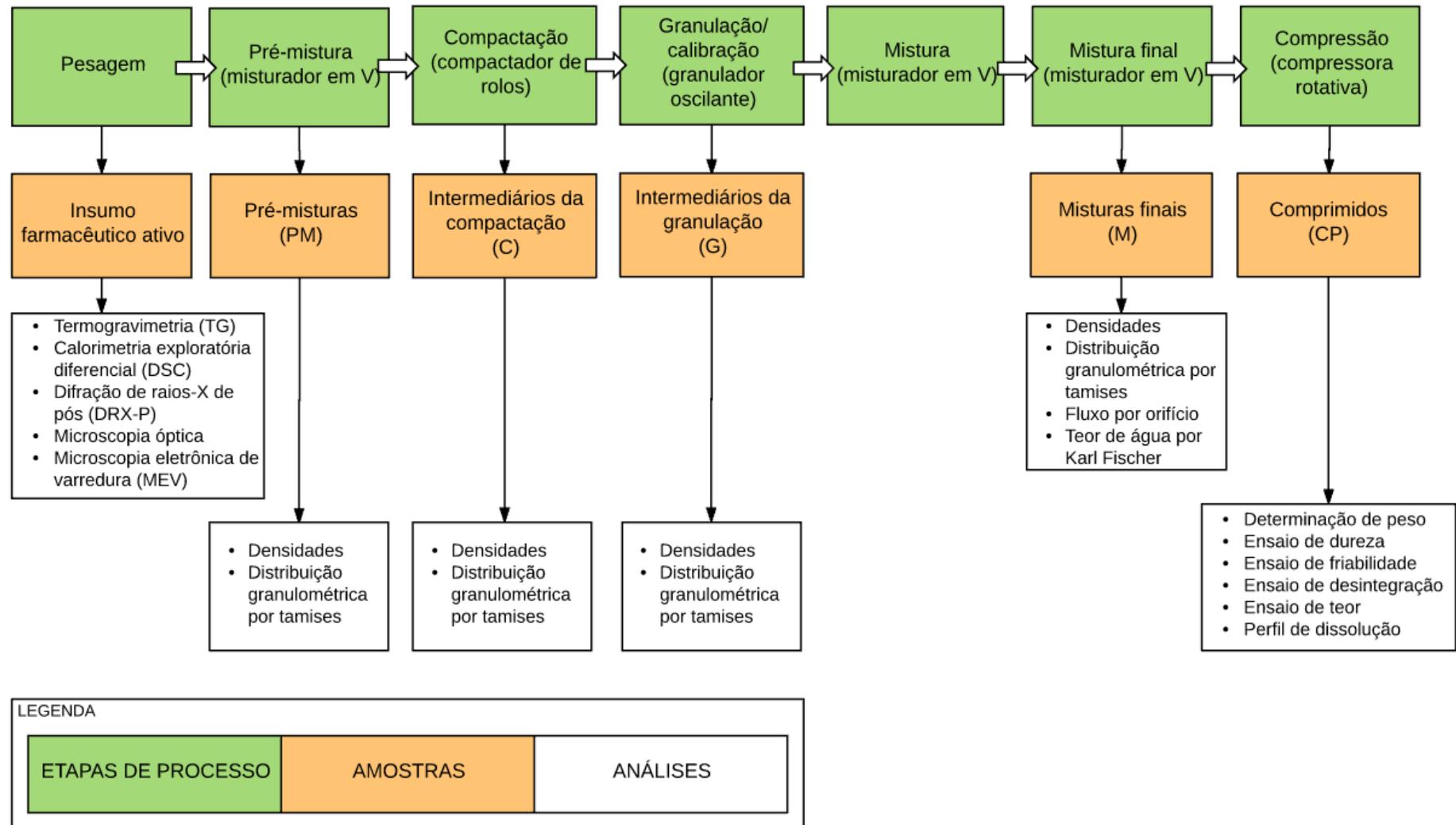
4.6. Ensaio de caracterização

O conjunto de análises executadas para caracterização da substância ativa, dos intermediários de fabricação e do produto acabado pode ser visualizado de forma resumida no quadro 5 e na figura 6.

Quadro 5 - Análises de caracterização realizadas no fármaco, nos intermediários de processo e no produto acabado.

Análises executadas	Amostras					
	IFA	Pré-mistura	Compactação	Calibração	Mistura final	Comprimidos
Análise termogravimétrica - TGA	X					
Calorimetria exploratória diferencial - DSC	X					
Difração de raios-X - DRX	X					
Microscopia óptica	X					
Microscopia eletrônica de varredura - MEV	X					
Densidade aparente e batida	X	X	X	X	X	
Distribuição granulométrica por tamises		X	X	X	X	
Análises de fluxo por orifício					X	
Teor de água					X	
Determinação de peso						X
Ensaio de dureza						X
Ensaio de friabilidade						X
Análise de desintegração						X
Análise de teor de ibuprofeno						X
Ensaio de Dissolução						X

Figura 6 - Etapas de processo, amostras coletadas e análises realizadas.



4.6.1. Ensaios de caracterização da substância ativa

4.6.1.1. Análise termogravimétrica (TGA)

Para obtenção das curvas de TGA, amostras com massa entre 9,000 mg e 11,000 mg foram pesadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. Os ensaios foram realizados em um analisador termogravimétrico Mettler Toledo modelo 851^e, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 10 K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 500°C. O equipamento de TG foi previamente calibrado com índio e alumínio metálicos. A análise foi realizada em duplicata.

4.6.1.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas de DSC, amostras com massa entre 3,00 e 3,50 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio furada. Foi utilizado um calorímetro exploratório diferencial da marca Mettler Toledo, modelo 822^e, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80 mL/min e razões de aquecimento de 40, 20, 10 e 5 K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 200°C. O equipamento de DSC foi previamente calibrado com índio e zinco metálicos. As análises foram realizadas em duplicata.

4.6.1.3. Difração de raios-X de pós (DRX-P)

Os padrões de difração de raios-X de pó foram obtidos em um difratômetro Bruker modelo D8-Advanced, operado a 40 KV e 40 mA, com velocidade de varredura de 0,01°/segundo no intervalo 2θ de 3 – 40°.

4.6.1.4. Microscopia óptica

As microfotografias foram obtidas em microscópio Olympus modelo BX50, utilizando magnificação de 50 e 100 vezes. As amostras foram suspensas em óleo mineral para a dispersão na lâmina.

4.6.1.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A avaliação microscópica foi realizada pelo Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFE) de Farmanguinhos utilizando microscópio eletrônico marca Jeol, modelo JSM6390LV pertencente à plataforma de microscopia eletrônica Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz. As amostras foram adicionadas, com auxílio de uma espátula, para cobrir a fita adesiva dupla-face colocada nos porta-amostras de metal ("STUB"). Em seguida, as amostras foram metalizadas em equipamento de metalização Denton Vacuum Desk IV LCC, com aplicação prévia de vácuo até a obtenção da pressão de, aproximadamente, 20mTORR (equivalente a 2,66644 Pa). A metalização ocorreu por 8 minutos, a 10 mA, sob atmosfera de gás Argônio, para a liberação da liga ouro-paládio (Au-Pd) que recobriu as amostras.

4.6.2. Ensaios de caracterização dos intermediários de processo

4.6.2.1. Densidade aparente e batida

As análises foram realizadas em equipamento Erweka modelo SVM 202 utilizando método descrito na farmacopeia USP 38 (United States Pharmacopoeia, 2014). Em um cilindro graduado calibrado e previamente tarado foram acondicionadas quantidades de amostra equivalentes a volume de 60 mL. Em seguida, o cilindro graduado foi devidamente fixado no suporte do equipamento e

submetido a 10 batidas, sendo verificado o volume ocupado pelo pó ao fim desse procedimento. Posteriormente, o sistema foi submetido a quantidades crescentes de batidas até que o volume ocupado pelo leito de pós apresentasse variação inferior a 2% em relação a leitura anterior. As quantidades de batidas executadas em cada etapa foram iguais a 500 e 1250, respectivamente. Ao fim do ensaio a densidades aparente e a densidade batida foram calculadas através das razões entre a massa pesada e os volumes ocupados pelo leito de pó, conforme as equações 1 e 2.

Equação 1

$$d_{aparente} = \frac{m}{v_i}$$

Equação 2

$$d_{batida} = \frac{m}{v_f}$$

Onde, m é a massa de amostra, v_i é o volume inicial ocupado pelo leito de pós e v_f é o volume ocupado pelo leito de pós ao fim do ensaio.

Os índices de Hausner foram calculados para cada amostra a partir da razão entre os volumes inicial a final, conforme a equação 3.

Equação 3

$$IH = \frac{v_i}{v_f}$$

Com base nos valores dos índices de Hausner e na classificação descrita na farmacopeia USP 38 (United States Pharmacopoeia, 2014), as amostras foram classificadas quanto a seus pareceres de fluxo (quadro 6).

Quadro 6 - Classificações de fluxo de acordo com os índices de Hausner (USP, 2015)

Índice de Hausner	Parecer de fluxo
1,00 – 1,11	Excelente
1,12 – 1,18	Bom
1,19 – 1,25	Razoável
1,26 – 1,34	Aceitável
1,35 – 1,45	Ruim
1,46 – 1,59	Muito ruim
> 1,60	Péssimo

4.6.2.2. Distribuição granulométrica por tamises

No ensaio foi utilizado granulômetro Retsch modelo AS200 basic equipado com um recipiente coletor e com um conjunto de seis peneiras. Para as amostras dos intermediários da compactação, dos intermediários da granulação e das misturas finais foram utilizadas tamises com as dimensões em mesh-Tyler 20, 24, 28, 32, 60 e 80. Para as amostras das pré-misturas as dimensões dos tamises em mesh-Tyler foram 150, 200, 250, 270, 325 e 400. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Farmacotécnica Experimental (LabFE) de Farmanguinhos.

No ensaio, cada tamis foi pesado individualmente e seus pesos foram anotados em planilha de registro específica. Em seguida, os tamises foram posicionados em ordem decrescente de abertura, de cima para baixo, tendo abaixo o recipiente coletor. Após a montagem da sequência dos tamises, cerca de 25,0 g da amostra foram pesados em balança Shimadzu modelo UX4200H e transferidos ao tamis superior. O equipamento foi ligado à amplitude 7,0 por 50 minutos. Decorrido o tempo estabelecido, cada tamis foi pesado individualmente e as quantidades de pós retidos nelas foi calculada por diferença. A porcentagem de pós retida em cada tamis foi calculada de acordo com a fórmula descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a) e apresentada na equação 4. As amostras foram avaliadas comparativamente em função das quantidades retidas em cada tamis e dos tamanhos médios de partículas calculados (equação não mostrada).

Equação 4

$$\% \textit{retida} = \frac{P_1}{P_2} \times 100$$

Onde P_1 é o peso da amostra retida na peneira e P_2 é a soma dos pesos das amostras retidas em todas as peneiras e no recipiente de fundo.

4.6.2.3. Análise de fluxo por orifício

A análise de fluxo por orifício foi realizada em equipamento Granulate Flow Tester GTB, da marca Erweka. No teste foi utilizado funil com abertura de 6,00 mm e capacidade de 100 mL. O tempo necessário aos escoamento do material adicionado ao funil foi medido e representado de forma padronizada em segundos por 100 gramas. Cada análise foi feita em triplicata.

4.6.2.4. Determinação de água

O ensaio de determinação de água foi realizado pelo método direto através de titulação com reagente de Karl Fischer. Amostras de quantidades próximas a 150 mg das misturas finais tiveram o teor de água determinado por titulador automático Metrohm 870 KF Titrino plus em triplicata.

4.6.3. Ensaios de caracterização do produto

4.6.3.1. Determinação de peso

O peso médio dos comprimidos foi calculado a partir da aferição individual de amostras contendo 20 comprimidos, de acordo com os critérios definidos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a). As análises foram realizadas em balança Mettler Toledo modelo AL 204.

4.6.3.2. Ensaio de dureza

As análises de dureza foram realizadas em durômetro Erweka modelo TBH310 MD. No teste, a dureza média foi determinada a partir de amostras de 10 comprimidos, de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a).

4.6.3.3. Ensaio de friabilidade

A friabilidade dos comprimidos foi avaliada em friabilômetro Erweka modelo TAR 200, seguindo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a). Os testes foram realizados em amostras de 10 comprimidos. A pesagem dos comprimidos no início e ao fim do teste foi feita em balança Mettler Toledo modelo AL 204. O cálculo para determinação da friabilidade foi realizado de acordo com a equação 5.

Equação 5

$$\% \text{ Friabilidade} = \frac{m_f - m_i}{m_i} \times 100$$

4.6.3.4. Ensaio de desintegração

As análises de desintegração foram realizadas em desintegrador Erweka modelo ZT71. Em cada análise foram avaliados os tempos de desintegração individuais de 6 comprimidos em água a 37°C com discos.

4.6.3.5. Análises de teor de ibuprofeno

4.6.3.5.1. Construção da curva de calibração

A partir de uma solução mãe contendo 12,5 mg/mL de ibuprofeno em hidróxido de sódio 0,1 mol/L foram preparadas amostras em concentrações correspondentes a 40%, 60%, 80%, 100% e 110% da substância ativa após diluição. As amostras foram lidas em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu modelo UV-VIS UV-1800 no comprimento de onda de 264 nm.

4.6.3.5.2. Análises de teor

As análises de teor foram realizadas conforme o método descrito por Eraga, Arhewoh e Chibuogwu (2015), mudando apenas o comprimento de onda da leitura de 221 nm para 264 nm. Após a trituração de 10 comprimidos em grau com pistilo, 0,05 gramas do material pulverizado foram pesados com exatidão em balança

analítica, transferidos a um balão volumétrico de 50 mL e avolumados com solução de hidróxido de sódio a 0,1 mol/L. A solução foi submetida a banho com ultrassom por 5 minutos, sendo posteriormente filtrada em filtro de papel Watman nº 1. Alíquota de 25 mL da solução filtrada foi transferida volumetricamente a balão volumétrico de 50 mL e avolumada novamente com solução de hidróxido de sódio 0,1 mol/L. A absorbância da solução obtida foi lida em espectrofotômetro de ultravioleta Shimadzu UV-VIS UV-1800. A análise foi feita em triplicata.

4.6.3.6. Ensaio de dissolução

4.6.3.6.1. Preparo do tampão fosfato pH 6,8

O preparo do tampão foi realizado conforme o descrito na farmacopeia USP 38 (United States Pharmacopoeia, 2014). Para cada 1000 mL de tampão foram pesados 27,22 gramas de fosfato de potássio monobásico, os quais foram imediatamente solubilizados em água purificada. Em seguida, aproximadamente 2 gramas de hidróxido de sódio foram adicionados lentamente à solução sob agitação. Após a solubilização do hidróxido de sódio, o pH da solução foi medido em pHmetro Metrohm 780 pHmeter e ajustado a $6,8 \pm 0,1$ com solução de hidróxido de sódio 2 mol/L.

4.6.3.6.2. Varredura do ibuprofeno na região do ultravioleta

Amostra da substância ativa equivalente à quantidade de ibuprofeno nos comprimidos, 600 mg, foi pesada em balança analítica e dissolvida em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8. Alíquotas da solução foram lidas em espectrofotômetro Agilent Cary 100 sem diluição e após diluição a 50% no mesmo tampão. Foram feitas varreduras entre os comprimentos de onda de 200 nm e 500 nm.

4.6.3.6.3. Varredura do placebo na região do ultravioleta

Alíquota de 260 mg da mistura de placebo foi pesada em balança analítica Sartorius CPA224S e dissolvida em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8. Amostras da solução obtida foram lidas em espectrofotômetro Agilent Cary 100 sem diluição e após diluição a 50% no mesmo tampão. As varreduras foram feitas entre os comprimentos de onda de 200 nm e 500nm.

4.6.3.6.4. Construção da curva de calibração

A partir de uma solução mãe contendo ibuprofeno na concentração de 0,666 mg/mL de ibuprofeno em tampão fosfato pH 6,8 foram preparadas amostras em concentrações correspondente a 40%, 50%, 60%, 80%, 100% e 120% da substância ativa após diluição. As amostras foram lidas em espectrofotômetro Agilent Cary 100 no comprimento de onda de 264 nm.

4.6.3.6.5. Ensaio de perfil de dissolução

O número de métodos sugeridos na literatura para a realização de ensaio de dissolução de comprimidos de ibuprofeno é enorme e varia quanto ao meio de dissolução utilizado, aparatos, velocidades de rotação, métodos de separação e métodos de leitura (BUSHRA et al., 2008; CHOW; KARARA, 1986; GOHEL et al., 2007; GONZALEZ NOVOA et al., 2005; IBRAHIM; SALLAM, 1993; LE et al., 2006; MALLICK et al., 2011b; MALLICK; PRADHAN; MOHAPATRA, 2013; POTTHAST et al., 2005; WILLIAMS et al., 2005)

Os métodos descritos para comprimidos de ibuprofeno na Farmacopeia Brasileira 5ª edição e na USP 38 recomendam a utilização de tampão fosfato pH 7,2 (BRASIL, 2010b; USP, 2015). Entretanto, Williams e colaboradores (2005) e

Potthast e colaboradores (2005) declararam que o tampão fosfato pH 7,2 é pouco discriminativo para avaliação de comprimidos de ibuprofeno devido a alta solubilidade do fármaco nesse pH. Potthast e colaboradores (2005) ainda declararam que uma das condições para que o ibuprofeno possa ser considerado um candidato à bioisenção baseado no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é que ele apresente dissolução rápida (Q maior que 85% em 30 minutos) em pH 6,8 (POTTHAST *et al.*, 2005; WILLIAMS *et al.*, 2005). Por esse motivo decidimos realizar as análises de dissolução em tampão fosfato pH 6,8.

Os perfis de dissolução dos comprimidos foram avaliados em dissolutor Distek, modelo Evolution 6100. Em cada cuba de dissolução foram utilizados 900 mL de tampão fosfato pH 6,8 aquecidos a 37°C e preparados conforme a farmacopeia USP 38 (United States Pharmacopoeia, 2014). Na análise foi utilizado aparato II (pás) com velocidade de rotação de 50 rpm, como indicado na monografia da USP 38. Alíquotas de aproximadamente 10 mL foram retiradas aos 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos de ensaio com seringas acopladas a filtros de celulose regenerada com poros de 0,45 µm. As alíquotas coletadas foram diluídas em proporção 1:1 com tampão fosfato pH 6,8 e lidas diretamente em espectrofotômetro Agilent Cary 100 no comprimento de onda de 264 nm utilizando o próprio tampão como branco. Foram analisados 6 comprimidos de cada lote.

4.6.3.6.6. Avaliação dos modelos cinéticos de dissolução

A avaliação do ajuste dos dados dos perfis de dissolução aos modelos cinéticos de Primeira Ordem, Hixson-Crowell e Higuchi foi feita através da verificação dos coeficientes de determinação das equações de regressão obtidas e dos resultados das análises de variância. Para tal, as relações entre os tempos de dissolução e as quantidades de substância dissolvida foram expressas através das relações descritas na equação 6 (modelo de Primeira Ordem), equação 7 (Higuchi) e equação 8 (Hixson-Crowell). Após definição do modelo com melhor ajuste aos dados, o parâmetro t_{85} referente ao tempo necessário para atingir 85% de substância dissolvida foi calculado para posterior análise do delineamento experimental.

Equação 6

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k.t}$$

Equação 7

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k.t^{1/2}$$

Equação 8

$$\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right)^{1/3} = 1 - k.t$$

Onde M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t ; M_∞ é a quantidade máxima de fármaco liberada no tempo infinito; k é a constante de liberação associada ao fármaco; t é o tempo de coleta da amostra.

4.7. Avaliação/ mensuração dos riscos da qualidade

Na etapa de avaliação/ mensuração dos riscos da qualidade, os índices de severidade definidos inicialmente por análise FMEA foram revistos em função dos resultados obtidos na análise do delineamento experimental como definido por Mukharya e colaboradores (2013), Fahmy e colaboradores (2012) e Xu e colaboradores (2012). Com isso foram calculados novos RPNs para os parâmetros de processo estudados, sendo avaliadas as ações futuras que devem ser conduzidas com o objetivo de reduzir o grau de risco associados aos fatores que ainda possuíam RPNs com valores inaceitáveis.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

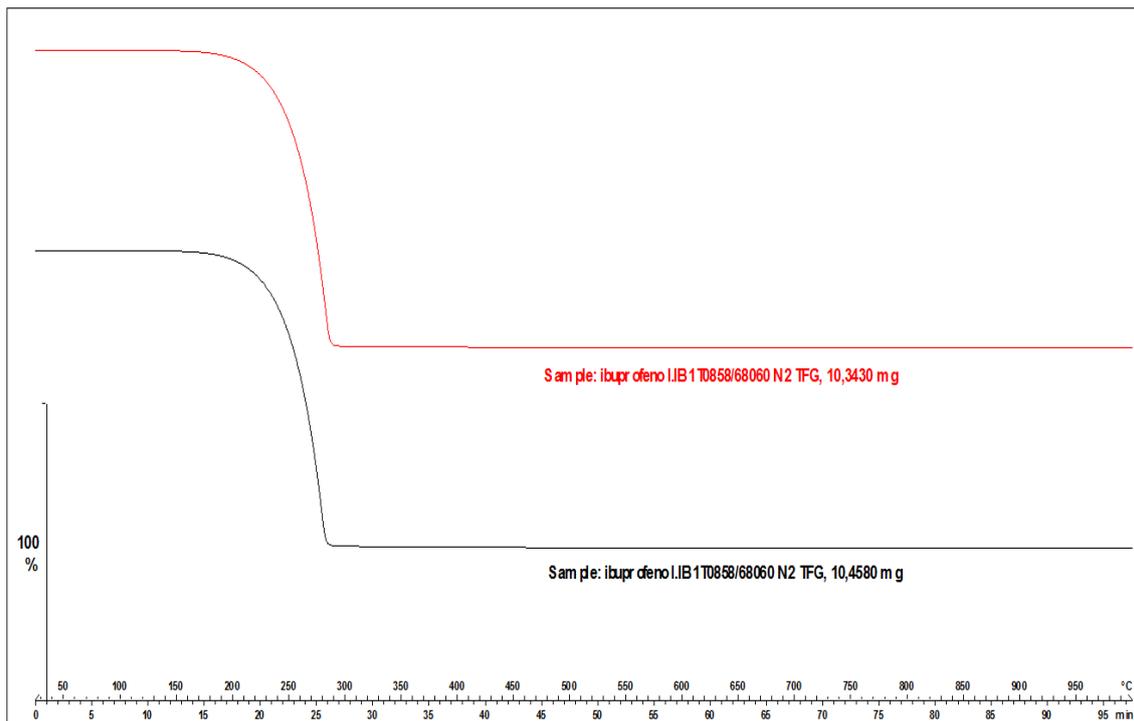
5.1. Caracterização do ibuprofeno

5.1.1. Termogravimetria (TG)

A termogravimetria é um tipo de análise térmica que tem como objetivo avaliar a variação de massa de uma substância quando submetida a aquecimento sob taxas controladas. Com o procedimento é possível avaliar o comportamento térmico da substância, seu teor de umidade e/ou solvatação, determinar o teor de cinzas, além de suas temperaturas de fusão, sublimação ou decomposição térmica. Adicionalmente, a temperatura de fusão de um fármaco é importante para seu controle de qualidade pois é uma forma de determinar o seu grau de pureza (BRASIL, 2010a).

De acordo com os perfis termogravimétricos obtidos para o ibuprofeno lote IB1T0858, o fármaco se mostrou estável, não ocorrendo perda de massa até a temperatura de 170°C. A partir dessa temperatura, uma acentuada perda de massa começou a ocorrer a qual terminou em um patamar que se consolidou acima de 270°C. A perda de massa total foi de aproximadamente 99,9%. Os resultados das análises de TG feitas em duplicata em amostras de ibuprofeno estão na figura 7.

Figura 7 - Curvas de termogravimetria do ibuprofeno



Os resultados encontrados correspondem ao descrito na literatura por diversos autores (PIERA *et al.*, 2002; RASENACK; MÜLLER, 2002b; TIȚA *et al.*, 2010). TiȚa e colaboradores (2010), relataram que a perda de massa que ocorre entre 175°C e 300°C corresponde à degradação do material. O fato de não ter ocorrido perda de massa a temperaturas mais baixas indica que o fármaco se encontra na forma não solvatada. De acordo com diversos autores, o grau de solvatação de fármacos interfere diretamente em sua solubilidade no solvente de suas moléculas de solvatação, sendo mais solúveis os fármacos no estado não solvatado (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006).

5.1.2. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

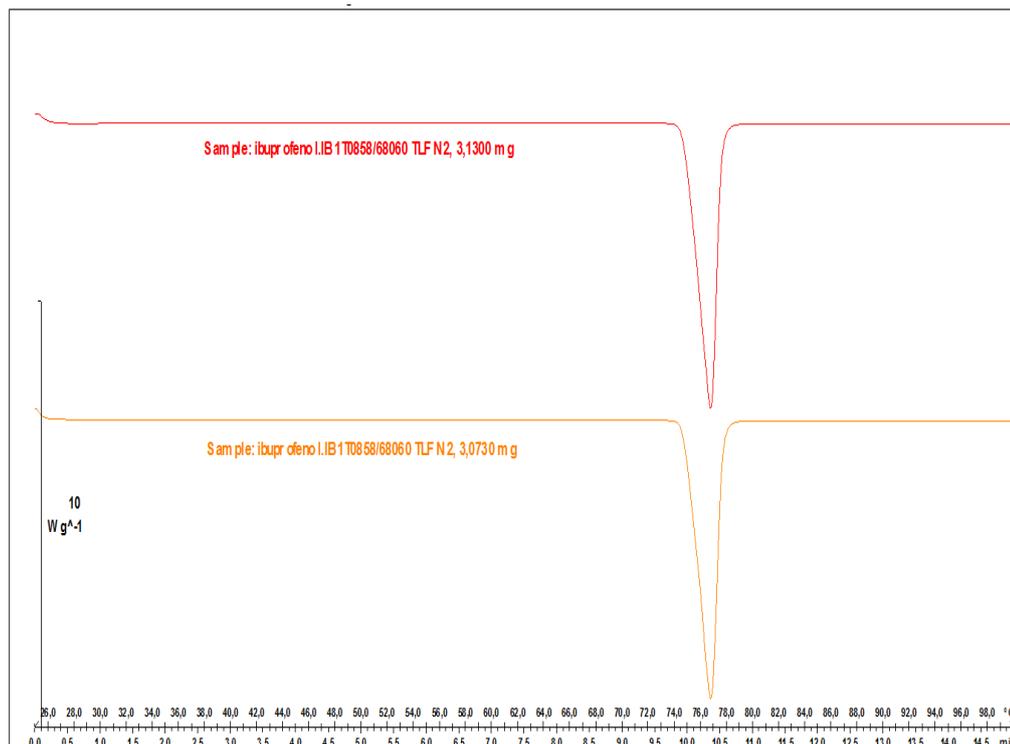
A DSC é uma técnica que possibilita avaliar os fenômenos energéticos de natureza física e/ou química gerados em consequência do aquecimento ou resfriamento de uma substância (BRASIL, 2010c). Além de outros propósitos, com a DSC é possível avaliar a temperatura em que ocorrem eventos energéticos como

mudanças de fases ou de arranjos cristalinos, sendo normalmente utilizada em conjunto com a termogravimetria e outras técnicas de avaliação do estado sólido.

As curvas de DSC obtidas apresentaram um único evento endotérmico que ocorreu entre 70°C e 85°C, com picos nas temperaturas de 76,06°C e 76,09°C, as quais relacionam-se com ponto de fusão do material (BRASIL, 2010c; GENNARO *et al.*, 2006). Resultados semelhantes foram obtidos por diversos autores, como Tiça e colaboradores (2010), Rasenack e Müller (2002a), Piera e colaboradores (2002) e Shen e colaboradores (2011). Ao estudar cristais de ibuprofeno obtidos por variados métodos de cristalização e com diferentes hábitos cristalinos, Piera e colaboradores (2002) verificaram temperaturas de fusão muito próximas e que variaram entre 74,8°C e 75,4°C.

Tiça e colaboradores (2010) observaram um segundo evento endotérmico referente à decomposição do material, o qual apresentou um pico à temperatura de 271°C. Esta temperatura corresponde à perda de massa identificada na análise de termogravimetria. Entretanto, o evento endotérmico relacionado à decomposição do material não foi observado no presente trabalho pois a avaliação foi interrompida antes da temperatura necessária. Os perfis energéticos obtidos por calorimetria exploratória diferencial (DSC) podem ser vistos na figura 8.

Figura 8 - Curvas de DSC do ibuprofeno



5.1.3. Difração de raios-X de pó (DRX-P)

Pela análise do padrão de difração observamos que os cinco picos de maior intensidade foram obtidos nos ângulos 2θ de $23,9^\circ$, $17,8^\circ$, $21,5^\circ$, $6,3^\circ$ e $20,4^\circ$. O padrão de difração obtido se assemelha ao apresentado por diversos autores, apresentando maior concentração de picos de maior intensidade na região entre $15^\circ 2\theta$ e $25^\circ 2\theta$ e com um pico de grande intensidade isolado em região próxima a $5^\circ 2\theta$ (LI *et al.*, 2013; PERES, 2014; PIERA *et al.*, 2002; TIȚA *et al.*, 2010). O padrão de difração de raios-x de pó do ibuprofeno obtido e os ângulos de incidência de maior intensidade podem ser vistos na figura 9 e na tabela 4.

Figura 9 - Padrão de difração de raios-X de pós do ibuprofeno

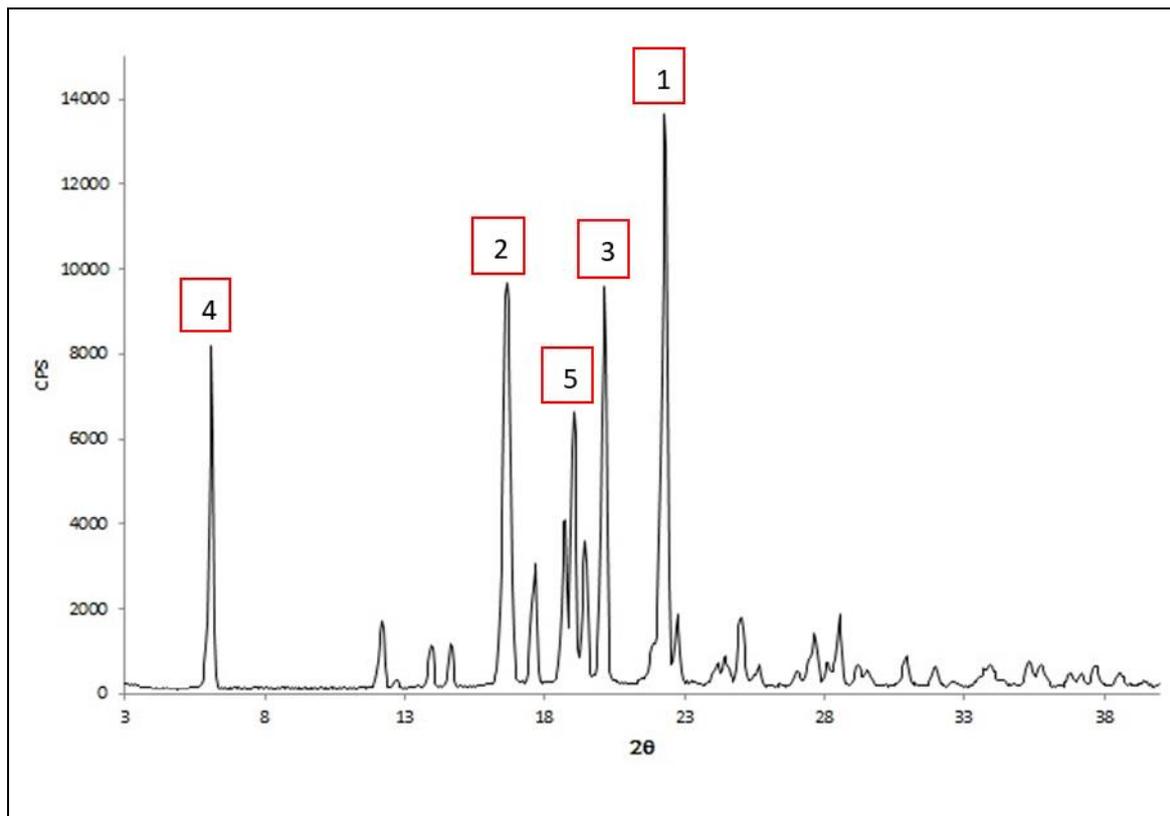


Tabela 4 - Picos de maior intensidade do padrão de DRX-P do ibuprofeno

Pico	Ângulo (2θ)	Intensidade (CPS)
1	23,9°	1364
2	17,8°	965
3	21,5°	958
4	6,3°	819
5	20,4°	662

Rasenack e Müller (2002a) e Piera e colaboradores (2002) ao avaliar as propriedades físicas de amostras de ibuprofeno de diversas fontes e submetidas a diferentes processos de cristalização chegaram à conclusão que o fármaco não apresenta polimorfismo tendo sido observados resultados semelhantes nas análises de TG, DSC e DRX. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram com as observações feitas pelos autores citados e indicam que o material recebido apresenta os mesmos perfis térmicos e de difração descritos na literatura para o fármaco.

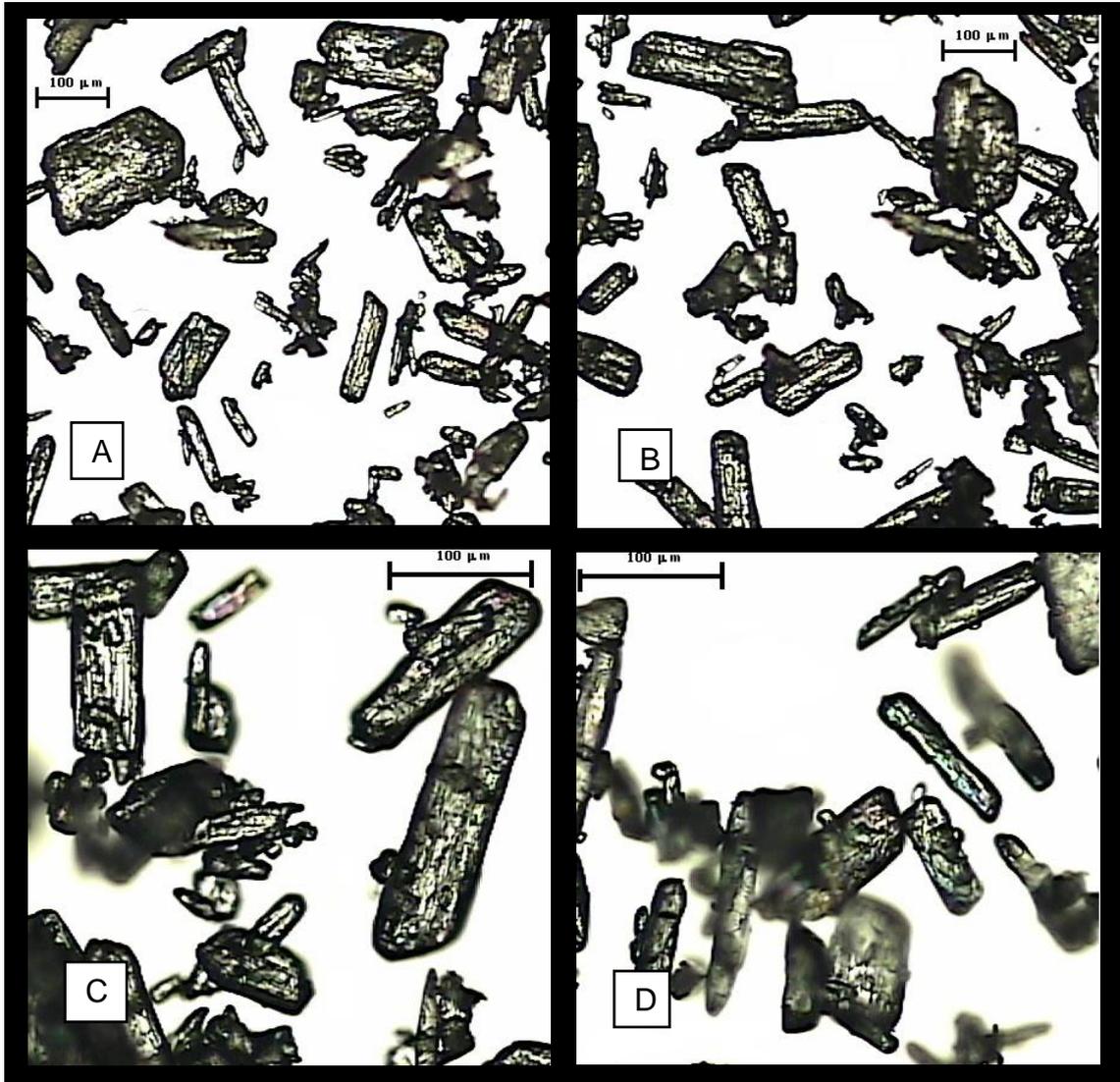
5.1.4. Microscopia óptica

As fotomicrografias ópticas de amostra de ibuprofeno mostram a predominância de cristais de forma prismática. Entretanto, alguns cristais em formato de agulhas e outros de formato irregular também estão presentes. O hábito cristalino apresentado pela maior parte das partículas apresenta semelhança com os cristais observados em amostras comerciais de ibuprofeno descritas por Rasenack e Müller (2002), Piera e colaboradores (2002) e Liu e colaboradores (2008). Também foi relatado que diferentes métodos de cristalização podem gerar cristais de ibuprofeno sob diferentes hábitos, tendo sido relatados cristais no formato de agulhas, placas, bastões, entre outros. Ainda de acordo com esses autores, as diferenças nos hábitos cristalinos das partículas de ibuprofeno são responsáveis por diferentes comportamentos relacionados a sua compressibilidade, fluxo, tendência de aderir aos punções de compressão, e à dissolução dos comprimidos gerados (PIERA *et al.*, 2002; RASENACK; MÜLLER, 2002a, 2002b).

Observando as imagens de microscopia, também foi possível perceber que o tamanho das partículas apresenta grande variação, com algumas partículas apresentando comprimento inferior a 50 μm e outras com comprimento superior a 200 μm . Liu e colaboradores (2008), ao avaliar as propriedades de escoamento de amostras de ibuprofeno, relataram que a fluidez do material foi melhor em amostras que apresentaram distribuições de tamanho de partículas estreitas e maiores tamanhos médios de partículas. As propriedades de escoamento também sofrem influência do formato das partículas, apresentando melhor fluxo aqueles materiais cujas partículas possuem formatos mais próximos de uma esfera (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006). Desta forma, o tamanho médio, a distribuição de tamanho e o formato das partículas de ibuprofeno observados pelas imagens de microscopia atuam de forma conjunta dificultando o seu escoamento, como relatado por diversos autores (PIERA *et al.*, 2002; RASENACK; MÜLLER, 2002b)

As imagens de microscopia óptica obtidas sob ampliações de 50 e 100 vezes podem ser vistas na figura 10.

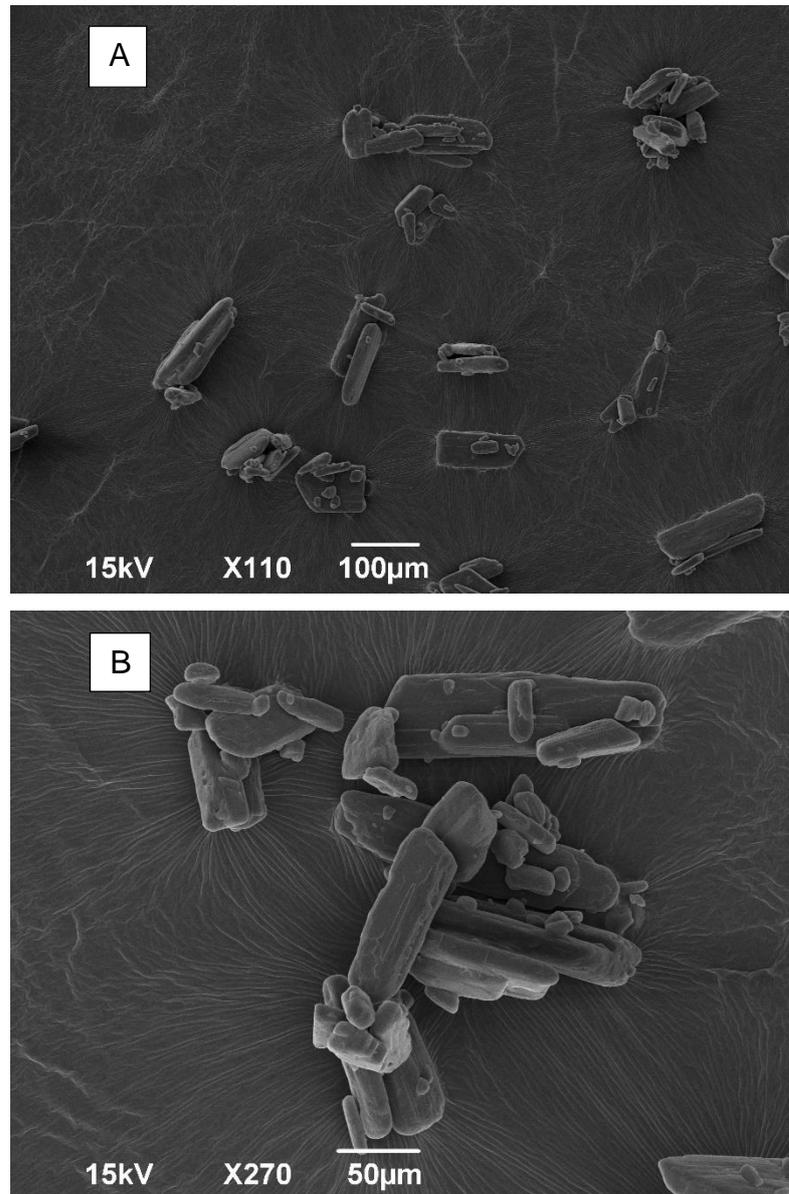
Figura 10 - Fotomicrografias de ibuprofeno: imagens (a) e (b) com magnificação de 50x; imagens (c) e (d) com magnificação de 100x.



5.1.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para avaliar melhor o hábito cristalino da amostra de ibuprofeno, foram obtidas imagens por microscopia eletrônica de varredura com magnificações de 110 vezes e 270 vezes. Os resultados confirmaram o que já tinha sido verificado a partir das imagens de microscopia óptica. O fármaco se apresentou como cristais aglomerados de forma prismática que variaram bastante quanto ao tamanho e quanto à forma. As imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas (figura 11) se assemelham com o apresentado por Liu e colaboradores (2008).

Figura 11 - Micrografias de ibuprofeno obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV): imagem (a) com magnificação de 110x; imagem (b) com magnificação de 270x



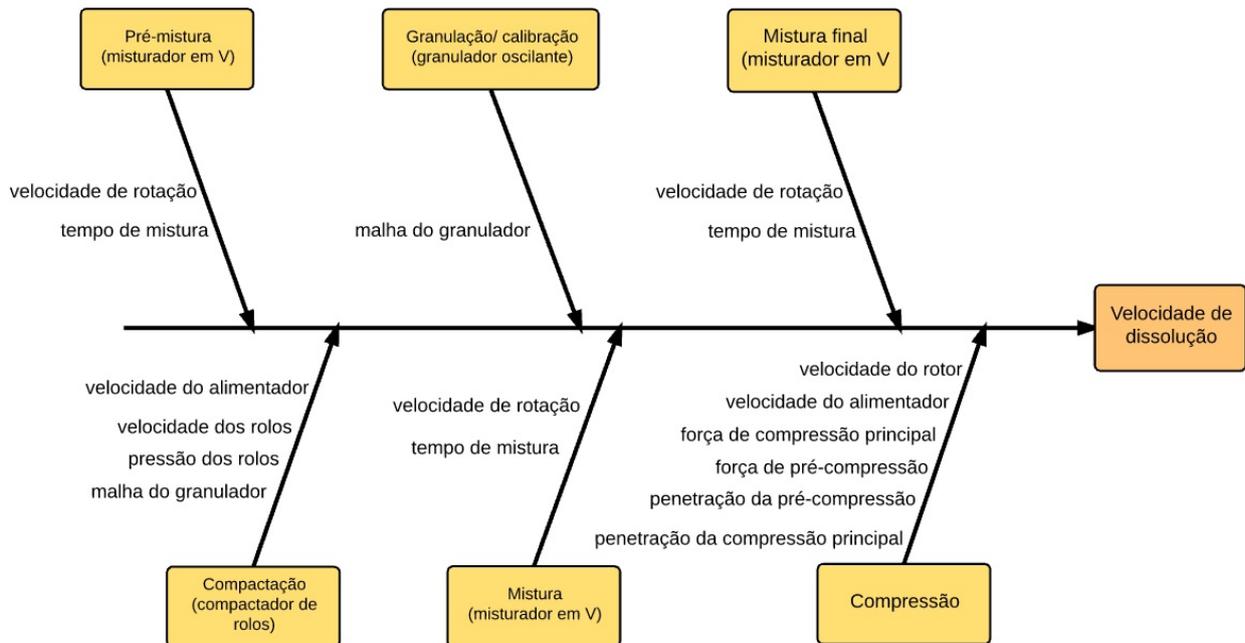
5.2. Avaliação dos riscos da qualidade

5.2.1. Identificação dos riscos da qualidade

A identificação dos riscos da qualidade é a primeira etapa a ser executada em um processo de gerenciamento de riscos, de acordo com o descrito no guia ICH Q9

(ICH, 2005). Como resultado do processo de identificação dos riscos foi elaborado um diagrama de causas e efeitos buscando estabelecer as relações entre os parâmetros de processo e o atributo de qualidade do produto sob estudo, que é a velocidade de dissolução dos comprimidos. O diagrama foi elaborado seguindo os procedimentos adotados por Fahmy e colaboradores (2012), Mukharya e colaboradores (2013) e por Xu e colaboradores (2011). Para melhor identificação dos parâmetros de processo com possível impacto sobre o perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno, o diagrama foi decomposto em etapas do processo de fabricação com seus respectivos parâmetros, como pode ser visto na figura 12.

Figura 12 - Diagrama de causas e efeitos identificando os parâmetros de processo relacionados com a dissolução de comprimidos de ibuprofeno



Para a identificação dos parâmetros de processo descritos no diagrama foram levados em consideração os conhecimentos prévios existentes em relação ao processo e ao produto. Como indicado por Yu e colaboradores (2014) como conhecimentos prévios podem ser consideradas quaisquer informações obtidas durante o desenvolvimento preliminar do processo ou da formulação assim como experiências obtidas na fabricação de outros produtos através de processos fabris semelhantes.

A identificação dos riscos da qualidade e a conseqüente elaboração do diagrama de causa e efeitos, foi executada em conjunto por colaboradores da área de desenvolvimento de produtos de Farmanguinhos. Essa atuação conjunta foi fundamental para a execução do trabalho por permitir o esgotamento das possibilidades existentes, evitando assim que algum parâmetro de processo importante fosse deixado de fora.

5.2.2. Análise dos riscos da qualidade

A etapa de avaliação dos riscos da qualidade consiste na condução de análise de riscos utilizando ferramentas apropriadas a este fim (CHAROO *et al.*, 2012; ICH, 2005; MUKHARYA *et al.*, 2013). A avaliação de riscos é um processo qualitativo e quantitativo com o objetivo de mensurar de forma sinérgica a probabilidade de ocorrência de falhas e a severidade dos danos provocados por essas falhas. Na análise foi utilizada metodologia FMEA, ou *failure mode and effect analysis* (CHAROO *et al.*, 2012; FAHMY *et al.*, 2012; MUKHARYA *et al.*, 2013; ZIDAN *et al.*, 2014). Para cada parâmetro de processo identificado na etapa anterior foram descritos os modos de falha e, em seguida, os índices relacionados à severidade, probabilidade de ocorrência e à detectabilidade. Na análise FMEA o modo de falha representa o que pode ocorrer de errado em relação ao atributo que está sendo avaliado. No caso de atributos quantitativos, como os parâmetros de processo avaliados, os modos de falha representam situações nas quais esses parâmetros se encontram em valores superiores ou inferiores ao previamente estabelecido.

O resultado final do procedimento de análise de riscos foi o índice RPN, ou *risk priority number*, o qual estabeleceu o critério para aceitação ou rejeição do risco. Parâmetros com RPNs superiores a 100 foram considerados inaceitáveis e, de acordo com Charoo e colaboradores exigiram ações posteriores tendo com o objetivo de reduzir o seu valor (CHAROO *et al.*, 2012).

Ao fim da análise de riscos, foram indicados como parâmetros de alto risco, em ordem decrescente, a velocidade dos rolos de compactação, a pressão dos rolos de compactação, a malha do granulador oscilante, a força de compressão principal, o tempo de mistura final e a velocidade do rotor de compressão. É importante lembrar

que os parâmetros de processo identificados na análise de riscos devem ser considerados nesse momento como atributos de qualidade “potencialmente” críticos. O termo “potencial” se origina no fato que somente após a obtenção de dados experimentais concretos que identifiquem relações significativas desses parâmetros com os atributos críticos de qualidade do produto, eles poderão ser considerados “atributos críticos de qualidade” (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009). A matriz gerada com os modos de falha, índices de severidade, ocorrência e detectabilidade, além dos coeficientes de prioridades de risco (*risk priority number*, RPN) estão no quadro 7 e na figura 13.

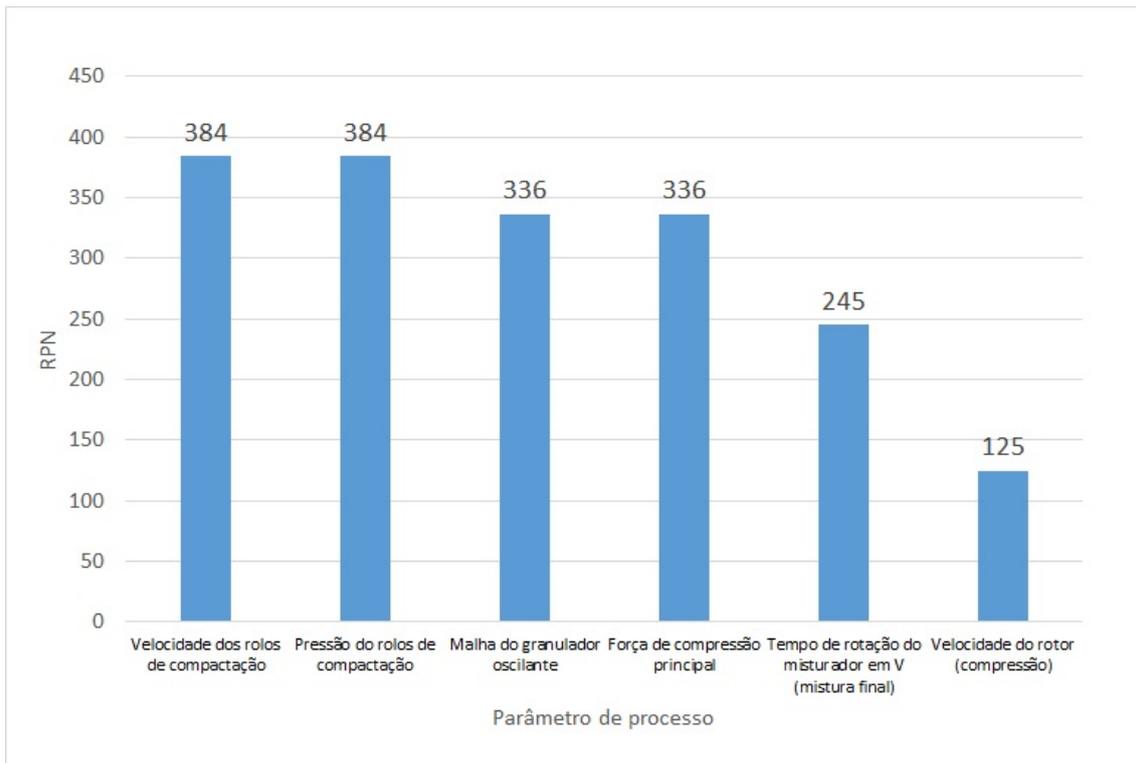
Quadro 7 - Matriz FMEA para avaliação dos riscos da qualidade relacionados à dissolução de comprimidos de ibuprofeno

nº	Etapa	Parâmetro	Modo de falha	S	O	D	RPN
1	Pré-mistura	Velocidade de rotação do misturador em V	Velocidade muito alta ou muito baixa	5	1	7	35
2	Pré-mistura	Tempo de rotação do misturador em V	Tempo de mistura muito longo ou muito curto	5	2	5	50
3	Compactação	Velocidade do sem-fim de alimentação	Velocidade muito alta ou muito baixa	7	2	7	98
4	Compactação	Velocidade dos rolos de compactação	Velocidade muito alta ou muito baixa	8	8	6	384
5	Compactação	Pressão dos rolos de compactação	Pressão dos rolos muito alta ou muito baixa	8	8	6	384
6	Compactação	Malha do granulador do compactador	Malha de abertura muito grande ou muito pequena	6	3	5	90
7	Granulação	Malha do granulador oscilante	Malha de abertura muito grande ou muito pequena	8	7	6	336
8	Mistura	Velocidade de rotação do misturador em V	Velocidade muito alta ou muito baixa	6	1	7	42
9	Mistura	Tempo de rotação do misturador em V	Tempo de mistura muito longo ou muito curto	6	2	5	60
10	Mistura final	Velocidade de rotação do misturador em V	Velocidade muito alta ou muito baixa	7	1	7	49
11	Mistura final	Tempo de rotação do misturador em V	Tempo de mistura muito longo ou muito curto	7	7	5	245
12	Compressão	Velocidade do rotor (dwell time)	Velocidade muito alta ou muito baixa	5	5	5	125
13	Compressão	Força de compressão principal	Força muito baixa ou muito alta	8	7	6	336
14	Compressão	Força de pré-compressão	Força muito baixa ou muito alta	4	4	6	96
15	Compressão	Velocidade do alimentador	Velocidade muito alta ou muito baixa	1	3	4	12
16	Compressão	Penetração da compressão principal	Penetração muito alta ou muito baixa	3	3	8	72
17	Compressão	Penetração da pré-compressão	Penetração muito alta ou muito baixa	3	3	8	72

*S: severidade; O: ocorrência; D: detectabilidade.

**Os parâmetros críticos (RPN superior a 100) estão indicados com a cor vermelha

Figura 13 - Parâmetros de processo e RPNs identificados na análise FMEA



Como indicado no guia ICH Q9 (ICH, 2005), em um processo de gerenciamento de riscos para o desenvolvimento de produtos por abordagem QbD, a análise de riscos permite a concentração de esforços e recursos somente nos atributos de qualidade potencialmente críticos, os quais, no presente estudo são os parâmetros de processo indicados anteriormente.

De acordo com o guia ICH Q8 (R2) (ICH, 2009) o desenvolvimento de produtos por abordagem QbD requer que sejam consideradas todas as variáveis relacionadas com os atributos críticos de qualidade do produto. Nesse contexto, as variáveis que devem ser estudadas incluem não somente parâmetros de processo, mas também atributos de qualidade dos materiais de entrada e dos intermediários de processo, além de atributos da formulação (ICH, 2009; MORETTO; CALIXTO, 2009). Da mesma forma, os atributos críticos de qualidade do produto geralmente são muitos e, no caso de comprimidos orais podem incluir dissolução, teor, uniformidade de conteúdo, perfil de impurezas, entre outros (LIONBERGER *et al.*, 2008). Portanto, é importante lembrar neste momento, que o objetivo do trabalho foi a identificação de parâmetros de processo que poderiam apresentar impactos significativos sobre o perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno. Dessa forma, o trabalho

representou uma iniciativa que teve como objetivo identificar alguns dos elementos de QbD, mas em um estudo completo para desenvolvimento do produto um número muito maior de parâmetros deveria ser considerado, incluindo aqueles relacionados à formulação e às características de qualidade dos insumos e intermediários de processo. Entretanto, a validade do trabalho não foi comprometida pela abordagem adotada, devido ao cuidado que foi tomado para reduzir ao máximo a variabilidade inerente aos atributos de formulação e aos materiais de entrada. Com isso foi possível “isolar” o estudo dos parâmetros de processo, da avaliação das demais variáveis. Entretanto, em um estudo completo, não só a influência das outras variáveis, como também suas interação com os parâmetros de processo devem ser estudadas.

De acordo com guia ICH Q8 (R2) (ICH, 2009) a escolha de estudar todas as variáveis de uma só vez em um mesmo delineamento experimental ou em estudos separados é prerrogativa do investigador e deverá levar em consideração a conveniência na execução dos estudos e a validade dos resultados obtidos. Por termos conduzido o estudo em lotes de pequeno tamanho, optamos por não avaliar nesse momento os impactos da velocidade do rotor durante a etapa de compressão já que tal avaliação exigiria um maior tamanho de lote. Ao avaliar as propriedades mecânicas de comprimidos de ibuprofeno obtidos por compressão sob diferentes velocidades, Nokhdochi e colaboradores (1995b) identificaram que as amostras obtidas sob menores velocidades de compressão apresentavam melhores propriedades mecânicas, com maior dureza e menor friabilidade. Como a dureza de comprimidos é um fator normalmente relacionado à sua velocidade de dissolução (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006) seria de se esperar que o parâmetro velocidade do rotor apresentasse alguma influência sobre a velocidade de dissolução dos comprimidos de ibuprofeno no presente estudo. Entretanto, pelos motivos explicados anteriormente, optamos por avaliar o parâmetro de processo “velocidade do rotor” em uma próxima oportunidade.

5.3. Caracterização de intermediários e do produto acabado

5.3.1. Pré-misturas

5.3.1.1. Densidade aparente e batida

As análises de densidade aparente e batida, índices de Hausner e os pareceres de fluxo dos intermediários PM1 a PM11 foram obtidos de acordo com as descrições presentes no método geral da farmacopeia USP 38 (USP, 2015). Baseado nos resultados dos índices de Hausner, as pré-misturas apresentam o parecer de fluxo “aceitável”. Também observamos que os resultados não apresentaram diferenças significativas entre os lotes, o que era esperado, uma vez que os materiais e procedimentos adotados em todos os lotes foram os mesmos.

Embora as misturas tenham obtido o parecer de fluxo “aceitável” uma série de relatos declaram que a obtenção de comprimidos por processo de compressão direta não é recomendável. O fármaco apresenta propriedades deficientes de fluxo e compressibilidade além de aderir aos punções de compressão, sendo recomendado, portanto, que algum processo de granulação seja usado para a obtenção de comprimidos contendo ibuprofeno (BUSHRA et al., 2008; INGHELBRECHT et al., 1997; INGHELBRECHT; REMON, 1998). Os resultados das análises de densidade e os pareceres de fluxo para as pré-misturas contendo ibuprofeno estão na tabela 5.

Tabela 5 - Análises de densidade da pré-mistura.

Amostra	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Batida (g/mL)	Índice de Hausner	Parecer de fluxo
PM1	0,42	0,55	1,33	Aceitável
PM2	0,42	0,56	1,33	Aceitável
PM3	0,42	0,55	1,33	Aceitável
PM4	0,41	0,54	1,33	Aceitável
PM5	0,42	0,55	1,33	Aceitável
PM6	0,42	0,56	1,33	Aceitável
PM7	0,42	0,55	1,33	Aceitável
PM8	0,41	0,54	1,33	Aceitável
PM9	0,41	0,54	1,33	Aceitável
PM10	0,42	0,55	1,33	Aceitável
PM11	0,42	0,56	1,33	Aceitável

5.3.1.2. Distribuição granulométrica por tamises

Nos lotes de pré-mistura avaliados aproximadamente 50% das partículas (em peso) apresentaram tamanho inferior a 75 μm . Desta forma, os tamanhos médios de partículas calculados variaram entre 78,7 μm e 81,5 μm . Os lotes apresentaram pouca variação nos seus tamanhos médios além de apresentarem distribuição de tamanho de partículas relativamente homogênea, com desvios padrão relativos variando entre 21,2% e 29,4%. De acordo com Aulton (AULTON, 2005) partículas de pequeno tamanho possuem grandes áreas superficiais específicas, o que facilita a ocorrência de interações interparticulares. Essas interações conferem características coesivas aos materiais e prejudicam sua fluidez. Por outro lado, podem ajudar na sua compressibilidade (AULTON, 2005). Os resultados das análises de distribuição de partículas estão na tabela 6.

Tabela 6 - Análises de distribuição granulométrica das pré-misturas.

Abertura da peneira (µm)	% retida										
	PM1	PM2	PM3	PM4	PM5	PM6	PM7	PM8	PM9	PM10	PM11
106	32,4	32,4	30,4	31,2	32,4	32,4	30,4	31,2	32,0	31,2	32,4
75	21,2	18,8	22,4	19,2	21,2	18,8	22,4	19,2	20,4	20,0	20,8
63	15,6	19,2	23,2	14,8	15,6	19,2	23,2	14,8	16,0	17,2	16,8
53	18,0	17,6	14,8	17,2	18,0	17,6	14,8	17,2	18,8	18,0	17,2
45	10,4	8,0	6,4	10,8	10,4	8,0	6,4	10,8	10,0	9,6	9,6
38	2,8	4,7	2,4	6,4	2,8	4,7	2,4	6,4	2,4	2,8	2,4
Fundo	1,2	0,2	0,4	0,4	1,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
T médio	81,4	80,8	81,4	78,7	81,5	80,8	78,7	78,7	80,3	79,5	80,6
DPR	27,8	27,7	25,6	29,4	27,8	27,7	29,4	29,4	27,5	27,6	21,2

*T médio: tamanho médio de partículas; DPR: desvio padrão relativo da distribuição granulométrica.

5.3.2. Intermediários da compactação

5.3.2.1. Densidade aparente e batida

Avaliando os resultados de densidade dos intermediários C1 a C11 obtidos após a compactação pudemos perceber que, de uma forma geral, houve um aumento nos valores de densidade em comparação com as pré-misturas. O processo de compactação promove a agregação de partículas sob alta pressão, levando ao aumento da sua densidade e do seu tamanho médio de partículas. Como consequência desse processo, tem-se um aprimoramento das propriedades de fluidez e compressibilidade dos materiais (AULTON, 2005).

Com base nos resultados dos índices de Hausner os intermediários da compactação apresentaram parecer de fluxo “excelente”, diferentemente dos resultados obtidos para as pré-misturas as quais foram classificadas com parecer de fluxo “aceitável”, apenas. Estes resultados indicam que nos intermediários da

compactação, as partículas se encontram em estado mais empacotado, havendo menos espaços livres entre elas. Nessas condições, a formação de ligações e interações entre as partículas quando submetidas a pressões moderadas são favorecidas, o que se traduz na melhor compressibilidade do material (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006).

A tabela 7, apresenta os resultados das análises de densidade aparente e batida, índices de Hausner e os pareceres de fluxo, dos intermediários obtidos após a compactação.

Tabela 7 - Análises de densidade dos intermediários da compactação.

Amostra	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Batida (g/mL)	Índice de Hausner	Parecer de fluxo
C1	0,51	0,56	1,11	Excelente
C2	0,51	0,57	1,11	Excelente
C3	0,5	0,56	1,11	Excelente
C4	0,51	0,56	1,11	Excelente
C5	0,51	0,56	1,11	Excelente
C6	0,51	0,57	1,11	Excelente
C7	0,5	0,56	1,11	Excelente
C8	0,51	0,56	1,11	Excelente
C9	0,5	0,56	1,11	Excelente
C10	0,51	0,56	1,11	Excelente
C11	0,5	0,56	1,11	Excelente

Observando os valores médios das densidades batidas das pré-misturas e dos intermediários da compactação pudemos perceber que a diferença nos resultados foi pequena. A média das densidades batidas das onze pré-misturas foi 0,550 g/mL enquanto que para as onze compactações a média foi 0,563 g/mL, uma diferença de apenas 0,013 g/mL. Por outro lado, os valores de densidade aparente aumentaram de forma substancial após a compactação, aumentando de uma média de 0,418 g/mL nas pré-misturas para 0,508 g/mL, o que configura um aumento de 0,090 g/mL. Estas diferenças observadas em relação aos valores de densidade aparente indicam que este critério de qualidade pode ser usado para avaliação e controle em processo da etapa de compactação, indicando se o processo se desenvolveu de maneira satisfatória.

A tabela 8 apresenta os valores médios de densidade das pré-misturas, dos intermediários da compactação e suas diferenças.

Tabela 8 - Valores médios de densidade das pré-misturas e dos intermediários da compactação.

	Pré-mistura	Compactação	Diferença
Densidade aparente média (g/mL)	0,418	0,508	0,090
Densidade batida média (g/mL)	0,550	0,563	0,013
Índice de Hausner médio	1,31 (aceitável)	1,11 (excelente)	---

Outra questão que precisa ser considerada foi a observação que os resultados de densidade dos intermediários da compactação se mantiveram semelhantes em diferentes lotes, apesar de terem sido utilizados diferentes parâmetros de processo. Esta observação pode nos levar à suspeita que o efeito da alteração desses parâmetros foi pequeno e não comprometeu a eficiência do processo de compactação. Entretanto, outras características do intermediário e do produto acabado devem ser avaliadas para que essa conclusão possa ser aceita.

5.3.2.2. Distribuição granulométrica por tamises

Os resultados das análises de distribuição granulométrica feitas nos intermediários C1 a C11 mostram que houve um aumento significativo nos tamanhos médios de partículas devido ao processo de compactação. Em um estudo publicado por Mangal e colaboradores (2016), o tamanho médio de partículas de uma formulação contendo paracetamol foi aumentado de 200 μm a 700 μm após processo de compactação por rolos. Após o aumento no tamanho médio das partículas, o autor relatou melhorias nas propriedades de fluxo de compressibilidade do material.

Em estudo realizado por Inghelbrecht e Remon (1998) formulações contendo ibuprofeno submetidas a processo de compactação foram capazes de gerar comprimidos com dureza e friabilidade satisfatórias. No processo foram selecionados para compressão somente grânulos com tamanhos médios de

partícula entre 500 μm e 710 μm , o que está de acordo com as faixas de tamanho médio de partículas obtidas no presente estudo.

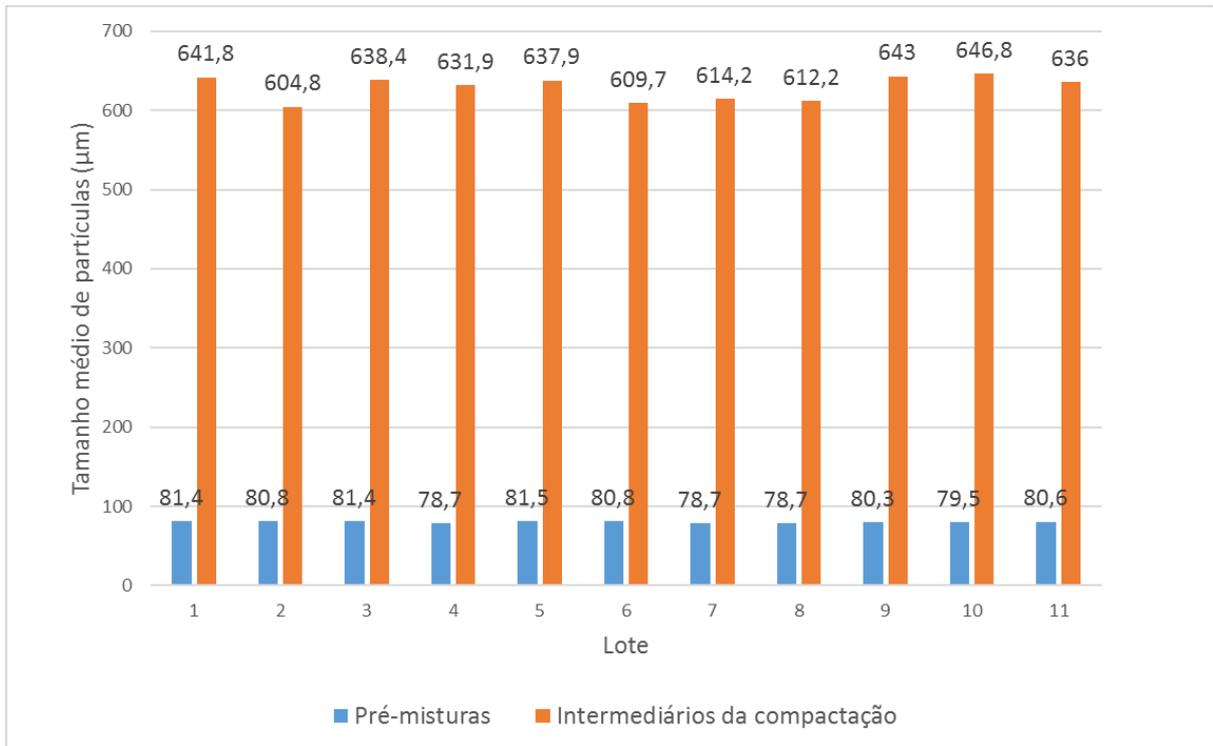
Os resultados das análises de distribuição granulométrica realizados em amostras dos intermediários obtidos ao fim da compactação podem ser vistos na tabela 9. A figura 14 apresenta um gráfico comparando os valores dos tamanhos médios de partículas das amostras antes e após a compactação.

Tabela 9 - Análises de distribuição granulométrica dos intermediários da compactação.

Abertura da peneira (μm)	% retida										
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
106	26,4	21,0	28,5	28,7	27,2	20,8	26,0	28,0	22,1	23,8	20,3
75	21,4	21,2	21,2	19,9	21,2	21,6	20,4	18,4	23,2	22,7	22,1
63	14,1	13,0	11,9	12,1	14,0	13,2	10,4	11,6	15,2	14,5	15,7
53	16,3	16,0	14,3	14,2	15,2	16,8	15,2	14,8	18,4	18,3	20,1
45	14,9	17,7	15,5	15,1	14,4	16,8	16,0	12,8	18,3	17,8	19,7
38	2,3	3,2	2,6	2,9	1,6	3,6	2,8	5,2	0,8	0,8	0,8
Fundo	4,6	8,2	5,6	7,2	4,8	8,2	9,2	8,0	2,0	2,0	1,5
T médio	641,8	604,8	638,4	631,9	637,9	609,7	614,2	612,2	643,0	646,8	636,0
DPR	31,75	36,58	33,36	34,92	31,59	36,39	37,06	37,29	28,80	28,68	28,69

*T médio: tamanho médio de partículas; DPR: desvio padrão relativo da distribuição granulométrica.

Figura 14 - Tamanhos médios de partículas das pré-misturas e dos intermediários da compactação



5.3.3. Intermediários da granulação/calibração

5.3.3.1. Densidade aparente e batida

Ao analisar as densidades das amostras G1 a G11 observamos que em comparação aos intermediários da etapa anterior houve um pequeno aumento tanto nas densidades aparentes quanto nas densidades batidas, o que pode ser atribuído à presença de partículas de menor tamanho geradas durante a granulação. Essas partículas de menores dimensões podem ocupar os espaços deixados pelas partículas maiores levando a um aumento nos valores de densidade medidos. De acordo com Aulton (2005) e Gennaro e colaboradores (2006), a ocupação dos espaços deixados pelas partículas de maior tamanho por partículas menores confere à mistura melhor compressibilidade.

Mudanças nos valores de densidade medidos não provocaram alterações nos índices de Hausner calculados, exceto para o intermediário G1, que apresentou redução no índice, e para os intermediários G4 e G10, que apresentaram aumento no índice de Hausner, tendo seu parecer de fluidez alterado de “excelente” para “bom”.

Os resultados das análises de densidade, índices de Hausner e pareceres de fluxo dos intermediários obtidos após a etapa de calibração em granulador oscilante podem ser vistos na tabela 10. As diferenças dos valores de densidade média entre os intermediários da compactação e da granulação podem ser observadas na tabela 11.

Tabela 10 - Análises de densidade dos intermediários da granulação.

Amostra	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Batida (g/mL)	Índice de Hausner	Parecer de fluxo
G1	0,52	0,56	1,09	Excelente
G2	0,52	0,58	1,11	Excelente
G3	0,51	0,57	1,11	Excelente
G4	0,52	0,59	1,13	Bom
G5	0,52	0,58	1,11	Excelente
G6	0,52	0,58	1,11	Excelente
G7	0,52	0,58	1,11	Excelente
G8	0,53	0,59	1,11	Excelente
G9	0,52	0,58	1,11	Excelente
G10	0,52	0,59	1,13	Bom
G11	0,52	0,58	1,11	Excelente

Tabela 11 - Valores médios de densidade dos intermediários da compactação e da granulação.

	Compactação	Granulação	Diferença
Densidade aparente média (g/mL)	0,508	0,520	0,012
Densidade batida média (g/mL)	0,563	0,580	0,017
Índice de Hausner médio	1,11 (excelente)	1,11 (excelente)	---

5.3.3.2. Distribuição granulométrica por tamises

Os resultados das análises de distribuição granulométrica se mostraram coerentes com as condições experimentais em que cada lote foi produzido. De acordo com o plano experimental descrito na tabela 3, os lotes G1 a G4 foram calibrados em granulador oscilante equipado com malha 12 mesh-Tyler, o equivalente a 1400 μm . Os lotes que deram origem aos granulados G5 a G8, por sua vez, foram granulados em malha 16 mesh-Tyler, equivalente a 1000 μm , mais fina portanto. Dessa forma, os granulados G1 a G4 apresentaram maior tamanho médio de partículas (586,81 μm , em média) quando comparados com os granulados G5 a G8 (542,98 μm , em média). Os granulados G9 a G11, por sua vez, apresentaram resultados intermediários. A média do tamanho médio de partículas para os três lotes foi 565,2 μm . Estes resultados estão de acordo com o esperado, uma vez que na sua fabricação foi usada malha 14 mesh-Tyler, o que equivale a 1180 μm .

Os resultados das análises de distribuição granulométrica realizadas em amostras dos intermediários obtidos após a calibração em granulador oscilante podem ser vistos na tabela 12.

Tabela 12 - Análise de distribuição granulométrica dos intermediários da granulação.

Abertura da peneira (μm)	% retida										
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11
106	18,5	12,0	19,1	18,4	9,6	7,8	9,5	7,1	17,6	17,8	15,2
75	23,4	19,5	19,7	18,9	21,1	21,5	20,0	19,6	18,0	18,9	18,9
63	13,8	13,4	14,0	15,3	15,4	13,5	12,9	14,0	12,8	12,2	12,3
53	16,9	17,4	16,3	16,9	19,0	18,8	17,6	18,9	16,0	15,7	15,5
45	18,3	23,1	20,1	19,3	22,7	23,4	23,6	26	21,2	21,2	21,4
38	2,8	4,3	3,4	3,6	3,8	4,8	4,9	4,8	4,8	5,0	5,4
Fundo	6,4	9,8	7,4	8,4	8,0	10,2	10,2	10,3	8,8	9,6	11,6
T médio	609,9	551,3	593,3	592,5	559,0	542,0	535,2	535,7	567,5	572,8	555,4
DPR	34,64	39,68	36,68	37,11	37,35	39,74	40,61	39,81	39,49	39,90	41,68

*T médio: tamanho médio de partículas; DPR: desvio padrão relativo da distribuição granulométrica.

5.3.4. Misturas finais

5.3.4.1. Densidade aparente e batida

Com a adição dos componentes extra-grânulo da formulação na mistura final, tanto as densidades aparentes quanto as densidades batidas dos intermediários se tornaram um pouco maiores quando comparadas aos intermediários da granulação. A média da densidade aparente aumentou de 0,520 g/mL para 0,547 g/mL e a média da densidade batida aumentou de 0,580 g/mL para 0,601 g/mL (tabela 14). O aumento da densidade nas misturas finais é consequência da acomodação das partículas de pequenas dimensões dos componentes extra-grânulos entre as partículas de maiores dimensões provenientes das etapas anteriores de processo.

Do ponto de vista da ocupação dos espaços livres por partículas de menores dimensões, como explicado anteriormente, seria de se esperar que a mistura apresentasse melhores propriedades de compressão devido a maior possibilidade de interação entre as partículas para a formação de interações e ligações interparticulares. Entretanto, outras questões precisam ser consideradas nesse momento. Quando submetido a pressões moderadas para a fabricação de comprimidos o ibuprofeno sofre fragmentação e, em seguida, liga-se à superfície das outras partículas de fármaco por processo de sinterização (INGHELBRECHT; REMON, 1998; LE *et al.*, 2006). A sinterização é um fenômeno de ligação interparticular que ocorre quando as moléculas presentes na superfície das partículas apresentam alta mobilidade. No caso do ibuprofeno, essa mobilidade é possível devido à fusão que o material sofre em consequência do aquecimento gerado pelo atrito entre as partículas. Inghelbrecht e Remon (1998) relataram que formulações contendo altas concentrações de ibuprofeno geram comprimidos com maior resistência mecânica devido à ocorrência de sinterização, mas quando maiores quantidades de celulose microcristalina foram adicionadas à formulação, a resistência mecânica dos comprimidos foi reduzida. Segundo o autor, a presença de um material que sofre deformação plástica inibiu a formação de ligações entre as partículas de ibuprofeno, alterando a compressibilidade da formulação (INGHELBRECHT; REMON, 1998).

Adicionalmente, a presença de componentes de natureza hidrofóbica como os lubrificantes talco e ácido esteárico como componentes extragranulares também podem afetar a compressibilidade da mistura por impedirem a formação de ligações interparticulares (GENNARO *et al.*, 2006). Bushra e colaboradores (2008) relataram que a presença de lubrificante em uma formulação contendo ibuprofeno para compressão, gerou comprimidos mais friáveis e com menor dureza.

Outra informação importante em relação aos resultados obtidos é que não foram observadas diferenças consideráveis para os resultados de densidade dos diferentes lotes, apesar de cada lote ter sido fabricado a partir de diferentes combinações de parâmetros de processo.

Os resultados das análises de densidade, assim como os índices de Hausner e o pareceres de fluxo das misturas finais podem ser vistos na tabela 13.

Tabela 13 - Análises de densidade da mistura final.

Amostra	Dens. Aparente (g/mL)	Dens. Batida (g/mL)	Índice de Hausner	Parecer de fluxo
M1	0,54	0,59	1,09	Excelente
M2	0,55	0,60	1,09	Excelente
M3	0,54	0,59	1,09	Excelente
M4	0,54	0,59	1,09	Excelente
M5	0,56	0,62	1,11	Excelente
M6	0,54	0,61	1,13	Bom
M7	0,55	0,60	1,09	Excelente
M8	0,57	0,61	1,09	Excelente
M9	0,55	0,60	1,09	Excelente
M10	0,54	0,61	1,13	Bom
M11	0,54	0,59	1,09	Excelente

As diferenças entre os valores médios de densidade entre os intermediários das etapas de granulação e a mistura final estão na tabela 14.

Tabela 14 - Valores médios de densidade dos intermediários da granulação e das misturas finais.

	Granulação	Mistura final	Diferença
Densidade aparente média (g/mL)	0,520	0,547	0,027
Densidade batida média (g/mL)	0,580	0,601	0,021
Índice de Hausner médio	1,11 (excelente)	1,10 (excelente)	---

5.3.4.2. Distribuição granulométrica por tamises

Os resultados de distribuição granulométrica mostraram uma pequena redução no tamanho médio de partículas em comparação ao intermediário da etapa de calibração devido à adição dos componentes extra-grânulo da formulação, os quais apresentam menores tamanhos médios de partícula. Os resultados das análises de distribuição granulométrica realizados em amostras das misturas finais podem ser vistos na tabela 15.

Tabela 15 - Análise de distribuição granulométrica das misturas finais.

Abertura da peneira (μm)	% retida										
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11
106	14,4	15,4	17,6	14,9	8,3	8,0	11,4	8,6	19,6	18,2	13,5
75	20,8	21,4	21,5	19,8	21,3	21,3	20,1	22,2	21,8	21,2	20,8
63	14,3	14,8	12,5	12,9	15,4	15,9	14,6	15,1	14,9	13,0	13,3
53	17,0	15,9	14,5	16,0	18,5	18,4	15,4	16,7	16,9	15,7	16,6
45	20,2	17,7	17,9	19,7	21,3	21,5	21,0	19,7	16,8	18,0	19,9
38	3,6	3,4	4,1	4,2	3,9	3,2	4,2	3,8	2,4	3,4	3,8
Fundo	10,0	11,1	11,2	12,7	11,1	11,3	13,4	13,4	7,1	10,0	12,0
T médio	572,3	575,5	574,8	558,9	547,4	547,3	545,2	543,0	608,5	584,4	559,9
DPR	38,7	39,0	40,10	41,31	39,42	39,14	41,78	41,06	34,78	38,57	40,42

*T médio: tamanho médio de partículas; DPR: desvio padrão relativo da distribuição granulométrica.

5.3.4.3. Análises de fluxo por orifício

Os resultados das análises de fluxo mostram que as misturas M9, M10 e M11 apresentaram características de escoamento um pouco melhores que as demais amostras. É descrito por diversos autores que misturas contendo maiores valores de densidade, maiores tamanhos de partículas e distribuição de tamanho de partículas mais estreita tendem a possuir melhores propriedades de escoamento (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006). Entretanto, ao avaliar os resultados de densidade e distribuição granulométrica de todas as amostras de mistura final, não pudemos estabelecer uma correlação entre os resultados de densidade, distribuição granulométrica e fluxo.

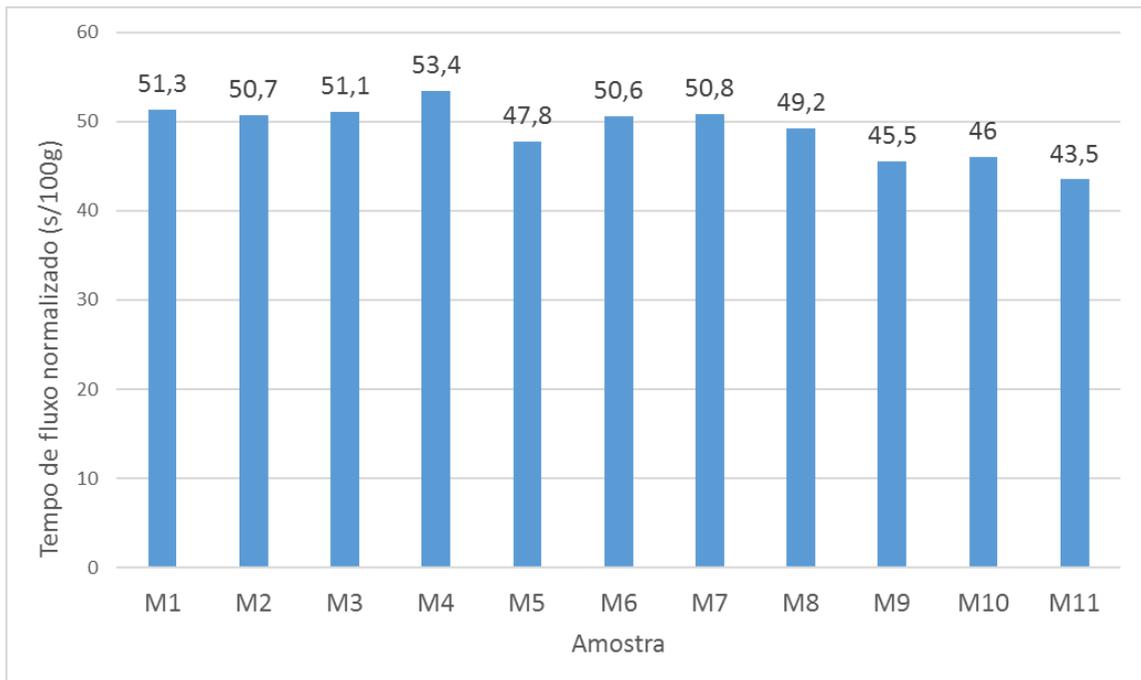
A tabela 16 e a figura 14 apresentam os resultados das análises de fluxo por orifício. No ensaio foi utilizado funil com abertura de 6,0 milímetros sem a necessidade de promover agitação mecânica para promover o escoamento das misturas, o que indica de antemão que todas as amostras apresentaram boas propriedades de fluxo.

Tabela 16 - Análises de fluxo por orifício das misturas finais.

Amostra	Tempo de fluxo normalizado (s/100g)	DPR (%)
M1	51,3	0,52
M2	50,7	1,29
M3	51,1	1,13
M4	53,4	0,57
M5	47,8	0,91
M6	50,6	0,30
M7	50,8	0,60
M8	49,2	0,85
M9	45,5	1,34
M10	46,0	0,98
M11	43,5	1,33

* DPR: desvio padrão relativo

Figura 15 - Análises de fluxo por orifício das misturas finais



5.3.4.4. Teor de água por Karl Fischer

De acordo com o apresentado por Nokhodchi e colaboradores (1995) o teor de umidade em misturas destinadas à fabricação de comprimidos contendo ibuprofeno afeta diretamente as propriedades de consolidação do material e, conseqüentemente as propriedades físicas e físico-químicas dos comprimidos obtidos. Segundo os autores, comprimidos com maior força tênsil e resistência mecânica são obtidos quando o teor de umidade da mistura se apresenta por volta de 2,5%. Por outro lado, para teores de umidade inferiores a 1% ou superiores a 3,5% os efeitos observados passam a ser negativos, ocorrendo redução da resistência mecânica dos comprimidos (menor dureza) e maior tendência a ocorrer *capping* durante a compressão.

A partir dos resultados descritos na tabela 17 observamos que as amostras das misturas finais apresentaram resultados entre 1,38% e 1,76%, os quais segundo Nokhodchi e colaboradores (1995) recaem na região onde a variação do teor de umidade apresenta menor impacto sobre as propriedades dos comprimidos, ainda assim assegurando boas propriedades mecânicas.

Tabela 17 - Análises de teor de água por Karl Fischer.

Amostra	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11
Teor de água (%)	1,64	1,47	1,43	1,51	1,60	1,63	1,58	1,53	1,47	1,38	1,76
DPR (%)	10,3	8,6	8,9	11,3	8,4	9,5	10,2	6,9	11,2	8,5	7,8

5.3.5. Produto acabado

5.3.5.1. Análises físicas

As análises físicas de determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração foram realizadas nas amostras CP1 a CP11 conforme os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a).

Os resultados de determinação de peso indicaram valores médios com pouca variação e bem próximos do peso médio teórico de 860,0 mg. Os limites de pesos individuais estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos com peso médio superior a 250,0 mg são de não mais que dois comprimido fora da faixa de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio e nenhum comprimidos fora da faixa de $\pm 10\%$. Nenhum comprimido apresentou peso individual fora das faixas estabelecidas (valores não mostrados).

Nos testes de dureza os resultados médios dos comprimidos variaram entre 133,9 N (CP6) e 205,3 N (CP11). A grande variação nos resultados ocorreu parcialmente em função das diferentes combinações de parâmetros de processo empregadas, mas também houve grande variação nos resultados de amostras obtidas sob as mesmas condições experimentais, como as amostras CP9, CP10 e CP11, correspondentes às repetições de experimentos nos níveis centrais. Esta observação nos leva a crer que é possível que a dureza dos comprimidos sofra a influência de alguma variável não controlada pelos experimentos. Em situações como esta, onde um grande número de variáveis não controláveis pode estar presente, têm sido usadas estratégias nas quais as técnicas de delineamento experimental são utilizadas em conjunto com métodos de análise multivariada de

dados como *principal component analysis* (PCA), partial least squares regression (PLS) entre outros. Essas técnicas permitem identificar correlações entre variáveis que não são claramente identificáveis por técnicas convencionais (ANDERSSON; RINGBERG; GUSTAFSSON, 2007; GABRIELSSON; LINDBERG; LUNDSTEDT, 2002; HUANG *et al.*, 2009; LOURENÇO *et al.*, 2012). Entretanto, a variação observada nos resultados referentes aos pontos centrais não invalida as análises estatísticas para o modelo experimental proposto, uma vez que elas refletem a variabilidade inerente ao processo de fabricação (RODRIGUES; IEMA, 2009).

Outra observação importante em relação aos resultados de dureza obtidos a partir dos pontos centrais é que a média dos resultados das amostras CP9, CP10 e CP11 (179,6 N) foi bem superior à média global de todos os outros lotes (151,3 N). Em uma combinação linear das variáveis de entrada (parâmetros de processo) com a resposta (dureza) seria de se esperar que a produção de lotes utilizando os parâmetros de processo sob valores intermediários, também levaria a resultados intermediários, ou seja, mais próximos da média global (HILL; LEWICKI, 2007; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Não foi isso que aconteceu, o que nos leva a acreditar que nos pontos centrais a combinação dos parâmetros de processo utilizada atua de uma forma sinérgica que confere aos comprimidos maior resistência mecânica.

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (BRASIL, 2010a). Os resultados de friabilidade dos comprimidos variaram entre 0,15% (CP4) e 0,33% (CP10), estando bem abaixo do limite estabelecido no método geral da Farmacopeia Brasileira 5ª edição que é 1,0%. Também nos resultados de friabilidade, foram encontrados valores médios maiores para os pontos centrais do que para a média global (0,27% contra 0,18). Estes resultados, no entanto, não correspondem ao que seria esperado para comprimidos que obtiveram resultados de dureza mais elevados, uma vez que tanto a dureza quanto a friabilidade são medidas da resistência mecânica dos comprimidos. Desta forma, comprimidos com maior resistência física ao esmagamento deveriam apresentar também maior resistência à abrasão mecânica estabelecida no ensaio de friabilidade, o que não foi observado para os pontos centrais (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006).

Os valores médios de desintegração dos comprimidos em água purificada à temperatura de 37°C variaram entre 2'43" (CP1) e 7'34" (CP9). Estes valores se

mostraram bem abaixo do limite de 30 minutos estabelecido no método geral da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010a). Seguindo a tendência apresentada pelos resultados de dureza, os três maiores resultados foram obtidos para as amostras CP9, CP10 e CP11 (7'34'', 5'54 e 7'23'', respectivamente), que correspondem aos pontos centrais do plano experimental. Sendo a desintegração uma propriedade muitas vezes relacionada com a dissolução de comprimidos é possível que o mesmo comportamento seja observado ao avaliar os resultados de dissolução. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; AULTON, 2005; GENNARO et al., 2006)

Seguem na tabela 18 os resultados das análises de peso, dureza, friabilidade e desintegração de amostras de comprimidos.

Tabela 18 - Análises de peso, dureza, friabilidade e desintegração de comprimidos

Amostra	Peso		Dureza		Desintegração				Friabilidade (%)
	Méd. (mg)	DPR (%)	Méd. (N)	DPR (%)	Méd.	Máx.	Mín.	Max.-Min.	
CP1	861,1	0,36	140,6	6,91	2'43''	3'04''	2'07''	57''	0,20
CP2	860,0	0,34	137,7	12,18	2'52''	3'27''	2'31''	56''	0,18
CP3	860,9	0,24	143,9	9,29	3'19''	3'42''	2'48''	54''	0,20
CP4	860,6	0,31	174,1	6,13	5'11''	6'34''	3'54''	2'40''	0,15
CP5	859,5	0,36	160,4	6,6	5'33''	6'57''	4'53''	2'04''	0,16
CP6	863,5	0,35	133,9	5,98	3'22''	3'40''	3'06''	34''	0,21
CP7	864,7	0,17	152,7	11,1	3'46''	4'41''	3'17''	1'24''	0,19
CP8	864,3	0,14	167,1	10,04	6'01''	6'36''	4'46''	1'50''	0,18
CP9	859,2	0,25	158,2	26,02	7'34''	11'35''	4'09''	7'26''	0,20
CP10	859,9	0,58	175,3	8,95	5'54''	8'06''	3'40''	4'26''	0,33
CP11	858,8	0,29	205,3	11,33	7'23''	10'02''	5'26''	4'36''	0,29

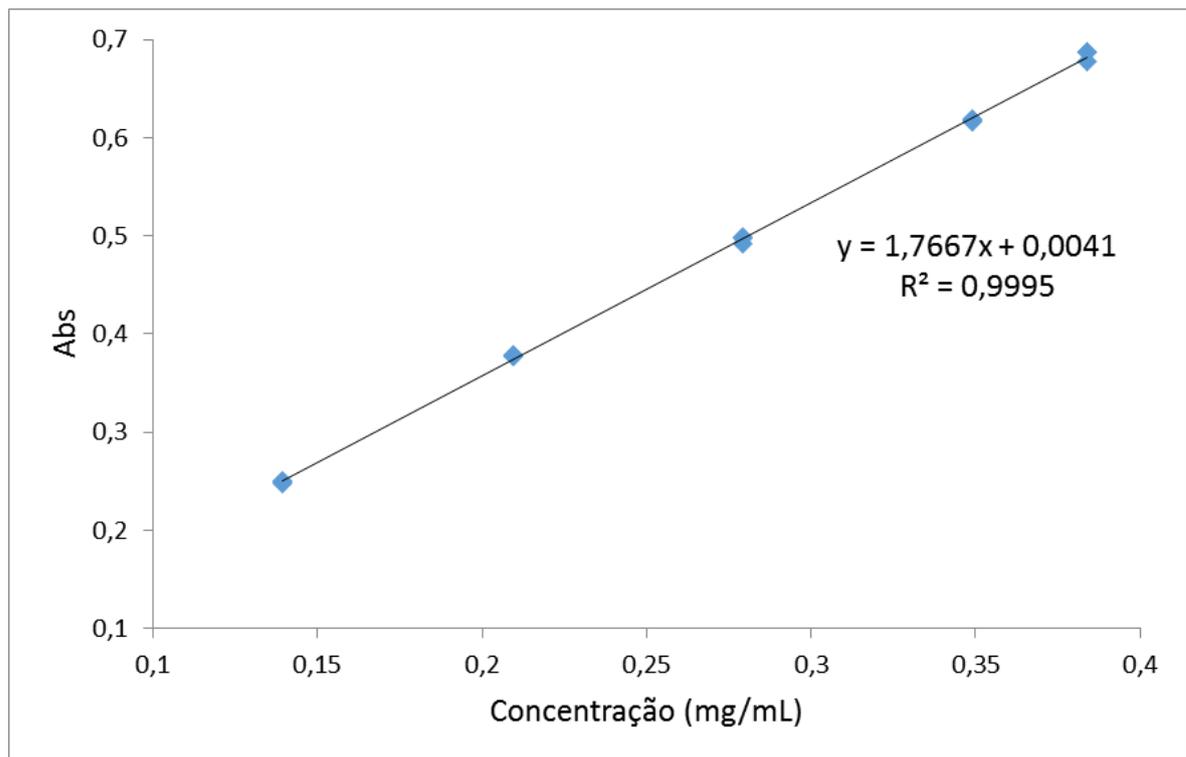
* Méd: média; DPR: desvio padrão relativo; Máx: valor máximo; Min: valor mínimo; Max-min: diferença entre os valores máximo e mínimo.

5.3.5.2. Ensaio de teor de ibuprofeno

5.3.5.2.1. Curva de calibração

Foi obtido coeficiente de determinação de 0,9995, para a curva de calibração, mostrando ótimo ajuste da curva. A curva foi montada com pontos correspondentes às concentrações de 40%, 60%, 80%, 100% e 110% após diluição adequada em solução de hidróxido de sódio e a leitura foi realizada no comprimento de onda de 264 nm. A curva de calibração encontra-se na figura 16.

Figura 16 - Curva de calibração padrão de ibuprofeno a 264 nm para as análises de teor



5.3.5.2.2. Análises de Teor

Os resultados da análise de teor atenderam aos limites entre 97,0% e 103,0% especificados na monografia de comprimidos de ibuprofeno da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010c), à exceção do lote CP9, que apresentou resultados abaixo do limite.

Os resultados mais baixos obtidos para o lote CP9 indicam que pode ter havido alguma falha durante o processo e que levou a menores concentrações de ativo na forma farmacêutica final. Essas falhas podem estar relacionadas à pesagem do ativo ou de algum componente da formulação ou à correção da quantidade dos componentes extra-grânulo da formulação em função do rendimento da etapa de compactação. Uma outra possibilidade para justificar o resultado obtido é a ocorrência de segregação da mistura final ou de um dos intermediários de processo. Segregação é a separação parcial de componentes de uma mistura de pós que pode ocorrer pela ação da gravidade ou pela vibração/agitação do recipiente que contém a mistura. Esse fenômeno é comum quando as misturas são deixadas em repouso por tempo prolongado e tem maior possibilidade de ocorrer quando os componentes particulados da mistura apresentam grandes diferenças de tamanho como no caso de misturas obtidas por processos de granulação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; AULTON, 2005; GENNARO et al., 2006). Seja o menor resultado de teor da amostra CP9 provocado por segregação ou por falhas nas etapas de pesagem, ele indica que a proporção dos componentes da formulação pode estar apresentando uma pequena alteração. Essa diferença pode levar a alterações nos comportamentos da mistura para compressão, e pode ser responsável pela observação de resultados discrepantes deste lote em relação aos lotes CP10 e CP11 como menor dureza, maior tempo de desintegração, menor friabilidade e maior variação nos valores individuais de dureza e desintegração. Devido às incertezas em relação à representatividade dos resultados de análise obtidos para a amostra CP9, todas as análises estatísticas executadas para a determinação do efeito dos parâmetros de processo sobre a dissolução dos comprimidos foi realizada na presença e na ausência das respostas obtidas para a amostra CP9. Após comparação dos resultados não foram encontradas diferenças

relevantes nos resultados. Por este motivo, as respostas referentes a amostra CP9 foram mantidas nas análises estatísticas.

Os resultados das análises de teor dos comprimidos de ibuprofeno podem ser vistos na tabela 19.

Tabela 19 - Análises de teor de comprimidos de ibuprofeno.

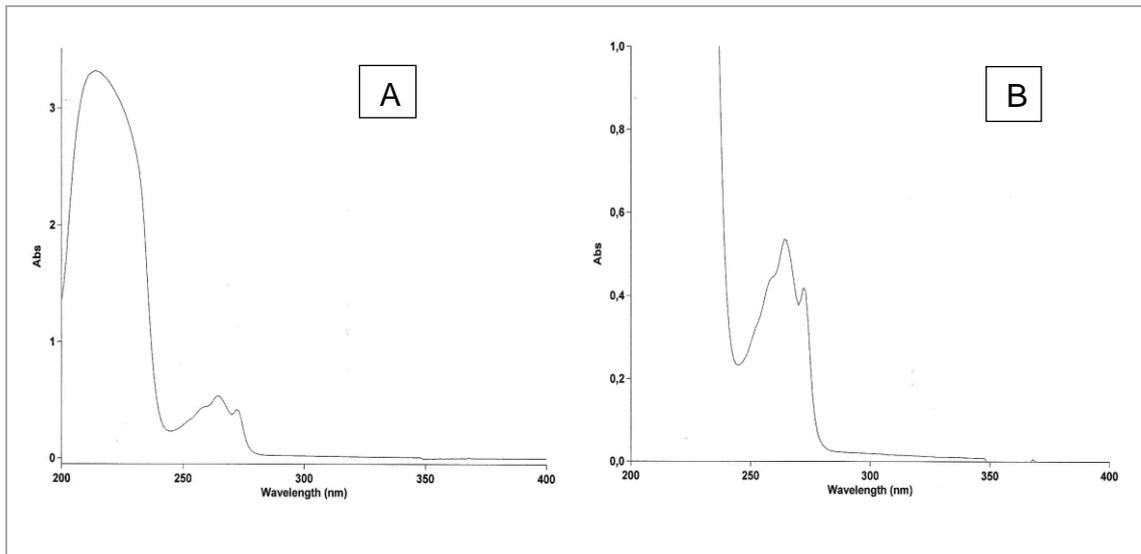
Amostra	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	CP7	CP8	CP9	CP10	CP11
Teor (%)	100,8	100,3	100,6	100,7	100,8	100,0	99,0	99,8	95,9	98,4	100,0
DPR (%)	1,32	1,14	0,45	0,87	1,87	1,62	0,40	1,01	1,48	0,57	1,19

5.3.5.3. Ensaios de perfil de dissolução

5.3.5.3.1. Varredura do ibuprofeno na região do ultravioleta

A partir dos espectros contendo as varreduras de ibuprofeno à concentração de 0,333 mg/mL em tampão fosfato de potássio pH 6,8 foi possível identificar três picos de maior absorbância da substância ativa estando localizados a 272 nm, 264 nm e 214 nm. O espectro do ibuprofeno na região do ultravioleta pode ser visto na figura 17.

Figura 17 - Espectro de varredura do ibuprofeno no ultravioleta: (a) escala do eixo Y com máximo de 3,5 de absorvância; (b) escala do eixo Y com máximo de 1,0 de absorvância



A maior absorvância foi obtida no comprimento de onda de 214 nm. Entretanto, este valor de absorvância se mostrou muito elevado, indicando a necessidade de realização de um maior número de diluições para obtenção de amostra em condições adequadas de leitura, como indicado na tabela 20.

Tabela 20 - Picos de maior absorvância na curva de varredura do ibuprofeno no espectro de ultravioleta

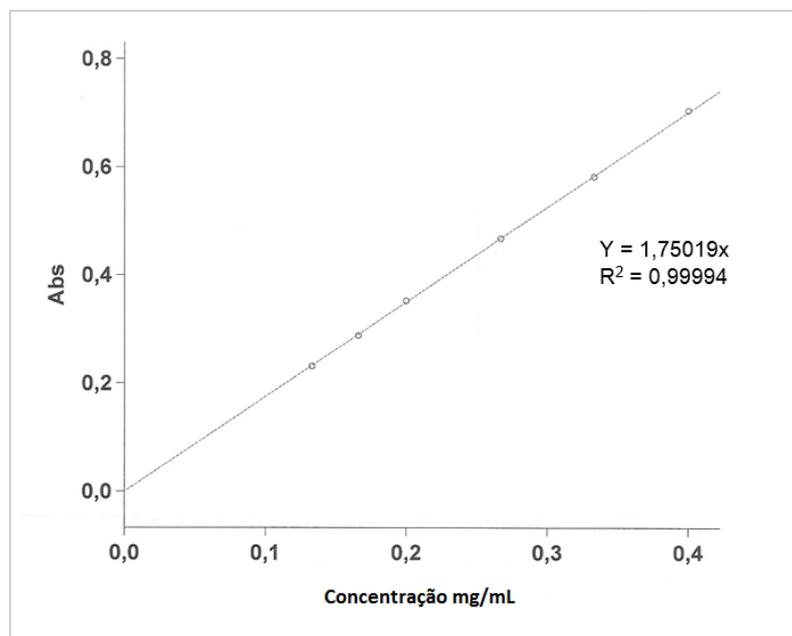
Comprimento de onda (nm)	Absorvância
272	0,430
264	0,549
214	3,330

Após a avaliação das alternativas viáveis para a análise do produto, foi decidido realizar a análise com leitura em espectrofotômetro de ultravioleta no comprimento de onda de 264 nm.

5.3.5.3.2. Curva de calibração do ibuprofeno

A curva de calibração de ibuprofeno em tampão fosfato pH 6,8, com leitura a 264 nm apresentou coeficiente de determinação de 0,99994, mostrando ótimo ajuste da curva. Para a construção das curvas foram avaliadas concentrações correspondentes a 40%, 50%, 60%, 80%, 100% e 120 %. A curva de calibração se encontra na figura 18.

Figura 18 - Curva de calibração padrão de ibuprofeno a 264 nm para as análises de dissolução



* Abs: absorbância

5.3.5.3.3. Análises de perfil de dissolução

Avaliando os resultados dos perfis de dissolução das amostras CP1 a CP11 e do medicamento referência à luz da resolução RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010d) podemos dizer que todos os lotes estudados apresentaram dissolução muito rápida, por mostrarem quantidades dissolvidas superiores a 85% em 15 minutos de ensaio. Ainda de acordo com a RDC 31, a utilização do fator de diferença F2 para comparação da equivalência entre perfis não é adequada pois o

índice perde seu valor discriminativo para formas farmacêuticas de liberação muito rápida. Neste caso, de acordo com as orientações da mesma resolução todos os lotes fabricados apresentaram perfis de dissolução equivalentes entre si e em relação ao medicamento referência, Motrin®, nas condições experimentais estudadas.

Pelos resultados obtidos também pudemos perceber que todos lotes apresentaram baixos DPRs, mesmo no primeiro tempo de coleta. O maior DPR foi obtido para a amostra CP9. Entretanto, mesmo para essa amostra o DPR atendeu aos requisitos definidos pela RDC 31. De acordo com a resolução, os primeiros pontos do perfil de dissolução podem apresentar desvios padrão relativos de até 20% (BRASIL, 2010d).

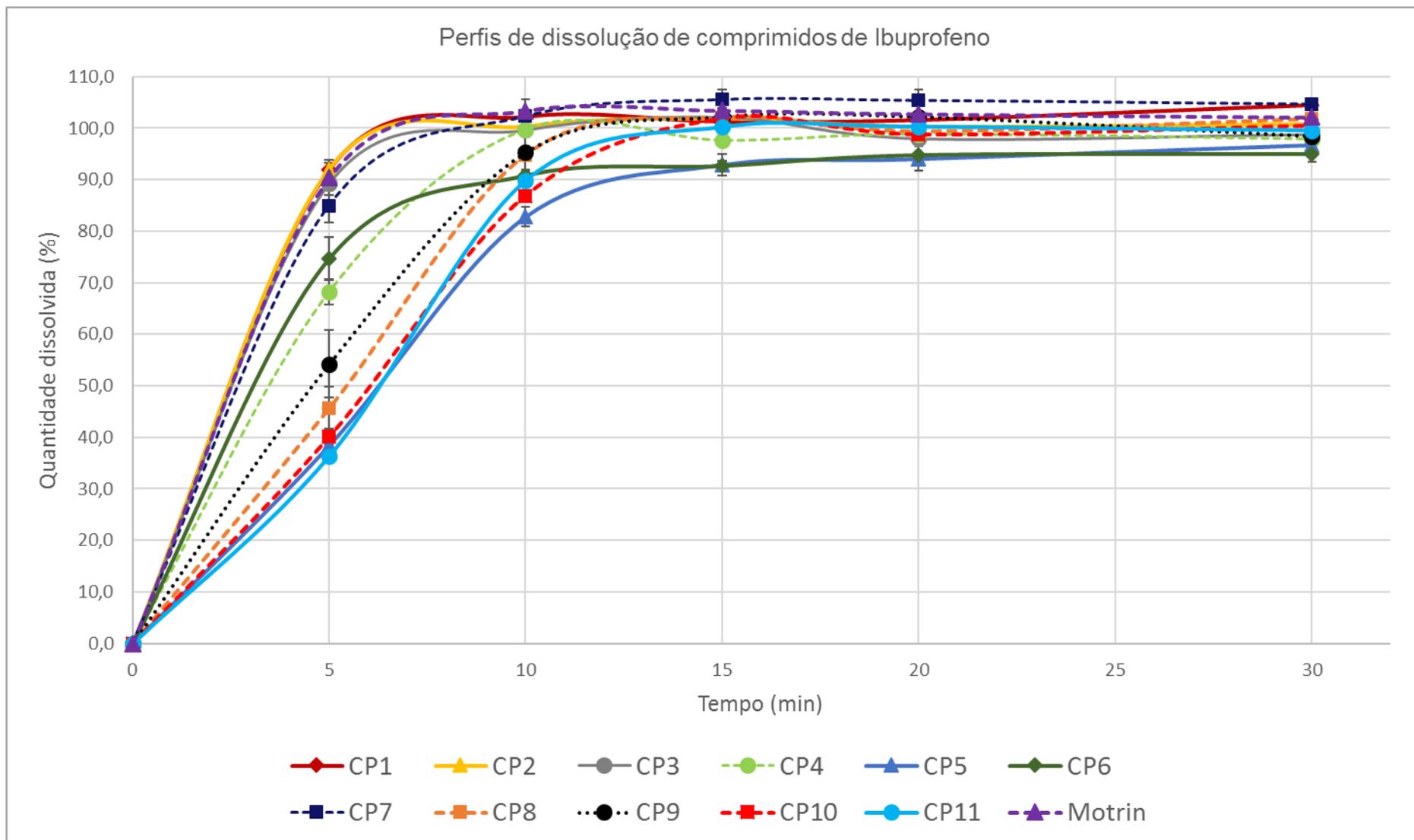
Os resultados das análises de perfil de dissolução com seus desvios padrão relativos encontram-se na tabela 21 e na figura 19.

Tabela 21 - Perfis de dissolução de comprimidos de ibuprofeno

Tempo (min)	CP1		CP2		CP3		CP4	
	% diss.	% DPR						
5	91,8	2,60	92,0	1,65	89,2	3,04	68,1	4,61
10	102,1	1,40	100,3	1,05	99,6	0,75	99,7	1,04
15	101,2	1,46	101,8	0,95	102,3	0,60	97,6	0,96
20	101,5	1,00	100,2	0,52	98,2	0,74	98,8	0,87
30	104,4	0,39	100,7	0,91	97,3	1,59	97,8	0,96
Tempo (min)	CP5		CP6		CP7		CP8	
	% diss.	% DPR						
5	38,4	4,01	74,7	7,01	85,0	4,95	45,6	11,41
10	82,8	2,80	90,3	1,11	102,3	1,55	94,8	1,50
15	92,9	2,75	92,6	1,29	105,5	2,38	102,0	1,28
20	94,0	3,11	94,7	0,41	105,3	2,48	99,4	0,32
30	96,7	4,28	95,0	0,73	104,6	1,44	101,7	1,19
Tempo (min)	CP9		CP10		CP11		Motrin®	
	% diss.	% DPR						
5	54,2	15,06	40,1	4,60	36,4	0,93	90,3	2,82
10	95,3	5,60	86,9	1,34	89,9	2,91	103,4	2,60
15	102,2	0,74	101,8	2,49	100,2	0,14	103,4	2,87
20	102,2	0,52	98,7	0,80	100,3	0,58	102,7	1,90
30	98,4	0,28	100,39	1,29	99,6	1,45	102,1	3,02

* % diss: porcentagem dissolvida; % DPR: desvio padrão relativo

Figura 19 - Perfis de dissolução de comprimidos de ibuprofeno



Observando a figura 19 foi possível identificar que o medicamento referência apresentou perfil de liberação bem parecido com os perfis dos lotes CP1, CP2 e CP3, todos apresentando liberação próxima a 90% em 5 minutos de teste. Os lotes CP5, CP9, CP10 e CP11, por sua vez, apresentaram início de liberação mais lento, sendo os lotes CP9, CP10 e CP11 correspondentes à fabricação nas condições experimentais intermediárias (pontos centrais).

Os resultados obtidos estão de acordo com o descrito por Alvarez e colaboradores (ALVAREZ; BRANDOLIN; SÁNCHEZ, 2010) em um estudo que avaliou o perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno com diversos métodos de dissolução. Ao avaliar a dissolução de três formulações de comprimidos de ibuprofeno em método que utilizou 900 mL de tampão fosfato pH 6,8 com aparato II à 50 rpm, os autores verificaram que todas as formulações apresentaram liberação muito rápida, sendo equivalentes entre si.

Apesar de todos os lotes terem apresentado resultados satisfatórios do ponto de vista da qualidade por apresentarem perfis de dissolução equivalentes ao medicamento referência segundo os critérios da resolução RDC nº 31 de 2010 (BRASIL, 2010d), as diferenças observadas nos momentos iniciais dos testes de dissolução não podem ser negligenciadas. Para Yu e colaboradores (2014), um grau adequado de conhecimento sobre determinado processo é atingido quando todas as fontes críticas de variabilidade são identificadas e entendidas, quando a variabilidade pode ser gerenciada dentro do próprio processo e quando os atributos de qualidade do produto podem ser preditos de forma precisa e confiável (YU *et al.*, 2014).

Com o objetivo de representar cada curva de perfil de dissolução obtida permitindo assim a sua melhor comparação e análise, os dados experimentais foram representados a partir de diferentes modelos cinéticos e o ajuste dos dados a esses modelos foi avaliado. Foram avaliados os modelos de primeira ordem, Hixon-Crowell e Higuchi (COSTA *et al.*, 2003; DUQUE, 2009; SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007) com a intenção de identificar qual deles apresentava ajuste adequado a todas as curvas obtidas. Para a avaliação dos modelos foram considerados os pontos iniciais dos perfis de dissolução, variando do tempo zero minutos até 15 minutos. A escolha desse intervalo de tempo levou em consideração o fato que do tempo 15 minutos em diante todos os lotes já haviam alcançado o máximo de dissolução.

Para escolha do modelo mais adequado foram avaliados os coeficientes de determinação da reta R^2 , os coeficientes de determinação ajustados e os valores p , calculados por análise de variância (ANOVA). O coeficiente de determinação é uma ferramenta estatística comum para avaliar o ajuste de dados a modelos matemáticos. Ele é uma representação de quanto da variabilidade dos dados pode ser explicada pelo modelo proposto. Quanto mais o valor de R^2 se aproxima de 1, maior a proporção da variabilidade original que pode ser explicada pelo modelo. O valor p é uma medida da significância estatística do parâmetro do modelo relacionado com a inclinação da reta de regressão, sendo considerados significativos valores p inferiores a 0,05%, de acordo com o grau de significância escolhido para a análise (HILL; LEWICKI, 2007). O ajuste dos dados experimentais ao modelo de primeira ordem considerou a quantidade de substância ativa dissolvida nos tempos de 5 a 15 minutos. Para os modelos Hixon-Crowell e Higuchi foram considerados tempos de 0 a 15 minutos.

Com base nos parâmetros calculados para os três modelos, foi considerado mais adequados à representação dos dados o modelo Higuchi. A partir deste modelo foram obtidos maiores coeficientes ajustados, ficando todos acima de 0,90, considerados suficientes por Hill e Lewichi (2007). Adicionalmente, os valores p foram inferiores a 0,05 confirmando a significância estatística da inclinação da reta do modelo para um grau de confiança de 95% (tabela 22).

Tabela 22 - Coeficientes de determinação, coeficientes ajustados e valores p para o ajuste dos resultados de dissolução aos modelos de primeira ordem, Hixson-Crowell e Higuchi

Amostra	Primeira ordem			Hixson-Crowell			Higuchi		
	R ²	R ² adj	p	R ²	R ² adj	p	R ²	R ² adj	p
CP1	0,6800	0,3600	0,3828	0,9560	0,9414	0,0040	0,9698	0,9597	0,0022
CP2	0,8594	0,7187	0,2447	0,9778	0,9705	0,0014	0,9707	0,9609	0,0022
CP3	0,8814	0,7629	0,2238	0,9965	0,9953	0,0001	0,9751	0,9667	0,0017
CP4	0,7042	0,4085	0,3661	0,9215	0,8954	0,0096	0,9887	0,9849	0,0005
CP5	0,8455	0,6911	0,2571	0,9916	0,9888	0,0003	0,9838	0,9784	0,0009
CP6	0,8197	0,6395	0,2791	0,9501	0,9335	0,0048	0,9832	0,9776	0,0009
CP7	0,8548	0,7095	0,2489	0,9752	0,9669	0,0017	0,9836	0,9781	0,0009
CP8	0,8180	0,6360	0,2806	0,9640	0,9520	0,0029	0,9857	0,9810	0,0007
CP9	0,8316	0,6632	0,2692	0,9729	0,9639	0,0019	0,9938	0,9917	0,0002
CP10	0,8734	0,7468	0,2316	0,9325	0,9100	0,0076	0,9830	0,9773	0,0009
CP11	0,8299	0,6599	0,2706	0,9539	0,9386	0,0043	0,9738	0,9651	0,0018
Motrin®	0,7521	0,5043	0,3318	0,9644	0,9526	0,0029	0,9747	0,9663	0,0017

* R²: coeficiente de determinação; R² adj: coeficiente de determinação ajustado; p: valor p

** Os modelos que apresentaram parâmetros significativos por ANOVA (valor p inferior a 0,05) estão com o valor p sinalizados em vermelho

Com base nas equações geradas pelo modelo Higuchi, foram calculados os valores de t85 para a dissolução dos comprimidos de ibuprofeno. Este parâmetro foi escolhido por representar a quantidade mínima de substância ativa que deve estar dissolvida em 15 minutos para caracterizar a forma farmacêutica como de liberação muito rápida, de acordo com a resolução RDC 31 (BRASIL, 2010d).

Pelos valores de t85 calculados, pudemos perceber que em todos os lotes a dissolução do produto foi bastante rápida. Entre as amostras analisadas, o lote CP5 apresentou liberação mais lenta, havendo a liberação de 85% da substância ativa após 13 minutos, aproximadamente. A amostra de comprimidos com liberação mais rápida foi a do medicamento referência, Motrin®, ocorrendo a liberação de 85% da substância ativa em 7,53 minutos (tabela 23).

Tabela 23 - Parâmetros t85 calculados pelo modelo Higuchi.

Amostra	t85 (min)	Amostra	t85 (min)
CP1	7,68	CP7	7,65
CP2	7,73	CP8	10,23
CP3	7,85	CP9	9,71
CP4	9,09	CP10	11,29
CP5	12,99	CP11	11,44
CP6	9,84	Motrin®	7,53

Observando ainda os parâmetros de t85 pudemos perceber algumas discrepâncias em relação aos valores reais obtidos nas análises de dissolução, principalmente para os parâmetros com os menores valores. Os lotes CP1, CP2 e CP3, por exemplo apresentaram t85 de 7,68, 7,73 e 7,85, respectivamente. Entretanto, observando os resultados da tabela 21 e da figura 19, podemos ver claramente que as formulações tiveram 85% da substância ativa liberadas em menos de 5 minutos. O mesmo foi observado para amostra do medicamento referência. Estes resultados mostram que a utilização de modelos cinéticos para representação de resultados de dissolução deve ser feita com parcimônia, pois mesmo que sejam obtidos ótimos coeficientes de ajuste e que os parâmetros do modelo apresentem significância estatística aceitável por análise de variância os resultados obtidos devem ser confrontados com os dados originais para avaliar a validade do modelo. Por este motivo, optamos por avaliar a dissolução dos comprimidos como resposta no delineamento experimental não somente pelo parâmetro t85 calculado pelo modelo Higuchi, mas também através dos resultados diretos de dissolução obtidos após 5 minutos de teste.

Pothast e colaboradores (POTTHAST *et al.*, 2005) declararam que o ibuprofeno na forma de comprimidos pode ser classificado com um candidato à bioisenção. Para tal, ele deve apresentar liberação rápida em tampão pH 6,8 e mostrar-se equivalente ao medicamento referência nas condições fisiológicas com pH 1,2, 4,5 e 6,8, mesmo que em pHs mais baixos os requisitos para a manutenção da condição *sink* sejam perdidos (BELOICA *et al.*, 2015; FERRAZ, 1993; POTTHAST *et al.*, 2005; STEAD *et al.*, 1983). Desta forma, os resultados obtidos no presente trabalho asseguram o atendimento ao primeiro ponto, que é a dissolução rápida em tampão pH 6,8, mas não atende aos demais requisitos relacionados com a equivalência nos outros pHs. Nesse sentido, uma vez que a avaliação do perfil de dissolução do

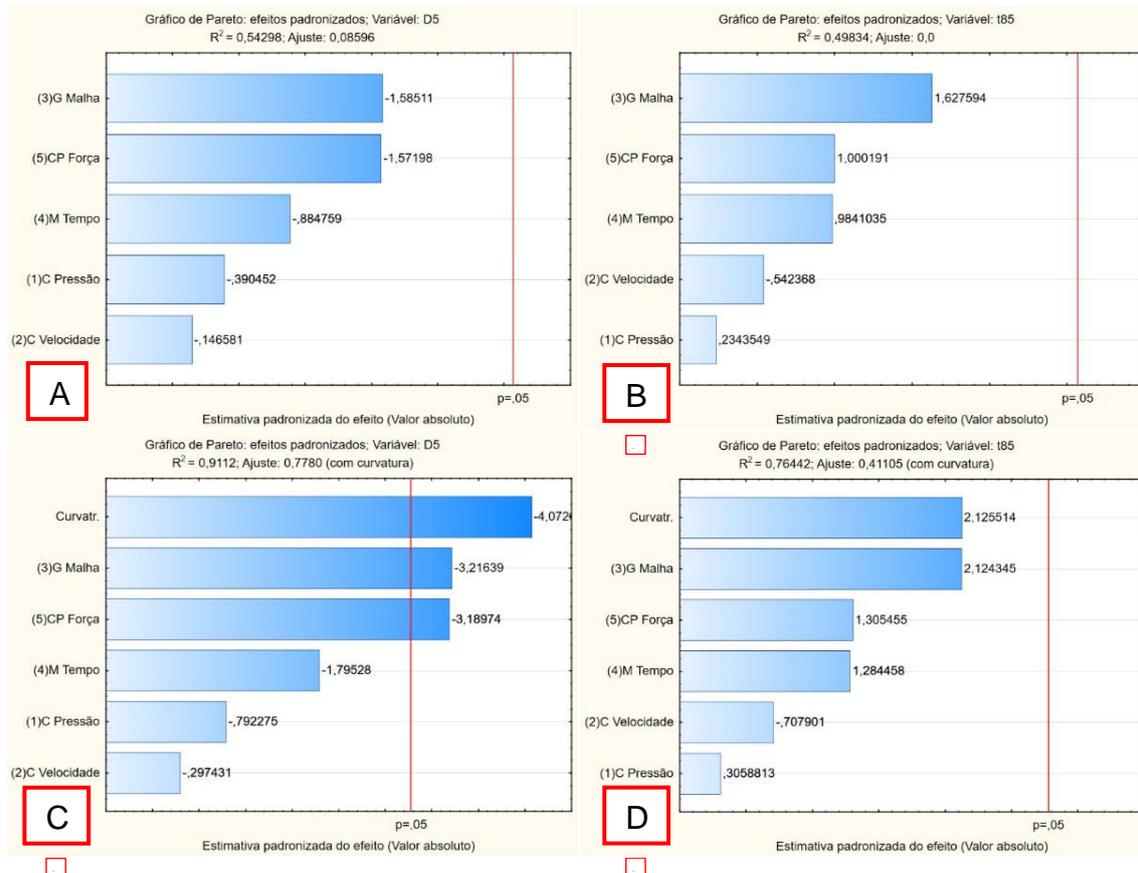
medicamento nos outros meios sugeridos não foi possível, é de grande importância assegurar que o perfil de dissolução do medicamento teste seja o mais parecido possível com o medicamento referência em pH 6,8. Com isso aumentam as chances de que os perfis de dissolução nos outros pHs sugeridos venham a ser considerados como semelhantes quando avaliados no futuro.

5.4. Avaliação dos resultados do delineamento experimental

A análise estatística dos resultados do delineamento experimental para os parâmetros relacionados com a dissolução foi realizada com o auxílio do *software Statistica 10*. O estudo foi realizado em um modelo fatorial fracionado contendo cinco variáveis independentes (entradas) correspondentes aos parâmetros de processo e duas variáveis dependentes (respostas) que correspondem aos parâmetros D5 (quantidade dissolvida em cinco minutos) e t85 (tempo necessário à dissolução de 85% da substância ativa), relacionados com a velocidade de dissolução dos comprimidos. Como resultado das análises foram obtidas as estimativas padronizadas dos efeitos de cada parâmetro de processo sobre as respostas.

Ao utilizar um modelo matemático que considera relações lineares entre as variáveis, nenhum parâmetro de processo apresentou efeito significativo sobre os valores de D5 e t85. Entretanto, ao utilizar um modelo com curvatura, foram considerados significativos para a resposta D5 a malha do granulador oscilante e a força de compressão principal. Para a resposta t85 nenhum parâmetro de processo apresentou efeitos significativos mesmo no modelo com curvatura (figura 20).

Figura 20 - Gráficos de Pareto dos efeitos padronizados: (a) variável D5 em modelo linear; (b) variável t85 em modelo linear; (c) variável D5 em modelo com curvatura; (d) variável t85 em modelo com curvatura



Através dos coeficientes de determinação dos modelos foi possível constatar que os modelos com curvatura apresentaram melhor ajuste aos dados, apresentando valores mais próximos de 1 (tabela 24). (HILL; LEWICKI, 2007; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009).

Tabela 24 - Coeficientes de determinação e coeficientes ajustados dos modelos.

Gráfico na figura 19	Resposta	Modelo	R ²	R ² adj
A	D5	Linear	0,54298	0,8596
B	t85	Linear	0,49834	Zero
C	D5	Com curvatura	0,91120	0,7780
D	t85	Com curvatura	0,76442	0,4110

* D5: dissolução em 5 minutos; t85: tempo para alcançar 85% de dissolução; R² coeficiente de determinação do modelo; R² adj: coeficiente de determinação ajustado do modelo

O melhor ajuste dos modelos com curvatura é coerente com os resultados de dissolução obtidos. Como apresentado na tabela 21, os perfis de dissolução dos lotes CP9, CP10 e CP11, referentes aos pontos centrais se apresentaram entre os piores resultados. Em um modelo linear, seria de se esperar que esses valores se apresentassem mais próximos à média, o que não ocorreu. Adicionalmente, o mesmo comportamento foi observado na avaliação das propriedades físicas dos comprimidos, onde os lotes CP9, CP10 e CP11 apresentaram os maiores valores de dureza, desintegração e, contraditoriamente, de friabilidade.

Segundo Neto e colaboradores (2010) a adição de pontos centrais ao planejamento experimental permite identificar quando as relações entre as variáveis independentes e as respostas não se comportam linearmente. Nesses casos, a adição de um parâmetro quadrático ao modelo permite melhor ajuste aos dados experimentais, como foi observado pelos parâmetros dos modelos dispostos na tabela 24.

Os resultados das análises de variância para a resposta D5 no modelo com curvatura apresentaram de forma numérica a significância estatística dos efeitos dos parâmetros identificados na figura 19-C, sendo eles a malha do granulador oscilante, a força de compressão principal e o parâmetro quadrático relacionado à curvatura do modelo, os quais apresentam valor F calculado inferior ao F crítico (não mostrado) e p-valor inferior ao nível de significância estabelecido que foi 0,05 (95% de confiança). Os parâmetros calculados por ANOVA para o modelo de regressão relacionado ao parâmetro D5 estão na tabela 25.

Tabela 25 - Análise de variância para o parâmetro D5 relacionado à dissolução de comprimidos de ibuprofeno

Parâmetro/ fator	SQ	GL	QM	F _{calc}	p-valor
Curvatura	1904,088	1	1904,088	16,58669	0,015190
Pressão (compactação)	72,057	1	72,057	0,62770	0,472538
Velocidade (compactação)	10,155	1	10,155	0,08847	0,780945
Malha (granulação)	1187,583	1	1187,583	10,34515	0,032392
Tempo (mistura final)	369,993	1	369,993	3,22305	0,147043
Força de compressão principal	1167,987	1	1167,987	10,17444	0,033224
Erro	459,185	4	114,796	---	---
Total SS	5171,049	10	---	---	---

* os parâmetros com valores significativos (*p*-valor menor que 0,05) estão indicados com a cor vermelha.

Como ressaltado por diversos autores, o modelo de delineamento experimental fatorial fracionado é um modelo de seleção de variáveis e, portanto, não permite a determinação quantitativa dos efeitos dos fatores sobre as respostas avaliadas (CALADO; MONTGOMERY, 2003; NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; RODRIGUES; IEMA, 2009). Desta forma, o estudo nos permitiu apenas identificar entre as variáveis estudadas quais apresentaram efeitos significativos sobre as respostas e se os efeitos eram positivos ou negativos, porém os valores absolutos desses efeitos não puderam ser considerados de forma aprofundada.

Nesse contexto, podemos afirmar que ao variar o fator “malha do granulador” do nível “-1” para o nível “+1” do plano experimental, ou seja, de 1400 µm (12 mesh-Tyler) para 1000 µm (16 mesh-Tyler), houve redução significativa na velocidade de dissolução. Em um primeiro momento, seria de se esperar que a redução do tamanho dos grânulos após sua calibração em malha de menor abertura tivesse como consequência direta o aumento da velocidade de dissolução, mas não foi isso que ocorreu.

Diversos autores têm discutido os mecanismos envolvidos no comportamento de formulações de ibuprofeno durante a compressão. De acordo com esses autores o ibuprofeno sofre fragmentação e, em seguida, ocorre a formação de pontes sólidas entre as partículas sob compressão também chamada por alguns autores de sinterização (INGHELBRECHT; REMON, 1998; MALLICK et al., 2011b; MALLICK; PRADHAN; MOHAPATRA, 2013; PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2008).

De acordo com Aulton (2005) a formação de pontes sólidas ocorre quando dois sólidos se misturam no nível de suas interfaces formando uma fase sólida contínua. Para a formação desta fase sólida é necessário que as moléculas de substrato apresentem mobilidade aumentada no estado sólido, temporariamente, durante a compressão. Ainda de acordo com o autor, uma mobilidade molecular aumentada pode ocorrer devido à fusão ou como resultado de uma transição vítrea de uma fase sólida amorfa (AULTON, 2005; INGHELBRECHT; REMON, 1998).

O ibuprofeno, devido ao seu baixo ponto de fusão pode favorecer a formação de pontes sólidas quando submetido a pressões elevadas. Como consequência, são gerados granulados e comprimidos de alta resistência mecânica (INGHELBRECHT; REMON, 1998).

De uma forma geral, a velocidade de dissolução de substâncias ativas a partir de comprimidos está diretamente ligada à resistência mecânica da forma farmacêutica, evidenciada através de sua dureza (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; AULTON, 2005; GENNARO et al., 2006). Desta forma, a formação de pontes sólidas contribui para o aumento da dureza dos comprimidos e, conseqüentemente, de sua velocidade de dissolução.

Como a formação de pontes sólidas é um fenômeno de superfície, ele é favorecido pelo aumento da área superficial que ocorre quando partículas de menores dimensões estão envolvidas na compressão. Este fato pode justificar porque a redução do tamanho das partículas em granulador oscilante com tela de menor abertura levou a menores velocidades de dissolução dos comprimidos.

A alta hidrofobicidade do ibuprofeno também exerce efeitos negativos sobre a sua velocidade de dissolução. De acordo com (SAVILLE, 2001), em comprimidos de ibuprofeno a formação de pontes sólidas gera uma rede hidrofóbica de substância ativa que diminui a molhabilidade dos comprimidos e dificulta a penetração do meio de dissolução. Em comprimidos gerados a partir de misturas contendo grânulos de pequenas dimensões ou com alto grau de compactação das partículas a tendência de formação de pontes sólidas aumenta e o efeito de redução da molhabilidade pode tornar-se ainda maior (HERTING; KLEINEBUDDE, 2008; KLEINEBUDDE, 2004; PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2008).

A redução do tamanho médio das partículas da mistura para compressão também pode afetar negativamente a velocidade de dissolução ao aumentar a área superficial disponível à ação de agentes lubrificantes hidrofóbicos. Esses excipientes

atuam ao formar uma camada de revestimento ao redor das partículas que tem o objetivo de impedir que ocorra aderência à superfície dos equipamentos (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006).

Outra variável de processo com efeito significativo sobre a dissolução dos comprimidos foi a força de compressão principal. De acordo com o efeito calculado para esta variável, ao modificá-la de 16 N para 20 N houve redução significativa na velocidade de dissolução. A força de compressão principal atua de forma negativa sobre a velocidade de dissolução de comprimidos ao aumentar sua resistência mecânica, aumentando por consequência os tempos de desintegração e de dissolução. O aumento da força de compressão também reduz a porosidade dos comprimidos, dificultando a penetração do meio de dissolução (AULTON, 2005; GENNARO *et al.*, 2006). Adicionalmente, como relatado nos parágrafos anteriores, o aumento da força e compressão também favorece a formação de pontes sólidas e sinterização, o que também contribui à redução da velocidade de dissolução dos comprimidos.

5.5. Avaliação/ mensuração dos riscos

A etapa de avaliação dos riscos consiste na revisão dos índices da análise FMEA baseado nos novos conhecimentos obtidos através dos experimentos realizados. A partir dos resultados das análises de DoE, pudemos identificar que somente os parâmetros de processo “malha do granulador” e “força de compressão principal” apresentaram influência significativa sobre a dissolução dos comprimidos.

De acordo com o guia ICH Q9 (ICH, 2005) o índice de severidade da análise de riscos por FMEA representa a extensão do dano transmitido ao produto assumindo que a falha ocorreu. Desta forma, os efeitos calculados para variáveis do processo pelo delineamento experimental são uma avaliação empírica da severidade do modo de falha referente a esse fator. Após a revisão da matriz FMEA com novos valores de severidade para os fatores “velocidade dos rolos”, “pressão dos rolos”, “malha do granulador”, “tempo de mistura” e “pressão de compressão principal”, novos RPNS foram obtidos.

Partindo das variáveis com menores efeitos calculados, após nova análise de riscos, a “velocidade dos rolos” teve a severidade reduzida de 8 para 2. A severidade da “pressão dos rolos” foi reduzida de 8 para 3. O índice de severidade relacionado ao “tempo de mistura” foi reduzido de 7 para 4. Para as duas variáveis consideradas significativas para a velocidade de dissolução “malha do granulador” e “força de compressão principal” os índices de severidade foram mantidos em 8. O parâmetro “velocidade do rotor” manteve o índice 5 de severidade, uma vez que ele não foi avaliado no delineamento experimental (tabela 26).

Com as novas classificações de severidade os RPNs de três das seis variáveis críticas foram reduzidos substancialmente. As variáveis que tiveram redução dos RPNs foram: “velocidade dos rolos” (384 para 96), “pressão dos rolos” (384 para 114) e “tempo de mistura final” (245 para 140). Importante notar que mesmo após as modificações, as variáveis “pressão dos rolos” e “tempo de mistura final” continuaram com RPNs acima do valor crítico (tabela 26). Nesses casos, o investigador deve propor ações atuem no sentido de reduzir os índices relacionados com a probabilidade de ocorrência da falha ou com a detectabilidade (CLAYCAMP *et al.*, 2015; “Estudo de caso QbD: Sakura Bloom Tablets P2 Mock,” 2014; FAHMY *et al.*, 2012). A inclusão de novos procedimentos para controle dos parâmetros de processo ou a modificação do plano de monitoramento são ações que podem ser propostas com esses objetivos.

Tabela 26 - Revisão da matriz FMEA para os novos índices de severidade

nº	Etapa	Parâmetro	Modo de falha	S	O	D	RPN
4	Compactação	Velocidade dos rolos de compactação	Velocidade muito alta ou muito baixa	2 (8)	8	6	96 (384)
5	Compactação	Pressão dos rolos de compactação	Pressão dos rolos muito alta ou muito baixa	3 (8)	8	6	144 (384)
7	Granulação	Malha do granulador oscilante	Malha de abertura muito grande ou muito pequena	8	7	6	336
11	Mistura final	Tempo de rotação do misturador em V	Tempo de mistura muito longo ou muito curto	4 (7)	7	5	140 (245)
12	Compressão	Velocidade do rotor	Velocidade muito alta ou muito baixa	5	5	5	125
13	Compressão	Força de compressão principal	Força muito baixa ou muito alta	8	7	6	336

* S: Índice de severidade; O: Índice de ocorrência; D: Índice de detectabilidade; RPN: risk priority number

** os parâmetros críticos (RPN maior que 100) estão sinalizados com a cor vermelha

*** os valores entre parênteses referem-se à análise de riscos inicial

Como definido no guia ICH Q9 (2005) a definição de criticidade de um atributo de qualidade deve levar em consideração somente sua severidade. Desta forma, podem ser considerados atributos críticos de qualidade relacionados ao processo (ou parâmetros críticos de processo) as variáveis de maior severidade, sendo elas a malha do granulador oscilante e a força de compressão principal. Por não ter sido feita até o momento uma avaliação formal da severidade do risco relacionado à velocidade do rotor durante a compressão, ele também deve ser considerado como um fator de alto risco.

Nesse sentido, podemos afirmar que a análise FMEA é uma ferramenta importante quando se tem como objetivo avaliar a estratégia de controle como um todo, pois avalia também a probabilidade de ocorrência e a detectabilidade da falha. Entretanto, quando o objetivo principal está na determinação dos atributos críticos de processo, a utilização de ferramentas de análise de riscos que tenham foco na severidade apenas pode ser mais útil. Um exemplo de tal abordagem está exemplificada no documento *Quality by Design for ANDAs: an example for immediate-*

release dosage forms (FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2012). Neste documento os atributos de qualidade são classificados em atributos de risco “alto”, “médio” ou “baixo” dependendo das informações obtidas ao longo do processo de gerenciamento dos riscos da qualidade.

De acordo com o fluxograma de gerenciamento dos riscos da qualidade proposto no guia ICH Q9 (figura 3), todas as ações que podem ser tomadas no sentido de reduzir os índices de ocorrência e de detectabilidade fazem parte da etapa de controle dos riscos (ICH, 2005). A definição do *design space* ou espaço de concepção do produto é uma das ações que pode ser executada nesse momento, se desejado. De acordo com o guia ICH Q8 (R2), *design space* é a combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada e parâmetros de processo que demonstram a garantia da qualidade. Desta forma, os trabalhos executados no presente estudo atuaram como um agente facilitador para a definição do *design space*, uma vez que permitiram a eliminação dos fatores de menor importância, reduzindo a quantidade de experimentos necessários à sua definição a partir de delineamentos experimentais mais completos (FAHMY *et al.*, 2012; XU; KHAN; BURGESS, 2011).

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram que as relações complexas entre as muitas variáveis envolvidas na fabricação de produtos farmacêuticos exigem a utilização de ferramentas que permitam que as tomadas de decisões no sentido de assegurar a qualidade do produto sejam feitas de forma mais racional e científica. Nesse contexto, a utilização de ferramentas de análise de riscos associadas a metodologia de delineamento experimental dentro de um processo de gerenciamento dos riscos da qualidade permitiu obter maior nível de conhecimento sobre o processo e sobre o produto. A partir dos resultados obtidos, foi possível avaliar que dos dezessete parâmetros de processo identificados inicialmente, somente dois (três se considerada a velocidade do rotor a qual não foi avaliada) se mostraram críticos para a velocidade de dissolução dos comprimidos. A definição

científica e racional dos parâmetros críticos de processo permitirá que os trabalhos posteriores para controle e redução dos riscos da qualidade seja direcionado somente para os parâmetros que importam.

A partir dos resultados também foi possível perceber a complexa relação existente entre os parâmetros de processo, os atributos de qualidade dos intermediários e os atributos de qualidade do produto. Com isso, foi possível identificar pontos que precisam ser melhor esclarecidos, principalmente aqueles relacionados com o processo de consolidação dos intermediários de processo quando submetidos à pressão, seja durante a compactação ou durante a compressão.

Através do presente trabalho também foi possível identificar as melhores práticas a serem adotadas em um processo de gerenciamento dos riscos da qualidade no contexto de *quality by design*, sendo possível identificar as vantagens e desvantagens na utilização da metodologia FMEA para análise de riscos e na utilização de delineamento experimental fatorial fracionado para determinação da significância estatística dos efeitos das variáveis de processo sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno.

Este trabalho foi de grande importância para Farmanguinhos pois mostrou a aplicabilidade da abordagem de qualidade por concepção e o quão árduo é o caminho para o alinhamento desta nova rotina de uma área de desenvolvimento de produtos para com os guias internacionais e ANVISA. Esta mesma metodologia pode ser aplicada para o desenvolvimento de diferentes medicamentos de Farmanguinhos contribuindo para o fortalecimento e garantia da qualidade dos novos medicamentos a serem produzidos.

7. PERSPECTIVAS

Como próximas ações previstas para continuidade do trabalho, destacam-se os itens abaixo:

- 1) Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos nos pHs fisiológicos 1,2 e 4,5, conforme a proposta de Potthast e colaboradores (2005) e avaliação das respostas no mesmo delineamento experimental.
- 2) Avaliação mecanística das relações entre o tamanho de partículas dos grânulos, a força de compressão e as propriedades mecânicas e de desempenho dos comprimidos.
- 3) Avaliação dos atributos de materiais e de formulação sobre a velocidade de dissolução dos comprimidos.
- 4) Definição do *design space* e estabelecimento de estratégia de controle para assegurar a obtenção de comprimidos de acordo com as especificações de qualidade definidas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASPOUR, M. R.; SADEGHI, F.; GAREKANI, H. A. Preparation and characterization of ibuprofen pellets based on Eudragit RS PO and RL PO or their combination. **International journal of pharmaceutics**, v. 303, n. 1–2, p. 88–94, 13 out. 2005.
- ALVAREZ, C. R.; BRANDOLIN, A.; SÁNCHEZ, M. C. Batch process monitoring in the original measurement's space. **Journal of Process Control**, v. 20, n. 6, p. 716–725, jul. 2010.
- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995a.
- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biofarmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995b.
- ANDERSSON, M.; RINGBERG, A.; GUSTAFSSON, C. Multivariate methods in tablet formulation suitable for early drug development: predictive models from a screening design of several linked responses. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 87, n. 1, p. 125–130, maio 2007.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª edição ed. Baltimore: Editorial Premier, 2000.
- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- AVDEEF, A. **Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State**. 2nd editio ed. New Jersey: [s.n.].
- BAKAR, N. F. A. et al. Improvement of sticking tendency of granules during tableting process by pressure swing granulation. **Powder technology**, v. 176, n. 2–3, p. 137–147, jul. 2007.
- BELOICA, S. et al. In vitro-in vivo-in silico approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, p. 151–159, 2015.
- BJARNASON, I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration- dependent phenomenon. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 100, n. 48, p. 11–14, 2007.
- BOGDANOVA, S. et al. Interactions of poly(vinylpyrrolidone) with ibuprofen and naproxen: experimental and modeling studies. **Pharmaceutical research**, v. 22, n.

5, p. 806–15, maio 2005.

BRASIL. Resolução - RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. p. 1–127, 2010a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª edição ed. Brasil: [s.n.]. v. 2

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª edição ed. Brasil: [s.n.]. v. 1

BRASIL. Resolução - RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. 2010d.

BRASIL. **Lista de similares intercambiáveis**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f611970048af1f74ac42bc0a466faa84/Lista+site+01-06-15.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

BRASIL. Resolução RDC nº 73 de 7 de abril de 2016. Dispões sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. **Resolução RDC nº 73 de 7 de abril de 2016**, p. 10, 2016.

BUSHRA, R. et al. Formulation development and optimization of Ibuprofen tablets by direct compression method. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 21, n. 2, p. 113–20, abr. 2008.

BUSSON, M. Update on Ibuprofen: Review article. **Journal of International Medical Research**, v. 14, n. 2, p. 53–62, 1986.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 48, n. 1, p. 115–36, 16 maio 2001.

CALADO, V.; MONTGOMERY, D. C. **Planejamento de experimentos usando o Statistica**. Rio de Janeiro: e-papers, 2003.

CHAROENCHAITRAKOOL, M.; DEGHANI, F.; FOSTER, N. R. Utilization of supercritical carbon dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl-beta-cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceuticals**, n. 239, p. 103–112, 2002.

CHAROO, N. A et al. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets. **International journal of pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 167–78, 28 fev. 2012.

CHOW, D. D.; KARARA, A. H. Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen-b-cyclodextrin complex system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 28, p. 95–101, 1986.

CLAYCAMP, H. G. et al. Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets. **AAPS PharmSciTech**, 23 jul.

2015.

COLE, E. et al. In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules. **Pharmaceutical research**, v. 21, p. 793–798, 2004.

COSTA, F. O. et al. Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets. **Journal of Controlled Release**, v. 89, n. 2, p. 199–212, 2003.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. **International journal of pharmaceutics**, v. 321, n. 1–2, p. 1–11, 14 set. 2006.

DUQUE, M. D. **Otimização da liberação de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação controlada**. [s.l.: s.n.].

ERAGA, S. O.; ARHEWOH, M. I.; CHIBUOGWU, R. N. A comparative UV-HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 10, p. 880–884, 2015.

FAGUNDES, R. O. **Implantação do guia ICH Q8 (R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade**. [s.l.] Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

FAHMY, R. et al. Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett-Burman design of experiments in the identification of “main factors” in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediat. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1243–54, dez. 2012.

FDA. **Drug approvals and databases**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Quality by Design for ANDAs : An Example for Immediate-Release Dosage Forms. n. April, p. 1–107, 2012.

FERRAZ, H. G. **Comprimidos de Ibuprofeno: formulação e avaliação do perfil de dissolução**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 1993.

FINI, A. et al. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 335–41, maio 2008.

FONTANA, R.; RAPALLO, F.; ROGANTIN, M. P. A characterization of saturated designs for factorial experiments. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 147, p. 204–211, abr. 2014.

FRANÇA, A. **Análise de riscos**. Rio de Janeiro: [s.n.].

FREITAG, F.; KLEINEBUDDE, P. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 19, n. 4, p. 281–9, jul. 2003.

GABRIELSSON, J.; LINDBERG, N.-O.; LUNDSTEDT, T. Multivariate methods in pharmaceutical applications. **Journal of Chemometrics**, v. 16, n. 3, p. 141–160, mar. 2002.

GASHI, Z. et al. Differences in the Interaction between Aryl Propionic Acid Derivatives and Poly (Vinylpyrrolidone) K30: A Multi-Methodological Approach. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 11, p. 4216–4228, 2009.

GENNARO, A. R. et al. (EDS.). **Remington: the science and practice of pharmacy**. 21th editi ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

GHOSH, L. K. et al. Product development studies on the tablet formulation of ibuprofen to improve bioavailability. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 24, p. 473–477, 1998.

GILLESPIE, W. R. et al. Relative bioavailability of comercial available ibuprofen oral dosage forms in humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. 9, p. 1034–1038, 1982.

GOHEL, M. C. et al. Improving the Tablet Characteristics and Dissolution Profile of Ibuprofen by Using a Novel Coprocessed Superdisintegrant: A Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 1, p. 6, jan. 2007.

GONZALEZ NOVOA, G. A. et al. Physical solid-state properties and dissolution of sustained-release matrices of polyvinylacetate. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 59, n. 2, p. 343–50, fev. 2005.

HERTING, M. G.; KLEINEBUDDE, P. Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 1, p. 372–379, 2008.

HILL, T.; LEWICKI, P. **Statistics: Methods and applications**. Tulsa, OK: [s.n.].

HUANG, J. et al. Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product and process development. **International journal of pharmaceutics**, v. 382, n. 1–2, p. 23–32, 1 dez. 2009.

IBRAHIM, H. G.; SALLAM, E.-S. Dissolution from disintegrating tablet: separate contributions from granules and primary drug particles considered. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 93, n. 1–3, p. 111–120, maio 1993.

ICH. Quality Risk Management Q9. n. November, p. 1–23, 2005.

ICH. Pharmaceutical Quality System Q10. p. 21, 2008.

ICH. Pharmaceutical Development Q8 (R2). p. 28, 2009.

INGHELBRECHT, S. et al. Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks. **International Journal of pharmaceuticals**, v. 148, p. 103–115, 1997.

INGHELBRECHT, S.; REMON, J. P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 161, n. 2, p. 215–224, fev. 1998.

KARTTUNEN et al. Pharmacokinetics of ibuprofen in man: a single-dose comparison of two over-the-counter, 200mg preparations. **J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, v. 28, p. 251–255, 1990.

KAYRAK-TALAY, D. et al. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: Assessing models for a priori design and scaling. **Powder Technology**, v. 240, p. 7–18, maio 2013.

KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals**, v. 58, n. 2, p. 317–26, set. 2004.

KRAUSE, M. **ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10: vision, concept and their potential impact on industry and regulators - will they foster innovation?** [s.l.] Universitat Bonn, 2007.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. A. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LAU, C. Y. Quality improvement tools and processes. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 177–187, 2015.

LE, V. . N. P. et al. Influence of granulation and compaction on the particle size of ibuprofen-development of a size analysis method. **International journal of pharmaceuticals**, v. 321, n. 1–2, p. 72–7, 14 set. 2006.

LEWIS, G. A.; MATHIEU, D.; PHAN-TAN-LUU, R. **Pharmaceutical Experimental Design**. New York: Marcel Dekker, 1999.

LI, X. H. et al. The application of factor analysis to evaluate deforming behaviors of directly compressed powders. **Powder Technology**, v. 247, p. 47–54, out. 2013.

LIONBERGER, R. A. et al. Quality by Design: Concepts for ANDAs. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 268–276, 2008.

LIU, L. X. et al. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. **International journal of pharmaceuticals**, v. 362, n. 1–2, p. 109–17, 1 out. 2008.

LOURENÇO, V. et al. A quality by design study applied to an industrial

pharmaceutical fluid bed granulation. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 81, n. 2, p. 438–47, jun. 2012.

MALLICK, S. et al. Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. **Results in Pharma Sciences**, v. 1, n. 1, p. 1–10, maio 2011a.

MALLICK, S. et al. Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. **Results in Pharma Sciences**, v. 1, n. 1, p. 1–10, maio 2011b.

MALLICK, S.; PRADHAN, S. K.; MOHAPATRA, R. Effects of microcrystalline cellulose based comilled powder on the compression and dissolution of ibuprofen. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 60, p. 148–155, 2013.

MANGAL, H.; KIRSOLAK, M.; KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. **International journal of pharmaceutics**, v. 503, n. 1–2, p. 213–219, 2016.

MONTGOMERY, D. C.; RUNGER, G. C. **Applied Statistics and Probability for Engineers**. Third Edit ed. New York: John Willey & Sons, 2003.

MOORE, R. A. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. **Pain**, v. 155, n. 1, p. 14–21, jan. 2014.

MORETTO, L. D.; CALIXTO, J. (EDS.). **Estrutura do Novo Sistema da Qualidade para a Indústria Farmacêutica**. São Paulo: SINDUSFARMA, Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado de São Paulo, 2009.

MUKHARYA, A. et al. Quality risk management of top spray fluidized bed process for antihypertensive drug formulation with control strategy engendered by Box-behnken experimental design space. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 3, n. 1, p. 15–28, jan. 2013.

NETO, B. DE B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como Fazer Experimentos: Pesquisa e Desenvolvimento na Ciência e na Indústria**. 4ª edição ed. Porto Alegre: Bookman, 2010.

NOKHODCHI, A. et al. The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. **International journal of pharmaceutics**, v. 118, n. 2, p. 191–197, 1995a.

NOKHODCHI, A. et al. The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 120, n. 1, p. 13–20, jun. 1995b.

PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Compaction behavior of roller compacted ibuprofen. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 69, n. 2, p. 743–9, jun. 2008.

PERES, F. DE O. **Estudo da dissociação do ibuprofeno utilizando matrizes de**

quitosana e montmorilonita/quitosana. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2014.

PIERA, M. DI et al. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. **Journal of Crystal Growth**, v. 243, p. 345–355, 2002.

POTTHAST, H. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, n. 10, p. 2121–31, out. 2005.

RAINSFORD, K. D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. **Inflammopharmacology**, v. 17, n. 6, p. 275–342, dez. 2009.

RAINSFORD, K. D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. **International journal of clinical practice. Supplement**, v. 67, n. 178, p. 9–20, jan. 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4^a Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Ibuprofen crystals with optimized properties. **International journal of pharmaceutics**, v. 245, n. 1–2, p. 9–24, 2002a.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Crystal habit and tableting behavior. **International journal of pharmaceutics**, v. 244, n. 1–2, p. 45–57, 5 set. 2002b.

RODRIGUES, M. I.; IEMA, A. F. **Planejamento de experimentos e otimização de processos**. 2^a edição ed. Campinas: Casa do Espirito Amigo Fraternidade Fé e Amor, 2009.

ROWE, R. C.; J SHESKEY, P.; QUINN, M. E. (EDS.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th editio ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2009.

SAANO, V. et al. Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, v. 29, p. 381–385, 1991.

Sakura Bloom Tablets P2 Mock. . [s.l: s.n.].

SAVILLE, D. J. Influence of storage on in-vitro release of ibuprofen from sugar coated tablets. **International journal of pharmaceutics**, v. 224, n. 1–2, p. 39–49, 14 ago. 2001.

SHEN, S. C. et al. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 410, n. 1–2, p. 188–195, 2011.

SOUZA, J. DE; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 515–527, 2007.

STEAD, J. A. et al. Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies.

International Journal of Pharmaceutics, v. 14, n. 1, p. 59–72, 1983.

STORPIRTIS, S. et al. (EDS.). **Ciências farmacêuticas: Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SWEETMAN, S. (ED.). **Martindale: The Complete Drug Reference**. 37th editi ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

TIȚA, B. et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 517–527, 16 dez. 2010.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - A risk-based approach: Final report**. Estados Unidos da América: [s.n.].

USP. **USP 38-NF33 Pharmacopoeia**. 38 th ed. [s.l.] Pharmabooks, 2015.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (EDS.). **A regulação de medicamentos no Brasil**. 1ª edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WAGNER, J. Biopharmaceutics: disintegration of dosage forms in vitro and in vivo part V. **Drug Intell Clin Pharm**, v. 3, n. 12, p. 357–363, 1969.

WILLIAMS, A. C. et al. Disorder and dissolution enhancement: deposition of ibuprofen on to insoluble polymers. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 26, n. 3–4, p. 288–294, nov. 2005.

XU, X.; KHAN, M. A.; BURGESS, D. J. A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: I. Formulation, processing design and risk assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1–2, p. 52–59, 31 out. 2011.

XU, X.; KHAN, M. A.; BURGESS, D. J. A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: II. Screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 543–553, 28 fev. 2012.

YU, L. X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 4, p. 781–91, abr. 2008.

YU, L. X. et al. Understanding pharmaceutical quality by design. **The AAPS journal**, v. 16, n. 4, p. 771–83, jul. 2014.

ZIDAN, A. S. et al. Nicotinamide pelletization by fluidized hot melt granulation: L18 Hunter design to screen high risk variables. **International journal of pharmaceutics**, v. 466, n. 1–2, p. 83–95, 10 mar. 2014.