

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional

Tecnologia em Química e Bioquímica

VINÍCIUS ANDRÉ DE OLIVEIRA DELBEN

**Desenvolvimento e caracterização de formulação
de pó seco inalatório para tratamento de doenças
pulmonares**

Versão Corrigida

Data de deposição:

São Paulo, 22 de julho de 2022

VINÍCIUS ANDRÉ DE OLIVEIRA DELBEN

**Desenvolvimento e caracterização de formulação
de pó seco inalatório para tratamento de doenças
pulmonares**

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

Orientadora: Profa. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri

São Paulo

2022

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

D344d Delben, Vinícius André de Oliveira
Desenvolvimento e caracterização de formulação de pó seco inalatório para tratamento de doenças pulmonares / Vinícius André de Oliveira Delben. - São Paulo, 2022.
162 p.

Mestrado Profissional - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.

Orientador: Petri, Denise Freitas Siqueira

1. Medicamento Inalatório. 2. Distribuição de Tamanho de Partículas. 3. Medicamento Genérico. 4. Físico-química. I. T. II. Petri, Denise Freitas Siqueira, orientador.

*Dedico este trabalho a minha esposa, Livia, por dividir a construção
da nossa família.*

A Milka e Cacau por alegrar nossos dias.

*Aos meus pais, Roseli e Antonio (in memoriam) por acreditarem em
mim desde o início da jornada.*

Espero ser merecedor de todo o carinho e esforço dedicado a mim.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Denise Freitas Siqueira Petri por acreditar no projeto e pela oportunidade de ser orientado, pelas sugestões, paciência, discussões e por acreditar na parceria Universidade-Empresa.

Ao Msc. André Luiz Rosa, gerente de pré-formulação da Hypera Pharma, por sua amizade e por sempre acreditar que eu poderia entregar um trabalho melhor, mais completo e por participar do meu desenvolvimento pessoal e profissional ao longo destes anos de trabalho.

Aos grandes ex-colegas de trabalho e amigos da pré-formulação da Hypera Pharma: Cassiane Desiderá, André Luis Araújo Parussulo, Paula Torres Costa de Loiola, Rodolfo Bonoto Estevam, Catiúscia Padilha de Oliveira, Rodrigo Valim Moreira e Renato Mazim Latini, foi um prazer conviver e aprender com todos vocês.

À minha família, por toda a base e apoio para que pudesse ser chegar onde estou.

A todos meus amigos e amigas, por estarem presentes nessa caminhada.

À Hypera Pharma e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

*"Se a educação sozinha, não transforma a
sociedade, sem ela tampouco a sociedade
muda"*

Paulo Freire

RESUMO

Delben, V.A.O. **Desenvolvimento e caracterização de formulação de pó seco inalatório para tratamento de doenças pulmonares**

Os medicamentos inalatórios administrados por via oral (DPI – *Dry Powder Inhaler*) são de grande interesse farmacêutico, por atenderem de maneira rápida e efetiva à diversos problemas do trato respiratório como asma e DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e também de doenças não-respiratórias como diabetes. Suas formulações normalmente são muito simples, formadas por insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e por um carreador, normalmente lactose. O desenvolvimento dos DPIs genéricos e similares são complexos devido à alta variabilidade de lote a lote nos medicamentos referências, que se dão por diferenças em distribuições de tamanhos de partículas (PSD – *Particle Size Distribution*), morfologia, área superficial, rugosidade, umidade, forças coesivas e adesivas. Para obtenção dos IFAs com tamanho de partículas ideais para uso inalatório é necessário que o material passe por um processo de micronização, na qual as partículas se colidem com energia suficiente para que se quebrem e diminuam de tamanho. As partículas micronizadas sofrem interações eletrostáticas e se aglomeram, dificultando a uniformidade dos IFAs no produto acabado. Para o carreador, normalmente a α -lactose monoidratada, existem diversos tipos de lactoses grau inalatório disponíveis no mercado, que diferem por tamanho de partículas, processo de obtenção (moagem, peneiramento ou micronização). Os excipientes carreadores interagem entre si, partículas menores dos excipientes se inter-relacionam com a superfície de partículas

maiores e ocupam posições que os IFAs podem ocupar. Essas interações carreador-carreador podem modificar o perfil de absorção dos IFAs porque modificam a energia de superfície e a rugosidade das partículas

Para que o produto desenvolvido seja aprovado pelo órgão regulador ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), é necessário que a desempenho do pó inalado tenha a liberação dos IFAs no pulmão semelhante ao seu comparador. Dessa maneira, a ANVISA determinou normas e ensaios para comprovação de equivalência e desempenho *in-vitro* a serem seguidas para medicamentos inalatórios pela RDC278/19 (Resolução da Diretoria Colegiada) e pela IN33/2019 (Instrução Normativa).

Neste trabalho foram avaliados os tamanhos de partículas dos IFAs e possíveis carreadores presentes no medicamento referência. A engenharia reversa foi eficiente em conduzir os estudos para os melhores componentes para um desenvolvimento mais rápido e efetivo. Análises de PSD e CRM (*Confocal Raman Microcopy*) do medicamento referência foram correlacionadas e comparadas com PSDs de IFAs de 3 diferentes fabricantes, visando identificar os pontos críticos do processo produto de medicamentos inalatórios e selecionar o melhor fabricante para o desenvolvimento do produto. Foram avaliados diferentes tipos de processo farmacêutico, a fim de comparar a desempenho dos protótipos com o medicamento referência por peneiramento à jato, com coletas de amostras em tempos crescentes para quantificação em UV-*vis*. Os estudos indicam que o processo de mistura com diluição geométrica com carreador micronizado apresenta maior semelhança com o medicamento referência estudado.

Palavras-chave: Medicamentos inalatórios, DPI, Genéricos e similares, PSD,
Distribuição de tamanho de partículas

ABSTRACT

Delben, V.A.O. **Development and characterization of a dry powder inhaler formulation for the treatment of lung diseases.**

Orally inhaled drugs are of great pharmaceutical interest, as they quickly and effectively provide treatment to various respiratory tract problems such as asthma and COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and also non-respiratory diseases like diabetes. Its formulations are usually quite simple, composed by an active pharmaceutical ingredient (API) and a carrier, usually lactose. The development of generic and similar are complex due to high batch-to-batch variability in the reference listed drugs, which are due to differences in the particle size distribution (PSD), morphology, surface area, roughness, moisture, cohesive and adhesive strength.

To obtain APIs with the ideal particle size for inhalation, it's necessary that the material is submitted to a micronization process, in which the particles collide with enough energy to break and downsize. Micronized particles suffer electrostatic interactions and agglomerate, hindering the APIs uniformity in the finished product. There are several kinds of inhalable grade α -lactose monohydrate (carrier) available on the market, which differ by particle size and production process (grinding, sieving or micronization). Carrier particles interact with each other and with the API, smaller excipient particles interact with the surface of larger particles and occupy positions that APIs can take place. This carrier-carrier interaction may modify the absorption profile of the APIs because it alters the particle surface energy and surface roughness.

The approval for the developed product by ANVISA (Brazilian Health Regulatory Agency) requires desempenho of the inhaled powder with the delivery of APIs in the lung similar to that of its comparator. Thus, ANVISA determined standards and tests to prove equivalence and *in-vitro* desempenho to be carried out for inhaled drugs by RDC278/19 (Resolution of the Collegiate Board) and by IN33/2019 (Normative Instruction).

In this work, the particle sizes of APIs and possible carriers present in the reference listed drug were evaluated. Reverse engineering was effective in conducting studies for the best components for faster and more effective development. PSD and CRM (Confocal Raman Microscopy) of the reference product were correlated and compared to the PSD of 3 API manufacturer, aiming to identifying critical points of the inhaled drug product process and to selecting the best manufacturer for the development of the product. Different pharmaceutical process was evaluated and tested in order to compare desempenho of the prototypes with the reference listed product by air jet sieving, with sample collections at increasing times of sieving and quantification by spectrophotometry UV-vis. Studies indicate that the mixing process with geometric dilution with micronized carrier produces mixtures with higher similarity to the reference medicine studied.

Keywords: inhalable medication, DPI, generic and similar drug product, particle size distribution, PSD

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPI: *Dry Powder Inhaler*

IFA: Insumo Farmacêutico Ativo

API: *Active Pharmaceutical Ingredient*

PSD: Distribuição de Tamanho de Partículas (do inglês, *Particle Size Distribution*)

OINDP: Medicamento por Via Oral e Nasal (do inglês, *Orally Inhaled and Nasal Drug Product*)

ANVISA: Agência nacional de vigilância sanitária

CRM: Microscopia Confocal *Raman* (do inglês, *Confocal Raman Microscopy*)

FDA: Agência americana de medicamentos e alimentos (do inglês, *Food and Drugs Administration*)

EMA: Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

ICH – Conferência Internacional em Harmonização (do inglês, *International Conference for Harmonization*)

USP: Farmacopeia para os Estados Unidos (do inglês, *United States Pharmacopeia*)

FPF: Fine Particle Fraction (Fração de Partículas Finas)

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RPM: Revoluções Por Minuto

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRX: Difração de Raios-X

TGA: Thermogravimetric Analysis (Análise Termogravimétrica)

CCDC: Cambridge Crystallographic Data Centre

MEV/SEM: Microscopia Eletrônica de Varredura / Scanning Electron Microscopy

MMQ: Método dos Mínimos Quadrados

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação de uma mistura de medicamento inalatório em pó(PENG <i>et al.</i> , 2016).....	8
Figura 2. Estrutura molecular da alguns corticoesteróides presentes em medicamentos inalatórios(DB00588DRUGBANK, 2005; DB012222005; DB003942005).....	11
Figura 3. Estrutura molecular da alguns β 2-agonistas presentes em medicamentos inalatórios(DBSALT001371DRUGBANK, 2005; DBSALT0013722005; DBSALT0002572005).....	11
Figura 4. Estrutura molecular da alguns anticolinérgicos presentes em medicamentos inalatórios(DBSALT000208DRUGBANK, 2005, 2007)	12
Figura 5. Estrutura molecular da lactose.....	14
Figura 6. Misturador Bin(COSMEC, 2022).....	17
Figura 7. Misturador <i>High-shear</i> (GLATT, 2018).....	17
Figura 8. Misturador 3D(WAB, 2022).....	17
Figura 9. Principais tipos de forças de interação entre IFA e carreador(PENG <i>et al.</i> , 2016).....	19
Figura 10. Hipóteses de mecanismos de interação entre IFAs e carreadores(PENG <i>et al.</i> , 2016).....	21
Figura 11. Hipótese dos sítios ativos(KINNUNEN, 2012).....	22
Figura 12. Hipótese da aglomeração(KINNUNEN, 2012).....	24
Figura 13. Hipótese das forças de pressão(DICKHOFF <i>et al.</i> , 2006).....	25
Figura 14. Hipótese da coesão aumentada(PENG <i>et al.</i> , 2016).....	26

Figura 15. Mapeamento de região de uma formulação por CRM(DIEING <i>et al.</i> , 2016).	30
Figura 16. Esquema do funcionamento do equipamento de peneiramento a vácuo – adaptado de(In vitro evaluation of powders for inhalation: The effect of drug concentration on particle detachmentLE <i>et al.</i> , 2012; Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionate2012).	34
Figura 17. Análise termogravimétrica (TGA) do IFA 1.....	37
Figura 18. Análise de PSD dos fabricantes do IFA 1.	38
Figura 19. MEV do fabricante 1 do IFA 1.	39
Figura 20. Análise termogravimétrica (TGA) do IFA 2.....	40
Figura 21. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) do IFA 2. .	40
Figura 22. MEV do fabricante 3 do IFA 2.	41
Figura 23. Sobreposição dos difratogramas das lactoses inalatórias 1, 2, e 3 e do medicamento referência (KIRK; DANN; BLATCHFORD, 2007).	42
Figura 24. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) das lactoses de grau inalatórios do fabricante 1.	43
Figura 25. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) das lactoses de grau inalatórios do fabricante 2.	44
Figura 26. Imagem de microscopia eletrônica de varredura de partículas de lactose.....	45
Figura 27. MEV do medicamento referência.	46
Figura 28. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas das lactoses e do medicamento referência.	55

Figura 29. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e das Lactoses 2 e 3, com foco na moda das distribuições.	56
Figura 30. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e da Lactose 1, com foco na moda das distribuições abaixo de 50 μm	57
Figura 31. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da simulação inicial, considerando 33,33% de cada lactose.....	58
Figura 32. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da simulação final, considerando % de cada lactose.	60
Figura 33. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da mistura de lactoses conforme a deformulação.....	61
Figura 34. Mapeamento <i>Raman</i> do medicamento referência, com foco para algumas partículas maiores que 5 μm	71
Figura 35. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do IFA 1 presente no medicamento referência e dos 3 fabricantes do IFA 1 avaliados.	73
Figura 36. Espectros UV/vis dos IFAs 1 e 2 na concentração de 10 mg/mL....	76
Figura 37. Linearidade – espectros dos padrões.	77
Figura 38. Curva de calibração do IFA 1 – 236 nm.	78
Figura 39. Curva de calibração do IFA 2.....	79
Figura 40. Recuperação do IFA 1 nos lotes produzidos e no medicamento referência em função do tempo.....	83
Figura 41. Recuperação do IFA 2 nos lotes produzidos e no medicamento referência em função do tempo.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas	38
Tabela 2. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas	41
Tabela 3. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas para as lactoses grau inalatórios do fabricante 1.	44
Tabela 4. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas para as lactoses grau inalatórios do fabricante 2.	44
Tabela 5. Resultados das análises de distribuição de tamanho de partículas de 5 tipos diferentes de lactoses de grau inalatório presentes no mercado e do medicamento referência.	48
Tabela 6. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas	55
Tabela 7. Parâmetros da moda das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência, Lactose 2 e Lactose 3.	56
Tabela 8. Parâmetros da moda abaixo de 50 μm das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e da Lactose 1.	57
Tabela 9. Proporção das lactoses 1, 2 e 3 da simulação final calculadas pelo solver.	59
Tabela 10. Misturas das lactoses 1, 2 e 3 da simulação final calculadas pelo solver.	60
Tabela 11. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas das misturas.	61
Tabela 12. Matriz de dados das análises de distribuição de tamanho de partículas das Lactoses 1, 2 e 3, do medicamento referência, da simulação e do método dos mínimos quadrados.	63

Tabela 13. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas do IFA 1 presente no medicamento referência e dos 3 fabricantes avaliados.....	73
Tabela 14. Condições de processo dos lotes produzidos para avaliação de desempenho.....	75
Tabela 15. Diluição dos pontos da curva de calibração.	77
Tabela 16. Curva de calibração a 236 nm – absorbância do IFA 1.....	78
Tabela 17. Curva de calibração a 286 nm – absorbância do IFA 2.....	79
Tabela 18. Resultados da recuperação do IFA 1 e IFA 2 nas amostras dos lotes 01 (mistura simples), lote 02 (mistura sanduíche), lote 03 (mistura geométrica) e no medicamento referência.	81

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	8
1.1.	Medicamentos inalatórios.....	8
1.2.	Insumo Farmacêutico Ativo (IFA).....	10
1.3.	Lactoses Inalatórias	13
1.4.	Processo Produtivo	16
1.5.	Interações interpartículas	18
1.6.	Hipóteses de mecanismos de interação e dispersão das partículas	20
1.6.1.	Hipótese dos sítios ativos	21
1.6.2.	Hipótese da aglomeração ou dos multipletos	23
1.6.3.	Hipótese do amortecimento ou das forças de pressão	24
1.6.4.	Hipótese da fluidização ou coesão aumentada	25
2.	OBJETIVO.....	27
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
3.1.	Materiais	28
3.2.	Métodos	28
3.2.1.	Microscopia Raman Confocal (CRM) – <i>Confocal Raman Microscopy</i>	
	28	
3.2.2.	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) – <i>Scanning Electronic Microscopy (SEM)</i>	30
3.2.3.	Engenharia reversa - PSD dos IFAs.....	31
3.2.4.	Engenharia reversa - PSD das lactoses	31
3.2.5.	Avaliação dos tipos de mistura.....	32
3.2.6.	Peneiramento a vácuo – <i>Air Jet Sieving</i>	33
3.2.7.	Espectrofotometria UV/vis.....	34

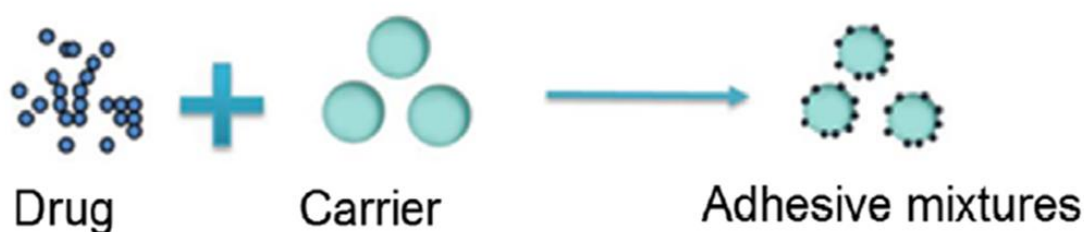
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
4.1.	Caracterização físico-química	36
4.1.1.	IFA 1.....	36
4.1.2.	IFA 2.....	39
4.1.3.	Lactose monoidratada	42
4.2.	Engenharia reversa.....	45
4.2.1.	Deformulação do PSD do carreador	46
4.2.2.	Deformulação do PSD dos IFAs e escolha do melhor fabricante .	70
4.3.	Estudo de desempenho	74
5.	CONCLUSÕES.....	85
6.	REFERÊNCIAS	86
7.	ANEXOS.....	97

1. INTRODUÇÃO

1.1. Medicamentos inalatórios

Medicamentos orais inalatórios são responsáveis pela liberação local ou sistêmica dos insumos farmacêuticos ativos pela via pulmonar. O uso de medicamentos inalatórios tem grandes benefícios para o paciente, como efeito mais rápido da medicação, uso de doses menores dos IFAs (HARDWELL *et al.*, 2011; AGUIAR *et al.*, 2017) em relação às formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos, cápsulas, etc), limitação da exposição no metabolismo de primeira passagem e liberação localizada (NEWMAN; ANDERSON, 2009). O uso da terapia inalatória é principalmente destinado para doenças do trato respiratório, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística e infecções pulmonares. Todavia, a liberação sistêmica dos medicamentos pode ser usada no tratamento de outras como diabetes, câncer e doenças psiquiátricas (PATTON; FOSTER; PLATZ, 1999; VANDAMME, 2008).

Figura 1. Representação de uma mistura de medicamento inalatório em pó (PENG *et al.*, 2016).



Para que o produto desenvolvido seja aprovado pelo órgão regulador ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), é necessário que a desempenho *in-vivo* do pó inalado apresente liberação dos IFAs no pulmão semelhante ao seu medicamento referência(ANVISA, 2019; HOU *et al.*, 2015). Para o desenvolvimento de qualquer tipo de medicamento genérico ou similar, é necessário o estudo dos materiais que compõem o medicamento referência e seu desempenho *in-vitro*, assim como o conhecimento das características físico-químicas dos IFAs e excipientes que serão usados no medicamento genérico são de fundamental importância para o desenvolvimento do produto.

As formulações da grande maioria dos produtos inalatórios são, em teoria, bastante simples, contendo apenas α -lactose monoidratada e os IFAs. Na prática, as formulações tem alta complexidade, entre elas estão a proporção ideal de lactoses grossas e finas, o tamanho de partículas dos IFAs mais semelhante aos do medicamento referência, testes necessários para caracterização, avaliação e comparação do produto em desenvolvimento com o medicamento referência. Os primeiros DPI (*Dry Powder Inhaler*) eram formulações binárias, contendo lactoses grossas e os IFAs (PILCER; WAUTHOZ; AMIGHI, 2011). Com o tempo, foram introduzidas formulações ternárias, que contavam com adição de um “terceiro” componente. O novo componente das formulações era, na verdade, a mesma lactose, com a diferença de apresentar um PSD (*Particle Size Distribution*) com partículas finas, mais similares ao PSD dos IFAs. As formulações ternárias apresentaram melhora no desempenho dos produtos, com aumento da fração de partículas finas (FPF – *Fine Particle Fraction*) nos ensaios *in-vitro*(JONES; PRICE, 2006).

1.2. Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

Os medicamentos inalatórios usados para tratamento de doenças pulmonares são compostos por IFAs corticosteroides(PRICE *et al.*, 2013), que são responsáveis pela ação anti-inflamatória, e por broncodilatadores(CAMPOS; CAMARGOS, 2012) (β_2 -agonistas de curta duração, β_2 -agonistas de longa duração(CAMPOS, 2000), anticolinérgicos de curta duração e anticolinérgicos de longa duração, que tem efeito relaxante sobre as células musculares lisas, sendo que a associação entre corticosteroides e β_2 -agonistas são a terapia mais usada para o tratamento de asma(CAMPOS; CAMARGOS, 2012).

Os β_2 -agonistas e os anticolinérgicos atuam mais rapidamente e apresentam menores efeitos sistêmicos, os de curta duração são usados para tratamento de sintomas agudos, enquanto os de longa duração são aplicados para tratamento de manutenção ou quando os de ação rápida não apresentam mais efeito nos pacientes(CAMPOS; CAMARGOS, 2012).

Existem outras classes de IFAs que podem ser encontrados nesse tipo de produto, como insulina(MANDAL, 2005; SILVERMAN *et al.*, 2007), antibióticos(AGENT; PARROTT, 2015; QUON; GOSS; RAMSEY, 2014) , tratamento de oncológico (GARBUZENKO *et al.*, 2014; ROSIÈRE *et al.*, 2019) e doenças psiquiátricas (KEATING, 2013).

A Figura 2, Figura 3 e Figura 4 apresentam alguns dos IFAs mais comumente utilizados no tratamento de doenças pulmonares como asma e DPOC.

Figura 2. Estrutura molecular da alguns corticoesteróides presentes em medicamentos inalatórios(DB00588DRUGBANK, 2005; DB012222005; DB003942005).

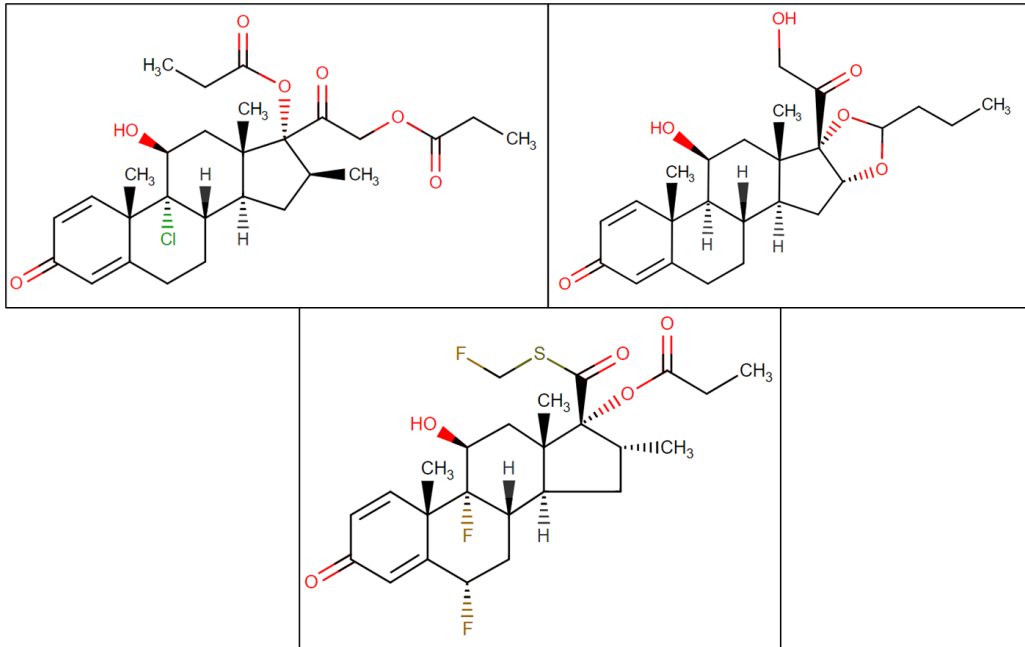


Figura 3. Estrutura molecular da alguns β 2-agonistas presentes em medicamentos inalatórios(DBSALT001371DRUGBANK, 2005; DBSALT0013722005; DBSALT0002572005).

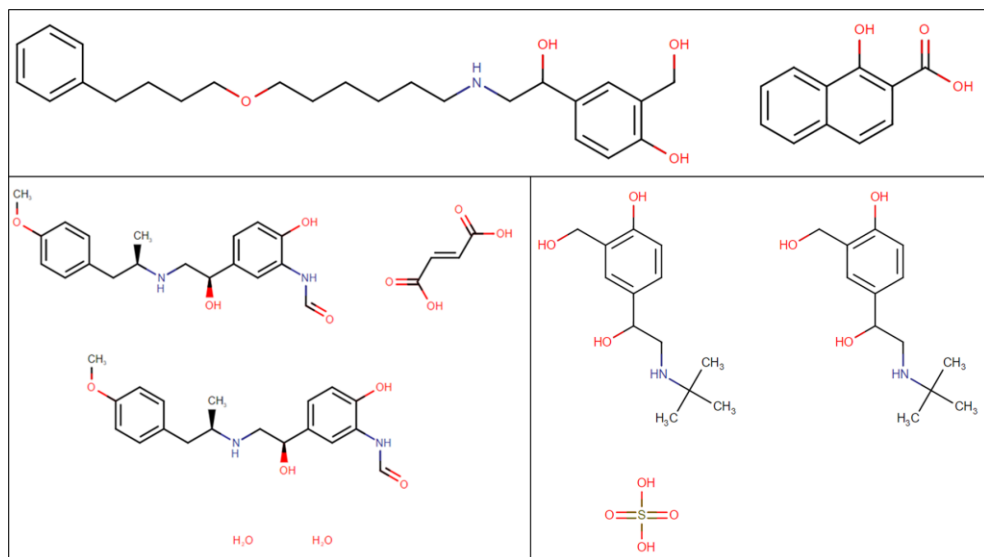
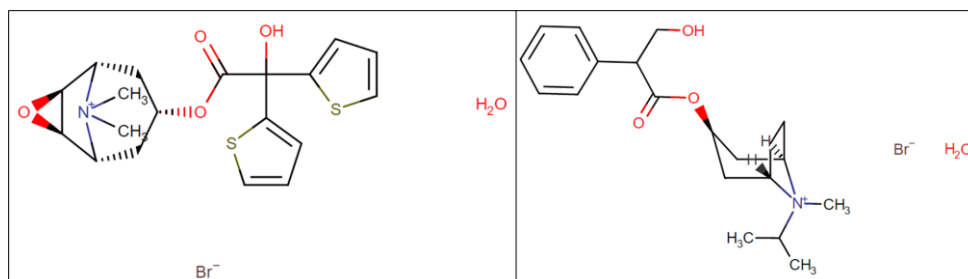


Figura 4. Estrutura molecular da alguns anticolinérgicos presentes em medicamentos inalatórios(DBSALT000208DRUGBANK, 2005, 2007).



É importante que os componentes de uma formulação genérica apresentem as mesmas propriedades físico-químicas dos excipientes presentes no medicamento referência, para que ambos os produtos apresentem equivalência em relação ao efeito terapêutico quando administrados. Dessa maneira, é importante que os IFAs apresentem as mesmas propriedades de estado sólido que o medicamento referência, que para o caso dos medicamentos inalatórios são o polimorfismo e o tamanho de partículas.

Polimorfismo é a existência de mais de uma estrutura cristalina para um mesmo composto químico. Diferentes estruturas cristalinas podem apresentar diferentes propriedades físico-químicas aos materiais, como solubilidade, estabilidade química, estabilidade física, processabilidade, etc(CENSI; DI MARTINO, 2015; HILFIKER; VON RAUMER, 2019; PENG *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2018). Para a indústria farmacêutica, órgãos regulatórios e pesquisadores, os materiais amorfos, solvatos e hidratos também são considerados polimorfos, fazendo o polimorfismo ter um sentido mais amplo para esse universo(HILFIKER; VON RAUMER, 2019).

O tamanho das partículas dos IFAs presentes em medicamentos inalatórios é bastante específica, com distribuição de tamanho de partículas (PSD – *Particle Size*

Distribution) controlada e com a maior proporção do volume de partículas entre 1 µm e 5 µm(SANDERS, 2002; TROFAST, 2000). Partículas abaixo de 1 µm sofrem difusão e são expelidas no processo de expiração, enquanto as que estão acima de 5 µm são impactadas na faringe e deglutidas(PROKOPOVICH, 2013; TELKO; HICKEY, 2005). O principal processo de obtenção de partículas dentro desta faixa é a micronização (*jet-milling*), em que as partículas sofrem colisão entre si por meio de alto vácuo. Entretanto, o material adquire energia estática, fazendo com que as partículas adquiram tendência a se aglomerar e tornando crítico o processo de mistura dos IFAs com o carreador(AGUIAR *et al.*, 2017; BUSCA *et al.*, 2015; GUENETTE *et al.*, 2009).

1.3. Lactoses Inalatórias

A lactose é um açúcar encontrado no leite, formado por dois carboidratos, a glicose e a galactose. O uso da lactose como excipiente é bastante difundido na indústria farmacêutica e está presente em formulações sólidas como comprimidos, cápsulas, sachês e comprimidos orodispersíveis (ODT) e também é o carreador mais comumente encontrado nos medicamentos inalatórios orais(DE BOER *et al.*, 2017; HEBBINK; DICKHOFF, 2019; RAHIMPOUR; HAMISHEHKAR, 2012).

A principal lactose usada em DPI é a α-lactose monoidratada, sendo frequentemente o excipiente de escolha para produtos pulmonares(KOU *et al.*, 2012; PILCER; WAUTHOZ; AMIGHI, 2011). As principais características que fazem da lactose um dos excipientes mais usado na indústria farmacêutica são(DFE, 2022; KÆRGER *et al.*, 2006; MEGGLE, 2022):

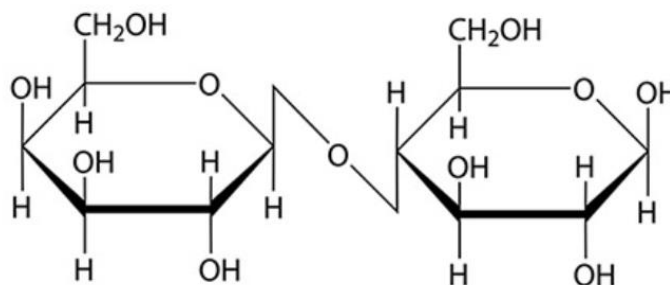
- Baixo custo;
- Boa solubilidade em meios fisiológicos;

- Baixa toxicidade;
- Química e fisicamente estável a temperatura ambiente;
- Baixa higroscopicidade;
- Diferentes propriedades reológicas como fluidez, compressibilidade e coesividade (a depender do tamanho de partículas e processo de produção);
- Bem aceito pelas autoridades sanitárias e regulatórias (ANVISA, FDA, EMEA).

As lactoses presentes no mercado para uso em DPIs apresentam alguns parâmetros adicionais em relação às lactoses usadas em sólidos orais(EMEA; CANADA, 2006; FDA, 2018):

- Maior teor de lactose;
- Baixo teor de impurezas;
- Menor teor de proteína;
- Maior controle de endotoxinas;
- Menor contagem de bactérias;
- Ausência de *pseudomonas aeruginosa* e *burkholderia cepacia*;
- Controle fino do tamanho de partículas.

Figura 5. Estrutura molecular da lactose.



Para o carreador, normalmente a α -lactose monoidratada, existem diversos tipos de lactoses grau inalatório disponíveis no mercado, que diferem por tamanho de partículas, e processo de obtenção (moagem, peneiramento ou micronização)(RAHIMPOUR; HAMISHEHKAR, 2012). As partículas de lactose apresentam morfologia piramidal ou *tomahawk*(SHAFFER *et al.*, 2011), com superfícies grandes e “lisas”. O termo superfície “lisa” pode causar estranhamento porque a lactose não é totalmente lisa, ela apresenta imperfeições e quebras na estrutura das partículas, as superfícies das partículas são de grande importância para a adesão das partículas dos IFAs na superfície(ZENG *et al.*, 2001). Partículas porosas/rugosas ou com grandes desníveis podem impactar em um aumento da energia necessária para aerolizar o medicamento(DICKHOFF *et al.*, 2005; DONOVAN; SMYTH, 2010; GRASMEIJER *et al.*, 2014). Lactoses com tamanhos menores podem melhorar a dispersão de partículas menores na mistura, porém, aumentam a coesão do pó, enquanto partículas maiores acomodam os IFAs em suas superfícies e aumentam a fluidez do pó(JONES; PRICE, 2006; SANDERS, 2002; ZENG *et al.*, 1998).

Apesar do amplo uso na indústria, a lactose apresenta algumas desvantagens como carreador nos DPI's, como incompatibilidade com IFAs que possuem grupos amina primária (reação de Maillard), podendo ser substituída por não ser o componente mais adequado para proteínas e peptídeos, que vem sendo amplamente pesquisados(FRÖHLICH; SALAR-BEHZADI, 2021; ONOUE; HASHIMOTO; YAMADA, 2008).

A lactose apresenta 4 diferentes polimorfos e um material amorfo descritos em literatura(KIRK; DANN; BLATCHFORD, 2007), sendo uma forma monoidratada, α -lactose monoidratada, e 3 formas anidras, com 2 formas estáveis e uma instável a

temperatura ambiente – β -lactose anidra, α -lactose anidra estável e α -lactose anidra instável e higroscópica. A lactose cristalizada abaixo de 93,5°C forma cristais α -lactose monoidratada. Acima desta temperatura forma-se β -lactose anidra. A α -lactose anidra instável e higroscópica é formada pela desidratação da α -lactose monoidratada a 120°C, enquanto a α -lactose anidra estável é formada pela desidratação da α -lactose monoidratada até uma temperatura entre 160°C – 170°C, na qual ocorre um rearranjo dos átomos. A lactose amorfa é produzida pela técnica de *spray drier*(KIRK; DANN; BLATCHFORD, 2007).

O material mais usado nos medicamentos inalatórios é a α -lactose monoidratada, sendo termodinamicamente estável a temperatura ambiente e pelas características superficiais citadas anteriormente.

1.4. Processo Produtivo

Para a produção de medicamentos inalatórios, deve-se considerar a interação entre as partículas e o que cada tipo de processamento dos materiais pode contribuir para a mistura. Existem diferentes tipos de princípio de operação na indústria farmacêutica, sendo que os mais comuns são os misturadores de alto cisalhamento (*high shear mixer*), misturadores de tombamento/baixo cisalhamento (*Bin mixer*), misturadores em 3 dimensões/médio cisalhamento (*3D mixer*)(GAD, 2008).

Figura 6. Misturador Bin(COSMEC, 2022).



Figura 7. Misturador *High-shear*(GLATT, 2018).

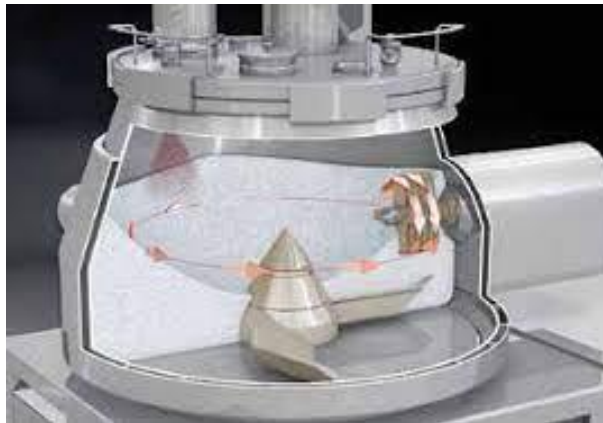


Figura 8. Misturador 3D(WAB, 2022).



Deve-se levar em conta que os processos em *Bin mixer* causam menor estresse no material, porém o tempo de mistura necessário para a mistura apresentar homogeneidade adequada é maior, fazendo com que o produto adquira estática. Um processo em *high shear mixer* leva menos para atingir uma homogeneidade, entretanto, o alto cisalhamento causa grande estresse nas partículas, gerando uma estática também alta, apesar do processo mais rápido. Os *3D mixers* são mais utilizados nos processos produtivos de medicamentos inalatórios pela otimização da mistura no quesito cisalhamento *versus* tempo de mistura.

1.5. Interações interpartículas

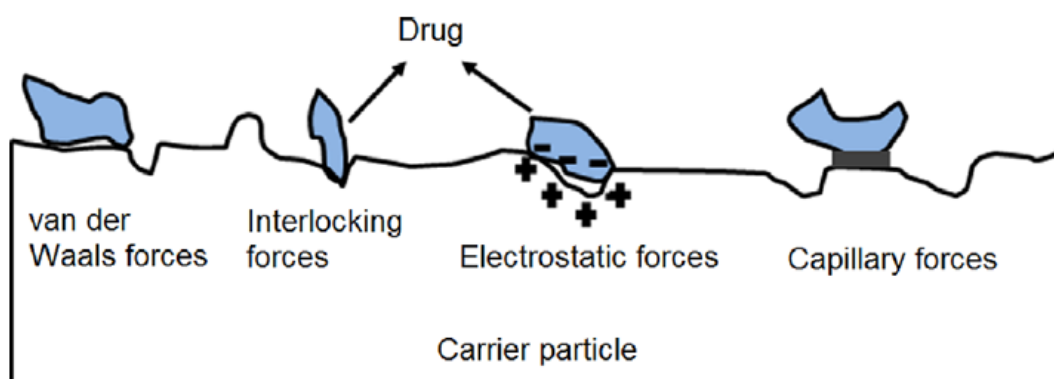
As partículas de cada componente da misturas têm função específica no desempenho do produto acabado, com as partículas mais grossas de lactose sendo responsáveis pela adesão das partículas mais finas tanto dos IFAs quanto das lactoses (GUENETTE *et al.*, 2009; SANDERS, 2002; ZENG *et al.*, 2001). As lactoses finas tem impacto positivo no desempenho do produto e nas propriedades físicas da mistura e os fármacos são responsáveis pelo efeito desejado do medicamento.

As partículas dos IFAs devem estar entre 1 μm e 5 μm (PENG *et al.*, 2016) e, para obter esse material com tamanho controlado, é necessário que os materiais passem por um processo de micronização, em que partículas são submetidas à pressão e colidem entre si com energia suficiente para que se quebrem e reduzam de tamanho. As partículas micronizadas tem alta energia superficial e cargas eletrostáticas, sofrem interações com outras partículas com as mesmas características (IFAs e lactoses finas), além de se aderirem em superfícies maiores

(lactoses grossas) por diferentes tipos de interação, formando uma mistura coesiva e com fluxo ruim, dificultando a uniformidade dos IFAs no produto acabado(JONES; PRICE, 2006; KARNER; URBANETZ, 2011; PENG *et al.*, 2016).

As interações IFA x lactose, lactose x lactose e IFA x IFA devem apresentar forças necessárias para que as partículas dos IFAs se separem dos aglomerados e das superfícies das lactoses mais grossas durante o uso do produto. Dessa maneira, as características físicas possuem grande influência no desempenho de um medicamento inalatório, como tamanho de partículas, morfologia, área superficial e rugosidade. As forças adesivas fazem com que as partículas finas sejam distribuídas nas superfícies de partículas maiores, sendo as principais interações presentes nas misturas dos DPIs são interações de van der Waals, eletrostáticas, capilares e forças de travamento(DICKHOFF *et al.*, 2002; VISSER, 1989).

Figura 9. Principais tipos de forças de interação entre IFA e carreador(PENG *et al.*, 2016).



As interações de van der Waals nas misturas de produtos inalatórios ocorrem basicamente entre partículas micronizadas, que apresentam forma mais próxima de uma esfera, e uma superfície grande da lactose carreadora. As forças de van der Waals são sempre atrativas (por isso o sinal negativo) e dependem da constante de

Hamaker (A) dos materiais envolvidos, do diâmetro da partícula do ativo (D) e da distância entre as partículas (X) (DICKHOFF *et al.*, 2002):

$$F_{vdW} \propto -A \times \left(\frac{D}{X^2}\right) \quad (1)$$

Todavia, a aerolização das partículas depende também das forças aplicadas ao pó durante a inalação, sendo que o equilíbrio entre a força de adesão e força de desprendimento impactam diretamente no FPF do produto(DICKHOFF *et al.*, 2002).

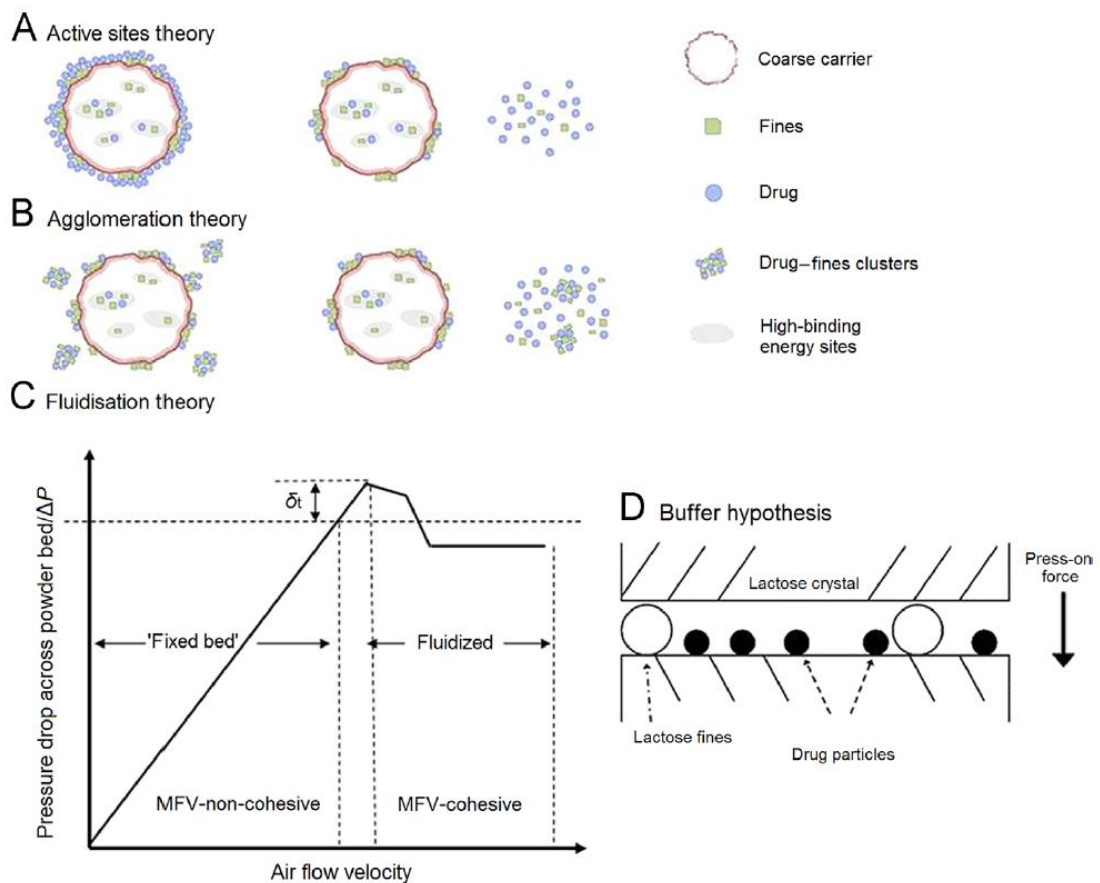
As forças eletrostáticas são devidas aos IFAs e lactose finas serem submetidos à processos de moagem e micronização, que geram cargas pelo impacto de umas partículas nas outras e também pelo atrito das partículas nos processos de mistura. A umidade residual na superfície das partículas pode gerar forças capilares. Para evitar esse tipo de interação, o processo produtivo e de armazenamento dos componentes devem ser feitos abaixo de 65%UR. Forças de travamento são fenômenos físicos de adesão das partículas em poros e orifícios presentes na superfície do carreador que encaixam as partículas menores e não as liberam no local de ação do medicamento(KOU *et al.*, 2012; PILCER; WAUTHOZ; AMIGHI, 2011; ZENG *et al.*, 1998).

1.6. Hipóteses de mecanismos de interação e dispersão das partículas

Como já discutido anteriormente, as partículas finas de lactose trazem impacto positivo no desempenho dos DPIs. Entretanto, o mecanismo no qual essas partículas agem na mistura permanece não explicado (KAIALY; NOKHODCHI, 2015). Existem diferentes hipóteses de como ocorrem a adesão das partículas dos IFAs nos carreadores, sendo as principais a hipótese dos sítios ativos(ZENG *et al.*, 1998),

hipótese da aglomeração (ou dos multipletos)(LOUEY; STEWART, 2002), hipótese do amortecimento (ou forças de pressão)(DICKHOFF *et al.*, 2006) e hipótese da fluidização (ou coesão aumentada)(SHUR *et al.*, 2008). A Figura 10 ilustra as quatro principais hipóteses, que serão discutidas a seguir.

Figura 10. Hipóteses de mecanismos de interação entre IFAs e carreadores(PENG *et al.*, 2016).

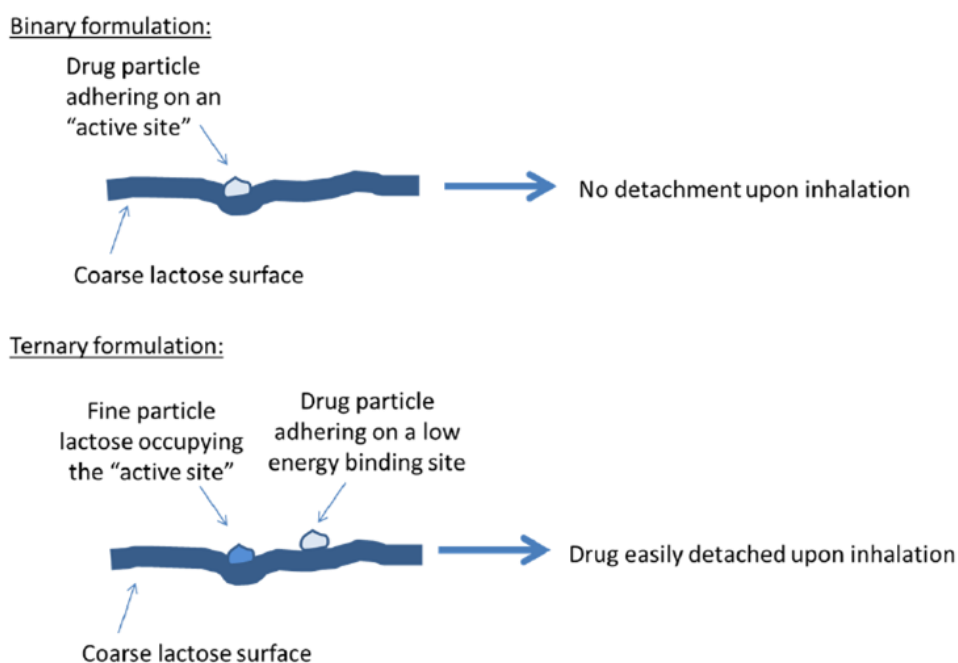


1.6.1. Hipótese dos sítios ativos

A hipótese dos sítios ativos foi proposta por Ganderton(GANDERTON; KASSEM, 1991), no qual as superfícies das lactoses carreadoras apresentam regiões

de alta energia, como defeitos na morfologia, falhas na estrutura cristalina, umidade, cargas eletrostáticas ou rugosidade e são propensos à aderência de partículas menores. A hipótese dos sítios ativos se baseia no conceito de ordem de mistura. Em misturas binárias os IFAs são aderidos nessas regiões e não são totalmente liberados na aerolização do produto, enquanto misturas ternárias as lactoses finas são misturadas com as carreadoras antes dos IFAs, ocupando os sítios de maior energia da superfície do carreador com lactoses finas, deixando as zonas de menor energia para as partículas dos fármacos. Com a menor energia na região aderida, as partículas dos IFAs são separadas mais facilmente durante a inalação do pó. A Figura 11 apresenta de adesão de partículas em misturas binárias e ternárias(JONES *et al.*, 2008; KINNUNEN, 2012; ZENG *et al.*, 2001).

Figura 11. Hipótese dos sítios ativos(KINNUNEN, 2012).

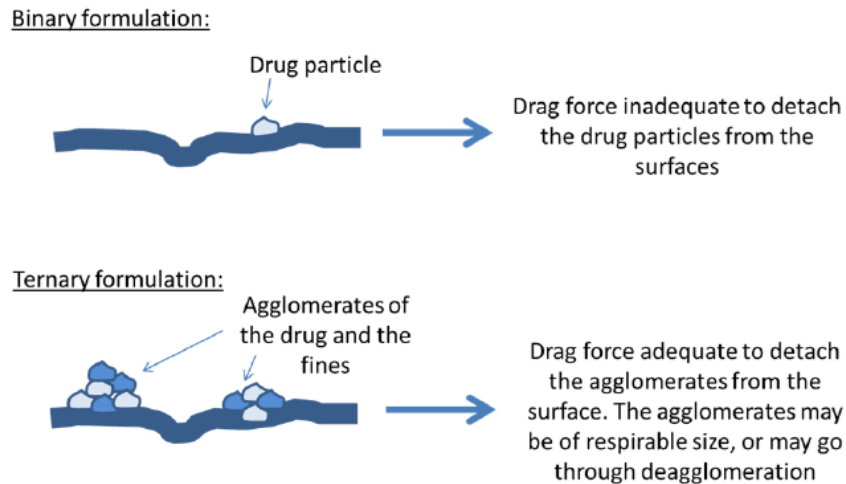


Inicialmente não foi observada melhora no desempenho em produtos de baixa dosagem. Isso foi atribuído a ainda não haver saturação dos sítios ativos. Entretanto, em dosagens mais elevadas os sítios ativos de maior energia estariam saturados, e o excesso de ativo estaria se ligando aos sítios ativos de menor energia, impactando numa melhora dos testes *in-vitro* da formulação. A concentração em que havia melhora no desempenho do produto foi chamada de concentração crítica. Lactoses com superfície mais rugosa apresentaram maior concentração crítica, enquanto carreadores mais lisos, por possuírem menor quantidade de sítios ativos de maior energia, apresentavam menor concentração crítica(ZENG *et al.*, 1998).

1.6.2. Hipótese da aglomeração ou dos multipletos

A hipótese da aglomeração ou hipótese dos multipletos foi apresentada por Lucas e colaboradores(LUCAS; ANDERSON; STANIFORTH, 1998) e se fundamenta na adesão de partículas finas de lactose e dos IFAs, formando aglomerados, ou multipletos, que são mais facilmente dispersadas da superfície dos carreadores do que partículas unitárias. Os aglomerados podem aumentar a fração de partículas finas (FPF) aerolisadas durante a inalação do produto(JONES *et al.*, 2008; LOUEY; STEWART, 2002). Esse efeito seria devido a partículas menores terem menor área superficial, o que leva a uma menor superfície para o contato, diminuindo as interações com a lactose fina dos aglomerados e levando a uma melhora na remoção do fármaco. De acordo com a equação (1), as forças de van der Waals aumentam com a diminuição da distância entre as partículas. Com a formação de aglomerados, a distância entre as partículas finas e o carreador aumenta, o que melhora a dispersão das partículas(DICKHOFF *et al.*, 2002; PILCER; WAUTHOZ; AMIGHI, 2011).

Figura 12. Hipótese da aglomeração(KINNUNEN, 2012).



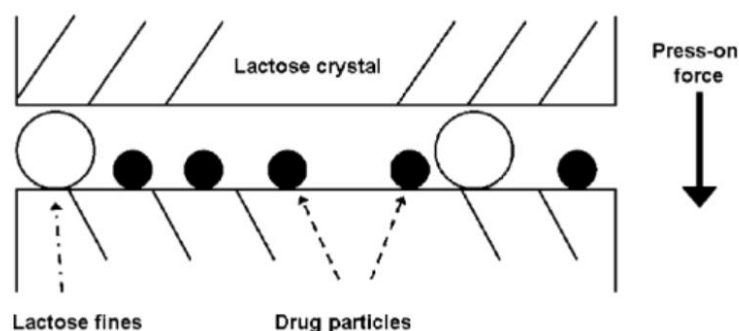
Esta teoria indica que o uso de lactoses carreadoras com superfícies mais rugosas tem melhor desempenho na liberação das partículas que lactoses mais lisas, na qual superfícies mais lisas tendem a formar uma camada simples de partículas aderidas, enquanto superfícies rugosas tendem a formar aglomerados. No estudo de Podczek e colaboradores, o sistema que apresentou aglomerados foi mais eficiente nos testes *in vitro*(PODCZECK, 1999).

1.6.3. Hipótese do amortecimento ou das forças de pressão

A hipótese do amortecimento ou das forças de pressão foi introduzida por De Boer e colaboradores(DE BOER *et al.*, 2005) e Dickhoof e colaboradores(DICKHOFF *et al.*, 2006) preconiza que as partículas finas de lactose funcionam como um amortecimento entre as partículas mais grossas do carreador, amortecendo o contato entre as maiores partículas e impedindo que os IFAs fiquem presos nessa mistura por

impacto e cisalhamento entre as partículas. Dessa maneira, as partículas dos fármacos têm maior possibilidade de fluidizarem durante o uso do medicamento.

Figura 13. Hipótese das forças de pressão(DICKHOFF *et al.*, 2006).



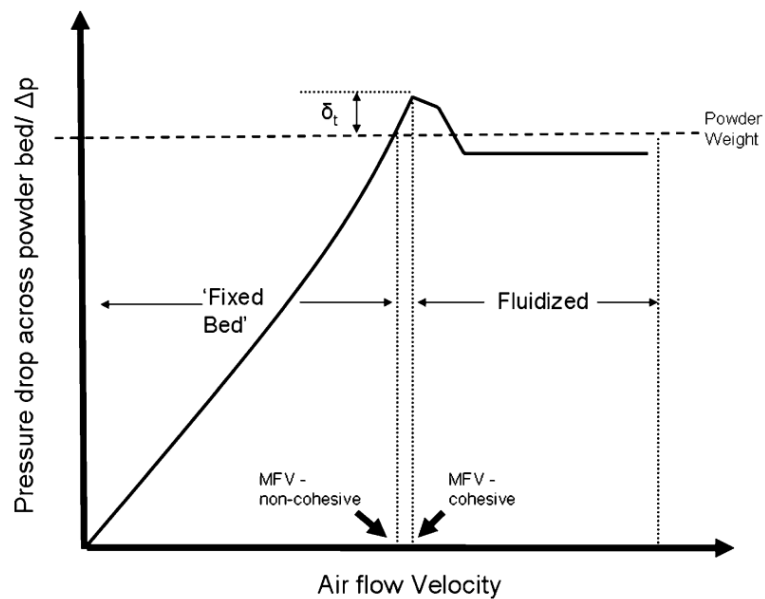
O resultado dessas pesquisas foi que partículas mais rugosas e com mais lactoses finas aderidas, impactaram positivamente na proteção de partículas dos ativos, aliviando as forças de pressão e atrito entre as partículas maiores. Com essa proteção para as partículas dos IFAs, a desagregação foi mais efetiva principalmente para produtos de dosagem mais baixa, enquanto em produtos com maior dosagem houve uma piora na desagregação. O efeito foi avaliado em carreadores mais finos e o resultado foi o oposto ao observado com carreadores mais grossos. A justificativa foi que as forças de pressão diminuem muito com carreadores menores, fazendo com que a dispersão dos aglomerados no processo seja menos efetiva.

1.6.4. Hipótese da fluidização ou coesão aumentada

A hipótese da fluidização ou da coesão aumentada foi introduzida por Shur e colaboradores(SHUR *et al.*, 2008) e é a teoria mais recente e mais aceita na explicação do comportamento dos medicamentos inalatórios. Basicamente, as

lactoses finas aumentam a resistência do pó fluir, formando uma mistura mais coesa, fazendo com que a energia necessária para fluidizar e aerolizar o pó também aumente, e conseqüente, aumente a energia disponível para a dispersão do produto.

Figura 14. Hipótese da coesão aumentada(PENG *et al.*, 2016).



Essa teoria foi a primeira a avaliar o aumento da coesão com a adição de lactoses finas com o desempenho da formulação. A teoria da fluidização, ou coesão aumentada, indica que as forças coesivas do *bulk* não fluidizam até que seja atingida uma velocidade mínima de fluidização. Dessa maneira, carreadores com finos tem resistência à aerolização por um tempo maior que carreadores sem finos e, assim que a energia para fluidização da formulação mais coesa é atingida, se inicia a dispersão de aglomerados, que são quebrados pelo impacto com o dispositivo e garganta. Por outro lado, a formulação sem as lactoses finas sofre erosão no momento da fluidização, não sendo efetivo na liberação dos ativos(KINNUNEN *et al.*, 2014; SHUR *et al.*, 2008).

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um medicamento inalatório em pó oral (DPI) genérico a base de lactose. O produto acabado precisa ter o perfil de liberação mais semelhante possível com o do medicamento referência. Para isso, o medicamento referência foi de formulado por microscopia *Raman* confocal e PSD para conhecimento dos materiais, e também foi comparado à lotes produzidos por diferentes processos farmacotécnicos para escolha de um produto com desempenho mais próximo ao do medicamento referência

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

Para as caracterizações e estudos, foram adquiridos os insumos farmacêuticos ativos denominados IFA 1 e IFA 2, presentes no medicamento referência. As lactoses de grau inalatório foram nomeadas como Lactose 1, Lactose 2, Lactose 3, Lactose 4 e Lactose 5, por determinação da Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Os equipamentos utilizados foram um analisador de tamanho de partículas da marca Beckam Coulter, modelo LS13320, um microscópio *Raman* confocal da marca Renishaw modelo inVia Qontor, peneirador a vácuo Air Jet Sieve da marca Hosokawa Alpine, modelo e200 LS, microscópio eletrônico de varredura da marca Thermo Scientific, modelo Phenom XL, espectrofotômetro UV-vis da marca Beckman Coulter, modelo DU600.

3.2. Métodos

3.2.1. Microscopia Raman Confocal (CRM) – *Confocal Raman Microscopy*

A microscopia Raman confocal é uma técnica relativamente nova na indústria farmacêutica brasileira e apresenta diversos benefícios para o desenvolvimento de novos produtos e também de genéricos. A técnica combina a microscopia óptica e a espectroscopia *Raman*, sendo possível formar “imagens químicas”. Para isso, primeiramente é feita a fotomicrografia do material a ser analisado. Em seguida, utiliza-se um laser em um dado comprimento de onda que passa pela região da

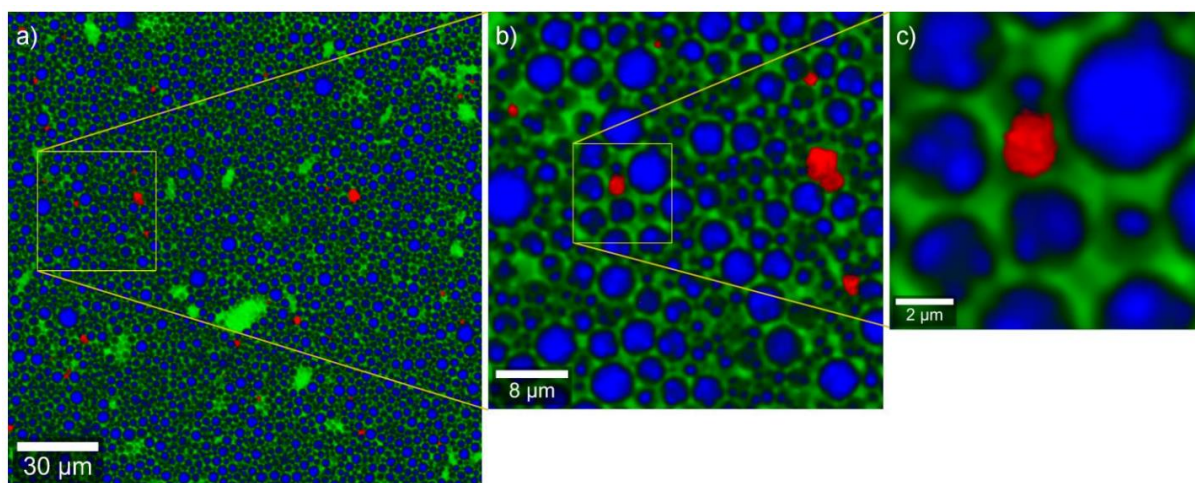
imagem do microscópio e tira espectros a cada pixel da figura. Dessa maneira, uma fotomicrografia em uma objetiva de menor ampliação, apresenta menos detalhes que uma imagem com uma objetiva de maior ampliação(DIEING *et al.*, 2016; FISCHER *et al.*, 2020; RENISHAW, 2021).

Com esta técnica é possível avaliar características dos materiais em diferentes apresentações, como espessura de camadas em filmes, comprimidos, *pellets* e materiais de embalagem, tamanho de partículas de IFAs e excipientes, indicativos de processo farmacêutico, entre outros.

Nos medicamentos inalatórios, a CRM é essencial para avaliação de aglomerados de partículas. Os aglomerados são formados pelas partículas menores e micronizadas da formulação (IFA e lactose fina). Se a energia da aerolização no momento da administração do medicamento pelo paciente não for grande o suficiente para liberar estas partículas, os aglomerados acabam impactando na garganta e são deglutidos. Com isso, uma parte dos IFAs não chegam até os alvéolos e reduz a eficácia terapêutica do medicamento.

Os medicamentos genéricos devem apresentar a mesma eficácia terapêutica dos medicamentos referência independente das formas farmacêuticas (comprimido, cápsula, pó para inalação, solução, xarope, etc.). Dessa maneira, se o medicamento referência apresenta aglomerados que não chegam até os pulmões, o medicamento genérico em desenvolvimento deve apresentar a mesma proporção do IFA em aglomerados também.

Figura 15. Mapeamento de região de uma formulação por CRM(DIEING *et al.*, 2016).



3.2.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) – *Scanning Eletronic Microscopy (SEM)*

A microscopia eletrônica de varredura é uma técnica importante no desenvolvimento de medicamentos inalatórios, principalmente para a visualização da disposição das partículas, se estão bem distribuídas sobre as partículas maiores do carreador ou se estão aglomeradas, sendo um bom teste qualitativo para previsão do desempenho do produto, além de ser uma técnica de fácil medição das partículas.

É necessário que as partículas dos IFAs e lactoses finas, além de bem dispersas pela superfície das lactoses maiores, apresentem semelhança com o medicamento referência. Sendo assim, a técnica pode ser usada para investigação, deformulação, acompanhamento e comparação do produto em desenvolvimento e do medicamento referência.

3.2.3. Engenharia reversa - PSD dos IFAs

Para determinação da distribuição de tamanho de partículas dos IFAs (mistura do IFA 1 com o IFA 2) presentes no medicamento referência foram coletados o conteúdo de 40 cápsulas em béquer e adicionado 10 mL de água purificada. Em seguida homogeneizou-se a amostra até total solubilização das lactoses. Foi adicionado 2-3 gotas do tensoativo Nonidet P40™ para melhor suspensão do material insolúvel e novamente homogeneizado. As amostras foram preparadas em triplicata.

Foi utilizado o analisador de tamanho de partículas por difração a laser Beckman Coulter, modelo LS13320, no modo líquido de análise utilizando água purificada como meio dispersante. A velocidade da bomba foi configurada para 70%, sem ultrassom, tempo de análise de 60 segundos, modo PIDS com modelo Fraunhofer. As alíquotas foram adicionadas ao meio dispersante diretamente no equipamento de análise.

3.2.4. Engenharia reversa - PSD das lactoses

Para a engenharia reversa das lactoses presentes no medicamento referência foi preparada uma solução saturada de etanol com lactose a 50°C. Em seguida, a solução foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada em filtro PTFE de 0,22 µm de tamanho de poro e reservada para ser usada como meio dispersante no analisador de tamanho de partículas por difração a laser. A lactose é levemente solúvel em etanol, e sendo assim, foi necessário saturar o etanol com lactose para evitar a solubilização durante as análises.

Para o preparo das amostras, o conteúdo de duas cápsulas do medicamento referência foi coletado em béquer e adicionado a 20 mL da solução saturado de etanol

com lactose. A solução foi homogeneizada e adicionada ao meio dispersante (etanol saturado com lactose) no equipamento de análise.

Foi utilizado o analisador de tamanho de partículas por difração a laser Beckman Coulter, modelo LS13320, no modo líquido de análise utilizando etanol saturado com lactose como meio dispersante. A velocidade da bomba foi colocada em 60%, sem ultrassom, tempo de análise de 60 segundos, modo obscuração com modelo Fraunhofer. As alíquotas foram adicionadas ao meio dispersante diretamente no equipamento de análise.

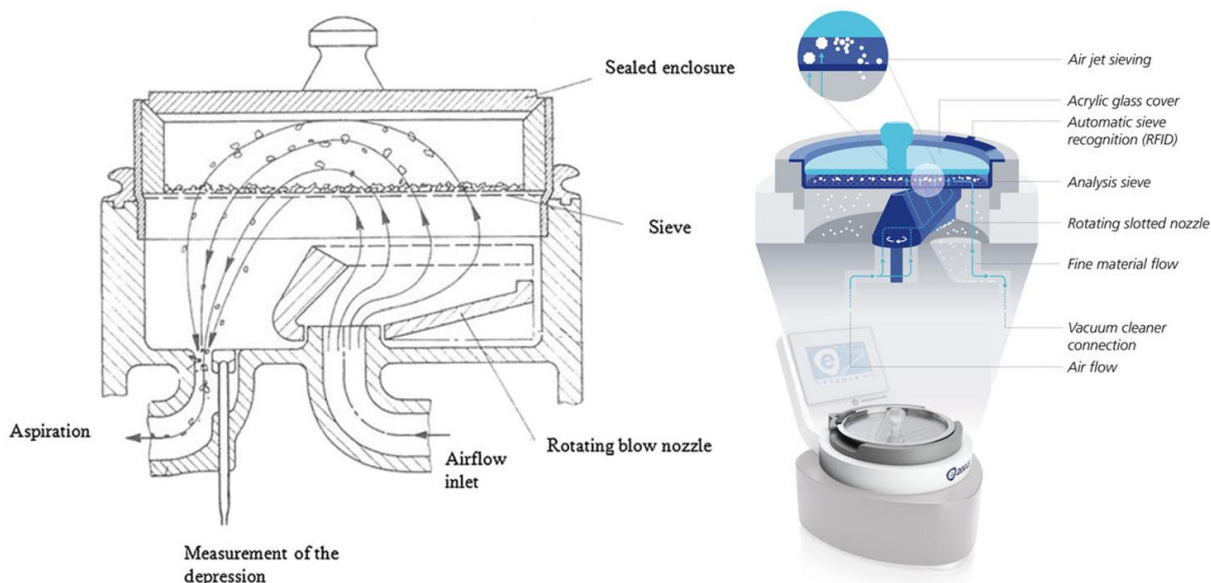
3.2.5. Avaliação dos tipos de mistura

Foram preparados 3 protótipos de 500 g cada em misturador bin, com rotação de 15 RPM por 1h. Cada lote foi preparado com um diferente tipo de mistura, sendo o Lote 01 uma mistura simples, adicionando todos os ingredientes no misturador e em seguida configurando o equipamento para a mistura de 1h a 15 RPM. O Lote 02 foi preparado como uma mistura “sanduíche”, em que metade do carreador é adicionado no misturador, depois são adicionados os IFAs e a lactose fina e, por fim, o restante da lactose carreadora. O Lote 03 foi preparado por mistura geométrica, em que os insumos de menor quantidade na formulação (IFAs e lactose fina) são misturadas em proporções iguais por 5 minutos a 15 RPM. Em seguida, adiciona-se a mesma quantidade em peso da primeira etapa ao misturador, dobrando a massa inicial, e ajustando o equipamento para mais 5 minutos a 15 RPM. Novamente o dobro do que estava no misturador é adicionado, e segue-se dessa maneira até o material fino de lactose ser consumido e adiciona-se por último as lactoses carreadoras. Esse tipo de processo diminui problemas de uniformidade e aglomeração dos IFAs.

3.2.6. Peneiramento a vácuo – *Air Jet Sieving*

O peneiramento a vácuo é uma técnica normalmente usada na seleção e quantificação de uma proporção de partículas abaixo ou acima de um dado tamanho da peneira escolhido. Apresenta um funcionamento bastante simples: o ar passa por uma entrada e circula no espaço entre a tampa e a peneira, movimentando a amostra, enquanto uma haste gira por baixo da peneira. Uma bomba de vácuo faz a sucção do ar por uma saída e o vácuo criado faz com que o material menor que as aberturas da peneira seja puxado para a saída de ar da bomba de vácuo. Somente as partículas maiores que a abertura da peneira fica retido, sendo possível quantificar as frações passantes e retidas em diferentes malhas/peneiras. Com o fluxo de ar sendo puxado junto do pó, os IFAs se desprendem das lactoses e são arrastados através da peneira. Com diferentes tempos de coleta é possível entender como o processo e tipo de misturador impacta na adesão das partículas e, conseqüentemente, no desempenho do produto(HOSOKAWA, 2022).

Figura 16. Esquema do funcionamento do equipamento de peneiramento a vácuo – adaptado de(In vitro evaluation of powders for inhalation: The effect of drug concentration on particle detachmentLE *et al.*, 2012; Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionate2012).



O peneiramento a vácuo foi realizado pelo equipamento Air Jet Sieve da marca Hosokawa Alpine, modelo e200 LS. O vácuo selecionado foi de 3200 Pa e as coletas das amostras foram realizadas inicialmente (antes da análise), após 20 segundos, 40 segundos e 90 segundos. Quanto maior o tempo de que o material fica no equipamento, menor será a quantidade dos IFAs a serem recuperados.

3.2.7. Espectrofotometria UV/vis

A espectrofotometria UV-vis é uma técnica bastante difundida na indústria farmacêutica e é usada na determinação de teor, uniformidade de conteúdo, perfil de dissolução. Para a avaliação do produto em desenvolvimento e comparação com o

medicamento referência, foi realizada quantificação simultânea dos IFAs 1 e 2, com diluição do produto em metanol.

Após as coletas dos 3 protótipos e do medicamento referência, foi preparada uma curva de calibração no espectrofotômetro UV-vis e seguinte quantificação das coletas. Os padrões e as amostras foram preparados com metanol, filtradas em filtro PTFE 0,45 μm . Para o IFA1 foi usado o comprimento de onda utilizado foi de 236 nm e para o IFA 2 foi de 286 nm(EL-ABASAWY *et al.*, 2018; KONDAWAR *et al.*, 2011; PRASAD, 2006).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento de um medicamento genérico é necessário garantir que os materiais utilizados na manipulação do produto apresentem as mesmas propriedades físico-químicas. Como os IFAs e excipientes são descritos em bula, a caracterização foi realizada a fim de identificar a estrutura cristalina dos materiais disponíveis em laboratório.

4.1. Caracterização físico-química

Os IFAs 1 e 2 foram caracterizados pelas técnicas de TGA, PSD e MEV e comparados com dados de literatura. Os resultados são apresentados a seguir.

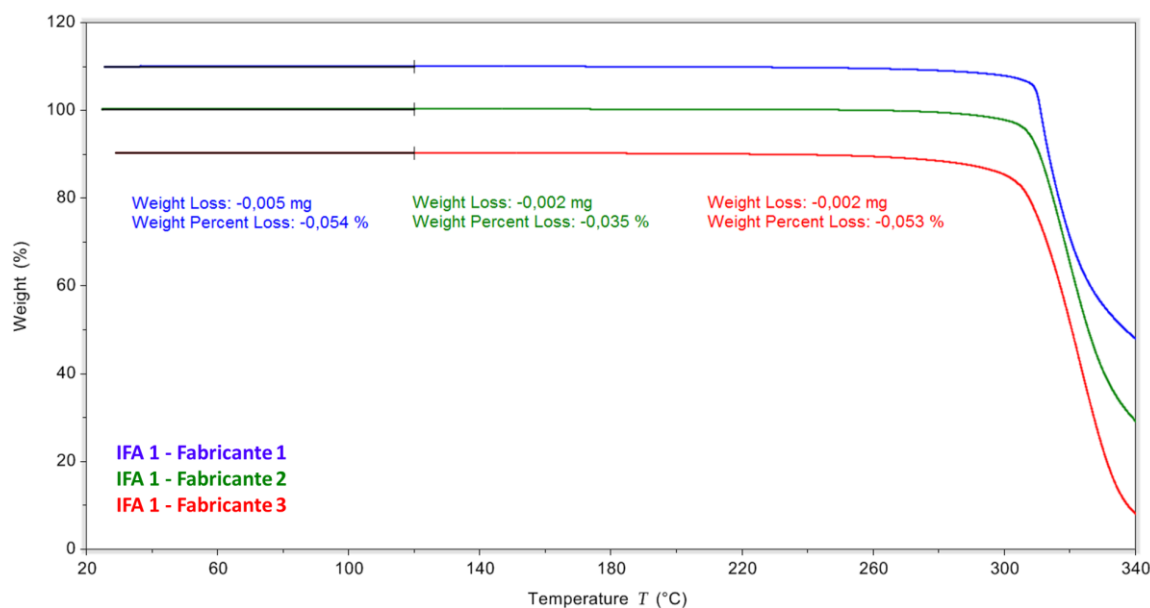
4.1.1. IFA 1

O IFA 1 se apresenta como forma anidra em bula do medicamento referência. A forma anidra apresenta 2 polimorfos descritos em literatura. A Forma 1 pertence ao sistema cristalino monoclinico, de grupo espacial $P2_1$ e apresenta parâmetros de rede $a= 7,649 \text{ \AA}$, $b= 14,138 \text{ \AA}$, $c= 10,983 \text{ \AA}$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=99,339^\circ$, e é obtida à temperatura ambiente em diversos solventes como acetona, 2-propanol e metanol(ČEJKA; KRATOCHVÍL; JEGOROV, 2005; TONG; CHOW, 2006). A Forma 2 pertence ao sistema cristalino ortorrômbico, de o grupo espacial $P2_12_12_1$ e apresenta parâmetros de rede $a= 23,242 \text{ \AA}$, $b= 13,978 \text{ \AA}$, $c=7,691 \text{ \AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, e é obtida em condição específica de temperatura e pressão(KARIUKI *et al.*, 1999).

As estruturas cristalinas foram caracterizadas e publicadas na base de dados de estruturas cristalinas de materiais orgânicos CCDC – *Cambridge Crystallographic Data Centre*(CCDC, 2022). Os 3 fabricantes do IFA 1 apresentam a mesma estrutura cristalina, descrita como Forma 1 na Patente WO1998/17676. A Forma 1 apresenta maior ponto de fusão que a Forma 2, indicando que a Forma 1 apresenta maior estabilidade em relação à estrutura cristalina, por apresentar maior energia necessária para romper a organização do retículo cristalino.

A Figura 17, Figura 18 e Figura 19 apresentam os resultados das caracterizações dos 3 fabricantes do IFA 1.

Figura 17. Análise termogravimétrica (TGA) do IFA 1.



A massa molecular do IFA 1 é de 500,6 g/mol e é o polimorfo anidro. A perda de massa até 120°C é inferior a 0,5% para todos os fabricantes avaliados, não existindo hidratação na estrutura cristalina do IFA 1. A pequena perda de massa é referente à voláteis residuais do processo produtivo do material ou de umidade adsorvida.

Figura 18. Análise de PSD dos fabricantes do IFA 1.

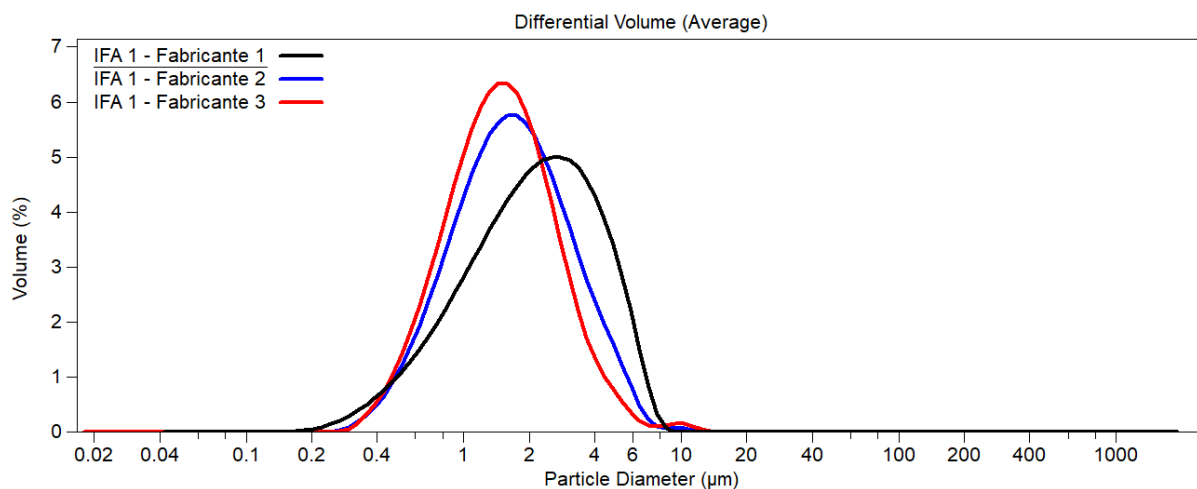
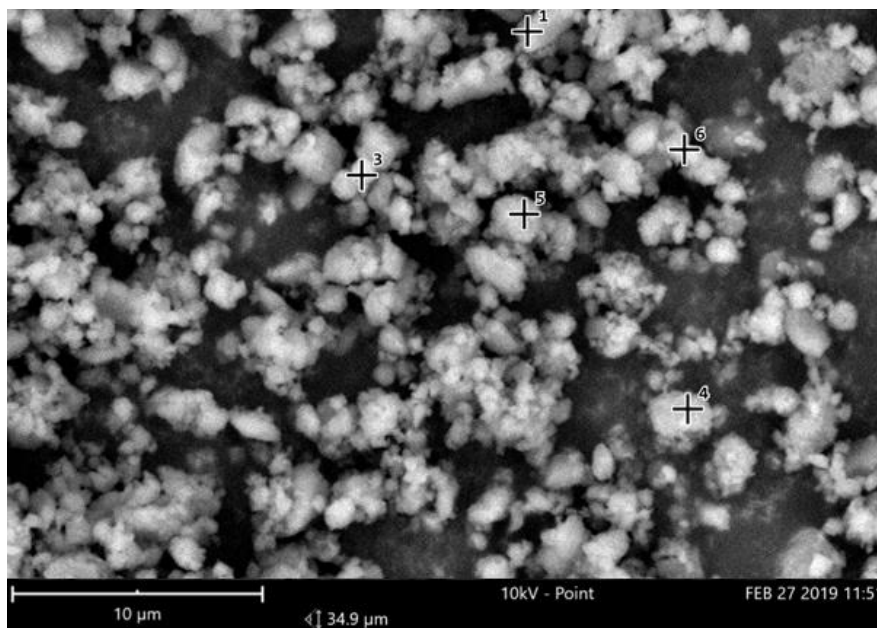


Tabela 1. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas

Material	Moda (µm)	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	% 1 µm a 5 µm
IFA 1 – Fabricante 1	3,07	0,74	2,15	4,81	81,9
IFA 1 – Fabricante 2	1,89	0,73	1,66	3,75	75,6
IFA 1 – Fabricante 3	1,76	0,69	1,48	3,10	79,8

Os parâmetros d₁₀, d₅₀ e d₉₀ são as p As análises de distribuição de tamanho de partículas (PSD) dos fabricantes do IFA 1 apresentam uma porcentagem acima de 70% das partículas entre 1 µm e 5 µm, sendo essa a porção de partículas que terão impacto na eficácia terapêutica do fármaco (TELKO; HICKEY, 2005). O Fabricante 1 é o que tem maior proporção de partículas na faixa desejada, sendo este o mais promissor para uma maior liberação do IFA ao pulmão.

Figura 19. MEV do fabricante 1 do IFA 1.



Pela microscopia eletrônica de varredura é possível observar partículas pequenas com formato arredondado, com a maior parte das partículas abaixo de 5 µm.

4.1.2. IFA 2

O IFA 2 se apresenta como forma diidratada na bula do medicamento referência. O IFA apresenta 7 formas polimórficas conhecidas, entre elas descritas 3 formas anidras, uma diidratada, um solvato etanol, um solvato propanol e um solvato de álcool benzílico (JARRING *et al.*, 2006). Como a bula do medicamento referência indica o uso da forma diidratada, os Fabricantes 1, 2 e 3 já apresentavam a hidratação esperada e, conseqüentemente, a mesma estrutura cristalina do IFA 2 no medicamento referência. A Forma Diidratada pertence ao sistema cristalino triclinico, de grupo

especial $P2_{1/c}$ e apresenta parâmetros de rede $a= 19,615 \text{ \AA}$, $b= 5,769 \text{ \AA}$, $c= 21,070 \text{ \AA}$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=111,83^\circ$.

As estruturas cristalinas foram caracterizadas e publicadas no CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*)(CCDC, 2022). As análises da Figura 20, Figura 21 e Figura 22 apresentam a caracterização dos 3 fabricantes.

Figura 20. Análise termogravimétrica (TGA) do IFA 2.

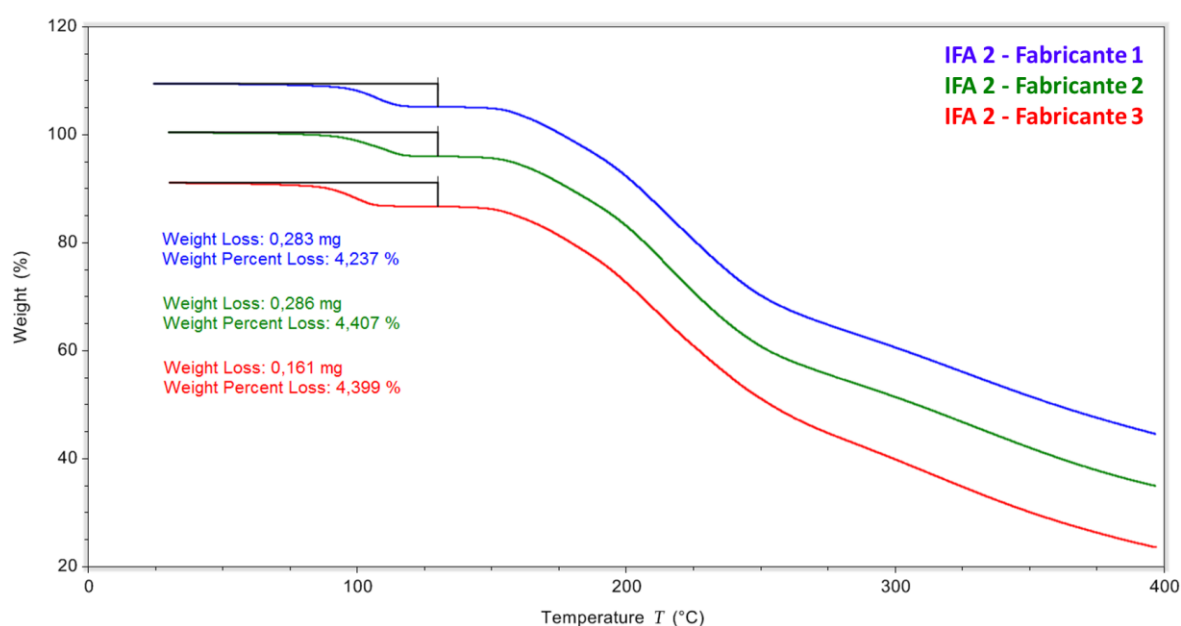


Figura 21. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) do IFA 2.

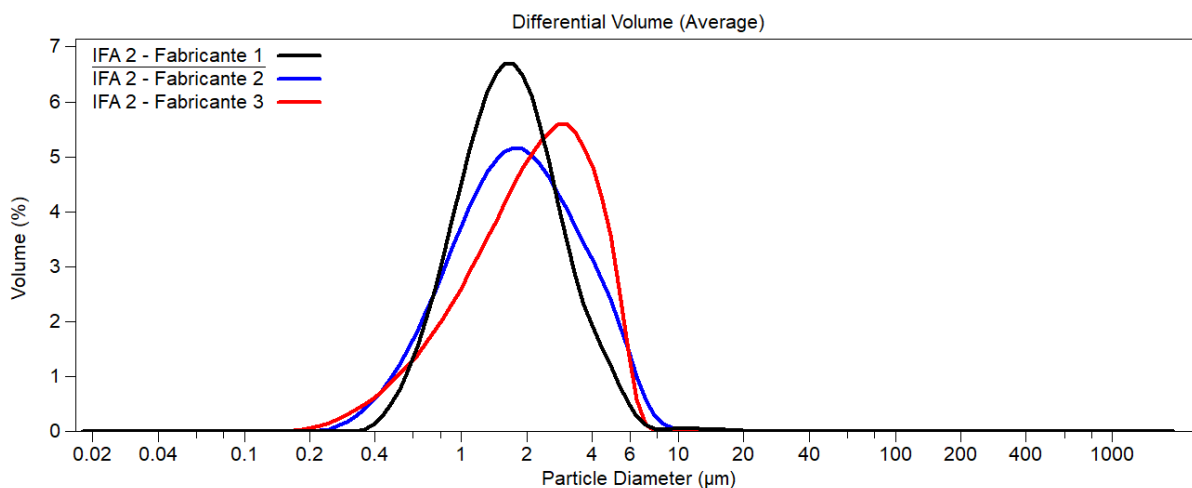
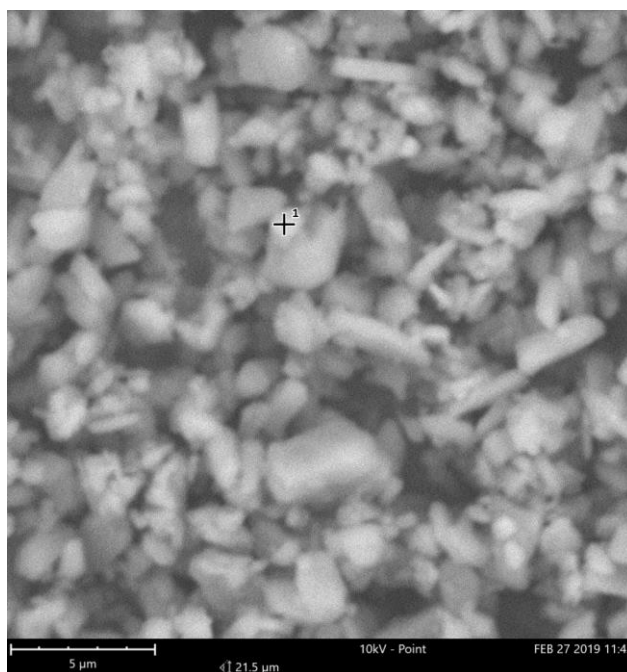


Tabela 2. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas

Material	Moda (μm)	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)	% 1 μm a 5 μm
IFA 1 – Fabricante 1	1,81	0,82	1,65	3,42	75,3
IFA 1 – Fabricante 2	1,87	0,72	1,80	4,35	72,8
IFA 1 – Fabricante 3	2,92	0,75	2,21	4,50	83,4

Figura 22. MEV do fabricante 3 do IFA 2.



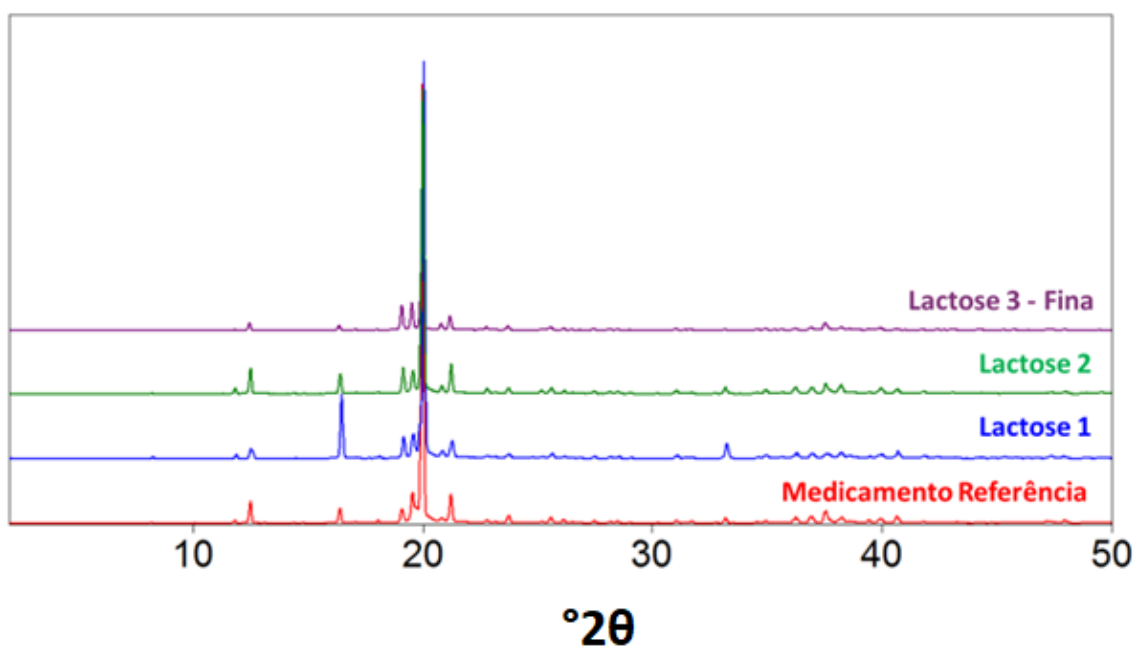
Pela microscopia eletrônica de varredura é possível observar partículas mais alongadas que as do IFA 1 e que a maior parte das partículas está abaixo de 5 μm , conforme já esperado e observado na análise de PSD.

4.1.3. Lactose monoidratada

A lactose descrita em bula é a monoidratada e para identificação tanto as lactoses inalatórias, quanto o medicamento referência foram analisadas por XRD e TGA. Como o medicamento referência apresenta 30 mg por cápsula e somente 250 µg são referentes ao IFA 1 e 12 µg são referentes ao IFA 2, tem-se que 99,1% do produto é composto por lactose monoidratada. Pela técnica de difração de raios-X método do pó, não é possível detectar a presença do IFA 1 e IFA 2 pela baixa dosagem destes componentes.

As lactoses inalatórias 1, 2 e 3 e o medicamento referência foram analisadas por DRX, PSD e MEV. Os resultados estão apresentados abaixo.

Figura 23. Sobreposição dos difratogramas das lactoses inalatórias 1, 2, e 3 e do medicamento referência (KIRK; DANN; BLATCHFORD, 2007).



Os difratogramas das lactoses inalatórias 1, 2 e 3 apresentam picos com as mesmas posições que o medicamento referência, indicando a mesma estrutura cristalina para a lactose presente no produto referência. A forma cristalina é semelhante à forma α -lactose monoidratada.

Na Figura 24 e Figura 25 estão apresentadas as distribuições de tamanho de partículas de 2 fabricantes de lactose de grau inalatórios. Na Tabela 3 e Tabela 4 estão os resultados de d_{10} , d_{50} , d_{90} e span. O span é um indicativo de polidispersividade do material, isto é, se a distribuição de tamanho de partículas está mais dispersa ou mais estreita. Quanto menor o span, mais estreito é a distribuição de tamanho de partículas e quanto maior o span, mais disperso é a distribuição de tamanho de partículas. O span é calculado conforme a equação 2 abaixo:

$$span = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}} \quad (2)$$

Figura 24. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) das lactoses de grau inalatórios do fabricante 1.

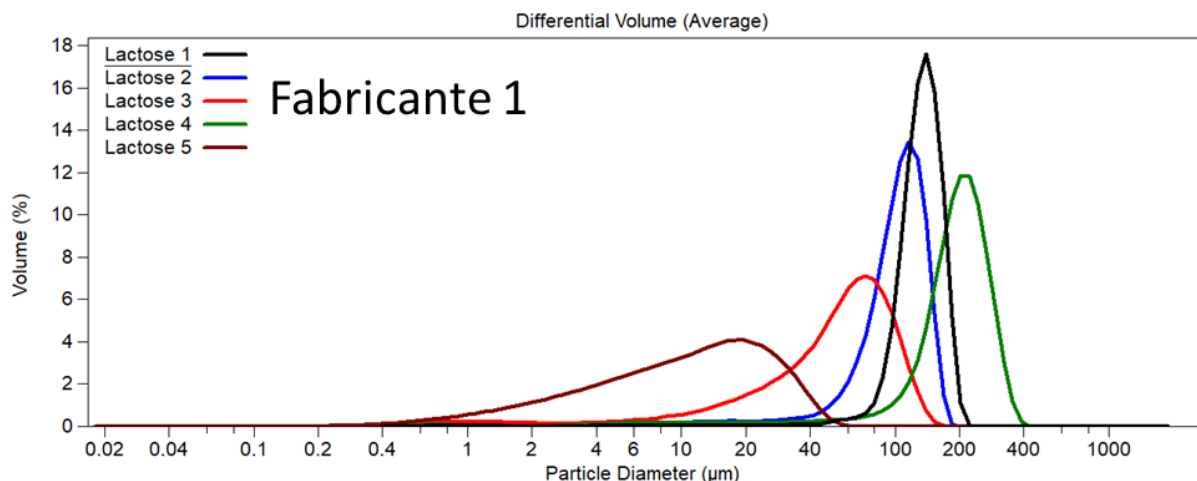


Tabela 3. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas para as lactoses grau inalatórios do fabricante 1.

Material	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	Span
Fabricante 1 – Lactose 1	96,9	133,8	172,4	0,56
Fabricante 1 – Lactose 2	55,8	104,7	142,9	0,83
Fabricante 1 – Lactose 3	13,6	56,8	100,1	1,52
Fabricante 1 – Lactose 4	98,6	197,6	282,2	0,92
Fabricante 1 – Lactose 5	2,1	11,0	29,4	2,48

Figura 25. Análise de distribuição de tamanho de partículas (PSD) das lactoses de grau inalatórios do fabricante 2.

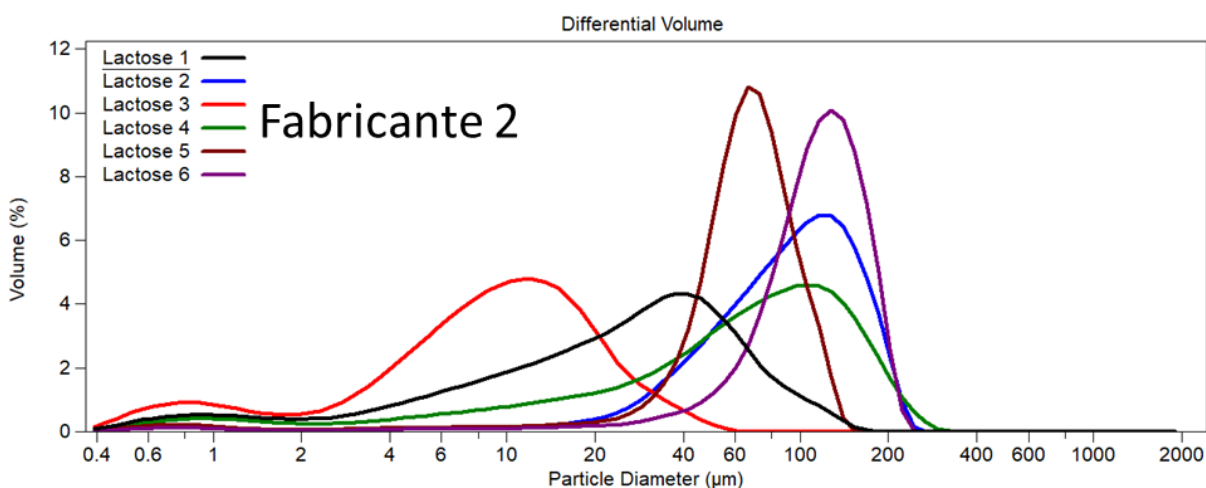
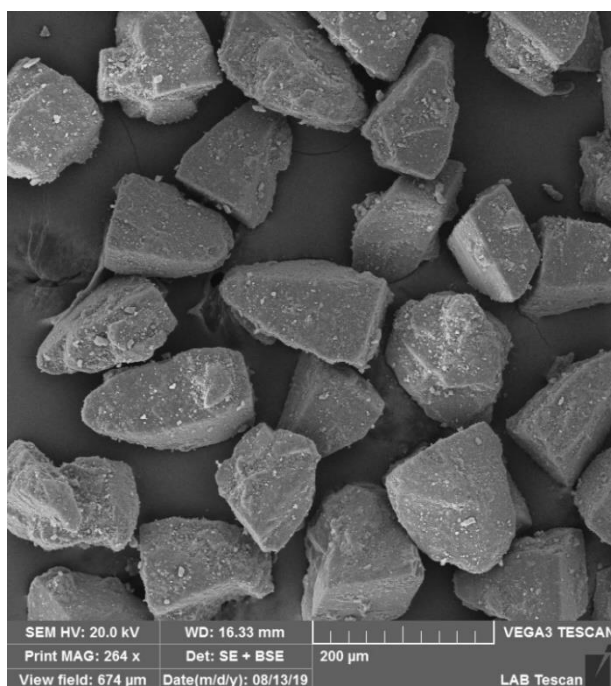


Tabela 4. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas para as lactoses grau inalatórios do fabricante 2.

Material	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	Span
Fabricante 2 – Lactose 1	3,5	25,6	68,3	2,53
Fabricante 2 – Lactose 2	33,6	92,9	167,7	1,44
Fabricante 2 – Lactose 3	1,5	9,3	22,6	2,27
Fabricante 2 – Lactose 4	6,4	65,7	157,3	2,30
Fabricante 2 – Lactose 5	34,9	65,9	101,2	1,01
Fabricante 2 – Lactose 6	56,7	115,3	173,2	1,01

As lactoses avaliadas apresentam-se na forma monoidratada, conforme declarado pelos fabricantes. Observa-se que a lactoses do Fabricante 1 apresentam PSD mais homogêneos, com Span mais baixo, indicando menor polidispersividade das lactoses do Fabricante 1.

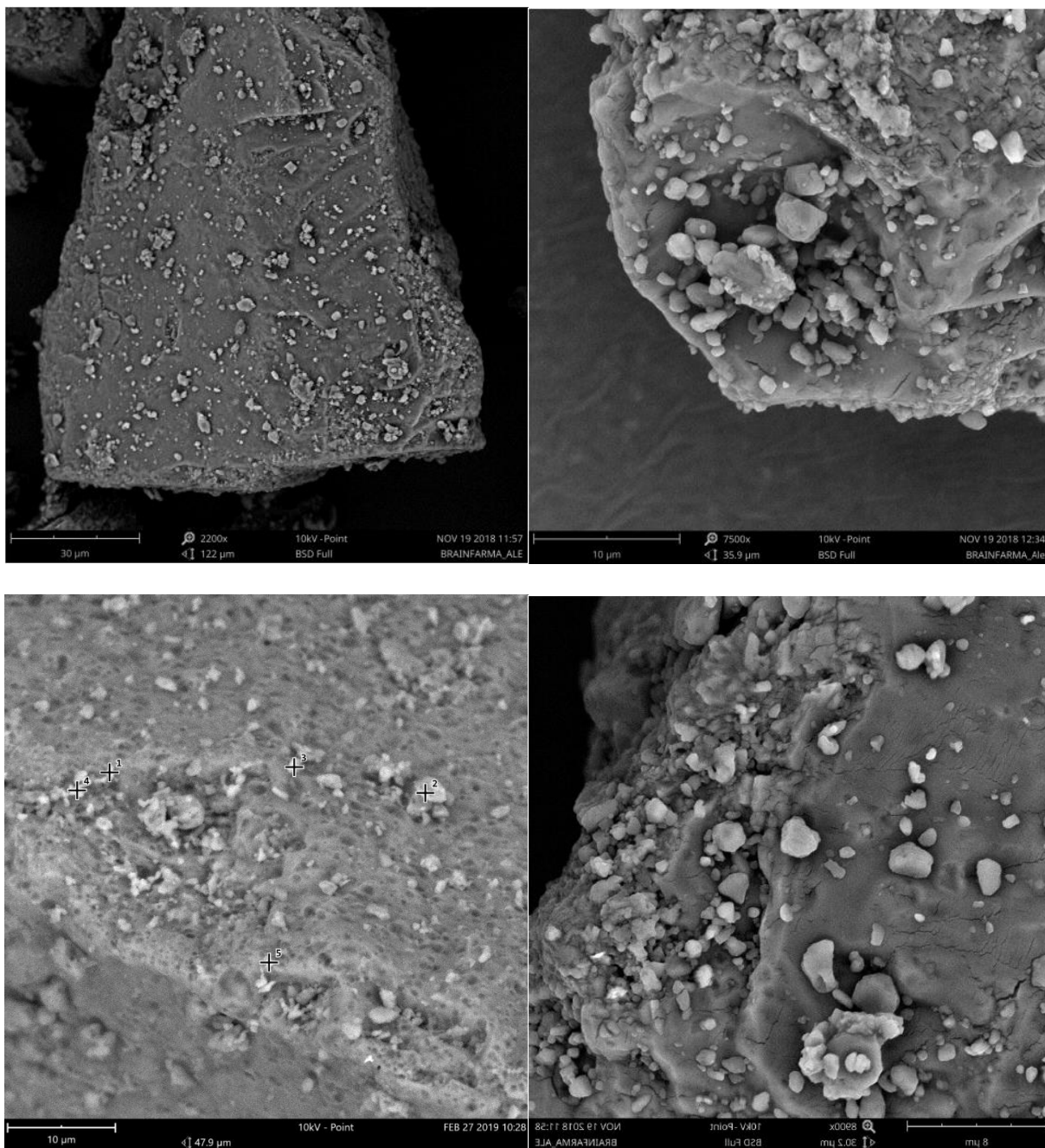
Figura 26. Imagem de microscopia eletrônica de varredura de partículas de lactose.



4.2. Engenharia reversa

Primeiramente, o medicamento referência foi avaliado por microscopia eletrônica de varredura. As imagens indicam que os IFAs estão dispersos na superfície dos carreadores. Entretanto, é possível observar alguns aglomerados de partículas mais finas.

Figura 27. MEV do medicamento referência.



4.2.1. Deformulação do PSD do carreador

A deformulação das lactoses carreadoras foi realizada por meio da técnica de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser, pelo equipamento Beckman Coulter LS13320. Para avaliar o tamanho das lactoses presentes no medicamento

referência foi necessário preparar uma solução saturada de etanol com lactose, que foi usada como meio dispersante. Dessa maneira quando o medicamento referência fosse adicionado ao meio dispersante somente os IFAs seriam solubilizados no etanol, enquanto as lactoses estariam suspensas na solução.

No meio preparado, foram analisados 5 diferentes tipos de lactoses inalatórias (1, 2, 3, 4 e 5), cada uma com uma distribuição de tamanho de partículas diferente, e também o medicamento referência. As análises foram realizadas em triplicata. Na Tabela 5 e Figura 28 estão apresentados os PSDs em % de volume das 5 lactoses e do medicamento referência.

Tabela 5. Resultados das análises de distribuição de tamanho de partículas de 5 tipos diferentes de lactoses de grau inalatório presentes no mercado e do medicamento referência.

Canais (μm)	Lactose 1 (%)	Lactose 2 (%)	Lactose 3 (%)	Lactose 4 (%)	Lactose 5 (%)	Medicamento Referência (%)
0,0170600	0	0	0	0	0	0
0,0189775	0	0	0	0	0	0
0,0211105	0	0	0	0	0	0
0,0234833	0	0	0	0	0	0
0,0261228	0	0	0	0	0	0
0,0290589	0	0	0	0	0	0
0,0323251	0	0	0	0	0	0
0,0359584	0	0	0	0	0	0
0,0400000	0,00020174	8,45E-05	0	4,95E-05	0,000307	0,00032
0,0439105	0,000302	0,0001284	0	7,76E-05	0,000389	0,000421
0,0482033	0,00082518	0,00035194	0	0,000219	0,0006	0,000672
0,0529158	0,00216181	0,00093856	0	0,000576	0,001169	0,001352
0,0580889	0,00391882	0,00175331	0	0,001047	0,002457	0,002827
0,0637679	0,0056183	0,00258633	0	0,001528	0,004675	0,005249
0,0700020	0,00731979	0,00348395	0	0,002058	0,007378	0,008016

0,0768455	0,00913047	0,00451688	0	0,002691	0,009949	0,010648
0,0843581	0,0111035	0,00576772	0	0,00349	0,01243	0,013235
0,0926052	0,013163	0,00725798	0	0,00448	0,015075	0,016055
0,1016580	0,0152412	0,00891824	0	0,005628	0,017872	0,018996
0,1115970	0,0171663	0,0106709	9,23E-06	0,006881	0,02058	0,021859
0,1225070	0,018925	0,0125028	0,00013964	0,008238	0,023257	0,024765
0,1344830	0,0206641	0,0144967	0,00082721	0,009763	0,025989	0,02772
0,1476310	0,0224106	0,0167138	0,00250459	0,011499	0,028661	0,030672
0,1620640	0,0241635	0,0191683	0,00530614	0,013461	0,031331	0,033678
0,1779070	0,0259203	0,0218737	0,00912342	0,015663	0,034156	0,036947
0,1953000	0,0277162	0,0249051	0,0144181	0,018166	0,037288	0,040547
0,2143930	0,029599	0,0284081	0,0218049	0,021078	0,040661	0,044436
0,2353530	0,0315454	0,0323822	0,03173	0,024411	0,044257	0,048642
0,2583610	0,0335069	0,0367372	0,0442707	0,028101	0,048058	0,053175
0,2836190	0,0353807	0,0412849	0,0593736	0,031998	0,05198	0,057989
0,3113460	0,0371023	0,0458019	0,0769497	0,03593	0,055877	0,062921
0,3417840	0,0387242	0,0503871	0,0972766	0,039962	0,05973	0,068028
0,3751980	0,0402822	0,0551347	0,120662	0,044164	0,063681	0,073416
0,4118780	0,0417662	0,059987	0,147511	0,048484	0,067867	0,079272
0,4521450	0,0431524	0,0648799	0,17812	0,052867	0,072242	0,085543
0,4963470	0,0444261	0,0697259	0,212797	0,057238	0,076703	0,092208

0,5448720	0,0455608	0,0744293	0,251813	0,061516	0,081283	0,09932
0,5981400	0,0465394	0,0788713	0,295199	0,065604	0,086106	0,107039
0,6566150	0,0473369	0,0829245	0,343121	0,069403	0,091143	0,115399
0,7208070	0,0479389	0,0864456	0,395786	0,07281	0,096265	0,124328
0,7912750	0,0483309	0,0892896	0,453444	0,075731	0,101467	0,133909
0,8686320	0,0485149	0,0913158	0,516018	0,078096	0,106882	0,144312
0,9535520	0,0485062	0,0924046	0,583472	0,079877	0,11253	0,155711
1,0467700	0,0483487	0,0924861	0,655803	0,081119	0,118311	0,168066
1,1491100	0,0481263	0,0916397	0,732966	0,081999	0,12421	0,181493
1,2614500	0,0479486	0,0900461	0,81444	0,082796	0,130366	0,196096
1,3847700	0,0479542	0,0879795	0,899566	0,083878	0,136881	0,212053
1,5201500	0,0482979	0,0858291	0,987844	0,085702	0,143807	0,229351
1,6687600	0,0491498	0,0840634	1,0795	0,088763	0,151177	0,248126
1,8319000	0,0506659	0,0832186	1,17486	0,093547	0,159236	0,268594
2,0110000	0,0529747	0,0838279	1,27407	0,10043	0,168244	0,290988
2,2076000	0,056135	0,0863586	1,37682	0,10958	0,17857	0,315507
2,4234200	0,0601117	0,0911252	1,48325	0,120825	0,190359	0,342118
2,6603300	0,0647418	0,0981939	1,59404	0,133551	0,204005	0,37104
2,9204200	0,0697262	0,107335	1,70979	0,146656	0,219891	0,40228
3,2059200	0,0746475	0,11798	1,83011	0,158593	0,238673	0,436125
3,5193400	0,0790185	0,1293	1,95353	0,167559	0,260646	0,472178

3,8634000	0,0823684	0,140319	2,07868	0,171786	0,28619	0,510325
4,2411000	0,0843411	0,150128	2,20472	0,169923	0,31562	0,550153
4,6557200	0,0847841	0,158081	2,33103	0,161365	0,34953	0,591826
5,1108700	0,0838103	0,163955	2,45599	0,146506	0,388451	0,635128
5,6105200	0,0817903	0,16805	2,57758	0,126768	0,432624	0,679761
6,1590200	0,0793191	0,171084	2,69533	0,104466	0,482311	0,725524
6,7611400	0,0770928	0,174152	2,81133	0,082447	0,537692	0,772244
7,4221200	0,0758605	0,17844	2,92869	0,063807	0,599863	0,820692
8,1477300	0,0763159	0,185301	3,04855	0,051548	0,669778	0,870531
8,9442700	0,0788959	0,195779	3,16969	0,047757	0,748886	0,921893
9,8186900	0,0835806	0,210512	3,2915	0,053408	0,837835	0,972923
10,7786000	0,089674	0,229431	3,4174	0,06857	0,93779	1,02366
11,8323000	0,0959106	0,251526	3,55251	0,09226	1,04909	1,07225
12,9891000	0,100585	0,275197	3,69438	0,123123	1,17187	1,1169
14,2589000	0,102324	0,297848	3,82658	0,161056	1,30486	1,15213
15,6529000	0,100518	0,317456	3,92145	0,208736	1,44583	1,17146
17,1832000	0,0957372	0,332065	3,954	0,271836	1,59244	1,16924
18,8630000	0,0897767	0,341876	3,91502	0,358789	1,74259	1,14106
20,7071000	0,0846125	0,350238	3,81019	0,480934	1,8967	1,08713
22,7315000	0,0825448	0,362513	3,64799	0,651573	2,05641	1,00766
24,9538000	0,084247	0,385824	3,42386	0,882315	2,22562	0,907261

27,3934000	0,0879207	0,420812	3,11883	1,17545	2,40863	0,792843
30,0714000	0,0911236	0,462483	2,71445	1,51975	2,60969	0,676511
33,0113000	0,0924486	0,509209	2,21314	1,89902	2,83225	0,575987
36,2385000	0,0982645	0,573604	1,65313	2,30746	3,07702	0,509333
39,7813000	0,121186	0,692167	1,10187	2,75272	3,34103	0,492877
43,6704000	0,170397	0,914626	0,630134	3,23798	3,61482	0,534191
47,9397000	0,245	1,28537	0,281292	3,74473	3,88295	0,636094
52,6264000	0,324866	1,83866	0,0873905	4,24027	4,12625	0,801936
57,7713000	0,384711	2,60523	0,0141139	4,702	4,32631	1,04835
63,4192000	0,439085	3,61076	0,00090899	5,12612	4,47038	1,42077
69,6192000	0,579055	4,88892	0	5,50965	4,55236	1,99371
76,4253000	1,01091	6,47714	0	5,83864	4,57136	2,85398
83,8969000	2,06914	8,32739	0	6,09546	4,52616	4,06881
92,0988000	4,07084	10,2551	0	6,25925	4,41084	5,63124
101,1030000	7,09541	11,8429	0	6,3042	4,21306	7,37964
110,9870000	10,7385	12,3765	0	6,20449	3,91834	8,95266
121,8370000	14,0613	11,3045	0	5,92538	3,52105	9,81514
133,7480000	15,9416	8,45161	0	5,44341	3,03134	9,49212
146,8240000	15,381	4,38644	0	4,76148	2,48044	7,90316
161,1770000	12,3785	1,10624	0	3,9021	1,91293	5,46992
176,9350000	7,79442	0,0646305	0	2,95048	1,37322	2,86125

194,2320000	2,89424	0	0	1,9454	0,902227	1,01943
213,2210000	0,376379	0	0	0,9187	0,525838	0,183358
234,0660000	0,00757729	0	0	0,216473	0,246392	0,013301
256,9480000	0	0	0	0,012626	0,082897	0
282,0680000	0	0	0	0	0,01452	0
309,6440000	0	0	0	0	0,001062	0
339,9160000	0	0	0	0	0	0
373,1470000	0	0	0	0	0	0
409,6260000	0	0	0	0	0	0
449,6720000	0	0	0	0	0	0
493,6330000	0	0	0	0	0	0
541,8920000	0	0	0	0	0	0
594,8690000	0	0	0	0	0	0
653,0250000	0	0	0	0	0	0
716,8660000	0	0	0	0	0	0
786,9490000	0	0	0	0	0	0
863,8830000	0	0	0	0	0	0
948,3380000	0	0	0	0	0	0
1041,0500000	0	0	0	0	0	0
1142,8300000	0	0	0	0	0	0
1254,5500000	0	0	0	0	0	0

1377,2000000	0	0	0	0	0	0
1511,8400000	0	0	0	0	0	0
1659,6400000	0	0	0	0	0	0
1821,8900000	0	0	0	0	0	0
2000,0000000	0	0	0	0	0	0

Figura 28. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas das lactoses e do medicamento referência.

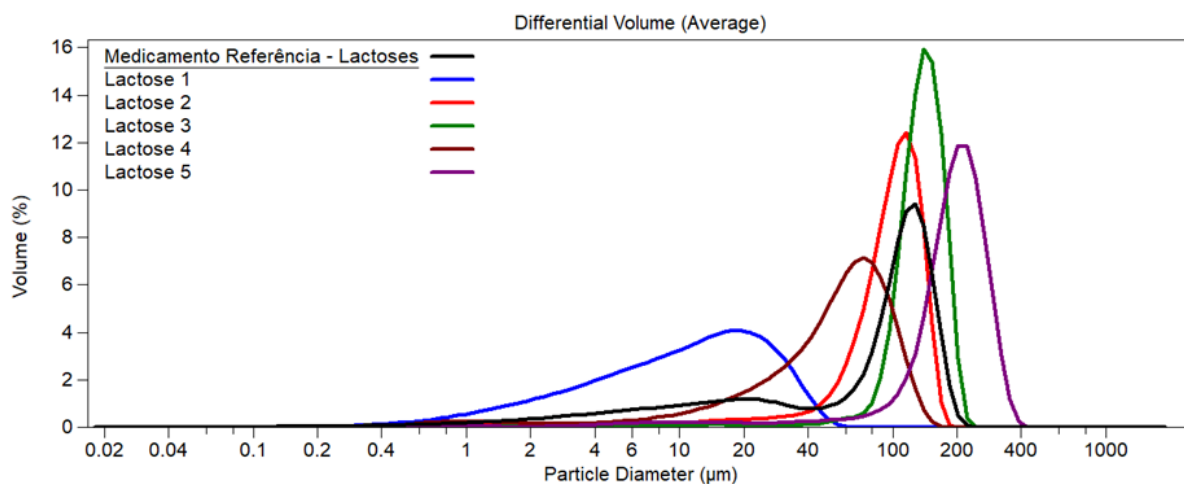


Tabela 6. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas

Material	Moda (μm)	d₁₀ (μm)	d₅₀ (μm)	d₉₀ (μm)
Medicamento referência	127,7	5,9	97,3	152,7
Lactose 1	18,0	2,1	11,0	29,4
Lactose 2	116,3	44,2	100,7	139,8
Lactose 3	140,1	93,7	137,7	179,3
Lactose 4	72,9	13,6	56,8	100,5
Lactose 5	203,5	98,6	198,0	281,9

O PSD do medicamento referência foi comparado às lactoses do Fabricante 1 por apresentar um span de 1,51, valor mais próximo dos valores encontrados para o Fabricante 1. Visualmente, os PSD do Fabricante 2 eram mais heterogêneos e, portanto, não foram considerados na deformulação.

O medicamento referência, histograma em preto, demonstra uma mistura de diferentes tipos de lactose. Na fração de partículas mais grossas, a moda do medicamento referência aparenta ser uma mistura entre a Lactose 2 e Lactose 3, conforme Figura 29 e Tabela 7.

Figura 29. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e das Lactoses 2 e 3, com foco na moda das distribuições.

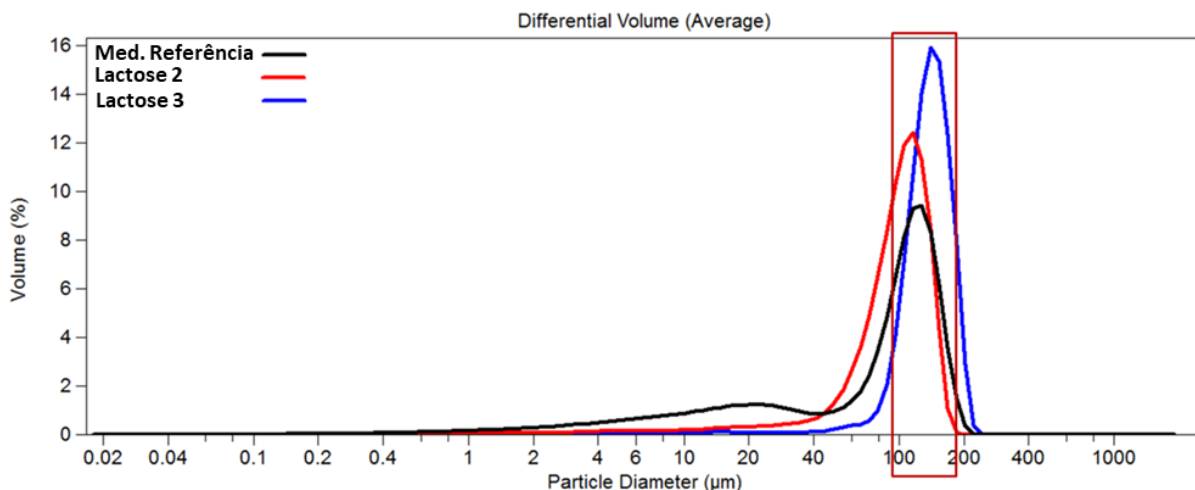


Tabela 7. Parâmetros da moda das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência, Lactose 2 e Lactose 3.

Material	Moda (µm)
Medicamento referência	127,7
Lactose 2	116,3
Lactose 3	140,1

A moda do medicamento referência está entre as modas das lactoses 2 e 3, indicando uma mistura entre os dois componentes.

A fração de partículas mais finas, abaixo de 50 µm, apresenta uma moda bastante próxima à Lactose 1, conforme Figura 30 e Tabela 8.

Figura 30. Sobreposição das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e da Lactose 1, com foco na moda das distribuições abaixo de 50 μm .

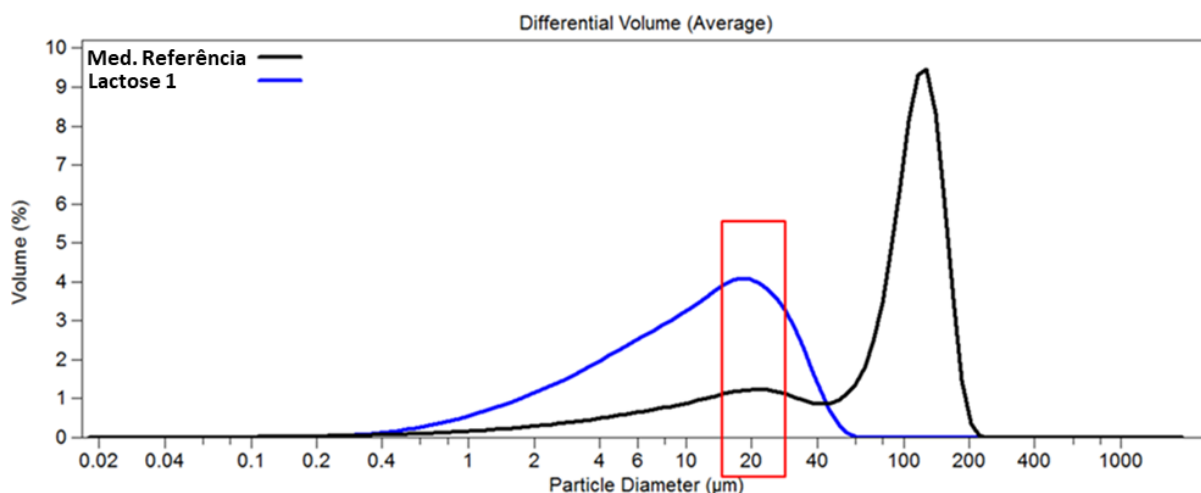


Tabela 8. Parâmetros da moda abaixo de 50 μm das distribuições de tamanho de partículas do medicamento referência e da Lactose 1.

Material	Moda (μm) – abaixo de 50 μm
Medicamento referência	18,0
Lactose 1	21,7

A variação entre a moda da Lactose 1 e o medicamento referência se dá pela variabilidade lote a lote das lactoses inalatórias fornecidas comercialmente.

Apesar do entendimento de quais lactoses estão presentes no medicamento referência, é necessário compreender a proporção de cada lactose para o desenvolvimento de um produto genérico, uma vez que o produto com a mesma composição e propriedades terão um desempenho similar ao medicamento referência. Para deformulação das proporções das Lactoses 1, 2 e 3 foi usada a ferramenta Solver do Microsoft Excel®.

O Solver é um suplemento do Excel usado para tratamento de dados e usado para testes de hipóteses. Para a deformulação em questão, não sabemos a proporção

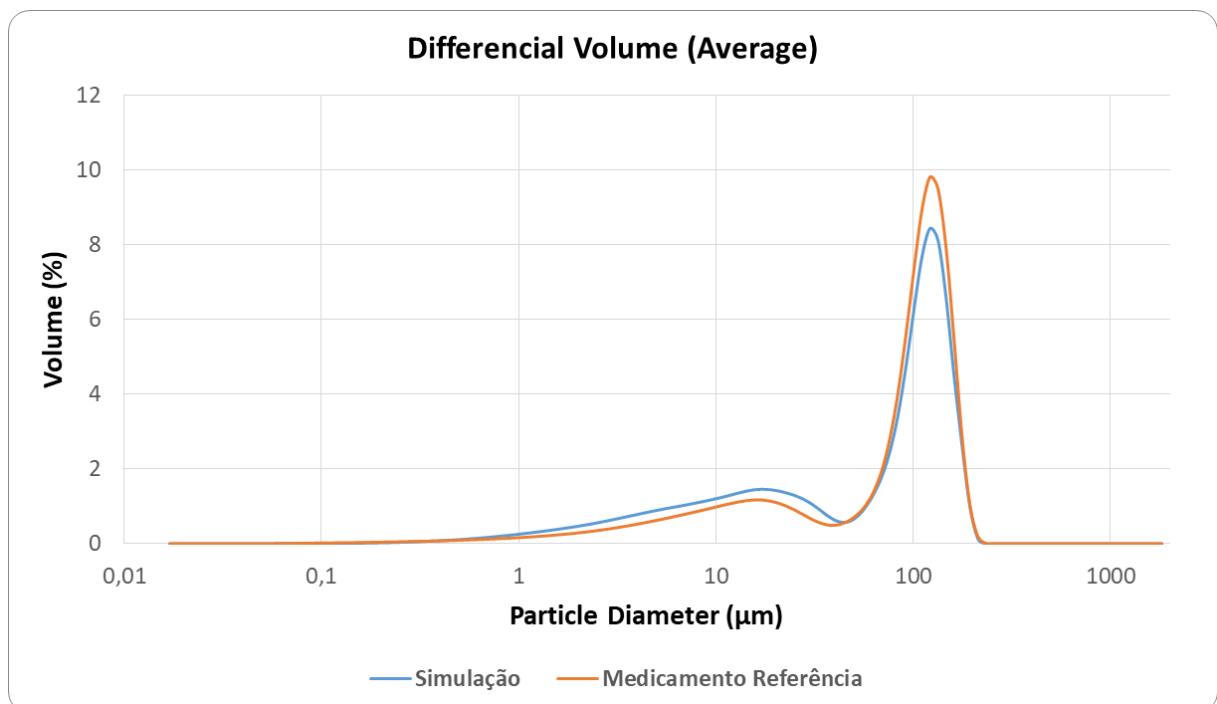
de cada lactose, porém, são conhecidas as distribuições das lactoses puras e do medicamento referência, apresentadas na Tabela 12.

Com estes dados foi feita uma simulação do PSD do medicamento em desenvolvimento considerando 33,33% de cada lactose. Dessa maneira, as colunas referentes a cada lactose foram multiplicadas por 33,33% e somadas com as outras lactoses, formando a coluna da Simulação, conforme abaixo:

$$\text{Simulação} = (\text{Lac 1} * 0,3333) + (\text{Lac 2} * 0,3333) + (\text{Lac 3} * 0,3333) \quad (3)$$

A simulação inicial está sobreposta com o PSD do medicamento referência, na Figura 31.

Figura 31. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da simulação inicial, considerando 33,33% de cada lactose.



No Solver, o teste de hipótese considerado foi o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ), em que a somatória da diferença entre a análise do medicamento referência e a simulação do medicamento em desenvolvimento elevados ao quadrado foram calculados e as proporções entre as lactoses foram variadas com a condição de atingir o menor valor possível para a somatória das diferenças. A somatória do MMQ para a simulação considerando 33,33% de cada lactose foi de 5,004934, conforme Tabela 12.

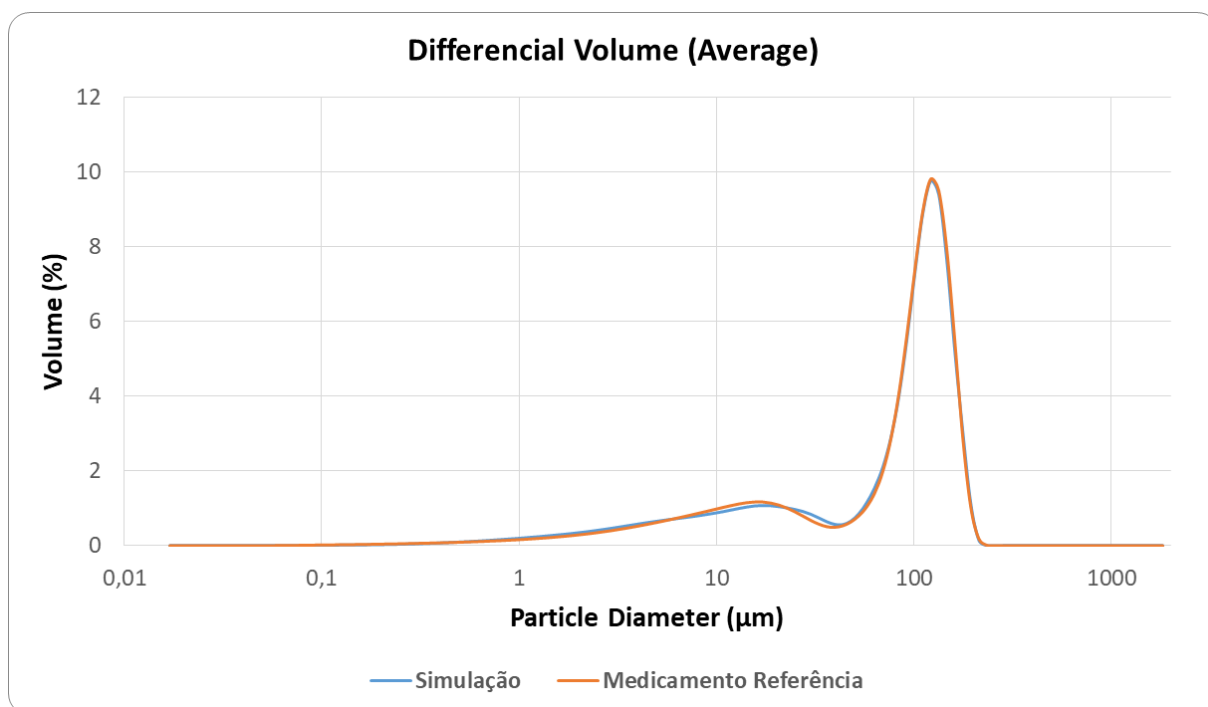
Usando o Solver, foi realizada uma nova simulação (simulação final) considerando que a somatória das lactoses deveria ser igual a 100% (sem essa condição o software encontra respostas com somatórias maiores que 100%) e que o MMQ deve tender ao menor valor possível. O valor do MMQ encontrado foi de 0,329554 e as proporções obtidas das lactoses estão na Tabela 9.

Tabela 9. Proporção das lactoses 1, 2 e 3 da simulação final calculadas pelo solver.

Carreadores (Componentes)	Proporção Encontrada (%)
Lactose 1	22,98
Lactose 2	38,54
Lactose 3	38,48
Total	100,0

Na Figura 32 está a sobreposição da simulação final e do medicamento referência. O histograma referente à simulação final está quase sobreposto ao histograma do medicamento referência e muito mais semelhante ao medicamento referência que a simulação inicial.

Figura 32. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da simulação final, considerando % de cada lactose.



Para avaliar se o método proposto para a deformulação foi efetivo na quantificação de cada uma das lactoses, foram preparadas três misturas das lactoses 1, 2 e 3 com as proporções descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Misturas das lactoses 1, 2 e 3 da simulação final calculadas pelo solver.

Carreadores (Componentes)	Mistura Alvo (%)	Mistura + Finos (%)	Mistura – Finos (%)
Lactose 1	23,0	26,0	20,0
Lactose 2	38,5	37,0	40,0
Lactose 3	38,5	37,0	40,0
Total	100,0	100,0	100,0

As misturas foram analisadas pelo equipamento de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser, Beckman Coulter LS13320, com o mesmo preparo de

amostra descrito anteriormente para a deformulação das lactoses carreadoras, em etanol saturado com lactose. As distribuições de tamanho de partículas das misturas foram comparadas ao do medicamento referência e os resultados estão na Figura 33 e na Tabela 11.

Figura 33. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do medicamento referência da mistura de lactoses conforme a deformulação.

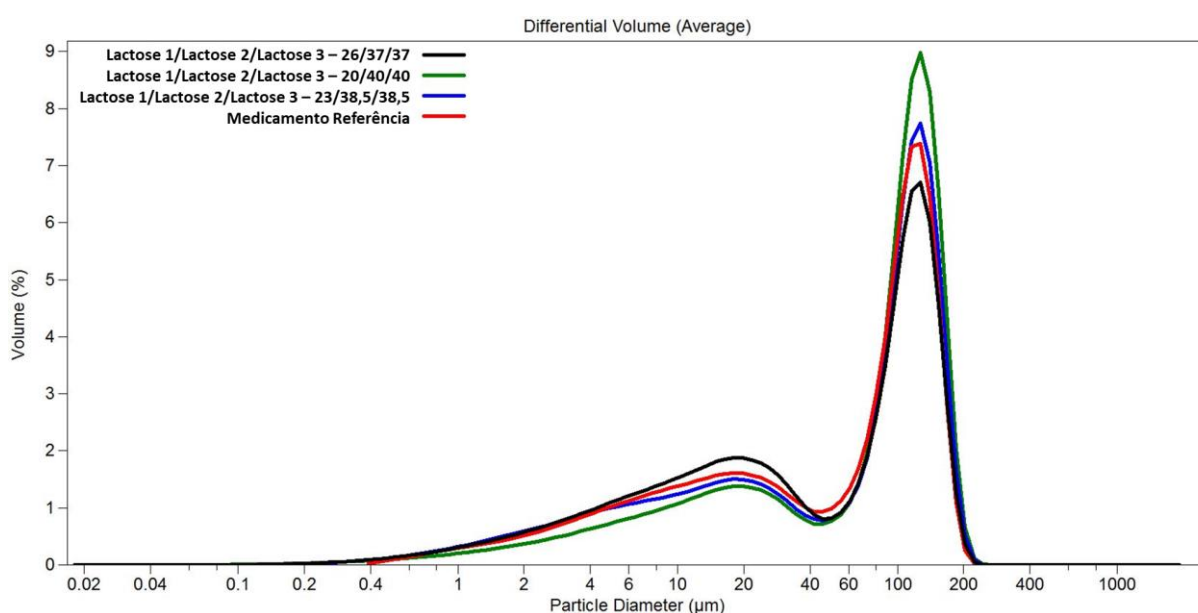


Tabela 11. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas das misturas.

Material	Moda (µm)	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)
Medicamento referência	127,7	5,9	97,3	152,7
Mistura Alvo – 23:38,5:38,5	127,7	6,4	100,5	153,1
Mistura + Finos – 26:37:37	127,7	4,7	89,9	147,8
Mistura – Finos – 20:40:40	127,7	9,4	109,0	163,4

A mistura alvo apresentou PSD muito próximo ao observado no medicamento referência, enquanto pequenas variações nas lactoses mais finas e mais grossas resultaram em alterações nos parâmetros d₁₀, d₅₀ e d₉₀, com a mistura com mais finos

apresentando menor d_{10} , d_{50} e d_{90} e a mistura com menos finos com o comportamento oposto.

Tabela 12. Matriz de dados das análises de distribuição de tamanho de partículas das Lactoses 1, 2 e 3, do medicamento referência, da simulação e do método dos mínimos quadrados.

Canais (μm)	Lactose 1 (%)	Lactose 2 (%)	Lactose 3 (%)	Medicamento Referência (%)	Simulação Inicial (%)	Simulação Final (%)	MMQ Inicial	MMQ Final
0,0170600	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0189775	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0211105	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0234833	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0261228	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0290589	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0323251	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0359584	0	0	0	0	0	0	0	0
0,0400000	0,00020174	8,45E-05	0	0,00032	9,54E-05	0,00011	5,03E-08	4,39E-08
0,0439105	0,000302	0,0001284	0	0,000421	0,000143	0,000166	7,68E-08	6,49E-08
0,0482033	0,00082518	0,00035194	0	0,000672	0,000392	0,000453	7,82E-08	4,78E-08
0,0529158	0,00216181	0,00093856	0	0,001352	0,001033	0,001194	1,02E-07	2,49E-08
0,0580889	0,00391882	0,00175331	0	0,002827	0,001891	0,002185	8,77E-07	4,13E-07
0,0637679	0,0056183	0,00258633	0	0,005249	0,002735	0,00316	6,32E-06	4,36E-06
0,0700020	0,00731979	0,00348395	0	0,008016	0,003601	0,004161	1,95E-05	1,49E-05

0,0768455	0,00913047	0,00451688	0	0,010648	0,004549	0,005257	3,72E-05	2,91E-05
0,0843581	0,0111035	0,00576772	0	0,013235	0,005623	0,006498	5,79E-05	4,54E-05
0,0926052	0,013163	0,00725798	0	0,016055	0,006806	0,007865	8,55E-05	6,71E-05
0,1016580	0,0152412	0,00891824	0	0,018996	0,008052	0,009305	0,00012	9,39E-05
0,1115970	0,0171663	0,0106709	9,23E-06	0,021859	0,009281	0,010724	0,000158	0,000124
0,1225070	0,018925	0,0125028	0,00013964	0,024765	0,010521	0,012136	0,000203	0,000159
0,1344830	0,0206641	0,0144967	0,00082721	0,02772	0,011995	0,013732	0,000247	0,000196
0,1476310	0,0224106	0,0167138	0,00250459	0,030672	0,013875	0,015643	0,000282	0,000226
0,1620640	0,0241635	0,0191683	0,00530614	0,033678	0,016211	0,017907	0,000305	0,000249
0,1779070	0,0259203	0,0218737	0,00912342	0,036947	0,018971	0,020503	0,000323	0,00027
0,1953000	0,0277162	0,0249051	0,0144181	0,040547	0,022344	0,023578	0,000331	0,000288
0,2143930	0,029599	0,0284081	0,0218049	0,044436	0,026601	0,027349	0,000318	0,000292
0,2353530	0,0315454	0,0323822	0,03173	0,048642	0,031883	0,03191	0,000281	0,00028
0,2583610	0,0335069	0,0367372	0,0442707	0,053175	0,038168	0,037224	0,000225	0,000254
0,2836190	0,0353807	0,0412849	0,0593736	0,057989	0,045342	0,043167	0,00016	0,00022
0,3113460	0,0371023	0,0458019	0,0769497	0,062921	0,053279	0,049608	9,3E-05	0,000177
0,3417840	0,0387242	0,0503871	0,0972766	0,068028	0,062123	0,056669	3,49E-05	0,000129
0,3751980	0,0402822	0,0551347	0,120662	0,073416	0,072019	0,064471	1,95E-06	8E-05
0,4118780	0,0417662	0,059987	0,147511	0,079272	0,08308	0,073081	1,45E-05	3,83E-05
0,4521450	0,0431524	0,0648799	0,17812	0,085543	0,095375	0,082533	9,67E-05	9,06E-06
0,4963470	0,0444261	0,0697259	0,212797	0,092208	0,108972	0,092859	0,000281	4,23E-07

0,5448720	0,0455608	0,0744293	0,251813	0,09932	0,123922	0,104073	0,000605	2,26E-05
0,5981400	0,0465394	0,0788713	0,295199	0,107039	0,140189	0,116131	0,001099	8,27E-05
0,6566150	0,0473369	0,0829245	0,343121	0,115399	0,157778	0,129012	0,001796	0,000185
0,7208070	0,0479389	0,0864456	0,395786	0,124328	0,176706	0,142703	0,002743	0,000338
0,7912750	0,0483309	0,0892896	0,453444	0,133909	0,197002	0,1572	0,003981	0,000542
0,8686320	0,0485149	0,0913158	0,516018	0,144312	0,218594	0,172432	0,005518	0,000791
0,9535520	0,0485062	0,0924046	0,583472	0,155711	0,241437	0,18835	0,007349	0,001065
1,0467700	0,0483487	0,0924861	0,655803	0,168066	0,265519	0,204945	0,009497	0,00136
1,1491100	0,0481263	0,0916397	0,732966	0,181493	0,290882	0,222268	0,011966	0,001663
1,2614500	0,0479486	0,0900461	0,81444	0,196096	0,317446	0,240312	0,014726	0,001955
1,3847700	0,0479542	0,0879795	0,899566	0,212053	0,345132	0,259083	0,01771	0,002212
1,5201500	0,0482979	0,0858291	0,987844	0,229351	0,373953	0,278677	0,02091	0,002433
1,6687600	0,0491498	0,0840634	1,0795	0,248126	0,404197	0,299392	0,024358	0,002628
1,8319000	0,0506659	0,0832186	1,17486	0,268594	0,436205	0,321567	0,028093	0,002806
2,0110000	0,0529747	0,0838279	1,27407	0,290988	0,470244	0,345493	0,032133	0,002971
2,2076000	0,056135	0,0863586	1,37682	0,315507	0,506387	0,3713	0,036435	0,003113
2,4234200	0,0601117	0,0911252	1,48325	0,342118	0,544774	0,399128	0,04107	0,00325
2,6603300	0,0647418	0,0981939	1,59404	0,37104	0,5856	0,429095	0,046036	0,00337
2,9204200	0,0697262	0,107335	1,70979	0,40228	0,628888	0,461136	0,051351	0,003464
3,2059200	0,0746475	0,11798	1,83011	0,436125	0,674178	0,494782	0,056669	0,003441
3,5193400	0,0790185	0,1293	1,95353	0,472178	0,720544	0,529189	0,061686	0,00325

3,8634000	0,0823684	0,140319	2,07868	0,510325	0,767046	0,563483	0,065906	0,002826
4,2411000	0,0843411	0,150128	2,20472	0,550153	0,812982	0,596986	0,069079	0,002193
4,6557200	0,0847841	0,158081	2,33103	0,591826	0,857879	0,629247	0,070784	0,0014
5,1108700	0,0838103	0,163955	2,45599	0,635128	0,901162	0,659852	0,070774	0,000611
5,6105200	0,0817903	0,16805	2,57758	0,679761	0,942379	0,688594	0,068968	7,8E-05
6,1590200	0,0793191	0,171084	2,69533	0,725524	0,981813	0,715872	0,065684	9,32E-05
6,7611400	0,0770928	0,174152	2,81133	0,772244	1,020756	0,742855	0,061758	0,000864
7,4221200	0,0758605	0,17844	2,92869	0,820692	1,060891	0,771003	0,057695	0,002469
8,1477300	0,0763159	0,185301	3,04855	0,870531	1,103279	0,801366	0,054171	0,004784
8,9442700	0,0788959	0,195779	3,16969	0,921893	1,148007	0,834234	0,051127	0,007684
9,8186900	0,0835806	0,210512	3,2915	0,972923	1,195078	0,869705	0,049353	0,010654
10,7786000	0,089674	0,229431	3,4174	1,02366	1,245377	0,908269	0,049158	0,013315
11,8323000	0,0959106	0,251526	3,55251	1,07225	1,299852	0,950227	0,051803	0,01489
12,9891000	0,100585	0,275197	3,69438	1,1169	1,356585	0,993743	0,057449	0,015168
14,2589000	0,102324	0,297848	3,82658	1,15213	1,408776	1,033513	0,065867	0,01407
15,6529000	0,100518	0,317456	3,92145	1,17146	1,44633	1,062167	0,075554	0,011945
17,1832000	0,0957372	0,332065	3,954	1,16924	1,460455	1,073427	0,084806	0,00918
18,8630000	0,0897767	0,341876	3,91502	1,14106	1,448746	1,065946	0,094671	0,005642
20,7071000	0,0846125	0,350238	3,81019	1,08713	1,414872	1,043081	0,107415	0,00194
22,7315000	0,0825448	0,362513	3,64799	1,00766	1,364213	1,009729	0,12713	4,28E-06
24,9538000	0,084247	0,385824	3,42386	0,907261	1,297847	0,967843	0,152558	0,00367

27,3934000	0,0879207	0,420812	3,11883	0,792843	1,209067	0,912617	0,173242	0,014346
30,0714000	0,0911236	0,462483	2,71445	0,676511	1,089243	0,836947	0,170348	0,02574
33,0113000	0,0924486	0,509209	2,21314	0,575987	0,938172	0,740221	0,131178	0,026973
36,2385000	0,0982645	0,573604	1,65313	0,509333	0,774922	0,638534	0,070538	0,016693
39,7813000	0,121186	0,692167	1,10187	0,492877	0,638344	0,566294	0,021161	0,00539
43,6704000	0,170397	0,914626	0,630134	0,534191	0,571662	0,562441	0,001404	0,000798
47,9397000	0,245	1,28537	0,281292	0,636094	0,603827	0,65368	0,001041	0,000309
52,6264000	0,324866	1,83866	0,0873905	0,801936	0,75023	0,852801	0,002673	0,002587
57,7713000	0,384711	2,60523	0,0141139	1,04835	1,001251	1,154001	0,002218	0,011162
63,4192000	0,439085	3,61076	0,00090899	1,42077	1,350116	1,558852	0,004992	0,019067
69,6192000	0,579055	4,88892	0	1,99371	1,822476	2,104424	0,029321	0,012257
76,4253000	1,01091	6,47714	0	2,85398	2,495767	2,881999	0,128317	0,000785
83,8969000	2,06914	8,32739	0	4,06881	3,465163	4,001788	0,364389	0,004492
92,0988000	4,07084	10,2551	0	5,63124	4,774836	5,514965	0,733428	0,01352
101,1030000	7,09541	11,8429	0	7,37964	6,312139	7,291522	1,139559	0,007765
110,9870000	10,7385	12,3765	0	8,95266	7,70423	8,900776	1,558579	0,002692
121,8370000	14,0613	11,3045	0	9,81514	8,454421	9,768759	1,851556	0,002151
133,7480000	15,9416	8,45161	0	9,49212	8,130257	9,395559	1,854671	0,009324
146,8240000	15,381	4,38644	0	7,90316	6,588488	7,615229	1,728363	0,082904
161,1770000	12,3785	1,10624	0	5,46992	4,494464	5,195935	0,951515	0,075068
176,9350000	7,79442	0,0646305	0	2,86125	2,619422	3,028572	0,058481	0,027997

194,2320000	2,89424	0	0	1,01943	0,96465	1,115341	0,003001	0,009199
213,2210000	0,376379	0	0	0,183358	0,125447	0,145044	0,003354	0,001468
234,0660000	0,00757729	0	0	0,013301	0,002526	0,00292	0,000116	0,000108
256,9480000	0	0	0	0	0	0	0	0
282,0680000	0	0	0	0	0	0	0	0
309,6440000	0	0	0	0	0	0	0	0
339,9160000	0	0	0	0	0	0	0	0
373,1470000	0	0	0	0	0	0	0	0
409,6260000	0	0	0	0	0	0	0	0
449,6720000	0	0	0	0	0	0	0	0
493,6330000	0	0	0	0	0	0	0	0
541,8920000	0	0	0	0	0	0	0	0
594,8690000	0	0	0	0	0	0	0	0
653,0250000	0	0	0	0	0	0	0	0
716,8660000	0	0	0	0	0	0	0	0
786,9490000	0	0	0	0	0	0	0	0
863,8830000	0	0	0	0	0	0	0	0
948,3380000	0	0	0	0	0	0	0	0
1041,0500000	0	0	0	0	0	0	0	0
1142,8300000	0	0	0	0	0	0	0	0
1254,5500000	0	0	0	0	0	0	0	0

1377,2000000	0	0	0	0	0	0	0	0	
1511,8400000	0	0	0	0	0	0	0	0	
1659,6400000	0	0	0	0	0	0	0	0	
1821,8900000	0	0	0	0	0	0	0	0	
2000,0000000	0	0	0	0	0	0	0	0	
							ΣMMQ	5,004934	0,329554

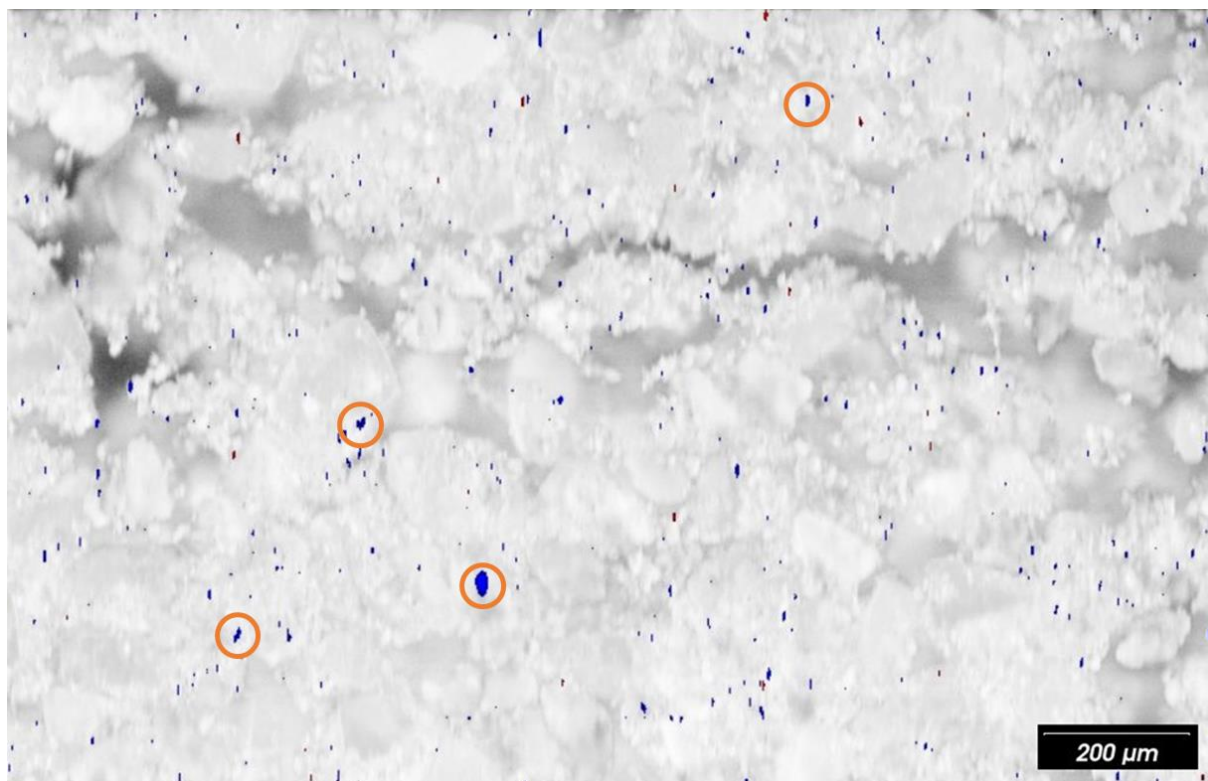
4.2.2. Deformulação do PSD dos IFAs e escolha do melhor fabricante

A microscopia *Raman* confocal foi utilizada para avaliação da dispersão dos IFAs no carreador no medicamento referência e correlação das técnicas de CRM com PSD. As amostras foram preparadas coletando o material de uma cápsula do medicamento referência e compactando o pó sobre uma lâmina de microscópio de alumínio. O preparo de amostra é crucial para que a superfície da amostra esteja nivelada, não havendo perda de informações durante o mapeamento

Foi utilizado o equipamento Renishaw inVia™ modelo Qontor™ confocal Raman microscope, com laser de 785 nm, no modo StreamLine™, potência de 50%, tempo de aquisição de 1 segundo, 1 acumulação espectral por pixel e *step* de 1,3 µm por pixel. A área de análise foi realizada em uma montagem de 9x6 quadros em objetiva de 20 vezes de aumento, resultando em uma área de aproximadamente 1,9 cm² (1900000 µm²) com mais de 1 milhão de espectros coletados.

Para a deformulação do PSD dos IFAs presentes no medicamento referência, primeiramente foi avaliado o medicamento referência por microscopia *Raman* confocal. Com a análise é possível identificar partículas maiores que 5 µm e aglomerados de partículas dos IFAs. A Figura 34 apresenta o mapeamento Raman do medicamento referência, com destaque nos círculos laranjas para os aglomerados maiores que 10 µm. Os espectros referentes ao IFA 1 estão em azul e os espectros referentes ao IFA 2 estão em vermelho, enquanto a lactose está em cinza e branco. Observa-se que a lactose é o maior componente da formulação e que o IFA 1 está em maior quantidade que o IFA 2.

Figura 34. Mapeamento *Raman* do medicamento referência, com foco para algumas partículas maiores que 5 μm .



Não foram observados aglomerados referentes ao IFA 2, possivelmente devido à sua baixa quantidade na formulação (0,04%), o que torna difícil a identificação do IFA 2 mesmo com o mapeamento de uma área extensa.

As partículas maiores que 10 μm correspondem à aglomerados de partículas menores que não foram dispersas no processo de mistura com a lactose na produção do medicamento. Estas partículas não chegam aos pulmões e impactarão na garganta do paciente, sendo deglutidas e desperdiçando uma fração importante dos IFAs. Dessa maneira, os aglomerados não produzem o efeito farmacológico esperado do medicamento (TELKO; HICKEY, 2005).

O conhecimento dos detalhes das características do medicamento referência é de extrema importância, visto que um medicamento genérico deve apresentar um efeito terapêutico similar ao medicamento referência.

Para a análise de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser, o procedimento foi similar ao usado para a deformulação das lactoses, com a diferença que o meio dispersante foi água purificada ao invés de etanol saturado com lactose. Com água purificada como meio dispersante, a lactose presente na mistura é solubilizada e mantém o IFA 1, que é insolúvel, em suspensão. O IFA 2 está em proporção muito baixa na formulação de 0,04% e é pouco solúvel, portanto, foi considerado somente o IFA 1 na deformulação e inferiu-se que o IFA 2 apresenta o PSD similar ao IFA 1. Com a adição da água, o IFA 1 forma uma “nata” na mistura, pois o material é hidrofóbico, sendo necessário adicionar 2 gotas de polisorbato 20 (Tween 20) para suspender as partículas. Para o preparo das amostras é necessário que o procedimento não seja agressivo para que os aglomerados observados na técnica de CRM sejam quebrados. Dessa maneira, não foi utilizado ultrassom para o preparo das amostras.

A suspensão do IFA 1 presente no medicamento referência foi analisada e comparada ao PSD dos 3 fabricantes do IFA 1 apresentados na caracterização dos IFAs (Figura 18). Os resultados estão na Figura 35 e Tabela 13.

Figura 35. Sobreposição da distribuição de tamanho de partículas do IFA 1 presente no medicamento referência e dos 3 fabricantes do IFA 1 avaliados.

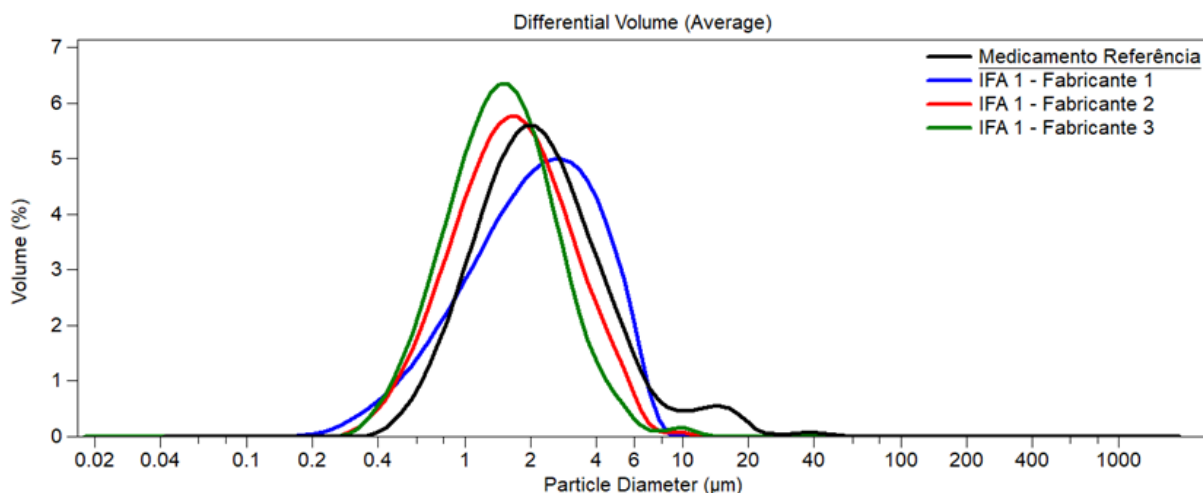


Tabela 13. Parâmetros das distribuições de tamanho de partículas do IFA 1 presente no medicamento referência e dos 3 fabricantes avaliados.

Material	Moda (μm)	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)	1 μm a 5 μm (%)
Medicamento referência	1,92	0,95	2,13	5,52	78,2
IFA 1 – Fabricante 1	2,79	0,74	2,15	4,81	75,9
IFA 1 – Fabricante 2	1,75	0,73	1,66	3,75	77,3
IFA 1 – Fabricante 3	1,45	0,69	1,48	3,10	75,1

O PSD observado do IFA 1 tanto nos fabricantes, quanto no medicamento referência, apresentam diferenças principalmente em relação à moda. O fabricante 2 é o que mais se aproxima da moda do medicamento referência, enquanto o fabricante 1 tem os parâmetros mais próximos. Para correlacionar melhor as curvas, foi adicionado aos parâmetros a porcentagem de volume de partículas entre 1 μm e 5 μm (Tabela 13), e por esse critério, o fabricante 2 é o que mais se aproximou do medicamento referência, sendo o escolhido para os testes de desempenho. Apesar

do fabricante 2 se apresentar como mais promissor para os testes, os fabricantes 1 e 3 também devem ser avaliados no desenvolvimento do produto.

4.3. Estudo de desempenho

Para o estudo de desempenho do produto em desenvolvimento foram formulados 3 lotes de bancada. O processo produtivo foi realizado em Bin Mixer, com os parâmetros do equipamento em 10 RPM e 1 hora de mistura. Os lotes foram preparados com diferentes técnicas de mistura, entre elas mistura geométrica, mistura “sanduíche” e mistura simples e a ordem de mistura também foi avaliada na mistura geométrica. A mistura simples consiste em adicionar todos os componentes no equipamento e proceder para o processo de 1 hora. A mistura “sanduíche” consiste em dividir o carreador em duas partes, adicionando uma parte no fundo do equipamento, em seguida os IFAs e a lactose fina são adicionadas e, por fim, o restante do carreador é adicionado. A mistura geométrica consiste em realizar misturas prévias dos IFAs e lactoses finas, adicionando aos poucos o carreador em uma sequência geométrica, por exemplo, 500 mg dos finos são misturados com 500 mg do carreador por alguns minutos, em seguida se adiciona mais 1 grama do carreador e se mistura por mais alguns minutos, e depois mais 2 gramas do carreador e se mistura por mais alguns minutos. Esse procedimento é realizado para dispersar melhor os finos na mistura e, conseqüentemente, melhorar a uniformidade do produto acabado. Sendo assim, os 3 lotes produzidos e suas condições de processo estão descrito na Tabela 14.

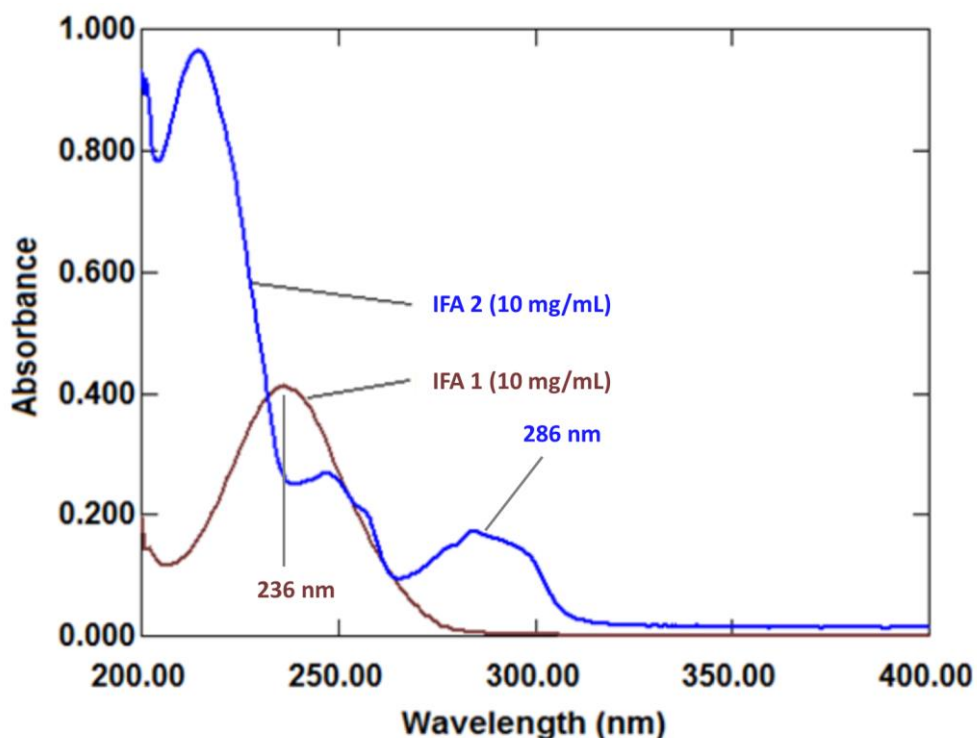
Tabela 14. Condições de processo dos lotes produzidos para avaliação de desempenho.

Formulação	Rotação (RPM)	Tempo (h)	Processo
Lote 1	10	1	Mistura simples de todos os componentes
Lote 2	10	1	Mistura “sanduíche”
Lote 3	10	1	Mistura geométrica dos IFAs com a lactose fina

Para a quantificação da recuperação das amostras foi usada a espectrofotometria UV/vis(EL-ABASAWY *et al.*, 2018; KONDAWAR *et al.*, 2011; PRASAD, 2006) e para a avaliação da desempenho, as amostras foram submetidas ao peneiramento a vácuo(Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionateLE *et al.*, 2012; In vitro evaluation of powders for inhalation: The effect of drug concentration on particle detachment2012), com coletas de amostras em 20 segundos, 40 segundos e 90 segundos e também quantificados antes dos peneiramentos. O medicamento referência também foi avaliado no mesmo procedimento.

A quantificação dos IFAs 1 e 2 foram realizadas de maneiras simultânea, sendo que o IFA 1 foi quantificado em 236 nm e o IFA 2 em 286 nm. O IFA 2 apresenta banda de absorção em 236 nm, conforme observado na Figura 36, entretanto, a concentração do IFA 1 é cerca de 21 vezes maior que do IFA 2. Dessa maneira, a absorbância referente ao IFA 2 é muito baixa e não impacta significativamente nos resultados do IFA 1 em 236 nm.

Figura 36. Espectros UV/vis dos IFAs 1 e 2 na concentração de 10 mg/mL.



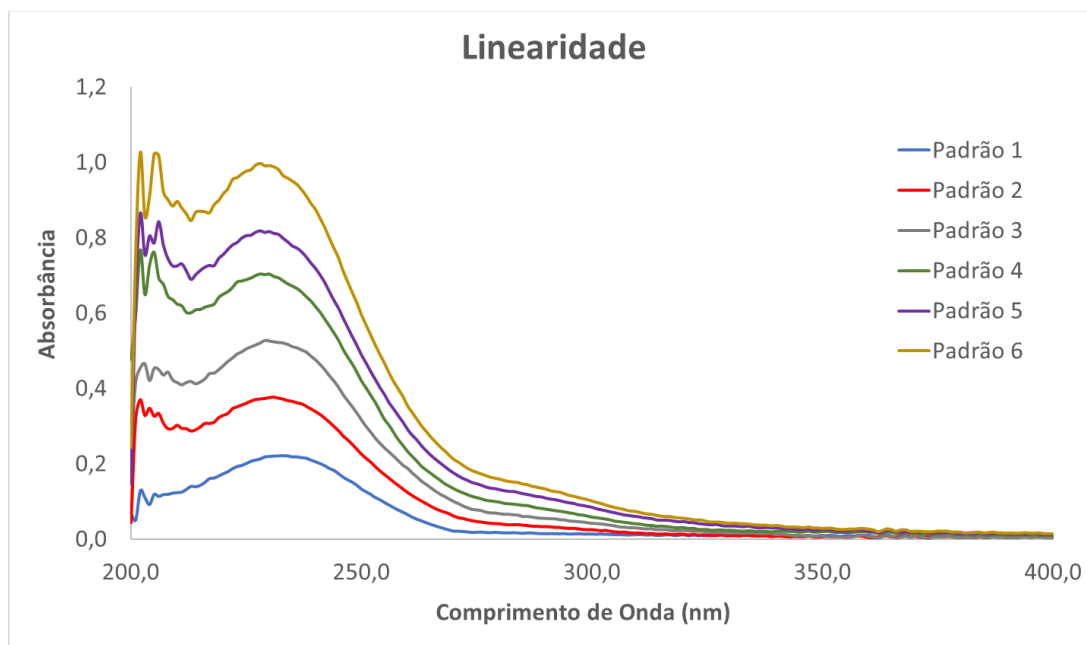
A curva de calibração foi preparada com 6 pontos, que foram diluídos a partir de padrões estoque de cada IFA. Para o IFA 1 foi pesado 20 mg em balão de 100 mL, resultando em uma concentração do padrão estoque do IFA 1 de 200,0 $\mu\text{g/mL}$ (PD_{IFA1}). Para o IFA 2 foi pesado 10 mg em balão de 100 mL e em seguida foi feita uma diluição de 100 μL para 10 mL, resultando em uma concentração do padrão estoque do IFA 2 de 10 $\mu\text{g/mL}$ (PD_{IFA2}). O solvente utilizado para o preparo foi metanol, por não solubilizar a lactose presente nas amostras. As diluições dos 6 pontos da foram realizadas conforme a Tabela 15.

Tabela 15. Diluição dos pontos da curva de calibração.

Padrão	Volume PD _{IFA1} (µL)	Volume PD _{IFA2} (µL)	Volume do balão (mL)	Concentração IFA 1 (µg/mL)	Concentração IFA 2 (µg/mL)
Padrão 1	250	350	10	5	0,35
Padrão 2	500	600	10	10	0,60
Padrão 3	750	850	10	15	0,85
Padrão 4	1000	1100	10	20	1,10
Padrão 5	1250	1350	10	25	1,35
Padrão 6	1500	1600	10	30	1,60

A leitura dos padrões foi realizada de 200 nm a 400 nm em espectrofotômetro UV/vis. As curvas referentes à linearidade dos padrões estão na Figura 37.

Figura 37. Linearidade – espectros dos padrões.

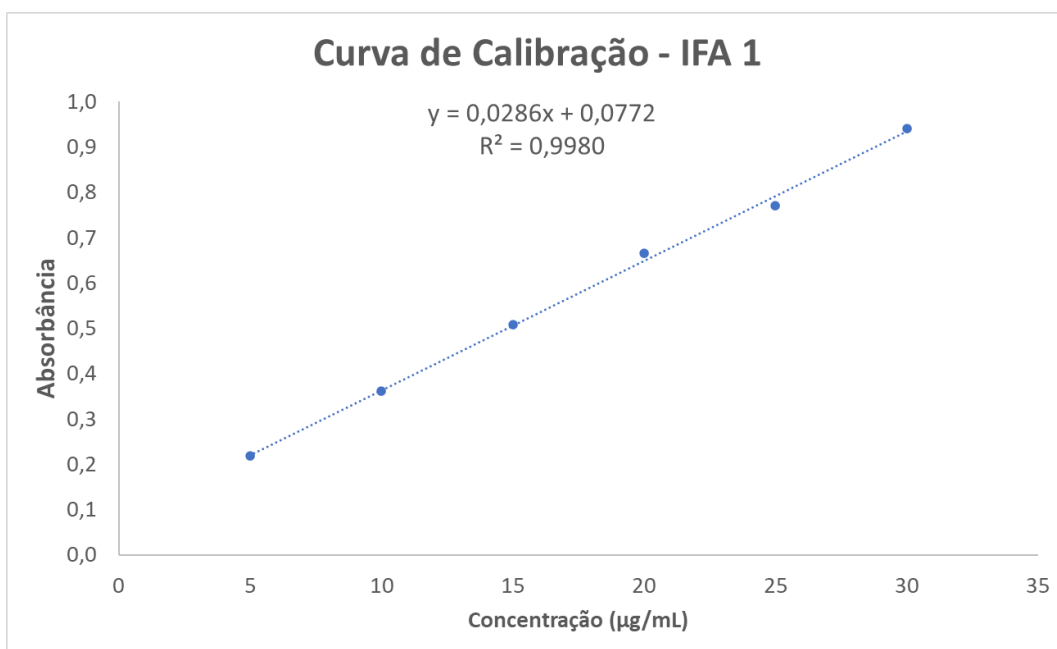


Na Tabela 16 e Figura 38 é apresentada a linearidade dos padrões em 236 nm, comprimento de onda referente ao IFA 1.

Tabela 16. Curva de calibração a 236 nm – absorbância do IFA 1.

Linearidade	Concentração IFA 1 ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbância
Padrão 1	5	0,2186
Padrão 2	10	0,3608
Padrão 3	15	0,5084
Padrão 4	20	0,6649
Padrão 5	25	0,7716
Padrão 6	30	0,9418

Figura 38. Curva de calibração do IFA 1 – 236 nm.



A regressão linear da curva de calibração do IFA 1 apresentou coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,9980, com a equação abaixo:

$$y = 0,0286x + 0,0772 \quad (4)$$

Sendo que:

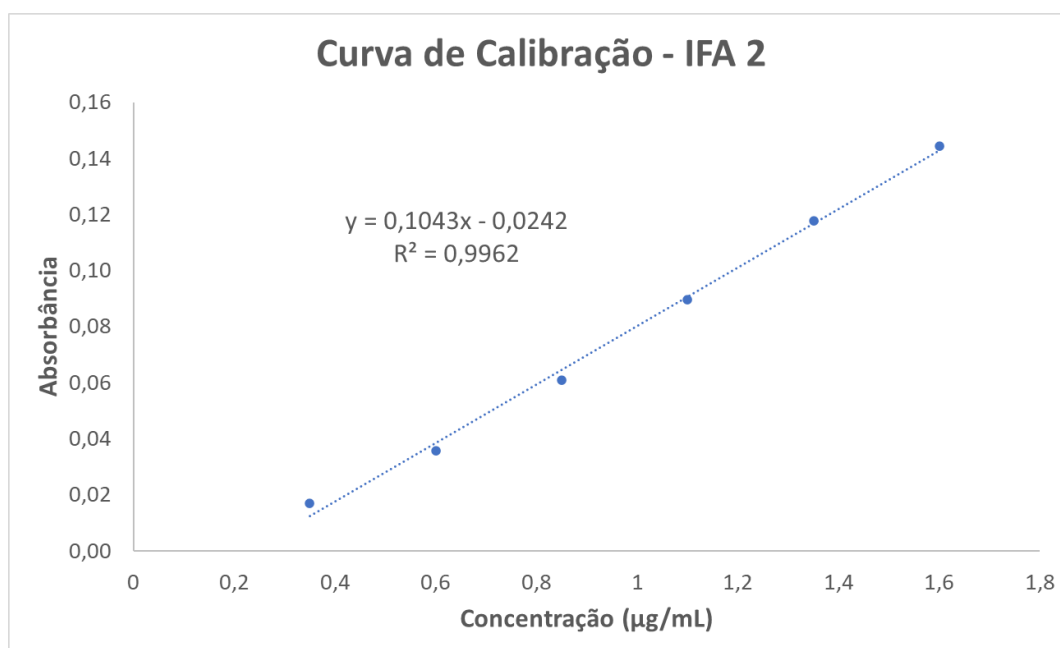
- y é a absorbância obtida.
- x é a concentração do analito na amostra.

Na Tabela 17 e Figura 39 é apresentada a linearidade dos padrões em 286 nm, comprimento de onda referente ao IFA 2.

Tabela 17. Curva de calibração a 286 nm – absorbância do IFA 2.

Padrão	Concentração IFA 2 ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbância
Padrão 1	0,35	0,0168
Padrão 2	0,60	0,0356
Padrão 3	0,85	0,0609
Padrão 4	1,10	0,0897
Padrão 5	1,35	0,1178
Padrão 6	1,60	0,1443

Figura 39. Curva de calibração do IFA 2.



A regressão linear da curva de calibração do IFA 2 apresentou coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,9962, com a equação abaixo:

$$y = 0,1043x + 0,0242 \quad (5)$$

Sendo que:

- y é a absorbância obtida.
- x é a concentração do analito na amostra.

As amostras foram coletadas nos diferentes tempos de peneiramento à vácuo, conforme citado anteriormente. Cada amostra foi analisada em duplicata para cada coleta e para a recuperação antes do peneiramento. Os resultados estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados da recuperação do IFA 1 e IFA 2 nas amostras dos lotes 01 (mistura simples), lote 02 (mistura sanduíche), lote 03 (mistura geométrica) e no medicamento referência.

Amostra	Lote	Amostra	Abs. 236 nm	IFA 1 (%)	Abs. 286 nm	IFA 2 (%)	
Início	Referência	Amostra 1	0,7536	94,60	0,0898	91,06	
		Amostra 2	0,7665	96,41	0,0929	93,52	
	Lote 1	Amostra 1	0,7684	96,68	0,0939	94,39	
		Amostra 2	0,7589	95,35	0,0938	94,27	
	Lote 2	Amostra 1	0,7767	97,83	0,0949	95,17	
		Amostra 2	0,8123	102,81	0,1076	105,28	
	Lote 3	Amostra 1	0,7800	98,29	0,0971	96,95	
		Amostra 2	0,7845	98,93	0,0959	95,93	
	10 segundos	Referência	Amostra 1	0,4407	50,84	0,0434	53,98
			Amostra 2	0,4599	53,53	0,0360	48,13
Lote 1		Amostra 1	0,4902	57,76	0,0267	40,70	
		Amostra 2	0,5066	60,06	0,0335	46,13	
Lote 2		Amostra 1	0,4688	54,76	0,0269	40,81	
		Amostra 2	0,4897	57,69	0,0319	44,81	
Lote 3		Amostra 1	0,4278	49,04	0,0236	38,23	
		Amostra 2	0,4458	51,54	0,0291	42,62	
		Referência	Amostra 1	0,3381	36,49	0,0258	39,93

30 segundos		Amostra 2	0,3298	35,33	0,0187	34,27
	Lote 1	Amostra 1	0,3808	42,47	0,0243	38,75
		Amostra 2	0,4062	46,01	0,0269	40,82
	Lote 2	Amostra 1	0,3637	40,08	0,0219	36,83
		Amostra 2	0,3354	36,11	0,0214	36,42
	Lote 3	Amostra 1	0,2756	27,75	0,0151	31,43
		Amostra 2	0,3146	33,20	0,0146	31,01
	60 segundos	Referência	Amostra 1	0,3137	33,08	0,0212
Amostra 2			0,3004	31,21	0,0125	29,29
Lote 1		Amostra 1	0,3627	39,93	0,0235	38,13
		Amostra 2	0,3757	41,75	0,0249	39,20
Lote 2		Amostra 1	0,3431	37,19	0,0171	32,96
		Amostra 2	0,3085	32,35	0,0134	30,03
Lote 3		Amostra 1	0,2508	24,28	0,0111	28,16
		Amostra 2	0,2580	25,28	0,0101	27,39

As curvas de recuperação *versus* tempo de coleta dos IFAs 1 e 2 estão apresentados nas Figura 40 e Figura 41.

Figura 40. Recuperação do IFA 1 nos lotes produzidos e no medicamento referência em função do tempo.

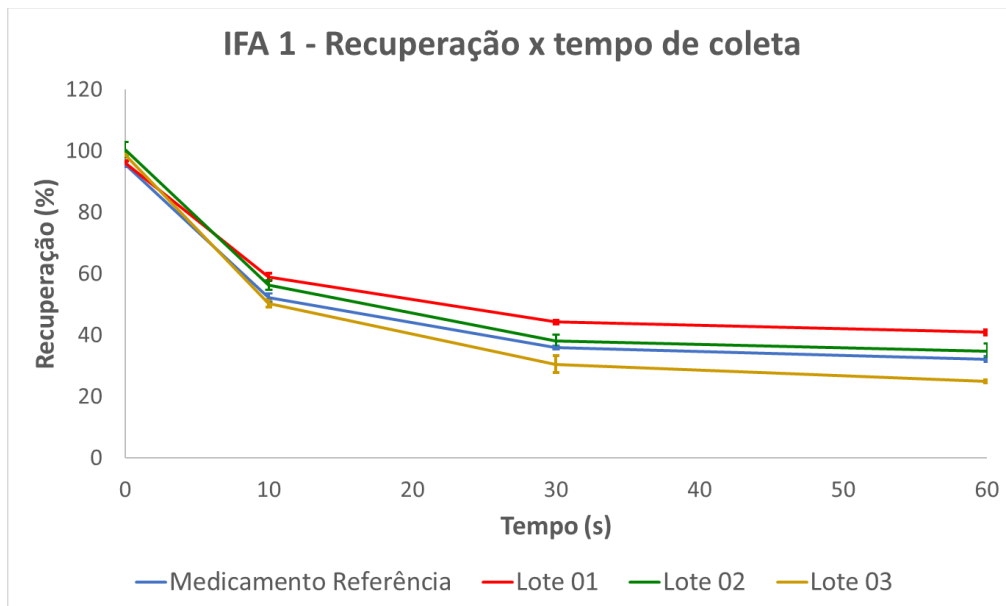
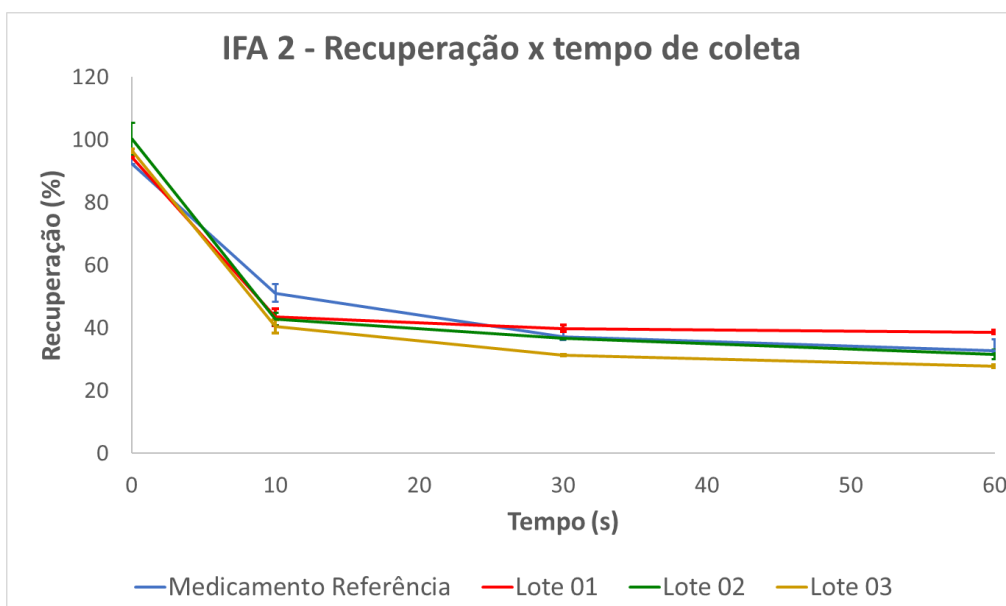


Figura 41. Recuperação do IFA 2 nos lotes produzidos e no medicamento referência em função do tempo.



Após as análises de recuperação dos IFAs 1 e 2, foi observado que o Lote 04 (mistura geométrica) foi o que apresentou menor recuperação após 60 segundos submetidos ao peneiramento à vácuo, indicando maior liberação das partículas dos dois ativos nesse tipo de processo. O Lote 01 (mistura simples) foi o que apresentou maior recuperação após o teste, indicando maior aderência das partículas dos ativos na mistura. O medicamento referência apresentou recuperação mais próxima do Lote 02 (mistura “sanduíche”), entretanto, é necessário salientar que os Lotes 01, 02 e 03 foram analisados logo após a manipulação dos materiais, já o medicamento referência foi coletado das cápsulas do produto, o que expõe o material a condições minimamente diferentes do material recém formulado, como umidade e estresse físico da extração das cápsulas. Essa exposição pode causar alterações nos resultados de recuperação dos IFAs 1 e 2. Além disso, o medicamento referência já estava com algum tempo de *shelf life*, isto é, o tempo garantido de validade do produto na embalagem.

5. CONCLUSÕES

O estudo demonstrou a deformulação do medicamento referência e a caracterização dos IFAs 1 e 2 e lactoses grau inalatório. Com a deformulação realizada pela técnica de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser, foi possível avaliar o medicamento referência e escolher as lactoses usadas no medicamento referência. Também foi possível quantificar a proporção de cada lactose presente na formulação do medicamento referência pelo Solver, adendo do software Microsoft Excel. A técnica de microscopia *Raman* confocal foi importante para avaliação da disposição das partículas dos IFAs no produto disponível no mercado.

Com os dados coletados do medicamento referência, foi realizado um estudo de desempenho com 3 lotes formulados por diferentes técnicas de manipulação e processo farmacotécnico. Estes resultados foram confrontados com os resultados de desempenho do medicamento referência, que foram avaliados por UV/vis, após coleta de amostras dos lotes produzidos por meio de peneiramento à vácuo. O tipo de mistura que mais se assemelhou ao medicamento referência foi a mistura “sanduíche”. Entretanto, deve-se lembrar que os resultados do medicamento referência sofreram influencia referente à coleta do produto dentro das cápsulas, da umidade do ambiente e também do tempo de produção até o momento das análises, enquanto os lotes produzidos em laboratório foram avaliados logo após a preparação dos mesmos.

A mistura geométrica foi a que melhor apresentou desprendimento dos IFAs da formulação, sendo o melhor tipo de processo farmacotécnico para otimizar a liberação dos fármacos ao sistema respiratório.

6. REFERÊNCIAS

- AGENT, P.; PARROTT, H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: Agents, devices and regimens. **Breathe**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 111–118, 2015.
- AGUIAR, R. *et al.* Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, [s. l.], v. 25, p. 9–26, 2017.
- ANVISA. **RDC278/19**. Dispõe sobre os ensaios para comprovação de equivalência terapêutica para medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais. 2019.
- BUSCA, A. *et al.* DPI INHALATION PERFORMANCE OPTIMIZATION THROUGH API MICRONIZATION DESIGN. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, [s. l.], v. 28, p. A10–A10, 2015.
- CAMPOS, L. E. M. β 2-agonista de longa duração na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Jornal de Pneumologia**, [s. l.], v. 26, p. 129–136, 2000.
- CAMPOS, H. S.; CAMARGOS, P. A. M. Broncodilatadores. **Pulmão RJ**, [s. l.], p. 60–64, 2012.
- CCDC. **Cambridge Crystallographic Data Centre**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>. Acesso em: 16 jun. 2022.
- ČEJKA, J.; KRATOCHVÍL, B.; JEGOROV, A. Crystal structure of fluticasone propionate, C₂₅H₃₁F₃O₅S. **Zeitschrift für**

Kristallographie-New Crystal Structures, [s. l.], v. 220, n. 1–4, p. 153–154, 2005.

CENSI, R.; DI MARTINO, P. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 18759–18776, 2015.

COSMEC. **Bin Column Mixer**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.cosmec-it.com/en/prodotti/bin-column-mixer>. Acesso em: 15 maio 2022.

DE BOER, A. H. *et al.* A critical evaluation of the relevant parameters for drug redispersion from adhesive mixtures during inhalation. **International journal of pharmaceutics**, [s. l.], v. 294, n. 1–2, p. 173–184, 2005.

DE BOER, A. H. *et al.* Dry powder inhalation: past, present and future. **Expert opinion on drug delivery**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 499–512, 2017.

DFE, P. **Different Types of Lactose Fines Have an Impact on Different Dry Powder Inhalers Properties**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://dfepharma.com/media/ejvhh25k/different-types-of-lactose-fines-have-an-impact-on-different-dry-powder-inhalers-properties.pdf>. Acesso em: 10 maio 2022.

DICKHOFF, B. H. J. *et al.* The effect of budesonide particle mass on drug particle detachment from carrier crystals in adhesive mixtures during inhalation. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 245–248, 2002.

DICKHOFF, B. H. J. *et al.* The effect of carrier surface treatment on drug particle detachment from crystalline carriers in adhesive mixtures for inhalation. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 327, n. 1–2, p. 17–25, 2006.

DICKHOFF, B. H. J. *et al.* The interaction between carrier rugosity and carrier payload, and its effect on drug particle redispersion from adhesive mixtures during inhalation. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 197–205, 2005.

DIEING, T. *et al.* Chemical characterization of pharmaceutical samples by confocal raman microscopy and correlative techniques. **Фармация**, [s. l.], v. 65, n. 7, p. 36–40, 2016.

DONOVAN, M. J.; SMYTH, H. D. C. Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations. **International journal of pharmaceutics**, [s. l.], v. 402, n. 1–2, p. 1–9, 2010.

DRUGBANK. **DB00394**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00394>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DB00588**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00588>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DB01222**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01222>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DBSALT000208**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000208>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DBSALT000257**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000257>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DBSALT001371**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001371>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DBSALT001372**. [S. l.], 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001372>. Acesso em: 6 nov. 2021.

DRUGBANK. **DBSALT001524**. [S. l.], 2007. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001524>. Acesso em: 6 nov. 2021.

EL-ABASAWY, N. M. A. *et al.* Different spectrophotometric methods applied for simultaneous analysis of binary mixture of formoterol

and fluticasone: a comparative study. **J Anal Pharm Res**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 160–165, 2018.

EMA; CANADA, H. **Pharmaceutical quality of inhalation and nasal products**. London: [s. n.], 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf.

FDA. **Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Products-Quality Considerations Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE)**. Rockville: [s. n.], 2018.

FISCHER, H. *et al.* Raman imaging in pharmaceutical research—an overview. **European Pharmaceutical Review**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 12–15, 2020.

FRÖHLICH, E.; SALAR-BEHZADI, S. Oral inhalation for delivery of proteins and peptides to the lungs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 163, p. 198–211, 2021.

GAD, S. C. **Pharmaceutical manufacturing: production and processes**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2008.

GANDERTON, D.; KASSEM, N. M. **Aerosol Carriers**. WO 1991/011179. Concessão: 1991.

GARBUZENKO, O. *et al.* Inhalation treatment of lung cancer: the influence of composition, size and shape of nanocarriers on their lung accumulation and retention. **Cancer biology & medicine**, [s. l.], v. 11, p. 44–55, 2014.

GLATT. **High Shear Granulation**. [S. l.], 2018. Disponível em: https://www.glatt.com/wp-content/uploads/2021/03/Glatt-BRO_PTP_199_High-Shear-Granulation_2018-10_EN.pdf. Acesso em: 15 maio 2022.

GRASMEIJER, F. *et al.* New mechanisms to explain the effects of added lactose fines on the dispersion performance of adhesive

mixtures for inhalation. **PloS one**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. e87825, 2014.

GUENETTE, E. *et al.* Understanding the effect of lactose particle size on the properties of DPI formulations using experimental design.

International journal of pharmaceutics, [s. l.], v. 380, n. 1–2, p. 80–88, 2009.

HARDWELL, A. *et al.* Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs). **Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 92–96, 2011.

HEBBINK, G. A.; DICKHOFF, B. H. J. Application of lactose in the pharmaceutical industry. *In*: LACTOSE. [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 175–229.

HILFIKER, R.; VON RAUMER, M. **Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2019.

HOSOKAWA, A. **Hosokawa Alpine - Air jet sieve e200 LS**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.hosokawa-alpine.com/powder-particle-processing/machines/air-jet-sieve-lab-units/air-jet-sieve-e200-ls/>. Acesso em: 16 jun. 2022.

HOU, S. *et al.* Practical, regulatory and clinical considerations for development of inhalation drug products. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 490–500, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087615000690>.

JARRING, K. *et al.* Thermodynamic stability and crystal structures for polymorphs and solvates of formoterol fumarate. **Journal of pharmaceutical sciences**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 1144–1161, 2006.

JONES, M. D. *et al.* An investigation into the dispersion mechanisms of ternary dry powder inhaler formulations by the quantification of interparticulate forces. **Pharmaceutical research**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 337–348, 2008.

JONES, M. D.; PRICE, R. The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 1665–1674, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9012-7>.

KÆRGER, J. S. *et al.* Carriers for DPIs: formulation and regulatory challenges. **Pharmaceutical Technology Europe**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 25–30, 2006.

KAIALLY, W.; NOKHODCHI, A. Dry powder inhalers: physicochemical and aerosolization properties of several size-fractions of a promising alternative carrier, freeze-dried mannitol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 68, p. 56–67, 2015.

KARIUKI, B. *et al.* Structure determination of a steroid directly from powder diffraction data. **Chemical Communications**, [s. l.], n. 17, p. 1677–1678, 1999.

KARNER, S.; URBANETZ, N. A. The impact of electrostatic charge in pharmaceutical powders with specific focus on inhalation-powders. **Journal of Aerosol Science**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 428–445, 2011.

KEATING, G. M. Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. **CNS drugs**, New Zealand, v. 27, n. 6, p. 479–489, 2013.

KINNUNEN, H. **Active Sites, Agglomerates Or Increased Cohesion?: Investigations Into the Mechanism of how Lactose Fines**

Improve Dry Powder Inhaler Performance. [S. I.]: University of Bath, 2012.

KINNUNEN, H. *et al.* An investigation into the effect of fine lactose particles on the fluidization behaviour and aerosolization performance of carrier-based dry powder inhaler formulations. **Aaps Pharmscitech**, [s. I.], v. 15, n. 4, p. 898–909, 2014.

KIRK, J. H.; DANN, S. E.; BLATCHFORD, C. G. Lactose: a definitive guide to polymorph determination. **International journal of pharmaceuticals**, [s. I.], v. 334, n. 1–2, p. 103–114, 2007.

KONDAWAR, M. S. *et al.* UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of Salmeterol xinafoate and Fluticasone propionate in bulk and dosage form. **Inter J Pharm Tech Res**, [s. I.], v. 3, n. 3, p. 1801–1806, 2011.

KOU, X. *et al.* Physico-chemical aspects of lactose for inhalation. **Advanced drug delivery reviews**, [s. I.], v. 64, n. 3, p. 220–232, 2012.

LE, V. N. P. *et al.* Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionate. **Aaps Pharmscitech**, [s. I.], v. 13, n. 2, p. 477–484, 2012.

LE, V. N. P. *et al.* In vitro evaluation of powders for inhalation: The effect of drug concentration on particle detachment. **International Journal of Pharmaceuticals**, [s. I.], v. 424, n. 1–2, p. 44–49, 2012.

LOUEY, M. D.; STEWART, P. J. Particle interactions involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures. **Pharmaceutical research**, [s. I.], v. 19, n. 10, p. 1524–1531, 2002.

LUCAS, P.; ANDERSON, K.; STANIFORTH, J. N. Protein deposition from dry powder inhalers: fine particle multiplets as performance

modifiers. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 562–569, 1998.

MANDAL, T. K. Inhaled insulin for diabetes mellitus. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, England, v. 62, n. 13, p. 1359–1364, 2005.

MEGGLE, P. **Dry Powder Inhalation - Sieved/Milled/Micronized Lactose**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.meggle-pharma.com/fr/documents/upload/455/230-inhalac-en-10rz-1203-office.pdf>. Acesso em: 10 maio 2022.

NEWMAN, S.; ANDERSON, P. **Respiratory drug delivery: essential theory and practice**. [S. l.]: Respiratory Drug Delivery Online, 2009.

ONOUE, S.; HASHIMOTO, N.; YAMADA, S. Dry powder inhalation systems for pulmonary delivery of therapeutic peptides and proteins. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 429–442, 2008.

PATTON, J. S.; FOSTER, L.; PLATZ, R. M. **Methods and compositions for pulmonary delivery of insulin - U.S. Patent n. 5, 997, 848, 7**. Concessão: 1999.

PENG, T. *et al.* Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 308–318, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383515300629>.

PILCER, G.; WAUTHOZ, N.; AMIGHI, K. Lactose characteristics and the generation of the aerosol. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 64, p. 233–256, 2011.

PODCZECK, F. The influence of particle size distribution and surface roughness of carrier particles on the in vitro properties of dry

powder inhalations. **Aerosol Science & Technology**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 301–321, 1999.

PRASAD, A. Simultaneous spectrophotometric determination of formoterol fumarate and budesonide in their combined dosage form. [s. l.], 2006.

PRICE, D. *et al.* Relação risco-benefício dos corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC. **Prim Care Respir J**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 92–100, 2013.

PROKOPOVICH, P. History of inhaler devices. *In*: INHALER DEVICES. [S. l.]: Elsevier, 2013. p. 13–28.

QUON, B. S.; GOSS, C. H.; RAMSEY, B. W. Inhaled antibiotics for lower airway infections. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 425–434, 2014.

RAHIMPOUR, Y.; HAMISHEHKAR, H. Lactose engineering for better performance in dry powder inhalers. **Advanced pharmaceutical bulletin**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 183, 2012.

RENISHAW. **Investigate pharmaceutical solid dose products using the inVia confocal Raman microscope**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.renishaw.com.cn/resourcecentre/zh/download/application-note-investigate-pharmaceutical-solid-dose-products-using-the-invia-confocal-raman-microscope--119331>. Acesso em: 16 jun. 2022.

ROSIÈRE, R. *et al.* The Position of Inhaled Chemotherapy in the Care of Patients with Lung Tumors: Clinical Feasibility and Indications According to Recent Pharmaceutical Progresses. **Cancers**, [s. l.], v. 11, n. 3, 2019.

SANDERS, M. **Bimodal dry powder formulation for inhalation**. [S. l.]: Google Patents, 2002.

SHAFFER, K. *et al.* Stokes shape factor for lactose crystals. **Advanced Powder Technology**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 454–457, 2011.

SHUR, J. *et al.* The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations. **Pharmaceutical research**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 1631–1640, 2008.

SILVERMAN, B. L. *et al.* Inhaled insulin for controlling blood glucose in patients with diabetes. **Vascular health and risk management**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 947–958, 2007.

TELKO, M. J.; HICKEY, A. J. Dry powder inhaler formulation. **Respiratory care**, [s. l.], v. 50, n. 9, p. 1209–1227, 2005.

TONG, H. H. Y.; CHOW, A. H. L. Control of physical forms of drug particles for pulmonary delivery by spray drying and supercritical fluid processing. **KONA Powder and Particle Journal**, [s. l.], v. 24, p. 27–40, 2006.

TROFAST, E. A. C. Formulation for inhalation. **US Pat**, [s. l.], n. 6,199,607, 2000.

VANDAMME. Nanocarriers as pulmonary drug delivery systems to treat and to diagnose respiratory and non respiratory diseases. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], p. 1, 2008.

VISSER, J. Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. **Powder Technology**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 1–10, 1989.

WAB, G. **Powder Blender Mixer / 3D Shaker Mixer**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.wab-group.com/en/mixing-technology/3d-shaker-mixer/product/turbula/>. Acesso em: 15 maio 2022.

ZENG, X. *et al.* Lactose as a carrier in dry powder formulations: the influence of surface characteristics on drug delivery. **Journal of**

Pharmaceutical Sciences, [s. l.], v. 90, n. 9, p. 1424–1434, 2001.

ZENG, X. M. *et al.* The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 176, n. 1, p. 99–110, 1998.

ZHOU, Y. *et al.* The effects of polymorphism on physicochemical properties and pharmacodynamics of solid drugs. **Current pharmaceutical design**, [s. l.], v. 24, n. 21, p. 2375–2382, 2018.

7. ANEXOS

Anexo 1. Dados dos espectros de UV/vis dos padrões - Linearidade

Comprimento de Onda (nm)	Linearidade					
	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 5	Padrão 6
200,0	0,0669	0,0435	0,2430	0,4771	0,1461	0,2430
201,0	0,0512	0,3222	0,4191	0,5952	0,6532	0,7579
202,0	0,1287	0,3692	0,4554	0,7672	0,8641	1,0268
203,0	0,1105	0,3274	0,4657	0,6486	0,7533	0,8569
204,0	0,0921	0,3463	0,4215	0,7265	0,8041	0,9106
205,0	0,1191	0,3254	0,4540	0,7610	0,7854	1,0222
206,0	0,1139	0,3326	0,4507	0,6926	0,8419	1,0180
207,0	0,1187	0,3069	0,4363	0,6762	0,7801	0,9223
208,0	0,1193	0,2923	0,4442	0,6440	0,7437	0,9015
209,0	0,1224	0,2927	0,4235	0,6356	0,7245	0,8845

210,0	0,1240	0,3014	0,4165	0,6236	0,7246	0,8966
211,0	0,1252	0,2930	0,4104	0,6192	0,7299	0,8789
212,0	0,1326	0,2924	0,4166	0,6015	0,7108	0,8636
213,0	0,1405	0,2860	0,4192	0,6008	0,6887	0,8456
214,0	0,1393	0,2893	0,4132	0,6084	0,7011	0,8679
215,0	0,1431	0,2968	0,4178	0,6093	0,7122	0,8702
216,0	0,1509	0,3062	0,4257	0,6154	0,7211	0,8695
217,0	0,1609	0,3063	0,4399	0,6191	0,7258	0,8665
218,0	0,1624	0,3091	0,4413	0,6235	0,7250	0,8876
219,0	0,1678	0,3215	0,4502	0,6411	0,7443	0,8993
220,0	0,1740	0,3277	0,4612	0,6501	0,7548	0,9172
221,0	0,1795	0,3328	0,4726	0,6568	0,7684	0,9306
222,0	0,1876	0,3454	0,4816	0,6678	0,7802	0,9548
223,0	0,1931	0,3501	0,4921	0,6822	0,7867	0,9601
224,0	0,1960	0,3549	0,4979	0,6846	0,7982	0,9695

225,0	0,2010	0,3596	0,5056	0,6883	0,8048	0,9771
226,0	0,2070	0,3653	0,5111	0,6927	0,8060	0,9809
227,0	0,2104	0,3696	0,5161	0,6991	0,8137	0,9929
228,0	0,2131	0,3709	0,5212	0,7034	0,8176	0,9975
229,0	0,2185	0,3722	0,5281	0,7018	0,8135	0,9913
230,0	0,2197	0,3747	0,5265	0,7031	0,8156	0,9917
231,0	0,2210	0,3756	0,5242	0,6966	0,8106	0,9885
232,0	0,2213	0,3732	0,5226	0,6933	0,8080	0,9811
233,0	0,2219	0,3706	0,5214	0,6854	0,7975	0,9650
234,0	0,2213	0,3666	0,5173	0,6771	0,7881	0,9585
235,0	0,2185	0,3646	0,5115	0,6713	0,7774	0,9502
236,0	0,2186	0,3608	0,5084	0,6649	0,7716	0,9418
237,0	0,2165	0,3583	0,5027	0,6553	0,7616	0,9273
238,0	0,2152	0,3516	0,4972	0,6432	0,7483	0,9111
239,0	0,2102	0,3446	0,4864	0,6320	0,7319	0,8916

240,0	0,2059	0,3377	0,4765	0,6169	0,7181	0,8753
241,0	0,2010	0,3300	0,4644	0,6022	0,7005	0,8519
242,0	0,1954	0,3201	0,4508	0,5840	0,6807	0,8278
243,0	0,1881	0,3098	0,4345	0,5660	0,6566	0,7993
244,0	0,1828	0,2982	0,4205	0,5472	0,6330	0,7724
245,0	0,1741	0,2870	0,4038	0,5279	0,6121	0,7467
246,0	0,1649	0,2728	0,3841	0,5033	0,5855	0,7115
247,0	0,1575	0,2625	0,3678	0,4831	0,5612	0,6826
248,0	0,1515	0,2507	0,3520	0,4645	0,5365	0,6542
249,0	0,1431	0,2377	0,3351	0,4429	0,5131	0,6266
250,0	0,1330	0,2244	0,3168	0,4193	0,4875	0,5949
251,0	0,1259	0,2134	0,2994	0,4010	0,4661	0,5677
252,0	0,1190	0,2037	0,2844	0,3817	0,4437	0,5413
253,0	0,1106	0,1913	0,2683	0,3626	0,4224	0,5144
254,0	0,1048	0,1801	0,2551	0,3395	0,4013	0,4898

255,0	0,0973	0,1705	0,2425	0,3173	0,3824	0,4662
256,0	0,0905	0,1606	0,2315	0,3020	0,3607	0,4403
257,0	0,0837	0,1507	0,2203	0,2825	0,3440	0,4175
258,0	0,0774	0,1419	0,2086	0,2637	0,3263	0,3979
259,0	0,0716	0,1323	0,1965	0,2487	0,3093	0,3777
260,0	0,0654	0,1230	0,1886	0,2325	0,2901	0,3534
261,0	0,0585	0,1150	0,1760	0,2199	0,2750	0,3357
262,0	0,0534	0,1076	0,1659	0,2073	0,2623	0,3181
263,0	0,0489	0,1006	0,1544	0,1935	0,2471	0,3005
264,0	0,0441	0,0938	0,1462	0,1841	0,2342	0,2860
265,0	0,0398	0,0869	0,1372	0,1751	0,2222	0,2712
266,0	0,0356	0,0808	0,1284	0,1659	0,2117	0,2583
267,0	0,0317	0,0752	0,1203	0,1572	0,2019	0,2454
268,0	0,0282	0,0715	0,1140	0,1478	0,1922	0,2345
269,0	0,0247	0,0669	0,1071	0,1411	0,1828	0,2227

270,0	0,0218	0,0607	0,1005	0,1341	0,1746	0,2115
271,0	0,0214	0,0565	0,0951	0,1283	0,1669	0,2043
272,0	0,0206	0,0545	0,0887	0,1235	0,1603	0,1957
273,0	0,0196	0,0513	0,0841	0,1183	0,1551	0,1877
274,0	0,0182	0,0485	0,0796	0,1137	0,1493	0,1815
275,0	0,0188	0,0465	0,0782	0,1107	0,1464	0,1770
276,0	0,0190	0,0451	0,0764	0,1073	0,1420	0,1728
277,0	0,0179	0,0431	0,0722	0,1036	0,1376	0,1683
278,0	0,0176	0,0418	0,0702	0,1021	0,1345	0,1640
279,0	0,0185	0,0410	0,0701	0,1004	0,1333	0,1614
280,0	0,0175	0,0404	0,0682	0,0985	0,1303	0,1590
281,0	0,0170	0,0386	0,0666	0,0954	0,1276	0,1555
282,0	0,0168	0,0378	0,0665	0,0944	0,1261	0,1529
283,0	0,0177	0,0376	0,0652	0,0934	0,1258	0,1512
284,0	0,0169	0,0382	0,0642	0,0920	0,1229	0,1499

285,0	0,0159	0,0368	0,0605	0,0901	0,1198	0,1460
286,0	0,0168	0,0356	0,0609	0,0897	0,1178	0,1443
287,0	0,0167	0,0341	0,0594	0,0864	0,1150	0,1401
288,0	0,0157	0,0340	0,0574	0,0836	0,1124	0,1378
289,0	0,0150	0,0329	0,0560	0,0821	0,1114	0,1352
290,0	0,0151	0,0330	0,0557	0,0803	0,1080	0,1325
291,0	0,0150	0,0323	0,0548	0,0781	0,1058	0,1282
292,0	0,0149	0,0308	0,0546	0,0763	0,1040	0,1259
293,0	0,0145	0,0305	0,0524	0,0747	0,1015	0,1247
294,0	0,0149	0,0291	0,0517	0,0730	0,0982	0,1202
295,0	0,0141	0,0283	0,0492	0,0705	0,0958	0,1161
296,0	0,0141	0,0283	0,0481	0,0688	0,0940	0,1136
297,0	0,0142	0,0270	0,0471	0,0655	0,0905	0,1104
298,0	0,0142	0,0255	0,0462	0,0644	0,0886	0,1074
299,0	0,0138	0,0247	0,0443	0,0619	0,0863	0,1048

300,0	0,0140	0,0248	0,0428	0,0590	0,0838	0,1008
301,0	0,0135	0,0236	0,0421	0,0575	0,0798	0,0972
302,0	0,0139	0,0222	0,0409	0,0555	0,0772	0,0940
303,0	0,0134	0,0228	0,0395	0,0541	0,0746	0,0902
304,0	0,0129	0,0206	0,0378	0,0516	0,0716	0,0866
305,0	0,0122	0,0192	0,0357	0,0482	0,0691	0,0833
306,0	0,0125	0,0183	0,0330	0,0470	0,0662	0,0812
307,0	0,0119	0,0184	0,0324	0,0454	0,0636	0,0783
308,0	0,0114	0,0169	0,0311	0,0437	0,0620	0,0749
309,0	0,0120	0,0160	0,0310	0,0420	0,0602	0,0739
310,0	0,0124	0,0161	0,0299	0,0409	0,0590	0,0719
311,0	0,0121	0,0155	0,0283	0,0393	0,0564	0,0686
312,0	0,0113	0,0144	0,0278	0,0372	0,0551	0,0666
313,0	0,0119	0,0150	0,0282	0,0369	0,0535	0,0655
314,0	0,0102	0,0133	0,0255	0,0347	0,0503	0,0627

315,0	0,0106	0,0134	0,0259	0,0353	0,0495	0,0607
316,0	0,0118	0,0136	0,0259	0,0345	0,0496	0,0596
317,0	0,0119	0,0125	0,0239	0,0329	0,0489	0,0595
318,0	0,0097	0,0120	0,0227	0,0310	0,0463	0,0570
319,0	0,0111	0,0133	0,0237	0,0311	0,0453	0,0560
320,0	0,0118	0,0128	0,0239	0,0310	0,0456	0,0549
321,0	0,0094	0,0106	0,0219	0,0291	0,0436	0,0535
322,0	0,0113	0,0128	0,0229	0,0295	0,0431	0,0512
323,0	0,0097	0,0102	0,0213	0,0266	0,0407	0,0506
324,0	0,0097	0,0115	0,0218	0,0264	0,0394	0,0498
325,0	0,0092	0,0106	0,0195	0,0260	0,0378	0,0462
326,0	0,0097	0,0094	0,0182	0,0242	0,0375	0,0449
327,0	0,0101	0,0097	0,0182	0,0250	0,0381	0,0453
328,0	0,0116	0,0108	0,0183	0,0251	0,0357	0,0446
329,0	0,0094	0,0089	0,0169	0,0240	0,0337	0,0427

330,0	0,0100	0,0091	0,0167	0,0243	0,0341	0,0415
331,0	0,0103	0,0089	0,0175	0,0236	0,0341	0,0424
332,0	0,0102	0,0082	0,0173	0,0222	0,0328	0,0409
333,0	0,0107	0,0097	0,0168	0,0217	0,0323	0,0406
334,0	0,0107	0,0096	0,0171	0,0232	0,0337	0,0395
335,0	0,0104	0,0082	0,0167	0,0217	0,0309	0,0381
336,0	0,0083	0,0085	0,0158	0,0205	0,0290	0,0374
337,0	0,0096	0,0086	0,0156	0,0209	0,0293	0,0369
338,0	0,0108	0,0080	0,0159	0,0210	0,0301	0,0366
339,0	0,0098	0,0065	0,0156	0,0198	0,0289	0,0350
340,0	0,0101	0,0077	0,0127	0,0213	0,0288	0,0360
341,0	0,0110	0,0077	0,0136	0,0212	0,0279	0,0344
342,0	0,0093	0,0063	0,0126	0,0210	0,0266	0,0322
343,0	0,0091	0,0056	0,0112	0,0211	0,0270	0,0318
344,0	0,0093	0,0070	0,0107	0,0203	0,0252	0,0319

345,0	0,0098	0,0059	0,0100	0,0190	0,0243	0,0312
346,0	0,0096	0,0062	0,0098	0,0204	0,0243	0,0302
347,0	0,0102	0,0081	0,0101	0,0217	0,0254	0,0318
348,0	0,0085	0,0056	0,0078	0,0192	0,0229	0,0293
349,0	0,0096	0,0055	0,0088	0,0196	0,0237	0,0292
350,0	0,0103	0,0059	0,0096	0,0206	0,0251	0,0285
351,0	0,0100	0,0070	0,0076	0,0212	0,0246	0,0287
352,0	0,0107	0,0059	0,0087	0,0202	0,0233	0,0285
353,0	0,0089	0,0059	0,0074	0,0183	0,0209	0,0262
354,0	0,0079	0,0057	0,0062	0,0189	0,0209	0,0253
355,0	0,0088	0,0048	0,0061	0,0176	0,0204	0,0256
356,0	0,0100	0,0052	0,0070	0,0184	0,0219	0,0266
357,0	0,0082	0,0085	0,0076	0,0192	0,0228	0,0265
358,0	0,0111	0,0077	0,0100	0,0202	0,0244	0,0280
359,0	0,0098	0,0070	0,0118	0,0207	0,0218	0,0277

360,0	0,0105	0,0038	0,0077	0,0192	0,0203	0,0263
361,0	0,0081	0,0040	0,0073	0,0185	0,0194	0,0244
362,0	0,0042	0,0047	0,0032	0,0152	0,0171	0,0196
363,0	0,0070	0,0080	0,0080	0,0159	0,0178	0,0228
364,0	0,0108	0,0078	0,0103	0,0190	0,0230	0,0269
365,0	0,0088	0,0059	0,0083	0,0189	0,0224	0,0250
366,0	0,0057	0,0057	0,0036	0,0155	0,0187	0,0207
367,0	0,0082	0,0056	0,0058	0,0151	0,0173	0,0243
368,0	0,0094	0,0078	0,0082	0,0176	0,0183	0,0247
369,0	0,0058	0,0070	0,0054	0,0161	0,0175	0,0208
370,0	0,0090	0,0068	0,0088	0,0164	0,0182	0,0205
371,0	0,0099	0,0053	0,0086	0,0151	0,0164	0,0211
372,0	0,0067	0,0037	0,0046	0,0154	0,0184	0,0193
373,0	0,0059	0,0053	0,0024	0,0139	0,0154	0,0192
374,0	0,0077	0,0059	0,0055	0,0130	0,0154	0,0195

375,0	0,0076	0,0066	0,0068	0,0146	0,0159	0,0212
376,0	0,0072	0,0053	0,0066	0,0140	0,0162	0,0208
377,0	0,0094	0,0069	0,0094	0,0156	0,0178	0,0211
378,0	0,0095	0,0064	0,0074	0,0144	0,0174	0,0190
379,0	0,0069	0,0042	0,0047	0,0135	0,0154	0,0189
380,0	0,0069	0,0044	0,0044	0,0131	0,0139	0,0183
381,0	0,0057	0,0052	0,0060	0,0133	0,0141	0,0159
382,0	0,0057	0,0055	0,0051	0,0116	0,0140	0,0172
383,0	0,0074	0,0040	0,0051	0,0112	0,0136	0,0176
384,0	0,0087	0,0062	0,0078	0,0145	0,0167	0,0185
385,0	0,0056	0,0044	0,0046	0,0123	0,0138	0,0161
386,0	0,0075	0,0039	0,0050	0,0108	0,0126	0,0173
387,0	0,0081	0,0077	0,0067	0,0132	0,0147	0,0185
388,0	0,0059	0,0059	0,0056	0,0125	0,0136	0,0164
389,0	0,0076	0,0059	0,0055	0,0123	0,0140	0,0160

390,0	0,0078	0,0039	0,0055	0,0109	0,0132	0,0158
391,0	0,0060	0,0050	0,0054	0,0117	0,0127	0,0158
392,0	0,0051	0,0047	0,0043	0,0112	0,0124	0,0154
393,0	0,0079	0,0051	0,0058	0,0121	0,0133	0,0160
394,0	0,0067	0,0062	0,0070	0,0120	0,0127	0,0168
395,0	0,0072	0,0059	0,0046	0,0117	0,0135	0,0157
396,0	0,0078	0,0055	0,0061	0,0116	0,0137	0,0152
397,0	0,0070	0,0056	0,0078	0,0108	0,0128	0,0164
398,0	0,0064	0,0051	0,0053	0,0109	0,0121	0,0145
399,0	0,0070	0,0044	0,0048	0,0103	0,0111	0,0143
400,0	0,0058	0,0041	0,0046	0,0108	0,0112	0,0134

Anexo 2. Dados dos espectros UV/vis do medicamento referência – Recuperação.

Comprimento de Onda (nm)	Medicamento Referência							
	T0 – Am. 1	T0 – Am. 2	T10 – Am. 1	T10 – Am. 2	T30 – Am. 1	T30 – Am. 2	T60 – Am. 1	T60 – Am. 2

200,0	0,4493	0,3391	0,2808	0,2035	0,2190	0,1457	0,1844	0,1126
201,0	0,5295	0,4299	0,2942	0,2580	0,2295	0,1848	0,2836	0,1681
202,0	0,8652	0,7394	0,5768	0,4436	0,3499	0,3177	0,3630	0,2590
203,0	0,6632	0,6360	0,4145	0,3816	0,3233	0,2733	0,2767	0,2086
204,0	0,7900	0,7993	0,3950	0,4796	0,3809	0,3435	0,3925	0,2924
205,0	0,6730	0,7038	0,3739	0,4223	0,2916	0,3024	0,2398	0,2511
206,0	0,7412	0,8075	0,4118	0,4845	0,3212	0,3470	0,2856	0,3156
207,0	0,6647	0,7494	0,3798	0,4497	0,2963	0,3221	0,2819	0,2929
208,0	0,6148	0,6991	0,3616	0,4194	0,2821	0,3004	0,2484	0,2633
209,0	0,6250	0,7308	0,3592	0,4385	0,2802	0,3140	0,2666	0,2857
210,0	0,6348	0,7259	0,3648	0,4355	0,2845	0,3119	0,2708	0,2737
211,0	0,6124	0,7145	0,3561	0,4287	0,2777	0,3070	0,2643	0,2793
212,0	0,6128	0,6895	0,3563	0,4137	0,2779	0,2963	0,2644	0,2695
213,0	0,6122	0,6904	0,3560	0,4143	0,2776	0,2967	0,2642	0,2699
214,0	0,6123	0,7021	0,3560	0,4213	0,2777	0,3017	0,2642	0,2744

215,0	0,6243	0,6939	0,3630	0,4163	0,2831	0,2982	0,2694	0,2712
216,0	0,6376	0,7021	0,3707	0,4213	0,2892	0,3017	0,2752	0,2744
217,0	0,6480	0,6931	0,3768	0,4159	0,2939	0,2978	0,2796	0,2709
218,0	0,6558	0,7044	0,3813	0,4226	0,2974	0,3027	0,2830	0,2753
219,0	0,6739	0,7332	0,3918	0,4399	0,3056	0,3151	0,2908	0,2866
220,0	0,6856	0,7511	0,3986	0,4507	0,3109	0,3228	0,2959	0,2936
221,0	0,7021	0,7639	0,4106	0,4583	0,3203	0,3283	0,3048	0,2986
222,0	0,7171	0,7694	0,4218	0,4617	0,3290	0,3307	0,3131	0,3008
223,0	0,7312	0,7868	0,4276	0,4721	0,3335	0,3381	0,3174	0,3075
224,0	0,7415	0,7904	0,4311	0,4743	0,3363	0,3397	0,3200	0,3090
225,0	0,7536	0,7932	0,4381	0,4759	0,3417	0,3409	0,3252	0,3101
226,0	0,7648	0,8060	0,4447	0,4836	0,3468	0,3464	0,3300	0,3151
227,0	0,7760	0,8072	0,4512	0,4843	0,3519	0,3469	0,3349	0,3155
228,0	0,7865	0,8127	0,4520	0,4876	0,3526	0,3492	0,3355	0,3177
229,0	0,7895	0,8130	0,4590	0,4878	0,3580	0,3494	0,3407	0,3178

230,0	0,7893	0,8135	0,4589	0,4881	0,3580	0,3496	0,3406	0,3180
231,0	0,7889	0,8114	0,4587	0,4868	0,3578	0,3487	0,3405	0,3171
232,0	0,7821	0,8004	0,4547	0,4803	0,3547	0,3440	0,3375	0,3129
233,0	0,7795	0,7869	0,4532	0,4782	0,3535	0,3425	0,3364	0,3115
234,0	0,7723	0,7862	0,4490	0,4717	0,3502	0,3378	0,3298	0,3073
235,0	0,7661	0,7792	0,4454	0,4675	0,3430	0,3349	0,3222	0,3046
236,0	0,7536	0,7665	0,4407	0,4599	0,3381	0,3298	0,3137	0,3004
237,0	0,7443	0,7500	0,4379	0,4463	0,3321	0,3178	0,3055	0,2954
238,0	0,7324	0,7396	0,4308	0,4364	0,3270	0,3107	0,2982	0,2880
239,0	0,7163	0,7294	0,4214	0,4267	0,3204	0,3039	0,2922	0,2748
240,0	0,7000	0,7092	0,4118	0,4113	0,3105	0,2929	0,2831	0,2649
241,0	0,6861	0,6867	0,4036	0,3949	0,2991	0,2812	0,2727	0,2543
242,0	0,6580	0,6690	0,3917	0,3813	0,2877	0,2715	0,2578	0,2406
243,0	0,6340	0,6474	0,3774	0,3658	0,2748	0,2568	0,2440	0,2290
244,0	0,6114	0,6222	0,3640	0,3485	0,2626	0,2412	0,2311	0,2120

245,0	0,5881	0,5934	0,3500	0,3294	0,2526	0,2247	0,2223	0,1946
246,0	0,5607	0,5551	0,3338	0,3053	0,2386	0,2052	0,2082	0,1751
247,0	0,5372	0,5302	0,3198	0,2889	0,2266	0,1913	0,1958	0,1609
248,0	0,5130	0,5045	0,3054	0,2724	0,2144	0,1776	0,1836	0,1471
249,0	0,4881	0,4770	0,2905	0,2528	0,2002	0,1648	0,1683	0,1365
250,0	0,4598	0,4531	0,2737	0,2356	0,1850	0,1536	0,1555	0,1272
251,0	0,4365	0,4295	0,2598	0,2190	0,1723	0,1428	0,1448	0,1183
252,0	0,4159	0,4058	0,2476	0,2029	0,1609	0,1323	0,1353	0,1096
253,0	0,3969	0,3820	0,2335	0,1872	0,1487	0,1221	0,1250	0,1011
254,0	0,3751	0,3611	0,2206	0,1733	0,1377	0,1130	0,1157	0,0936
255,0	0,3568	0,3417	0,2074	0,1606	0,1267	0,1047	0,1065	0,0867
256,0	0,3368	0,3209	0,1958	0,1476	0,1171	0,0963	0,0984	0,0797
257,0	0,3153	0,3014	0,1833	0,1356	0,1096	0,0884	0,0921	0,0732
258,0	0,3010	0,2850	0,1730	0,1254	0,1035	0,0818	0,0870	0,0677
259,0	0,2808	0,2722	0,1614	0,1170	0,0960	0,0763	0,0807	0,0632

260,0	0,2611	0,2530	0,1501	0,1063	0,0892	0,0693	0,0750	0,0574
261,0	0,2467	0,2386	0,1402	0,0978	0,0833	0,0626	0,0700	0,0509
262,0	0,2306	0,2250	0,1310	0,0900	0,0779	0,0572	0,0639	0,0461
263,0	0,2168	0,2102	0,1218	0,0816	0,0724	0,0514	0,0594	0,0411
264,0	0,2060	0,1970	0,1144	0,0765	0,0680	0,0478	0,0558	0,0379
265,0	0,1930	0,1855	0,1060	0,0720	0,0630	0,0446	0,0517	0,0351
266,0	0,1804	0,1743	0,0980	0,0677	0,0583	0,0418	0,0478	0,0328
267,0	0,1703	0,1635	0,0915	0,0635	0,0544	0,0392	0,0446	0,0307
268,0	0,1639	0,1544	0,0872	0,0599	0,0518	0,0370	0,0425	0,0290
269,0	0,1526	0,1445	0,0803	0,0561	0,0478	0,0346	0,0392	0,0272
270,0	0,1424	0,1357	0,0741	0,0527	0,0441	0,0325	0,0362	0,0255
271,0	0,1339	0,1293	0,0690	0,0502	0,0410	0,0310	0,0337	0,0243
272,0	0,1296	0,1228	0,0661	0,0476	0,0393	0,0294	0,0323	0,0231
273,0	0,1213	0,1177	0,0613	0,0457	0,0364	0,0282	0,0299	0,0221
274,0	0,1172	0,1130	0,0586	0,0438	0,0348	0,0271	0,0286	0,0212

275,0	0,1154	0,1108	0,0566	0,0430	0,0336	0,0271	0,0276	0,0217
276,0	0,1127	0,1077	0,0547	0,0418	0,0325	0,0258	0,0267	0,0202
277,0	0,1074	0,1053	0,0519	0,0409	0,0308	0,0249	0,0253	0,0193
278,0	0,1035	0,1031	0,0500	0,0400	0,0297	0,0240	0,0244	0,0183
279,0	0,1024	0,1020	0,0495	0,0396	0,0294	0,0233	0,0241	0,0175
280,0	0,1005	0,1000	0,0486	0,0388	0,0289	0,0225	0,0237	0,0166
281,0	0,0966	0,0980	0,0467	0,0380	0,0277	0,0217	0,0228	0,0157
282,0	0,0959	0,0983	0,0463	0,0382	0,0275	0,0214	0,0226	0,0152
283,0	0,0951	0,0978	0,0459	0,0380	0,0273	0,0209	0,0224	0,0146
284,0	0,0951	0,0960	0,0459	0,0373	0,0273	0,0201	0,0224	0,0138
285,0	0,0901	0,0934	0,0435	0,0362	0,0259	0,0193	0,0212	0,0131
286,0	0,0898	0,0929	0,0434	0,0360	0,0258	0,0187	0,0212	0,0125
287,0	0,0872	0,0907	0,0421	0,0352	0,0251	0,0185	0,0206	0,0123
288,0	0,0837	0,0883	0,0404	0,0343	0,0240	0,0180	0,0197	0,0120
289,0	0,0809	0,0884	0,0391	0,0343	0,0232	0,0180	0,0191	0,0120

290,0	0,0814	0,0873	0,0393	0,0339	0,0234	0,0178	0,0192	0,0118
291,0	0,0797	0,0860	0,0385	0,0334	0,0229	0,0175	0,0188	0,0117
292,0	0,0756	0,0840	0,0365	0,0326	0,0217	0,0171	0,0178	0,0114
293,0	0,0750	0,0831	0,0362	0,0323	0,0215	0,0169	0,0177	0,0113
294,0	0,0738	0,0818	0,0356	0,0318	0,0212	0,0167	0,0174	0,0111
295,0	0,0703	0,0786	0,0340	0,0305	0,0202	0,0160	0,0166	0,0107
296,0	0,0697	0,0764	0,0337	0,0296	0,0200	0,0156	0,0164	0,0104
297,0	0,0671	0,0740	0,0324	0,0287	0,0193	0,0151	0,0158	0,0100
298,0	0,0655	0,0717	0,0316	0,0278	0,0188	0,0146	0,0154	0,0097
299,0	0,0627	0,0689	0,0303	0,0268	0,0180	0,0140	0,0148	0,0094
300,0	0,0603	0,0650	0,0291	0,0252	0,0173	0,0132	0,0142	0,0088
301,0	0,0576	0,0610	0,0278	0,0237	0,0166	0,0124	0,0136	0,0083
302,0	0,0569	0,0605	0,0275	0,0235	0,0164	0,0123	0,0134	0,0082
303,0	0,0539	0,0577	0,0260	0,0224	0,0155	0,0118	0,0127	0,0078
304,0	0,0493	0,0532	0,0238	0,0206	0,0142	0,0108	0,0116	0,0072

305,0	0,0472	0,0501	0,0228	0,0194	0,0136	0,0102	0,0111	0,0068
306,0	0,0463	0,0486	0,0224	0,0188	0,0133	0,0099	0,0109	0,0066
307,0	0,0450	0,0465	0,0217	0,0180	0,0129	0,0095	0,0106	0,0063
308,0	0,0421	0,0434	0,0196	0,0169	0,0116	0,0088	0,0095	0,0059
309,0	0,0413	0,0430	0,0199	0,0167	0,0118	0,0088	0,0097	0,0058
310,0	0,0406	0,0411	0,0196	0,0160	0,0117	0,0084	0,0096	0,0056
311,0	0,0370	0,0381	0,0176	0,0148	0,0105	0,0078	0,0086	0,0052
312,0	0,0357	0,0361	0,0174	0,0140	0,0104	0,0074	0,0085	0,0049
313,0	0,0348	0,0377	0,0181	0,0146	0,0108	0,0077	0,0088	0,0051
314,0	0,0319	0,0358	0,0158	0,0139	0,0094	0,0073	0,0077	0,0049
315,0	0,0311	0,0347	0,0150	0,0135	0,0089	0,0071	0,0073	0,0047
316,0	0,0306	0,0336	0,0161	0,0131	0,0096	0,0069	0,0079	0,0046
317,0	0,0302	0,0327	0,0155	0,0127	0,0092	0,0067	0,0075	0,0044
318,0	0,0291	0,0302	0,0147	0,0117	0,0087	0,0062	0,0072	0,0041
319,0	0,0286	0,0300	0,0147	0,0117	0,0088	0,0061	0,0072	0,0041

320,0	0,0281	0,0288	0,0148	0,0112	0,0088	0,0059	0,0072	0,0039
321,0	0,0268	0,0276	0,0128	0,0107	0,0076	0,0056	0,0062	0,0037
322,0	0,0254	0,0268	0,0141	0,0104	0,0084	0,0055	0,0069	0,0036
323,0	0,0244	0,0256	0,0135	0,0099	0,0081	0,0052	0,0066	0,0035
324,0	0,0231	0,0245	0,0136	0,0095	0,0081	0,0050	0,0066	0,0033
325,0	0,0214	0,0223	0,0119	0,0087	0,0071	0,0045	0,0058	0,0030
326,0	0,0204	0,0212	0,0113	0,0082	0,0067	0,0043	0,0055	0,0029
327,0	0,0198	0,0220	0,0120	0,0085	0,0071	0,0045	0,0058	0,0030
328,0	0,0184	0,0204	0,0108	0,0079	0,0064	0,0042	0,0053	0,0028
329,0	0,0171	0,0180	0,0100	0,0070	0,0060	0,0037	0,0049	0,0024
330,0	0,0167	0,0186	0,0119	0,0072	0,0071	0,0038	0,0058	0,0025
331,0	0,0158	0,0212	0,0113	0,0082	0,0067	0,0043	0,0055	0,0029
332,0	0,0134	0,0199	0,0096	0,0077	0,0057	0,0041	0,0047	0,0027
333,0	0,0147	0,0191	0,0105	0,0074	0,0062	0,0039	0,0051	0,0026
334,0	0,0154	0,0205	0,0110	0,0079	0,0065	0,0042	0,0054	0,0028

335,0	0,0144	0,0181	0,0103	0,0070	0,0061	0,0037	0,0050	0,0025
336,0	0,0148	0,0156	0,0106	0,0061	0,0063	0,0032	0,0052	0,0021
337,0	0,0151	0,0162	0,0108	0,0063	0,0064	0,0033	0,0052	0,0022
338,0	0,0131	0,0172	0,0094	0,0067	0,0056	0,0035	0,0046	0,0023
339,0	0,0109	0,0145	0,0078	0,0056	0,0046	0,0029	0,0038	0,0020
340,0	0,0123	0,0144	0,0088	0,0056	0,0052	0,0029	0,0043	0,0020
341,0	0,0131	0,0158	0,0094	0,0061	0,0056	0,0032	0,0046	0,0021
342,0	0,0112	0,0149	0,0080	0,0058	0,0047	0,0030	0,0039	0,0020
343,0	0,0104	0,0143	0,0074	0,0055	0,0044	0,0029	0,0036	0,0019
344,0	0,0115	0,0141	0,0082	0,0055	0,0049	0,0029	0,0040	0,0019
345,0	0,0106	0,0137	0,0076	0,0053	0,0045	0,0028	0,0037	0,0019
346,0	0,0112	0,0130	0,0080	0,0051	0,0047	0,0027	0,0039	0,0018
347,0	0,0123	0,0131	0,0088	0,0051	0,0052	0,0027	0,0043	0,0018
348,0	0,0100	0,0112	0,0071	0,0043	0,0042	0,0023	0,0035	0,0015
349,0	0,0101	0,0135	0,0072	0,0052	0,0043	0,0028	0,0035	0,0018

350,0	0,0104	0,0141	0,0074	0,0055	0,0044	0,0029	0,0036	0,0019
351,0	0,0123	0,0142	0,0088	0,0055	0,0052	0,0029	0,0043	0,0019
352,0	0,0111	0,0125	0,0079	0,0049	0,0047	0,0026	0,0039	0,0017
353,0	0,0087	0,0121	0,0062	0,0047	0,0037	0,0025	0,0030	0,0016
354,0	0,0087	0,0105	0,0062	0,0041	0,0037	0,0021	0,0030	0,0014
355,0	0,0086	0,0093	0,0062	0,0036	0,0037	0,0019	0,0030	0,0013
356,0	0,0088	0,0124	0,0063	0,0048	0,0037	0,0025	0,0031	0,0017
357,0	0,0090	0,0128	0,0064	0,0050	0,0038	0,0026	0,0031	0,0017
358,0	0,0132	0,0126	0,0094	0,0049	0,0056	0,0026	0,0046	0,0017
359,0	0,0109	0,0145	0,0078	0,0056	0,0046	0,0029	0,0038	0,0020
360,0	0,0054	0,0113	0,0038	0,0044	0,0023	0,0023	0,0019	0,0015
361,0	0,0075	0,0165	0,0054	0,0064	0,0032	0,0034	0,0026	0,0022
362,0	0,0059	0,0138	0,0042	0,0053	0,0025	0,0028	0,0021	0,0019
363,0	0,0112	0,0177	0,0080	0,0069	0,0048	0,0036	0,0039	0,0024
364,0	0,0134	0,0205	0,0095	0,0080	0,0057	0,0042	0,0047	0,0028

365,0	0,0113	0,0168	0,0081	0,0065	0,0048	0,0034	0,0039	0,0023
366,0	0,0080	0,0140	0,0057	0,0054	0,0034	0,0028	0,0028	0,0019
367,0	0,0062	0,0169	0,0044	0,0066	0,0026	0,0035	0,0022	0,0023
368,0	0,0115	0,0175	0,0082	0,0068	0,0049	0,0036	0,0040	0,0024
369,0	0,0082	0,0144	0,0058	0,0056	0,0035	0,0029	0,0028	0,0020
370,0	0,0104	0,0144	0,0075	0,0056	0,0044	0,0029	0,0036	0,0020
371,0	0,0072	0,0173	0,0051	0,0067	0,0030	0,0035	0,0025	0,0023
372,0	0,0070	0,0132	0,0050	0,0051	0,0030	0,0027	0,0024	0,0018
373,0	0,0060	0,0137	0,0043	0,0053	0,0025	0,0028	0,0021	0,0019
374,0	0,0066	0,0150	0,0047	0,0058	0,0028	0,0031	0,0023	0,0020
375,0	0,0106	0,0158	0,0076	0,0061	0,0045	0,0032	0,0037	0,0021
376,0	0,0109	0,0144	0,0078	0,0056	0,0046	0,0029	0,0038	0,0020
377,0	0,0102	0,0138	0,0073	0,0054	0,0043	0,0028	0,0036	0,0019
378,0	0,0067	0,0144	0,0048	0,0056	0,0029	0,0029	0,0023	0,0020
379,0	0,0075	0,0134	0,0054	0,0052	0,0032	0,0027	0,0026	0,0018

380,0	0,0066	0,0122	0,0047	0,0047	0,0028	0,0025	0,0023	0,0017
381,0	0,0053	0,0129	0,0038	0,0050	0,0023	0,0026	0,0018	0,0017
382,0	0,0091	0,0147	0,0065	0,0057	0,0038	0,0030	0,0032	0,0020
383,0	0,0082	0,0126	0,0059	0,0049	0,0035	0,0026	0,0029	0,0017
384,0	0,0075	0,0127	0,0053	0,0049	0,0032	0,0026	0,0026	0,0017
385,0	0,0041	0,0114	0,0029	0,0044	0,0017	0,0023	0,0014	0,0015
386,0	0,0078	0,0130	0,0056	0,0051	0,0033	0,0027	0,0027	0,0018
387,0	0,0094	0,0132	0,0067	0,0051	0,0040	0,0027	0,0033	0,0018
388,0	0,0073	0,0117	0,0052	0,0046	0,0031	0,0024	0,0025	0,0016
389,0	0,0094	0,0122	0,0067	0,0047	0,0040	0,0025	0,0033	0,0017
390,0	0,0076	0,0119	0,0054	0,0046	0,0032	0,0024	0,0026	0,0016
391,0	0,0053	0,0106	0,0038	0,0041	0,0023	0,0022	0,0018	0,0014
392,0	0,0055	0,0110	0,0039	0,0043	0,0023	0,0022	0,0019	0,0015
393,0	0,0090	0,0125	0,0064	0,0049	0,0038	0,0025	0,0031	0,0017
394,0	0,0087	0,0119	0,0062	0,0046	0,0037	0,0024	0,0030	0,0016

395,0	0,0075	0,0108	0,0054	0,0042	0,0032	0,0022	0,0026	0,0015
396,0	0,0096	0,0113	0,0069	0,0044	0,0041	0,0023	0,0033	0,0015
397,0	0,0080	0,0115	0,0057	0,0045	0,0034	0,0023	0,0028	0,0016
398,0	0,0046	0,0107	0,0033	0,0042	0,0019	0,0022	0,0016	0,0015
399,0	0,0057	0,0091	0,0040	0,0035	0,0024	0,0019	0,0020	0,0012
400,0	0,0064	0,0087	0,0046	0,0034	0,0027	0,0018	0,0022	0,0012

Anexo 3. Dados dos espectros UV/vis da mistura simples – Recuperação.

Comprimento de Onda (nm)	Mistura simples – Lote 01							
	T0 – Am. 1	T0 – Am. 2	T10 – Am. 1	T10 – Am. 2	T30 – Am. 1	T30 – Am. 2	T60 – Am. 1	T60 – Am. 2
200,0	0,2680	0,3358	0,1866	0,1557	0,2248	0,1493	0,1754	0,1507
201,0	0,4689	0,4257	0,2758	0,3258	0,2497	0,3124	0,2592	0,3154

202,0	0,7641	0,7321	0,2762	0,2962	0,2218	0,2477	0,2265	0,2502
203,0	0,6533	0,6297	0,1891	0,3288	0,2322	0,2918	0,1991	0,2947
204,0	0,7987	0,7914	0,2477	0,2781	0,2229	0,2666	0,2328	0,2692
205,0	0,7461	0,6968	0,2497	0,2519	0,2043	0,2107	0,2048	0,2128
206,0	0,8211	0,7995	0,2422	0,2524	0,2176	0,2162	0,2035	0,2184
207,0	0,7523	0,7420	0,2600	0,2625	0,2178	0,2517	0,2444	0,2542
208,0	0,7022	0,6922	0,2553	0,2602	0,2112	0,2086	0,2006	0,2197
209,0	0,7041	0,7235	0,2536	0,2636	0,2193	0,2151	0,2029	0,1982
210,0	0,6997	0,7187	0,2734	0,2866	0,2295	0,2368	0,2214	0,2155
211,0	0,6897	0,7074	0,2866	0,2901	0,2316	0,2396	0,2321	0,2181
212,0	0,6718	0,6827	0,3023	0,3136	0,2363	0,2514	0,2376	0,2358
213,0	0,6722	0,6836	0,3152	0,3195	0,2426	0,2561	0,2478	0,2402
214,0	0,6836	0,6951	0,3283	0,3337	0,2504	0,2675	0,2580	0,2509
215,0	0,6867	0,6870	0,3383	0,3460	0,2623	0,2774	0,2659	0,2602
216,0	0,6908	0,6952	0,3597	0,3601	0,2726	0,2887	0,2662	0,2671

217,0	0,6916	0,6862	0,3696	0,3781	0,2842	0,3031	0,2735	0,2804
218,0	0,7074	0,6974	0,3856	0,3967	0,2926	0,3180	0,2853	0,2942
219,0	0,7266	0,7260	0,4036	0,4116	0,3035	0,3300	0,2986	0,3052
220,0	0,7391	0,7437	0,4209	0,4292	0,3176	0,3441	0,3115	0,3183
221,0	0,7490	0,7563	0,4328	0,4397	0,3284	0,3525	0,3203	0,3261
222,0	0,7695	0,7618	0,4430	0,4564	0,3382	0,3659	0,3278	0,3385
223,0	0,7799	0,7790	0,4586	0,4695	0,3449	0,3764	0,3393	0,3482
224,0	0,7857	0,7826	0,4731	0,4856	0,3578	0,3893	0,3501	0,3601
225,0	0,7926	0,7854	0,4835	0,4981	0,3666	0,3993	0,3578	0,3694
226,0	0,8080	0,7980	0,4969	0,5089	0,3751	0,4080	0,3677	0,3774
227,0	0,8092	0,7992	0,5029	0,5183	0,3800	0,4156	0,3721	0,3844
228,0	0,8141	0,8046	0,5080	0,5250	0,3859	0,4209	0,3759	0,3894
229,0	0,8144	0,8049	0,5110	0,5310	0,3890	0,4257	0,3781	0,3938
230,0	0,8149	0,8054	0,5168	0,5328	0,3927	0,4272	0,3825	0,3952
231,0	0,8128	0,8033	0,5173	0,5337	0,3941	0,4279	0,3828	0,3958

232,0	0,8020	0,7925	0,5131	0,5315	0,3936	0,4261	0,3797	0,3941
233,0	0,7886	0,7791	0,5111	0,5271	0,3900	0,4226	0,3782	0,3909
234,0	0,7885	0,7784	0,5073	0,5232	0,3893	0,4195	0,3754	0,3880
235,0	0,7810	0,7715	0,5019	0,5171	0,3861	0,4146	0,3714	0,3835
236,0	0,7684	0,7589	0,4902	0,5066	0,3808	0,4062	0,3627	0,3757
237,0	0,7521	0,7426	0,4813	0,4946	0,3734	0,3966	0,3561	0,3668
238,0	0,7418	0,7323	0,4683	0,4816	0,3667	0,3861	0,3465	0,3571
239,0	0,7317	0,7222	0,4542	0,4679	0,3560	0,3751	0,3361	0,3470
240,0	0,7116	0,7021	0,4405	0,4567	0,3466	0,3662	0,3260	0,3387
241,0	0,6894	0,6799	0,4243	0,4429	0,3336	0,3551	0,3140	0,3284
242,0	0,6719	0,6624	0,4057	0,4242	0,3224	0,3401	0,3002	0,3146
243,0	0,6500	0,6410	0,3872	0,4037	0,3102	0,3236	0,2866	0,2994
244,0	0,6251	0,6161	0,3708	0,3884	0,2957	0,3114	0,2744	0,2880
245,0	0,5966	0,5876	0,3532	0,3719	0,2817	0,2982	0,2614	0,2758
246,0	0,5697	0,5607	0,3345	0,3526	0,2683	0,2827	0,2475	0,2615

247,0	0,5445	0,5355	0,3164	0,3343	0,2553	0,2680	0,2341	0,2479
248,0	0,5186	0,5096	0,2984	0,3144	0,2415	0,2521	0,2208	0,2332
249,0	0,4908	0,4818	0,2824	0,2991	0,2282	0,2398	0,2090	0,2218
250,0	0,4667	0,4577	0,2656	0,2803	0,2162	0,2247	0,1992	0,2079
251,0	0,4428	0,4338	0,2509	0,2663	0,2027	0,2135	0,1907	0,1975
252,0	0,4189	0,4099	0,2355	0,2516	0,1933	0,2017	0,1790	0,1866
253,0	0,3949	0,3859	0,2193	0,2333	0,1815	0,1871	0,1689	0,1730
254,0	0,3738	0,3648	0,2054	0,2191	0,1687	0,1756	0,1581	0,1625
255,0	0,3542	0,3452	0,1916	0,2043	0,1577	0,1638	0,1495	0,1515
256,0	0,3332	0,3242	0,1789	0,1942	0,1486	0,1557	0,1396	0,1440
257,0	0,3134	0,3044	0,1637	0,1768	0,1391	0,1417	0,1293	0,1311
258,0	0,2969	0,2879	0,1506	0,1615	0,1280	0,1295	0,1190	0,1198
259,0	0,2839	0,2749	0,1397	0,1521	0,1180	0,1219	0,1118	0,1128
260,0	0,2640	0,2555	0,1274	0,1366	0,1087	0,1095	0,1019	0,1013
261,0	0,2495	0,2410	0,1182	0,1280	0,1008	0,1026	0,0946	0,0949

262,0	0,2358	0,2273	0,1084	0,1188	0,0934	0,0953	0,0878	0,0881
263,0	0,2208	0,2123	0,0979	0,1088	0,0859	0,0873	0,0793	0,0807
264,0	0,2075	0,1990	0,0884	0,0998	0,0783	0,0800	0,0716	0,0740
265,0	0,1959	0,1874	0,0816	0,0921	0,0714	0,0738	0,0661	0,0683
266,0	0,1846	0,1761	0,0730	0,0846	0,0661	0,0678	0,0599	0,0627
267,0	0,1737	0,1652	0,0666	0,0771	0,0601	0,0618	0,0546	0,0572
268,0	0,1644	0,1559	0,0605	0,0720	0,0550	0,0577	0,0496	0,0534
269,0	0,1545	0,1460	0,0546	0,0660	0,0502	0,0529	0,0453	0,0489
270,0	0,1456	0,1371	0,0495	0,0599	0,0470	0,0480	0,0411	0,0444
271,0	0,1392	0,1307	0,0464	0,0560	0,0430	0,0449	0,0385	0,0415
272,0	0,1335	0,1240	0,0438	0,0539	0,0399	0,0432	0,0364	0,0400
273,0	0,1301	0,1189	0,0403	0,0506	0,0380	0,0405	0,0338	0,0375
274,0	0,1261	0,1141	0,0368	0,0471	0,0366	0,0378	0,0309	0,0349
275,0	0,1215	0,1119	0,0362	0,0463	0,0333	0,0371	0,0304	0,0344
276,0	0,1182	0,1087	0,0339	0,0437	0,0317	0,0351	0,0285	0,0324

277,0	0,1129	0,1064	0,0331	0,0431	0,0306	0,0345	0,0281	0,0319
278,0	0,1104	0,1042	0,0326	0,0424	0,0303	0,0340	0,0277	0,0314
279,0	0,1097	0,1030	0,0318	0,0413	0,0295	0,0331	0,0270	0,0306
280,0	0,1070	0,1010	0,0305	0,0397	0,0289	0,0318	0,0262	0,0295
281,0	0,1040	0,0990	0,0307	0,0395	0,0286	0,0317	0,0264	0,0293
282,0	0,1028	0,0993	0,0292	0,0370	0,0271	0,0297	0,0251	0,0274
283,0	0,0990	0,0988	0,0299	0,0367	0,0268	0,0294	0,0260	0,0272
284,0	0,0973	0,0970	0,0277	0,0346	0,0274	0,0277	0,0241	0,0256
285,0	0,0953	0,0943	0,0273	0,0341	0,0253	0,0273	0,0238	0,0253
286,0	0,0939	0,0938	0,0267	0,0335	0,0243	0,0269	0,0235	0,0249
287,0	0,0906	0,0916	0,0265	0,0332	0,0243	0,0266	0,0233	0,0246
288,0	0,0892	0,0892	0,0260	0,0327	0,0248	0,0262	0,0228	0,0242
289,0	0,0863	0,0893	0,0259	0,0326	0,0237	0,0262	0,0228	0,0242
290,0	0,0851	0,0881	0,0242	0,0308	0,0234	0,0247	0,0213	0,0228
291,0	0,0838	0,0868	0,0242	0,0308	0,0231	0,0247	0,0213	0,0228

292,0	0,0818	0,0848	0,0237	0,0303	0,0225	0,0243	0,0208	0,0224
293,0	0,0800	0,0840	0,0244	0,0308	0,0222	0,0247	0,0215	0,0228
294,0	0,0787	0,0827	0,0237	0,0301	0,0229	0,0241	0,0208	0,0223
295,0	0,0754	0,0794	0,0234	0,0298	0,0219	0,0239	0,0206	0,0221
296,0	0,0732	0,0772	0,0227	0,0290	0,0220	0,0233	0,0200	0,0215
297,0	0,0698	0,0748	0,0223	0,0286	0,0219	0,0229	0,0196	0,0212
298,0	0,0674	0,0724	0,0216	0,0278	0,0212	0,0223	0,0190	0,0206
299,0	0,0646	0,0696	0,0218	0,0280	0,0201	0,0224	0,0191	0,0207
300,0	0,0607	0,0657	0,0216	0,0278	0,0208	0,0223	0,0190	0,0206
301,0	0,0566	0,0616	0,0199	0,0259	0,0208	0,0208	0,0175	0,0192
302,0	0,0551	0,0611	0,0194	0,0254	0,0187	0,0203	0,0170	0,0188
303,0	0,0523	0,0583	0,0191	0,0251	0,0184	0,0201	0,0168	0,0186
304,0	0,0487	0,0537	0,0193	0,0252	0,0189	0,0202	0,0170	0,0187
305,0	0,0446	0,0506	0,0188	0,0247	0,0188	0,0198	0,0165	0,0183
306,0	0,0430	0,0490	0,0184	0,0242	0,0180	0,0194	0,0162	0,0179

307,0	0,0409	0,0469	0,0182	0,0239	0,0176	0,0191	0,0160	0,0177
308,0	0,0387	0,0439	0,0173	0,0229	0,0171	0,0183	0,0152	0,0170
309,0	0,0374	0,0434	0,0166	0,0221	0,0169	0,0178	0,0146	0,0164
310,0	0,0365	0,0415	0,0181	0,0235	0,0166	0,0189	0,0160	0,0175
311,0	0,0345	0,0385	0,0172	0,0225	0,0172	0,0180	0,0151	0,0167
312,0	0,0325	0,0365	0,0165	0,0216	0,0165	0,0173	0,0145	0,0160
313,0	0,0301	0,0381	0,0162	0,0213	0,0158	0,0171	0,0143	0,0158
314,0	0,0298	0,0361	0,0167	0,0216	0,0159	0,0173	0,0147	0,0160
315,0	0,0287	0,0350	0,0158	0,0207	0,0152	0,0166	0,0139	0,0153
316,0	0,0279	0,0340	0,0159	0,0206	0,0147	0,0165	0,0140	0,0153
317,0	0,0260	0,0330	0,0161	0,0208	0,0152	0,0167	0,0142	0,0155
318,0	0,0250	0,0305	0,0140	0,0184	0,0147	0,0148	0,0123	0,0137
319,0	0,0239	0,0303	0,0150	0,0194	0,0124	0,0156	0,0132	0,0144
320,0	0,0228	0,0290	0,0142	0,0181	0,0137	0,0145	0,0125	0,0134
321,0	0,0217	0,0279	0,0151	0,0189	0,0126	0,0151	0,0133	0,0140

322,0	0,0203	0,0271	0,0134	0,0170	0,0123	0,0136	0,0117	0,0126
323,0	0,0196	0,0259	0,0128	0,0164	0,0109	0,0132	0,0113	0,0122
324,0	0,0186	0,0247	0,0131	0,0164	0,0106	0,0132	0,0116	0,0122
325,0	0,0175	0,0226	0,0127	0,0157	0,0111	0,0125	0,0111	0,0116
326,0	0,0165	0,0215	0,0112	0,0112	0,0105	0,0090	0,0098	0,0083
327,0	0,0172	0,0222	0,0129	0,0129	0,0097	0,0104	0,0114	0,0096
328,0	0,0159	0,0206	0,0121	0,0121	0,0102	0,0097	0,0106	0,0089
329,0	0,0171	0,0182	0,0115	0,0115	0,0109	0,0092	0,0101	0,0085
330,0	0,0167	0,0188	0,0128	0,0128	0,0100	0,0103	0,0113	0,0095
331,0	0,0223	0,0214	0,0125	0,0125	0,0094	0,0100	0,0110	0,0093
332,0	0,0210	0,0201	0,0119	0,0119	0,0114	0,0096	0,0105	0,0089
333,0	0,0202	0,0193	0,0121	0,0121	0,0105	0,0097	0,0107	0,0090
334,0	0,0216	0,0207	0,0122	0,0122	0,0092	0,0098	0,0107	0,0090
335,0	0,0192	0,0183	0,0111	0,0111	0,0095	0,0089	0,0098	0,0082
336,0	0,0167	0,0158	0,0109	0,0109	0,0102	0,0087	0,0096	0,0081

337,0	0,0172	0,0164	0,0122	0,0122	0,0093	0,0098	0,0108	0,0091
338,0	0,0182	0,0174	0,0130	0,0130	0,0098	0,0104	0,0115	0,0097
339,0	0,0154	0,0146	0,0116	0,0116	0,0111	0,0093	0,0102	0,0086
340,0	0,0154	0,0146	0,0108	0,0108	0,0097	0,0087	0,0095	0,0080
341,0	0,0168	0,0160	0,0110	0,0110	0,0092	0,0088	0,0097	0,0082
342,0	0,0159	0,0151	0,0108	0,0108	0,0086	0,0086	0,0095	0,0080
343,0	0,0152	0,0144	0,0121	0,0121	0,0083	0,0097	0,0106	0,0090
344,0	0,0149	0,0142	0,0123	0,0123	0,0097	0,0099	0,0109	0,0092
345,0	0,0145	0,0138	0,0115	0,0115	0,0112	0,0093	0,0102	0,0086
346,0	0,0139	0,0132	0,0108	0,0108	0,0083	0,0086	0,0095	0,0080
347,0	0,0140	0,0133	0,0112	0,0112	0,0091	0,0089	0,0098	0,0083
348,0	0,0120	0,0113	0,0124	0,0124	0,0104	0,0100	0,0109	0,0092
349,0	0,0144	0,0137	0,0114	0,0114	0,0103	0,0091	0,0100	0,0085
350,0	0,0149	0,0142	0,0109	0,0109	0,0091	0,0088	0,0096	0,0081
351,0	0,0149	0,0143	0,0114	0,0114	0,0082	0,0091	0,0100	0,0084

352,0	0,0133	0,0127	0,0103	0,0103	0,0087	0,0082	0,0090	0,0076
353,0	0,0128	0,0122	0,0105	0,0105	0,0073	0,0084	0,0092	0,0078
354,0	0,0112	0,0106	0,0150	0,0150	0,0090	0,0120	0,0132	0,0111
355,0	0,0100	0,0094	0,0129	0,0129	0,0126	0,0103	0,0113	0,0096
356,0	0,0132	0,0126	0,0135	0,0135	0,0126	0,0108	0,0119	0,0100
357,0	0,0134	0,0129	0,0121	0,0121	0,0115	0,0097	0,0107	0,0090
358,0	0,0132	0,0127	0,0127	0,0127	0,0119	0,0102	0,0112	0,0094
359,0	0,0151	0,0146	0,0120	0,0120	0,0122	0,0096	0,0105	0,0089
360,0	0,0119	0,0114	0,0130	0,0130	0,0094	0,0104	0,0114	0,0096
361,0	0,0172	0,0167	0,0149	0,0149	0,0089	0,0120	0,0131	0,0111
362,0	0,0144	0,0139	0,0126	0,0126	0,0124	0,0101	0,0111	0,0093
363,0	0,0183	0,0179	0,0113	0,0113	0,0123	0,0091	0,0100	0,0084
364,0	0,0211	0,0207	0,0113	0,0113	0,0109	0,0090	0,0099	0,0084
365,0	0,0173	0,0169	0,0159	0,0159	0,0094	0,0128	0,0140	0,0118
366,0	0,0145	0,0141	0,0115	0,0115	0,0117	0,0092	0,0101	0,0085

367,0	0,0175	0,0171	0,0108	0,0108	0,0097	0,0086	0,0095	0,0080
368,0	0,0180	0,0176	0,0129	0,0129	0,0084	0,0103	0,0114	0,0096
369,0	0,0150	0,0146	0,0096	0,0096	0,0097	0,0077	0,0085	0,0071
370,0	0,0148	0,0145	0,0096	0,0096	0,0082	0,0077	0,0084	0,0071
371,0	0,0177	0,0174	0,0118	0,0118	0,0092	0,0095	0,0104	0,0088
372,0	0,0137	0,0134	0,0122	0,0122	0,0083	0,0098	0,0108	0,0091
373,0	0,0141	0,0138	0,0094	0,0094	0,0095	0,0076	0,0083	0,0070
374,0	0,0154	0,0151	0,0118	0,0118	0,0089	0,0095	0,0104	0,0087
375,0	0,0161	0,0159	0,0116	0,0116	0,0098	0,0093	0,0102	0,0086
376,0	0,0147	0,0145	0,0093	0,0093	0,0093	0,0074	0,0081	0,0069
377,0	0,0142	0,0140	0,0110	0,0110	0,0096	0,0089	0,0097	0,0082
378,0	0,0148	0,0146	0,0089	0,0089	0,0077	0,0071	0,0078	0,0066
379,0	0,0137	0,0135	0,0091	0,0091	0,0068	0,0073	0,0080	0,0068
380,0	0,0126	0,0124	0,0099	0,0099	0,0060	0,0080	0,0088	0,0074
381,0	0,0131	0,0130	0,0093	0,0093	0,0068	0,0074	0,0082	0,0069

382,0	0,0149	0,0148	0,0072	0,0072	0,0082	0,0058	0,0063	0,0053
383,0	0,0129	0,0128	0,0098	0,0098	0,0065	0,0079	0,0086	0,0073
384,0	0,0130	0,0129	0,0108	0,0108	0,0069	0,0086	0,0095	0,0080
385,0	0,0116	0,0115	0,0089	0,0089	0,0091	0,0071	0,0078	0,0066
386,0	0,0133	0,0132	0,0103	0,0103	0,0063	0,0083	0,0091	0,0077
387,0	0,0135	0,0134	0,0091	0,0091	0,0064	0,0073	0,0080	0,0067
388,0	0,0119	0,0118	0,0075	0,0075	0,0067	0,0060	0,0066	0,0056
389,0	0,0124	0,0123	0,0094	0,0094	0,0067	0,0075	0,0083	0,0070
390,0	0,0122	0,0121	0,0098	0,0098	0,0060	0,0078	0,0086	0,0072
391,0	0,0109	0,0108	0,0090	0,0090	0,0062	0,0072	0,0079	0,0067
392,0	0,0112	0,0111	0,0094	0,0094	0,0075	0,0075	0,0083	0,0070
393,0	0,0127	0,0126	0,0088	0,0088	0,0054	0,0070	0,0077	0,0065
394,0	0,0121	0,0120	0,0090	0,0090	0,0066	0,0072	0,0079	0,0067
395,0	0,0110	0,0109	0,0086	0,0086	0,0065	0,0069	0,0075	0,0064
396,0	0,0115	0,0114	0,0089	0,0089	0,0067	0,0071	0,0078	0,0066

397,0	0,0117	0,0116	0,0095	0,0095	0,0058	0,0076	0,0084	0,0070
398,0	0,0109	0,0108	0,0091	0,0091	0,0053	0,0073	0,0080	0,0067
399,0	0,0093	0,0092	0,0085	0,0085	0,0048	0,0068	0,0075	0,0063
400,0	0,0085	0,0088	0,0089	0,0089	0,0043	0,0074	0,0078	0,0066

Anexo 4. Dados dos espectros UV/vis da mistura sanduíche – Recuperação.

Comprimento de Onda (nm)	Mistura Sanduíche – Lote 02							
	T0 – Am. 1	T0 – Am. 2	T10 – Am. 1	T10 – Am. 2	T30 – Am. 1	T30 – Am. 2	T60 – Am. 1	T60 – Am. 2
200,0	0,4184	0,4501	0,2196	0,3151	0,1083	0,0669	0,1091	0,2206
201,0	0,6034	0,7793	0,3278	0,2701	0,2580	0,1866	0,2311	0,1620
202,0	0,9010	0,6141	0,2265	0,5066	0,3049	0,2169	0,3278	0,4053
203,0	0,6303	0,8626	0,2520	0,4299	0,2199	0,2000	0,3225	0,3009

204,0	0,8258	0,6715	0,2644	0,5607	0,3429	0,1858	0,2765	0,4485
205,0	0,7242	0,8129	0,2497	0,4566	0,3512	0,1949	0,3147	0,3105
206,0	0,8519	0,7974	0,2277	0,4471	0,2860	0,1820	0,3190	0,2906
207,0	0,7444	0,6811	0,2427	0,5263	0,3359	0,1911	0,3096	0,4210
208,0	0,7030	0,7534	0,2495	0,4427	0,3189	0,1868	0,3026	0,3055
209,0	0,6935	0,7557	0,2504	0,4445	0,3167	0,1817	0,2936	0,2801
210,0	0,7265	0,7449	0,2674	0,4459	0,3227	0,1856	0,2991	0,2809
211,0	0,7438	0,7255	0,2776	0,4395	0,3196	0,1945	0,2997	0,2769
212,0	0,6805	0,7260	0,2923	0,4281	0,3148	0,1991	0,2952	0,2697
213,0	0,6561	0,7382	0,3028	0,4283	0,3142	0,2015	0,2946	0,2699
214,0	0,6868	0,7416	0,3141	0,4356	0,3134	0,2115	0,2938	0,2744
215,0	0,7087	0,7460	0,3245	0,4375	0,3148	0,2202	0,2952	0,2756
216,0	0,7205	0,7469	0,3413	0,4401	0,3164	0,2277	0,2967	0,2773
217,0	0,7267	0,7640	0,3570	0,4407	0,3199	0,2325	0,3000	0,2776
218,0	0,7385	0,7847	0,3710	0,4508	0,3179	0,2478	0,2981	0,2840

219,0	0,7493	0,7983	0,3872	0,4630	0,3254	0,2543	0,3052	0,2917
220,0	0,7572	0,8090	0,3998	0,4710	0,3298	0,2639	0,3093	0,2967
221,0	0,7673	0,8311	0,4125	0,4773	0,3309	0,2765	0,3121	0,3007
222,0	0,7778	0,8423	0,4250	0,4903	0,3364	0,2871	0,3192	0,3089
223,0	0,7851	0,8485	0,4404	0,4970	0,3427	0,2930	0,3232	0,3131
224,0	0,7942	0,8560	0,4514	0,5006	0,3464	0,3003	0,3248	0,3154
225,0	0,7991	0,8727	0,4593	0,5050	0,3503	0,3115	0,3285	0,3182
226,0	0,8055	0,8740	0,4724	0,5149	0,3559	0,3189	0,3338	0,3244
227,0	0,8079	0,8792	0,4800	0,5156	0,3634	0,3234	0,3407	0,3249
228,0	0,8125	0,8796	0,4860	0,5187	0,3694	0,3317	0,3425	0,3268
229,0	0,8127	0,8801	0,4867	0,5190	0,3681	0,3353	0,3452	0,3269
230,0	0,8119	0,8778	0,4925	0,5193	0,3705	0,3393	0,3474	0,3271
231,0	0,8090	0,8662	0,4924	0,5179	0,3737	0,3411	0,3505	0,3263
232,0	0,8043	0,8517	0,4904	0,5110	0,3747	0,3431	0,3514	0,3220
233,0	0,7985	0,8516	0,4911	0,5025	0,3727	0,3422	0,3495	0,3166

234,0	0,7944	0,8435	0,4855	0,5025	0,3699	0,3400	0,3469	0,3165
235,0	0,7840	0,8299	0,4778	0,4976	0,3690	0,3380	0,3460	0,3135
236,0	0,7767	0,8123	0,4688	0,4897	0,3637	0,3354	0,3431	0,3085
237,0	0,7648	0,8011	0,4608	0,4792	0,3584	0,3308	0,3401	0,3019
238,0	0,7500	0,7903	0,4486	0,4727	0,3527	0,3242	0,3347	0,2978
239,0	0,7313	0,7686	0,4349	0,4662	0,3437	0,3174	0,3261	0,2937
240,0	0,7125	0,7446	0,4212	0,4535	0,3374	0,3089	0,3202	0,2857
241,0	0,6856	0,7256	0,4056	0,4393	0,3292	0,2996	0,3124	0,2768
242,0	0,6612	0,7020	0,3899	0,4281	0,3164	0,2898	0,3038	0,2697
243,0	0,6355	0,6751	0,3725	0,4142	0,3044	0,2798	0,2922	0,2609
244,0	0,6033	0,6443	0,3541	0,3983	0,2939	0,2668	0,2822	0,2509
245,0	0,5773	0,6152	0,3372	0,3801	0,2809	0,2546	0,2697	0,2395
246,0	0,5527	0,5881	0,3189	0,3630	0,2661	0,2441	0,2555	0,2287
247,0	0,5239	0,5601	0,3016	0,3470	0,2544	0,2318	0,2442	0,2186
248,0	0,4930	0,5300	0,2866	0,3304	0,2436	0,2195	0,2338	0,2082

249,0	0,4675	0,5040	0,2707	0,3127	0,2294	0,2077	0,2203	0,1970
250,0	0,4442	0,4783	0,2543	0,2974	0,2153	0,1968	0,2067	0,1873
251,0	0,4202	0,4524	0,2393	0,2822	0,2036	0,1856	0,1955	0,1778
252,0	0,3958	0,4265	0,2249	0,2669	0,1924	0,1748	0,1847	0,1682
253,0	0,3740	0,4037	0,2097	0,2516	0,1824	0,1658	0,1731	0,1585
254,0	0,3534	0,3825	0,1967	0,2382	0,1722	0,1555	0,1634	0,1501
255,0	0,3328	0,3598	0,1836	0,2257	0,1618	0,1455	0,1518	0,1422
256,0	0,3143	0,3385	0,1707	0,2123	0,1519	0,1361	0,1424	0,1337
257,0	0,2970	0,3206	0,1572	0,1997	0,1417	0,1276	0,1329	0,1258
258,0	0,2752	0,3067	0,1453	0,1892	0,1345	0,1189	0,1246	0,1192
259,0	0,2605	0,2852	0,1340	0,1809	0,1244	0,1095	0,1153	0,1140
260,0	0,2482	0,2695	0,1224	0,1682	0,1134	0,1008	0,1051	0,1060
261,0	0,2336	0,2546	0,1129	0,1590	0,1057	0,0937	0,0968	0,1002
262,0	0,2218	0,2385	0,1037	0,1502	0,0974	0,0868	0,0892	0,0947
263,0	0,2093	0,2241	0,0938	0,1407	0,0890	0,0796	0,0807	0,0886

264,0	0,2002	0,2116	0,0868	0,1322	0,0829	0,0731	0,0743	0,0833
265,0	0,1869	0,1994	0,0786	0,1248	0,0757	0,0677	0,0671	0,0786
266,0	0,1767	0,1876	0,0707	0,1176	0,0703	0,0611	0,0616	0,0741
267,0	0,1709	0,1776	0,0645	0,1107	0,0637	0,0562	0,0552	0,0697
268,0	0,1601	0,1668	0,0584	0,1048	0,0582	0,0521	0,0499	0,0660
269,0	0,1572	0,1572	0,0530	0,0984	0,0543	0,0473	0,0461	0,0620
270,0	0,1478	0,1503	0,0491	0,0927	0,0483	0,0426	0,0406	0,0584
271,0	0,1436	0,1431	0,0448	0,0857	0,0432	0,0401	0,0359	0,0531
272,0	0,1379	0,1376	0,0421	0,0787	0,0401	0,0371	0,0330	0,0480
273,0	0,1296	0,1324	0,0391	0,0729	0,0367	0,0337	0,0299	0,0438
274,0	0,1262	0,1300	0,0374	0,0675	0,0344	0,0323	0,0277	0,0398
275,0	0,1205	0,1266	0,0350	0,0637	0,0330	0,0303	0,0261	0,0369
276,0	0,1177	0,1236	0,0339	0,0595	0,0300	0,0277	0,0235	0,0339
277,0	0,1124	0,1211	0,0327	0,0544	0,0267	0,0270	0,0208	0,0304
278,0	0,1090	0,1199	0,0313	0,0509	0,0266	0,0264	0,0208	0,0280

279,0	0,1075	0,1178	0,0301	0,0479	0,0254	0,0258	0,0198	0,0259
280,0	0,1047	0,1155	0,0311	0,0448	0,0235	0,0245	0,0183	0,0237
281,0	0,1029	0,1159	0,0301	0,0416	0,0219	0,0240	0,0170	0,0216
282,0	0,1035	0,1153	0,0283	0,0406	0,0225	0,0243	0,0175	0,0203
283,0	0,1023	0,1134	0,0290	0,0392	0,0223	0,0236	0,0174	0,0188
284,0	0,1003	0,1105	0,0283	0,0363	0,0217	0,0225	0,0169	0,0167
285,0	0,0976	0,1099	0,0267	0,0331	0,0214	0,0229	0,0167	0,0146
286,0	0,0949	0,1076	0,0269	0,0319	0,0219	0,0214	0,0171	0,0134
287,0	0,0932	0,1050	0,0266	0,0312	0,0194	0,0206	0,0151	0,0131
288,0	0,0929	0,1040	0,0255	0,0304	0,0185	0,0205	0,0144	0,0125
289,0	0,0890	0,1028	0,0254	0,0302	0,0184	0,0207	0,0143	0,0124
290,0	0,0864	0,1014	0,0259	0,0298	0,0198	0,0195	0,0154	0,0119
291,0	0,0846	0,0991	0,0255	0,0294	0,0191	0,0196	0,0149	0,0118
292,0	0,0814	0,0972	0,0247	0,0288	0,0183	0,0199	0,0142	0,0115
293,0	0,0798	0,0957	0,0242	0,0282	0,0171	0,0188	0,0134	0,0113

294,0	0,0783	0,0923	0,0238	0,0278	0,0173	0,0182	0,0135	0,0111
295,0	0,0762	0,0898	0,0239	0,0268	0,0167	0,0188	0,0130	0,0107
296,0	0,0734	0,0861	0,0234	0,0260	0,0174	0,0185	0,0135	0,0104
297,0	0,0713	0,0836	0,0235	0,0250	0,0163	0,0182	0,0127	0,0100
298,0	0,0676	0,0806	0,0222	0,0242	0,0164	0,0174	0,0128	0,0097
299,0	0,0678	0,0763	0,0217	0,0234	0,0160	0,0177	0,0125	0,0094
300,0	0,0645	0,0720	0,0223	0,0221	0,0152	0,0173	0,0119	0,0089
301,0	0,0611	0,0703	0,0212	0,0209	0,0143	0,0169	0,0112	0,0083
302,0	0,0564	0,0673	0,0203	0,0204	0,0146	0,0179	0,0113	0,0082
303,0	0,0539	0,0623	0,0206	0,0195	0,0153	0,0163	0,0119	0,0078
304,0	0,0536	0,0590	0,0203	0,0181	0,0133	0,0154	0,0104	0,0072
305,0	0,0526	0,0573	0,0193	0,0171	0,0118	0,0161	0,0092	0,0068
306,0	0,0476	0,0550	0,0199	0,0166	0,0134	0,0158	0,0105	0,0066
307,0	0,0489	0,0517	0,0198	0,0159	0,0137	0,0147	0,0107	0,0064
308,0	0,0480	0,0501	0,0187	0,0150	0,0124	0,0156	0,0093	0,0060

309,0	0,0452	0,0481	0,0180	0,0145	0,0120	0,0149	0,0094	0,0058
310,0	0,0438	0,0448	0,0187	0,0139	0,0122	0,0136	0,0095	0,0056
311,0	0,0416	0,0427	0,0169	0,0130	0,0115	0,0144	0,0088	0,0052
312,0	0,0399	0,0444	0,0173	0,0124	0,0108	0,0151	0,0085	0,0049
313,0	0,0362	0,0412	0,0182	0,0129	0,0108	0,0131	0,0091	0,0052
314,0	0,0359	0,0400	0,0173	0,0119	0,0105	0,0140	0,0084	0,0048
315,0	0,0351	0,0389	0,0159	0,0116	0,0103	0,0136	0,0080	0,0046
316,0	0,0320	0,0378	0,0173	0,0113	0,0097	0,0131	0,0083	0,0045
317,0	0,0308	0,0351	0,0166	0,0110	0,0101	0,0124	0,0083	0,0044
318,0	0,0294	0,0349	0,0150	0,0102	0,0096	0,0134	0,0078	0,0041
319,0	0,0253	0,0335	0,0169	0,0101	0,0103	0,0128	0,0085	0,0040
320,0	0,0274	0,0323	0,0156	0,0097	0,0098	0,0100	0,0083	0,0039
321,0	0,0226	0,0303	0,0139	0,0094	0,0076	0,0117	0,0058	0,0037
322,0	0,0225	0,0290	0,0140	0,0088	0,0084	0,0095	0,0076	0,0035
323,0	0,0199	0,0278	0,0133	0,0084	0,0058	0,0120	0,0052	0,0034

324,0	0,0184	0,0254	0,0143	0,0080	0,0068	0,0096	0,0064	0,0032
325,0	0,0199	0,0243	0,0153	0,0074	0,0060	0,0079	0,0053	0,0030
326,0	0,0182	0,0251	0,0123	0,0070	0,0053	0,0084	0,0048	0,0028
327,0	0,0180	0,0233	0,0126	0,0073	0,0050	0,0091	0,0049	0,0029
328,0	0,0198	0,0206	0,0138	0,0068	0,0063	0,0067	0,0060	0,0027
329,0	0,0194	0,0213	0,0129	0,0060	0,0044	0,0085	0,0042	0,0024
330,0	0,0168	0,0241	0,0130	0,0062	0,0048	0,0098	0,0055	0,0025
331,0	0,0180	0,0227	0,0140	0,0070	0,0043	0,0082	0,0049	0,0028
332,0	0,0201	0,0218	0,0121	0,0066	0,0044	0,0081	0,0050	0,0026
333,0	0,0189	0,0233	0,0103	0,0063	0,0048	0,0107	0,0056	0,0025
334,0	0,0170	0,0207	0,0118	0,0068	0,0047	0,0083	0,0054	0,0027
335,0	0,0188	0,0180	0,0136	0,0060	0,0034	0,0075	0,0039	0,0024
336,0	0,0195	0,0186	0,0114	0,0052	0,0036	0,0097	0,0042	0,0021
337,0	0,0166	0,0196	0,0117	0,0054	0,0040	0,0084	0,0046	0,0022
338,0	0,0180	0,0166	0,0130	0,0057	0,0038	0,0066	0,0044	0,0023

339,0	0,0197	0,0166	0,0102	0,0048	0,0036	0,0087	0,0041	0,0019
340,0	0,0177	0,0181	0,0105	0,0048	0,0040	0,0085	0,0046	0,0019
341,0	0,0166	0,0171	0,0115	0,0053	0,0035	0,0070	0,0041	0,0021
342,0	0,0164	0,0164	0,0112	0,0050	0,0026	0,0085	0,0030	0,0020
343,0	0,0158	0,0161	0,0104	0,0048	0,0027	0,0079	0,0031	0,0019
344,0	0,0187	0,0157	0,0123	0,0047	0,0028	0,0071	0,0032	0,0019
345,0	0,0195	0,0150	0,0100	0,0045	0,0020	0,0078	0,0023	0,0018
346,0	0,0156	0,0151	0,0105	0,0043	0,0025	0,0092	0,0029	0,0017
347,0	0,0183	0,0130	0,0127	0,0044	0,0043	0,0071	0,0049	0,0018
348,0	0,0188	0,0155	0,0126	0,0038	0,0030	0,0079	0,0034	0,0015
349,0	0,0185	0,0161	0,0113	0,0045	0,0031	0,0087	0,0036	0,0018
350,0	0,0180	0,0161	0,0109	0,0047	0,0029	0,0086	0,0034	0,0019
351,0	0,0185	0,0143	0,0093	0,0047	0,0030	0,0078	0,0035	0,0019
352,0	0,0168	0,0138	0,0088	0,0042	0,0034	0,0081	0,0039	0,0017
353,0	0,0144	0,0121	0,0117	0,0040	0,0022	0,0068	0,0026	0,0016

354,0	0,0159	0,0108	0,0138	0,0035	0,0022	0,0065	0,0025	0,0014
355,0	0,0233	0,0142	0,0149	0,0031	0,0023	0,0071	0,0027	0,0013
356,0	0,0195	0,0145	0,0132	0,0041	0,0023	0,0129	0,0027	0,0016
357,0	0,0171	0,0143	0,0133	0,0042	0,0066	0,0117	0,0076	0,0017
358,0	0,0176	0,0163	0,0119	0,0041	0,0062	0,0106	0,0071	0,0017
359,0	0,0226	0,0128	0,0074	0,0047	0,0043	0,0102	0,0050	0,0019
360,0	0,0170	0,0185	0,0109	0,0037	0,0009	0,0094	0,0011	0,0015
361,0	0,0169	0,0155	0,0144	0,0054	0,0028	0,0061	0,0032	0,0021
362,0	0,0242	0,0197	0,0126	0,0045	0,0018	0,0117	0,0021	0,0018
363,0	0,0198	0,0228	0,0094	0,0057	0,0045	0,0116	0,0051	0,0023
364,0	0,0181	0,0187	0,0120	0,0066	0,0067	0,0071	0,0078	0,0026
365,0	0,0163	0,0157	0,0126	0,0054	0,0057	0,0089	0,0066	0,0022
366,0	0,0191	0,0189	0,0099	0,0045	0,0023	0,0075	0,0026	0,0020
367,0	0,0169	0,0195	0,0135	0,0055	0,0026	0,0110	0,0030	0,0027
368,0	0,0174	0,0162	0,0125	0,0057	0,0049	0,0099	0,0057	0,0031

369,0	0,0149	0,0160	0,0098	0,0047	0,0035	0,0095	0,0040	0,0028
370,0	0,0157	0,0192	0,0108	0,0046	0,0049	0,0077	0,0057	0,0028
371,0	0,0159	0,0148	0,0088	0,0056	0,0044	0,0071	0,0051	0,0033
372,0	0,0153	0,0153	0,0101	0,0043	0,0029	0,0061	0,0033	0,0026
373,0	0,0172	0,0167	0,0121	0,0044	0,0030	0,0069	0,0034	0,0027
374,0	0,0172	0,0174	0,0114	0,0048	0,0031	0,0090	0,0035	0,0029
375,0	0,0161	0,0159	0,0109	0,0051	0,0038	0,0081	0,0044	0,0030
376,0	0,0158	0,0153	0,0110	0,0046	0,0035	0,0073	0,0040	0,0028
377,0	0,0159	0,0159	0,0074	0,0044	0,0052	0,0078	0,0060	0,0027
378,0	0,0151	0,0148	0,0094	0,0046	0,0040	0,0067	0,0046	0,0028
379,0	0,0134	0,0136	0,0099	0,0043	0,0022	0,0047	0,0025	0,0026
380,0	0,0139	0,0141	0,0101	0,0039	0,0030	0,0081	0,0034	0,0024
381,0	0,0123	0,0161	0,0105	0,0041	0,0027	0,0066	0,0032	0,0025
382,0	0,0141	0,0139	0,0092	0,0047	0,0029	0,0060	0,0034	0,0028
383,0	0,0119	0,0140	0,0082	0,0040	0,0025	0,0075	0,0028	0,0024

384,0	0,0144	0,0125	0,0097	0,0041	0,0046	0,0052	0,0053	0,0024
385,0	0,0158	0,0143	0,0089	0,0036	0,0021	0,0045	0,0024	0,0022
386,0	0,0125	0,0145	0,0091	0,0042	0,0023	0,0071	0,0027	0,0025
387,0	0,0123	0,0129	0,0083	0,0042	0,0050	0,0064	0,0058	0,0025
388,0	0,0108	0,0134	0,0082	0,0037	0,0030	0,0047	0,0035	0,0022
389,0	0,0109	0,0131	0,0078	0,0039	0,0028	0,0048	0,0032	0,0023
390,0	0,0122	0,0117	0,0092	0,0038	0,0023	0,0044	0,0026	0,0023
391,0	0,0130	0,0121	0,0093	0,0034	0,0020	0,0048	0,0023	0,0020
392,0	0,0136	0,0138	0,0073	0,0035	0,0023	0,0069	0,0026	0,0021
393,0	0,0121	0,0130	0,0106	0,0040	0,0032	0,0067	0,0037	0,0024
394,0	0,0108	0,0119	0,0091	0,0038	0,0038	0,0043	0,0044	0,0023
395,0	0,0123	0,0125	0,0076	0,0035	0,0036	0,0047	0,0041	0,0021
396,0	0,0114	0,0126	0,0068	0,0036	0,0039	0,0054	0,0045	0,0022
397,0	0,0117	0,0118	0,0079	0,0037	0,0041	0,0042	0,0047	0,0022
398,0	0,0109	0,0101	0,0073	0,0034	0,0025	0,0044	0,0028	0,0021

399,0	0,0112	0,0092	0,0067	0,0029	0,0027	0,0058	0,0032	0,0018
400,0	0,0104	0,0095	0,0074	0,0027	0,0023	0,0053	0,0026	0,0016

Anexo 5. Dados dos espectros UV/vis da mistura geométrica – Recuperação.

Comprimento de Onda (nm)	Mistura Geométrica – Lote 03							
	T0 – Am. 1	T0 – Am. 2	T10 – Am. 1	T10 – Am. 2	T30 – Am. 1	T30 – Am. 2	T60 – Am. 1	T60 – Am. 2
200,0	0,5617	0,4226	0,2942	0,3522	0,0669	0,3369	0,0643	0,2022
201,0	0,6766	0,6095	0,3278	0,3048	0,2430	0,3048	0,2479	0,2438
202,0	0,8652	0,9101	0,2344	0,3034	0,2169	0,2941	0,2039	0,2059
203,0	0,7461	0,6367	0,2214	0,2547	0,2675	0,2627	0,2889	0,2365
204,0	0,9085	0,8341	0,2110	0,2607	0,2520	0,2979	0,2268	0,2086
205,0	0,7103	0,7315	0,2316	0,2612	0,2477	0,2838	0,2452	0,2497

206,0	0,8030	0,8605	0,2116	0,2608	0,2398	0,2876	0,2542	0,2301
207,0	0,7596	0,7519	0,2135	0,2506	0,2445	0,2893	0,2372	0,2314
208,0	0,6871	0,7101	0,2193	0,2536	0,2460	0,2807	0,2263	0,2386
209,0	0,6825	0,7005	0,2238	0,2595	0,2396	0,2747	0,2157	0,2335
210,0	0,6931	0,7338	0,2312	0,2669	0,2315	0,2725	0,2084	0,2316
211,0	0,7192	0,7513	0,2404	0,2683	0,2328	0,2761	0,2096	0,2319
212,0	0,6769	0,6874	0,2460	0,2750	0,2372	0,2771	0,2206	0,2300
213,0	0,6692	0,6628	0,2540	0,2882	0,2368	0,2723	0,2202	0,2260
214,0	0,6871	0,6937	0,2731	0,3016	0,2307	0,2686	0,2145	0,2229
215,0	0,7005	0,7158	0,2813	0,3112	0,2326	0,2717	0,2163	0,2228
216,0	0,7155	0,7277	0,2874	0,3164	0,2383	0,2784	0,2217	0,2283
217,0	0,7271	0,7340	0,3019	0,3336	0,2399	0,2773	0,2231	0,2274
218,0	0,7359	0,7459	0,3182	0,3469	0,2386	0,2804	0,2195	0,2299
219,0	0,7484	0,7569	0,3320	0,3604	0,2436	0,2816	0,2241	0,2309
220,0	0,7574	0,7649	0,3436	0,3731	0,2452	0,2883	0,2231	0,2364

221,0	0,7719	0,7751	0,3588	0,3875	0,2495	0,2935	0,2270	0,2406
222,0	0,7845	0,7857	0,3686	0,3968	0,2514	0,2985	0,2313	0,2448
223,0	0,7868	0,7931	0,3795	0,4067	0,2569	0,2990	0,2364	0,2452
224,0	0,7932	0,8023	0,3906	0,4178	0,2604	0,3027	0,2396	0,2482
225,0	0,8061	0,8072	0,4048	0,4293	0,2633	0,3082	0,2422	0,2527
226,0	0,8093	0,8136	0,4122	0,4374	0,2667	0,3133	0,2454	0,2569
227,0	0,8166	0,8161	0,4191	0,4435	0,2704	0,3161	0,2488	0,2592
228,0	0,8136	0,8207	0,4272	0,4509	0,2737	0,3220	0,2518	0,2641
229,0	0,8171	0,8209	0,4349	0,4561	0,2782	0,3234	0,2560	0,2652
230,0	0,8123	0,8201	0,4376	0,4607	0,2785	0,3235	0,2562	0,2653
231,0	0,8119	0,8171	0,4389	0,4617	0,2799	0,3247	0,2547	0,2662
232,0	0,8048	0,8124	0,4389	0,4590	0,2816	0,3257	0,2562	0,2671
233,0	0,8022	0,8066	0,4390	0,4583	0,2823	0,3233	0,2569	0,2651
234,0	0,7948	0,8024	0,4340	0,4559	0,2802	0,3209	0,2550	0,2631
235,0	0,7884	0,7920	0,4321	0,4525	0,2772	0,3173	0,2522	0,2602

236,0	0,7800	0,7845	0,4278	0,4458	0,2756	0,3146	0,2508	0,2580
237,0	0,7750	0,7726	0,4192	0,4365	0,2732	0,3114	0,2486	0,2553
238,0	0,7626	0,7576	0,4085	0,4280	0,2698	0,3044	0,2455	0,2496
239,0	0,7458	0,7387	0,4017	0,4173	0,2630	0,2961	0,2393	0,2428
240,0	0,7288	0,7196	0,3898	0,4066	0,2572	0,2883	0,2341	0,2364
241,0	0,7144	0,6925	0,3756	0,3912	0,2514	0,2813	0,2287	0,2307
242,0	0,6932	0,6678	0,3609	0,3773	0,2436	0,2704	0,2216	0,2217
243,0	0,6680	0,6419	0,3470	0,3627	0,2340	0,2603	0,2130	0,2134
244,0	0,6442	0,6094	0,3303	0,3443	0,2260	0,2495	0,2056	0,2046
245,0	0,6196	0,5831	0,3157	0,3294	0,2166	0,2371	0,1971	0,1944
246,0	0,5908	0,5583	0,3008	0,3154	0,2047	0,2260	0,1862	0,1854
247,0	0,5660	0,5292	0,2848	0,2990	0,1958	0,2155	0,1781	0,1767
248,0	0,5405	0,4979	0,2681	0,2813	0,1875	0,2038	0,1706	0,1671
249,0	0,5142	0,4722	0,2537	0,2668	0,1773	0,1919	0,1613	0,1574
250,0	0,4844	0,4486	0,2408	0,2535	0,1662	0,1812	0,1513	0,1486

251,0	0,4599	0,4244	0,2261	0,2384	0,1563	0,1706	0,1423	0,1399
252,0	0,4382	0,3998	0,2120	0,2246	0,1478	0,1607	0,1345	0,1318
253,0	0,4133	0,3777	0,1992	0,2110	0,1386	0,1510	0,1261	0,1239
254,0	0,3905	0,3569	0,1868	0,1983	0,1309	0,1414	0,1192	0,1160
255,0	0,3671	0,3362	0,1747	0,1857	0,1216	0,1308	0,1107	0,1073
256,0	0,3466	0,3175	0,1629	0,1745	0,1139	0,1227	0,1036	0,1006
257,0	0,3244	0,3000	0,1515	0,1622	0,1061	0,1149	0,0965	0,0942
258,0	0,3062	0,2780	0,1392	0,1486	0,0991	0,1064	0,0902	0,0873
259,0	0,2857	0,2632	0,1284	0,1385	0,0922	0,0971	0,0839	0,0796
260,0	0,2656	0,2507	0,1188	0,1285	0,0841	0,0892	0,0765	0,0731
261,0	0,2481	0,2359	0,1094	0,1180	0,0771	0,0824	0,0702	0,0676
262,0	0,2332	0,2241	0,1002	0,1093	0,0716	0,0744	0,0651	0,0610
263,0	0,2180	0,2114	0,0919	0,1007	0,0650	0,0687	0,0592	0,0564
264,0	0,2060	0,2022	0,0838	0,0919	0,0599	0,0629	0,0545	0,0516
265,0	0,1930	0,1888	0,0759	0,0839	0,0552	0,0578	0,0502	0,0474

266,0	0,1804	0,1785	0,0697	0,0776	0,0503	0,0520	0,0458	0,0427
267,0	0,1703	0,1726	0,0633	0,0719	0,0445	0,0471	0,0405	0,0386
268,0	0,1639	0,1617	0,0565	0,0647	0,0408	0,0438	0,0371	0,0359
269,0	0,1542	0,1587	0,0511	0,0588	0,0378	0,0391	0,0344	0,0321
270,0	0,1468	0,1493	0,0472	0,0553	0,0334	0,0349	0,0304	0,0286
271,0	0,1394	0,1450	0,0436	0,0509	0,0293	0,0322	0,0264	0,0290
272,0	0,1349	0,1393	0,0398	0,0474	0,0281	0,0294	0,0250	0,0262
273,0	0,1299	0,1309	0,0370	0,0442	0,0252	0,0271	0,0222	0,0238
274,0	0,1259	0,1275	0,0343	0,0419	0,0225	0,0257	0,0195	0,0223
275,0	0,1234	0,1218	0,0324	0,0401	0,0215	0,0238	0,0185	0,0205
276,0	0,1203	0,1189	0,0309	0,0386	0,0201	0,0213	0,0170	0,0160
277,0	0,1157	0,1135	0,0296	0,0369	0,0175	0,0202	0,0147	0,0149
278,0	0,1120	0,1101	0,0284	0,0357	0,0169	0,0195	0,0140	0,0142
279,0	0,1103	0,1086	0,0276	0,0339	0,0162	0,0184	0,0133	0,0134
280,0	0,1078	0,1057	0,0262	0,0341	0,0162	0,0178	0,0132	0,0128

281,0	0,1054	0,1039	0,0263	0,0337	0,0156	0,0177	0,0123	0,0127
282,0	0,1043	0,1045	0,0267	0,0332	0,0153	0,0165	0,0118	0,0117
283,0	0,1029	0,1034	0,0258	0,0326	0,0149	0,0157	0,0112	0,0112
284,0	0,1015	0,1013	0,0248	0,0321	0,0144	0,0156	0,0105	0,0109
285,0	0,0975	0,0985	0,0239	0,0303	0,0143	0,0158	0,0104	0,0110
286,0	0,0971	0,0959	0,0236	0,0291	0,0151	0,0146	0,0111	0,0101
287,0	0,0940	0,0942	0,0235	0,0290	0,0135	0,0140	0,0097	0,0096
288,0	0,0897	0,0938	0,0230	0,0298	0,0138	0,0138	0,0098	0,0094
289,0	0,0864	0,0899	0,0233	0,0281	0,0138	0,0142	0,0096	0,0095
290,0	0,0842	0,0873	0,0223	0,0277	0,0130	0,0131	0,0091	0,0086
291,0	0,0808	0,0855	0,0216	0,0276	0,0125	0,0142	0,0088	0,0094
292,0	0,0752	0,0822	0,0221	0,0269	0,0123	0,0137	0,0086	0,0090
293,0	0,0739	0,0806	0,0219	0,0269	0,0127	0,0129	0,0089	0,0085
294,0	0,0720	0,0791	0,0212	0,0268	0,0120	0,0118	0,0084	0,0078
295,0	0,0679	0,0770	0,0214	0,0266	0,0115	0,0125	0,0080	0,0082

296,0	0,0667	0,0741	0,0215	0,0260	0,0118	0,0123	0,0083	0,0081
297,0	0,0635	0,0720	0,0204	0,0257	0,0119	0,0128	0,0083	0,0085
298,0	0,0614	0,0683	0,0209	0,0248	0,0121	0,0115	0,0085	0,0076
299,0	0,0582	0,0684	0,0203	0,0253	0,0112	0,0119	0,0078	0,0079
300,0	0,0554	0,0652	0,0190	0,0246	0,0108	0,0114	0,0076	0,0075
301,0	0,0524	0,0617	0,0190	0,0237	0,0106	0,0112	0,0075	0,0074
302,0	0,0512	0,0570	0,0186	0,0224	0,0112	0,0117	0,0078	0,0077
303,0	0,0482	0,0544	0,0178	0,0218	0,0111	0,0111	0,0078	0,0073
304,0	0,0453	0,0541	0,0175	0,0221	0,0093	0,0095	0,0065	0,0063
305,0	0,0434	0,0531	0,0171	0,0226	0,0086	0,0091	0,0060	0,0060
306,0	0,0425	0,0480	0,0161	0,0204	0,0098	0,0099	0,0069	0,0065
307,0	0,0413	0,0494	0,0164	0,0215	0,0094	0,0095	0,0066	0,0063
308,0	0,0391	0,0485	0,0162	0,0216	0,0089	0,0099	0,0062	0,0065
309,0	0,0389	0,0457	0,0154	0,0208	0,0092	0,0094	0,0065	0,0062
310,0	0,0363	0,0442	0,0160	0,0201	0,0094	0,0094	0,0066	0,0062

311,0	0,0353	0,0421	0,0153	0,0210	0,0081	0,0082	0,0057	0,0054
312,0	0,0348	0,0403	0,0148	0,0202	0,0076	0,0097	0,0053	0,0064
313,0	0,0345	0,0366	0,0148	0,0192	0,0092	0,0083	0,0064	0,0055
314,0	0,0332	0,0363	0,0152	0,0191	0,0083	0,0085	0,0058	0,0056
315,0	0,0315	0,0355	0,0148	0,0203	0,0083	0,0085	0,0058	0,0056
316,0	0,0306	0,0323	0,0144	0,0185	0,0081	0,0084	0,0057	0,0056
317,0	0,0294	0,0311	0,0143	0,0183	0,0083	0,0070	0,0058	0,0046
318,0	0,0279	0,0297	0,0136	0,0180	0,0080	0,0079	0,0056	0,0052
319,0	0,0265	0,0255	0,0123	0,0160	0,0094	0,0086	0,0066	0,0057
320,0	0,0252	0,0276	0,0140	0,0178	0,0091	0,0069	0,0064	0,0045
321,0	0,0230	0,0229	0,0132	0,0152	0,0065	0,0077	0,0046	0,0051
322,0	0,0212	0,0227	0,0113	0,0156	0,0070	0,0051	0,0049	0,0033
323,0	0,0203	0,0201	0,0095	0,0144	0,0067	0,0057	0,0047	0,0038
324,0	0,0204	0,0186	0,0092	0,0133	0,0069	0,0054	0,0048	0,0036
325,0	0,0178	0,0201	0,0111	0,0144	0,0051	0,0052	0,0036	0,0035

326,0	0,0170	0,0183	0,0103	0,0131	0,0050	0,0058	0,0035	0,0038
327,0	0,0180	0,0182	0,0085	0,0130	0,0062	0,0063	0,0044	0,0042
328,0	0,0163	0,0200	0,0090	0,0143	0,0057	0,0044	0,0040	0,0029
329,0	0,0151	0,0196	0,0094	0,0140	0,0037	0,0052	0,0026	0,0034
330,0	0,0178	0,0170	0,0080	0,0121	0,0052	0,0049	0,0036	0,0033
331,0	0,0169	0,0181	0,0098	0,0130	0,0057	0,0043	0,0040	0,0028
332,0	0,0144	0,0203	0,0113	0,0145	0,0053	0,0062	0,0037	0,0041
333,0	0,0158	0,0190	0,0090	0,0136	0,0054	0,0062	0,0038	0,0041
334,0	0,0165	0,0171	0,0093	0,0122	0,0053	0,0041	0,0037	0,0027
335,0	0,0155	0,0190	0,0096	0,0136	0,0045	0,0046	0,0032	0,0030
336,0	0,0159	0,0197	0,0097	0,0141	0,0042	0,0051	0,0029	0,0034
337,0	0,0161	0,0168	0,0082	0,0120	0,0046	0,0051	0,0032	0,0034
338,0	0,0141	0,0182	0,0103	0,0130	0,0037	0,0033	0,0026	0,0022
339,0	0,0116	0,0199	0,0102	0,0142	0,0043	0,0050	0,0030	0,0033
340,0	0,0132	0,0179	0,0077	0,0128	0,0048	0,0040	0,0034	0,0028

341,0	0,0141	0,0168	0,0073	0,0120	0,0038	0,0029	0,0026	0,0020
342,0	0,0120	0,0166	0,0086	0,0118	0,0031	0,0028	0,0022	0,0020
343,0	0,0112	0,0160	0,0079	0,0114	0,0041	0,0043	0,0028	0,0030
344,0	0,0124	0,0189	0,0083	0,0135	0,0038	0,0032	0,0027	0,0022
345,0	0,0114	0,0197	0,0100	0,0140	0,0027	0,0032	0,0019	0,0022
346,0	0,0120	0,0157	0,0070	0,0112	0,0028	0,0041	0,0019	0,0029
347,0	0,0132	0,0185	0,0083	0,0132	0,0047	0,0030	0,0033	0,0021
348,0	0,0107	0,0190	0,0095	0,0136	0,0033	0,0027	0,0023	0,0019
349,0	0,0108	0,0187	0,0099	0,0134	0,0035	0,0042	0,0024	0,0029
350,0	0,0111	0,0182	0,0090	0,0130	0,0036	0,0039	0,0025	0,0027
351,0	0,0131	0,0187	0,0091	0,0133	0,0035	0,0041	0,0024	0,0029
352,0	0,0119	0,0170	0,0077	0,0121	0,0036	0,0034	0,0025	0,0024
353,0	0,0093	0,0145	0,0061	0,0104	0,0027	0,0014	0,0019	0,0010
354,0	0,0093	0,0160	0,0083	0,0114	0,0017	0,0020	0,0012	0,0014
355,0	0,0092	0,0235	0,0102	0,0168	0,0029	0,0040	0,0020	0,0028

356,0	0,0094	0,0197	0,0111	0,0141	0,0032	0,0055	0,0023	0,0039
357,0	0,0096	0,0173	0,0123	0,0123	0,0055	0,0091	0,0039	0,0064
358,0	0,0141	0,0178	0,0135	0,0127	0,0080	0,0078	0,0056	0,0055
359,0	0,0117	0,0228	0,0103	0,0163	0,0067	0,0033	0,0047	0,0023
360,0	0,0057	0,0171	0,0098	0,0122	0,0049	0,0029	0,0034	0,0021
361,0	0,0081	0,0171	0,0109	0,0122	0,0038	0,0024	0,0026	0,0017
362,0	0,0063	0,0245	0,0103	0,0175	0,0032	0,0044	0,0022	0,0031
363,0	0,0120	0,0200	0,0098	0,0143	0,0044	0,0052	0,0031	0,0037
364,0	0,0143	0,0183	0,0113	0,0130	0,0085	0,0091	0,0060	0,0064
365,0	0,0121	0,0165	0,0099	0,0118	0,0061	0,0050	0,0043	0,0035
366,0	0,0086	0,0193	0,0092	0,0138	0,0021	0,0047	0,0015	0,0033
367,0	0,0066	0,0171	0,0092	0,0122	0,0028	0,0046	0,0020	0,0032
368,0	0,0123	0,0176	0,0092	0,0126	0,0064	0,0038	0,0045	0,0027
369,0	0,0088	0,0150	0,0099	0,0107	0,0034	0,0057	0,0023	0,0040
370,0	0,0112	0,0159	0,0096	0,0113	0,0046	0,0060	0,0032	0,0042

371,0	0,0077	0,0160	0,0079	0,0114	0,0036	0,0023	0,0025	0,0016
372,0	0,0075	0,0154	0,0079	0,0110	0,0040	0,0018	0,0028	0,0013
373,0	0,0064	0,0174	0,0072	0,0124	0,0026	0,0049	0,0018	0,0034
374,0	0,0070	0,0174	0,0087	0,0124	0,0027	0,0053	0,0019	0,0037
375,0	0,0114	0,0163	0,0080	0,0116	0,0044	0,0044	0,0031	0,0031
376,0	0,0116	0,0160	0,0102	0,0114	0,0050	0,0066	0,0035	0,0046
377,0	0,0109	0,0161	0,0096	0,0115	0,0060	0,0057	0,0042	0,0040
378,0	0,0072	0,0152	0,0069	0,0109	0,0033	0,0035	0,0023	0,0025
379,0	0,0080	0,0136	0,0083	0,0097	0,0038	0,0005	0,0027	0,0003
380,0	0,0071	0,0141	0,0074	0,0101	0,0021	0,0035	0,0015	0,0024
381,0	0,0057	0,0124	0,0072	0,0089	0,0025	0,0034	0,0018	0,0024
382,0	0,0097	0,0142	0,0078	0,0102	0,0028	0,0042	0,0019	0,0029
383,0	0,0088	0,0120	0,0077	0,0086	0,0025	0,0051	0,0018	0,0035
384,0	0,0080	0,0145	0,0068	0,0104	0,0046	0,0024	0,0032	0,0017
385,0	0,0044	0,0160	0,0073	0,0114	0,0015	0,0034	0,0011	0,0024

386,0	0,0083	0,0126	0,0069	0,0090	0,0035	0,0038	0,0025	0,0027
387,0	0,0101	0,0124	0,0071	0,0089	0,0053	0,0034	0,0037	0,0024
388,0	0,0078	0,0109	0,0063	0,0078	0,0030	0,0042	0,0021	0,0030
389,0	0,0100	0,0110	0,0066	0,0079	0,0029	0,0041	0,0021	0,0029
390,0	0,0081	0,0123	0,0064	0,0088	0,0026	0,0023	0,0018	0,0016
391,0	0,0057	0,0132	0,0080	0,0094	0,0023	0,0021	0,0016	0,0015
392,0	0,0059	0,0138	0,0077	0,0098	0,0021	0,0044	0,0015	0,0031
393,0	0,0097	0,0122	0,0052	0,0087	0,0026	0,0046	0,0018	0,0032
394,0	0,0093	0,0109	0,0063	0,0078	0,0045	0,0026	0,0031	0,0018
395,0	0,0080	0,0124	0,0070	0,0089	0,0033	0,0053	0,0023	0,0037
396,0	0,0103	0,0115	0,0072	0,0082	0,0039	0,0040	0,0027	0,0028
397,0	0,0086	0,0118	0,0051	0,0084	0,0036	0,0028	0,0025	0,0020
398,0	0,0049	0,0110	0,0065	0,0079	0,0028	0,0015	0,0020	0,0011
399,0	0,0061	0,0113	0,0059	0,0081	0,0024	0,0035	0,0017	0,0024
400,0	0,0068	0,0105	0,0062	0,0075	0,0017	0,0032	0,0012	0,0022

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Vinícius André de Oliveira Delben

Local e data de nascimento: Americana, SP, 28 de junho de 1989.

EDUCAÇÃO

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2014

Bacharelado em Química.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento – Personal Health Care – Outubro/2022 – atualmente – Procter & Gamble

Farmacotécnico Sênior - Pré-Formulação – Agosto/2021 – Outubro/2022 – Aché Laboratórios

Analista de Desenvolvimento Analítico Sênior - Pré-Formulação – Novembro/2020 – Julho/2021 – Hypera Pharma

Analista de Desenvolvimento Analítico Pleno - Pré-Formulação – Agosto/2017 – Outubro/2020 – Hypera Pharma

Pesquisador de Pré-Formulação Júnior – Outubro/2016 – Julho/2017 – EMS

Pesquisador de Tecnologia Analítica Júnior – Agosto/2015 – Setembro/2016 – EMS