UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIENCIAS FARMACEUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e otimização de protetores solares
empregando os conceitos de qualidade por design (QbD) e
tecnologia analítica de processos (PAT)

Isa Martins Fukuda

São Paulo
2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIENCIAS FARMACEUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e otimização de protetores solares
empregando os conceitos de qualidade por design (QbD) e
tecnologia analítica de processos (PAT)

Isa Martins Fukuda

Versão Original

Dissertação para obtenção do Título de Mestre
Orientador: Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço

São Paulo
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

F173d Pukuda, Isa
Desenvolvimento e otimização de protetores
solares empregando os conceitos de qualidade por
design (QbD) e tecnologia analítica de processos
(PAT) / Isa Pukuda. - São Paulo, 2018.
126 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Lourenço, Felipe

1. qualidade por design (QbD). 2. ferramentas
estatísticas. 3. tecnologia analítica de process. 4.
desenho experimental. 5. protetor solar. I. T. II.
Lourenço, Felipe, orientador.

Isa Martins Fukuda

Desenvolvimento e otimização de protetores solares
empregando os conceitos de qualidade por design (QbD) e
tecnologia analítica de processos (PAT)

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Felipe Rebelo Lourenço
orientador/presidente

1o. examinador

2º. Examinador

3º. Examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2018.

Agradecimento

"Dias inteiros de calma, noites de ardência,
dedos no leme e olhos no horizonte,
descobri a alegria de transformar distâncias em tempo.

Um tempo em que aprendi
a entender as coisas do mar,
a conversar com as grandes ondas
e não discutir com o mal tempo.

A transformar o medo em respeito,
o respeito em confiança.

Descobri como é bom chegar quando se tem paciência.

E para se chegar onde quer que seja,
aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão.

É preciso antes de mais nada querer. " (Amyr Klink)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por me suportar com seu renovo e amor infinito.

Aos meus pais, Oscar e Sonia Fukuda, pela orientação contínua, suporte e sustentação da minha evolução.

Ao Caio, pelo amor, apoio, carinho, incentivo e confiança, fundamentais para a conclusão deste trabalho, bem como seus familiares (José Roberto e Maria José Tosti).

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço, pela oportunidade, por acreditar em mim, pelo incentivo, encorajamento, apoio, tranquilidade e compreensão durante todo o curso deste trabalho.

Ao querido Prof. Dr. André Rolim Baby, pela oportunidade, pelo incentivo e apoio.

Aos colegas de trabalho na Novartis Biociências SA, por permitirem e incentivarem a execução dessa conquista.

A todos os professores, funcionários e amigos USP que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão desse trabalho.

RESUMO

FUKUDA, I.M. **Desenvolvimento e otimização de protetores solares empregando os conceitos de qualidade por design (QbD) e tecnologia analítica de processos (PAT)**. 2017. (Mestrado) – Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, janeiro de 2017.

Os protetores solares (PS) são os grandes responsáveis pela proteção da pele quando exposta à radiação solar, por isso a importância sanitária de se otimizar o desenvolvimento deste cosmético tipo II e monitorar para que seja eficaz em seu propósito. O principal objetivo deste trabalho é aplicar os conceitos de Qualidade por Design (QbD), ferramentas estatísticas de desenho experimental (DoE – *Design of Experiments*) e o conceito de tecnologia analítica de processo (PAT – *Process Analytical Technology*) para desenvolver uma formulação e processo produtivo de um PS de modo a modernizar os processos da indústria cosmética, fazendo as análises durante o processo e eliminando o controle de qualidade final. Trata-se de um sistema de desenvolvimento sistematizado, onde se executa as ferramentas de QbD para avaliar os dados obtidos ao longo da fase experimental. Para a fase experimental, empregou-se o desenho fatorial e desenho do compósito central (CCD – *Central Composite Design*) como ferramenta estatística, para a execução do planejamento de experimentos (DoE – *Design of Experiments*). As respostas foram analisadas através da metodologia de superfície resposta (RSM – *Response Surface Methodology*). Tais ferramentas são fundamentais para a determinação do desenho de concepção (*design space*), para se obter o PS com as melhores características físico-químicas e de processo dentro do escopo delineado. Para o desenvolvimento da metodologia de análise *in line*, optou-se pela utilização da espectrometria UV, utilizando-se ferramentas como análise de regressão dos mínimos quadrados (PLS) devido a praticidade em transforma-la em uma ferramenta PAT, para isto, a quimiometria foi empregada para modelar sistemas que são desconhecidos e complexos, como um PS, e trazendo respostas diretas como a aprovação do produto antes de ser embalado, por exemplo. A abordagem apresentada baseia-se na construção da qualidade ao longo do desenvolvimento e otimização de PS e torna possível o monitoramento da qualidade em tempo real.

Palavras-chave: qualidade por design, QbD, ferramentas estatísticas, tecnologia analítica de processo, desenho experimental, protetor solar

ABSTRACT

FUKUDA, I.M. **Development and Optimization of sunscreen applying Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT)**, 2018. (Master Degree)) – Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, July 2018.

The sunscreens are great responsible for the skin protection when it is exposed to direct sunlight, so it means a great importance of health to optimize the development of type II cosmetic and monitor for it to be effective in its purpose. The objective of this work is to apply the concepts of Quality by Design and statistical tools of experimental design (DoE – Design of experiments), as well as applying the process analytical technology (PAT – Process Analytical Technology) concept for formulation and manufacturing process development of a topical sunscreen being able to modernize the cosmetic industry processing, including real time analyses and eliminating quarantine step, which waits analysis approval performed by the quality assurance, and then release the product for sale. As it is a systematic development, where critical quality attributes and risk assessment were performed to evaluate over obtained data. During experimental phase, the factorial design was used as a statistical tool for design of experiments implementation, and the responses were analyzed by response surface methodology (RSM – Response Surface Methodology). This mapping is critical to determination of the product design (design space), i.e. get sunscreen with the best physical and chemical characteristics and processing within the outlined scope. For in line methodology development, UV spectrometry was opted to be used due to less effort in sample preparation and due to great easiness to turn it into a PAT tool. For this, chemometrics was used, which brings together chemical and statistical elements to obtain three main elements: empirical modeling, multivariate modeling and chemical data, making it able to model systems that are unknown and complex, as a sunscreen, getting direct answers as product release approval before being packed, for example. The presented approach was based on the construction of quality throughout the sunscreen development and optimization making possible the real time quality monitoring.

Keywords: quality by design, QbD, statistical tools, process analytical technology, design of experiment (DoE), sunscreen.

Lista de Figuras

Figura 1	Alcance da radiação UV na pele	7
Figura 2	Característica do espectro de absorbância de ativos de fotoproteção estáveis e instáveis	10
Figura 3	Perfil de absorbância no espectro UV em relação ao tamanho de partícula do dióxido de titânio (20, 40, 60, 100 e 220 nm)	12
Figura 4	Bandas de absorção e comprimentos de onda críticos para os filtros químicos mais usados	12
Figura 5	Evolução da concepção de qualidade	15
Figura 6	Entendimento do produto e processo	22
Figura 7	Ilustração do fatorial fracionado em dois níveis (2^{3-1}_{III}) matriz (a), a matriz complementar (b), desenho fatorial completo em 2 níveis matriz (c), para 3 fatores	28
Figura 8	Esquema Ilustrativo do Espaço de Concepção	31
Figura 9	Relação entre CMA, CQA e CPP	32
Figura 10	Opções de implementação de Estratégias de controle	34
Figura 11	Estrutura molecular do octocrileno	43
Figura 12	Estrutura molecular do avobenzona	44
Figura 13	Estrutura molecular do dióxido de titânio	46
Figura 14	Fluxograma sugerido do processo de preparação	55
Figura 15	Pontos de leitura do Analisador de Transmissão Ultravioleta UV-2000S da Labsphere®	58
Figura 16	Gráfico de Pareto dos efeitos principais para a resposta Y1	71
Figura 17	Efeitos principais de X4 e X5 na resposta Y1	72
Figura 18	Análise de superfície resposta para Y1 em relação a X3 e X5	72
Figura 19	Gráfico de Pareto dos efeitos principais para a resposta Y2	73
Figura 20	Efeitos principais de X2, X3 e X4 para a resposta Y2	73
Figura 21	Gráfico de interações entre X2 e X3	74
Figura 22	Gráfico de superfície resposta para as variáveis X2 e X3; X3 e X4, X2 e X4	74

Figura 23	Gráfico de Pateto para a resposta Y3	75
Figura 24	Gráfico de Pareto para a resposta Y4	76
Figura 25	Gráfico de Pareto para a resposta Y5	76
Figura 26	Gráfico de Efeitos Principais de X6	77
Figura 27	Gráfico de Otimização – Fatorial Fracionado	78
Figura 28	Análise de Superfície e Resposta para Y1	79
Figura 29	Análise de Superfície e Resposta para Y2	80
Figura 30	Análise de Superfície e Resposta para Y3	81
Figura 31	Análise de Superfície e Resposta para Y4	82
Figura 32	Análise de Superfície e Resposta para Y5	83
Figura 33	Gráfico de otimização	86
Figura 34	Gráfico 3D dos dados de transmitância das formulações de F1 a F35	87
Figura 35	Gráfico de validação do modelo em relação a X7	89
Figura 36	Gráfico de validação do modelo em relação a X8	89
Figura 37	Gráfico de validação do modelo em relação a X9	90
Figura 38	Gráfico de validação do modelo em relação a Y2	90
Figura 39	Espaço de concepção do PS.....	92

Lista de Tabelas

Tabela 1	Resumo das características de desenho de triagem e otimização: número de experimentos, níveis e fatores	25
Tabela 2	Exemplo de desenho fatorial completo 2^3	26
Tabela 3	Exemplo de desenho fatorial fracionado 2^{3-1}	27
Tabela 4	Propriedades físico-químicas do Octocrileno	44
Tabela 5	Propriedades físico-químicas da Avobenzona	45
Tabela 6	Propriedades físico-químicas do Dióxido de Titânio	46
Tabela 7	Excipiente elegidos para o desenvolvimento da formulação	47
Tabela 8	Quadro resumo das quantidades usuais e permitidas por regulamentação dos excipientes selecionados	48
Tabela 9	Resumo da escala de classificação de risco	54
Tabela 10	Parâmetros de processo	55
Tabela 11	Codificação dos fatores X e respostas Y utilizados	56
Tabela 12	Perfil de qualidade alvo do PS	62
Tabela 13	Avaliação dos atributos de qualidade do PS com indicativo de criticidade	64
Tabela 14	Resumo da análise preliminar de risco de ativos de fotoproteção e excipientes	65
Tabela 15	Resumo do FMEA para variáveis de formulação com as propostas de ação de mitigação do risco	66
Tabela 16	Resumo da análise preliminar de risco das variáveis de processo	67
Tabela 17	Resumo do FMEA para variáveis de processo com as propostas de ação de mitigação do risco	68
Tabela 18	Valores e justificativa das variáveis de processo	69
Tabela 19	Metodologias utilizadas para Avaliação dos Atributos	69
Tabela 20	Resumo dos estudos de DoE	70
Tabela 21	Resultados de GL, SQ e p-valor para as respostas obtidas na análise de superfície resposta para Y1 a Y5 ...	84
Tabela 22	Regressões obtidas na análise de superfície respostas para as respostas Y1 a Y5 e os respectivos R^2	85

Tabela 23	Resultados da otimização F36	86
Tabela 24	Valores de GL, SQ e p-valor para as variáveis X7, X8, X9 e Y2	88
Tabela 25	Valores de R^2 para os 20 componentes do PLS para X7, X8, X9 e Y2	88
Tabela 26	QTPP versus resultados obtidos na formula otimizada	91

Lista de Apêndice

Tabelas

Tabela 1	Composição das 35 formulações utilizadas para o desenvolvimento do projeto	103
Tabela 2	Resultados das formulações	105
Tabela 3	Justificativa da análise preliminar de risco dos ativos de proteção solar	106
Tabela 4	Análise FMEA dos ativos de foto proteção	107
Tabela 5	Justificativa da análise preliminar de risco de variáveis de formulação	109
Tabela 6	Análise FMEA dos excipientes	112
Tabela 7	Justificativa da análise preliminar de risco de variáveis de processo	113
Tabela 8	Análise FMEA do processo	114

Figuras

Figura 1	Gráficos de Resíduos para Analise fatorial fracionada para Y1	115
Figura 2	Gráficos de Resíduos para Analise fatorial fracionada para Y2	115
Figura 3	Gráficos de Resíduos para Analise fatorial fracionada para Y3	116
Figura 4	Gráficos de Resíduos para Analise fatorial fracionada para Y4	116
Figura 5	Gráficos de Resíduos para Analise fatorial fracionada para Y5	117
Figura 6	Resíduo Análise de Regressão para Y1	117
Figura 7	Resíduo Análise de Regressão para Y2	118
Figura 8	Resíduo Análise de Regressão para Y3	118
Figura 9	Resíduo Análise de Regressão para Y4	119
Figura 10	Resíduo Análise de Regressão para Y5	119
Figura 11	MQP (mínimos quadrados parciais) – Gráfico de Escore	120

Figura 12	Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X7)$	120
Figura 13	Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X8)$	121
Figura 14	Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X9)$	121
Figura 15	Gráfico de Coeficientes MQP para $Y2$	122
Figura 16	Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X7)$	122
Figura 17	Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X8)$	123
Figura 18	Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X9)$	123
Figura 19	Gráfico do modelo MQP para $Y2$	124
Figura 20	Gráfico de Resíduo do modelo MPQ para $\ln(X7)$	124
Figura 21	Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para $\ln(X8)$	125
Figura 22	Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para $\ln(X9)$	125
Figura 23	Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para $Y2$	126
Figura 24	PLS (regressão dos mínimos quadrados) 3D	126

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVO	Avobenzona
BHT	Butilhidroxitolueno
CCD	Desenho do Compósito Central (<i>Central Composite Design</i>)
CMA	Atributo crítico de matéria-prima (<i>Critical Material Attribute</i>)
COLIPA	<i>Cosmetics Europe, The Personal Care Association</i>
CoV	Coeficiente de Variação
Cp	Capacidade de processo
CpK	Capacidade real do processo
CPP	Parâmetro crítico de Processo (<i>Critical Process Parameter</i>)
CQA	Atributo crítico de Qualidade (<i>Critical Quality Attribute</i>)
DoE	Desenho de experimentos (<i>Design of Experiments</i>)
DS	Desenho de Concepção (<i>Design Space</i>)
DT	Dióxido de Titânio
EDTA	EDTA dissódico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	Análise do modo de falha e seus efeitos (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>)
FPS	Fator de proteção solar
GL	Graus de liberdade
GLI	Glicerol
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
NaOH	Hidróxido de sódio
OC	Octocrileno
PAT	Process Analytical Technology ou tecnologia analítica de processo
PCA	Análise por componentes principais (<i>Principal Component Analysis</i>)
PLS	Regressão por mínimos quadrados parciais (<i>Partial Least Square</i>)
PMMA	polimetil-metacrilato (<i>PolyMethyl-MethAcrylate</i>)

PS	Protetor solar
QbD	Qualidade por <i>Design</i>
QbT	<i>Quality by Test</i>
QTPP	Perfil de qualidade alvo do produto (<i>Quality Target Product Profile</i>)
RPN	Número de prioridade de risco (<i>Risk Priority Number</i>)
RSM	Metodologia de Superfície Resposta (<i>Response Surface Methodology</i>)
RTRT	Análise de liberação em tempo real (<i>Real-Time Release Testing</i>)
SQ	Soma dos quadrados
TCM	Triglicerídeo de Cadeia Média
UV	Ultravioleta
λ	Comprimento de onda (nm)
λ_C	Comprimento de onda crítico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. Câncer de Pele	5
2.2. Radiação ultravioleta	6
2.3. Protetor solar (PS).....	8
2.3.1. Ativo de fotoproteção orgânico.....	9
2.3.2. Ativo de fotoproteção inorgânico/físico.....	10
2.4. Justificativa da escolha dos ativos de fotoproteção	12
2.5. Histórico da qualidade	13
2.5.1. Qualidade na Industria Cosmética	15
2.5.2. Conceito de qualidade por design (QbD)	16
2.5.3. Elementos da Qualidade Por Design (QbD).....	20
2.5.3.1. Perfil de qualidade alvo do produto (<i>Quality Target Product Profile</i> – QTPP)	20
2.5.3.2. Atributo Crítico de Qualidade (<i>Critical Quality Attribute</i> – CQA), Parâmetros Críticos de Processo (<i>Critical Process Parameters</i> – CPP), Atributo Crítico de Matéria-Prima (<i>Critical Material Attribute</i> - CMA)	21
2.5.3.3. Análise de Risco	22
2.5.3.4. Desenho de Experimentos (Design of Experiments – DoE).....	24
2.5.3.4.1. Modelos de Desenho de Triagem.....	25
2.5.3.4.1.1. Desenho Fatorial Completo	26
2.5.3.4.1.2. Desenho Fatorial Fracionado.....	27
2.5.3.4.2. Modelos de Otimização	28
2.5.3.4.2.1. Desenho do Compósito Central.....	29
2.5.3.4.3. Metodologia de Superfície e Resposta (<i>Response Surface Methodology</i> – RSM)	29

2.5.3.5. Espaço de concepção (<i>Design Space</i> – DS)	30
2.5.3.6. Estratégias de controle (<i>Control Strategy</i>)	32
2.5.3.7. Tecnologia Analítica de Processo (<i>Process Analytical Technology</i> – PAT)	34
2.5.3.7.1. Quimiometria	36
2.5.3.7.2. Método dos Mínimos Quadrados Parciais (<i>Partial Last Square Methodology</i> – PLS)	37
2.5.3.8. Gerenciamento do ciclo de vida do produto e melhoria contínua	38
3. OBJETIVO	41
4. MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.1. Materiais	43
4.1.1. Ativos de foto proteção.....	43
4.1.1.1. Octocrileno (OC)	43
4.1.1.2. Avobenzona (AVO)	44
4.1.1.3. Dióxido de Titânio (DT)	45
4.1.2. Excipientes.....	46
4.1.2.1. Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer – (Pemulen).....	48
4.1.2.2. Potassium cetyl phosphate – (Amphisol)	49
4.1.2.3. Triglicerídeos de cadeia média – Caprylic/Capric Triglyceride – (TCM)	49
4.1.2.4. EDTA Dissodium (EDTA).....	50
4.1.2.5. Glicerol (GLI).....	50
4.1.2.6. Butylatedhydroxytoluene - Butilhidroxitolueno (BHT)	51
4.1.2.7. Phenoxyethanol and Caprylyl Glycol (Optiphen).....	51
4.1.2.8. Sodium hydroxide, hidróxido de sódio (NaOH)	52
4.2. Métodos.....	52
4.2.1. Metodologia para Análise de risco – FMEA	52
4.2.2. Ferramentas estatísticas	54

4.2.3.	Método de preparação das formulações	55
4.2.4.	Método de análise das formulações.....	56
5.	RESULTADO E DISCUSSÃO	61
5.1.	Parte 1 – Fase preliminar do Quality By Design (QbD) – Delineamento	61
5.2.	Parte 2 – Desenho Experimental (DoE).....	70
5.3.	Parte 3 – Metodologia para ferramenta PAT	87
6.	CONCLUSÃO	91
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
8.	APENDICE	103

1. INTRODUÇÃO

O conceito de qualidade vem se solidificando e se tornou um dos mais importantes fatores na tomada de decisão para a seleção de um produto para uso. No *International Conference on Harmonisation*, ICH, no módulo de Desenvolvimento de Produto, Q8 de 2009, define a qualidade como sendo a competência de um ativo ou produto farmacêutico para a designação de uso. Estes termos incluem os atributos de identidade, poder e pureza, onde qualidade significa estar apto para o uso, sendo inversamente proporcional a variabilidade (MISAR et al., 2014), ou seja, apresentar sempre a mesma resposta e segurança desejada.

Um novo conceito de qualidade exposto pelo renomado *expert* em qualidade Joseph M. Juran e, fomentado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), o conceito de qualidade, denominado de Qualidade por *Design* (QbD), trouxe para a indústria farmacêutica uma sistemática para o desenvolvimento de produtos que apresenta, no início do processo, uma definição primária de objetivos com ênfase no produto e seu respectivo processo, com base no gerenciamento de risco de qualidade, utilizando-se da vantagem de criar um sistema da qualidade mais eficiente, inovador, econômico e com oportunidades de melhoria contínua. Este conceito traz um conhecimento amplificado em relação ao produto e processo de fabricação desde o seu nascimento, no sentido de criar a qualidade desejada e não de testar a qualidade empiricamente adquirida (MISAR et al., 2014).

Órgãos regulatórios, como o FDA, desde início do século XXI, além incentivarem a aplicação do conceito de QbD para a submissão dos produtos, estimulam que as indústrias farmacêuticas desenvolvam tecnologias analíticas de processo (*Process Analytical Technology* – PAT) desde a fase de desenvolvimento do produto, permitindo uma avaliação do processo em tempo real e de maneira que a validação deste processo possa ser realizada de maneira contínua, promovendo a qualidade continuada e segurança do produto final (FDA, 2004).

A harmonização desta nova abordagem PAT trabalhando em conjunto com o conceito de QbD nos processos farmacêuticos, faz com que se possa avaliar de forma eficaz os pontos centrais e limites dos processos de fabricação

utilizando-se do monitoramento dos pontos críticos de controle, visando a eliminação ou minimização dos riscos de falhas nas diversas etapas produtivas (CURTIVO, 2011). Outra vantagem da aplicação da PAT é em relação à análise laboratorial, o qual normalmente ocorre ao término do processo produtivo, já com o produto acabado, se dá principalmente à velocidade da análise, permitindo uma resposta em tempo real de 100% do lote e a eliminação da amostragem manual, ganhando em segurança, e minimizando erros do analista e a capacidade de manter a integridade da amostra (SIMON; PATAKI, MAROSI, 2015).

Internacionalmente a harmonização dessa nova abordagem para a avaliação dos processos farmacêuticos foi efetuada pelos guias da ICH de Desenvolvimento Farmacêutico (ICH Q8, 2009), Gerenciamento do Risco da Qualidade (ICH Q9, 2005) e Sistema Farmacêutico da Qualidade (ICH Q10, 2008).

No Brasil, este conceito teve início através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), após a vigência da Resolução RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014, a qual levou os fabricantes de medicamentos a se adequarem a esta tendência com a implementação de conceitos como gerenciamento de risco e o monitoramento periódico do desempenho do produto durante todo o ciclo de vida do produto.

Entretanto, na indústria cosmética, há um movimento na busca de qualidade, que abrangem tudo o que seja benéfico, eficaz e seguro para a produção de produtos cosméticos, de modo que o controle de qualidade físico-químico seja contemplado ao longo de toda a cadeia produtiva de modo a garantir a satisfação do consumidor, resolvendo suas necessidades na área da beleza. (PINTO, ALPIOVEZZA, RIGHETTI, 2012). Mas o movimento de se desenvolver a qualidade no nascimento do produto conforme citam os guias direcionados a produtos farmacêuticos, ainda não é percebido na indústria de cosmética estética e dermatológica.

Portanto, prevê-se um salto de qualidade na construção e desenvolvimento de produtos cosméticos, ao iniciar a utilização das ferramentas tecnológicas propostas pelos guias farmacêuticos como o QbD e o PAT, tornando-se indispensável a avaliação dos impactos no sistema da qualidade da

indústria cosmética, bem como suas vantagens e desvantagens nos processos de fabricação.

A aplicabilidade do tema pode ser facilmente observada em processos de melhoria contínua e análises de risco desde o recebimento de matérias-primas até o término da concepção do produto acabado respeitando as legislações que exigem produtos com segurança e eficácia comprovada.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Câncer de Pele

O câncer é uma doença com causa multifatorial com origem tanto de alterações genéticas, como de fatores ambientais e do estilo de vida de cada indivíduo. Dentre os diversos tipos de cânceres, o câncer de pele destaca-se devido à alta incidência e, por este motivo, durante 1994 e 1995, nos Estados Unidos, foi denominada como “epidemia de câncer de pele”, isto porque houve um aumento substancial no número de casos e também devido ao fato de as seguradoras de saúde terem que disponibilizar valores extremamente altos para pagar o tratamento dos pacientes acometidos por esta enfermidade (FERREIRA, NACIMENTO, ROTTA, 2011).

A maioria dos cânceres de pele são resultado de exposição excessiva aos raios solares, ou seja, ao raio ultravioleta (UV), sendo este o principal componente da radiação solar que causa danos ao DNA devido a sua capacidade de remover elétrons de átomos ou moléculas (ACS, 2015). Apesar de a pele apresentar diversas barreiras fisiológicas para a exclusão de células potencialmente cancerosas pelo organismo. A exposição crônica aos raios UV poderá gerar alterações nos tecidos e a perda dessa capacidade de proteção (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

“O câncer de pele é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, sendo relativamente raro em crianças e negros, com exceção daqueles já portadores de doenças cutâneas anteriores. Pessoas de pele clara, sensível à ação dos raios solares, ou com doenças cutâneas prévias são as principais vítimas (INCA, 2018)”

Há três principais tipos de câncer de pele, sendo dois os tipos mais frequentes: o câncer basocelular e o de células escamosas, localizados em áreas do corpo expostas a radiação solar e decorrentes da exposição ao longo da vida do indivíduo. O terceiro tipo, o melanoma, apesar de ser o tipo mais grave dentre os cânceres de pele, apresenta menor ocorrência e pode ou não estar ligado a exposição a raios UV. (ACS, 2013)

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) dados de 2015 mostraram que os tipos de câncer de pele mais frequentes são: o carcinoma basocelular, responsável por 70% dos diagnósticos, e o carcinoma epidermóide,

representando 25% dos casos. O carcinoma basocelular, apesar de mais incidente, é também o menos agressivo. Segundo os dados do INCA, o melanoma, câncer de pele mais agressivo, representa apenas 3% dos casos de câncer de pele que são registrados no país.

“É o câncer mais frequente no Brasil e corresponde a 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresenta altos percentuais de cura, se for detectado precocemente. Entre os tumores de pele, o tipo não-melanoma é o de maior incidência e mais baixa mortalidade (INCA, 2018).”

Como estimativa para 2018, são previstos 165.580 novos casos de câncer de pele não melanoma, sendo 85.170 homens e 80.410 mulheres (INCA, 2018).

2.2. Radiação ultravioleta

A luz solar é composta de diferentes radiações e de diferentes comprimentos de onda, quanto menor o comprimento de onda maior é a energia de radiação, sendo uma pequena fração desta luz composta por raios UV, sendo 56% de infravermelho, 39% de luz visível e 5% de radiação ultravioleta (BALOGH, et al, 2011). A radiação UV (R-UV) são entendidos como radiações eletromagnéticas que apresentam mais energia que a luz visível, porém, menor energia que um raio-x. (ACS, 2015)

A radiação UV (100 a 400 nm) se subdivide em UVA, UVB e UVC conforme exposto na Figura 1.

A radiação solar é tida como a principal fonte de radiação UV, que segundo a RDC nº 30 de 2012, compreende o espectro de comprimento de onda de 200 a 400 nanômetros. Entretanto, é sabido de que existem outras fontes de radiação UV de origem artificial que também são consideradas nocivas (BRASIL, 2012).

Os raios UVC, que absorvem no comprimento de onda de 100 a 280nm não estão presentes na luz solar que alcança a superfície da Terra, devido apresentarem maior energia dentre as radiações UV, os raios interagem com a camada de ozônio na atmosfera e não atingem o solo, como consequência, não são considerados como fator de risco para o câncer de pele. Por este motivo, não há necessidade de se monitorar a absorção dessa frequência nos protetores solar (PS) (ACS, 2015).

Os raios UVB apresentam comprimento de onda menor (280 – 320 nm) e uma energia moderadamente alta em relação ao raio UVA, portanto não penetram as camadas mais profundas da pele sendo assim, são tidos como o principal responsável pelo envelhecimento celular e, indiretamente, pode afetar o DNA celular. (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007)

Já os raios UVA, que representam mais de 90% da radiação solar, são os que apresentam a menor energia, porém o maior comprimento de onda (320 a 400 nm), e por esta razão penetram na pele causando pigmentação profunda, danificando o DNA das células, causando inflamação, queimaduras, envelhecimento precoce e câncer de pele (ACS, 2015). Os raios UVA estão associados aos danos a longo prazo devido ao seu efeito acumulativo e mesmo apresentando efeito indireto, esta frequência possui um papel importante no câncer de pele (ACS, 2015).

Segundo a RDC 30 de 2012 (BRASIL, 2012) a radiação UVA se subdivide em UVA I compreendendo os comprimentos de onda de 340 a 400 nanômetros e a UVA II de 320 a 340 nanômetros.

Figura 1 – Alcance da radiação UV na pele. (Adaptado de: D'ORAZIO, et al; 2013)

Os PS são uma das medidas aplicadas para proteger a pele da exposição aos raios UV, sendo uma das práticas mais comuns na prevenção do câncer de pele, onde os estudos clínicos demonstraram resultados satisfatórios na redução

da incidência de precursores de células de carcinoma escamoso quando sob efeito dos PS (D'ORAZIO, 2013).

2.3. Protetor solar (PS)

PS são classificados como qualquer preparação tópica cosmética, como emulsões água/óleo ou óleo/água, óleos, géis, bastões e sprays indicados para uso na pele humana (BALOGH, et al, 2011) tendo como objetivo, a indicação exclusiva ou principalmente, para proteção contra a radiação UV, absorvendo, dispersando ou refletindo esta radiação, onde a definição clássica de PS, é produto destinado a bloquear o sol e a proteger ou abrigar células viáveis da pele contra efeitos potencialmente danosos da radiação ultravioleta, como a queimadura solar e o câncer de pele (BRASIL, 2012).

Pelos conceitos atuais, protetores solares ou vulgarmente conhecidos como foto protetores tópicos ou ainda filtros solares, são substâncias de aplicação cutânea em diferentes apresentações que contenham em sua formulação ingredientes capazes de interferir na radiação solar, reduzindo seus efeitos deletérios (SCHALKA, REIS, 2011).

A utilização de PS como medida de proteção da pele à exposição de raios UVA e UVB provenientes do sol utiliza duas categorias de compostos químicos e são conhecidos como ativos de fotoproteção ou filtros químicos/orgânicos e físicos/inorgânicos (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007). No Brasil, há uma lista dos ativos de fotoproteção orgânicos e inorgânicos permitidos para uso em cosméticos e está regulada na RDC N° 47 de 16 de março de 2006 (BRASIL, 2006).

A diferença entre estas duas categorias está baseada no mecanismo de funcionamento para impedir que os raios UV interajam com a pele (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007). A radiação UV proveniente dos raios solares pode ser classificada em UVA, UVB e UVC de acordo com o comprimento de onda e são responsáveis por desencadear queimaduras, cânceres dentre outros acometimentos dermatológicos (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007). A eficácia do OS depende da amplitude de ação dos ativos de foto proteção utilizados, e, para que possam atingir uma boa amplitude de cobertura desses raios, geralmente

utiliza-se uma associação entre os ativos de foto proteção nas preparações (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

2.3.1. Ativo de fotoproteção orgânico

Os ativos de fotoproteção orgânicos são também referidos como solúveis, ou químicos. São classificados como derivados de antranilatos, benzofenonas, cinamatos, dibenzometanos, p-aminobenzoatos (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

Dentre as categorias de ativos de fotoproteção, os filtros orgânicos ou químicos são aqueles que absorvem a radiação UV, e a convertem em raios infravermelhos reduzindo os efeitos dos raios UV (COUTEAU, 2007).

Segundo Nash e Tanner (2014), para se entender a foto estabilidade destes compostos é necessário primeiramente entender como funciona a redução da radiação pelos ativos de fotoproteção orgânicos, de maneira bem simplista, a radiação sendo uma fonte de energia emite fótons que são absorvidos pelos cromóforos das moléculas dos filtros UV (NASH, TANNER, 2014). Essa absorção gera uma excitação na molécula que absorveu energia e rapidamente (na ordem de 10-15 milissegundos) essa excitação é convertida em calor ou luz (fluorescência, fosforescência) e a molécula retorna ao seu estado normal (NASH, TANNER, 2014). Em teoria, esta situação ocorre redundantemente, porém, existem alguns caminhos para a dissipação dessa energia que podem se tornar destrutivos aos cromóforos ou podem danificar sua capacidade de absorver e eliminar esta energia, chamados de isomerização, fragmentação ou reatividade como outras moléculas com produção de radicais livres (AVENEL-AUDRAN; DUTARTRE, GOOSSENS, 2010).

A designação de foto estabilidade ou instabilidade das moléculas ativas de foto proteção é dada através do entendimento da integridade dos cromóforos ao serem expostos a energia (NASH, TANNER, 2014). Aquelas que apresentam maior resistência a exposição solar, mantendo-se integras, são ditas foto estáveis, já aquelas que perdem a capacidade de absorção, são ditas como foto instáveis (AVENEL-AUDRAN; DUTARTRE, GOOSSENS, 2010), conforme pode-se observar na figura 2.

Figura 2 – Característica do espectro de absorbância de ativos de fotoproteção estáveis e instáveis. (Adaptado de NASH, TANNER, 2014).

Estes compostos aromáticos absorvem uma porção específica do espectro UV e, geralmente, reemitem esta energia de maneira menos energética e em comprimentos de onda mais longos. Os ativos de foto proteção orgânicos são usualmente utilizados em associação, dado ao fato que nenhum deles, quando utilizados na quantidade permitida por legislação, são capazes de promoverem, sozinhos, altos valores de fator de proteção solar (FPS). Os ativos de foto proteção orgânicos isolados apresentam uma faixa estreita no espectro de absorção, que pode ser ampliada quando utilizados em combinações (NASH, TUNNER, 2014). O uso de combinações específicas é realizado de acordo com a intensão de uso, principalmente quando se deseja uso diário e atributos como “não sai na água” ou “resistente ao suor”. A combinação destes com ativos de foto proteção inorgânicos vêm sendo amplamente utilizada. (CABRAL, PEREIRA, PARTATA, 2011)

2.3.2. Ativo de fotoproteção inorgânico/físico

Os ativos de fotoproteção inorgânicos ou filtros físicos, são representados por óxidos metálicos como ZnO (óxido de zinco) e TiO₂ (dióxido de titânio). Estes ativos de foto proteção são tidos como os mais seguros e eficazes para a proteção da pele, pois diferentemente dos ativos de fotoproteção orgânicos, apresentam baixo potencial de irritação e absorção. Dessa forma, são os ativos de fotoproteção mais indicados para uso infantil e pele sensível (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007). Outra vantagem dos ativos de fotoproteção inorgânicos é a possibilidade de se aumentar o espectro de proteção, uma vez

que o TiO_2 atenua, principalmente, a radiação UVB, enquanto que o óxido de zinco atenua principalmente a radiação UVA (CABRAL, PEREIRA, PARTATA, 2011).

São materiais semicondutores, cujo mecanismo de absorção e desativação envolvem transições entre bandas de valência e de condução do sólido, dessa forma, o processo de proteção da pele através desses compostos é diferente dos ativos de foto proteção orgânicos, uma vez que são constituídos de partículas, de preferência com tamanhos na ordem da radiação que se quer espalhar absorvendo e espalhando a radiação UV (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

Quando incorporados às formulações, é necessário que fiquem suspensos, sendo, portanto, o tamanho de partícula de suma importância não só na eficácia de fotoproteção como também em relação à estética do produto (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

Atualmente os ativos de foto proteção inorgânicos encontram-se na grandeza de micropartículas (70 a 200 nm), de forma a não absorver nem espalhar a luz visível, mas absorver e espalhar a radiação UV. Isto porque o espalhamento máximo da luz ocorre na presença de partículas com diâmetro aproximadamente igual ao comprimento de onda (λ) da luz incidente, sendo as partículas menores que 400 nm não estarão no mesmo comprimento de onda da luz visível e, portanto, não deixarão a pele esbranquiçada (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

Em relação ao espalhamento da radiação, a intensidade do espalhamento depende do comprimento de onda da luz incidente e é proporcional ao raio da partícula, dessa forma é necessário que estes pigmentos micro finos estejam adequadamente dispersos no veículo para que se tenha eficácia (FLOR, DAVOLOS, CORREA, 2007).

Figura 3 – Perfil de absorbância no espectro UV em relação ao tamanho de partícula do dióxido de titânio (20, 40, 60, 100 e 220 nm) (adaptado de MORE, 2007).

2.4. Justificativa da escolha dos ativos de fotoproteção

Na classe dos ativos de fotoproteção orgânico foi escolhida a avobenzona (AVO) e o octocrileno (OC). Sendo a escolha baseada na foto estabilidade desses materiais, sendo o OC um filtro fotoquimicamente estável e a AVO como foto instável (AVENEL-AUDRAN; DUTARTRE, GOOSSENS, 2010). O ativo de fotoproteção inorgânico, foi escolhido o dióxido de titânio (DT). A escolha conjunta dos três ativos de fotoproteção abrangem todo o espectro dos raios UV de modo a obter uma preparação de PS de amplo espectro de ação conforme pode-se observar na figura 4.

Figura 4 – Bandas de absorção e comprimentos de onda críticos para os filtros químicos mais usados (Adaptado de VELASCO et al, 2010 e DIFFEY et al., 2000)

Filtro UV (INCI)	Concentração	Comprimento de onda (nm)												λC (nm)
	(%)	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400	
AVO (Avobenzona)	3													383
OCTO (Octocrileno)	10													356
TiO2 (Dióxido de titânio)	25													379

Onde: λC é comprimento de onda crítico.

2.5. Histórico da qualidade

A análise histórica da qualidade utiliza-se dos fatos ocorridos com a Indústria Farmacêutica, entretanto, a indústria cosmética a utiliza como uma diretriz, uma vez que toda a tendência na indústria farmacêutica é replicada, posteriormente, à indústria cosmética sendo principalmente aplicada àquelas que produzem produtos dermatológicos ditos como funcionais, neste caso, PS. Estes são considerados produtos funcionais classificados como grau II de cosméticos e, segundo a RDC N°4 de 2014, são produtos cosméticos que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações de cuidados, modo e restrições de uso (BRASIL, 2014).

O controle de qualidade, até a década de 60, das indústrias era pequeno, realizando apenas a inspeção no produto, sendo que a maioria dos países fabricantes não tinham o registro em órgãos sanitários dos medicamentos que comercializavam. Durante a década de 1960/70 com a implementação do Controle de Qualidade, houve um aumento significativo de publicação de leis, regulamentos e diretrizes no âmbito de se assegurar a qualidade, eficácia e segurança de medicamentos. Portanto, foi neste momento, que houve o primeiro movimento da indústria em relação à qualidade de produtos, e foi quando se percebeu que seria necessário mais tempo e um maior investimento no desenvolvimento do produto antes de se lançar um medicamento para o mercado (GAFANIZ, 2011).

Nas décadas de 80 e 90, havia o conceito de Gestão da Qualidade e posteriormente a Gestão da Qualidade Total (*Total Quality Management*) surgiu e apresentou como conceito base a satisfação do cliente incluindo a melhoria continua da qualidade do produto para o atendimento de suas necessidades. Juran, na década de 90, concomitante ao conceito de Gestão Total da Qualidade, conceituou que a qualidade de um processo é construída com base em três principais pilares: o planejamento, o controle e a melhoria; afirmando que os desvios de processos estão relacionados com a forma em que a qualidade é criada. (APONTE, DIAS; HUERTA, 2014).

Apesar de ambos os conceitos seguirem na mesma frente e em busca da qualidade, os novos conceitos de qualidade apresentados na década de 80/90,

na prática, evidenciaram que era necessário conhecer o processo e uni-lo com a experiência adquirida sobre o produto e processo (APONTE, DIAS; HUERTA, 2014).

Em 2002, a agência *Food and Drugs Administration* (FDA) implementou mudanças através das boas práticas de fabricação farmacêutica, tendo como objetivo principal colocar a responsabilidade da qualidade do produto na própria indústria e, então, modernizar a regulamentação de fabricação farmacêutica e a qualidade do produto (RATHORE, WINKLE 2009).

Nesta época, havia uma certa inabilidade de se prever os efeitos do escalonamento do produto, bem como a inabilidade de se analisar e identificar a causa raiz das falhas de manufatura. Além do mais, a indústria tornou-se cada vez mais global, distribuindo um único produto para diferentes países, e em função das diferenças regulatórias exigidas de cada país, exigiu-se uma melhor parametrização tanto dos processos de fabricação quanto dos processos documentais aumentando consideravelmente o custo de produção e dificultando as implementações de alterações no produto (RATHORE, WINKLE, 2009).

A partir deste momento o conceito de QbD iniciou, e se deu devido a quatro fatores principais:

- a) Primeiro: a disponibilidade de guias gerados por conselhos que norteavam o desenvolvimento de produto e a aplicação do conceito de criticidade para classificar as variações do processo;
- b) Segundo: a evolução do conceito de vigilância de órgãos sanitários, tornando a própria indústria farmacêutica um órgão regulador interno;
- c) Terceiro, a utilização de ferramentas estatísticas e de tecnologia informatizada permitindo a análise mais aprofundada e robusta de dados empíricos e;
- d) Quarto, a aceitação dos órgãos regulatórios sobre a tomada de decisão ter como base o risco, tornando possível o controle do processo sem depender de todas as variáveis possíveis desde o início da fabricação (APONTE; DÍAS, HUERTA, 2015).

Posteriormente, houve a implantação e aplicação da tecnologia analítica de processo (PAT) e da gestão da análise de risco (CURTIVO, 2011). Na figura 5 há a representação gráfica da evolução da qualidade.

Figura 5 – Evolução da concepção de qualidade (Adaptação de APONTE, DIAS, HUERTA; 2014)

2.5.1. Qualidade na Indústria Cosmética

A qualidade em produtos cosméticos, com o foco em PS tem como objetivo a maior estabilidade química, maior proteção, eficácia e acessibilidade ao consumidor, já que a procura pelo produto tende a aumentar cada vez mais devido a maior preocupação com a saúde e aparência do público (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007). De acordo com a ANVISA e o FDA os protetores solares são produtos de venda livre, os quais são submetidos a testes de eficácia e de segurança do produto para que possam, então, ser comercializados após anuência do órgão regulatório (HEXSEL et al, 2008).

A busca por melhores tecnologias na pesquisas e desenvolvimentos de formulações, com o foco em melhorias para se obter uma melhor qualidade para o produto devido ao seu uso na prevenção de câncer de pele, esses requisitos tornaram-se imprescindíveis. Atualmente há necessidade de se obter produtos sensorialmente melhores para se obter maior adesão à terapia e prevenção bem como produtos com ação mais prolongada e com elevado FPS. (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007)

Sendo assim, os PS buscam uma maior eficácia promovida através de associações de ativos de fotoproteção orgânicos e inorgânicos na formulação visando uma proteção de amplo espectro e maior estabilidade química quando aplicado sob a pele (ARAUJO, SOUZA, 2008).

Os PS são considerados dermocosméticos e necessitam de avaliação de controle de qualidade como teste de eficácia a função de proteção solar (FPS). O filme depositado sobre a superfície cutânea deve manter-se depositado e aderido à superfície e permear o mínimo possível para a circulação sistêmica, uma vez que a função de proteção se dá quando na superfície da pele (MILESI; GUTERRES, 2002). Há metodologias *in vivo* e *in vitro* capazes de avaliar a função de proteção solar, ou seja, a capacidade refletoras e absorptivas do ativo de proteção solar em relação aos raios UV, apresentando como evolução aos testes *in vivo*, programas computacionais que simulam o FPS, para que seja avaliado o produto em desenvolvimento e para auxiliar no controle de qualidade (LONNI, 2008).

Devido à importância dada aos PS, os órgãos reguladores estabeleceram sistemas de cosmetovigilância para garantir a qualidade e segurança do produto. Avaliação de FPS no Brasil é regulamentada pela RDC nº30 de 2012 e propõe apenas a metodologia *in vivo* do FDA e COLIPA. Já para a determinação do nível de proteção UVA, sugere a metodologia *in vitro* do COLIPA e metodologia *in vivo* sugerida pelo FDA (BRASIL, 2012).

2.5.2. Conceito de qualidade por design (QbD)

O conceito de QbD foi definido primeiramente por Joseph M. Juran, que acreditava que a qualidade deveria ser projetada em um produto e, que a maioria das falhas e problemas de qualidade estavam relacionados com a forma como o produto era elaborado/construído. Com o encorajamento de abordagens de análises de risco e implementação dos conceitos de QbD pelo FDA, houve o reconhecimento de que ao se aumentar o número de testes de avaliação do produto não necessariamente melhoraria a qualidade do produto, e que, a qualidade deveria ser construída. (YU et al; 2014).

A gestão do conhecimento, a partir desse entendimento, significou uma evolução que passou de Qualidade por teste (*Quality by Test* – QbT) para

qualidade por *design* (QbD) como sugerido em 1992 por Joseph M. Juran em seu livro *Juran on Quality by Design: the new setps for planning quality into goods and services*. Juran ainda citava que a ideia de que os problemas referentes à qualidade de um produto estão relacionados ao modo com que ele foi desenvolvido e, portanto, a qualidade deve ser controlada a cada etapa do processo para maximizar a probabilidade de que o produto alcance seus atributos de qualidade e as especificações (BEZERRA, RODRIGUES, 2017).

Sendo QbD um conceito onde há uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de um produto, o qual inicia-se com a predefinição dos objetivos com ênfase no entendimento do produto, processo e no controle do processo, baseado no conceito científico e no gerenciamento de risco, ou seja, desenhando e desenvolvendo formulações e processos para assegurar uma qualidade esperada e predefinida (LIONBERGER et al; 2007).

Portanto, a QbD é uma ferramenta de qualidade que se baseia na análise científica do risco, com uma abordagem holística e proativa de desenvolvimento, o qual promove o conhecimento do produto e seu processo de fabricação nos primeiros estágios de desenvolvimento do produto, desenhando e construindo a qualidade (RATHORE, WINKLE; 2009).

De acordo com o ICH Q8 R2 (2009), QbD é uma abordagem sistemática para desenvolvimento de produto, que parte de objetivos pré-definidos, com ênfase no conhecimento do produto e da compreensão em relação ao controle do processo, assegurando, portanto, a qualidade e segurança do produto acabado.

Para isso, a utilização desta ferramenta de qualidade é fundamental que se defina a performance do produto a ser desenvolvido e se identifique os principais atributos críticos de qualidade do produto desejado previamente ao início do desenvolvimento. Com esta base definida é possível desenhar a formulação e o processo de fabricação para que vá de encontro aos atributos de qualidade desejados. Utilizando o conceito de QbD faz com que sejam necessários o conhecimento e o impacto das características das matérias-primas utilizadas e dos parâmetros de processo nos atributos críticos de qualidade para que se possa identificar e controlar as fontes de variabilidade (RATHORE, WINKLE, 2009).

Esta nova sistemática de desenvolvimento do produto é uma alternativa à abordagem tradicional, a qual é extremamente empírica e acarreta em problemas de fabricação de difícil identificação da causa raiz, bem como gastos indesejáveis e, também, devido à baixa eficiência no processo de escalonamento fabril por desconhecimento das fontes de variabilidade (RATHORE, WINKLE, 2009).

A qualidade de um produto deve ser mantida durante todo o seu ciclo de vida de tal modo que os atributos que são importantes para a qualidade permaneçam consistentes com aquelas utilizadas nos estudos clínicos (ICH Q9, 2006).

Desta forma, com estudos mais sistematizados e um maior detalhamento das características que garantam a segurança e eficácia do produto durante a fase de desenvolvimento, melhor será o seu desempenho durante a fabricação e comercialização (GONÇALEZ, 2013).

A base dos princípios de QbD é a demonstração por parte da indústria sobre o conhecimento de todos os processos envolvidos e, ao demonstrar este conhecimento, a indústria mostra-se capaz de lidar com processos similares. Para a produção deste conhecimento, é fundamental conhecer o impacto das matérias-primas utilizadas, dos equipamentos selecionados, dos métodos de análise aplicados e dos principais parâmetros a serem controlados no processo de fabricação e, desta forma, será possível identificar e controlar as variáveis do produto, garantindo que o mesmo seja produzido com a qualidade e conferindo segurança àqueles que o utilizam (GAFANIZ, 2011).

O uso desta ferramenta (QbD) indica o conhecimento e o entendimento aprofundado de todas as etapas associadas ao processo de produção, desde o recebimento das matérias-primas até a embalagem do produto, tendo sempre em mente o risco associado em cada uma das operações unitárias. E para que uma indústria possa fazer proveito dos princípios de QbD, é necessário criar uma equipe multidisciplinar, na qual os conhecimentos possam ser interligados desde o desenvolvimento, passando por manutenção, produção, validação, controle de qualidade, até a etapa pós-regulatória (CURTIVO, 2011).

O emprego da sistemática de QbD, fez com que novas portas para medições de parâmetros considerados críticos em tempo real, como a tecnologia analítica de processo (PAT), fossem descobertas. Esta visão permitiu novas

perspectivas na implantação de tecnologias inovadoras de controle em processo e na qualidade de matérias-primas, substâncias ativas, produtos intermediários e do próprio produto acabado (CURTIVO, 2011).

A construção da qualidade do produto utilizando os princípios de QbD somente é alcançado ao se correlacionar a qualidade do produto ao desempenho clínico esperado e, em seguida, desenhar uma formulação e um processo de produção robusto capaz de gerar um produto com a qualidade esperada (YU et al, 2014). Sendo assim, com a utilização desta ferramenta, objetiva-se:

- a) Alcançar as especificações de qualidade do produto, que está baseado no desempenho clínico. (YU et al, 2014);
- b) Aumentar a capacidade do processo e reduzir a variabilidade e defeitos, reforçando design de produto e processo, bem como compreensão e controle dos mesmos. Com isso, é possível evitar defeitos em produtos, rejeições de lote e recolhimento de produto do mercado. É possível compreender que o conhecimento do processo facilita a identificação e o controle de fatores que influenciam a qualidade do medicamento (YU et al, 2014);
- c) Aumentar a eficiência do desenvolvimento e fabricação melhorando a capacidade e velocidade do processo (YU et al, 2014);
- d) Melhorar a análise de causa-raiz e gestão pós-aprovação regulatória. Sem um produto com qualidade e um entendimento do processo, a habilidade de identificar e conduzir a análise da causa-raiz fica limitada e requer coleta de dados adicionais, demandando recursos, tempo e custos adicionais (YU et al, 2014);
- e) Melhorar a rentabilidade e lucratividade da companhia, tornando-a adaptável a mudanças e aumentando sua competitividade no mercado (GAFANIZ, 2011).

É importante ressaltar que após a aprovação regulatória há o esforço para melhorar o processo no intuito de reduzir a variabilidade, defeitos, rejeições de lote e recolhimentos de produtos do mercado, sempre em busca de uma melhoria contínua do processo e do produto (YU et al, 2014).

Sendo uma vez aplicado o desenvolvendo do produto e processo de acordo com a metodologia de QbD, os órgãos regulatórios estabeleceram que

modificações na operação do processo e do produto dentro do “Espaço do Conceção” (DS) delimitado não exige alteração do registro após sua concessão. (BEZERRA, RODRIGUES, 2017).

2.5.3. Elementos da Qualidade Por Design (QbD)

2.5.3.1. Perfil de qualidade alvo do produto (*Quality Target Product Profile* – QTPP)

Este elemento identifica quais atributos são necessários para que se possa atingir a qualidade e segurança desejada do produto (ICH Q8, 2009). Apesar do QTPP ser semelhante às especificações do produto presentes no modelo tradicional de qualidade, no contexto da QbD esses atributos ganham novo significado e função (BEZERRA, RODRIGUES, 2017). Trata-se do escopo do produto, abaixo segue a lista de alguns tipos de atributos correlacionados a produtos de higiene pessoal. (YU et al, 2014; ICH Q8, 2009):

- a) finalidade do produto
- b) via de utilização
- c) forma física do produto
- d) *claim* ou apelo de utilização
- e) material de embalagem
- f) necessidades específicas para se atingir o efeito clínico desejado como (número de aplicações por um período, entre outros)
critérios de qualidade do produto (microbiologia, aspecto, estabilidade em uso) (ICH Q8, 2009)

QTPP não se trata da especificação do produto, e sim das características qualitativas e quantitativas que suportem a performance do produto ao ser utilizado, ou seja, é uma predefinição que resume os atributos de qualidade do produto necessário para a segurança e eficácia do consumidor final. (LIONGERGER et al, 2008)

2.5.3.2. Atributo Crítico de Qualidade (*Critical Quality Attribute – CQA*), Parâmetros Críticos de Processo (*Critical Process Parameters – CPP*), Atributo Crítico de Matéria-Prima (*Critical Material Attribute – CMA*)

CQA são as propriedades ou característica físico-químicas, biológica ou microbiológicas do produto acabado, que apresente impacto direto no QTPP e devem abranger um limite apropriado, intervalo ou distribuição para garantir a qualidade desejada para o produto (YU et al, 2014; ICH Q8, 2009; LIONGERGER, 2007). Trata-se de um atributo de qualidade que deve ser controlado para assegurar que o produto obtenha a segurança, eficácia, estabilidade e performance desejada (LIONGERGER, 2007).

CMA são as características físico-químicas e quali-quantitativas dos ingredientes ativos e excipientes capaz de trazer interferência na resposta desejada para se atingir o QTPP. De forma análoga, CPP são os parâmetros de processo de cada operação unitária envolvida no desenho do processo para a fabricação do produto desejado que trazem impacto direto nas CQAs.

Portanto, para compor os CQA, apresentado neste trabalho como resposta Y, é preciso conhecer os efeitos de cada um dos CMAs e CPPs, apresentado como fatores X. Onde para os CMAs, é preciso identificar qual atributo relacionado a cada uma das matérias primas ativas e excipientes determinados para compor o produto que tenham efeito direto no CQA e, monitorá-lo, tanto durante o desenvolvimento do produto quanto durante o ciclo de vida, sendo o mesmo raciocínio aplicado para os CPPs após a definição do desenho do processo, onde para cada operação unitária os CPPs são avaliados de forma a garantir as QTPPs do produto pelo monitoramento dos CQAs afetados pelos CPPs (YU et al, 2014), conforme ilustração da figura 6.

Figura 6 – Entendimento do produto e processo (adaptado de YU et al, 2014)

2.5.3.3. Análise de Risco

A avaliação de risco trata-se de um processo de gerenciamento de risco descrito no ICH Q9 que identifica qual atributo do material e parâmetros do processo geram potencial efeito no CQA do produto. Esta avaliação é realizada nos primeiros estágios do processo de desenvolvimento e é repetida conforme se obtém maiores informações do produto e processo (ICH Q9, 2005).

As ferramentas de análise de risco podem ser utilizadas para se identificar e classificar parâmetros com potencial de gerar impacto na qualidade do produto.

O ICH Q9 (2005), fornece uma lista não exaustiva de ferramentas comuns de gerenciamento de risco, como por exemplo (ICH Q9, 2005): Diagrama de Ishikawa, a análise preliminar de perigo (*Preliminary Hazard Analysis*, PHA), a análise da árvore de falhas (*Fault tree analysis*, FTA), o mapeamento de risco, o estudo de perigo e operabilidade (*Hazard and operability study*, HAZOP), a filtração e priorização de risco (*Risk Ranking and Filtering*, RRF) e, mais recentemente, a análise do modo de falha e seus efeitos (*Failure Mode and Effects Analysis*, FMEA) (ICH Q8, 2009).

O conhecimento prévio do produto: tal como os dados laboratoriais, a experiência não-clínica e clínica com um atributo de qualidade específico é a chave para a elaboração destas avaliações de risco. Tal conhecimento pode também incluir dados relevantes de moléculas semelhantes e dados de

referências bibliográficas. Estas informações fornecem uma base racional para relacionar CQAs com a segurança e eficácia dos produtos. A utilização de métodos de avaliação de risco robustos para identificar CQAs é o novo paradigma da QbD (MISAR, 2014).

Uma vez que os parâmetros significativos são identificados, serão estudados para que se possa atingir um elevado nível de conhecimento sobre aquele parâmetro do produto e/ou do processo (ICH Q8; 2009 e Q9, 2005). Porém, apesar de se obter conhecimento sobre o parâmetro entendendo seus efeitos sobre o produto e o processo, é importante destacar que desvios não serão completamente evitados, haverá uma redução de potencial no que tange as recorrências de não-conformidades com base nas variáveis do produto em si e do processo de produção, e a avaliação da causa raiz será facilitada pelo conhecimento do produto e processo. (APONTE, et al; 2014).

Na análise de modo de falha e seus efeitos (FMEA), a mais comumente utilizada, avalia-se o grau de risco para cada matéria-prima e parâmetro operacional de uma forma sistemática, priorizando as atividades como experimentos necessários para entendimento do impacto de cada um dos parâmetros e matérias-primas em relação a performance do conjunto, processo e matéria-prima. (RATHORE, WINKLE, 2009).

Geralmente, um time constituído por integrantes das áreas de desenvolvimento de produto, manufatura e outras áreas pertinentes ao desenvolvimento do produto, executam a análise de risco determinando a severidade, ocorrência e detecção (RATHORE, WINKLE, 2009).

Para o FMEA, a avaliação de severidade é dada por um valor em uma escala, a qual mede a estimativa do quão séria é a falha, baseada no potencial efeito em relação a parte ou ao processo como um todo e, o quanto esse potencial efeito interfere no produto acabado ou risco ao paciente. A avaliação do valor de ocorrência e detecção também se baseia em uma estimativa em relação a possibilidade de se atingir resultados fora de especificação que resultem na falha identificada. Apesar de avaliação do grau de ocorrência medir quão frequente a falha pode ocorrer, a detecção indica a probabilidade da detecção rápida e correção do desvio ou a probabilidade de ser detectado antes da utilização do produto acabado (RATHORE, WINKLE, 2009).

O valor determinado pelo produto dos valores referentes a severidade, detecção e ocorrência, geram o número de prioridade de risco (*risk priority number* – RPN) onde os valores de RPN são categorizados e aqueles tidos como críticos são realizadas tomadas de ação para minimizar os potenciais efeitos (RATHORE, WINKLE, 2009).

2.5.3.4. Desenho de Experimentos (Design of Experiments – DoE)

O DoE é uma das ferramentas mais importantes do QbD, uma vez que é considerada eficiente ao se utilizar poucos experimentos, exigindo menor investimento e oferecendo um grande retorno, principalmente no que tange a gama de informações e, a confirmação de interações entre os múltiplos fatores avaliados (PERES et al, 2017).

É utilizado para a realizar triagens, onde é possível avaliar os principais fatores que afetam as respostas, conhecer mais profundamente esses fatores e prever modelos matemáticos que possibilitarão otimizar as repostas em função de um ou mais fatores (PERES et al, 2017). É uma metodologia estruturada para determinar a relação entre os fatores de entrada (x_i – variáveis independentes) as quais afetam uma ou mais respostas (y_i – variáveis dependentes), sendo esta relação traduzida em um modelo matemático do tipo $y = f(x_i)$ (FUKUDA et al, 2018 aceito).

No conceito do DoE, os fatores de entrada, que podem ser controlados, são variados sistematicamente para determinar seus possíveis efeitos nas respostas, o que permite identificar os valores dos fatores de entrada e otimizá-los de modo a configurar a melhor resposta, explicando possíveis interações entre os fatores de entrada (FUKUDA et al, 2018 aceito).

Segundo Ranga (2014), os benefícios da utilização de um desenho experimental é a possibilidade de se trabalhar com variáveis independentes e observar a resposta na variável dependente, sendo possível determinar a relação de causa e efeito e, o controle de variáveis externas com maior eficiência do que em um experimento tradicional.

O que se espera de um desenho experimental é a garantia da qualidade das informações obtidas para se obter um espaço de concepção (DS) seguro

para se obter as QTPPs do produto e então, a submissão aos órgãos regulatórios como preconiza o ICH Q8 (R2) de 2009.

Para a seleção do melhor desenho experimental, deve-se considerar alguns aspectos como: números de fatores de entrada e interações; validação estatística e de eficácia de cada desenho. Podem ser subdivididos em duas categorias: desenho de triagem e desenhos de otimização, conforme pode-se observar na tabela 1.

Tabela 1 – Resumo das características de desenho de triagem e otimização: número de experimentos, níveis e fatores (FUKUDA et al, 2018 aceito).

Aplicação	Desenho Experimental	Experimentos	Nível	Fatores	Utilização
Triagem	Plackett-Burman	N	2	$< N-1$	Estimar efeitos principais
	Fatorial Fracionado	$2^{k-p_{Res}}$	2	$k > 4$	Estimar efeitos principais e efeitos de interação
	Fatorial completo 2 níveis	2^k	2	$2 < k < 5$	Estimar os efeitos principais e efeitos de interação com construção de respostas de superfície
Otimização	Box-Behnken	$2k(k-1)+C$	3	$3 < k < 5$	Construir resposta de superfície quadráticas
	Desenho Compósito Central	2^k+2k+C	5	$2k < 5$	Construir desenhos de superfície

Onde: k refere-se ao o número de fatores; p refere-se ao número de geradores escolhidos para fracionar o desenho; C refere-se ao número de pontos centrais.

2.5.3.4.1. Modelos de Desenho de Triagem

Os modelos de triagem, fatorial completo 2 níveis, fatorial fracionado e Placket-Burman são os mais utilizados devido às suas vantagens custo-benefício. Esses três modelos de desenho permitem estudar muitos fatores com um reduzido número de experimentos, neste trabalho serão explorados somente o desenho fatorial completo e fracionado, pois foram os modelos escolhidos para a condução dos ensaios. Entretanto, cada um apresenta uma particularidade que deve ser considerada no momento de escolha do modelo de forma a melhor entender os efeitos dos fatores de entrada nas respostas a serem obtidas (FUKUDA et al, 2018, CAVAZZUTI, 2013).

2.5.3.4.1.1. Desenho Fatorial Completo

O desenho fatorial completo é o mais comum e intuitivo dos desenhos de experimentos. Em sua forma mais simples, o desenho fatorial completo é dado por todas as combinações possíveis entre os níveis dos fatores. Ao se utilizar o desenho em 2 níveis, são utilizados comumente o alto (+1) ou baixo (-1) (CAVAZZUTI, 2013).

O efeito de interação de dois ou mais fatores é definido com a diferença entre a média das respostas no nível +1 (alto) e -1 (baixo), conforme pode-se observar na tabela 2 (CAVAZZUTI, 2013).

Tabela 2 – Exemplo de desenho fatorial completo 2^3 (fonte: CAVAZZUTI, 2013)

Número de experimentos	Nível do fator			Variável Resposta	Dois ou três fatores de interação			
	X1	X2	X3		X1.X2	X1.X3	X2.X3	X1.X2.X3
1	-1	-1	-1	Y(-) (-) (-)	+1	+1	+1	-1
2	-1	-1	+1	Y(-) (-) (+)	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	Y(-) (+) (-)	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	Y(-) (+) (+)	-1	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1	Y(+) (-) (-)	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	Y(+) (-) (+)	-1	+1	-1	-1
7	+1	+1	-1	Y(+) (+) (-)	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	Y(+) (+) (+)	+1	+1	+1	+1

Os efeitos principais e os efeitos de interações dão uma estimativa quantitativa da influência dos fatores ou a interação destes fatores na variável resposta. O número de efeitos principais e das interações em um fatorial completo de 2 níveis (2^k) é 1 o que se pode dizer que um fatorial completo 2 níveis (2^k) apresenta 1 grau de liberdade (GL) (CAVAZZUTI, 2013).

A vantagem do fatorial completo é por utilizar eficientemente dos dados e não realizar confundimentos entre os efeitos dos parâmetros, portanto é possível avaliar claramente os efeitos principais e as interações dos efeitos, entretanto, em contramão à clareza, o número de experimentos cresce exponencialmente quanto ao número de parâmetros e número de níveis a serem estudados (FUKUDA et al, 2018; CAVAZZUTI, 2013).

2.5.3.4.1.2. Desenho Fatorial Fracionado

Conforme o número de parâmetros a serem estudados aumenta, o desenho fatorial completo torna-se oneroso de ser executado. A ideia de se utilizar o desenho fatorial fracionado é executar apenas uma fração dos experimentos do modelo completo. Ao executar a parcela dos experimentos, ainda é possível de se obter boas informações em relação aos efeitos principais e algumas informações sobre os efeitos de interação (CAVAZZUTI, 2013; FUKUDA et al, 2018). O tamanho da amostra em um desenho fatorial fracionado pode ser meio, um quarto, e assim por diante, e deve ser devidamente escolhido de modo a se obter um tamanho de amostra balanceado e ortogonal. Ao estar balanceado o espaço amostral é executado de forma que cada fator tem o mesmo número de amostra para cada um de seus níveis (CAVAZZUTI, 2013).

Como exemplo, ao se considerar um desenho fatorial fracionado a meio, de um desenho 2^k fatorial completo, entende-se que o meio se refere a 2^{k-1} . Assumindo que $k=3$, ao se construir a lista de amostras será levado em consideração 2^{3-1} ou 2^2 . Dessa forma, conforme demonstrado na tabela 3, entende-se que um dos 3 fatores será a interação de outros parâmetros, neste caso, X_3 seria o produto de $X_1 \cdot X_2$, o que dificulta distinguir entre o efeito principal de X_3 (C) e $X_1 \cdot X_2$ (AB) dos efeitos de interação. O termo técnico para esse efeito é dizer que X_3 está sendo confundido ou distorcido (*aliased*) por $X_1 \cdot X_2$. Entretanto, X_3 não seria o único termo a ser confundido, ao se multiplicar as colunas, pode-se perceber que $C = AB$, $AC = A \cdot AB = B$ e $BC = B \cdot AB = A$, ou seja todos os efeitos principais estão confundidos com efeitos de interação de dois fatores (CAVAZZUTI, 2013).

Tabela 3 – Exemplo de desenho fatorial fracionado 2^{3-1} (adaptado de CAVAZZUTI, 2013).

Número de Experimentos	Nível do Fator			
	X_1 (A)	X_2 (B)	$X_3 = X_1 \cdot X_2$ (C)	$I = X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$
1	-1	-1	+1	+1
2	-1	+1	-1	+1
3	+1	-1	-1	+1
4	+1	+1	+1	+1

Portanto, um desenho 2^{3-1} com o gerador $I = +ABC$ (ou $I = -ABC$) obtém-se um desenho fatorial fracionado de resolução III ou 2_{III}^{3-1} (CAVAZZUTI, 2013).

Um desenho é dito ter uma resolução R se nenhum fator-q é confundido com outro efeito que seja menor que R-q, ou seja:

- a) Resolução III os efeitos principais são confundidos com no mínimo efeitos de interação entre 2 fatores.
- b) Resolução IV os efeitos principais são confundidos com no mínimo o efeito de interação entre 3 fatores.
- c) Resolução V os efeitos principais são confundidos por no mínimo efeitos de interação entre 4 fatores, e os efeitos de 2 fatores confundidos com efeitos de no mínimo 3 fatores (CAVAZZUTI, 2013).

Figura 7 – Ilustração do fatorial fracionado em dois níveis (2^{3-1}_{III}) matriz (a), a matriz complementar (b), desenho fatorial completo em 2 níveis matriz (c), para 3 fatores (fonte: FUKUDA et al, 2018 aceito).

2.5.3.4.2. Modelos de Otimização

Desenho do compósito central e Box-Behnken são os modelos mais utilizados para a otimização porque apresentam uma modelagem mais complexa para se obter desenhos de superfície. Enquanto os modelos de triagem utilizam-se de apenas 2 níveis dos fatores comportam apenas modelagens de primeira ordem ou linear. Já os modelos de otimização trabalham com 3 a 5 níveis dos fatores, possibilitando modelagens mais complexas quando plotados nos gráficos de superfície resposta (FUKUDA et al, 2018 aceito).

2.5.3.4.2.1. Desenho do Compósito Central

O desenho do compósito central (*Central Composite Design – CCD*) é um dos desenhos mais utilizados por utilizar 5 níveis em cada fator (FUKUDA et al, 2018). O desenho do compósito central é um desenho fatorial completo 2^k onde os pontos centrais e os pontos axiais são adicionados. Os pontos axiais são pontos no qual todos os parâmetros exceto um são ajustados na média do nível “m”. O valor dos demais parâmetros é dado em termos da distância do ponto central. Se a distância entre o ponto central e cada amostra do fatorial completo é normalizada a 1, a distância dos pontos axiais, do ponto central pode ser escolhida de diferentes formas (CAVAZZUTI, 2013):

- a) Quando ajustado em 1, chamado de compósito central circunscrito ou CCC.
- b) Quando ajustado a $\frac{\sqrt{k}}{k}$, chamado de compósito central faceado ou CCF.
- c) Se uma amostra como o CCC é desejada, e os limites dos níveis não podem ser violados, o desenho CCC pode ser rebaixado de forma que todas as amostras tenham a distância do ponto central igual à CCI.
- d) Se a distância é ajustada para qualquer valor independente se $\frac{\sqrt{k}}{k}$ (CCI), <1 (pontos axiais dentro da hiperesfera), ou >1 (pontos axiais fora da hiperesfera), chama-se de compósito central escalado ou CCS (*central agglomerate scaled*)

Para k parâmetros, $2k$ de pontos axiais e um ponto central é adicionado ao 2^k fatorial completo é adicionado, aumentando o tamanho de amostra para o desenho de compósito central para $2^k + 2k + 1$ (CAVAZZUTI, 2013).

2.5.3.4.3. Metodologia de Superfície e Resposta (*Response Surface Methodology – RSM*)

Este modelo foi primeiramente introduzido por Box e Wilson em 1951, onde sugeriram o uso de modelos com polinômios de primeira ordem para aproximar a resposta de uma variável (CAVAZZUTI, 2013).

A metodologia de superfície resposta está intimamente relacionada ao DoE, onde a ideia principal da ferramenta é utilizar os resultados de uma corrida de DoE de modo a criar uma aproximação da resposta da variável sobre o espaço de concepção (DS). Esta aproximação é chamada de superfície resposta e pode ser construída para qualquer parâmetro de resposta (CAVAZZUTI, 2013).

A razão para se construir uma superfície de resposta é, apesar de ser apenas uma aproximação, poder estimar o conjunto de parâmetros de entrada prevendo uma resposta ótima. Trata-se de uma função analítica, na qual a função de otimização é rápida e não requer experimentos ou simulações adicionais. Pode ser aplicada quando pouco é conhecido sobre o problema, tendo em vista a exploração do DS, no entanto, para se obter uma boa previsibilidade, é necessário escolher um modelo de DoE confiável (CAVAZZUTI, 2013).

Lembrando que se y é a variável resposta desconhecida e x os parâmetros de um fator, a superfície resposta $\hat{y}$ é uma aproximação da função: $y = f(x) = \hat{f}(x) + \varepsilon(x) \rightarrow \hat{y} = \hat{f}(x)$ onde $\varepsilon(x)$ é o erro na estimativa da resposta. O resultado de um DoE performado com N experimentos consiste em duplas de $N(x_i, y_i)$ no qual x_i no DS está associado a um resultado do experimento y_i . A superfície resposta é descrita como uma interpolação se para cada ponto das amostras do DoE na função $y_i = \hat{f}(x_i)$ aceitando que $\varepsilon(x_i) \neq 0$ (CAVAZZUTI, 2013).

Para auxiliar a visualização da superfície resposta gráficos de contorno são costumeiramente utilizados, se dois parâmetros utilizados e gráficos de contornos em 3D para três parâmetros (CAVAZZUTI, 2013).

2.5.3.5. Espaço de concepção (*Design Space* – DS)

O ICH Q8 introduziu o conceito de espaço de concepção (*design space*), como uma combinação multidimensional da interação entre as variáveis de entrada e os parâmetros de processo que garantam a qualidade esperada do produto (ICH Q8, 2009).

Após estabelecimento dos critérios de aceitação dos CQAs, o espaço de concepção pode ser utilizado para definir os critérios de aceitação da variabilidade dos parâmetros do processo (GAFANIZ, 2011). A região do DS

pode ser obtida graficamente pela otimização de gráficos de sobreposição de respostas (y) em função dos fatores de entrada (x) (FUKUDA et al, 2018 aceito).

A figura 8 demonstra a região do desenho de concepção, onde constitui a flutuação dos parâmetros e especificações na qual é possível obter as CQA, e consequentemente se obter o produto com a qualidade desejada, frente a região explorada. E que, para a determinação da região de controle dos parâmetros e especificações do produto são utilizadas faixas ainda mais restritas através das estratégias de controle a fim de assegurar a eficácia e qualidade do produto (ICH Q8, 2009).

Yu et al, (2014) descreve que o espaço de concepção é dependente de escala, seja laboratorial ou industrial, e dos equipamentos envolvidos no processo. Apesar de o espaço de concepção ser definido em escala laboratorial, este deve ser ajustado na escala industrial devido as considerações geométricas, cinéticas de transferência de calor e massa entre outros fatores que serão monitorados na verificação contínua de processo durante o ciclo de vida do produto. No entanto, quando se apresenta dados confiáveis do modelo de desenvolvimento o espaço de concepção pode ser traduzido através das escalas.

Figura 8 – Esquema Ilustrativo do Espaço de Concepção (fonte: autor)

2.5.3.6. Estratégias de controle (*Control Strategy*)

Segundo o ICH Q8 (2009), as estratégias de controle são projetadas para assegurar que a qualidade exigida do produto seja consistentemente atingida. São responsáveis por descrever e justificar os controles em processo, dos materiais utilizados, dos intermediários de fabricação, dos recipientes e do produto acabado que contribuem para assegurar a qualidade do produto final, tais como:

- a) Controle dos materiais de entrada (matéria prima, material de embalagem primaria) baseados no entendimento do impacto no processo ou na qualidade do produto.
- b) Especificação do produto
- c) Controles de operações unitárias que tenham impacto no fluxo do processo ou qualidade do processo
- d) Controles em processo ou em tempo real ao invés de controle no produto acabado.

Esses controles são baseados no entendimento construído do produto, e do processo, e incluem ao menos o controle dos parâmetros críticos de processo e atributos de material. (ICH Q8, 2009).

Ao se detalhar a estratégia de controle do produto, é necessário o entendimento sobre cada fonte de variabilidade e o quanto e como interferem nas CQAs (figura 9), seja das matérias-primas, onde se obtém os atributos críticos de materiais (*Critical Material Attributes – CMA*), seja do processo com os parâmetros críticos de processo (*Critical Process Parameters – CPP*) os quais devem apresentar controles específicos. (YU et al, 2014).

Figura 9 – Relação entre CMA, CQA e CPP (adaptado de YU et al, 2014)

Entretanto para que a estratégia de controle seja satisfatória, é necessário avaliar a interferência dos CMA e CPP quanto a robustez, que é a capacidade de um processo em tolerar a variabilidade dos materiais e as alterações do processo e equipamento, sem impacto negativo sobre a qualidade do produto (ICH Q8, 2009).

Pode-se separar os tipos de controle em processo em relação ao tempo em que se realiza o monitoramento:

- a) *Off-line*: São ditos os controles que são realizados fora do processo, em laboratórios após procedimento de amostragem;
- b) *In-line*: São ditos os controles que determinam o comportamento de uma propriedade diretamente no fluxo do processo;
- c) *At-line*: são os controles realizados dentro do fluxo do processo de maneira semiautomática;
- d) *On-line*: são os controles realizados de forma automática e em tempo real.

Adicionalmente, utiliza-se de estratégias de controle de qualidade que podem ser separadas em nível de emprego tecnológico (figura 10): sendo o nível 3 considerado o tradicional e é o mais comumente utilizado onde engloba inúmeros e extensivos testes de controle de qualidade no produto acabado, utilizando-se de amostragem (YU et al, 2014).

O nível 2 consiste na estratégia de controle com redução da análise do produto acabado e parâmetros críticos dentro do espaço de concepção. Por último, o nível 1 utiliza-se de controles de engenharia para monitorar CQAs e permite testes em tempo real, aumentando o nível de garantia da qualidade comparado com os testes feitos apenas com o produto acabado, ou seja, uma forma de *in-process control* (IPC). Neste íterim, inclui-se a adoção da tecnologia analítica de processo (*Process Analytical Technology* – PAT) que é uma ferramenta de análise em tempo real (YU et al, 2014; ICH Q8, 2009, FUKUDA et al, 2018 aceito).

Figura 10 – Opções de implementação de Estratégias de controle (adaptado de YU et al, 20124)

2.5.3.7. Tecnologia Analítica de Processo (*Process Analytical Technology – PAT*)

Trata-se de uma iniciativa regulatória para se construir a qualidade dos produtos (CHALLA, POTUMARTHI, 2012). A tecnologia analítica de processo (PAT) é definida como um sistema para projetar, analisar e controlar o processo de fabricação através de medições dos atributos críticos de qualidade, os CMAs e CPPs com a finalidade de garantir a qualidade do produto acabado. (ICH Q8, 2005, RATHORE, WINKLE 2009). Apresenta-se como conceito um sistema de análise e controle do processo de manufatura com medições em tempo real da qualidade dos parâmetros, performance dos atributos de matéria-prima e produtos em processo de forma a garantir a qualidade do produto acabado ao término do processo integrando aspectos químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos e a análise de risco das operações (CHALLA, POTUMARTHI, 2012). A medida do controle do processo de fabricação pode ser utilizada para melhorar o entendimento do processo pois, todas as fontes de variabilidade são identificadas e explicadas. Esta variabilidade é gerenciável no processo porque os atributos de qualidade podem ser precisamente e confiavelmente previstos através do desenho de concepção estabelecido para os materiais, parâmetros de processo, condições ambientais e outras fontes de variabilidade mapeados na construção do produto (CHALLA, POTUMARTHI, 2012).

O ICH Q8 (2005) identifica o uso da PAT para assegurar que o processo continua operando dentro de um DS estabelecido. A PAT pode fornecer monitoramento contínuo dos CPPs, CMAs ou CQAs para a tomada de decisões e demonstrar que o processo é mantido dentro do espaço de concepção.

Os parâmetros (CPPs, CMAs ou CQAs) são o foco principal de aplicações da PAT seja *on-line*, *in-line* ou *at-line*. Adicionalmente, as avaliações PAT em tempo real podem fornecer a base para um *feedback* contínuo e resultar em melhorias para se obter uma maior robustez do processo de fabricação. (RATHORE, WINKLE 2009).

As iniciativas de utilização das ferramentas de PAT e QbD para o desenvolvimento do produto obsoletam a análise do produto ao término do processo e trazem a análise de liberação em tempo real (*real-time release testing* – RTRT), definido pelo ICH Q8 (2005) com a habilidade de se assegurar a qualidade em processo e/ou do produto acabado através dos dados obtidos no processo, e para isso utiliza-se da combinação do controle dos parâmetros de processo e o monitoramento dos atributos do produto. A estratégia RTRT pode incluir análises físico-químicas *at-line*, através do controle por espectrometria (ESMOND-WHITE et al, 2017). As vantagens de a análise ser executada durante o processo quando comparados à análise laboratorial, que ocorre apenas com o produto acabado, referem-se à velocidade da análise, permitindo que a resposta seja em tempo real com a eliminação da amostragem manual, ganhando em segurança, na minimização de erros do analista e na capacidade de manter a integridade da amostra. (BAKEEV, 2010).

Os passos para se obter um processo utilizando-se da PAT segundo YU (2014), são:

- I) Coleta de dados e análise multivariada. Requer a construção de conhecimento científico sobre o processo e identificação de CMAs e CPPs que afetam as CQAs;
- II) Inclusão de ferramentas de química analítica no processo, que fornece, em tempo real, os dados sobre o *status* do processo;
- III) Acompanhamento e controle do processo, para se ajustar variáveis críticas, para assegurar que as CQAs estão sendo cumpridas;
- IV) Otimização contínua de processos e gestão do conhecimento do processo (YU et al, 2015).

Para se obter as leituras das grandezas dos parâmetros críticos, o PAT utiliza de estratégias aplicando os conceitos de química analítica em processo como a quimiometria (por exemplo em técnicas de modelação com base em dados). A quimiometria é uma ferramenta que engloba métodos matemáticos e estáticos para selecionar experimentos de forma melhorada e para fornecer o máximo de informação química com a análise dos dados obtidos com base no uso inteligente de dados do processo para supervisão e diagnóstico multivariável (FERREIRA et al, 1999).

O principal desafio da PAT é a necessidade de investimento cada vez mais amplo no monitoramento em tempo real de todas as operações unitárias envolvidas na fabricação do produto, visando o aumento do nível de confiança do processo, o que implica na melhoria substancial da qualidade do produto acabado a ser comercializado. (MENEZES et al., 2008)

2.5.3.7.1. Quimiometria

Quimiometria é uma ciência, no campo da química, que utiliza de ferramentas estatísticas e matemáticas para o planejamento e otimização de condições experimentais de forma a processar as medidas químicas e extrair informações relevantes (CARVALHO, 2015, KUMAR, 2014).

A aplicação da quimiometria evoluiu com a capacidade dos instrumentos analíticos de produzirem conjunto de dados, cada vez maiores e mais complexos juntamente com a evolução dos computadores e microeletrônica (CARVALHO, 2015).

A quimiometria utiliza-se de ferramentas estatísticas como a análise multivariada na qual envolve a análise de dados de muitas medidas de várias amostras. O objetivo da análise multivariada é determinar todas as variações na matriz de dados de estudo. Dessa forma, as ferramentas quimiométricas buscam por interações entre as amostras e as variáveis em um certo conjunto de dados e as convertem em novos dados (KUMAR et al, 2014).

As ferramentas estatísticas mais utilizadas para na quimiometria são a análise por componentes principais (*Principal Component Analysis* – PCA) ou regressão dos mínimos quadrados parciais (*Partial Last Square* – PLS).

A primeira é utilizada para a análise exploratória de um banco de dados, onde o principal objetivo é visualizar a estrutura de dados, encontrar similaridade entre amostras e detectar amostras anômalas e reduzir a dimensionalidade de dados. Tem como principal proposta expressar informações significativas contidas nas variáveis originais em um pequeno grupo de novas variáveis, as então chamadas de componentes principais (CARVALHO, 2015; CHALLA, POTUMARTHI, 2012).

Já o PLS trata-se da construção de um modelo que relaciona as repostas obtidas a partir de determinadas amostras e parâmetros conhecidos destas mesmas amostras. Tendo como principal objetivo realizar previsões de concentrações a partir de novas e desconhecidas amostras através do modelo matemático construído (CARVALHO, 2015; CHALLA, POTUMARTHI, 2012)

O uso da quimiometria para o desenvolvimento de uma metodologia PAT é uma nova perspectiva, visto que, os resultados analíticos são a chave da garantia da qualidade dos produtos e será possível atingir esses resultados utilizando ferramentas apropriadas de quimiometria através do desenvolvimento de uma metodologia adequada (CHALLA, POTUMARTHI, 2012).

2.5.3.7.2. Método dos Mínimos Quadrados Parciais (*Partial Last Square Methodology* – PLS)

Trata-se de uma das técnicas de RSM, utilizada para resolver sistemas com mais de uma forma possível e, pode ser interpretado como um método de modelagem de dados (CAVAZZUTI, 2013). Este método foi desenvolvido por Gauss em meados de 1795 e publicado muito tempo depois. Consiste no ajuste de coeficiente de um modelo de função (superfície resposta) para que melhor se ajuste aos dados obtidos (os resultados das corridas do DoE). A função deste modelo é uma função de $\hat{f}(x, \beta)$, onde $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_m]^T$ é o vetor de m coeficientes a serem transformados e $x = [x_1, \dots, x_k]^T$ é o vetor de k parâmetros dos fatores. O conjunto de dados consiste dos pares (x_i, y_i) , onde x_i são os parâmetros dos fatores de i experimentos cujas variáveis resposta são y_i . (CAVAZZUTI, 2013).

O que é entendido ao se dizer que o modelo melhor se ajusta pode ser definido de diferentes formas, o PLS escolhe pelas variáveis do coeficiente β_i dado pela soma dos mínimos quadrados dos resíduos ao ponto do conjunto de

dados. Onde os resíduos são a diferença entre a resposta experimental e o valor predito pelo algoritmo do modelo na localização x_i do DS (CAVAZZUTI, 2013).

A qualidade de uma aproximação no modelo de superfície resposta pode ser estimada pelos parâmetros de regressão. Esses parâmetros são definidos como os valores que recaem dentro de uma faixa de zero a um, e quanto mais próximo de 1, melhor é o modelo (CAVAZZUTI, 2013).

Numa regressão normal, a medida é a soma do quadrado dos erros (R^2). Para uma regressão cujos parâmetros foram ajustados de acordo com os termos do DoE e tamanho de amostra com um número de coeficientes m a medida é referente ao R_{adj}^2 e por definição, $R_{adj}^2 \leq R^2 \leq 1$. Já para estimar, capacidade preditiva do modelo, N superfície resposta são construídos onde para cada ponto x_i das amostras do DoE faltante, um novo ponto x_i é predito, e avaliado pelo R_{pred}^2 (CAVAZZUTI, 2013).

Portanto, a ideia principal deste tipo de modelo, é utilizar os resultados do DoE para criar uma aproximação da variável resposta sobre o DS. Esta aproximação é dada por um algoritmo e pode ser construída através de qualquer parâmetro de saída mapeado no DoE (CAVAZZUTI, 2013).

2.5.3.8. Gerenciamento do ciclo de vida do produto e melhoria contínua

Através do monitoramento do ciclo de vida do produto, têm-se a oportunidade de avaliar os processos e executar abordagens inovadoras para melhorar os processos continuamente, evitando desvios, bem como otimizando a qualidade do produto (ICH Q8, 2009).

A performance do processo pode ser monitorada para assegurar que a operação está trazendo resultados conforme o previsto para a entrega dos atributos de qualidade estipulados no QTPP. O monitoramento do produto e seu processo ao longo do tempo resulta em uma análise de tendência do processo de manufatura, bem como os resultados analíticos do produto. Com a identificação da tendência é possível avaliar o processo de fabricação e identificar pontos de aprimoramento com auxílio de ferramentas estatísticas e de qualidade (ICH Q8, 2009, YU et al 2014).

Essas ferramentas trazem índices como: índice de capacidade do processo (C_p), que se refere à capacidade potencial do processo; e C_{pK} , sigla que se refere à capacidade real do processo, ambas medem a capacidade de determinado processo de fabricação a fim de atender as exigências de processo previamente delineadas. Estes dois índices são utilizados e, somente conseguem gerar resposta a partir da pressuposição de que os dados de resposta obtidos do processo apresentam distribuição normal, que o processo é estável e a variabilidade é conhecida (CURTIVO, 2011).

Quando o processo se apresenta com distribuição normal de controle estatístico, o cálculo é realizado com base no desvio padrão de todas as amostras produzidas num período, e individualmente. Esse tipo de avaliação ocorre quando o processo está sujeito a um evento especial, que é tida como uma fonte de variação intermitente em um processo. Essas causas podem ser comuns (aleatórias no processo) ou especiais (surgem de acordo com uma tendência no processo) (YU et al, 2014)

Entretanto, processos estáveis apresentam apenas causas de variabilidade comuns, enquanto que processos instáveis apresentam causas especiais, que devem ser investigadas e eliminadas para que o processo se torne estável (YU et al, 2014).

Processos centralizados apresentam valores de C_p e de C_{pk} muito próximos. E pode-se dizer que quando $C_{pk} > 1$, o processo é tido como capaz. Com os valores de C_p e C_{pk} é possível prever o grau de segurança do processo e, a consistência do mesmo. Atualmente, os órgãos sanitários internacionais e a ANVISA têm exigido a apresentação de cálculos de capacidade e estabilidade do processo para que se possa sinalizar o grau de segurança e consistência. Entretanto na prática, os dois índices tornam-se equivalentes. Dessa forma, para a indústria, o índice C_{pK} acaba apresentando destaque, pois verifica a falha de um processo produtivo (CURTIVO, 2011).

3. OBJETIVO

Desenvolver, utilizando os conceitos de QbD e PAT, uma formulação e processo produtivo de um PS numa base semissólida. São objetivos específicos:

- Aplicar ferramentas de DoE para desenvolver uma formulação otimizada que atendam os atributos críticos de qualidade esperados, utilizando a metodologia estatística de fatorial fracionado e completo com o planejamento de compósito central e apresentando leituras das respostas através da metodologia de superfície resposta;
- Identificar e conhecer os parâmetros críticos do processo e determinar a região do DS considerando a otimização simultânea dos atributos críticos de qualidade do produto e dos parâmetros críticos do processo utilizando-se das respostas obtidas a partir do DoE de formulação e processo.
- Desenvolver, através de quimiometria e de ferramentas de análise multivariada como análise de PLS, um método espectrométrico para aplicar o conceito PAT para proceder a análise físico-química em tempo real.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

Para a seleção dos ativos de foto proteção, foram escolhidos dois ativos de foto proteção orgânicos complementares em termos de bandas de absorção de comprimento de onda críticos, e um inorgânico, no intuito de cobrir todo o espectro de comprimento de onda UV nocivo no espectro de 290 a 400 nm, conforme justificativa apresentada no item 2.3.3 deste trabalho e figura 3.

4.1.1. Ativos de foto proteção

4.1.1.1. Octocrileno (OC)

O octocrileno (OC) é um éster, formado da condensação de um difenilcianocrilato com 2-etilhexanol e por esta razão é considerado pertencente à família dos cinamatos. Foi introduzido em OS a aproximadamente 15 anos devido ao seu amplo espectro e eficiência cobrindo quase toda a banda de UVB e uma pequena faixa UVA. É comumente utilizado em associação a outros filtros UV da classe dos cinamatos ou dos dibenzoilmetanos para atingir maior amplitude de cobertura de fator de proteção solar (FPS). Apresenta boa foto estabilidade e resistência a água (SKOCAJ et al, 2011)

Filtro químico de estrutura molecular conforme figura 11, apresenta propriedades físico-químicas conforme disposto na tabela 4.

Figura 11 – Estrutura molecular do Octocrileno (fonte: ISP, 2002)

Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Octocrileno (adaptado de (1) ISP, 2012; (2) PubChem, 2016. (3) ChemSpider, 2016)

Nome químico	2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylate ^(1,2)
INCI	Octocrylene ^(1,2)
CAS number	6197-30-4 ^(1,2)
Formula molecular	C ₂₄ H ₂₇ NO ₂ ^(1,2)
Peso Molecular	361.48 ⁽¹²⁾
Atividade UV	UV-B ^(1,2)
λ_{máx.}	303 nm ^(1,2)
Estado Físico	Líquido oleoso amarelo viscoso ^(1,2)
Odor	Suave e característico ^(1,2)
Solubilidade (5% a 25C)	Isopropanol, etanol, miristato de isopropila, pamtato de etilhexila, óleo de rícino, hexileneglico ^(1,2)
Ponto de fusão	-10°C ⁽³⁾

4.1.1.2. Avobenzona (AVO)

Filtro químico de estrutura molecular conforme ilustrado na figura 12, é bastante utilizada em OS do mundo todo por ser um bom filtro na banda UVA. Porém é sabido que apresenta baixa foto estabilidade e, para atenuar esta propriedade, assegurando o máximo de eficácia deste tipo de ativo de foto proteção, é utilizado em combinação com foto estabilizadores, que podem ser filtros UV como o octocrileno, etilhexilmetoxicrileno, entre outros compostos. Esta associação com foto estabilizadores não elimina por completo a instabilidade da AVO (AVENEL-AUDRAN; DUTARTRE, GOOSSENS, 2010). A AVO apresenta propriedades físico-químicas conforme disposto na tabela 5.

Figura 12 – Estrutura molecular do Avobenzona (fonte: PubChem, 2016)

Tabela 5: Propriedades físico-químicas da Avobenzona (adaptado de (1) PubChem, 2016; (2) ISP, 2012).

Nome químico	1,3-Propanedione, 1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl) ^(1,2)
INCI	Butyl Methoxydibenzoylmethane ^(1,2)
CAS number	70356-09-1 ^(1,2)
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₂ O ₃ ^(1,2)
Peso Molecular	310.38 ^(1,2)
Atividade UV	UV-A ⁽²⁾
λmáx.	358 nm ^(1,2)
Estado Físico	Pó cristalino amarelo ^(1,2)
Odor	Leve, característico ^(1,2)
Solubilidade (5% a 25°C)	Octinoxato, neopentanoato de isosterila, oleato de decila, adipato de diisopropila, óleo de rícino, C12-15 Benzoato de Alquila, palmitato de etilhexila, triglicerídeos cáprico/caprílico, miristato de isopropila. ^(1,2)
Ponto de fusão	81 a 86°C ^(1,2)

4.1.1.3. Dióxido de Titânio (DT)

O dióxido de titânio (DT) é um composto quimicamente inerte derivado da ilmenita FeTiO₃, e é considerado um material biologicamente inerte e seguro. Apresenta-se em três formas polimórficas conhecidas como anatase, rutilo e brookite e a estrutura molecular do DT segue abaixo conforme a figura 13. Das três formas polimórficas, a anatase e a rutilo são as que apresentam comprimentos de onda entre 413 e 387nm e estes comprimentos de onda são atingidos pelos raios UVA-B e C (SMIJS, PAVEL, 2011).

Um dos atrativos do DT é a propriedade de espalhamento da luz e alto índice de refração, o que faz com que baixas concentrações são necessárias para se atingir uma opacidade ou cobertura branca (SMIJS, PAVEL, 2011)

O DT apresenta propriedades físico-químicas conforme descrito na Tabela 6.

Figura 13 – Estrutura molecular do dióxido de titânio (DT) (fonte: PubChem, 2016)

Tabela 6: Propriedades físico-químicas do Dióxido de Titânio (adaptado de (1) PubChem, 2016. (2) WEISSMAN, ANDERSON; 2015 (3) SMIJS; PAVEL; 2011. (4) ChemSpider, 2016)

Nome químico	Titanium dioxide ⁽¹⁾
INCI	Titanium dioxide ⁽¹⁾
CAS number	13463-67-7 ⁽¹⁾
Formula molecular	TiO ₂ ⁽¹⁾
Peso Molecular	79,87 ⁽¹⁾
Atividade UV	UVB ⁽²⁾
λmáx.	413 a 387 nm ⁽³⁾
Estado Físico	Pó cristalino branco ⁽¹⁾
Odor	inodoro ⁽¹⁾
Solubilidade	Insolúvel em água, solúvel em ácido sulfúrico quente concentrado, insolúvel em ácido clorídrico, ácido nítrico e ácido sulfúrico diluído. ⁽¹⁾
Ponto de fusão	1830-1850 °C ⁽⁴⁾

4.1.2. Excipientes

Uma formula básica de semissólido contempla um emulsificante responsável por reduzir a tensão interfacial para estabilizar a emulsão e melhorar a molhabilidade ou solubilidade de materiais hidrofóbicos. Um agente doador de consistência formado por uma estrutura polimérica, no mínimo um emoliente que assegura a hidratação da pele, quelantes para que se reduza a presença de íons metálicos que são potenciais catalizadores de reações entre os componentes da formulação e potencializar a ação dos conservantes. Para reter a umidade no sistema emulsionado é necessário um umectante da classe dos poliois,

antioxidantes são utilizados para se reduzir a oxidação principalmente dos compostos graxos da formula, e para evitar a contaminação de fungos, bactérias e leveduras, um bom sistema conservante. Se necessário, aciona-se um sistema tampão para se manter o pH do sistema na faixa desejada (CHANG, RAW, LIOBERGER et al; 2013)

Abaixo segue a tabela 7 contendo os excipientes elegidos e suas funções e na tabela 8 o resumo das quantidades usuais e permitidas por regulamentação de cada item.

Tabela 7: Excipiente elegidos para o desenvolvimento da formulação (adaptado de (1) ROWE et al, 2009; (2) LUBRIZOL, 2009; (3) DSM, 2015; (4) CRODA; 2006 (5) ASHLAND, 2014).

INCI	Nome Comercial	Fabricante	Função	Abreviação
potassium cetyl phosphate ⁽³⁾	Amphisol K	DSM	Emulsionante aniônico O/A	Amphisol
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer ⁽²⁾	Pemulen™* TR-2 Polymer	Lubrizol	Agente doador de consistência	Pemulen
Caprylic/Capric Triglyceride ^(1, 4)	Crodamol GTCC	Croda	Emoliente	TCM
Disodium EDTA ⁽¹⁾	-	Deg Imp de prod. Químicos LTDA	Quelante	EDTA
Glycerin ⁽¹⁾	-	Deg Imp de prod. Químicos LTDA	Umectante	GLI
Buthylatedhydroxytoluen ⁽¹⁾	-	Deg Imp de prod. Químicos LTDA	Anti-oxidante	BHT
Phenoxyethanol and Caprylyl Glycol ⁽⁵⁾	Optiphen	Ashland	Conservante microbiológico	Optiphen
Sodium hydroxide ⁽¹⁾	-	Deg Imp de prod. Químicos LTDA	Neutralizador	NaOH

Tabela 8: Quadro resumo das quantidades usuais e permitidas por regulamentação dos excipientes selecionados (adaptado de (1) FDA, 2018; (2) DSM, 2015, (3) ROWE et al, 2009; (4) ASHLAND, 2014).

Excipiente	Quantidade usual	Quantidade Regulada	Variável de processo?
Pemulen	0,1 – 0,4% ⁽²⁾	Não há limites estabelecidos	Sim
Amphisol	0,5 – 2,0% ⁽²⁾	Não há limites estabelecidos	Não
TCM	≤ 18,8% ⁽¹⁾	FDA Inactive Ingredients Database ⁽¹⁾	Sim
EDTA	0,005 a 0,1% ⁽³⁾	Não há limites estabelecidos	Não
GLI	≤ 30,0% ⁽³⁾	Não há limites estabelecidos	Não
BHT	0,0075 – 0,1% ⁽³⁾	FDA Inactive Ingredients Database ⁽¹⁾	Não
Optiphen	0,75 – 1,5% ⁽⁴⁾	Phenoxyethanol ≤ 1,0% ⁽¹⁾ Caprylyl Glycol: Não há limites estabelecidos	Não
NaOH	≥ 2,6% ⁽¹⁾	FDA Inactive Ingredients Database ⁽¹⁾	Não
Água Purificada	q.s.p.	Não há limites estabelecidos	Não

4.1.2.1. Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer – (Pemulen)

Trata-se de um emulsionante polimérico de alto peso molecular com *crosslink* de copolímeros do ácido acrílico e um co-monômero hidrofóbico. É um polímero versátil, não etoxilado, criado para estabilizar emulsões óleo em água em baixas concentrações. Geralmente de 0,1 a 0,4% (p/p) (PECQUERIE, et al; 2011)

Em dispersões aquosas, o Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer entumece devido a sua capacidade hidrofílica e a neutralização com uma base gera cargas negativas em toda a estrutura forçando o polímero a se abrir completamente em uma estrutura expandida, formando uma rede capaz de estabilizar partículas de óleo e outras de densidade menor que 1g/mL em sua rede. (PECQUERIE, et al; 2011)

A neutralização ótima do Pemulen TR2[®] é de pH 5 a 8 para uma estabilidade ótima. Segundo o relatório técnico do fabricante do produto, tanto

Pemulen® quanto Carbopol® podem-se utilizar da mesma equivalência de neutralização pois apresentam pesos equivalentes. Para este projeto, optou-se por utilizar hidróxido de sódio como neutralizante do polímero a ser utilizado numa proporção sugerida de hidróxido de sódio a 18%, 2,3 de base para 1,0 de polímero para neutralização a pH 7,0 (PECQUERIE et al, 2011; LUBRIZOL, 2009)

Este polímero não deve ser aquecido a temperaturas acima de 70°C a fim de se evitar a formação de aglomerados e a plastificação do material (PECQUERIE et al; 2011).

4.1.2.2. Potassium cetyl phosphate – (Amphisol)

Trata-se de um emulsionante aniônico óleo em água e de composição análoga aos fosfolipídios naturais da pele, sendo bastante aceito para preparações cosméticas. A concentração de uso para este produto é de 1 a 2% quando considerado o emulsionante primário e de 0,5% quando considerado o emulsionante secundário (DSM, 2015).

Pode ser preparado incorporando-o tanto na fase aquosa quanto na oleosa. Primeiramente necessita ser disperso em temperaturas elevadas e com agitação, e mesmo assim não se dissolve completamente. Quando em fase aquosa necessita de temperatura em torno de 80 a 85°C e na fase oleosa de 85 a 90°C. Após aquecimento, resfriar a 40°C para a adição do sistema neutralizante, adicionar os demais componentes da formulação e resfriar sob agitação. Para se observar a viscosidade final é necessário o repouso de 24 a 48h (DSM, 2015).

4.1.2.3. Triglicerídeos de cadeia média – Caprylic/Capric Triglyceride – (TCM)

Trata-se de uma mistura de triglicerídeos de cadeia média constituídos principalmente de ácidos cápricos e caprílicos, derivados do óleo de coco. São ácidos graxos completamente saturados apresentando-se com baixa viscosidade (CRODA, 2006).

Possuem boas propriedades sensoriais e excelente emoliência em cosméticos formando filme sem ocluir a pele (ROWE et al, 2009). São considerados inócuos quanto a toxicidade e dermatologicamente seguros

(CRODA, 2006) Segundo o Guia de ingrediente inativos do FDA, há registro de preparações contendo até 18,8% (peso/peso) de triglicerídeos na formulação (FDA, 2018)

São bastante estáveis a temperatura e podem até ser esterilizados por calor (ROWE et al, 2009)

4.1.2.4. EDTA Dissodium (EDTA)

É utilizado como quelante em diversos tipos de preparações farmacêuticas e cosméticas. A concentração de uso deste produto é de 0,005 a 0,1% (peso/volume). O EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid*) forma complexos, solúveis em água, de metais alcalinos e metais pesados. A solubilidade de 1 para 11 partes de água. Apresenta-se instável quando exposto a umidade e por este motivo deve ser armazenado em recipientes bem fechados e em ambientes com temperatura ambiente e umidade controlada (ROWE et al, 2009).

O EDTA é necessário para a preparação com o Pemulen[®], a fim de se evitar o amarelamento do produto (LUBRIZOL, 2009).

4.1.2.5. Glicerol (GLI)

A glicerol é um líquido viscoso, incolor e inodoro com sabor adocicado. É utilizado em diversas preparações farmacêuticas e cosméticas e nas preparações tópicas a função de escolha deste excipiente é como umectante e, para esta função a concentração indicada de uso é de até 30% (ROWE et al, 2009).

É solúvel em água, metanol, etanol. É higroscópico e não é propensa a oxidação em condições atmosféricas (ROWE et al, 2009). A presença da glicerol nas composições cosméticas é necessária para se manter a preparação úmida para que não ressequem durante a vida de prateleira e uso do produto pelo consumidor (ROWE et al, 2009).

4.1.2.6. Butylatedhydroxytoluene - Butilhidroxitolueno (BHT)

É utilizado como antioxidante em cosméticos, alimentos e medicamentos. É principalmente utilizado para retardar e prevenir reações oxidativas em óleos e gorduras. Nesta preparação o uso dos triglicerídeos como fase oleosa, sugere o uso de BHT para evitar a rancificação deste material. É utilizado em concentrações na ordem de 0,0075 a 0,1% em preparações tópicas (ROWE et al, 2009).

É praticamente insolúvel em água, glicerol, propilenoglicol, soluções alcalinas de hidróxidos. É livremente solúvel em acetona, benzeno, etanol (95%), éter, metanol, tolueno, óleo mineral. Apresenta maior solubilidade que o butilhidroxianisol (BHA) em gorduras e óleos comestíveis (ROWE et al, 2009).

Exposições do BHT à luz, umidade e calor podem causar descoloração e perda de atividade, por este motivo deve ser armazenado em ambiente fresco, seco e protegido da luz (ROWE et al, 2009)

Por apresentar uma estrutura fenólica, o BHT sofre reações característica de fenóis. É incompatível com agentes oxidantes fortes como peróxidos e permanganatos (ROWE et al, 2009).

4.1.2.7. Phenoxyethanol and Caprylyl Glycol (Optiphen)

Segundo o Handbook of Pharmaceutical Ingredients, o phenoxyethanol apresenta-se como um agente preservativo microbiano em preparações cosméticas e farmacêuticas tópicas (ROWE et al, 2009).

Apresenta um estreito espectro de atividade e, por este motivo, é utilizado em associação com outros preservativos (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009). Neste caso está associado ao Caprylyl Glycol numa preparação denominada Optiphen®, comercializado pela Ashland®, sendo um conservante microbiano livre de parabenos, halogênios orgânicos e doadores de formaldeídos (ASHLAND, 2014).

Esta associação pode ser utilizada para diversas preparações cosméticas como emulsões óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O). A concentração de uso para estas preparações é na ordem de 0,75 a 1,5% e pode ser adicionada em qualquer fase do processo de preparação suportando temperaturas até 80°C. Produtos com baixo conteúdo de fase oleosa, recomenda-se uma alta

velocidade de agitação para garantir a uniformidade do conservante (ASHLAND, 2014).

Apresenta boa tolerância em pH ácidos e levemente alcalinos. O uso de agentes oxidantes fortes, ácidos e bases fortes podem inativar o Optiphen® (ASHLAND, 2014).

Como os testes microbiológicos não fazem parte deste projeto, a escolha foi o pior caso, utilizando-se da concentração máxima de uso.

4.1.2.8. Sodium hydroxide, hidróxido de sódio (NaOH)

É uma base forte, utilizado em preparações diluídas para se realizar o ajuste de pH das preparações. É um produto deliquescente e quando exposto ao ar absorve dióxido de carbono e água (ROWE et al, 2009).

4.2. Métodos

Este item está subdividido em quatro partes: metodologia para análise de risco, ferramentas estatísticas aplicadas, metodologia de preparação das formulações e metodologia analítica para a análise das formulações.

4.2.1. Metodologia para Análise de risco – FMEA

A análise de risco empregada foi a Análise de Modo de Falha e Efeitos (*Failure Mode and Effect Analysis* – FMEA) conforme descrito no ICH Q9 (2006). Esta ferramenta segue a metodologia do IEC 60812:2006 onde modos de falha significa as diferentes formas e modos em que algo pode falhar enquanto a análise dos efeitos significa o estudo das possíveis consequências da falha (AGARWAL, 2016).

Nesta metodologia se executa a priorização das falhas (*Risk Priority Number* – RPN) de acordo com a severidade, probabilidade de ocorrência e facilidade de detecção, onde aquele que apresentar o maior RPN, deverá ser tratado com prioridade (tabela 9) (AGARWAL, 2016).

Segundo Agarwal, os passos para se executar o FMEA são:

- a) Compilar informações sobre o processo, premissas, principais dependências, materiais utilizados que estejam dentro do escopo da análise.

- b) Estabelecer um padrão para se colocar as informações contendo: característica do atributo ou operação; modo de falha potencial; potencial impacto/efeito ou consequência da falha, severidade; potencial causa da falha; ocorrência; método atual de controle; detecção, número da priorização da falha (RPN); ações recomendadas para se minimizar a falha, análises revisada da aplicação da melhoria quanto a severidade, ocorrência, detecção e novo RPN.
- c) Identificar diferentes formas na qual a característica do atributo ou operação possa falhar, descrevendo-os como modo de falha potencial.
- d) Listar as potenciais consequências da falha de cada modo de falha diagnosticado. Impacto negativo que poderá ocorrer de cada falha causa no produto ou processo.
- e) A gravidade ou severidade (S) do efeito de cada modo de falha é numerada em uma escala de 1 a 10, onde 1 não é grave e 10 é tido como extremamente grave. A subescala contempla: 1 – apenas perceptível; 2 a 3 – pouca importância; 4 a 6 – moderadamente grave; 7 a 8 – grave e 9 a 10 – extremamente grave.
- f) Para cada causa identificar a probabilidade de ocorrência (O), o qual deve ser utilizada uma escala de 1 a 10, onde 1 representa a raridade da ocorrência e 10 uma ocorrência inevitável. A subescala para a probabilidade de ocorrência é: 1 – muito remoto (raro); 2 – muito pequena; 3 – pequena; 4 a 6 – moderada; 7 a 8 – alta e 9 – 10 – muito alta.
- g) Para cada causa identificada, listar os processos de controle atuais (se existentes) utilizados para prevenir a ocorrência ou reduzir a probabilidade ou a severidade da falha.
- h) Entendidos os processos/métodos de controle, para cada controle listado será avaliado a probabilidade de detecção (D) deste processo/métodos de controle. Para esta avaliação é utilizada a escala de 1 a 10, onde 1 é que o processo/método é sensível o suficiente para detectar a falha, e 10 a falha não será detectada pelo processo/método estabelecido. A subescala para a detecção é: 1 –

muito alta; 2 a 3 – alta; 4 a 6 – moderada; 7 a 8 – pequena; 9 – muito pequena e 10 – remota.

- i) O número da priorização do risco (RPN) é calculado pela multiplicação dos valores de Severidade (S); Ocorrência (O) e detecção (D). Onde o risco será estabelecido como baixo se o valor de RPN for de 1 a 99; moderado se de 100 a 500 e alto se o RPN obtido for de 501 a 1000.
- j) Após o cálculo de RPN, aqueles que apresentarem risco moderado a alto deverão apresentar planos de ação para se reduzir a falha potencial.

Tabela 9: Resumo da escala de classificação de risco (Adaptado de AGARWAL, 2016).

Categoria do Risco	RPN	Entendimento do Risco
Baixo	1 a 99	Risco amplamente aceitável. Nenhuma investigação futura necessária
Médio	100 a 500	Risco aceitável. Investigações futuras poderão ser necessárias afim de se reduzir o risco
Alto	501 a 1000	Risco inaceitável. Investigação necessária para se reduzir o risco antes de iniciar o desenvolvimento do produto.

4.2.2. Ferramentas estatísticas

Foram utilizadas as ferramentas estatísticas de DoE como análise fatorial fracionada para triagem dos CPPs e CMAs críticos para a composição da formulação.

A análise fatorial completa utilizando-se do desenho do compósito central foi necessária para se avaliar a composição ótima de acordo com o QTPP desejado, promovendo a otimização da formulação.

Para a construção de uma metodologia cujo emprego possa ser utilizado como ferramenta PAT, a análise multivariada PLS foi aplicada de modo a se obter os algoritmos capazes de prever os principais CQAs da formulação.

Todas as análises de DoE, otimização e análise multivariada utilizou-se do software Minitab® SPSS Inc, Chicago, IL versão 17 e 18.

4.2.3. Método de preparação das formulações

Para a manipulação das formulações foram utilizados agitadores mecânicos IKA RW20 com potência de giro de 200 a 2000 rpm, hélice do tipo cisalhador, agitador magnético com aquecimento em cerâmica IKA C-MAG HS 7 com controle de temperatura digital e controlador de temperatura ETS D5 acoplado, homogeneizador IKA T18 Basic Ultra-turrax para a dispersão do dióxido de titânio. Cada formulação utilizou parâmetros preconizados no desenho de experimento conforme tabela 10 e o processo de preparação sugerido na figura 14.

Tabela 10 – Parâmetros de processo (fonte: do autor)

Variável de Processo	Valor mínimo	Valor máximo
Tempo (min)	15	45
Velocidade (rpm)	500	1100
Aquecimento (°C)	75	95
Cisalhamento (rpm)	4000	

Figura 14 – Fluxograma sugerido do processo de preparação (fonte: do autor)

Onde: Δ = aquecimento e ⌚ = tempo

Os CMA, CPPs, serão tratados como fatores X e, CQA como resposta Y, e foram codificados conforme tabela 11 para facilitar o registro das informações e a interpretação dos algoritmos obtidos.

Tabela 11 – Codificação dos fatores X e respostas Y utilizados (fonte: do autor)

Codificação	Atributo	CQA, CMA ou CPP?
X1	Tempo	CPP
X2	Velocidade	CPP
X3	Aquecimento	CPP
X4	Pemulen	CMA
X5	Amphisol	CMA
X6	TCM	CMA
X7	OC	CMA
X8	AVO	CMA
X9	DT	CMA
Y1	pH	CQA
Y2	Viscosidade	CQA
Y3	FPS	CQA
Y4	UVA/UVB	CQA
Y5	λ crítico	CQA

Na tabela 1 do Apêndice estão demonstradas as composições de cada uma das 36 formulações preparadas, os parâmetros de processo utilizados e a fase do desenho experimental.

4.2.4. Método de análise das formulações

A análise de pH foi através do pHmetro Digital DM22 da Digimed e anteriormente a cada série de medição foi executada a calibração com padrões de pH 4,00 e 7,00. As leituras de pH foram realizadas sem diluição.

Para a medida de viscosidade, foi utilizado o viscosímetro de Brookfield DV+1, *spindle* S62, S64, S61, S63, e velocidade suficiente para atingir o mínimo de 40% de torque. Para o viscosímetro rotativo analógico Quimis com disco graduado de 0 a 100 de 0,5 em 0,5, cuja leitura indicada no disco graduado (dial) foi multiplicada pelo fator encontrado na tabela de faixas para se obter a viscosidade absoluta em unidade mPas.s, isto é: $\eta = K.\alpha$, onde: η é a viscosidade absoluta; K é o coeficiente; α é a leitura indicada pelo ponteiro (ângulo de deflexão). Para as leituras que utilizaram este viscosímetro, foi escolhido o rotor de n°4, velocidade de 12 RPM e, conforme a tabela no manual

do equipamento, dada as variáveis de escolha do rotor e velocidade, o valor do coeficiente (K) é de 500.

Para o ensaio *in vitro* para determinação do fator fotoproteção (FPS), baseia-se no ensaio de transmitância de raios UV de uma fina camada da amostra do OS espalhada em um substrato rugoso a partir de uma fonte UV conhecida.

Foi utilizada a técnica de espectrofotometria de transmitância difusa com esfera integradora, utilizando-se do equipamento Analisador de Transmitância Ultravioleta Labsphere® UV-2000S (North Sutton, NH) com software UV-2000 integrado. Este equipamento é composto de dois raios espectrográficos de fotodiodos equipados com uma esfera integrada a uma lâmpada xênon, a qual emite um espectro de radiação contínuo sem picos e fornecendo energia no espectro de 290 a 450 nm no comprimento de onda de 1nm, com baixa irradiação, de forma a não impactar na foto estabilidade dos filtros submetidos a análise.

Anteriormente a cada utilização do equipamento, a leitura do prato “branco” é realizada utilizando-se um prato de composição de polimetilmetacrilato (*PolyMethyl-MethAcrylate* – PMMA) coberto com 15µL de glicerina, uma vez que este apresenta transparência em relação aos raios UV e nenhuma fluorescência (COLIPA, 2009).

Para a avaliação da transmitância das formulações foram utilizados pratos de PMMA na dimensão de 5,0 x 5,0 cm, totalizando uma superfície de 25cm², onde cada formulação foi acuradamente pesada a quantidade de 0,75 mg/cm², ou 18,75 mg, e distribuídos de forma equivalente e padronizada em todos os pratos sob a superfície rugosa (COLIPA, 2009).

A padronização do espalhamento da amostra nos pratos de PMMA, onde:

- a) Pesagem acurada de 18,75 mg sob a superfície do prato de PMMA
- b) Rápida distribuição do produto sem pressão (20 a 30 segundos)
- c) Esfregaço sobre a superfície rugosa utilizando pressão (20 a 30 segundos)
- d) Tempo de repouso de no mínimo 15 minutos antes da leitura para a estabilização do filme do PS, protegidos da luz.

Após o período de repouso, os pratos contendo as formulações foram introduzidas no receptáculo para que fossem conduzidas para a exposição do

feixe de luz do analisador de transmitância. A transmitância da radiação UV foi medida no comprimento de onda de 250 a 450nm a 1 nm de intervalo nas 9 diferentes posições de medida por prato, conforme figura 15 (COLIPA, 2009).

Figura 15 – Pontos de leitura do Analisador de Transmitância Ultravioleta UV-2000S da Labsphere® (fonte: do autor)

Para compensar a variabilidade da baixa uniformidade de espalhamento do produto na superfície rugosa dos pratos, é recomendada que a área de cada medida seja no mínimo de 0,5 cm² e o coeficiente de variação (CoV) entre os pratos individuais não exceda 20% (COLIPA, 2009).

Este equipamento é capaz de prever os valores de FPS in vitro, razão UVA/UVB e lambda crítico (λ_c).

Para a medida da determinação in vitro do FPS, utiliza-se da seguinte equação:

Equação 1:

$$FPS_{in vitro} = \frac{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A_0(\lambda)} * d\lambda}$$

Onde:

$E(\lambda)$ = espectro de ação do eritema (COLIPA, 2009)

$I(\lambda)$ = espectro de irradiação da fonte de UV (fonte de UV-SSR em W.m⁻².nm⁻¹) (COLIPA, 2009)

$A_0(\lambda)$ = medida de absorvância monocromática por prato do teste antes da exposição do produto pela radiação UV (nm)

$d\lambda$ = comprimento de onda (nm)

O cálculo para o FPS *in vitro* ajustado (FPS *in vitro*, adj) e a determinação do coeficiente “C” de ajuste é determinado de forma interativa para ajustar o calculado para o valor do FPS *in vitro* para o valor *in vivo*. Recomenda-se que o coeficiente “C” esteja dentro do intervalo de 0,8 a 1,2 (COLIPA, 2009).

$$\text{Equação 2: } FPS_{in vitro, adj} = FPS_{in vitro} = \frac{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A_0(\lambda) * C} * d\lambda}$$

Onde: $E(\lambda)$, $I(\lambda)$, $A_0(\lambda)$ e $d\lambda$ são definidos na equação 1.

O valor de lambda crítico (λ_c) é definido pela área sob a curva do espectro de absorbância do produto irradiado de 290 nm para até obter λ_c 90% da integral do espectro da absorbância de 290 a 400 nm. Segundo COLIPA, 2009, a série dos valores de absorbância (dependente do incremento do comprimento de onda) é calculado para cada prato, separadamente. A absorbância a cada incremento do comprimento de onda ($A\lambda$) é calculado por:

$$\text{Equação 3: } A_{\lambda} = \log C_{\lambda} / P_{\lambda}$$

Onde:

C_{λ} [n] = média aritmética da transmissão das medidas tomadas no ponto N no comprimento de onda λ para o prato de referência (prato de PMMA tratado com glicerina), segundo a equação 4

$$\text{Equação 4: } C_{\lambda} = \sqrt[n]{(C_{\lambda}[1] * C_{\lambda}[2] * ... * C_{\lambda}[n])}$$

P_{λ} [n] = média aritmética da medida da transmissão dos pontos n nos comprimentos de onda λ para irradiação, da amostra de OS (prato de PMMA contendo a amostra), segundo a equação 5

$$\text{Equação 5: } P_{\lambda} = \sqrt[n]{(P_{\lambda}[1] * P_{\lambda}[2] * ... * P_{\lambda}[n])}$$

O comprimento de onda crítico, ou λ crítico, para cada amostra é dada pela média dos valores de cada medida e é obtido através da seguinte equação:

$$\text{Equação 6: } \int_{290}^{\lambda_c} A_{\lambda} * d\lambda = 0,9 \int_{290}^{400} A_{\lambda} * d\lambda$$

Onde o comprimento de onda no qual a soma das absorbâncias atinge 90% do total das absorbâncias é definido como λ_c e é considerado uma medida da amplitude da proteção solar.

Razão UVA/UVB é dada pelo cálculo da área sobre a curva do espectro compreendido pelos comprimentos de onda UVA que se apresentam na faixa de 340 a 400 nm sobre a área sobre a curva do comprimento de onda UVB que se apresentam na faixa de 290 a 320 nm.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1. Parte 1 – Fase preliminar do Quality By Design (QbD) – Delineamento

Primeiramente, conforme aponta o guia do ICH Q8(R2) de 2009, um levantamento em relação às necessidades de cumprimento de requisitos regulatórios da ANVISA relacionados a um PS foi mapeado juntamente com o que se espera da ação deste PS, definindo o escopo inicial do PS também chamado de QTPP.

Nesta fase, definiu-se quais dos atributos delineados no QTPP, foram elegidos como críticos, obtendo-se os CQAs da formulação.

Definidos os CQAs, uma análise de risco referente aos componentes da formulação (ativos de fotoproteção e excipientes) e do processo foi executada e, a definição dos métodos de análise dos principais CQA foram definidos finalizando a parte 1 do Delineamento.

Nesta etapa a definição do escopo do PS foi obtida, delineando quais os atributos físico-químicos esperados, quais as metodologias analíticas a serem empregadas frente as necessidades para o cumprimento da qualidade esperada para o produto.

Na análise de risco, todos os componentes da formulação e parâmetros de processo foram avaliados a fim de se entender antecipadamente uma possível interferência do item analisado nas QTPPs e CQAs do produto a ser desenvolvido. Caso o item seja entendido como crítico, foram previstas ações corretivas e/ou preventivas de modo a minimizar o impacto nos atributos de qualidade e no perfil de qualidade esperado para o produto antes de se iniciar as etapas experimentais, seguindo as diretrizes do guia ICH Q8, 2009 e YU et al (2014).

Por se tratar de um PS, abaixo estão relacionados em forma de tabela (tabela 12) as principais características de qualidade que o PS deve apresentar para cumprimento regulatório, levando em consideração a segurança e eficácia do produto (ICH Q8, 2009).

Tabela 12: Perfil de qualidade alvo do PS

Elementos do QTPP	Requisito	Alvo	Justificativa
Tipo de Produto	Cosmético – contendo filtros UV	Octocrileno Avobenzona Dióxido de titânio	Atender à RDC Nº 4, DE 30 janeiro DE 2014
Classificação de Cosmético	Grau 2	Atender	Conter substâncias da Lista de Filtros Ultravioletas para a proteção da pele contra os efeitos danosos dos raios solares, constantes da Resolução – RDC nº 47, de 16 de março de 2006
Tipo de Cosmético	Protetor Solar	Atender	Enquadramento em: Anexo I – Lista de Tipos de Produtos Grau 2 – RDC Nº 4, DE 30 janeiro DE 2014. RDC Nº 30 de 1º de junho de 2012
Aplicação	Tópica dermatológica (pele)	Uso tópico	Enquadramento em: Anexo I da RDC Nº 4, DE 30 janeiro DE 2014.
Função	Proteção e manutenção do bom estado da pele	Atender	Enquadramento em: Anexo I da RDC Nº 4, DE 30 janeiro DE 2014.
Forma física	Semissólido	Atender	Enquadramento em: Guia de Controle de qualidade de Produtos cosméticos
Fator de Proteção solar (FPS)	Mínimo FPS 6	FPS≥30	Enquadramento em: Resolução RDC nº 47/06 – Lista de Filtros Ultravioleta permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e atendimento à RDC Nº 30 de 1º de junho de 2012
Fator mínimo de proteção UVA (FUVA)	1/3 do valor de proteção solar indicado na rotulagem	Atender	Atendimento à RDC Nº 30 de 1º de junho de 2012
λ crítico mínimo	≥370 nm	≥370 nm	Atendimento à RDC Nº 30 de 1º de junho de 2012
Atributos de qualidade do produto	Aspecto	Emulsão uniforme	RDC Nº 4, de 30 janeiro de 2014 RDC Nº 47, DE 16 de março de 2006 – lista positiva e concentração de uso permitida. RDC Nº 489, de 23 de setembro de 1999.
	Cor	clara	
	Odor	característico	
	pH	pH da pele integra	
	Viscosidade	≥20.000 cP	
	Densidade	informativo	
	Teor de Ativos*	Atender	
	Limites microbianos	Atender	

(*) Octocrylene ou octocrileno (OC) – concentração máxima permitida de 10% (expresso como ácido), avobenzonamethane ou avobenzona (AVO) – concentração máxima permitida de 5% Titanium dioxide ou dióxido de titânio (DT) – concentração máxima permitida de 25%

FONTE: ANVISA RDC Nº30 de 2012, ANVISA RDC Nº4 de 2014; ANVISA RDC Nº 47 de 2006, ANVISA, Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos, 2º Ed., 2008.

A tabela 12 foi construída e estruturada no primeiro estágio do desenvolvimento do produto, pois nela constam os elementos do perfil de qualidade alvo do OS que configura o esqueleto de qualidade na abordagem de QbD. Isto porque nesta visão, ao se iniciar o processo de desenvolvimento com o entendimento do que se espera obter para o produto, é possível desenvolver uma formulação robusta e explorar controles estratégicos no processo de fabricação que assegurem a qualidade e eficácia do PS (ICH Q8, 2009) conforme delineado.

Segundo o ICHQ8(R2) de 2009, todos os atributos de qualidade são elementos alvos a se buscar durante a concepção produto, no desenho do processo e na estratégia de controle de qualidade a ser desenhado onde, somente serão analisados o conjunto de atributos que apresentarem alto poder de impacto nas variáveis de produto e processo.

Na tabela 13 consta uma avaliação de todos os possíveis atributos de qualidade listados do PS juntamente com o indicativo teórico sobre a criticidade do atributo.

Os atributos listados como não críticos são elementos que não serão discutidos neste trabalho, porém são importantes para assegurar a qualidade final do produto e devem ser considerados para análise e emissão de laudo de liberação do produto acabado.

Definidos os CQAs, foi realizada a análise preliminar de risco para avaliar os impactos dos atributos dos ativos de foto proteção, excipientes e parâmetros de processo frente aos atributos de qualidade do produto acabado: emulsão de OS. Na análise de risco, o impacto do risco foi avaliado em relação a robustez do processo, segurança do consumidor e eficácia do produto. Os detalhes da análise preliminar de risco e o FMEA estão expostos nas tabelas 3 a 8 do apêndice.

Tabela 13 – Avaliação dos atributos de qualidade do PS com indicativo de criticidade.

Atributos de Qualidade		Alvo	Crítico?	Justificativa
Atributos Físicos	Aspecto	Emulsão homogênea	Sim	O aspecto está diretamente ligado à segurança e eficácia do PS. Qualquer variabilidade no aspecto pode significar alterações físico-químicas e/ou microbiológicas no produto. Trata-se de uma variável importante para o monitoramento da qualidade do produto.
	Cor	Branco a amarelo claro	Sim	A coloração é um indicativo de estabilidade e da presença dos filtros físicos e químicos, pois são eles que pigmentam a emulsão.
	Odor	Característico	Sim	Em geral o odor está ligado a estabilidade do produto. Qualquer variabilidade no odor pode significar alterações físico-químicas e/ou microbiológicas no produto.
	pH	4,0 – 7,0 ⁽¹⁾	Sim	Falha no cumprimento dos valores especificados de pH podem alterar as propriedades físicas da pele podendo comprometer a integridade física deste órgão.
	Viscosidade	≥20.000 cP à 25°C	Sim	Alterações nas propriedades de viscosidade indicam alterações na estrutura física da emulsão. Variável crítica que deverá ser monitorada no desenvolvimento de formulação e processo.
	Densidade	informativo	Não	Importante para o processo de envase do produto, não traz impacto significativo na segurança e eficácia. O processo de envase não faz parte do escopo deste projeto.
Atributos Químicos	Octocileno (OC)	máx: 10% (expresso como ácido), ⁽²⁾	Sim	Variabilidade no teor poderá comprometer a eficácia do produto e em questões de processo poderá impactar na solubilização do AVO. Variável crítica que deverá ser monitorada no desenvolvimento de formulação e processo.
	Avobenzona (AVO)	máx: 5% ⁽²⁾	Sim	Variabilidade no teor poderá comprometer a eficácia do produto e haverá impacto em processo. Variável crítica que deverá ser monitorada no desenvolvimento de formulação e processo
	Dióxido de titânio (DT)	máx: 25% ⁽²⁾	Sim	Variabilidade no teor poderá comprometer a eficácia do produto e haverá impacto em processo. Variável crítica que deverá ser monitorada no desenvolvimento de formulação e processo
Limite Microbiano*	Aeróbios totais	Limite máximo 5 x 10 ³ UFC/g ou mL ⁽³⁾	Sim	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausentes ⁽³⁾	Sim	Trata-se de um atributo crítico de qualidade que traz impacto direto na segurança do produto caso ocorra variações fora dos limites estabelecidos.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausentes ⁽³⁾	Sim	
	Coliformes totais e fecais	Ausentes ⁽³⁾	Sim	*O limite microbiano para cosmético grau 2 não consta no escopo deste estudo.

FONTE: (1) LAMBERS, 2006; (2) ANVISA RDC N° 47 de 2006; (3) ANVISA RDC N°481 de 1999.

Alguns dos excipientes foram analisados em grupo, pois trata-se de medidas preventivas já estabelecidas, desse modo as matérias-primas Pemulen, EDTA e NaOH foram agrupados por serem itens interdependentes. Isto porque, para o processo de preparação do doador de consistência Pemulen, é necessária a utilização do quelante EDTA anteriormente à adição do Pemulen, para evitar amarelamento ou início de neutralização por íons cátions e, na sequência, após total dispersão, a utilização do neutralizador NaOH para se formar as redes do polímero. O mesmo ocorre com o TCM, que necessita do BHT para evitar possível oxidação dos triglicerídeos.

Avaliando-se o mapeamento preliminar de risco dos ativos de fotoproteção isolados e dos excipientes, um resumo está apresentado na tabela 14.

Tabela 14 – Resumo da análise preliminar de risco de ativos de fotoproteção e excipientes

CQA do Produto	Variáveis formulação							
	Solubilidade		Tamanho de Partícula		Concentração			
			DT	Pemulen/ EDTA/ NaOH	TCM/ BHT	Optiphen	GLI	Água Purificada
	OC	AVO						
Aspecto	Médio	Alto	Alto	Alto	Médio	Baixo	Médio	Baixo
Cor	Baixo	Médio	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Odor	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo
pH	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viscosidade	Alto	Baixo	Médio	Alto	Médio	Baixo	Baixo	Alto
Densidade	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo
Teor	Baixo	Alto	Alto	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

Na análise preliminar de risco é importante explicitar que o processo detalhado de produção ainda não está estabelecido e que aqueles cujo risco elegido seja alto e médio para um determinado atributo da formulação, o qual processo de fabricação terá interferência, deverá ser trabalhado os parâmetros de processo a fim de se melhorar o preparo da formulação de modo a mitigar o risco de ocorrência do fenômeno.

Aqueles cujo risco foi identificado como alto na análise preliminar de risco, será tratado com maiores detalhes na análise de FMEA, como resumo, na tabela

15 consta os RPNs tidos como de risco médio e alto para os ativos de fotoproteção e excipientes e as ações de mitigação a serem executadas a fim de se minimizar a possibilidade de falha.

Tabela 15 – Resumo do FMEA para variáveis de formulação com as propostas de ação de mitigação do risco.

Variáveis de formulação	CQA	RPN	Falha	Ação de mitigação do risco
OC	-	-	-	-
AVO	Cor	100	Alteração de coloração	Uso de temperatura maior que o ponto de fusão
	Tamanho de Partícula	120	Tamanho de partícula maior que o estabelecido	
	Solubilidade	100	Alterações na solubilidade	
DT	Aspecto	400	Alteração de aspecto	Uso de cisalhador para melhorar a dispersão do DT
	Tamanho de Partícula	200	Tamanho de partícula maior que o estabelecido	
	Solubilidade	450	Dispersão não homogênea	
Pemulen / EDTA / NaOH	Viscosidade	300	Alteração na neutralização do sistema	Uso de proporção padrão
	pH	200	pH fora de especificação	Uso de quantidade fixa
TCM/BHT	odor	245	Oxidação do TCM	Uso de antioxidante
Optiphen*	Contagem microbológica	600	Baixa concentração de conservante	Uso da concentração média permitida.
GLI	Aspecto	140	Ressecamento do produto acabado	Uso da concentração máxima permitida para emoliência.
Água purificada	Teor	300	Erro ao completar peso/volume	Valor fixo para Q.S.P.

*O estudo de microbiologia, por ser um estudo bastante extenso e longo, não será contemplado neste trabalho como citado anteriormente, porém é de grande importância a avaliação microbiológica do sistema.

Das variáveis de formulação estudadas, apenas para a contagem microbológica acusou um RPN que necessitasse de ação imediata. Como neste estudo não será realizada a avaliação microbiológica, a ação corretiva aplicada foi o uso da concentração média (0,75%) permitida para o conservante microbológico Optiphen (0,1 a 1,5%) a ser aplicado na formulação.

Para as demais falhas listadas, o RPN é de risco médio, no entanto, as medidas preventivas são de fácil implementação e baixo risco para os atributos do produto, matéria-prima e processo. Aquelas dependentes de processos serão avaliadas na análise preliminar de risco das variáveis de processo.

Na tabela 16 consta a análise preliminar de risco das variáveis de processo, aquecimento, agitação, tempo e cisalhamento, sendo este último, incluído após a verificação no FMEA das variáveis de formulação onde acusou um RPN acima de 400 para a fragilidade em relação a dispersão do DT, sendo, portanto, necessária a inclusão de uma etapa de cisalhamento para melhorar a dispersão do DT na formulação.

Tabela 16 – Resumo da análise preliminar de risco das variáveis de processo.

CQA	Variáveis de processo			
	aquecimento	agitação	tempo	cisalhamento
Aspecto	Alto	Alto	Alto	Alto
Cor	Médio	Médio	Baixo	Baixo
Odor	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
pH	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viscosidade	Alto	Alto	Alto	Baixo
Densidade	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Teor	Alto	Alto	Médio	Alto

Pela análise preliminar de risco, todas as variáveis de processo interferem significativamente no aspecto geral da formulação do PS. O CQA viscosidade e teor apresentaram-se bastante influenciados pelas variáveis aquecimento, agitação e tempo, sendo importante avaliar os modos de falha na análise de FMEA. O resumo dos principais modos de falha apresentados para as variáveis de processo encontra-se na tabela 17.

Tabela 17 – Resumo do FMEA para variáveis de processo com as propostas de ação de mitigação do risco.

Variáveis de processo	CQA	RPN	Falha	Ação de mitigação do risco
Agitação	aspecto	160	Força insuficiente para homogeneizar o sistema	Avaliar velocidade mínima necessária para homogeneidade do sistema
	aspecto	140	Falha na dispersão do polímero doador de viscosidade	
	aspecto	250	Incorporação de ar no sistema	
Tempo	aspecto	120	Consumo excessivo de energia e incorporação de ar no sistema	Equilibrar tempo e velocidade
Temperatura	teor	700	Teor dos ativos de fotoproteção	Utilizar temperaturas nas quais os ativos de fotoproteção sejam estáveis
Cisalhamento	aspecto	240	Aglomerados de DT	Etapa de cisalhamento apenas para o DT
	viscosidade	320	Alteração da estrutura do Pemulen	

Da análise de FMEA, apenas a temperatura apresentou valor de RPN alto, e que, portanto, a definição da temperatura do processo a ser desenvolvido deverá obedecer a temperatura mais restritiva de degradação dos ativos de fotoproteção. Neste caso a temperatura do processo deverá ser avaliada, uma vez que o valor de fusão da avobenzona é de 81 a 86°C. Outro ponto a ser mitigado é o uso do cisalhador apenas para a dispersão do DT, já que um cisalhador rompe as estruturas poliméricas do doador de viscosidade fazendo com que a formulação tenha valores de viscosidade abaixo da necessidade para manter o DT suspenso na formulação.

Para a preparação do PS, objeto deste projeto, além das etapas básicas de preparo de um sistema emulsionado, serão necessários o acréscimo de um cisalhador para dispersar o ativo de foto proteção físico, o DT, dessa maneira se assegura a ausência de aglomerados e melhor homogeneidade da dispersão.

Para a definição das variáveis de processo, aquecimento, agitação, tempo, cisalhamento foram determinados valores mínimo e máximo de trabalho, levando em consideração as necessidades de cada componente da formulação que constam na tabela 18. Para o processo de resfriamento, este será conduzido

naturalmente, sendo apenas monitorado o tempo de resfriamento de cada preparação.

Tabela 18: Valores e justificativa das variáveis de processo

Variável de Processo	Valor mínimo	Valor máximo	Justificativa
Aquecimento (°C)	75	95	O Pemulen pode sofrer coagulação em temperaturas acima de 70°C O Amphisol K necessita de no mínimo 85 a 90°C para que se disperse na fase oleosa. O AVO apresenta ponto de fusão em torno dessa faixa de temperatura.
Agitação (rpm)	500	1100	Valores mínimo para a formação de vórtex e o valor máximo para o início de agitação turbulenta.
Tempo (min)	15	45	Tempo mínimo de agitação para uma boa homogeneização e tempo máximo para um processo otimizado não deve extrapolar a 60 min.
Cisalhamento (rpm)	4000		Valores de cisalhamento utilizados para preparações de dispersão de pigmentos. Tempo de cisalhamento fixo em 5 minutos.

Para a avaliação dos CQA, a metodologia empregada para a avaliação de cada um está descrita na tabela 19, onde contém o resumo do método utilizado para avaliar cada atributo identificado como crítico para a qualidade do PS.

Tabela 19: Metodologias utilizadas para Avaliação dos Atributos

Atributos de Qualidade		Metodologia
Atributos Físicos	Aspecto	Análises comparativas, com o objetivo de avaliar a separação de fases, precipitação, alteração de coloração e odor.
	Cor	
	Odor	Será utilizada uma amostra de referência ou padrão mantida em condições ambientais controladas (2 a 8°C) a fim de evitar quaisquer modificações nas propriedades organolépticas.
	pH	Avaliar a preparação de uma solução/dispersão da amostra para avaliação de pH ou medi-la diretamente em pHmetro.
	Viscosidade	Viscosímetro rotativo
Atributos Químicos	Teor de OC	A avaliação de teor dos ativos de foto proteção será realizada por quimiometria através da metodologia UV desenvolvida da confirmação do teor pelo método de PLS. Pode ser utilizado o método de doseamento por HPLC
	Teor AVO	
	Teor TD	

5.2. Parte 2 – Desenho Experimental (DoE)

Construído o QTPP, definidos os CQA e entendidas as variáveis de formulação e processo através da análise de risco, dá-se início a construção do desenho experimental para mapear quais variáveis apresentam real interferência nos CQA e de que forma influenciam estes atributos.

Para este estudo, serão realizadas duas abordagens (tabela 20), sendo a primeira um fatorial fracionado para entender o impacto das variáveis de formulação e processo nos atributos físicos da formulação, como aspecto, viscosidade, cor entre outros. E um estudo de fatorial completo com desenho do compósito central com análise de superfície e resposta a fim de se obter a melhor configuração esperada para esta composição em termos de cumprimento das QTPPs.

Tabela 20 – Resumo dos estudos de DoE

Codificação	Variáveis	Função	Valores de trabalho	Fase do Mapeamento
X1	tempo	Parâmetro de processo	15 a 45 min	Fatorial fracionado
X2	velocidade	Parâmetro de processo	500 – 1100 rpm	Fatorial fracionado
X3	aquecimento	Parâmetro de processo	75 – 95 °C	Fatorial fracionado
X4	Pemulen	Excipiente funcional	0,1 – 0,4%	Fatorial fracionado
X5	Amphisol	Excipiente funcional	0,5 – 2,0%	Fatorial fracionado
X6	TCM	Excipiente funcional	1,0 – 10,0%	Fatorial fracionado
X7	OC	Ativo de Fotoproteção	0 – 10%	Fatorial Completo + CCD
X8	AVO	Ativo de Fotoproteção	0 – 5%	Fatorial Completo + CCD
X9	DT	Ativo de Fotoproteção	0 – 25%	Fatorial Completo + CCD
-	BHT	Excipiente adjuvante	0,1%	NA
-	EDTA	Excipiente adjuvante	0,1%	NA
-	Opthiphen	Excipiente adjuvante	0,75%	NA
-	NaOH solução a 18%	Excipiente adjuvante	2,3 NaOH : 1,0 Pemulen	NA
-	Água	Veículo	q.s.p.	NA

Para a análise preliminar foram mapeados 6 fatores, de X1 a X6, gerando um grande número de experimentos, visto que cada fator irá variar em 2 níveis, sendo o mínimo e o máximo conforme descritos na tabela 20. Como este estudo preliminar trata-se de uma triagem, foi escolhido o desenho fatorial 2_{IV}^{6-2} a fim de

se reduzir o número de experimentos e apresentar confusões correspondentes a resolução IV. Dessa forma, as variáveis do processo (temperatura, tempo e agitação) e as variáveis de formulação (Pemulen, Amphisol e TCM) foram estudados de modo a avaliar a interferência nos CQAs, pois neste desenho de estudo os ativos de fotoproteção e os excipientes adjuvantes foram mantidos fixos.

Para os ativos de fotoproteção, foram mantidos fixos nos valores máximos permitidos de OC (10%), AVO (5%) e um valor intermediário de DT (10%), pois espera-se entender o impacto da base nos valores e medidas referentes ao FPS. Uma vez que conforme a composição da base pode-se haver uma interferência positiva, ou seja, incrementando os valores de FPS, como negativa, no qual a os componentes da base interferem nos valores e medidas referentes ao FPS, como FPS, razão UVA/UVB, λ crítico.

Após a manipulação das 16 formulações, estas foram avaliadas quanto às respostas Y1 a Y5 e foi possível obter os seguintes resultados:

Figura 16 – Gráfico de Pareto dos efeitos principais para a resposta Y1

Figura 17 – Efeitos principais de X4 e X5 na resposta Y1

Figura 18 – Análise de superfície resposta para Y1 em relação a X3 e X5

Conforme pode-se observar na figura 16, gráfico de Pareto, os fatores que apresentam significância de modo a interferir na leitura da resposta Y1 (pH) são X4 e X5, onde estão presentes efeitos principais, figura 17, os quais o fator X4 apresenta um efeito negativo para a resposta Y1 pois, quanto maior a concentração de X4 utilizada na formulação, mais baixo ou ácido é o valor de Y1 encontrado, e para X5, apresentou um efeito positivo pois, quanto maior a concentração na formulação, mais alcalina é a resposta para Y1.

No gráfico de superfície resposta, figura 18, pode-se observar que a interação entre os fatores X4 e X5 para a resposta Y1 é linear.

Figura 19 – Gráfico de Pareto dos efeitos principais para a resposta Y2

Figura 20 – Efeitos principais de X2, X3 e X4 para a resposta Y2

Figura 21 – Gráfico de interações entre X2 e X3

Figura 22 – Gráfico de superfície resposta para as variáveis X2 e X3; X3 e X4, X2 e X4.

Superfície Resposta de Y2 versus X3; X2

Superfície Resposta de Y2 versus X4; X3

Superfície Resposta de Y2 versus X2; X4

Para a resposta Y2 (viscosidade), conforme pode-se observar no gráfico de Pareto (figura 19) há significância entre os fatores X4, a interação entre os fatores X2:X3 e o fator X3 isolado de modo a interferir na leitura da resposta Y2.

No gráfico de efeitos principais (figura 20), pode-se observar os fatores isolados, onde X2 e X3 apresentam um menor efeito em relação ao efeito observado pelo fator X4, no entanto, sabe-se que há interação entre os fatores X2 e X3 (figura 21) e são inversamente proporcionais, sendo mais expressiva na resposta Y2 quando nos valores mínimos. Já o fator X4, apresenta uma relação positiva e bastante significativa na resposta Y2. Nos gráficos de superfície resposta (figura 22), a curvatura dos planos indica uma interação não linear.

Figura 23 – Gráfico de Pareto para a resposta Y3

Para a resposta de Y3 (FPS), conforme pode-se observar no gráfico de Pareto (figura 23), nenhum fator apresentou significância de modo a interferir na resposta, nesta fase do desenho experimental fatorial fracionado os fatores X7, X8 e X9 correspondentes aos ativos de fotoproteção se mantiveram inalterados, dessa forma entende-se que os fatores responsáveis pelo processo e os excipientes utilizados não causam interferência significativa na resposta de Y3.

Figura 24 – Gráfico de Pareto para a resposta Y4

Assim como para a resposta Y3, a resposta Y4 (Razão UVA/UVB) o gráfico de Pareto (figura 24) não apresentou significância de modo que os fatores pudessem interferir na resposta. Assim como Y3, os fatores responsáveis pelo processo e os excipientes utilizados não causam interferência significativa na resposta de Y4.

Figura 25 – Gráfico de Pareto para a resposta Y5

Figura 26 – Gráfico de efeitos principais de X6

Para a resposta Y5 (λ crítico), conforme pode-se observar no gráfico de Pareto (figura 25), há significância em relação ao fator X6 de modo a interferir na leitura da resposta Y5.

No gráfico de efeitos principais (figura 26), pode-se observar o fator X6 apresenta efeito negativo, ou seja, quanto maior a quantidade do excipiente X6 utilizado, menor é o valor da resposta Y5.

Portanto, utilizando-se do modelo delineado pelo estudo fatorial fracionado no qual variou-se parâmetros de processo e os excipientes tidos como críticos da formulação, é possível otimizar a formulação de modo a se obter as propriedades desejadas para as respostas, onde os parâmetros de processo e a definição da concentração de excipientes para aqueles fatores que apresentaram significância nas respostas Y1, Y2 e Y5 possam ser maximizados de modo a cumprir as exigências solicitadas no QTPP. A figura 27 traz o gráfico de otimização e apresenta os valores otimizados dos fatores com a previsão das respostas as quais sofreram interferência significativa.

Figura 27 – Gráfico de Otimização – Fatorial Fracionado

Após executada a otimização, os parâmetros de processo e os excipientes, tidos como críticos para as principais características físicas da formulação, tiveram os valores definidos de modo a se obter valores desejados em relação a resposta Y1, Y2.

A otimização foi executada em relação às respostas que apresentaram significância no estudo fatorial conforme exposto acima. Já para a resposta Y5, foi observada uma interferência significativa do fator X6, apesar de esta resposta estar ligada aos ativos de fotoproteção, entende-se que X6 apresenta algum efeito antagônico quando presente na formulação juntamente com os fatores X7, X8 e X9.

Para a segunda etapa do desenvolvimento do protetor solar, o estudo fatorial completo, somado ao desenho do compósito central foi utilizado para definir a melhor composição para a otimização dos atributos críticos de fotoproteção.

Para melhor entendimento da interferência dos fatores X7, X8 e X9, os parâmetros de processo X1, X2 e X3 e concentrações dos fatores na condição otimizada para X4, X5 e X6 foram fixados conforme resultado da otimização, uma vez que se entende que os resultados esperados para os atributos físicos

da formulação Y1, Y2 e, para o atributo químico Y5 sofrem interferência dos fatores fixados e portanto devem permanecer dentro da desejabilidade previamente estipulada.

O desenho do Compósito Central foi executado de modo a se obter 5 réplicas do ponto central e 6 pontos axiais. Os pontos centrais foram replicados em cinco vezes de forma a eliminar a necessidade de replicação das formulações, pois é possível prever o erro experimental através desta repetição.

Os fatores X7, X8 e X9 foram estudados dentro das variações permitidas pela legislação RDC N° 47 de 2006, e os valores para os fatores X1, X2, X3, X4, X5 e X6 foram fixados a fim de se obter um fatorial completo 2^3 com a resposta otimizada em relação a resposta Y3, Y4 e Y5 referentes ao fator de proteção.

Para este modelo de desenho, as seguintes respostas foram obtidas através da análise de superfície e resposta:

Para a resposta Y1, foi possível observar apenas interações lineares através dos gráficos de superfície resposta expostos na figura 28, onde apenas os fatores X4 e X5 apresentaram interferência.

Esta interferência já foi observada na análise fatorial fracionada em que apresentam efeitos antagônicos.

Figura 28 – Análise de Superfície Resposta para Y1

Para a resposta Y2, foram observadas interações entre seis fatores, X1, X2, X3, X4, X5, X9, apresentando interações quadráticas como é possível se observar nos gráficos através da curvatura do plano presentes na figura 29.

Figura 29 – Análise de Superfície e Resposta para Y2

Para a resposta Y3, no desenho do compósito central, a análise de superfície resposta evidenciou interações entre praticamente todos os fatores, exceto X5 (figura 30). Para todas as interações observadas através das curvaturas dos planos, indicando interações quadráticas, como pode-se observar no algoritmo que rege a resposta Y3 em função dos fatores observados presente na tabela 20.

Figura 30 – Análise de Superfície e Resposta para Y3

Para a resposta Y4, no desenho do compósito central, a análise de superfície resposta (figura 31) apresentou relação entre os fatores X1, X2, X4, X6, X7, X8 e X9. Dentre as relações observadas, apenas X2, X8 e X9 apresentaram relações quadráticas conforme pode-se observar pela curvatura dos planos nos gráficos onde estão representados estes fatores. Os demais fatores, X1, X4, X6 e X7 apresentaram relação linear para a resposta Y4.

Para os fatores X1, X6, quanto menor o valor do fator, maior é a resposta para Y4, sendo o inverso apresentado para os fatores X4 e X7.

Figura 31 – Análise de Superfície e Resposta para Y4

Para a resposta Y5, no desenho do compósito central, os gráficos de superfície e resposta (figura 32) sinalizaram relações entre as variáveis X1, X6, X7 e X8, sendo lineares para X1, X6 e X7 e quadrática para X8 conforme pode-se observar na curvatura do plano do gráfico.

Figura 32 – Análise de Superfície e Resposta para Y5

Na tabela 21 estão disponíveis os valores de grau de liberdade, soma dos quadrados e p-valores para a relação de cada resposta analisada em funções dos fatores estudados.

Para cada resposta foi obtido o algoritmo, ou equação matemática, capaz de trazer a predição sugerida de acordo com os valores dos fatores desejados, sendo esta predição explicada, em sua maioria, por no mínimo 60% dos fatores nela envolvidos, conforme dados de R^2 disponíveis na tabela 22.

Através deste algoritmo, é possível controlar os fatores para se obter a resposta esperada com no mínimo 60% de segurança.

Tabela 21 – Resultados de GL, SQ e p-valor para as respostas obtidas na análise de superfície resposta para Y1 a Y5.

RESPOSTA	Y1			Y2			Y3			Y4			Y5		
FONTE	GL	SQ	p-valor	GL	SQ	p-valor	GL	SQ	p-valor	GL	SQ	p-valor	GL	SQ	p-valor
Regressão	2	2,4552	0,000	13	96,4484	0,000	13	9,6177	0,000	10	81,0878	0,000	6	0,463014	0,000
Regressões Lineares	X1	-	-	1	0,2566	0,052	1	0,4793	0,012	1	3,5156	0,032	1	0,000238	0,697
	X2	-	-	1	6,1775	0,000	1	1,7533	0,000	1	0,4687	0,413	-	-	-
	X3	-	-	1	0,0686	0,299	1	0,3942	0,021	-	-	-	-	-	-
	X4	1	1,2996	0,000	1	0,3798	0,020	1	1,5208	0,000	1	3,5156	0,032	-	-
	X5	1	1,1556	0,000	1	0,0732	0,283	-	-	-	-	-	-	-	-
	X6	-	-	-	-	-	1	1,2668	0,000	1	19,1406	0,000	1	0,000412	0,608
	X7	-	-	-	-	-	1	3,0827	0,000	1	14,9995	0,000	1	0,416006	0,000
	X8	-	-	-	-	-	1	1,4376	0,000	1	4,8043	0,013	1	0,046770	0,000
	X9	-	-	-	1	0,4423	0,013	1	1,0284	0,001	1	11,5696	0,000	-	-
Regressões Quadráticas	X1*X2	-	-	1	2,6272	0,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X1*X3	-	-	-	-	-	1	0,5478	0,008	-	-	-	-	-	-
	X1*X4	-	-	1	1,2507	0,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X1*X6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,000039	0,874
	X2*X2	-	-	-	-	-	1	2,1501	0,000	1	0,6282	0,344	-	-	-
	X2*X3	-	-	1	4,4350	0,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X2*X4	-	-	1	0,2012	0,082	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X2*X5	-	-	1	0,1714	0,107	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X2*X6	-	-	-	-	-	1	0,9010	0,001	-	-	-	-	-	-
	X3*X3	-	-	1	0,0244	0,532	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X4*X5	-	-	1	0,3492	0,026	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	X4*X6	-	-	-	-	-	1	0,8038	0,002	-	-	-	-	-	-
	X8*X8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,4527	0,155	1	0,016265	0,003
	X8*X9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6,1250	0,006	-	-	-
	X9*X9	-	-	-	-	-	1	1,0639	0,001	-	-	-	-	-	-
Erro	13	0,7400	-	21	1,2691	-	21	1,3340	-	24	16,1812	-	28	0,042953	-
Falta de Ajuste	-	-	-	28	1,2124	0,064	17	1,0611	0,609	20	15,7763	0,030	24	0,041827	0,044
Erro Puro	-	-	-	4	0,0567	-	4	0,2729	-	4	0,4049	-	4	0,001126	-
TOTAL	15	3,1952	-	34	97,7175	-	34	10,9517	-	34	97,2690	-	34	0,505967	-

Onde: GL = grau de liberdade, SQ = soma dos quadrados

Tabela 22 – Regressões obtidas na análise de superfície respostas para as respostas Y1 a Y5 e os respectivos R²

Resposta	Equação	R ² %	R ² _{ajustado} %	R ² _{predição} %
Y1	$Y1 = 6,353 - 1,900 X4 + 0,3583 X5$	76,84	73,28	64,92
Y2	$\ln(Y2) = -9,80 + 0,0279 X1 + 0,01885 X2 + 0,224 X3 + 3,96 X4 + 0,298 X5 + 0,02408 X9 - 0,00078 X3 \cdot X3 - 0,000090 X1 \cdot X2 + 0,1243 X1 \cdot X4 - 0,000175 X2 \cdot X3 + 0,00249 X2 \cdot X4 - 0,000460 X2 \cdot X5 + 1,313 X4 \cdot X5$	98,70	97,90	85,27
Y3	$\ln(Y3) = -2,20 - 0,0987 X1 + 0,01648 X2 - 0,0351 X3 - 3,246 X4 - 0,2063 X6 + 0,1590 X7 + 0,2171 X8 + 0,1269 X9 - 0,000011 X2 \cdot X2 - 0,00494 X9 \cdot X9 + 0,001234 X1 \cdot X3 + 0,000176 X2 \cdot X6 + 0,3320 X4 \cdot X6$	87,82	80,28	63,38
Y4	$Y4 = 384,36 - 0,0312 X1 - 0,0087 X2 + 3,13 X4 - 0,2431 X6 - 0,3506 X7 + 1,620 X8 + 0,2943 X9 + 0,000006 X2 \cdot X2 - 0,1444 X8 \cdot X8 - 0,0778 X8 \cdot X9$	83,36	76,43	62,30
Y5	$Y5 = 0,9824 - 0,00041 X1 - 0,00252 X6 - 0,03844 X7 + 0,1290 X8 - 0,01471 X8 \cdot X8 - 0,000023 X1 \cdot X6$	91,51	89,69	86,77

Das equações obtidas para as respostas Y1 a Y5, foi possível realizar a otimização da formulação de modo a se obter o maior valor possível de FPS, estando este acima de 30 e valores de viscosidade acima de 20.000 cps conforme delineado nas QTPPs, já que para os valores de Y1 todos estavam dentro das especificações delineadas e próximo ao valor de pH 6,0.

Os valores dos parâmetros de processo e os valores dos componentes da formulação de X4 a X9 estão dispostos na figura 33 onde consta o gráfico de otimização.

Figura 33 – Gráfico de otimização

A formulação 36 foi preparada e as respostas obtidas para o ensaio em relação às respostas Y3 e Y2 estão dispostos na tabela 23.

Tabela 23 – Resultados da otimização F36

Respostas	Y reais	Y DoE (IC _{95%})	Y PLS (PI _{95%})
Y1	*	*	*
Y2	68.250	74.188 (50.502-108.984)	31.325 (9.731-52.820)
Y3	50,43	44,29 (28,40-69,07)	*
Y4	0,977	0,840 (0,768-0,913)	*
Y5	383	380 (378-381)	*
X7	10,00	*	6,28 (4,64-8,43)
X8	5,00	*	3,66 (2,61-4,90)
X9	14,00	*	11,41 (7,26-17,30)

5.3. Parte 3 – Metodologia para ferramenta PAT

Durante a elaboração do DoE, as 35 formulações foram analisadas quanto às respostas desejadas no estudo. Delas, para a análise da resposta Y3, Y4 e Y5 foram coletadas os valores de transmitância dos comprimentos de onda de 251,5 a 448,5 nm para cada formulação, sendo esta avaliada em duplicada com leitura de nove pontos cada. O banco de dados formado pelos comprimentos de onda de cada formulação estão reportados na figura 34 e foram utilizados para a execução da análise multivariada.

Figura 34 – Gráfico 3D dos dados de transmitância das formulações de F1 a F35.

A partir dos dados dos espectros obtidos das formulações utilizadas para desenvolver a formulação do PS, foi possível executar a análise multivariada por PLS para se obter, através da análise de transmitância UV, as concentrações de X7, X8 e X9 e o valor correspondente a Y2 onde, os valores de graus de liberdade, soma dos quadrados e p-valor está apresentado na tabela 24.

Através do modelo desenvolvido foi possível assegurar que, estando estes três fatores e (X7, X8 e X9) e a resposta Y2 dentro dos limites estabelecidos, as demais variáveis do PS desenvolvido também estarão, pois, o modelo estabelecido apresenta boa assertividade conforme indica os valores de R^2 na correspondência da interação dos comprimentos de onda referentes aos

20 componentes descritos na tabela 25, portanto o ajuste do modelo está com uma boa predição.

Para a resposta Y1, o modelo não conseguiu executar boas predições, no entanto, em nenhuma formulação os valores de Y1 estavam fora dos limites estabelecidos no QTPP, e que, como está em um montante fixo em relação a concentração de X4, a resposta Y1 não é tida como critica neste projeto.

Tabela 24 – Valores de GL, SQ e p-valor para as variáveis X7, X8, X9 e Y2

Fonte	Ln(X7)			Ln(X8)			Ln(X9)			Y2		
	GL	SQ	P-valor	GL	SQ	P-valor	GL	SQ	P-valor	GL	SQ	P-valor
Regressão	20	159,045	0,000	20	84,0830	0,000	20	172,491	0,000	20	3,33679E ¹¹	0,000
Erro	555	8,098		555	8,6203		555	14,732		555	4,06943E ¹⁰	
Total	575	167,143		575	92,7033		575	187,223		575	3,74373E ¹¹	

Tabela 25 – Valores de R² para os 20 componentes do PLS para X7, X8, X9 e Y2.

CPs	Ln(X7)		Ln(X8)		Ln(X9)		Y2	
	R ²	R ² (pred)	R ²	R ² (pred)	R ²	R ² (pred)	R ²	R ² (pred)
1	0,667987	0,660563	0,000320	0,000000	0,461826	0,455565	0,046211	0,040732
2	0,707586	0,66379	0,614730	0,605032	0,472507	0,462323	0,142613	0,132834
3	0,839295	0,833863	0,620123	0,611325	0,588567	0,578840	0,313252	0,297340
4	0,847701	0,842377	0,626639	0,614873	0,786459	0,775370	0,314409	0,292726
5	0,853652	0,848124	0,703273	0,690584	0,790081	0,779843	0,479302	0,441815
6	0,860484	0,855288	0,723150	0,710106	0,790235	0,780369	0,571052	0,535972
7	0,889070	0,884212	0,750533	0,737526	0,791098	0,781234	0,635825	0,604216
8	0,889071	0,884234	0,753173	0,740261	0,817859	0,807508	0,702851	0,670985
9	0,893895	0,888206	0,789738	0,775461	0,818028	0,806612	0,805603	0,777520
10	0,912921	0,906621	0,857072	0,841871	0,859321	0,848346	0,806177	0,778339
11	0,924931	0,918373	0,861628	0,846391	0,876424	0,865951	0,817812	0,791158
12	0,926455	0,919523	0,866818	0,851140	0,876438	0,865249	0,837141	0,809075
13	0,926749	0,919392	0,867838	0,852657	0,902484	0,888974	0,853008	0,823571
14	0,929495	0,920330	0,868040	0,851987	0,905436	0,889169	0,870360	0,837321
15	0,931948	0,922257	0,879936	0,860693	0,909837	0,895645	0,873350	0,840354
16	0,942984	0,928438	0,889070	0,863981	0,910138	0,895695	0,873433	0,840100
17	0,947906	0,932246	0,891286	0,864150	0,919212	0,900576	0,873435	0,840103
18	0,950427	0,934614	0,903933	0,870210	0,919285	0,900929	0,877263	0,843082
19	0,951153	0,935548	0,906200	0,875802	0,919325	0,900920	0,884752	0,847729
20	0,951551	0,936295	0,907012	0,877304	0,921316	0,904263	0,891300	0,853530

CPs = componentes

Durante a análise de validação do modelo, foi possível verificar que tanto os resultados obtidos, quanto os valores de predição, informados pelo asterisco (*) nas figuras 35, 36, 37 e 38, confirmam a boa previsibilidade do modelo ao se

utilizar os valores obtidos nos espectros para se obter os valores de X7, X8, X9 e Y2,

Figura 35 – Gráfico de validação do modelo em relação a X7.

Figura 36 – Gráfico de validação do modelo em relação a X8

Figura 37 – Gráfico de validação do modelo em relação a X9

Figura 38 – Gráfico de validação do modelo em relação a Y2

6. CONCLUSÃO

A metodologia do QbD baseada nos guias Q8 do ICH empregada para o desenvolvimento do PS foi possível construir a qualidade do produto, conhecer as fragilidades do processo através da análise de risco e, utilizando a otimização após a análise de superfície resposta obtida através dos estudos de fatorial fracionado e fatorial completo somado ao desenho do compósito central, foi possível se obter e cumprir os requisitos delineados no início do projeto, as QTPPs (tabela 26).

Tabela 26 – QTPP versus resultados obtidos na formula otimizada

Elementos do QTPP	Requisito	Alvo	Resultado
Tipo de Produto	Cosmético – contendo filtros UV	Octocrileno Avobenzona Dióxido de titânio	Os 3 ativos de fotoproteção foram utilizados
Classificação de Cosmético	Grau 2	Atender	Atende
Tipo de Cosmético	Protetor Solar	Atender	Atende
Aplicação	Tópica dermatológica (pele)	Uso tópico	Uso tópico
Função	Proteção e manutenção do bom estado da pele	Atender	Atende
Forma física	Semissólido	Atender	Atende
Fator de Proteção solar (FPS)	Mínimo FPS 6	FPS≥30	FPS 50
Fator mínimo de proteção UVA (FUVA)	1/3 do valor de proteção solar indicado na rotulagem	Atender	Atende
λ crítico mínimo	≥370 nm	≥370 nm	383
Atributos de qualidade do produto	Aspecto	Emulsão uniforme	Emulsão uniforme
	Cor	clara	Branca a levemente amarelada
	Odor	característico	Característico
	pH	pH da pele integra	6,00
	Viscosidade	≥20.000 cP	68.250 cps
	Densidade	informativo	Informativo
	Teor de Ativos*	Atender	Octocrileno: 10% Avobenzona 5% Dióxido de Titânio 14%
	Limites microbianos	Atender	Fora de escopo

O espaço de concepção construído para o PS desenvolvida encontra-se na Figura 39.

Figura 39 – Espaço de concepção do PS.

O modelo preditivo desenvolvido através da análise multivariada por PLS foi ajustado de forma a permitir utilizar a análise de transmitância por UV como uma ferramenta PAT para a avaliação da qualidade deste OS no contexto da PAT.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, A.; **An expert guide to problems solving with practical examples**; Ed. Aditi Agarwal, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY – ACS. **Ultraviolet (UV) Radiation**; 2013. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/radiationexposureandcancer/uvradiation/index>> Acesso em 26 ago. 2015

APONTE, O. F. G.; DÍAZ, B. M. V.; HUERTAS, C. E. M.; **La calidad desde el diseño: 95glomerado y oportunidades para la 95glomerad 95glomerados95**. Estudios Gerenciales, p. 68-78. 2015.

ARAUJO, T. S.; SOUZA, S. O.; **Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta**. Scientia Plena. V.4. n.11. 2008.

ASHLAND Technical Information; **Optiphen® preservative for the cosmetic industry**. Bulletin VC-850; 2014.

AVENEL-AUDRAN, M.; DUTARTRE H.; GOOSSENS A.; et all; **Octocrylene, an emerging photo allergen**; Archives of Dermatology; v.146, n.7; p.753-757, 2010.

AVENEL-AUDRAN, M.; DUTARTRE, H.; GOOSSENS, A.; et al. **Octocrylene, an Emerging Photoallergen**. Archives of Dermatology, v.146, n.7, p.753-757, 2010.

BAKEEV, K. A.; **Process Analytical Technology Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for Chemical and Pharmaceutical Industries**; 2nd ed. Ed. Wiley, 2010.

BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R., PEDRIALI, C. M.; et al, **Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção**. Anais Brasileiro de Dermatologia. V.86. n.4. Rio de Janeiro, 2011.

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

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada, **RDC Nº 60**, de 10 de outubro de 2014.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada, **RDC Nº 30**, de 1 de junho de 2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada, **RDC Nº 47**, de 16 de março de 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada, **RDC Nº 4**, de 30 de janeiro de 2014.

CABRAL, L. D. S.; PEREIRA, S. O.; PARTATA, A. K.; **Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil**, Revista Científica do ITPAC, v.4, n.3, 2011.

CARVALHO, R., **Combinação de infravermelho próximo e ferramentas quimiométricas para análise de material desfibrado de cana-de-açúcar**. 2015. 57 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de ciências exatas e de Tecnologia Universidade de São Carlos, São Carlos.

CAVAZZUTI, M.; **Optimization Methods: From Theory to Design Scientifica and Thechnological Aspects in Mechanics**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.

CHALLA, S. POTUMARTHI R. **Chemometrics-Based Process Analytical Tehcnology (PAT) Tools: Applications and Adaptation in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Indutries**, Applied Biochemistry and Biotechnology, v.169, p.66-76.

CHANG, RK; RAW, A; LIONBERGER, R., et al; **Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process**

Development, and testing of Topical Dermatologic Products, The American Association of Pharmaceutical Science Journal, v.15, n.1, p.41-52, 2013.

ChemSpider- Search and Share Chemistry. **Octocrylene** Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21165.html>> acesso em 16/05/2016

ChemSpider- Search and Share Chemistry. **Titanium Dioxide** Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.142802.html>> acesso em 16/05/2016

COUTEAU, C.; FAURE, A.; FORTIN J., et al. **Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. V.44. p.270-273. 2007.

CRODA Technical Sheet, **Crodamol GTCC**, LA/06/DSB, 2006

CURTIVO, C. P. **Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg): aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e estatística**. 2011. 214 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo.

D'ORAZIO, J.; et al., **UV Radiation in the Skin**, Int. J. Mol. Sci., v.14; p.12222–12248, 2013.

DSM Nutritional Products, **Amphisol K, Revealing the power os robust emulsification**; Switzerland 2015.

ESMOND-WHITE K.A., CUELLAR M., UERPMANN C., et al. **Raman 97glomerados97 as a process analytical technology for pharmaceutical manufacturing and bioprocessing**. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v.409, p.637-649, 2017.

FDA, Food and Drugs Administration; **Quality by Design for ANDAs: An example for Immediate-Release Dosage Forms**; Abril, 2012.

FDA, Food and Drugs Administration; **Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance**; Rockville; 2014. Disponível em: <www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070305.pdf>; Acesso em: 07 nov. 2015.

FDA ; Food and Drug Administration **Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products**, Atualizado em 06 abril de 2018. Disponível em <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/getiigWEB.cfm>> acesso em 28/04/2018.

FERREIRA, F.R.; NASCIMENTO, L.F.C; ROTTA, **Os. Fatores de risco para câncer de pele não melanoma em Taubaté, SP: um estado caso – controle.** Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v.57, n.4, p.431-437, 2011.

FERREIRA, M.M.C.et al. **Quimiometria I: Calibração multivariada, um tutorial.** Química Nova, São Paulo, v.22, n.5, p.724-731, 1999

FLOR, J., DAVOLOS, M. R., CORREA, M.A., **Protetores Solares**, Química Nova, v.30, n.1, p.153-158, 2007.

Food and Drug Administration (FDA), **Annex VI List of preservatives allowed for use in cosmetic products**; Revised in August 2015; disponível em <<http://www.fda.gov/ph/attachments/article/15926/Annex%20VI%20revised%20as%20per%20August%202015.pdf>> acesso em 03/07/2016

FUKUDA, I. M., PINTO, C. F. F.; MOREIRA; C. S.; et al. **Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD).** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018 (*in press*).

GAFANIZ, S. M. M. **Desenho de Garantia da Qualidade: Projecto Mudança de Instalações.** 2011. 176 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Farmacêutica) – Faculdade Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa.

GONÇALEZ, R.; **Mais flexibilidade, qualidade garantida.** Revista do Farmacêutico, São Paulo, n. 114. 2013. Disponível em: <<http://www.crfsp.org.br/crfsp.org.br/index.php/tv-crf-sp/468-revista-do->

farmaceutico/revista-114/4906-revista-do-farmaceutico-114-industria.html.>

Acesso em: 04 mar. 2016.

HEXSEL, C. L.; BANGERT, S. D.; HERBERT, A. A.; LIM, H. W.; **Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repelente products.** Journal of American Academy of Dermatology, v.59, n.2, p.316-323, 2008.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIRIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH. **Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8(R2).** 2009. Disponível em:<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2015.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIRIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH. **Guidance of Industry: Q9 Quality Risk Management. 2006.** Disponível em:<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2015.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIRIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH. **Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10. 2008.** Disponível em:<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2015.

INTERNATIONAL SPECIALITY PRODUCTS (ISP), **Sunscreen Formulary, A Formulation Guide for Effective Sun Care Preparations**, 2002.

KUMAR, N.; BANSAL, A.; SARMA, G.S.; et al. **Chemometric tools used in analytical chemistry: an overview**; Talanta n.123, p.186-199; 2014

LIONBERGER, R. A.; LEE, S. L.; LEE, L.; et al; **Quality by Design: Concepts for ANDAs**. The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal. V.10. n.2. p.268-276. 2008

LONNI, A.A.S.G. et al. **Fluorescência de Raios X por dispersão de Energia aplicada no controle de qualidade de protetor solar**. Lat. Am. J. Pharm., Paraná, v.27, n.5, p.661-667, 2008.

LUBRIZOL Technical Data Sheet; **Neutralizing Carbopol and Pemulen Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems**; Technical Data Sheet 237; The Lubrizol Corporation; Ohio, September 2009

LUBRIZOL Technical Data Sheet; **Neutralizing Carbopol and Pemulen Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems**; Technical Data Sheet 237; The Lubrizol Corporation; Ohio, September 2009.

MILESI, S.S.; GUTERRES, S.S. **Fatores determinantes da eficácia de fotoproteção**. Caderno de farmácia, Porto Alegre, v.18, n.2, p.81-87, 2002.

MISAR, S. N.; ANSARI, M. H.; BHALERAO, K. R. **Quality by Design: A Paradigm for Industry**. V.28; n. 13; p.67-74; 2014.

MORE, B. D.; **Physical sunscreen: ON the comeback trail**. Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology, v.73, n.2, p.80-85, 2007.

NASH, J. F.; TANNER, P. R.; **Relevance of UV filter/sunscreen 100glomer photostability to human safety**, Photodermathology, photoimmunology and photomedicine, v.30, p.88-95, 2014.

PECQUERIE F, RUFFING M.; LIU X.; et al; **Pemulen™ Polymeric Emulsifiers Flexible Solutions for Enhancing the Stability of Low Viscosity Emulsions**; Technical Sheet 778, The Lubrizol Corporation; Ohio, February 2011.

PERES, D. D.; ARIEDE, M. B., CANDIDO, T. M.. **Quality by design (QbD), Process Analytical Technology (PAT), and design of experiment applied to the development of multifunctional sunscreens**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.43. n.2. p.246-256. 2017.

PINTO, M. S.; ALPIOVEZZA, A.R.; RIGHETTI, C.; **Garantia da Qualidade na Indústria Cosmética**; São Paulo; Cengage Learning; 2012

PubChem, Open Chemistry Database; disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Ethylhexyl_2-cyano-3_3-diphenylacrylate#section=Top> acesso em: 15/05/2016

PubChem, Open Chemistry Database; disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avobenzone#section=Top>> acesso em: 15/05/2016

PubChem, Open Chemistry Database; disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/titanium_dioxide#section=Drug-Labels-for-Ingredients> acesso em: 15/05/2016

ROWE, RC., SHESKEY, PJ e QUINN, ME. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 6th Edition. Grayslake, IL: RPS Publishing, 2009

RATHORE, A.; WINKLE, H.; **Quality by design for biopharmaceuticals**. Nature Biotechnology. V.27. n.1. p.26-34. 2009.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S.; **Fator de proteção solar: significado e controvérsias**. Anais Brasileiro de Dermatologia, v.86, n.3, p.507-515. 2011

SGARBI, F.C.; CARMO, E.D.; ROSA, L.E.B. **Radiação ultravioleta e carcinogênese**. Revista de Ciências Médicas, Campinas, v.16, n.4-6, p.31-35, 2007.

SIMON, L. L.; PATAKI, H.; MAROSI, G.; et al; **Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: A multiauthor review**; Organic Process Research and Development; v.19; n.1; p.3-62; 2015.

SKOCAJ M.; FILIPIC M.; PETKOVIC J., et al; **Titanium dioxide in our everyday life**. Radiology and Oncology, v.45, n.4; 227-247; 2011.

SKOCAJ M.; FILIPIC M.; PETKOVIC J.; NOVAK S.; **Titanium dioxide in our everyday life**. Raiol Oncol, No. 45 (4); 227-247; 2011.

SMIJS T.; PAVEL S.; **Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on this safety and effectiveness**; Nanotechnology, Science and Applications. V.4, p.95–112, 2011.

YU, L. X.; AMIDON, G.; KHAN, M. A.; et al. **Understanding Pharmaceutical Quality by Design**. The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal. V.16. n.4. p.771-783. 2014.

YU, L.X.; **Pharmaceutical Quality by Design: Product and process Development, Understanding, and Control**, Pharmaceutical Research, v.25, n.4, p.781-791. 2008.

8. APENDICE

Tabela 1 – Composição das 35 formulações utilizadas para o desenvolvimento do projeto:

Formulação	Delineamento	Tipo de ponto	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	EDTA	GLI	BHT	Optiphen	NaOH	Água
F1	Fatorial fracionado	Fatorial	15	500	95	0,10	2,00	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	74,72
F2	Fatorial fracionado	Fatorial	15	500	75	0,40	0,50	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	75,23
F3	Fatorial fracionado	Fatorial	15	500	75	0,10	0,50	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	67,22
F4	Fatorial fracionado	Fatorial	15	500	95	0,40	0,50	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	66,23
F5	Fatorial fracionado	Fatorial	45	500	75	0,10	2,00	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	74,72
F6	Fatorial fracionado	Fatorial	45	500	95	0,40	2,00	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	73,73
F7	Fatorial fracionado	Fatorial	45	500	95	0,10	0,50	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	67,22
F8	Fatorial fracionado	Fatorial	45	500	75	0,40	0,50	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	66,23
F9	Fatorial fracionado	Fatorial	15	1100	75	0,10	2,00	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	74,72
F10	Fatorial fracionado	Fatorial	15	1100	95	0,40	0,50	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	75,23
F11	Fatorial fracionado	Fatorial	15	1100	95	0,10	2,00	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	65,72
F12	Fatorial fracionado	Fatorial	15	1100	75	0,40	2,00	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	64,73
F13	Fatorial fracionado	Fatorial	45	1100	95	0,10	2,00	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	74,72
F14	Fatorial fracionado	Fatorial	45	1100	75	0,40	0,50	1,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	75,23
F15	Fatorial fracionado	Fatorial	45	1100	75	0,10	2,00	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,23	65,72
F16	Fatorial fracionado	Fatorial	45	1100	95	0,40	0,50	10,00	10,00	3,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	66,23
F17	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	2,00	1,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	79,14
F18	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	2,00	1,00	20,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	64,14
F19	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	2,00	4,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	76,14
F20	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	2,00	4,00	20,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	61,14
F21	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	8,00	1,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	73,14
F22	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	8,00	1,00	20,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	58,14
F23	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	8,00	4,00	5,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	70,14

Formulação	Delineamento	Tipo de ponto	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	EDTA	GLI	BHT	Optiphen	NaOH	Água
F24	Compósito central	Fatorial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	8,00	4,00	20,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	55,14
F25	Compósito central	Central	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	67,14
F26	Compósito central	Central	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	67,14
F27	Compósito central	Central	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	67,14
F28	Compósito central	Central	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	67,14
F29	Compósito central	Central	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	67,14
F30	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	0,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	79,64
F31	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	2,50	25,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	54,64
F32	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	0,00	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	69,64
F33	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	5,00	5,00	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	64,64
F34	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	0,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	72,14
F35	Compósito central	Axial	30	800	85	0,20	1,25	7,00	10,00	2,50	12,50	0,10	3,00	0,10	0,75	0,46	62,14
F36	Otimizada	-	15	880	75	0,40	2,00	10,00	10,00	5,00	14,00	0,10	3,00	0,10	0,75	0,92	53,73

Tabela 2 – Resultados das formulações

Formulação	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
F1	6,06	139000	3	383	0,7985
F2	5,68	67900	2	384	0,8885
F3	6,47	1100	4	384	0,9005
F4	6,43	340	16,5	381	0,8165
F5	6,64	102,8	12	380	0,805
F6	6,97	6220	8	380	0,811
F7	5,89	6100	8	380	0,8075
F8	6,46	800	8	379	0,794
F9	6,65	14000	5	382,5	0,86
F10	5,89	530	8	379	0,7825
F11	7,16	550	6	380	0,829
F12	6,02	24100	7,5	380	0,814
F13	6,87	650	12,5	380	0,804
F14	5,65	9200	7	380	0,8255
F15	6,39	12700	8	380	0,806
F16	5,99	10200	10	381	0,8265
F17	*	20500	3,707557	382	0,9605
F18	*	33750	2,159422	385,8889	1,087
F19	*	26000	5,616466	382,7778	1,2145
F20	*	33250	5,128349	383	1,091
F21	*	23750	10,06884	378,8889	0,6995
F22	*	34750	10,85482	382,5556	0,792
F23	*	22750	15,4927	380,6667	0,951
F24	*	33250	16,44927	381	0,924
F25	*	24250	7,458736	382,7778	0,987
F26	*	28750	8,174046	382,5556	0,9425
F27	*	26000	10,32132	382,7778	0,9585
F28	*	21250	8,328931	383,3333	0,9665
F29	*	22500	14,30992	382,5556	0,9525
F30	*	15750	3,462364	382,3333	1,0055
F31	*	27750	5,722001	383,5556	0,978
F32	*	21250	4,840725	382	0,7315
F33	*	22750	19,09893	382,2222	1,0225
F34	*	23500	5,886392	383,7778	1,185
F35	*	35250	16,0357	381,5556	0,8355
F36	*	68250	50,43249	383	0,977

Tabela 3: Justificativa da análise preliminar de risco dos ativos de proteção solar.

Ativo	Atributo do Ativo	Atributos Qualidade do Produto	Risco Preliminar	Justificativa
OC	Aparência	Aspecto	Médio	A coloração do OC pode impactar na coloração do produto acabado
		Cor	Médio	A coloração do OC pode impactar na coloração do produto acabado
		Odor	Baixo	O odor do OC não impacta de maneira significativa no odor do produto acabado
		pH	Baixo	Por ser uma substância lipofílica, não gera interferência nos valores de pH por não trazer eletrólitos para a emulsão.
		Viscosidade	Médio	O OC é um líquido viscoso e a variação da sua concentração poderá trazer alterações na viscosidade da formulação final.
		Densidade	Baixo	O OC não interfere de maneira significativa na densidade final do produto
		Teor	Baixo	O aspecto do OC não interfere no teor do produto acabado
OC	Ponto de Fusão	Aspecto	Baixo	OC encontra-se no estado líquido e é emulsionado em uma emulsão óleo em água. Portanto não há interferência do ponto de fusão no aspecto
		Cor	Baixo	O estado líquido do OC não interfere na coloração do OS
		Odor	Baixo	O estado líquido do OC não traz interferência significativa no odor do OS.
		pH	Baixo	O estado físico do material não gera interferência nos valores de pH por não trazer eletrólitos para a emulsão.
		Viscosidade	Alto	O OC é um líquido viscoso e a variação da sua concentração poderá trazer alterações na viscosidade da formulação final.
		Densidade	Baixo	O fato de estar na forma líquida não interfere de maneira significativa na densidade final do produto.
		Teor	Baixo	Não há interferência do estado físico no teor do OS.
OC	Solubilidade	Aspecto	Baixo	Apresenta-se no estado líquido e contribui para a fase oleosa.
		Cor	Médio	Apresenta-se no estado líquido e o processo de emulsificação pode distribuir a coloração para todo o produto.
		Odor	Baixo	Não traz impacto no odor.
		pH	Baixo	OC é lipofílico e, portanto, não traz impacto no pH do produto. Baixo risco.
		Viscosidade	Alto	Como apresenta-se como líquido viscoso pode haver interferência na viscosidade.
		Densidade	Baixo	O fato de estar na forma líquida não interfere de maneira significativa na densidade final do produto.
		Teor	Baixo	A solubilização do OC não interfere no teor.
AVO	Aparência	Aspecto	Alto	A AVO está no estado sólido e precisa estar solúvel na preparação para estar homogeneamente distribuída.
		Cor	Alto	A AVO pode ser responsável por dar a coloração amarelada na formulação
		Odor	Baixo	Pó com odor característico, leve.
		pH	Baixo	Não há impacto significativo no pH por ser uma substância lipofílica. Baixo risco
		Viscosidade	Baixo	Trata-se de um pó fino, sem impacto significativo na viscosidade
		Densidade	Baixo	Não há interferência significativa na densidade do produto acabado
		Teor	Baixo	O fato de ser um pó fino, não impacta na análise de teor.
AVO	Morfologia da Partícula	Aspecto	Baixo	Utiliza-se do ponto de fusão para solubilizar a AVO e tê-la homogênea no produto.
		Cor	Baixo	Trata-se de um pó fino amarelo claro, a morfologia traz baixa interferência na coloração do material
		Odor	Baixo	Não há interferência da morfologia da partícula no odor do produto acabado.
		pH	Baixo	Não há interferência da morfologia da partícula na lipofilicidade.
		Viscosidade	Baixo	Utiliza-se do ponto de fusão para solubilizar a AVO e tê-la homogênea no produto.
		Densidade	Baixo	Não há interferência na densidade do produto.
		Teor	Baixo	Alterações na morfologia geram diferentes propriedades de solubilização, e desuniformidade de teor no produto final. Risco alto.

Ativo	Atributo do Ativo	Atributos Qualidade do Produto	Risco Preliminar	Justificativa
AVO	Distribuição do Tamanho de Partícula	Aspecto	Médio	Quanto menor o tamanho de partícula maior a superfície de contato e mais facilmente será solubilizado.
		Cor	Baixo	Como o AVO estará solubilizado, há baixo impacto na coloração.
		Odor	Baixo	A distribuição de tamanho de partícula não interfere no odor da preparação. Baixo risco.
		pH	Baixo	A distribuição granulométrica não interfere na lipofilicidade do material.
		Viscosidade	Baixo	O tamanho de partícula interfere na viscosidade.
		Densidade	Baixo	Não há interferência do tamanho de partícula na densidade.
		Teor	Baixo	A distribuição de partícula pode interferir nas propriedades de solubilização, entretanto é quantificado na análises.
AVO	Ponto de Fusão	Aspecto	Alto	A AVO está no estado sólido e precisa estar solúvel na preparação para estar homogeneamente distribuída. Alto risco
		Cor	Baixo	Não há interferência significativa na coloração.
		Odor	Baixo	Não há interferência significativa no odor.
		pH	Baixo	O ponto de fusão não interfere na lipofilicidade.
		Viscosidade	Baixo	Não há interferência significativa na viscosidade
		Densidade	Baixo	Não há interferência na densidade.
		Teor	Baixo	O ponto de fusão é importante para a solubilização, porém facilmente quantificável.
AVO	Solubilidade	Aspecto	Alto	A AVO está no estado sólido e precisa estar solúvel na preparação para estar homogeneamente distribuída.
		Cor	Médio	Como a solubilização do AVO traz homogeneidade da coloração na preparação.
		Odor	Baixo	Não traz interferência significativa. Risco baixo.
		pH	Baixo	A solubilidade não altera a lipofilicidade e nem a concentração de eletrólitos, portanto não há impacto significativo. Risco baixo.
		Viscosidade	Baixo	A solubilidade do AVO pode trazer alterações de viscosidade do produto final. Risco médio.
		Densidade	Baixo	Não traz interferência significativa. Risco baixo.
		Teor	Alto	É importante para a uniformidade do teor na preparação.
DT	Aparência	Aspecto	Alto	Traz a característica opaca a emulsão
		Cor	Médio	Trata-se de pó branco opaco disperso na emulsão
		Odor	Baixo	Apresenta-se como pó inodoro
		pH	Baixo	Por ser um óxido bastante estável, e insolúvel em água, não apresenta características de alteração de eletrólitos.
		Viscosidade	Médio	Como estará disperso na preparação, poderá alterar a reologia.
		Densidade	Médio	Devido a sua insolubilidade o peso do material poderá interferir na densidade do produto..
		Teor	Baixo	Não há interferência significativa do aspecto no teor.
DT	Morfologia da Partícula	Aspecto	Baixo	Não há interferência significativa da morfologia na aparência do produto acabado
		Cor	Baixo	O produto irá pigmentar a emulsão independente da morfologia da partícula
		Odor	Baixo	Apresenta-se como inodoro independente da morfologia
		pH	Baixo	Partícula insolúvel, independente da morfologia não contribuirá na disponibilidade de eletrólitos.
		Viscosidade	Baixo	A morfologia da partícula não interfere na viscosidade da preparação.
		Densidade	Baixo	Não há impacto na densidade do produto.
		Teor	Baixo	Não interfere de maneira significativa no teor da preparação.
DT	Distribuição do Tamanho de Partícula	Aspecto	Alto	Há grande interferência do tamanho de partícula no aspecto da preparação.
		Cor	Alto	A opacidade é maior quanto menor o tamanho da partícula
		Odor	Baixo	Apresenta-se como pó inodoro.
		pH	Baixo	Não há interferência de eletrólitos
		Viscosidade	Baixo	Há baixa interferência na dispersão formada pelo TD insolúvel
		Densidade	Baixo	Não há interferência do tamanho de partícula na densidade do produto.
		Teor	Alto	A distribuição granulométrica interfere diretamente da distribuição e uniformidade do TD no produto.
DT	Ponto de	Aspecto	Baixo	Ponto de fusão extremamente alto, não gera impacto em nenhuma das demais propriedades físicas da preparação. Risco baixo.
		Cor		
		Odor		

Ativo	Atributo do Ativo	Atributos Qualidade do Produto	Risco Preliminar	Justificativa
DT		pH		
		Viscosidade		
		Densidade		
		Teor		
	Solubilidade	Aspecto	Médio	Como é um óxido insolúvel nas condições da preparação deve estar homogeneamente disperso.
		Cor	Baixo	A solubilidade não irá alterar a coloração do produto acabado
		Odor	Baixo	A solubilidade não irá alterar a característica organoléptica
		pH	Baixo	Como está insolúvel nas condições de preparação do produto, não irá contribuir para o número de eletrólitos disponível no produto.
		Viscosidade	Médio	Como estará insolúvel, a dispersão pode alterar as propriedades reológicas do produto acabado.
		Densidade	Baixo	A solubilidade não impacta na densidade do produto acabado.
		Teor	Alto	Por estar insolúvel pode gerar aglomerados, impactando na uniformidade do teor

Tabela 4 – Análise FMEA dos ativos de foto proteção

Operação Unitária	Falha	Impacto	Severidade (S)	Causa da Falha	Ocorrência (O)	Método de Controle	Detecção (D)	RPN
Octocrileno	alterações de aspecto	Aspecto, coloração, viscosidade	10	Matéria prima fora de especificação	2	visual ou microscopia optica	2	40
	modificação no ponto de fusão	Processo	10	Matéria prima fora de especificação	1	Análise de liberação da matéria-prima	6	60
	alterações na solubilidade	processo, viscosidade	10	Matéria prima fora de especificação	1	Análise de liberação da matéria-prima	6	60
Avobenzona	alterações de aspecto	uniformidade, aspecto, teor	10	alterações de processo, solubilidade, instabilidade	4	visual ou microscopia optica	2	40
	alteração de coloração	alteração no comportamento de solubilidade	10	precipitação	5	visual ou microscopia optica	2	100
	tamanho de partícula maior do que o estabelecido	alteração no comportamento de solubilidade, uniformidade	10	solubilização, precipitação	6	visual ou microscopia optica	2	120
	alterações no ponto de fusão	alteração no comportamento de solubilidade, uniformidade	10	Matéria prima fora de especificação	1	visual ou microscopia optica	1	10
	alterações na solubilidade	processo, uniformidade, aspecto	10	alterações de processo, aquecimento	5	visual ou microscopia optica	2	100
	alterações de aspecto	aspecto	10	homogeneização	8	visual ou microscopia optica	5	400
Dióxido de Titânio	alteração na morfologia da partícula	processo	2	Matéria-prima fora de especificação	1	visual ou microscopia optica	10	20
	tamanho de partícula maior do que o estabelecido	instabilidade, aspecto, precipitação	10	homogeneização, instabilidade, precipitação	10	visual ou microscopia optica	2	200
	alterações no ponto de fusão	instabilidade	10	Matéria-prima fora de especificação	1	visual ou microscopia optica	1	10
	Dispersão não homogênea	Aglomerados, precipitação	10	homogeneização, instabilidade, precipitação	9	visual ou microscopia optica	5	450

Tabela 5: Justificativa da análise preliminar de risco de variáveis de formulação

Variável de formulação	ACQ do Produto	Análise Preliminar de Risco	Justificativa
Pemulen/ EDTA/ NaOH	Aspecto	Alto	Trata-se do doador majoritário de viscosidade. Variações nesta proporção podem levar a separação de fases.
	Cor	Baixo	Pemulen neutralizado é incolor.
	Odor	Baixo	preparação não apresenta odor característico.
	pH	Médio	A preparação com NaOH pode alterar o pH da formulação.
	Viscosidade	Alto	Doador majoritário de viscosidade. Variações nesta proporção podem levar a separação de fases.
	Densidade	Baixo	Preparação utiliza baixo conteúdo de sólidos.
	Teor	Médio	Pode apresentar interferência na uniformidade do material suspenso caso não seja adequadamente preparado.
TCM/ BHT	Aspecto	Médio	A concentração de TCM não é capaz de trazer alterações significativas de aspecto, porém é parte integrante da fase oleosa.
	Cor	Baixo	A coloração amarelada do TCM não traz alterações significativas de aspecto.
	Odor	Médio	A utilização de BHT na preparação está como preventivo à oxidação do TCM.
	pH	Baixo	Baixo impacto. Por apresentar característica lipofílica, não apresenta impacto no pH.
	Viscosidade	Médio	O TCM é parte integrante da fase oleosa da emulsão.
	Densidade	Baixo	A concentração de TCM não trará impacto significativo na densidade.
	Teor	Baixo	Baixo impacto. Não apresenta interferência nesse atributo.
Optiphen	Aspecto	Baixo	Baixo impacto. Não há interferência significativa nos atributos devido à baixa concentração de uso e baixa interferência na formulação.
	Cor		
	Odor		
	pH		
	Viscosidade		
	Densidade		
	Teor		
GLI	Aspecto	Médio	Sua função é ser o umectante da formulação, concentrações inadequadas podem ressecar a formulação.
	Cor	Baixo	Por se tratar de um líquido incolor, não traz interferência neste atributo.
	Odor	Baixo	A glicerina é inodora
	pH	Baixo	A glicerina é um álcool e, portanto, não há interferência significativa no pH.
	Viscosidade	Baixo	A glicerina não interfere significativamente na viscosidade da preparação.
	Densidade	Médio	É um líquido de alta densidade, porém a concentração pode não ter impacto significativo neste atributo.
	Teor	Baixo	. Não apresenta interferência nesse atributo.

Variável de formulação	ACQ do Produto	Análise Preliminar de Risco	Justificativa
Água Purificada	Aspecto	Baixo	Não apresenta interferência significativa neste atributo do produto.
	Cor	Baixo	Não apresenta interferência significativa neste atributo do produto.
	Odor	Baixo	Não apresenta interferência significativa neste atributo do produto.
	pH	Baixo	Não apresenta interferência significativa neste atributo do produto.
	Viscosidade	Alto	Se utilizada em concentração superior a necessária pode interferir na viscosidade final do produto acabado
	Densidade	Baixo	Não apresenta interferência significativa neste atributo do produto.
	Teor	Alto	Se utilizada em concentração superior a necessária pode interferir na concentração final dos ativos de fotoproteção

Tabela 6 – Análise FMEA dos excipientes

Operação Unitária	Falha	Impacto	Severidade (S)	Causa da Falha	Ocorrência (O)	Método de Controle	Detection (D)	RPN
Pemulen / EDTA / NaOH	alterações na neutralização do sistema	viscosidade, suspensão dos ativos insolúveis	10	proporção inadequada de neutralizante	5	medições de viscosidade	6	300
	Ajuste de pH	pH fora de especificação	10	Uso da solução padrão de neutralização não fixa	10	Medida de pH	2	200
TCM / BHT	oxidação do TCM	alteração de odor	7	proporção inadequada de BHT	5	avaliação de aspecto	7	245
Optihen	contaminação microbiológica	crescimento microbiológico acima do permitido	10	baixa concentração de conservante na formulação	6	challenge test, contagem microbiana	10	600
GLI	ressecamento do produto acabado	dificuldade de manuseio da preparação em uso	5	baixa concentração de umectante na formulação	4	avaliação de aspecto	7	140
Água Purificada	Erro ao completar volume	alteração de teor dos ativos de fotoproteção	10	aferição de quantidade inadequada	3	teor, FPS	10	300

Tabela 7: Justificativa da análise preliminar de risco de variáveis de processo

Variável de formulação	ACQ do Produto	Análise Preliminar de Risco	Justificativa
aquecimento	Aspecto	Alto	É necessário calor para que a AVO solubilize nos demais componentes da fase oleosa.
	Cor	Médio	Pode escurecer a fase de gel caso o aquecimento esteja muito alto.
	Odor	Baixo	Esta variável não interfere no odor da composição.
	pH	Baixo	Não há interferência do calor nos valores de pH.
	Viscosidade	Alto	A temperatura é responsável pela dispersão do emulsionante e da solubilização da AVO interferindo diretamente nos valores de viscosidade.
	Densidade	Baixo	Esta variável não interfere nos valores de densidade, portanto baixo risco.
	Teor	Alto	Os componentes ativos de foto proteção apresentam degradação frente a altas temperaturas, porém estáveis nas temperaturas selecionadas.
Agitação	Aspecto	Alto	A agitação é responsável pela formação do sistema emulsionado.
	Cor	Médio	A agitação é responsável pela homogeneização do sistema e a coloração levemente amarelada da fase oleosa se não estiver homogêneo impactará na desuniformidade da coloração.
	Odor	Baixo	A agitação não tem interferência no odor.
	pH	Baixo	A agitação não interfere nos valores de pH.
	Viscosidade	Alto	A formação da emulsão é totalmente dependente da agitação e a viscosidade é dependente da formação desse sistema.
	Densidade	Baixo	A agitação não interfere na densidade
	Teor	Alto	A agitação é responsável pela uniformidade do conteúdo.
Tempo	Aspecto	Alto	O tempo de agitação está ligado a uniformidade e a formação da emulsão e estas duas propriedades estão correlacionadas com o aspecto.
	Cor	Baixo	O tempo de agitação auxilia na homogeneização da mistura e, portanto, médio impacto.
	Odor	Baixo	O tempo não interfere no odor da emulsão.
	pH	Baixo	O tempo não interfere nos valores de pH.
	Viscosidade	Alto	O tempo de agitação pode auxiliar na formação da emulsão e, portanto.
	Densidade	Baixo	O tempo não interfere na densidade da emulsão.
	Teor	Médio	Alto risco, o tempo de agitação auxilia na uniformidade de conteúdo.
Cisalhamento	Aspecto	Alto	É responsável por uniformizar o tamanho de partícula da dispersão de DT
	Cor	Baixo	Alto risco, a coloração é dependente da uniformidade da dispersão de DI
	Odor	Baixo	O cisalhamento não interfere nas propriedades de odor.
	pH	Baixo	O cisalhamento não interfere nas propriedades de pH.
	Viscosidade	Baixo	O cisalhamento não interfere nas propriedades de formação de micela.
	Densidade	Baixo	O cisalhamento não interfere na densidade.
	Teor	Alto	O cisalhamento é responsável por garantir a uniformidade de dispersão do DT.

Tabela 8: Análise FMEA do processo

Operação Unitária	Falha	Impacto	Severidade (S)	Causa da Falha	Ocorrência (O)	Método de Controle	Deteção (D)	RPN
Agitação	baixa taxa de homogeneização Baixa taxa de o	força insuficiente para homogeneizar o sistema	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina e erro operacional	8	Análise visual; viscosímetro	2	160
		Velocidade insuficiente para dispersar o Pemulen	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina e erro operacional	7	Análise visual	2	140
	alta taxa de homogeneização	incorporação de ar no sistema	5	desenvolvimento inadequado, falha de máquina e erro operacional	5	microscopia óptica	10	250
Tempo	curto período de agitação	baixa homogeneização do sistema	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina e erro operacional	3	Análise visual	3	90
	longo período de agitação	consumo excessivo de energia e incorporação de ar no sistema	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina e erro operacional	4	Análise visual	3	120
Temperatura	baixa temperatura	não solubilização do AVO e baixa dispersão do Amphisol K	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina	5	inspeção visual	1	50
	alta temperatura	teor dos ativos de fotoproteção	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina	7	Avaliação de teor dos ativos e resultados de FPS	10	700
Cisalhamento	baixo cisalhamento	114glomerados de DT	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina	4	Análise visual,	6	240
	alto cisalhamento	alteração da estrutura do Pemulen	10	desenvolvimento inadequado, falha de máquina	10	Viscosímetro	8	320

Figura 1 – Gráficos de Resíduos para Análise fatorial fracionada para Y1

Y1 - Gráfico de Resíduos

Figura 2 – Gráficos de Resíduos para Análise fatorial fracionada para Y2

Y2 - Gráfico de Resíduo

Figura 3 – Gráficos de Resíduos para Análise fatorial fracionada para Y3

Figura 4 – Gráficos de Resíduos para Análise fatorial fracionada para Y4

Figura 5 – Gráficos de Resíduos para Análise fatorial fracionada para Y5

Figura 6 – Resíduo Análise de Regressão para Y1

Figura 7 – Resíduo Análise de Regressão para Y2

Gráficos de Resíduo de Y2

Figura 8 – Resíduo Análise de Regressão para Y3

Gráficos de Resíduo de Y3

Figura 9 – Resíduo Análise de Regressão para Y4

Gráficos de Resíduo de Y4

Figura 10 – Resíduo Análise de Regressão para Y5

Gráficos de Resíduo de Y5

Figura 11 – MQP (mínimos quadrados parciais) – Gráfico de Escore

Figura 12 – Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X_7)$

Figura 13 – Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X8)$ Figura 14 – Gráfico de Coeficiente MQP para $\ln(X9)$

Figura 15 – Gráfico de Coeficientes MQP para Y2

Figura 16 – Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X7)$

Figura 17 – Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X8)$ Figura 18 – Gráfico para seleção do modelo MQP para $\ln(X9)$

Figura 19 – Gráfico do modelo MQP para Y2

Figura 20 – Gráfico de Resíduo do modelo MPQ para $\ln(X7)$

Figura 21 – Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para $\ln(X8)$ Figura 22 - Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para $\ln(X9)$

Figura 23 - Gráfico de Resíduos do modelo MPQ para Y2

Figura 24 - PLS (regressão dos mínimos quadrados) 3D