UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional
Tecnologia em Química e Bioquímica

ANDRÉ LUIZ ROSA

Caracterização físico-química de sistemas coloidais em
Sprays Nasais

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
02/08/2016

ANDRÉ LUIZ ROSA

**Caracterização físico-química de sistemas coloidais em
Sprays Nasais**

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Ciências, Área de
Concentração Tecnologia em Química e
Bioquímica*

Orientadora: Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri

São Paulo
2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Rosa, André Luiz
R788c Caracterização físico-química de sistemas coloidais em Sprays
Nasais / André Luiz Rosa. -- São Paulo, 2016.
84p.

Dissertação (Mestrado profissional) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo.
Orientador: Petri, Denise Freitas Siqueira

1. Hidrocoloide: Físico-química 2. Reologia 3. Planejamento
de experimentos ótimos I. T. II. Petri, Denise Freitas Siqueira,
orientador.

541.3451 CDD

***Dedico este trabalho à Ana Maria de Souza, Vinícius, e Mayara,
à minha mãe, e toda a Família Rosa e Família Souza***

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri, não apenas pela orientação durante o mestrado, mas também pela sua amizade, empatia e paciência; pelas sugestões, críticas e discussões; e pelo crescimento profissional e científico proporcionado a mim.

À Profa. Dra. Márcia Cristina Breitzkreitz pela atenção, paciência, discussões e sugestões no decorrer do trabalho, e pela amizade durante os últimos dez anos.

À Dra. Fernanda Onofre da FMC Corporation pelas discussões, feed-backs e follow-ups, que ajudaram muito em momentos decisivos do projeto, e pelo suporte para realização das análises reológicas na etapa final do projeto nas instalações da FMC na Índia.

À Juliane Dias Piotto Juabre pelo apoio e confiança durante o projeto, e por acreditar na parceria Universidade-Empresa.

Aos mestres: Carlos Eduardo Carelli Jr e MSc. Fernando Dias Barboza, pelas revisões do trabalho, discussões, sugestões e paciência; e pelo apoio e confiança durante o projeto.

Ao mestre Matheus Marques Costa pela ajuda para realização dos testes de névoa geométrica, revisões do trabalho, discussões, sugestões e confiança.

À Danaise Lopes Soares, MSc. Letícia Veloso Campos, e Pedro Henrique Castro, pelas discussões, paciência e parceria durante todas as etapas do desenvolvimento.

À Anna Mantovanni, Erika Kuipers, e Mariana Miyagi, pela grande ajuda durante o desenvolvimento dos experimentos.

À Frederico Mendes Jr, Wilman Tercariol, e Marcelo Caetano da empresa TA Instruments pela parceria, suporte técnico e permissão para utilização do Reômetro DHR-3 no show-room da TA Instruments.

Ao José Alves dos Santos Neto e sua equipe pela ajuda nos ensaios utilizando o equipamento Spraytec da Malvern Instruments.

Aos amigos do grupo de pesquisa de macromoléculas do IQ-USP principalmente ao MSc.Robson Shimada e MSc.Danilo Pegoraro

Aos amigos da equipe de pré-formulação e do grupo de pesquisa da Eurofarma; aos amigos Guilherme Mascioli, Prof Dr Marcello Trevisan, Tiago Gomes, Eduardo Martins, Prof Dr Pedro Ayala, Prof Dr Renato Lajarim, Dra Fabiana Ribeiro, Dra Patrícia Baraldi, Jamile Nieri, Thales Agria, Dra Cassiane Desidera, Luiz Hammermeister, e Alexandre Alves pela amizade, crescimento pessoal e profissional.

Ao Dr José Antonio Martins por “plantar a sementinha” em parte dos mencionados nestes agradecimentos, de que a parceria Universidade-Empresa é o caminho para o desenvolvimento; e também pelos seus ideais e seu pioneirismo na área farmacêutica brasileira em liderar equipes utilizando ferramentas de QbD como DoE, e PAT.

À Eurofarma Laboratórios S/A e a Universidade de São Paulo.

“A Academia tem boas ideias, e nós temos a capacidade de transformá-las em produtos”.

Ogari Pacheco, presidente do Laboratório Cristália

RESUMO

Rosa, A.L. **Caracterização físico-química de sistemas coloidais em sprays nasais**. 2016. 84p. Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação de Tecnologia em Química e Bioquímica. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo

Neste trabalho avaliou-se o comportamento coloidal de suspensões nasais contendo micropartículas de celulose (MCC-NaCMC) com o objetivo de desenvolver um produto genérico compatível com o produto referência de mercado. As propriedades reológicas destas formulações possuem alta influência nos atributos críticos de qualidade do produto, como uniformidade de dose, devido sedimentação durante estocagem em prateleira, e também na performance *in-vitro/in-vivo*. Realizaram-se testes com diferentes concentrações de MCC-NaCMC e diferentes parâmetros de processo (tempo e taxa de cisalhamento) utilizando um planejamento de experimentos (DoE) de superfície de respostas através de um modelo composto central.

As respostas avaliadas foram tamanho de partículas (quantidade em porcentagem de partículas menores que 1 μ m e D90) através da técnica por difração a laser e viscosidade/tixotropia através de um reômetro rotacional. Influências significativas dos três fatores e efeitos sinérgicos entre eles nas respostas analisadas foram observadas.

Desta maneira foi possível obter respostas próximas ao do produto referência de mercado através deste mapeamento. Observou-se também uma alta

correlação entre as respostas, pois este estudo mostrou que o tamanho das partículas coloidais controla a viscosidade e tixotropia das dispersões coloidais.

Este trabalho mostrou a significativa influência das etapas de processo no comportamento coloidal das formulações. Idealmente o processo deveria ser monitorado por medidas reológicas, porém este controle é inviável devido ao tempo para a reestruturação do sistema (24 horas). Portanto, a melhor alternativa seria o monitoramento do processo por análise de tamanho de partículas *online*.

Palavras-chave: spray nasal, reologia, análise de partículas, planejamento de experimentos, celulose microcristalina.

ABSTRACT

Rosa, A.L. **Physical-chemistry characterization of colloidal systems in nasal sprays**. 2016. 84p. Professional Master Thesis - Graduate Program Technology in Chemistry and Biochemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, the colloidal behavior of nasal suspensions containing cellulose microparticles (MCC-NaCMC) was evaluated, in order to develop a generic product compatible with the brand-name product. The rheological properties of these formulations have high influence on the critical quality attributes of the product, such as dose uniformity, due to sedimentation during shelf life, and also on *in-vitro/in-vivo* performance. Tests were performed with different concentrations of MCC-NaCMC and different process parameters (time and shear rate) using a Design of Experiments (DoE) with response surface by central composite design.

The responses evaluated were particle size (amount in percentage of particles smaller than 1 μ m and D90) by means of laser diffraction, and viscosity / thixotropy using a rotational rheometer. Significant influences of the three factors and synergic effects among responses were observed.

Through this mapping it was possible to obtain nearby responses to the brand-name product. There was also a strong correlation between the responses, because the size of colloidal particles controlled the dispersion viscosity and thixotropy.

This study showed the significant influence of the process steps on the colloidal behavior of the formulations. Ideally the process should be monitored by rheological measurements, but this control is not feasible due to the time required for the system rebuilding (24 hours). Therefore, the best alternative would be monitoring the process by the online particle size analysis.

Keywords: nasal spray, rheology, particle size analysis, DoE, microcrystalline cellulose.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D90 – parâmetro estatístico que representa 90% da população de partículas

DoE – Planejamento de experimentos do inglês: Design of Experiments

DSD – Distribuição de Tamanho de Gotículas do inglês: Droplet Size Distribution

MCC - celulose microcristalina do inglês: Microcrystalline Cellulose

MCC-NaCMC - produto coprocessado contendo celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica conhecido no mercado farmacêutico como celulose dispersível e com os nomes comerciais: Avicel RC-591, e Avicel CL-611 da FMC Cooperation; e Vivapur MCG 581P, 591P, 611P, e 811P da JRS Pharma

NaCMC - carboximetilcelulose sódica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Sprays nasais	1
1.2. Processo Farmoquímico.....	4
1.3. Processo Farmacêutico.....	7
1.4. Reologia	10
1.5. Análise de Tamanho de Partículas por Difração a Laser	11
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1. Materiais	13
3.2. Processo de Ativação do Sistema Coloidal por Homogeneização de Alto Cisalhamento	14
3.3. Análise por Microscopia Óptica	15
3.4. Análise de Tamanho de Partículas por Difração de Laser	15
3.5. Análises de Viscosidade e Tixotropia por Reometria Rotacional	16
3.6. Planejamento Experimental - Superfície de Resposta	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1. Análises de microscopia	20
4.2. Análises de viscosidade	21
4.3. Análises de Tixotropia	23
4.4. Análises de distribuição de tamanho de partículas	25
4.5. Análise de Variância - ANOVA, e diagnósticos dos modelos	27
4.6. Avaliação e interpretação dos resultados	29
4.7. Desenvolvimento do protótipo	35
5. CONCLUSÃO	38

6. BIBLIOGRAFIA.....	39
Anexo I.....	46
Anexo II.....	56
Anexo III.....	65
Anexo IV.....	79
Súmula curricular.....	81

1. INTRODUÇÃO

1.1. Sprays nasais

Sprays nasais são utilizados em tratamentos locais como congestão nasal e rinite alérgica, mas também podem ser utilizados como rota alternativa de entrega através da mucosa nasal para a circulação sistêmica (ILLUM, 2003). Devido à sua consistência de dose, os sprays tornaram-se a maneira preferencial de entrega para produtos nasais sendo estes destinados a entregar mais de 99% da droga na cavidade nasal (CHENG, 2014).

A formulação é concebida para dispersar eficazmente partículas de drogas lipofílicas suspensas em meio aquoso, e o dispositivo de pulverização é desenhado para atomizar com eficácia a formulação para entrega na mucosa nasal (SHARPE et al., 2003). Para isto é necessária a utilização de modificadores reológicos como celulose microcristalina (MCC) e carboximetilcelulose sódica (NaCMC) para se obter performances adequadas (PENNINGTON et al., 2008). O sistema MCC-NaCMC é utilizado na grande maioria dos produtos nasais (Tabela 1) como modificador reológico devido sua versatilidade.

Tabela 1 - Produtos no mercado brasileiro de sprays nasais

Marca	Ativo	Dosagem	Fabricante	MCC	CMC	Sorbato de K	Tween	Benzalconio	EDTA	Dextrose	Glicose
Flonase	Fluticasona	50	GSK	x	x		x	x		x	
Avamys	Fluticasona	27,5	GSK	x	x		x	x	x	x	
Flixonase 24h	Fluticasona	50	GSK	x	x		x	x		x	
Flutican	Fluticasona	50	Glenmark	x	x		x	x		x	
Plurair	Fluticasona	50	Libbs	x	x		x				x
Rhinocort	Budesonida	32	AstraZeneca	x	x	x	x		x	x	
Budecort	Budesonida	32	AstraZeneca	x	x	x	x		x		x
Busonid	Budesonida	32	Ache	x	x		x		x		x
Noex	Budesonida	32	Eurofarma	x	x		x		x		
Budesonida	Budesonida	32	Sandoz	x	x	x	x		x		x
Esonid	Budesonida	100	Kleiva	x	x	x	x		x		x
Butacort	Budesonida	100	Mylan	x	x	x			x		x
Beclosol	Beclometasona	50	GSK	x	x		x	x			x
Dymista	Azelastina/Fluticasona	137/50	Meda	x	x		x	x	x		
Omnaris	Ciclesonida	50	Takeda	x	x	x			x		
Veramyst	Fluticasona	55	GSK	x	x		x	x	x	x	
Nasonex	Mometasona	50	GSK	x	x		x	x			
Nasacort	Triancinolona	110	Sanofi	x	x		x	x	x	x	

A bioequivalência consiste na demonstração da equivalência farmacêutica entre produto referência e genérico que possuam a mesma biodisponibilidade (ANVISA). A biodisponibilidade indica a velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (ANVISA). Demonstrar a bioequivalência de sprays nasais com ação local atualmente é um desafio, pois as relações entre a circulação sistêmica da droga ou sua ação local não são bem estabelecidas (LI et al., 2013). Atualmente há três aproximações para avaliação da performance: estudos *in vitro*, exposição sistêmica, e entrega local (NEWMAN; PITCAIRN; DALBY, 2004).

Entre os estudos *in vitro*, os que mais se aproximam da performance *in vivo* são: teste de distribuição de tamanho de gotículas (DSD - do inglês: Droplet Size Distribution); Padrão do Spray; e Determinação do ângulo da névoa ou névoa geométrica. Diversos autores avaliaram a influência das propriedades físico-químicas

destas formulações nas performances in-vitro (DAYAL et al., 2005; GUO; DOUB; KAUFFMAN, 2010; GUO et al., 2008; KUNDOOR; DALBY, 2010; SHAW et al., [s.d.]).

Distribuição de tamanho de gotículas

Para avaliar a eficiência de deposição das gotículas do spray nasal na cavidade nasal, é importante determinar a distribuição de tamanho de gotículas durante a atomização, pois o tamanho das gotículas está relacionado ao impacto inercial destas na mucosa nasal (INTHAVONG et al., 2014), e quanto menor o tamanho da gotícula, melhor a penetração intra-nasal e maior a deposição na mucosa nasal (KIMBELL et al., 2007), porém gotículas menores que 10 μ m, podem não ter suficiente impacto inercial (SUMAN, 2013), e atravessar a via nasal se alocando nas vias aéreas (KUNDOOR; DALBY, 2011).

Um dos parâmetros que influenciam no tamanho das gotículas é a viscosidade da formulação (HARRIS et al., 1988; PENNINGTON et al., 1988; TROWS et al., 2014). No trabalho de Dayal et al, com uma formulação de viscosidade de 2,2cP obtém-se um d50 igual a 50 μ m, enquanto que com uma viscosidade de 32cP, obtém-se um d50 igual a 140 μ m, sendo que estas diferenças refletem em suas áreas de deposição: 113 e 4,8cm² respectivamente (DAYAL; SHAIK; SINGH, 2004).

Padrão do Spray

Análise que determina a forma do spray, avaliando o tamanho da área do spray e seu tipo (oval, circular) durante sua atomização. Geralmente, quanto maior a

viscosidade, maior a ovalidade, e quanto maior a viscosidade, menor o tamanho da área, e menor a deposição na mucosa nasal (KUNDOOR; DALBY, 2011).

Névoa Geométrica

Análise que avalia o ângulo da névoa durante a atomização do spray. Quanto menor o ângulo, maior a penetração intra-nasal, e maior a deposição na mucosa nasal (KIMBELL et al., 2007).

Avaliação *in vivo* da entrega local

Atualmente os estudos *in vivo* são realizados pela técnica de cintilografia por raios gama. A cintilografia gama permite o mapeamento por imagem da localização de um fármaco com um rádio marcador em um determinado tecido ou órgão interno através da emissão de raios gama. Através desta técnica é possível avaliar a deposição da suspensão na mucosa nasal e seu tempo de residência (EMANUEL et al., 2014).

1.2. Processo farmoquímico de fabricação de celulose microcristalina

A celulose é um polissacarídeo formado por unidades repetitivas de celobiose. Primeiramente a celulose é removida da polpa: lignina, alguns polissacarídeos, celulose de baixo peso molecular e extrato. O produto obtido possui fibras de celulose com alta massa molar (α -celulose). Estas fibras são compostas por

milhões de microfibrilas, sendo estas constituídas de regiões amorfa e cristalina. A região amorfa é caracterizada por um arranjo não linear e flexível, enquanto a região cristalina é composta por um empacotamento rígido e linear, sendo este último responsável pela resistência da celulose (KRAWCZYK; VENABLES; TUASON, 2009).

Figura 1 - Estrutura hierárquica de celulose extraída de planta, adaptado de (ROJAS; BEDOYA; CIRO, 2015).

A hidrólise ácida é realizada adicionando-se uma solução de ácido clorídrico 2,5M sob ebulição durante 15 minutos para remover as regiões amorfas das fibras de celulose, pois como estas regiões não possuem estrutura cristalina, são mais

suscetíveis à hidrólise. Então ocorre a neutralização do pH, enxágue e filtração para obtenção da celulose purificada (KRAWCZYK; VENABLES; TUASON, 2009).

Posteriormente o material é diluído em uma solução aquosa de carboximetilcelulose sódica e então submetido à uma tensão de cisalhamento (atrito mecânico) podendo ser utilizado um moinho de bolas para obter uma distribuição de tamanho de partículas adequada. Neste processo obtém-se pelo menos 30% de partículas de celulose com até 1 μm (DURAND, 1970). Depois é processado via Spray-Drying, onde ocorre o empacotamento das nanopartículas de celulose. Este empacotamento origina partículas de MCC-NaCMC conforme a Figura 2.

Figura 2 - Microscopia Eletrônica de Varredura: A – Partícula coprocessada de MCC-NaCMC; e B – Corte seccional da partícula coprocessada de MCC-NaCMC. (Imagens gentilmente cedidas pela FMC e adaptadas)

1.3. Processo Farmacêutico

Homogeneizadores de Alto Cisalhamento envolvem o uso de um rotor em alta velocidade sendo que este exerce uma sucção, e um consequentemente bombeamento da suspensão para fora do rotor-estator. A força centrífuga dirige o material para fora do rotor, gerando baixa pressão no centro, logo novo material é succionado ocorrendo a moagem devido ao alto cisalhamento das partículas quando em contato com o rotor e o estator. Estes homogeneizadores permitem a redução do tamanho de partículas até 10-15µm.

No caso de MCC-NaCMC, que são partículas compostas por microfibrilas (na faixa de 0,1 a 1µm) empacotadas via processo Spray Drying, não ocorre quebra das partículas, e sim o desempacotamento destas nanopartículas de MCC devido à alta tensão de cisalhamento. Outro fator importante é a hidratação da celulose através das partes hidrofílicas durante o processo, que colabora em parte para o desempacotamento.

A Rede 3D

Os hidrogéis formados através da celulose dispersível (MCC-NaCMC) são formulados com uma mistura de Celulose Microcristalina e Carboximetilcelulose Sódica. É formada uma estrutura de rede 3D, sendo esta sustentada por forças de atração: ligações de hidrogênio entre MCC e água, MCC e NaCMC; e interações iônicas entre o NaCMC e água; e forças eletrostáticas repulsivas dos cristais de celulose carregados negativamente (CHAMI KHAZRAJI; ROBERT, 2013; MARTO, A F; DUMONT; BELGACEM; PUTAUX, 2016; XIA et al., 2015).

A resistência da rede determina as propriedades físico-químicas do sistema hidrogel, e podem ser avaliadas pelo comportamento reológico (ZHAO et al., 2011).

Uma formulação eficaz exige uma viscosidade pouco elevada para manter as partículas da droga em suspensão, porém para a entrega ser eficaz, a viscosidade não pode ser tão elevada, pois esta deve ser dispersada durante a aplicação utilizando um dispositivo de nebulização. Devido a esta atuação do dispositivo, a formulação precisa de certa agitação para diminuir sua viscosidade, senão ocorre o entupimento da válvula de nebulização. Após a deposição na mucosa nasal, a formulação precisa voltar a um estado mais viscoso, de modo que a formulação não escorra facilmente da mucosa e tenha ação local.

Esta perda reversível de viscosidade pode ser quantificada pelas suas características pseudoplásticas (reversibilidade) e tixotrópicas (reversibilidade dependente do tempo). A maioria dos sprays nasais comerciais exibem propriedades reológicas suscetíveis à leve cisalhamento, que corresponde a uma diminuição na viscosidade quando sob agitação. Esse comportamento é atribuído à interação entre MCC e NaCMC em suspensão aquosa.

As partículas coloidais de MCC interagem com as cadeias de NaCMC (solúveis em água) em meio aquoso formando uma rede 3D, ocasionando um aumento na viscosidade aparente. Na aplicação do cisalhamento, as cadeias poliméricas deslizam-se uma sobre a outra, resultando em uma menor viscosidade aparente devido

à menor resistência ao fluxo. Quando se remove ou diminui este cisalhamento, a rede 3D é reestruturada, aumentando assim a viscosidade aparente (Figura 3).

Figura 3 - Organização do sistema coloidal devido ao cisalhamento (gentilmente cedido pela FMC e adaptado)

O sistema MCC-NaCMC aumenta a viscosidade do meio minimizando a sedimentação durante o armazenamento, e através da rede 3D, mantém o fármaco altamente disperso no meio, garantindo a uniformidade da dose.

Além disso, o sistema MCC-NaCMC permite a facilidade de atomização (devido à menor viscosidade quando agitado) seguida de uma reversibilidade desta viscosidade após a remoção do cisalhamento ou stress (Sharpe et al., 2003).

O tempo necessário para o retorno da viscosidade ao seu estado inicial, no caso dos sprays nasais comumente utilizados, demonstrou ser superior a 5

minutos, o que implica que a viscosidade presente remanescente após cisalhamento é primariamente responsável pela permanência prolongada na cavidade nasal. (Eccleston, Bakhshaei, Hudson & Richards, 2000).

1.4. Reologia

O termo reologia vem do grego “rheo” (fluxo) e “logos” (estudo), sendo sugerido por Bingham e Crawford (LABA, 1993; LEONARDI, MAIA CAMPOS, 2001). É um ramo da ciência que estuda deformações e escoamentos de materiais.

Existe uma forte relação entre a reologia e estabilidade coloidal (MEWIS, 1979). Os efeitos coloidais determinam as forças inter partículas durante a deformação e conseqüentemente à variação estrutural e as características reológicas (MEWIS; SPAULL, 1976).

Modelo de Carreau

O modelo possui cinco parâmetros e possui versatilidade para ajustar-se a diversas curvas experimentais, sendo útil para curvas onde em baixas e altas taxas de cisalhamento o fluido se comporta como newtoniano, e em médias taxas de cisalhamento o fluido se comporta como não-newtoniano (BEMILLER, 1996; BIRD; CARREAU, 1968; CARREAU; KEE; DAROUX, 1979; CARREAU; MACDONALD; BIRD, 1968).

Tixotropia

O termo tixotropia foi melhor definido em 1967 por Bauer e Collins (BARNES; BARNES, 1997) da seguinte maneira:

“Quando uma redução na magnitude reológica do sistema, como módulo elástico ou viscosidade ocorrem isoterma e reversivelmente com dependências distintas de tempo na aplicação da taxa de cisalhamento, o sistema é descrito como tixotrópico”.

Conforme definição do Dicionário de Ciência de Polímeros, a tixotropia é o comportamento do fluido dependente do tempo no qual a viscosidade aparente diminui em função do tempo de cisalhamento e no qual este é reestruturado após cessar o cisalhamento. Nas curvas ascendentes e descendentes de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento, quanto maior a diferença entre as curvas (histerese), maior a tixotropia do sistema.

1.5. Análise de Tamanho de Partículas por Difração a Laser

Esta técnica consiste na dispersão de partículas num fluido em movimento, sendo estas direcionadas à um caminho óptico entre uma fonte de luz e um arranjo de detectores. Quando a luz incide na partícula ocorre alguns fenômenos de espalhamento como difração, refração, reflexão e absorção. Esta luz espalhada é direcionada ao arranjo de detectores que estão estrategicamente posicionados de forma angular para mensurar a intensidade. O sinal dos detectores é convertido para a distribuição de tamanho de partículas através de algoritmos matemáticos através de modelos como Fraunhofer e Mie (ALLEN, 1997).

Figura 4 – Fenômenos de espalhamento da luz após incidência no material (Gentilmente cedido por Claudemir Papini).

O que é observado no fenômeno de difração, é que quanto menor o tamanho da partícula, maior o ângulo de difração, e quanto maior o tamanho da partícula, menor o ângulo, ou seja, são inversamente proporcionais (Figura 5).

Figura 5 – Relação entre tamanho de partículas e ângulo de refração; A) Partícula menor com maior ângulo e B) Partícula maior com menor ângulo.

2. OBJETIVOS

Compreender o comportamento coloidal de sprays nasais, contendo celulose microcristalina (MCC) e carboximetilcelulose sódica (NaCMC), no intuito de desenvolver um produto genérico que seja compatível ao produto referência de mercado através de tecnologias analíticas e de processo; e ferramentas estatísticas multivariadas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

Celulose dispersível com o nome comercial Avicel RC591® foi gentilmente cedida pela FMC Corporation, e utilizada como agente modificador

reológico. Polissorbato 80 com o nome comercial Tween 80® foi gentilmente cedido pela Sigma Aldrich, e utilizado como agente redutor de tensão superficial.

3.2. Processo de Ativação do Sistema Coloidal por Homogeneização de Alto Cisalhamento

Utilizaram-se os seguintes equipamentos para o processo: Agitador IKA modelo RW 20 (rotação na faixa de 50-1000RPM) para homogeneização da dispersão e homogeneizador de alto cisalhamento IKA modelo Ultraturrax T25 (rotação na faixa de 2800-25000RPM) para o cisalhamento das partículas de MCC-NaCMC e ativação do sistema coloidal.

Os processos foram realizados em três passos:

- 1 - Adição de MCC-NaCMC e agitação à 200RPM até homogeneização do pó em meio líquido água;
- 2 - Aplicação da taxa de cisalhamento e tempo conforme Tabela 3 para suas respectivas formulações mantendo agitação à 200RPM;
- 3 - Adição de Tween 80, utilizando agitação à 200RPM durante 2 minutos.

Figura 6 - Processo de homogeneização por alto cisalhamento

3.3. Análise por Microscopia Óptica

Adicionou-se alíquotas das amostras "in situ" de 20 μ L nas lâminas, e cobriu-se as lâminas com lamínulas para auxiliar a focalização da imagem. Utilizou-se o Microscópio Óptico modelo BX-51 da Olympus na magnitude de 2,5 e 5x com e sem luz polarizada. Através de uma câmera digital de 8MP coletou-se as imagens, e estas foram tratadas pelo software Stream Essentials.

3.4. Análise de Tamanho de Partículas por Difração de Laser

Agitou-se as amostras e coletou-se alíquotas de 220, 250, 325, 750, e 1250 μ L, para amostras com concentração de MCC-NaCMC de 3,4; 3,0; 2,0; 1,0 e 0,6% respectivamente, no intuito de manter a obscuração na faixa adequada de análise do

equipamento minimizando a influência da baixa razão sinal/ruído (baixa obscuração) e de multiespalhamento (alta obscuração). As alíquotas foram adicionadas em 125mL de água.

Utilizou-se o analisador de tamanho de partículas por difração a laser modelo LS13320 da Beckman Coulter, modo líquido, com velocidade da bomba de 60%, sem ultrassom, com degaseificação do meio líquido, e tempo de 60 segundos no modo PIDS utilizando o modelo de Mie com índice de refração de 1,51. O equipamento possui 128 detectores e a faixa de distribuição vai de 40nm a 2000 μ m. Os resultados obtidos para as partículas menores que 1 μ m foram multiplicados pela concentração de MCC-NaCMC correspondente ao teste.

3.5. Análises de Viscosidade e Tixotropia por Reometria Rotacional

As amostras ficaram em repouso durante um período de 24 horas antes das análises para garantir a reestruturação do sistema. Adicionou-se aproximadamente 3 a 5mL de amostra diretamente na placa do reômetro até obter a quantidade adequada de suspensão que fizesse uma cobertura entre a placa e o cone.

Utilizou-se um reômetro modelo DHR-3 da TA Instruments na temperatura de 20°C utilizando sistema peltier, e as análises foram realizadas variando a taxa de rotação de 0,1 a 50 seg⁻¹ (rampa ascendente); e de 50 a 0,1 seg⁻¹ (rampa descendente). Utilizou-se a geometria cone-placa com diâmetro de 60mm e ângulo do cone de 2°.

Figura 7 - Imagem do reômetro à esquerda e detalhe da geometria cone-placa à direita.

3.6. Planejamento Experimental - Superfície de Resposta

Utilizou-se o método de superfície de respostas composto central com quatro fatores e cinco níveis, incluindo níveis axiais de 2,41; e quatro respostas (Figura 8).

Os fatores avaliados foram: concentração MCC-NaCMC (%), concentração de polissorbato 80 (%), taxa de cisalhamento (RPM), e tempo de cisalhamento (min).

As respostas foram: viscosidade (Pa.s), tixotropia (Pa/s), tamanho de partículas menores que $1\mu\text{m}$ (%), e o parâmetro d90 (μm) das distribuições de tamanho de partícula. A Tabela 2 apresenta os fatores e os níveis do planejamento.

Figura 8 - Desenho do Planejamento Experimental

Tabela 2 - Fatores e níveis do planejamento experimental

Amostras	Inputs - Fatores			
	Formulação		Processo	
	Avicel (%)	Tween (%)	Shear Rate (RPM)	Tempo (min)
1	-1	+1	-1	+1
2	-1	+1	-1	+1
3	-1	+1	+1	-1
4	0	0	0	0
5	0	+2,41	0	0
6	0	0	0	+2,41
7	-1	+1	-1	-1
8	+1	-1	-1	-1
9	+1	-1	+1	+1
10	+1	+1	+1	-1
11	-1	-1	+1	-1
12	0	0	0	0
13	+1	-1	+1	-1
14	0	-2,41	0	0
15	-1	+1	+1	+1
16	0	0	+2,41	0
17	-2,41	0	0	0
18	+1	-1	+1	+1
19	+2,41	0	0	0
20	+1	+1	+1	+1
21	0	0	-2,41	0
22	+1	-1	-1	+1
23	-1	-1	-1	-1
24	0	0	0	0
25	+1	+1	-1	-1
26	-1	-1	-1	+1
27	0	0	0	-2,41

Observa-se na Figura 9 o fluxograma com os fatores de processo para obtenção do produto e as respostas utilizadas. O objetivo deste planejamento é determinar as relações entre as variáveis de entrada com as variáveis de saída, ou seja, avaliar qual a influência de cada um dos fatores nas respostas.

Figura 9 - Fluxograma do planejamento experimental

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análises de microscopia

A Figura 10 apresenta quatro imagens no intuito de representar as 27 imagens do planejamento experimental. Para avaliar se o sistema coloidal foi ativado, as partículas devem estar altamente dispersas sem a presença de agregados, aglomerados ou floculados.

Comparando-se o teste 10 com o teste 8 observa-se que ambos possuem a mesma quantidade de MCC-NaCMC (3%), de Tween 80 (0,02%), e tempo (7 minutos). Porém, no teste 10 as partículas não se encontram altamente dispersas como no teste 8 pois utilizou-se uma menor taxa de cisalhamento (6000 RPM).

Figura 10 - Microscopias de 2 testes representativos da magnitude do planejamento

Através das imagens por microscopia é possível avaliar o nível de ativação do sistema coloidal, porém em algumas situações esta análise pode ser subjetiva e por isto é necessário utilizar outras técnicas para a caracterização destas formulações.

4.2. Análises de viscosidade

A Figura 11 apresenta 2 curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento, no intuito de representar as 27 curvas do planejamento experimental (as demais curvas estão no Anexo I). Observa-se o comportamento newtoniano e pseudoplástico respectivamente no início da curva (baixo cisalhamento), e depois seu decaimento exponencial (pseudoplástico), o que justifica a utilização do modelo de Carreau nestas análises.

Outro fator importante está relacionado à magnitude de viscosidades estudadas neste planejamento, onde se pode observar valores na faixa de 0,6 a 3,9 Pa.s que dependem dos fatores de processo e formulação. Os valores foram determinados buscando uma aproximação com a viscosidade real ou absoluta, ou seja, a viscosidade do material em repouso na taxa zero de cisalhamento. Para isto manteve-se o material 24 horas em repouso para garantir sua completa estruturação.

Como a curva possui um decaimento devido ao seu comportamento pseudoplástico, esta avaliação utilizando viscosidade aparente sob taxas médias ou altas de cisalhamento poderia não discriminar as variações entre os experimentos, por isso não se utilizou um viscosímetro, e não se sugere este equipamento para avaliação deste sistema coloidal.

Figura 11 - Curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento

4.3. Análises de Tixotropia

As Figura 14, 13, e 14 apresentam 3 curvas de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento (ascendente e descendente) e sua tixotropia, no intuito de representar as 27 curvas do planejamento experimental (as demais curvas estão no anexo II).

Observa-se a magnitude tixotrópica entre os ensaios estudados neste planejamento, com valores na faixa de 15,3 a 440,6 Pa/s que dependem dos fatores de processo e formulação, sendo classificadas neste estudo como histerese alta, média e baixa.

Figura 12 - Curva de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento para cálculo da tixotropia com alta histerese

Figura 13 - Curvas de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento para cálculo da tixotropia com média histerese

Figura 14 - Curvas de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento para cálculo da tixotropia com baixa histerese

4.4. Análises de distribuição de tamanho de partículas

A Figura 15 apresenta 7 curvas no intuito de representar as 27 curvas do planejamento experimental (as curvas e valores para partículas menores que $1\mu\text{m}$ e D90 estão no Anexo III). Observa-se que há três modas de distribuições de partículas (circuladas em azul na figura). A distribuição com moda em aproximadamente $40\mu\text{m}$, representa as partículas de MCC-NaCMC que praticamente não liberaram as partículas coloidais; e a distribuição com moda em aproximadamente $4\mu\text{m}$ representa partículas de MCC-NaCMC que liberaram total ou parcialmente as partículas coloidais. A distribuição abaixo de $1\mu\text{m}$ representa as partículas coloidais. A tendência consiste na diminuição da distribuição com moda em $40\mu\text{m}$, devido ao tempo e taxa de cisalhamento do processo, aumentando a população da distribuição com moda de $4\mu\text{m}$, e das partículas abaixo de $1\mu\text{m}$.

Figura 15 - Distribuições de Tamanho de Partículas de 7 testes

Na Tabela 3, observa-se os resultados obtidos através do planejamento experimental para os testes realizados com diferentes níveis dos fatores envolvidos neste estudo.

Tabela 3 - Resultados do planejamento experimental

Testes	Inputs – Fatores				Outputs - Respostas			
	Formulação		Processo		Reologia		Análise de Partículas	
	MCC-NaCMC (%)	Tween (%)	Shear rate (RPM)	Tempo (min)	Viscosidade (Pa.s)	Tixotropia (Pa/s)	<1um (%)	D90 (um)
1	1,00	0,020	6000	30	0,23	26,8	9,2	18,7
2	3,00	0,020	6000	30	4,03	181,6	31,2	22,0
3	1,00	0,020	20000	7	0,31	34,0	10,5	15,2
4	2,00	0,015	13000	18,5	3,90	192,2	26,6	13,6
5	2,00	0,022	13000	18,5	3,47	154,5	26,0	14,8
6	2,00	0,015	13000	35	4,28	218,5	25,6	14,6
7	1,00	0,020	6000	7	0,19	19,9	9,1	24,5
8	3,00	0,010	6000	7	0,19	19,2	0,0	57,8
9	1,00	0,010	20000	30	0,18	12,9	11,0	14,6
10	3,00	0,020	20000	7	5,33	180,2	30,3	17,8
11	1,00	0,010	20000	7	0,37	30,0	10,4	16,5
12	2,00	0,015	13000	18,5	4,29	200,4	20,2	16,4
13	3,00	0,010	20000	7	3,47	139,7	24,7	32,3
14	2,00	0,008	13000	18,5	4,61	223,4	25,2	15,3
15	1,00	0,020	20000	30	0,18	15,3	10,3	15,9
16	2,00	0,015	22899	18,5	4,56	177,6	28,2	14,4
17	0,59	0,015	13000	18,5	0,06	3,7	6,1	15,3
18	3,00	0,010	20000	30	10,33	421,0	42,9	14,3
19	3,41	0,015	13000	18,5	6,29	241,8	26,7	25,0
20	3,00	0,020	20000	30	9,88	440,6	43,2	13,8
21	2,00	0,015	3101	18,5	0,61	20,7	15,7	41,1
22	3,00	0,010	6000	30	3,60	164,6	31,2	22,0
23	1,00	0,010	6000	7	0,29	29,1	9,1	19,3
24	2,00	0,015	13000	18,5	4,89	287,6	26,4	13,9
25	3,00	0,020	6000	7	0,31	41,3	8,3	41,5
26	1,00	0,010	6000	30	0,25	31,7	9,4	19,7
27	2,00	0,015	13000	2	1,74	87,6	16,4	29,2

4.5. Análise de Variância - ANOVA e diagnósticos dos modelos

O modelo construído para as superfícies foi o quadrático e os resultados se encontram no anexo IV. Nas análises de variância, a concentração de polissorbato não teve influência nos resultados, portanto este fator foi retirado do modelo, logo estes modelos ficaram com cinco replicatas no ponto central, e duplicatas nos pontos de vértice, ou seja, se obteve uma melhor estimativa do erro.

A concentração de MCC-NaCMC, taxa de cisalhamento e tempo tiveram influências nas respostas e, também houve interações entre si. O mais interessante neste estudo foi a interação entre os três fatores (anexo IV). Os resíduos dos quatro modelos foram satisfatórios (Figura 16), ou seja, estão dentro dos limites estabelecidos.

Figura 16 - Análise de resíduos dos quatro modelos

As correlações entre os resultados experimentais (atuais) e os calculados (preditos) pelos modelos estão na Figura 17. Os modelos para viscosidade, tixotropia e partículas menores que 1µm estão com valores de correlação aceitáveis

para serem utilizados como modelo de predição, já o modelo para o parâmetro D90 possui um R^2 baixo de predição (0,6925).

Figura 17 - Valores preditos e experimentais dos quatro modelos

4.6. Avaliação e interpretação dos resultados

Nas figuras 18, 19, 20, e 21 observam-se três superfícies de resposta para cada figura, sendo os eixos x, y, e z respectivamente: MCC-NaCMC, taxa de cisalhamento (shear rate), e a resposta, e cada superfície na figura indica o tempo de cisalhamento.

Na Figura 18, percebe-se o aumento das partículas menores que $1\mu\text{m}$ conforme se aumenta a concentração de MCC-NaCMC, tempo de cisalhamento, e ou a taxa de cisalhamento. No tempo de 7 minutos, sob baixa taxa de cisalhamento (6000RPM), se observa um número maior de partículas coloidais para baixas concentrações de MCC-NaCMC, em relação à concentração de 3%, e isto se deve ao menor tempo e taxa de cisalhamento, e a maior quantidade de MCC-NaCMC para ocorrer a liberação das partículas coloidais.

Para a concentração de 1% de MCC-NaCMC, não se observa uma diferença significativa no número de partículas coloidais (aproximadamente 10%) devido ao aumento do tempo ou taxa de cisalhamento. Isto sugere que devido à menor quantidade de MCC-NaCMC, não é necessário muito tempo ou uma alta taxa para ocorrer a liberação das partículas coloidais.

Figura 18 - Superfícies de Resposta para partículas menores que 1 μ m nos tempos de 7; 18,5; e 30 minutos

Na Figura 19 e na Figura 20 percebe-se o aumento da viscosidade e da tixotropia conforme se aumenta o tempo de cisalhamento, e ou a taxa de cisalhamento nas concentrações de 2 a 3% de MCC-NaCMC. Na concentração de 1%, independente da taxa de cisalhamento e do tempo, não se observa o aumento da viscosidade e da tixotropia.

Embora se tenha observado na Figura 18 que na concentração de 1% há aproximadamente 10% de partículas coloidais após o processo, é plausível sugerir que esta quantidade de partículas coloidais não é suficiente para estruturar a rede 3D de maneira com que haja um aumento na viscosidade.

Figura 19 - Superfícies de Resposta para viscosidade nos tempos de 7; 18,5; e 30 minutos

Figura 20 - Superfícies de Resposta para tixotropia nos tempos de 7; 18,5; e 30 minutos

Na Figura 21 percebe-se a redução do d90 conforme se reduz a concentração de MCC-NaCMC, e aumenta-se o tempo de cisalhamento, e/ou a taxa de cisalhamento.

Figura 21 - Superfícies de Resposta para D90 nos tempos de 7; 18,5; e 30 minutos

Através dos quatro modelos de superfície de resposta utilizando regressão multivariada dos dados, foi possível estabelecer algumas correlações aceitáveis entre as respostas (Figura 22).

A correlação entre viscosidade e tixotropia foi a mais alta (0,983), e esta correlação era prevista, pois os resultados tiveram origem na mesma análise.

A correlação entre viscosidade e partículas menores que $1\mu\text{m}$ (0,940) foi alta. Também se obteve uma boa correlação entre a tixotropia e partículas menores que $1\mu\text{m}$ (0,919).

Estas correlações são muito interessantes, pois as partículas coloidais são as responsáveis pela estrutura da rede 3D, e quanto mais partículas, maior a

viscosidade, e quanto maior a viscosidade, maior a tixotropia, ou seja, elas são dependentes.

A resposta D90 não teve correlação com nenhuma das outras respostas, e isto pode estar relacionado à maneira como é realizada a liberação dos coloides. As partículas de MCC-NaCMC sofrem tensões de cisalhamento às quais ocorrem reduções em seus tamanhos. Estas reduções em seus tamanhos podem não seguir um padrão já que as partículas possuem morfologia irregular.

Outro fator importante, é que esta resposta está relacionada à porcentagem em volume. As respostas em função da porcentagem das partículas coloidais ($<1\mu\text{m}$) são dados normalizados assim como o D90. Porém para os resultados das partículas menores que $1\mu\text{m}$, o valor obtido na análise em % pode ser multiplicado pela quantidade de MCC-NaCMC utilizado no experimento, para se obter dados reais da quantidade de partículas coloidais no sistema, porém para o D90 não há esta possibilidade. Portanto o D90 pode não ser uma boa resposta para avaliação do sistema, na verdade qualquer parâmetro estatístico representado por % normalizada em volume poderá não ser uma boa resposta neste estudo.

Figura 22 – Correlações entre as respostas <1µm e D90 com viscosidade e tixotropia

Uma das informações mais importantes para o controle de processo de suspensões nasais é a viscosidade, porém o tempo necessário para sua análise não é factível para controle de processo. As análises de viscosidade para suspensões nasais precisam ser realizadas pelo menos 12 horas após o processo para certificar-se que a rede 3D foi totalmente reestruturada.

Diante do que foi exposto neste trabalho, a análise de partículas menores que 1µm torna-se uma opção interessante para o controle de processo.

4.7. Desenvolvimento do protótipo

Através do modelo multivariado analisado anteriormente, e com as informações obtidas através de estudos de deformulação do produto referência, foi possível chegar em uma formulação quali-quantitativa similar, e estabelecer condições de processo factíveis para se obter performances similares ao produto referência.

As formulações foram envasadas em dispositivos para atuação do spray similares. Os parâmetros determinados foram tamanho de gotículas, névoa geométrica, tixotropia, e tamanho de partículas. O teste de tamanho de gotículas foi realizado utilizando um analisador por difração a laser modelo Spraytec da Malvern Instruments na frequência de 10KHz, acoplado à um atuador automático modelo Sprayview da Proveris Scientific com ângulo de atuação de 90° com velocidade de atuação de 100mm/s e aceleração de 7900mm/s². Na Figura 23 se observa tendências similares entre as curvas, e os valores médios na Tabela 4 apresentam valores similares.

Figura 23 – Gráfico de tamanho de gotículas em função do tempo de nebulização do protótipo versus referência

Tabela 4 – Resultados comparativos das análises do produto referência versus protótipo

Produto	Reologia	Tamanho de partícula		Tamanho de gotícula		Névoa geométrica
	Tixotropia Pa/s	<1 μ m (%)	D90 (μ m)	D50 (μ m)	D90 (μ m)	Ângulo da névoa (°)
Referência	97,96	20,1	17,3	34	62,2	42,8
Protótipo	98,92	20,8	17,7	32,6	59,8	43,6

Realizou-se análise por névoa geométrica utilizando os mesmos parâmetros de atuação da análise de gotículas, e as imagens foram capturadas com o auxílio de um laser de 532nm em linha atravessando verticalmente a névoa, e uma câmera de 8MP a 120 quadros por segundo conforme Figura 24. Os ângulos foram determinados utilizando o programa Stream Essentials da Olympus.

Figura 24 – Configuração para análise de névoa geométrica

Na Figura 25 observam-se cinco replicatas para o protótipo e o produto referência, sendo os valores médios de 43,6 e 42,8° respectivamente.

Figura 25 – Análises da névoa geométrica do protótipo e produto referência

Na Figura 26 observa-se os resultados da análise de partículas do protótipo e do produto referência, com partículas $<1\mu\text{m}$ de 20,8 e 20,1% e D90 de 17,7 e 17,3 μm respectivamente.

Figura 26 – Análises de partículas do protótipo e produto referência

Os resultados obtidos até o presente momento são similares ao produto referência, e a próxima etapa do projeto será a realização das análises de tamanho de gotículas, padrão de spray e névoa geométrica em laboratório terceiro para então produzir lotes em maiores escalas.

5. CONCLUSÃO

Os efeitos da concentração de partículas de MCC-NaCMC, da concentração de polissorbato 80, do tempo de processo e taxa de cisalhamento do processo no comportamento coloidal de suspensões nasais foram avaliados através de um planejamento experimental do tipo composto central.

O polissorbato 80 não apresentou influência no sistema para as respostas avaliadas. A quantidade de MCC-NaCMC possui uma alta influência no sistema, como esperado. A taxa de cisalhamento e o tempo de processo também tiveram influência sobre o comportamento coloidal das suspensões, quando a concentração de MCC-NaCMC era $>$ que 1% (m/m), porém para concentrações de MCC-NaCMC $\leq$ 1% não houve efeito porque a baixa quantidade de MCC-NaCMC não permite a formação de uma rede 3D.

Após este estudo foi possível compreender o sistema para avaliar quais parâmetros de processo seriam críticos para o desenvolvimento do produto genérico.

Tendo como base os estudos de deformulação quali-quantitativos realizados no laboratório de pré-formulação da Eurofarma não inclusos nesta

dissertação e o estudo realizado nesta dissertação, foi possível desenvolver um produto genérico que até o momento apresenta respostas compatíveis ao produto referência de mercado.

Outra informação relevante neste estudo, foi a correlação da técnica por difração a laser com os resultados reológicos, logo a estratégia sugerida para o controle de qualidade foi a realização de análises por microscopia óptica e difração a laser durante o controle de processo, e análises reológicas de viscosidade real e de tixotropia utilizando um reômetro durante análises do produto acabado.

6. BIBLIOGRAFIA

ALLEN, T. Particle size measurement. 5^o edition, v1, London: **Chapman & Hall**, 1997.

BARNES, H. H. A.; BARNES, A. Thixotropy - A review. **Journal of non-Newtonian fluid mechanics**, v. 70, n. 97, p. 1–33, 1997.

BEMILLER, J. N. Food Polysaccharides and Their Applications, 2^o edition, v7, **Taylor & Francis Group**, 2006.

BIRD, R. B.; CARREAU, P. A nonlinear viscoelastic model for polymer solutions and melts—I. **Chemical Engineering Science**, v. 23, n. 2, p. 427–434, 1968.

CARREAU, P. J.; KEE, D. DE; DAROUX, M. An analysis of the viscous behaviour of

polymeric solutions. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 57, n. 2, p. 135–140, 1979.

CARREAU, P.; MACDONALD, I.; BIRD, R. B. A nonlinear viscoelastic model for polymer solutions and melts—II. **Chemical Engineering Science**, v. 23, n. 2, p. 427–434, 1968.

CHAMI KHAZRAJI, A.; ROBERT, S. Interaction effects between cellulose and water in nanocrystalline and amorphous regions: A novel approach using molecular modeling. **Journal of Nanomaterials**, v. 2013, p. 1-10, 2013.

CHENG, Y. S. Mechanisms of Pharmaceutical Aerosol Deposition in the Respiratory Tract. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 3, p. 630–640, 2014.

DAYAL, P. et al. Box-Behnken Experimental Design in the Development of a Nasal Drug Delivery System of Model Drug Hydroxyurea: Characterization of Viscosity , In Vitro Drug Release , Droplet Size , and Dynamic Surface Tension. **Pharmaceutical Science Technology**, v. 6, n. 4, p. 573–585, 2005.

DAYAL, P.; SHAIK, M. S.; SINGH, M. Evaluation of different parameters that affect droplet-size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 7, p. 1725–1742, jul. 2004.

DURAND, H. W. Dispersing and stabilizing agent comprising beta - 1,4 glucan and CMC and method for its preparation. **United States Patent Office US 3.539.365**, 1970.

EMANUEL, I. A et al. Nasal deposition of ciclesonide nasal aerosol and mometasone aqueous nasal spray in allergic rhinitis patients. **American journal of rhinology & allergy**, v. 28, n. 2, p. 117–21, 2014.

GUO, C. et al. Assessment of the influence factors on in vitro testing of nasal sprays using Box-Behnken experimental design. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n. 5, p. 417–426, 18 dez. 2008.

GUO, C.; DOUB, W. H.; KAUFFMAN, J. F. Propagation of uncertainty in nasal spray in vitro performance models using Monte Carlo simulation: Part II. Error propagation during product performance modeling. **J Pharm Sci**, v. 99, n. 8, p. 3572–3578, 2010.

HARRIS, A S. et al. Effect of viscosity on particle size, deposition, and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 77, n. 5, p. 405–8, 1988.

ILLUM, L. Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions. **Journal of Controlled Release**, v. 87, n. 1-3, p. 187–198, 2003.

INTHAVONG, K. et al. Measurements of Droplet Size Distribution and Analysis of Nasal Spray Atomization from Different Actuation Pressure. **Journal of aerosol medicine**

and pulmonary drug delivery, v. 27, n. 0, p. 1–9, 10 jun. 2014.

KIMBELL, J. S. et al. Characterization of Deposition from Nasal Spray Devices Using a Computational Fluid Dynamics Model of the Human Nasal Passages. **Journal of Aerosol Medicine**, v. 20, n. 1, p. 59–74, 2007.

KRAWCZYK, G.; VENABLES, A.; TUASON, D. Microcrystalline Cellulose. In: PHILLIPS, G. O.; WILLIAMS, P. A. **Handbook of hydrocolloids**. second ed. CRC Press, 2009. p. 740–759.

KUNDOOR, V.; DALBY, R. N. Assessment of nasal spray deposition pattern in a silicone human nose model using a color-based method. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 1, p. 30–36, jan. 2010.

KUNDOOR, V.; DALBY, R. N. Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. **Pharmaceutical research**, v. 28, n. 8, p. 1895–904, 2011.

LABA, D. Rheological Properties of Cosmetics and toiletries. New York: **Marcel Dekker**, 1993. p.09-33.

LEONARDI, G. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Estabilidade de formulações cosméticas. **International Journal Pharmaceutical Compounding**, v. 3, n. 4, p.154-156, 2001.

LI, B. V et al. Bioequivalence for locally acting nasal spray and nasal aerosol products: standard development and generic approval. **The AAPS journal**, v. 15, n. 3, p. 875–83, jul. 2013.

MARTO, A F; DUMONT, P. J. J.; BELGACEM, M. N.; PUTAUX, J. L. Micro-mechanics of electrostatically stabilized suspensions of cellulose nanofibrils under steady state shear flow. **Royal Society Chemistry**, v. 12, p. 1721–1735, 2016.

MEWIS, J. Thixotropy - a general review. **Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics**, v. 6, n. 1, p. 1–20, 1979.

MEWIS, J.; SPAULL, A. J. B. Rheology of concentrated dispersions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 6, n. 3, p. 173–200, 1976.

NEWMAN, S. P.; PITCAIRN, G. R.; DALBY, R. N. Drug Delivery to the Nasal Cavity : In Vitro and In Vivo Assessment. **Critical review in therapeutic drug carrier systems**. 21, n. 1, p. 21–66, 2004.

PENNINGTON, A. K. et al. The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 43, n. 3, p. 221–224, maio 1988.

PENNINGTON, J. et al. Spray pattern and droplet size analyses for high-shear viscosity

determination of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 34, n. 9, p. 923–9, set. 2008.

ROJAS, J.; BEDOYA, M.; CIRO, Y. Current Trends in the Production of Cellulose Nanoparticles and Nanocomposites for Biomedical Applications. In: POLETTI, M.; JUNIOR, H. L. O. **Cellulose - Fundamental Aspects and Current Trends**. 1°. ed. Intech, 2015. p. 193–228.

SHARPE, S. A et al. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 29, n. 9, p. 1005–12, 2003.

SHAW, C. J. et al. Using Quality by Design Approach to Correlate Patient Usage to the In Vitro Performance of a Nasal Spray Product. **Respiratory Drug Delivery**, p. 15, 2012.

SUMAN, J. D. Current understanding of nasal morphology and physiology as a drug delivery target. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 3, n. 1, p. 4–15, 3 jan. 2013.

TROWS, S. et al. Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U.S. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 2, p. 195–219, jan. 2014.

XIA, Z. et al. Structure and relaxation in cellulose hydrogels. **Journal of Applied**

Polymer Science, v. 132, n. 24, p. 1–5, 2015.

ZHAO, G. H. et al. Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, n. 1-2, p. 95–101, 30 ago. 2011.

ANEXO I - Análises de Viscosidade

Teste 01

Teste 02

Teste 03

Teste 04

Teste 05

Teste 06

Teste 07

Teste 08

Teste 09

Teste 10

Teste 11

Teste 12

Teste 13

Teste 14

Teste 15

Teste 16

Teste 17

Teste 18

Teste 19

Teste 20

Teste 21

Teste 22

Teste 23

Teste 24

Teste 25

Teste 26

Teste 27

ANEXO II - Análises de Tixotropia

Teste 01

Teste 02

Teste 03

Teste 04

Teste 05

Teste 06

Teste 07

Teste 08

Teste 09

Teste 10

Teste 11

Teste 12

Teste 13

Teste 14

Teste 15

Teste 16

Teste 17

Teste 18

Teste 19

Teste 20

Teste 21

Teste 22

Teste 23

Teste 24

Teste 25

Teste 26

Teste 27

ANEXO III - Distribuições de tamanho de partículas por difração a laser

Teste 01

Teste 02

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 03 PIDS_04_01.\$ls							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	6.785 μm	S.D.:	5.506 μm				
Median:	5.155 μm						
Mean/Median ratio:	1.316						
Mode:	4.444 μm						
d ₁₀ :	0.481 μm	d ₅₀ :	5.155 μm	d ₉₀ :	15.15 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.481 μm	2.958 μm	5.155 μm	9.334 μm	15.15 μm	18.50 μm	23.71 μm	36.24 μm
<1 μm							
10.5%							

Teste 03

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 04_01_01.\$ls							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	6.068 μm	S.D.:	4.946 μm				
Median:	4.678 μm						
Mean/Median ratio:	1.297						
Mode:	4.048 μm						
d ₁₀ :	0.316 μm	d ₅₀ :	4.678 μm	d ₉₀ :	13.56 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.316 μm	2.700 μm	4.678 μm	8.397 μm	13.56 μm	16.57 μm	21.00 μm	30.07 μm
<1 μm							
13.3%							

Teste 04

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 05 1 mes_06_01.\$ls			
Calculations from 0.040 µm to 2000 µm							
Volume:	100%						
Mean:	6.715 µm	S.D.:	6.412 µm				
Median:	4.795 µm						
Mean/Median ratio:	1.400						
Mode:	4.048 µm						
d ₁₀ :	0.329 µm	d ₅₀ :	4.795 µm	d ₉₀ :	14.79 µm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.329 µm	2.727 µm	4.795 µm	8.832 µm	14.79 µm	18.98 µm	32.63 µm	52.63 µm
<1 µm							
13.0%							

Teste 05

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 06_01_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%							
Mean:	6.505 μm		S.D.:	5.783 μm				
Median:	4.800 μm							
Mean/Median ratio:	1.355							
Mode:	4.048 μm							
d ₁₀ :	0.334 μm		d ₅₀ :	4.800 μm		d ₉₀ :	14.55 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
0.334 μm	2.726 μm	4.800 μm	8.730 μm	14.55 μm	18.48 μm	26.80 μm	47.94 μm	
<1 μm								
12.8%								

Teste 06

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 07_02_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	11.06 μm			
Mean:	10.39 μm							
Median:	6.328 μm							
Mean/Median ratio:	1.643							
Mode:	4.048 μm							
d ₁₀ :	1.846 μm		d ₅₀ :	6.328 μm		d ₉₀ :	24.48 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
1.846 μm	3.339 μm	6.328 μm	13.50 μm	24.48 μm	37.14 μm	50.76 μm	76.43 μm	
<1 μm								
9.14%								

Teste 07

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 08_01_01.\$ls					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm									
Volume:	100%			S.D.:	21.26 μm				
Mean:	26.71 μm								
Median:	22.17 μm								
Mean/Median ratio:	1.205								
Mode:	34.59 μm								
d ₁₀ :	3.991 μm		d ₅₀ :	22.17 μm		d ₉₀ :		57.77 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
3.991 μm	8.129 μm	22.17 μm	39.51 μm	57.77 μm	69.30 μm	86.88 μm	121.8 μm		
<1 μm									
0%									

Teste 08

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 09_03_01.\$ls			
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	6.626 μm	S.D.:	5.249 μm				
Median:	5.126 μm						
Mean/Median ratio:	1.293						
Mode:	4.444 μm						
d ₁₀ :	0.428 μm	d ₅₀ :	5.126 μm	d ₉₀ :	14.64 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.428 μm	2.972 μm	5.126 μm	9.160 μm	14.64 μm	17.70 μm	22.31 μm	33.01 μm
<1 μm							
11.0%							

Teste 09

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 10_03_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	8.601 μm			
Mean:	8.255 μm							
Median:	5.473 μm							
Mean/Median ratio:	1.508							
Mode:	4.048 μm							
d ₁₀ :	0.570 μm		d ₅₀ :	5.473 μm		d ₉₀ :	17.81 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
0.570 μm	3.096 μm	5.473 μm	10.51 μm	17.81 μm	24.62 μm	44.26 μm	69.62 μm	
<1 μm								
10.1%								

Teste 10

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 11_01_01.\$Is					
Calculations from 0.040 µm to 2000 µm									
Volume:	100%			S.D.:	7.047 µm				
Mean:	7.496 µm								
Median:	5.210 µm								
Mean/Median ratio:	1.439								
Mode:	3.687 µm								
d ₁₀ :	0.511 µm		d ₅₀ :	5.210 µm		d ₉₀ :		16.49 µm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
0.511 µm	3.001 µm	5.210 µm	9.951 µm	16.49 µm	21.27 µm	35.36 µm	57.77 µm		
<1 µm									
10.4%									

Teste 11

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 12_02_01.\$Is				
Calculations from 0.040 µm to 2000 µm								
Volume:	100%			S.D.:	6.224 µm			
Mean:	7.326 µm							
Median:	5.383 µm							
Mean/Median ratio:	1.361							
Mode:	4.444 µm							
d ₁₀ :	0.556 µm		d ₅₀ :	5.383 µm		d ₉₀ :	16.44 µm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
0.556 µm	3.078 µm	5.383 µm	9.982 µm	16.44 µm	20.51 µm	27.67 µm	43.67 µm	
<1 µm								
10.1%								

Teste 12

Volume Statistics (Arithmetic)		Teste 13_01_01.\$Is					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	11.98 μm	S.D.:	12.49 μm				
Median:	6.858 μm						
Mean/Median ratio:	1.747						
Mode:	4.048 μm						
d ₁₀ :	2.043 μm	d ₅₀ :	6.858 μm	d ₉₀ :	32.28 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
2.043 μm	3.500 μm	6.858 μm	16.22 μm	32.28 μm	41.00 μm	52.09 μm	76.43 μm
<1 μm							
8.22%							

Teste 13

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 14_01_01.\$Is					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm									
Volume:	100%			S.D.:	6.511 μm				
Mean:	6.844 μm								
Median:	4.857 μm								
Mean/Median ratio:	1.409								
Mode:	4.048 μm								
d ₁₀ :	0.344 μm		d ₅₀ :	4.857 μm		d ₉₀ :		15.25 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
0.344 μm	2.781 μm	4.857 μm	8.988 μm	15.25 μm	19.63 μm	32.46 μm	57.77 μm		
<1 μm									
12.6%									

Teste 14

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 15_01_01.\$ls							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	7.336 μm	S.D.:	6.920 μm				
Median:	5.153 μm						
Mean/Median ratio:	1.424						
Mode:	3.687 μm						
d ₁₀ :	0.502 μm	d ₅₀ :	5.153 μm	d ₉₀ :	15.89 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.502 μm	3.011 μm	5.153 μm	9.677 μm	15.89 μm	20.14 μm	36.13 μm	63.42 μm
<1 μm							
10.3%							

Teste 15

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 16_01_01.\$ls							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	6.421 μm	S.D.:	6.123 μm				
Median:	4.554 μm						
Mean/Median ratio:	1.410						
Mode:	4.048 μm						
d ₁₀ :	0.310 μm	d ₅₀ :	4.554 μm	d ₉₀ :	14.44 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.310 μm	2.548 μm	4.554 μm	8.509 μm	14.44 μm	18.85 μm	29.66 μm	47.94 μm
<1 μm							
14.1%							

Teste 16

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 17_03_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	5.824 μm			
Mean:	6.950 μm							
Median:	5.220 μm							
Mean/Median ratio:	1.331							
Mode:	4.444 μm							
d ₁₀ :	0.489 μm		d ₅₀ :	5.220 μm		d ₉₀ :	15.30 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
0.489 μm	3.027 μm	5.220 μm	9.420 μm	15.30 μm	18.95 μm	26.16 μm	52.63 μm	
<1 μm								
10.4%								

Teste 17

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 18_01_01.\$ls			
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%			S.D.:	5.984 μm		
Mean:	6.334 μm						
Median:	4.492 μm						
Mean/Median ratio:	1.410						
Mode:	3.687 μm						
d ₁₀ :	0.353 μm		d ₅₀ :	4.492 μm		d ₉₀ :	14.30 μm
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.353 μm	2.581 μm	4.492 μm	8.445 μm	14.30 μm	18.07 μm	29.51 μm	52.63 μm
<1 μm							
14.3%							

Teste 18

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 19_01_01.\$ls					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm									
Volume:	100%			S.D.:	9.167 μm				
Mean:	10.31 μm								
Median:	6.964 μm								
Mean/Median ratio:	1.481								
Mode:	4.444 μm								
d ₁₀ :	2.050 μm		d ₅₀ :	6.964 μm		d ₉₀ :		25.04 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
2.050 μm	3.608 μm	6.964 μm	14.77 μm	25.04 μm	30.13 μm	37.34 μm	52.63 μm		
<1 μm									
7.82%									

Teste 19

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 20_01_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	5.229 μm			
Mean:	6.027 μm							
Median:	4.488 μm							
Mean/Median ratio:	1.343							
Mode:	4.048 μm							
d ₁₀ :	0.315 μm		d ₅₀ :	4.488 μm		d ₉₀ :	13.76 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
0.315 μm	2.531 μm	4.488 μm	8.238 μm	13.76 μm	17.18 μm	22.76 μm	36.24 μm	
<1 μm								
14.4%								

Teste 20

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 21_01_01.\$ls							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	16.41 μm	S.D.:	19.44 μm				
Median:	8.863 μm						
Mean/Median ratio:	1.852						
Mode:	4.048 μm						
d ₁₀ :	2.182 μm	d ₅₀ :	8.863 μm	d ₉₀ :	41.07 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
2.182 μm	3.915 μm	8.863 μm	21.63 μm	41.07 μm	55.08 μm	96.60 μm	161.2 μm
<1 μm							
7.83%							

Teste 21

Volume Statistics (Arithmetic) Teste 22_02_01.							
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%						
Mean:	9.338 μm	S.D.:	9.104 μm				
Median:	6.116 μm						
Mean/Median ratio:	1.527						
Mode:	4.444 μm						
d ₁₀ :	0.486 μm	d ₅₀ :	6.116 μm	d ₉₀ :	21.98 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
0.486 μm	3.248 μm	6.116 μm	12.69 μm	21.98 μm	30.27 μm	40.51 μm	63.42 μm
<1 μm							
10.4%							

Teste 22

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 23_02_01.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	7.931 μm			
Mean:	8.523 μm							
Median:	5.877 μm							
Mean/Median ratio:	1.450							
Mode:	4.444 μm							
d ₁₀ :	1.742 μm		d ₅₀ :	5.877 μm		d ₉₀ :	19.27 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
1.742 μm	3.273 μm	5.877 μm	11.35 μm	19.27 μm	25.87 μm	36.84 μm	57.77 μm	
<1 μm								
9.07%								

Teste 23

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 24_01_01.\$ls					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm									
Volume:	100%			S.D.:	5.066 μm				
Mean:	6.143 μm								
Median:	4.684 μm								
Mean/Median ratio:	1.311								
Mode:	4.048 μm								
d ₁₀ :	0.323 μm		d ₅₀ :	4.684 μm		d ₉₀ :		13.91 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
0.323 μm	2.695 μm	4.684 μm	8.465 μm	13.91 μm	16.94 μm	21.50 μm	33.01 μm		
<1 μm									
13.2%									

Teste 24

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 25_02_02.\$ls				
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm								
Volume:	100%			S.D.:	14.90 μm			
Mean:	18.59 μm							
Median:	14.55 μm							
Mean/Median ratio:	1.278							
Mode:	37.97 μm							
d ₁₀ :	3.069 μm		d ₅₀ :	14.55 μm		d ₉₀ :	41.47 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%	
3.069 μm	5.556 μm	14.55 μm	29.31 μm	41.47 μm	47.15 μm	56.29 μm	76.43 μm	
<1 μm								
2.77%								

Teste 25

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 26_02_01.\$ls					
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm									
Volume:	100%			S.D.:	9.443 μm				
Mean:	8.937 μm								
Median:	5.767 μm								
Mean/Median ratio:	1.550								
Mode:	4.444 μm								
d ₁₀ :	1.643 μm		d ₅₀ :	5.767 μm		d ₉₀ :		19.70 μm	
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%		
1.643 μm	3.193 μm	5.767 μm	11.30 μm	19.70 μm	29.50 μm	46.94 μm	76.43 μm		
<1 μm									
9.39%									

Teste 26

Volume Statistics (Arithmetic)				Teste 27_02_01.\$ls			
Calculations from 0.040 μm to 2000 μm							
Volume:	100%			S.D.:	12.27 μm		
Mean:	11.76 μm						
Median:	7.106 μm						
Mean/Median ratio:	1.655						
Mode:	4.048 μm						
d ₁₀ :	2.011 μm	d ₅₀ :	7.106 μm	d ₉₀ :	29.20 μm		
<10%	<25%	<50%	<75%	<90%	<95%	<99%	<100%
2.011 μm	3.575 μm	7.106 μm	15.87 μm	29.20 μm	38.58 μm	55.33 μm	111.0 μm
<1 μm							
8.18%							

Teste 27

ANEXO IV - Análises de Variância - ANOVA

ANOVA para o modelo de viscosidade

ANOVA for Response Surface Reduced Cubic model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	216.61	10	21.66	86.03	< 0.0001 significant
<i>A-Avicel</i>	88.05	1	88.05	349.72	< 0.0001
<i>B-Shear Rate</i>	31.06	1	31.06	123.35	< 0.0001
<i>C-Tempo</i>	21.67	1	21.67	86.07	< 0.0001
<i>AB</i>	24.53	1	24.53	97.45	< 0.0001
<i>AC</i>	19.69	1	19.69	78.22	< 0.0001
<i>BC</i>	0.68	1	0.68	2.69	0.1218
<i>A²</i>	2.13	1	2.13	8.47	0.0108
<i>B²</i>	5.44	1	5.44	21.61	0.0003
<i>C²</i>	1.99	1	1.99	7.92	0.0131
<i>ABC</i>	1.24	1	1.24	4.93	0.0422
Residual	3.78	15	0.25		
<i>Lack of Fit</i>	0.64	4	0.16	0.56	0.6967 not significant
<i>Pure Error</i>	3.14	11	0.29		
Cor Total	220.39	25			

ANOVA para o modelo de tixotropia

ANOVA for Response Surface Quadratic model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	752.07	9	83.56	47.59	< 0.0001 significant
<i>A-Avicel</i>	327.31	1	327.31	186.41	< 0.0001
<i>B-Shear Rate</i>	71.17	1	71.17	40.53	< 0.0001
<i>C-Tempo</i>	61.27	1	61.27	34.89	< 0.0001
<i>AB</i>	54.36	1	54.36	30.96	< 0.0001
<i>AC</i>	69.17	1	69.17	39.39	< 0.0001
<i>BC</i>	1.29	1	1.29	0.74	0.4035
<i>A²</i>	52.26	1	52.26	29.77	< 0.0001
<i>B²</i>	48.14	1	48.14	27.42	< 0.0001
<i>C²</i>	3.15	1	3.15	1.79	0.1994
Residual	28.09	16	1.76		
<i>Lack of Fit</i>	13.17	5	2.63	1.94	0.1668 not significant
<i>Pure Error</i>	14.92	11	1.36		
Cor Total	780.17	25			

ANOVA para o modelo de partículas menores que 1µm

ANOVA for Response Surface Reduced Cubic model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	3382.31	11	307.48	89.58	< 0.0001 significant
<i>A-Avicel</i>	1078.18	1	1078.18	314.11	< 0.0001
<i>B-Taxa Shea</i>	473.15	1	473.15	137.85	< 0.0001
<i>C-Tempo</i>	42.69	1	42.69	12.44	0.0034
<i>AB</i>	300.43	1	300.43	87.53	< 0.0001
<i>AC</i>	481.09	1	481.09	140.16	< 0.0001
<i>BC</i>	54.79	1	54.79	15.96	0.0013
<i>A²</i>	147.34	1	147.34	42.93	< 0.0001
<i>B²</i>	15.30	1	15.30	4.46	0.0532
<i>C²</i>	28.34	1	28.34	8.26	0.0123
<i>ABC</i>	54.65	1	54.65	15.92	0.0013
<i>A²C</i>	21.65	1	21.65	6.31	0.0249
Residual	48.05	14	3.43		
<i>Lack of Fit</i>	3.31	3	1.10	0.27	0.8447 not significant
<i>Pure Error</i>	44.74	11	4.07		
Cor Total	3430.36	25			

ANOVA para o modelo do parâmetro D90

ANOVA for Response Surface Reduced Cubic model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	3020.40	10	302.04	17.29	< 0.0001 significant
<i>A-Avicel</i>	461.42	1	461.42	26.42	0.0001
<i>B-Shear Rate</i>	784.28	1	784.28	44.91	< 0.0001
<i>C-Tempo</i>	557.05	1	557.05	31.90	< 0.0001
<i>AB</i>	167.39	1	167.39	9.58	0.0074
<i>AC</i>	317.48	1	317.48	18.18	0.0007
<i>BC</i>	105.06	1	105.06	6.02	0.0269
<i>A²</i>	13.25	1	13.25	0.76	0.3974
<i>B²</i>	222.52	1	222.52	12.74	0.0028
<i>C²</i>	38.13	1	38.13	2.18	0.1602
<i>ABC</i>	62.57	1	62.57	3.58	0.0778
Residual	261.97	15	17.46		
<i>Lack of Fit</i>	91.70	4	22.92	1.48	0.2735 not significant
<i>Pure Error</i>	170.27	11	15.48		
Cor Total	3282.37	25			

SÚMULA CURRICULAR

1. DADOS PESSOAIS

André Luiz Rosa

São Paulo, 17 de janeiro de 1976

2. EDUCAÇÃO

Escola Estadual Professor Leopoldo José de Sant'Anna, São Vicente, 1998.

Ensino médio

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

Bacharel em Química com atribuições tecnológicas

Iniciação Científica em Quimiometria

Título do Trabalho: Determinação do princípio ativo Nimesulida em comprimidos por Espectroscopia NIR utilizando Calibração Multivariada.

3. FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Curso de extensão: Análise de dados químicos e multivariados, Campinas, 2006

Curso de extensão: Planejamento e otimização experimental aplicados ao desenvolvimento farmacêutico, Campinas, 2006

4. OCUPAÇÃO

Analista de pré-formulação na Eurofarma Laboratórios S/A, 2012 até o presente

5. PUBLICAÇÕES (Artigos Completos e Resumos em Congressos)

A influência das propriedades físico-químicas e de parâmetros de processo na reologia de pós e seus impactos (Apresentação oral/Congresso Powtech) 2016.

Aplicação de ferramentas PAT em otimização de processos de pós (Apresentação oral/Congresso Powtech) 2016.

Sistemas coloidais utilizando celulose microcristalina e carboximetilcelulose em sprays nasais (Apresentação oral e poster/III Workshop mestrado profissional tecnologia em química e bioquímica IQ-USP) 2015.

Tecnologia analítica de processos na indústria farmacêutica e cosmética utilizando técnicas para análise de partículas (Apresentação oral/Congresso Powtech) 2015.

Sistemas coloidais utilizando celulose microcristalina e carboximetilcelulose em sprays nasais (Apresentação poster/II Workshop mestrado profissional tecnologia em química e bioquímica IQ-USP) 2014.

Influência da distribuição de tamanho de partículas em processos farmacêuticos (Apresentação oral/ Congresso Powtech) 2014.

Fortunato de Carvalho Rocha, Wéricksen ; **ROSA, A. L.** ; Antônio Martins, José ; Poppi, Ronei Jesus . Multivariate control charts based on net analyte signal and near infrared spectroscopy for quality monitoring of Nimesulide in pharmaceutical formulations. Journal of Molecular Structure, 2010.

WERICKSON; **ROSA, A. L.** ; MARTINS, J.A.; POPPI, R. J. Determination and Validation of Nimesulide in Pharmaceutical Formulation by Near Infrared Spectroscopy. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2010.

WERICKSON; **ROSA, A. L.** ; POPPI, R. J.; MARTINS, J. A. . Validação de modelo de Calibração Multivariada através do Cálculo de Figuras de Mérito e de Espectroscopia no Infravermelho Próximo - 30º Reunião da SBQ. 2007.

WERICKSON; **ROSA, A. L.** ; MARTINS, J. A. ; POPPI, R. J. Cartas de Controle Multivariadas baseadas no Sinal Analítico Líquido - 30º Reunião da SBQ. 2007.

WERICKSON; **ROSA, A. L.** ; POPPI, R. J. Validation of Models of Multivariate Calibration: an Application in the Determination of Nimesulide in Tablets by Near Infrared Spectroscopy. 2007.

WERICKSON; **ROSA, A. L.** ; MARTINS, J. A.; POPPI, R. J. Cartas de controle baseadas no cálculo do sinal analítico líquido para o fármaco nimesulida. In: 14o. Encontro Nacional de Química Analítica, 2007, João Pessoa. Anais do 14o. Encontro Nacional de Química Analítica. 2007.

RIBEIRO, F.; **ROSA, A. L.** ; BARBOZA, F. D.; BREITKREITZ, M. C.; MARTINS, J.A. .
Method for Ginsenosides Quantification in Dry Extract of Ginseng by HPLC-DAD and
PARAFAC. (Apresentação de Trabalho/Chemometrics in Analytical Chemistry). 2006.