

APLICAÇÃO DO DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE) NA OTIMIZAÇÃO DE PROCESSO PRODUTIVO DE COMPRIMIDOS DE IVERMECTINA POR COMPRESSÃO DIRETA

SANTOS, Giovana¹
TONDO FILHO, Volnei José²
LIMA, Isabela Angeli de³

RESUMO

A ivermectina é um fármaco usado no tratamento de parasitas e pertence à classificação biofarmacêutica II. O desenvolvimento de comprimidos de ivermectina a partir da compressão direta apresenta algumas dificuldades, como grande tamanho da partícula do ativo e sua alta hidrofobicidade, o que pode gerar problemas na biodisponibilidade. Por isso, é interessante realizar a quebra das partículas durante o processo de compressão direta. Além disso, o uso de ferramentas estatísticas que avaliem os problemas do processo, analisem estatisticamente as variáveis e otimizem o processo, facilitam o desenvolvimento de produtos, temos como exemplo a ferramenta DoE. Assim, este trabalho objetivou planejar estatisticamente o desenvolvimento de comprimidos contendo ivermectina pela metodologia de compressão direta. Para isso foi realizado um delineamento experimental fatorial do tipo 2⁴. Os fatores utilizados foram porcentagem de celulose carreadora, velocidade do moinho, passagem de amido e tempo de mistura do estearato de magnésio. Foram pensados em fatores que afetassem as respostas de quebra da partícula da ivermectina e o tempo de desintegração. Verificou-se que os fatores relacionados a quebra das partículas do ativo não obtiveram significância estatística com o modelo apresentado, enquanto o tempo de desintegração obteve significância, sendo que o ideal seria uma velocidade do granulador entre 1575 a 1700 rpm e um tempo de mistura do estearato de magnésio entre 3 e 4 minutos. Com isso, pode-se concluir que foi possível conhecer as principais características intrínsecas do ativo, do produto e do processo, e assim houve a otimização do processo e das variáveis, utilizando-se poucos testes.

PALAVRAS-CHAVE: DoE. Design of experiments. QbD. Desenvolvimento Farmacotécnico.

APPLICATION OF THE DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE) IN THE OPTIMIZATION OF THE PRODUCTIVE PROCESS OF IVERMECTIN TABLETS BY DIRECT COMPRESSION

ABSTRACT

Ivermectin is a drug used to treat parasites and belongs to the Biopharmaceutics Classification System II. The development of ivermectin tablets from direct compression presents difficulties, such as the large size of the active particle and its high hydrophobicity, which can cause bioavailability problems. Therefore, it is interesting to break the particles during the direct compression process. In addition, the use of statistical tools that assess process problems, statistically analyze variables and optimize the process, facilitate product development, for example, a DoE tool. Therefore, this work aimed to statistically plan the development of tablets containing ivermectin by the direct compression methodology. For this, a factorial design of type 2⁴ was carried out. The factors used were percentage of carrier cellulose, mill speed, passage of starch and mixing time of magnesium stearate. Factors were thought to affect how the ivermectin particle breaks down and disintegration time. It was found that the factors related to the breakdown of the active particles did not obtain statistical significance with the model presented, while the disintegration time received significance, the ideal being a granulator speed between 1575 to 1700 rpm and a mixing time of magnesium stearate between 3 and 4 minutes. With this, it can be confirmed that it was possible to know the main intrinsic characteristics of the asset, the product and the process, and thus there was an optimization of the process and variables, using some tests.

KEYWORDS: DoE. Design of experiments. QbD. pharmacotechnical development.

¹ Farmacêutica generalista. Especialista em Farmácia Industrial pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná. E-mail: gi_sa96@hotmail.com

² Farmacêutico industrial - Prati Donaduzzi. Mestre em Ciências Farmacêuticas. E-mail: volnei.tondo@pratidonaduzzi.com.br

³ Farmacêutica generalista. Doutora em Química. Professora da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. E-mail: angeli.isabela@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A ivermectina é um agente antiparasitário produzido a partir da fermentação de fungos do gênero *Streptomyces*. Este composto pertence a classificação biofarmacêutica II, a qual é caracterizada por moléculas com alta permeabilidade e baixa solubilidade em água (SANTOS, 2013; COSTA; NETTO, 2011).

Pensando na obtenção de dose unitárias na forma de comprimidos para administração de ivermectina, a metodologia de compressão direta torna-se atrativa. Pois este processo possui diversas vantagens quando comparado a outras formas produtivas de obtenção de comprimidos. Alguns exemplos são: processo produtivo mais rápido quando comparado a granulação úmida prévia; menos etapas de produção e operações unitárias; mitigação dos riscos de degradação do insumo farmacêutico ativo, já que não utiliza solventes no processo e este é realizado sob temperatura ambiente; além de utilizar equipamentos na etapa da mistura com menor complexidade de operação (SAUSEN; BORGES, 2013; MARTINELLO, 2005).

Uma etapa considerada crítica na compressão direta é o processo de mistura, este consiste na operação unitária de transformação dos excipientes isolados em mistura para compressão. Sabendo-se disso, a escolha do equipamento e dos tempos de mistura de cada excipiente é fundamental para que o comprimido esteja dentro dos parâmetros de qualidade permitidos pela legislação, e que, portanto, seja aprovado pelo setor responsável pelo controle de qualidade da indústria farmacêutica (LABASTIE, 1995). A principal limitação da compressão direta ocorre quando a mistura do insumo farmacêutico ativo com os excipientes não possui boas propriedades de fluxo e/ou que não apresentem boa compactabilidade e/ou compressibilidade. Essa limitação pode ser mitigada com a escolha adequada dos excipientes, selecionando componentes que apresentem características que facilitam a compressão após a mistura (SAUSEN; BORGES, 2013).

Em relação ao processo de compressão direta específica da ivermectina, temos um ativo que se apresenta praticamente insolúvel em água e solúvel em etanol e outros solventes orgânicos. Assim, a fim de diminuir os gastos de processo de granulação com a solubilização prévia do ativo em solvente orgânico e posterior aplicação sobre o diluente sob alta pressão e temperatura usando tecnologias como leito fluidizado, correndo ainda o risco de ficar resquícios de solventes no produto, a melhor opção seria a realização da quebra das partículas durante o processo.

Uma forma de selecionar adequadamente os excipientes e outros parâmetros relacionados ao processo de compressão direta, é utilizar a ferramenta qualidade baseada no projeto, *Quality by Design* (QbD), instituída pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH). No desenvolvimento de fármacos, para controlar as variáveis, é importante conhecer o produto

teoricamente, entender e classificar os riscos do processo e testar estes riscos de forma a avaliar as possibilidades de ocorrer algum desvio de processo. Para testar os riscos envolvidos no processo, a utilização de ferramentas estatísticas se torna interessante, pois apresentam baixo custo e respostas robustas.

Dentro dos métodos estatísticos, a ferramenta de planejamento experimental fatorial mostra-se interessante, pois a partir dela é possível avaliar diversos fatores por teste e verificar se ocorrem efeitos sinérgicos entre estes fatores. Assim, respostas mais robustas, com maior assertividade e a um custo menor são geradas, o que seria bem mais difícil de se obter com um experimento realizado de forma empírica, ou alterando-se um fator por vez (BEZERRA; RODRIGUES, 2017; MARTINELLO, 2005; ROSA JÚNIOR, 2016; CUNICO, *et al*, 2008).

Portanto, este trabalho teve como objetivo o delineamento experimental estatístico fatorial aplicado ao desenvolvimento de comprimidos contendo ivermectina pela metodologia de compressão direta.

2. METODOLOGIA

2.1 MATERIAIS

Os insumos utilizados na formulação dos comprimidos de ivermectina 6 mg estão descritos na Tabela 1. Também foram usados os *softwares* Minitab® e Fusion AE™. Tanto os insumos quanto os *softwares* foram cedidos pela empresa Prati Donaduzzi, localizada em Toledo, Paraná, Brasil, onde também foram realizados todos os ensaios.

Tabela 1 – Formulação farmacotécnica dos comprimidos de ivermectina 6 mg

<i>Insumos</i>	<i>Concentração</i>	<i>Função</i>
<i>Ivermectina</i>	6%	Ativo
<i>Celulose microcristalina 102</i>	73%	Diluyente/desintegrante
<i>Amido de milho pré-gelatinizado</i>	20%	Desintegrante
<i>Estearato de magnésio</i>	1%	Lubrificante

Fonte: O autor.

2.2 QUEBRA DAS PARTÍCULAS DE IVERMECTINA

Com o objetivo de quebrar as partículas do ativo, foi utilizado o moinho Quadro Comil série U

durante o processo de tamisação do ativo em malha 0,5 mm liso. Considerando a fricção do moinho sobre a malha, quanto menor a abertura, maior a quebra das partículas. Portanto, a seleção da abertura de malha de 0,5 mm foi realizada por ser o menor diâmetro disponibilizado pelo fabricante.

2.2.1 Princípio de funcionamento do Moinho Quadro Comil U

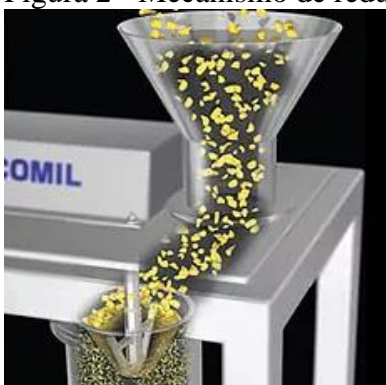
O princípio de funcionamento do moinho Quadro Comil série U, também chamado de granulador, consiste em quebrar partículas em partículas menores a partir de um ou mais mecanismos de redução. Estas partículas são reduzidas em tamanho por atrito induzido mecanicamente através de uma peneira. Neste trabalho foi utilizado peneiras de 0,5 mm para otimizar a quebra. A figura 1 apresenta uma ilustração do moinho Quadro Comil série U e a figura 2 esquematiza seu mecanismo de redução de partícula.

Figura 1 - Quadro Comil® série U



Fonte: AMI Automação e Manutenção Industrial

Figura 2 - Mecanismo de redução de partículas pelo moinho Quadro Comil® série U

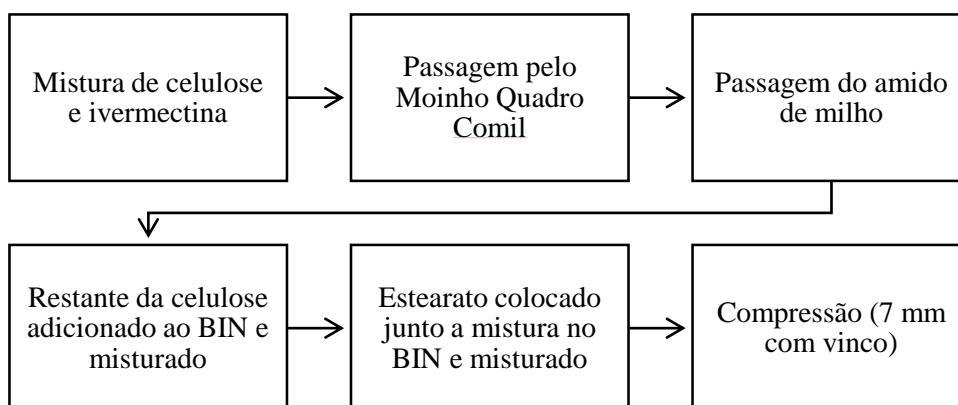


Fonte: AMI Automação e Manutenção Industrial

2.2.2 Produção dos comprimidos de ivermectina

Os comprimidos de ivermectina foram obtidos pela mistura de celulose e ivermectina (I) e posterior passagem pelo Moinho Quadro Comil série U em malha 0,5 mm liso (II). Após, em alguns ensaios foi realizada também a passagem do amido de milho no equipamento (III). Posteriormente, o restante da celulose, do amido e da celulose com ativo foram passados pelo tamis 1,0 mm manual, adicionados ao BIN e misturados por 10 minutos a 30 rpm. Sucessivamente, o estearato foi tamisado manualmente em malha 0,5 mm, colocado junto a mistura no BIN e misturado (IV). Após a mistura de todos excipientes, o produto foi levado a compressora Fette compacting 102i para compressão em punção 7 mm com vinco na punção superior. A figura 3 apresenta um fluxograma desse processo de produção.

Figura 3 – Fluxograma da produção de comprimidos de ivermectina



Fonte: O autor.

2.3 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL FATORIAL

Para realização do planejamento experimental, optou-se por um estudo com quatro fatores em dois níveis, 2^4 , utilizando o software *Fusion AE™*, a fim de randomizar os testes e posteriormente calcular as respostas. Os fatores analisados foram:

- I. Porcentagem de celulose carreadora no processo de quebra de partícula em moinho Quadro Comil. O insumo farmacêutico ativo analisado está presente em pequena concentração na formulação final do comprimido (6%). Por isso, se tornou necessário um carreador deste insumo no moinho Comil para que a capacidade do equipamento fosse atendida. Como carreador foi utilizado a celulose microcristalina, e os níveis de fator estudados foram 50% e 70% da concentração de celulose total. Todos os testes receberam a mesma quantidade de

celulose, a separação entre 50 e 70% foram apenas para carrear o ativo no moinho. Após a passagem pelo equipamento, o restante da celulose foi adicionado em todos os testes, conforme descrito na metodologia de obtenção dos comprimidos.

- II. Velocidade do moinho Quadro Comil. A velocidade do moinho Quadro Comil é dada em rpm (rotações por minuto) e a velocidade cruzeiro do equipamento é de 1800 rpm. Para que não houvesse desgaste do aparelho, o nível superior de velocidade escolhido foi de 1700 rpm e o inferior de 1400 rpm.
- III. Passagem de amido pré-gelatinizado. A passagem do amido no quadro Comil logo após a quebra das partículas do ativo foi considerada fator categórico, ou seja, se tratou de passar o amido pelo equipamento (fator positivo: SIM) ou não passar pelo Quadro Comil (fator negativo: NÃO).
- IV. Tempo de mistura do estearato de magnésio. O tempo de mistura do estearato de magnésio foi avaliado em 3 minutos e 4 minutos em BIN a 30 rpm. Como sabido, a dissolução do produto poderia ser um problema, a fim de mitigar a possibilidade de causar matrizes hidrofóbicas e retardar a desintegração e conseqüentemente a dissolução, já que as matrizes diminuem a molhabilidade do ativo e conseqüentemente a solubilidade, foi testada essa variável (STORPIRTIS *et al*, 1999).

Os testes randomizados pelo *software* ficaram então da seguinte forma (Tabela 2):

Tabela 2 – Valores para as variáveis analisadas no planejamento fatorial 2⁴

Nº Teste	I. Celulose (%)	II. Velocidade do Quadro Comil (rpm)	III. Amido carreador	IV. Tempo de mistura estearato de magnésio (min)
1	70	1400	SIM	3
2	50	1700	SIM	3
3	70	1700	NÃO	3
4	50	1700	NÃO	4
5	50	1400	NÃO	3
6	50	1400	SIM	4
7	70	1700	SIM	4
8	70	1400	NÃO	4

Fonte: O autor.

Foram utilizados como variáveis de respostas ou atributos de qualidade o diâmetro das partículas de ivermectina e o tempo de desintegração. As respostas desejadas foram diâmetros de corte da curva de distribuição do tamanho das partículas acumulada em 90% (D₉₀) igual a 180 µm e um tempo de desintegração de 01:30 (um minuto e trinta segundos) para que a dissolução do produto

fosse satisfatória. Como já havia sido realizado testes de dissolução de caráter discriminativo, foi possível chegar nessa condição de tamanho de partícula e tempo de desintegração.

2.3.1 Análise Estatística

A avaliação estatística também foi realizada pelo *software Fusion AE* a partir da plotagem do valor alvo. Buscou-se avaliar se os fatores avaliados afetaram nas respostas, $D_{90}=180\ \mu\text{m}$ e tempo de desintegração de 01:30 (um minuto e trinta segundos). Foi realizado regressão estatística e testes de ANOVA para as análises de variância, esperando 95% de significância para que o teste fosse aceito estatisticamente.

2.3.2 Avaliação do diâmetro e morfologia das partículas de ivermectina

A medição do tamanho e morfologia das partículas foi feita com a ajuda de um microscópio óptico Nikon E200 LED BINOCULAR com câmera acoplada ao *Software Motic Images Advanced 2.0*. A mistura de ivermectina e do carreador celulose microcristalina foi analisado com ajuda de lâminas e lamínulas e dissolução em água, na magnificação de 10 vezes.

As análises foram realizadas antes e após o processo de quebra das partículas em cada um dos 8 ensaios estabelecidos pelo planejamento experimental fatorial. E os D_{90} foram verificados a partir da medição de 40 partículas por teste ($n=40$).

2.4 TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

O tempo de desintegração foi avaliado no desintegrador ZT 320 Series (Erweca[®], ALEMANHA), com água destilada a $37\pm 2\ ^\circ\text{C}$, usando a velocidade de 30 vezes por minuto, colocando 6 comprimidos nos cestos do aparelho, conforme Farmacopeia brasileira 6^a edição.

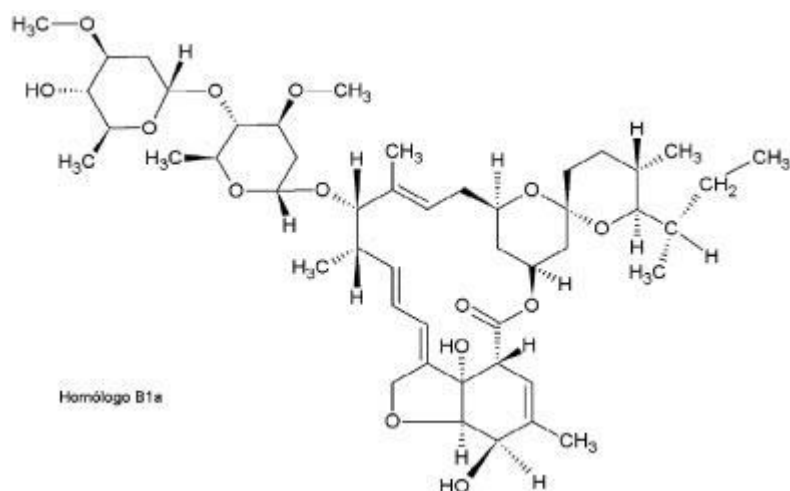
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 IVERMECTINA

A ivermectina consiste na mistura homóloga de ivermectina B1a e ivermectina B1b, sendo que a concentração majoritária e a forma ativa é de ivermectina B1a (>80%) (SANTOS, 2013; COSTA; NETTO, 2011). Além disso, a ivermectina apresenta-se praticamente insolúvel em água, porém

solúvel em solventes orgânicos como álcool etílico, acetona e acetato de etila (SANTOS, 2013). A estrutura química da ivermectina B1a está representada na Figura 4.

Figura 4 – Estrutura química da ivermectina B1a



Fonte: Costa e Netto (2012).

3.2 COMPRESSÃO DIRETA

O método de obtenção de comprimidos por compressão direta possui diversas vantagens, como o ganho de tempo, a redução de operações unitárias e otimização da desintegração do fármaco, porém, a principal limitação da técnica é a concentração de ativo na formulação, já que a maioria dos ativos possuem baixos índices de escoamento e alto de segregação. Por isso, produtos que possuam mais de 30% de ativo na formulação tornam difícil a realização da técnica de compressão direta (MARTINELLO, 2005).

Um dos principais fatores que estão relacionados ao sucesso do processo de compressão direta é a escolha dos excipientes. Durante a escolha deve ser levado em consideração alguns fatores, como, alta compactabilidade, ser inerte, apresentar boas características de fluxo e mistura, boa estabilidade, compatibilidade com o ativo, não influenciar na eficácia do produto quando administrado no paciente, apresentar boa distribuição de tamanho de partícula, entre outros fatores. A celulose microcristalina é utilizada há algumas décadas na indústria farmacêutica, principalmente devido às suas propriedades amplas na compressão direta. Este composto é considerado o melhor aglutinante seco disponível, além de possuir propriedades de desintegração dependente da formulação (SAUSEN e BORGES, 2013).

Durante o processo de compressão, ocorrem a partir dos mecanismos de rearranjo das partículas, deformação principalmente elástica das partículas, incluindo as partículas do ativo. A

compactação ocorre quando as partículas chegam no limite da deformação elástica e acontece então a deformação plástica ou destrutiva. Após a compactação, acontece o relaxamento, no qual a força da matriz é cessada e as partículas compactadas livres, ou quase livres, de gás entre suas cavidades sofrem o relaxamento. Se as forças elásticas dos componentes do comprimido forem maiores que a força tensil, a integridade do comprimido pode ser comprometida. O sucesso da tecnologia de compressão direta está no balanço entre a deformação plástica e a fragmentação das partículas, ou seja, as partículas devem possuir quantidade ideal de deformação e de partículas quebradas. Caso todas as partículas fragmentassem, os excipientes teriam suas funções comprometidas (MARTINELLO, 2005).

3.3 QUALITY BY DESIGN (QBD)

A qualidade baseada no projeto, QbD, foi criada pelo engenheiro Joseph M. Juran, em 1950, com objetivo de diminuir problemas relacionados ao desenvolvimento do produto, acreditava que a qualidade deveria ser controlada em todas as etapas do desenvolvimento e, além disso, do ciclo de vida do produto. Controlando as etapas de desenvolvimento, se maximizaria as chances do produto final alcançar seus atributos de qualidade e principalmente suas especificações (BEZERRA; RODRIGUES, 2017). Em 2001, a FDA lançou um documento, com o nome de Farmacêutico cGMPs para o século 21 - uma abordagem baseada no risco, indicando a mudança regulatória da FDA. Além da FDA, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) aderiu a metodologia de QbD para o desenvolvimento farmacêutico (LOURENÇO *et al*, 2012).

O desenvolvimento de novos produtos e melhorias de portfólio na indústria farmacêutica pela metodologia QbD possui alguns elementos importantes, os quais são instituídos a fim de facilitar e otimizar este processo. Dentro estes elementos temos o perfil do produto, denominado quality target product profile (QTPP), o qual avalia os principais parâmetros relacionados à qualidade do medicamento que se tem como alvo de desenvolvimento, como a via de administração, a dose, o sistema de liberação, entre outros. Todos os atributos do QTPP são pensados na segurança e na eficácia terapêutica do medicamento. Já os atributos críticos de qualidade (CQA) representam as propriedades químicas, físicas, biológicas e microbiológicas, pensando diretamente na qualidade do produto. Eles podem estar em qualquer etapa do processo, por isso, a avaliação metódica dos riscos que podem afetar o produto deve ser realizada. Os CQAs do produto estão entre os elementos mais importantes do QbD, pois caracterizam e gerenciam os riscos do ciclo de vida do produto, desde o desenvolvimento até a descontinuação da produção. Temos também os atributos críticos do material (CMA), que, como o próprio nome diz, é a avaliação de todo material que entra no processo,

objetivando gerenciar suas variáveis. Os parâmetros críticos do processo (CPP) avaliam o processo produtivo com intuito de analisar o que seria crítico para qualidade e eficácia do produto final. E por fim, o espaço do projeto (DS) é a fase do desenvolvimento que inicia a parte experimental do produto. Ele leva em consideração os riscos estudados nas etapas anteriores a fim de desafiá-los e controlá-los. Por isso, quando se encontra mais de três variáveis (fatores), é recomendado utilizar ferramentas que façam o desenho experimental e o planejamento de experimentos, tais como o uso da ferramenta delineamento de experimento, design of experiments (DoE) (BEZERRA; RODRIGUES, 2017; MARTINELLO, 2005).

3.3.1 Design of Experiments (DoE)

A ferramenta DoE é usada no planejamento, execução e informação sobre os experimentos, além de determinar a influência de variáveis no processo, podendo assim, otimizar o processo através das informações geradas (MARTINELLO, 2005).

Existem, dentro do desenvolvimento de produtos, dois tipos de DoE importantes, o de triagem e o de otimização. O de triagem é importante para o início do projeto, em que se buscam respostas na forma de interações estatísticas entre variáveis estudadas dentro de uma resposta ideal. Já o de otimização, após saber quais fatores afetam a resposta, se torna importante para trazer o ponto ideal, ou área permitida de trabalho, a fim de maximizar ou melhorar a resposta do experimento, ambos estudos são realizados em softwares (ROBERT, 2019). Mas o principal objetivo do DoE, independente do estudo, é a avaliação dos principais efeitos causadores da resposta dentre os fatores selecionados no estudo e a avaliação das interações entre estes fatores (GRANGEIA *et al*, 2019).

4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

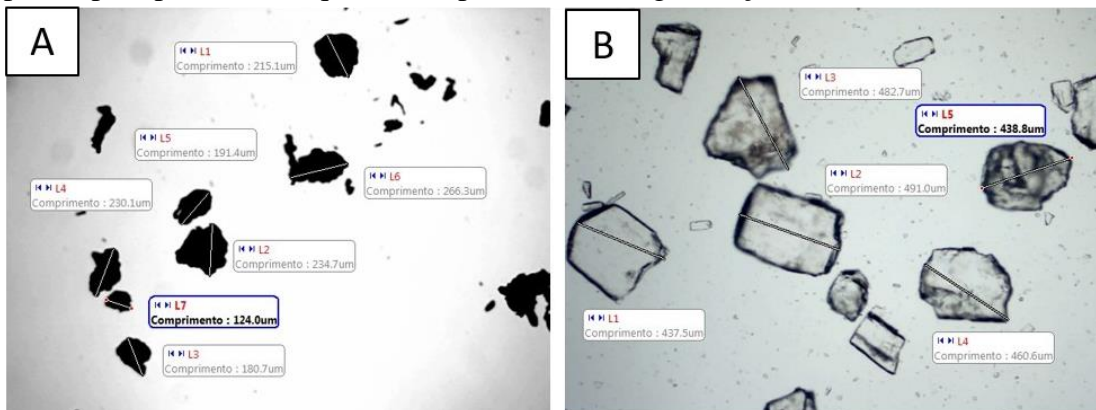
4.1 AVALIAÇÃO DO DIÂMETRO E MORFOLOGIA DAS PARTÍCULAS DE IVERMECTINA

Estudos têm mostrado que o tamanho de partícula da ivermectina é fundamental para melhora da solubilidade da partícula, já que sua hidrofobicidade é alta (logP 5,83). Esta baixa solubilidade em água afeta na velocidade de dissolução, já que a solubilização do ativo se torna mais dificultosa no organismo do paciente, além de afetar a biodisponibilidade do fármaco (SANTOS; DRUGBANK, 2013).

A partir das imagens obtidas por microscopia óptica das partículas de celulose cristalina e de ivermectina antes do processo de quebra das partículas, percebeu-se diferença na morfologia destes

dois compostos, como verificado nas Figura 5. Quanto ao diâmetro inicial das partículas, o D_{90} inicial da ivermectina foi de 420 μm .

Figura 5 – A: morfologia da celulose microcristalina; B:morfologia da ivermectina (ambos sem passar pelo processo de quebra das partículas). Magnificação de 10x.

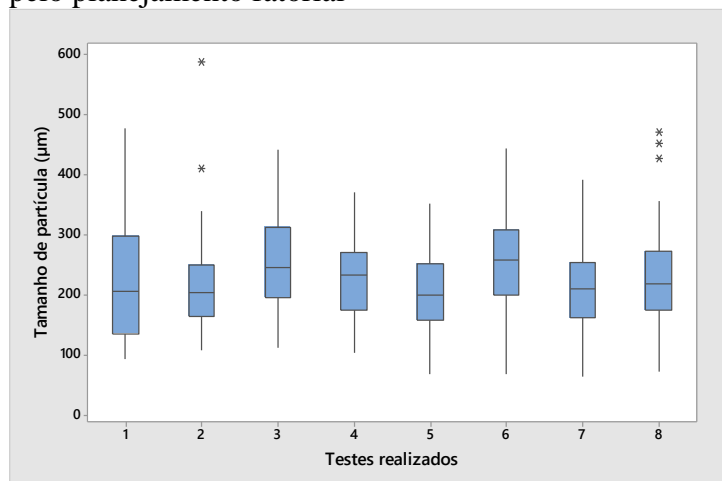


Fonte: O autor.

Após a etapa de quebra das partículas, durante os oito testes realizados, foi confirmada que realmente ocorreu a redução no tamanho das partículas, conforme verificado na Figura 6, a qual mostra o D_{90} obtido no eixo y e o número do teste realizado no eixo x. Para que o produto tenha bom tempo de desintegração, o ideal é que 90% das partículas tenham tamanho igual ou menor que 180 μm ($D_{90} \leq 180 \mu\text{m}$). Conforme foi verificado em testes prévios de dissolução.

A figura 6 mostra a distribuição de tamanho de partícula tratando os dados com ajuda do *software Minitab*. O uso de diagramas de caixa é importante para avaliação da dispersão de resultados, desvio-padrão mostrado pelas linhas e os outliers (ou medidas discrepantes).

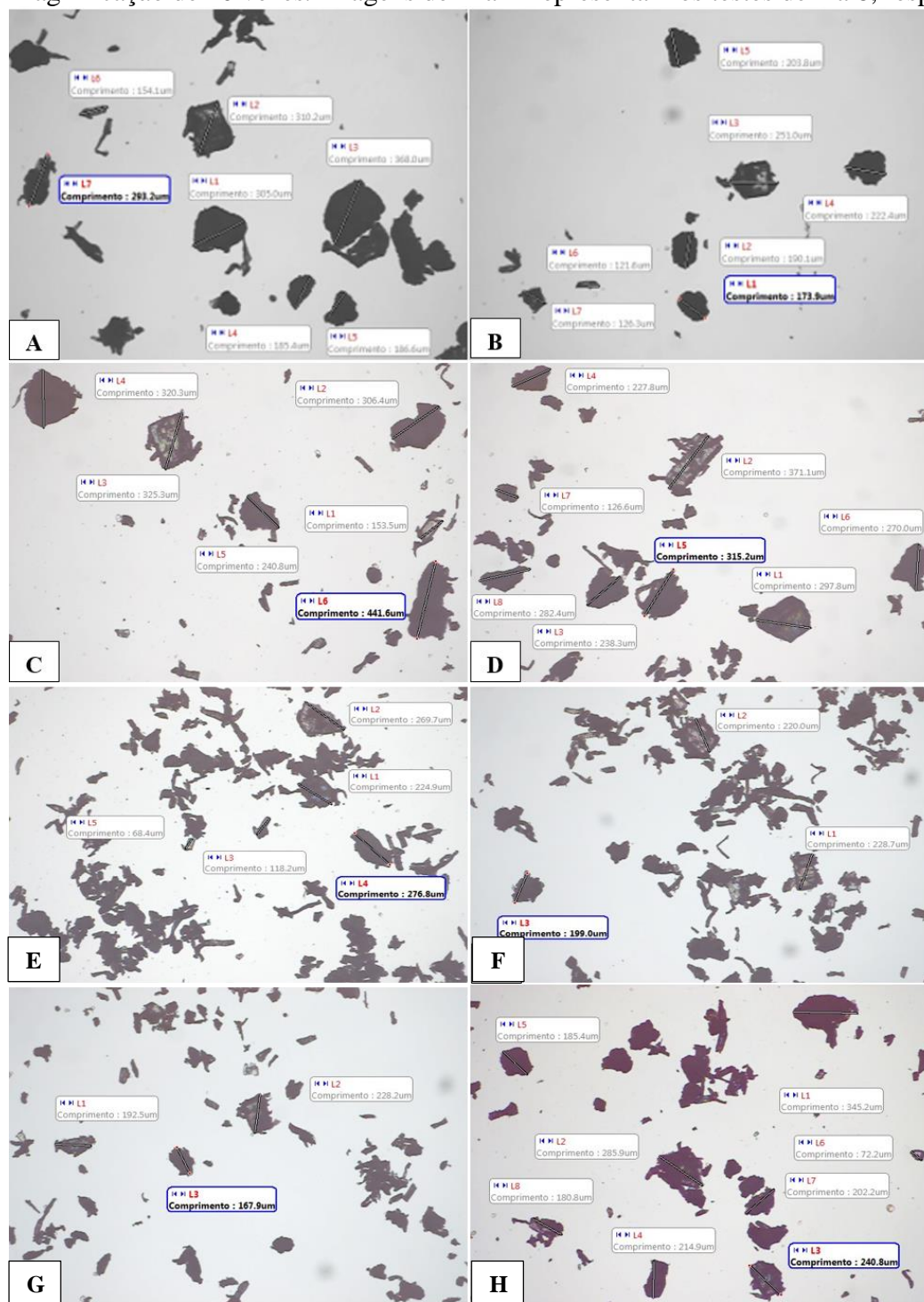
Figura 6 – Diagrama de caixas dos diâmetros das partículas de ivermectina dos 8 testes estabelecidos pelo planejamento fatorial



Fonte: O autor.

Verificou-se que nos oito testes realizados, as partículas da celulose microcristalina encobriram as partículas da ivermectina. Isso ocorreu devido a fricção das partículas quando submetidas ao equipamento Quadro Comil com malha de 0,5 mm. A Figura 7 representa as imagens ópticas obtidas durante os oito ensaios, após a quebra das partículas.

Figura 7 – Imagem das partículas de celulose e ivermectina obtidas por microscopia óptica. Magnificação de 10 vezes. Imagens de A a H representam os testes de 1 a 8, respectivamente.



Fonte: O autor.

A análise estatística buscou avaliar se os fatores avaliados afetaram na resposta desejada, que seria um $D_{90}=180 \mu\text{m}$. Para isso utilizou-se apenas a mistura entre ativo e celulose, sem a adição de estearato de magnésio e do amido, que foram alocados em sacos plásticos diferentes, para que não houvesse interferência visual no microscópio.

O resultado estatístico mostrou que os ensaios modificando as variáveis do processo não obtiveram significância estatística, já que o R^2 obtido foi 0,3326 (33,26%) e o valor-p foi de 0,1345. Estes resultados demonstram que as respostas dos testes disponibilizados não tiveram significância, ou seja, a quebra das partículas de ivermectina não foi influenciada pela concentração de celulose microcristalina junto ao ativo e pela velocidade de trabalho do equipamento moinho Quadro Comil. Assim, toda as alterações que ocorreram na morfologia das partículas de ivermectina foram aleatórias, sem explicação estatística. Para que houvesse significância os resultados deveriam ser R^2 próximo de 1,00 (100%) e valor-p $<0,05$.

4.2 TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

Os resultados obtidos para o tempo de desintegração nos 8 ensaios realizados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Tempo de desintegração em minutos dos comprimidos de ivermectina 6 mg

TESTE	DESINTEGRAÇÃO (minutos)
1	02:20
2	01:55
3	02:06
4	01:49
5	01:53
6	01:56
7	02:06
8	02:18

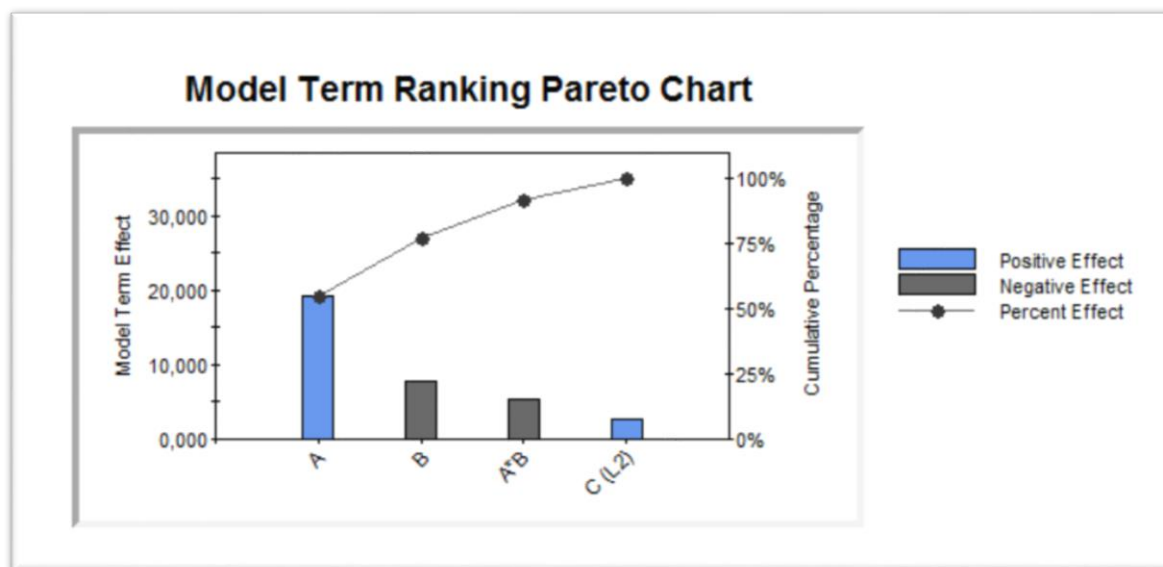
Fonte: O autor.

Ao contrário dos resultados estatísticos para D_{90} das partículas de ivermectina, o tempo de desintegração respondeu estatisticamente aos fatores de concentração de celulose microcristalina, velocidade do Quadro Comil, amido carreador e tempo de mistura de estearato de magnésio. Isso porque o R^2 ficou em 0,99 (99%) e o valor-p ficou em 0,0025, portanto houve significância estatística.

O Gráfico de Pareto demonstrado na Figura 8 mostra as variáveis *versus* a influência destas na resposta tempo de desintegração. O item A corresponde a concentração da celulose usada, o item B a velocidade do granulador, o item C(L2) a passagem do amido no granulador. E, além disso, a cor

azul é indicativa de que o efeito da variável é positivo e a cor preta de que o efeito é negativo sob a resposta de velocidade de desintegração.

Figura 8 – Gráfico de Pareto dos efeitos causados pelas variáveis



Fonte: O autor.

A concentração de celulose microcristalina misturada com o ativo antes da passagem pelo moinho Quadro Comil foi o fator que mais afetou a resposta do tempo de desintegração. Isso se deve pelas características farmacotécnicas da celulose, que age como desintegrante. Ao passar pelo moinho sob alta velocidade, sua morfologia é alterada e conseqüentemente seu poder de desintegração também é afetado.

Esse efeito foi visto nos testes 1, 3, 7 e 8, em que concentrações de 70% da celulose total passaram pelo moinho Quadro Comil. Nestes ensaios os tempos de desintegração obtidos foram maiores que 02:00 minutos. Já nos testes em que apenas 50% da celulose total passou pelo granulador, os tempos de desintegração foram menores que 02:00 minutos, confirmando a hipótese anterior. Ou seja, quanto maior for a concentração de celulose com a morfologia afetada, mais lento será o tempo de desintegração, já que a alteração morfológica inibe seu poder de desintegração.

Além da concentração da celulose usada no moinho Quadro Comil, o gráfico de Pareto mostrou que a velocidade do granulador também afetou na resposta da desintegração. Desta vez de forma negativa, ou seja, a velocidade do equipamento foi indiretamente proporcional a resposta tempo de desintegração; quanto menor a velocidade, melhor será o tempo de desintegração (ou mais rápido ocorrerá a desintegração). Esse efeito tem a metade da importância em relação a concentração de celulose usada no moinho Quadro Comil, por isso visualmente se torna mais difícil de demonstrar claramente esse resultado. Porém a análise estatística feita pelo *software Fusion AE™* considera essa

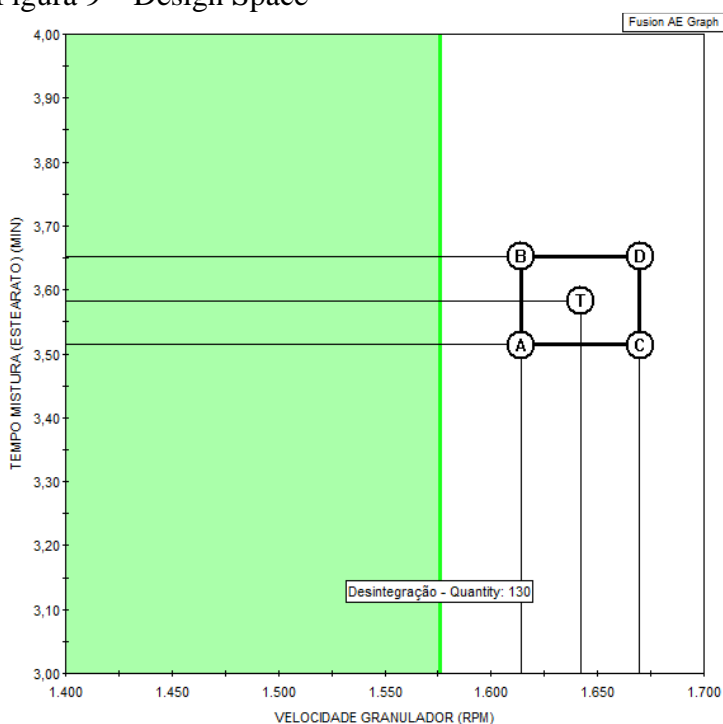
hipótese como verdadeira.

O Diagrama de Pareto, figura 8, identifica com facilidade quais são os responsáveis pela maior parcela de problemas, assim economizando esforços para que não precise atuar em todos problemas, mas sim nos principais que possuem a maior parcela de efeito, por isso, falou-se apenas da concentração da celulose colocada no moinho Quadro Comil e na velocidade do equipamento, os dois efeitos somam mais de 80% dos problemas desse produto.

4.3 ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO

Para os fatores relacionados ao equipamento, velocidade do granulador moinho Quadro Comil e tempo de mistura do estearato de magnésio, o *software Fusion AE™* mostra o melhor espaço para se trabalhar, isso é conhecido como *Design Space*, representado na Figura 9. Nesta imagem a cor verde representa a região de trabalho na qual o produto não ficará com a especificação alvo, por isso devemos optar por trabalhar na região com a cor branca.

Figura 9 – Design Space



Fonte: O autor.

No estudo de otimização do tempo de desintegração, o *software* mostrou a área ideal de trabalho em que o alvo será atingido (região branca), nesse caso o tempo de desintegração de 01:30. Verificou-se que o ideal para este produto é se trabalhar com o fator II “velocidade do Quadro Comil” entre

1575 a 1700 rpm e o fator IV “tempo de mistura do estearato de magnésio” em qualquer tempo entre 3 e 4 minutos. Trabalhando nesta região o tempo de desintegração será, portanto, de 01:30 minutos.

Pelo *Design Space* do *software* somente foi possível apresentar dados para os parâmetros de equipamento, os elementos de formulação não foram avaliados desta forma e por isso não foram aqui apresentados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstraram que os fatores avaliados foram significantes para o desenvolvimento do produto em resposta ao tempo de desintegração. Além disso, com a ferramenta *Design Space*, foi possível concluir que as melhores condições relacionadas ao equipamento moinho Quadro Comil para que o tempo de desintegração seja de 01:30 minutos foram trabalhar com uma velocidade entre 1575 à 1700 rpm e um tempo de mistura do estearato de magnésio entre 3 e 4 minutos. E, principalmente, foi possível conhecer as principais características intrínsecas do ativo, do produto e do processo, e assim, o processo e as variáveis foram otimizados a partir de uma menor quantidade de testes do que se tivessem sido analisadas todas as variáveis de forma empírica.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, M. P.; RODRIGUES, L. N. C. Quality by Design (QbD) como ferramenta para otimização dos processos farmacêuticos. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, Brasil, v. 29, n. 1, p. 5-12, mar./2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6. ed. Volume I. 2019.

COSTA, F. M.; PEREIRA NETTO, A. D. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 616-622, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422012000300031](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422012000300031&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 12 dez. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000300031>.

CUNICO, M. W. M. et al. Planejamento fatorial: uma ferramenta estatística valiosa para a definição de parâmetros experimentais empregados na pesquisa científica. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 23-32, jun./2008. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/14635>. Acesso em: 27 set. 2020.

DRUGBANK. **Ivermectin**. **Access number DB00602**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00602>>. Acesso em: 14 de dez. de 2020.

GRANGEIA, H. B.; SILVA, C.; SIMÕES, S. P.; REIS, M. S. Quality by Design in Pharmaceutical

Manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>.

LABASTIE, M. Considerações sobre misturas de pós farmacêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 3, p. 82-88, 1995.

LEE, R. Desenho Estatístico de Experimentos para Triagem e Otimização. **Chemie Ingenieur Technik**, 2019. doi: 10.1002 / cite.201800100.

LOURENÇO, V., LOCHMANN, D., REICH, MENEZES J. C., HERNLING, T., SCHEWITZ, J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 2, p. 438-447, 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.03.003>.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**. 2005. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, University of São Paulo, São Paulo, 2005. doi:10.11606/D.9.2005.tde-31082006-160216. Acesso em: 27 de set. de 2020.

MOINHO COMIL. sério U (Underdriven). **AMI, Automação e Manutenção Industrial**. Quadro. Disponível em: < <https://www.amibrasil.com.br/quadro> > Acesso em: 16 de dez. 2020.

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

SANTOS, F. C. M. **Estudo de pré-formulação da ivermectina: caracterização e estabilidade do fármaco**. 2013. 101 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/10671>> Acesso em 12 dez. 20.

SAUSEN, T. R.; BORGES, P. E. M. Excipientes para a produção de comprimidos por compressão direta: subtítulo do artigo. **Infarma: Farmanguinhos - Dissertações de Mestrado dos Profissionais**, Brasil, v. 24, n. 4, p. 199-205, 2013. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/182816>. Acesso em: 27 set. 2020.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

SUPORTE MINITAB® 18. Interpretar todas as estatísticas para Regressão dos melhores subconjuntos. Disponível em: < <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/regression/how-to/best-subsets-regression/interpret-the-results/all-statistics/#r-sq> > Acesso em: 16 de dez. 2020.