



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

**GUILHERME VITORIANO SILVA**

**ENSAIO DE MÉTODOS PARA A IMPREGNAÇÃO DO STENT URETERAL COM  
CARGA FARMACOLÓGICA DE TANSULOSINA**

**FORTALEZA**  
**2023**

GUILHERME VITORIANO SILVA

ENSAIO DE MÉTODOS PARA A IMPREGNAÇÃO DO STENT URETERAL COM CARGA  
FARMACOLÓGICA DE TANSULOSINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

G974e Guilherme Vitoriano, Silva.  
Ensaio de métodos para a impregnação do stent ureteral com carga farmacológica de tansulosina / Silva Guilherme Vitoriano. – 2023.  
59 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira.  
Coorientação: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.

1. Tansulosina. 2. Cateteres. 3. Sintomas do Trato Urinário Inferior. I. Título.

CDD 617

GUILHERME VITORIANO SILVA

ENSAIO DE MÉTODOS PARA A IMPREGNAÇÃO DO STENT URETERAL COM CARGA  
FARMACOLÓGICA DE TANSULOSINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira(Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca (Coorientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Bruno Lima Linhares  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus filhos João Guilherme e Alicia Helena, por despertar em mim o verdadeiro amor e sentido da vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus por ter mantido minha fé, força e sabedoria, mesmo passando por vários momentos difíceis, pandemia e problemas familiar não me deixou desistir deste projeto. Sem ele eu jamais conseguiria chegar até aqui.

Aos meus pais Cícero Vitoriano de Sousa e Rosenilce Helena da Silva Vitoriano pelo amor e carinho, pelos sacrifícios no decorrer da vida em prol da minha formação.

Ao meu amigo e farmacêutico Ítalo Guimarães de Lima, por ter compartilhado comigo seu conhecimento e parceiro de pesquisa no laboratório.

Aos meus professores Dr Ricardo Reges Maia de Oliveira e Dr Said Gonçalves da Cruz Fonseca pela compreensão e motivação. Pelas produtivas orientações e dedicação.

Penso, logo existo (René Descartes)

**RESUMO**

A prevalência de cálculo renal pode variar entre 8-15% da população de um país. A faixa etária mais comum é de adultos jovens dos 30 aos 50 anos, comprometendo o momento mais produtivo de sua vida. No Brasil, estima-se que a prevalência de pessoas com cálculo renal seja de 12%. Em virtude desta prevalência, os custos diretos com tratamento tem impacto elevado no país. Ademais, devem ser levado em consideração os custos indiretos por perda de capacidade de trabalho da população jovem economicamente ativa e os custos previdenciários por afastamentos. Em pacientes com alguma obstrução do trato urinário, é comum se utilizar um cateter ureteral, também conhecido como stent ureteral, para recuperar o fluxo adequado de urina do rim para a bexiga. Todavia, os pacientes nos quais o stent ureteral é implantado queixam, frequentemente, de dor e sintomas do trato urinário inferior conhecida como Síndrome do Stent Ureteral (SSU). Em razão desses efeitos, o stent ureteral tem sido associado com alto consumo de medicamentos analgésicos, visitas frequentes às emergências, impedindo o rápido retorno do paciente às suas atividades diárias. Para diminuir o desconforto do paciente, tem-se utilizado a tansulosina de forma *off-label*. O presente estudo trata sobre a elaboração de procedimento analítico capaz de dosar e definir o perfil de liberação da tansulosina, no composto da mistura com matrizes orgânica, para uma futura impregnação deste fármaco no stent ureteral. Para quantificação do fármaco, foram propostos modelos matemáticos baseados em regressão multivariada aplicada a um conjunto de experimentos executados de acordo com planejamento fatorial e gráficos gerados por espectrofotometria ultravioleta (UV) que foram tratados por filtros de Savitzky-Golay, para reduzir ruídos de leitura e interpretação dos resultados de doseamento. Para o modelo formulado foi encontrado valor  $p \leq 0,05$ , e foi verificado que os valores calculados de fármaco condizem com os valores tabelados para teste. Este trabalho está sendo pioneiro, pois não se encontram publicações na literatura até o presente momento sobre a impregnação do cateter duplo J com tansulosina.

**Palavras-chave:** Tansulosina, Cateteres, Sintomas do Trato Urinário Inferior.

## ABSTRACT

The prevalence of kidney stones can vary between 8-15% of a country's population. The most common age group is young adults aged 30 to 50, compromising the most productive time of their lives. In Brazil, it is estimated that the prevalence of people with kidney stones is 12%. Due to this prevalence, direct treatment costs have a high impact on the country. Furthermore, indirect costs due to the loss of working capacity of the young economically active population and social security costs due to absences must be taken into account. In patients with some urinary tract obstruction, it is common to use a ureteral catheter, also known as a ureteral stent, to restore adequate flow of urine from the kidney to the bladder. However, patients in whom the ureteral stent is implanted often complain of pain and lower urinary tract symptoms known as Ureteral Stent Syndrome (USS). Due to these effects, the ureteral stent has been associated with high consumption of analgesic medications, frequent returns to emergency rooms, preventing the patient from quickly returning to their daily activities. To reduce patient discomfort, tamsulosin has been used off-label. The present study talks about the development of an analytical procedure capable of measuring and defining the release profile of tamsulosin, in the compound mixed with organic matrices, for future impregnation of this drug in the ureteral stent. For drug quantification, mathematical models were proposed based on multivariate regression applied to a set of experiments carried out according to factorial planning and graphs generated by ultraviolet (UV) spectrophotometry that were treated by Savitzky-Golay filters, to reduce reading noise and interpretation of dosing results. For the formulated model, a value  $p \leq 0.05$  was found, and it was verified that the calculated drug values match the values tabulated for testing. This work is pioneering, as there are no publications in the literature to date.

**Keywords:** Tamsulosin; Catheters; Lower Urinary Tract Symptoms

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura1-</b> Estrutura química da Tansulosina (Cloridrato de Tansulosina).....	19
<b>Figura 2</b> – Processo de impregnação de CO <sub>2</sub> de cetoprofeno em uma matriz polimérica.....	23
<b>Figura 3</b> – Inseto <i>Kerria lacca</i> e tufos de goma laca.....	26
<b>Figura 4</b> – Tela do Software SpectroWSM com os filtros de Savitzky-Golay.....	33
<b>Figura 5</b> – Espectrofotômetro ThermoScientific modelo Genesys 10S UV-Vis.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Modelo de planejamento fatorial para os experimentos.....	31
<b>Tabela 2</b> - Planejamento fatorial para o experimento Tansulosina e Etilcelulose.....	32
<b>Tabela 3</b> - Planejamento fatorial para o experimento Tansulosina e Goma Laca.....	32
<b>Tabela 4</b> - Planejamento fatorial e volumes de solução -mãe para experimento de etilcelulose e cloridrato de tansulosina.....	33
<b>Tabela 5</b> - Planejamento fatorial e volume de solução-mãe para experimento de Goma Laca e cloridrato de tansulosina.....	35
<b>Tabela 6</b> - Concentrações aplicadas de acordo com Planejamento Fatorial – Etilcelulose e Cloridrato de tansulosina.....	42
<b>Tabela 7</b> - Concentrações aplicadas de acordo com Planejamento Fatorial - Goma Laca e cloridrato de tansulosina.....	43
<b>Tabela 8</b> - Análise estatística de regressão e ANOVA rodada 1.....	46
<b>Tabela 9</b> - Estatísticas da regressão a partir dos dados da rodada 1.....	46
<b>Tabela 10</b> - Análise estatística de regressão e ANOVA rodada 2.....	47
<b>Tabela 11</b> - Estatísticas de regressão a partir dos dados após várias rodadas.....	47
<b>Tabela 12</b> - Análise estatística de regressão e ANOVA, rodada final.....	48
<b>Tabela 13</b> - Estatística da regressão a partir dos dados da rodada final.....	48
<b>Tabela 14</b> - Tansulosina calculada a partir do modelo de regressão multivariada proposta.....	48
<b>Tabela 15</b> - Análise estatística de regressão e ANOVA.....	49
<b>Tabela 16</b> - Estatística de regressão a partir dos dados anteriores.....	49
<b>Tabela 17</b> - Concentrações calculadas de tansulosina associado a goma laca conforme planejamento fatorial.....	50
<b>Tabela 18</b> – Estatísticas de regressão a partir dos dados da rodada final tansulosina associado a etilcelulose.....	50
<b>Tabela 19</b> - Estatística de regressão a partir dos dados da rodada final.....	51
<b>Tabela 20</b> - Concentrações calculadas de tansulosina associado a etilcelulose conforme planejamento fatorial.....	51

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Espectro de varredura UV de solução de cloridrato de tansulosina 15µg/mL.....	37
<b>Gráfico 2</b> - Curva de calibração do cloridrato de tansulosina.....	39
<b>Gráfico 3</b> – Espectros de varredura UV das soluções da tansulosina isoladamente e em combinação com etilcelulose e goma laca.....	40
<b>Gráfico 4</b> – Espectros de absorbância da tansulosina com etilcelulose sem e com a aplicação do filtro de Savitzky-Golay.....	42
<b>Gráfico 5</b> – Espectros de absorbância da tansulosina com goma laca sem e com a aplicação do filtro de Savitzky-Golay.....	44
<b>Gráfico 6</b> - Regiões do espectro com significância para análise – Tansulosina x Goma Laca.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
p/V	Peso/Volume
SG	Savitzky-Golay
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
2.1 Tansulosina .....	19
2.2 Stent ureteral .....	20
2.3 Dispositivos médicos contendo fármacos .....	21
2.4 Liberação modificada de Fármacos .....	23
2.5 Etilcelulose.....	23
2.6 Goma Laca .....	24
2.7 Planejamento Fatorial .....	26
2.8 Filtro de Savitzky-Golay .....	27
3 OBJETIVOS .....	28
3.1 Objetivo primário .....	28
3.2 Objetivos secundários .....	28
4 HIPÓTESE.....	29
4.1 Hipótese H0.....	29
4.2 Hipótese H1.....	29
5 MATERIAIS E MÉTODOS .....	30
5.1. Escolha dos polímeros .....	30
5.2 Ensaio de impregnação .....	30
5.3 Método analítico .....	30
5.4.Etilcelulose.....	32
5.5.Goma laca .....	34
5.6 Doseamento.....	35
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
6.1 Resultado sobre a escolha dos polímeros.....	37
6.2 Tentativa de impregnar no stent ureteral a carga farmacológica de tansulosina .....	37
6.2.1 Impregnação direta.....	37
6.2.2 Impregnação indireta.....	37
6.3 Espectro de absorbância da tansulosina .....	38
6.4 Espectros de varredura UV das soluções de tansulosina isoladamente e nas misturas.....	41
6.5 Processamento dos dados e doseamento .....	42
6.6 Etilcelulose.....	42
6.7 Goma Laca .....	44
6.8 Regressão multivariada e modelo matemático para estimativa da concentração .....	45
7 CONCLUSÃO .....	54
REFERÊNCIAS.....	55



## 1 INTRODUÇÃO

Os cateteres (stents) ureterais tipo *pigtail* são regularmente utilizados para drenar a urina do rim até a bexiga, após procedimentos feitos no trato urinário, por exemplo, retirada de cálculos do rim ou ureter, traumas iatrogênicos ou por violência externa, tratamento de tumores, como próstata ou útero, e no transplante renal (ROMERO; AKPINAR; ASSIMOS, 2010).

A doença calculosa do trato urinário é prevalente em todo o mundo, com taxas variando de 7% a 13% na América do Norte, 5% a 9% na Europa e 1% a 5% na Ásia. (SOROKIN et al., 2017). A faixa etária de pessoas comumente afetadas é dos 30 aos 50 anos. Portanto, compromete indivíduos no momento mais produtivo de sua vida (ROMERO; AKPINAR; ASSIMOS, 2010). No Brasil, estima-se que a prevalência de pessoas com cálculo renal seja de 12%, considerando que 30% desses pacientes são hospitalizados e submetidos a alguma intervenção cirúrgica (PETROIANU; NETO; ALBERTI, 2001).

A litíase urinária afeta homens e mulheres independentemente da idade. Ainda que a prevalência no sexo masculino seja maior, houve um aumento do número de casos em pacientes do sexo feminino, nas últimas décadas. Mudanças de estilo de vida, maior participação no mercado de trabalho e aumento da obesidade são alguns fatores que contribuíram para o crescimento da incidência em mulheres. Nos Estados Unidos, a prevalência em homens é mais alta em caucasianos, seguidos por hispânicos, asiáticos e afro-americanos (WEIN et al., 2014).

Não há dúvidas sobre a influência da variação geográfica na incidência de litíase urinária em todo mundo. A variação epidemiológica se dá pela interação de muitos elementos com magnitudes de impactos diferentes na formação de cálculos. Fatores como variação sazonal de temperatura, genética, água, temperatura ambiente, latitude, disponibilidade tecnológica, hábitos alimentares e distribuição etária interagem entre si de forma complexa (SILVA et al., 2011). Uma maior prevalência é encontrada em climas quentes, áridos ou secos, como desertos e áreas tropicais (WEIN et al., 2014).

Para manter o trato urinário superior desobstruído, em pacientes que foram submetidos a procedimentos urológicos, é necessário inserir um cateter ureteral de forma temporária no ureter, mantendo o fluxo de urina pérvio dos rins para bexiga. Todavia, os pacientes nos quais o stent ureteral é implantado queixam, frequentemente, de dor e sintomas do trato urinário inferior conhecida como Síndrome do Stent Ureteral. Além

disso, esse procedimento tem sido associado a alto consumo de medicamentos analgésicos, idas frequentes às emergências, impedindo o rápido retorno do paciente às suas atividades diárias (MIYAOKA; MONGA, 2009).

Existem muitas indicações para inserção do stent ureteral, como obstrução do trato urinário superior, infecção causada por hidronefrose, preocupações de segurança (Complicação de edema ureteral iatrogênico, perfurações e lesões) e insuficiência renal secundária à obstrução ureteral. Assim, a inserção do duplo J desempenha um grande papel na redução significativa da taxa de reoperação e dos dias de internação hospitalar devido ao desconforto do procedimento uteroscópico. Os sintomas do trato urinário inferior, após o procedimento de colocação de duplo J, ainda são comuns e incluem urgência urinária (57%–60%), disúria (40%), esvaziamento vesical incompleto (76%) e incontinência de urgência (25%) (LEE et al., 2019).

Em 2017, 5.929 brasileiros foram submetidos a transplante renal e, portanto, em um grande número desses pacientes se fez necessário uso do stent ureteral (MANFRO; FERNANDES; BARBOSA, 2017). Não obstante, o paciente ter sido submetido a tratamento cirúrgico de alta complexidade a presença do stent ureteral causa dor e sintomas urinários que prolonga a internação desses pacientes. Essa internação prolongada pode aumentar os riscos de complicações e custos.

Complicações significativas, após o implante do cateter duplo J, que necessitaram de tratamento ocorreram em 29,1% dos pacientes. Em pacientes de 21 a 49 anos, a dor lombar foi a complicação mais comum. Contudo, em pacientes com idade >50 anos, a infecção do trato urinário foi mais proeminente. A complicação mais comum nos homens foi a dor lombar (71%), enquanto nas mulheres a infecção do trato urinário foi a complicação mais comum (63%). A dor lombar aumentou com o aumento do diâmetro do stent (AI-MARHOON; SHAREEF; VENKITESWARAN, 2012).

Para impregnar medicamentos no núcleo da estrutura polimérica do material do stent, foi desenvolvido um stent carregado com triclosan (agente bacteriostático) que demonstrou diminuir o crescimento bacteriano na urina infectada por *Proteus mirabilis*. O mecanismo provavelmente ocorreu por meio da prevenção da adesão bacteriana ao biofilme do stent revestido com medicamento, o que leva à prevenção da incrustação do stent (CADIEUX et al., 2006).

Com relação aos pacientes com tumores que causam obstrução dos ureteres, não existem estatísticas oficiais. Todavia, é uma realidade frequente nos hospitais brasileiros da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), onde pessoas carentes costumam procurar atendimento com neoplasias avançadas da próstata e do colo uterino associado

à obstrução do trato urinário. Com isso, requerem imediata desobstrução do trato urinário com stent ureteral. Como consequência, a presença de dor relacionada ao stent ureteral implica em mais morbidade aos pacientes que se apresentam com tumores pélvicos avançados, comprometendo sua qualidade de vida (AI-MARHOON; SHAREEF; VENKITESWARAN, 2012).

Embora largamente utilizado, esse cateter está associado a Síndrome do Stent Ureteral em até 80% dos pacientes a qual é caracterizada pela dor lombar intensa e de difícil controle, bem como pela presença de sintomas urinários de armazenamento (aumento da frequência ao toailete para urinar, necessidade urgente de urinar, sensação de não esvaziamento da bexiga e até perda involuntária de urina) (POLLARD; MARCFARLANE, 1988). O manuseio da síndrome do stent ureteral pode ser dividido em prevenção e em manuseio dos sintomas relacionados ao stent ureteral.

O desconforto relacionado ao duplo J pode ser devido à irritação da mucosa da bexiga, especialmente do trígono, espasmo de músculo liso e refluxo de urina. Isso pode resultar em sintomas como urgeincontinência urinária, hematuria, dor ao urinar e dor no flanco (LEE et al., 2019).

Em 2006, Deliveliotis et al. investigaram o papel dos bloqueadores do adrenoreceptor  $\alpha_1$  no tratamento de sintomas do trato urinário inferior relacionados ao duplo J, por meio de um estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo que comparou o impacto dos sintomas do stent com base em um questionário validado. Pacientes submetidos a stents colocados cistoscopicamente para hidronefrose relacionada a cálculos receberam 10 mg de alfuzosina uma vez ao dia durante quatro semanas. Os resultados mostraram uma diminuição no índice médio de sintomas urinários e na frequência de dor relacionada ao stent, bem como uma melhora na pontuação do índice de saúde geral para pacientes no grupo alfuzosina (DELIVELIOTIS et al., 2006).

Damiano et al. (2006) relataram que a tansulosina também provou ser eficaz na melhoria da morbidade relacionada ao stent. O uso de tansulosina diminuiu a dor lombar e os sintomas urinários após uma semana e aumentou a pontuação do índice geral de saúde (DAMIANO et al., 2008).

Todavia, a prevenção de um evento adverso é uma atitude universalmente reconhecida como mais adequada quando comparada com o manuseio do problema após o surgimento dele. Desse modo, o objetivo do estudo envolve a tentativa de impregnação do stent ureteral com tansulosina, mediante uso de uma camada de polímeros orgânico ou semissintético, avaliação da cinética de liberação do fármaco, a qual causaria direto

relaxamento da musculatura ureteral e,consequentemente, atuaria de maneira preventiva no surgimento da dor e sintomas urinários de armazenamento no pós-operatório.

Uso futuro dos stents ureterais com carga farmacológica nas cirurgias urológicas quando comparado com a utilização dos stents convencionais (sem carga farmacológica), melhorariaa qualidade de vida no pós-operatório, reduziria o consumo de analgésicos e proporcionaria um retorno mais precoce do paciente às atividades.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

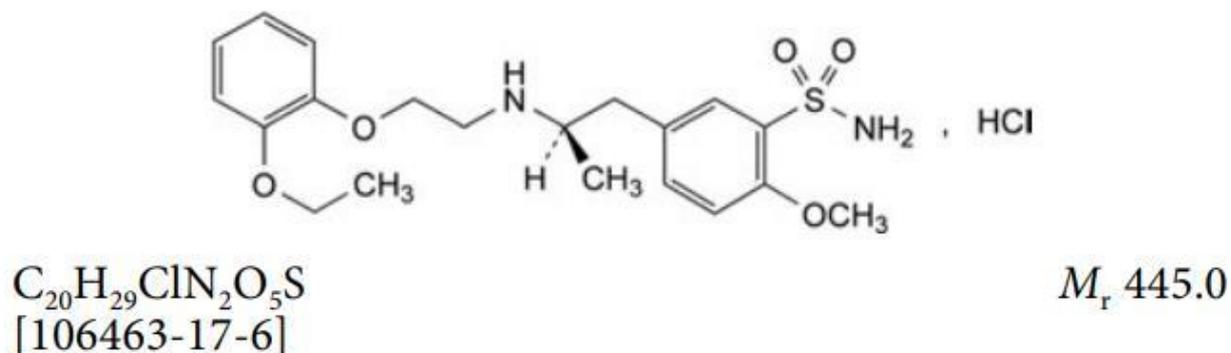
### 2.1 Tansulosina

A Tansulosina é um fármaco classicamente utilizado para tratamento dos sintomas decorrentes da Hiperplasia Prostática Benígna (HPB). Esse fármaco é um antagonista  $\alpha$ 1-adrenérgico, ligando-se ao receptor pós-sináptico, especificamente nos receptores do subtipo  $\alpha$ 1A e  $\alpha$ 1D. Seu efeito é o relaxamento da musculatura lisa da próstata e da uretra (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2021).

Por ter esse efeito, é utilizado na forma de comprimidos pela via oral para diminuir os sintomas da síndrome do stent ureteral, após inserção do cateter duplo-J.

A tansulosina, em sua forma base, é pouco solúvel em água e etanol, bastante solúvel em ácido fórmico e parcialmente solúvel em solventes como acetona. Sua temperatura de fusão fica em torno de 230°C. É amplamente encontrada comercialmente na forma de cloridrato de tansulosina, conforme estrutura química mostrada na figura 1, que, por sua vez, é solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2021).

**Figura 1** - Estrutura química da Tansulosina (Cloridrato de Tansulosina).



Fonte: Tansulosina. Farmacopeia Europeia, 2021.

Os efeitos colaterais mais comuns dos  $\alpha$ -bloqueadores são: astenia, tontura, hipotensão ortostática, ejaculação retrógrada e priapismo (NICKEL; SANDER; MOON, 2008). Além disto, o uso crônico desta medicação por pacientes com HPB de idade mais avançada apresenta maior risco de desenvolver quadros de demência, como foi descrito no estudo de Duanet al. (2018). Contudo, a tansulosina continua sendo um dos tratamentos mais utilizados para quadros de HPB e ainda é um dos mais seguros e

eficazes no uso clínico , existindo apenas a recomendação de que os médicos informem os pacientes em relação aos possíveis efeitos adversos , mesmo que raros (KAPLAN; CHUGHTAI, 2018).

Em alguns pacientes em tratamento com tansulosina , ou que haviam sido tratados anteriormente com essa medicação , foi observada a ocorrência , durante a realização da cirurgia de catarata , da Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa . Esta síndrome pode aumentar a incidência de complicações durante a cirurgia de catarata . Assim sendo não é recomendado iniciar o tratamento com tansulosina caso exista programação para realização da cirurgia de catarata (WHO, 2005).

## 2.2 Stent ureteral

O stent ureteral foi desenhado para ser implementado de forma temporária no ureter e utilizado para contribuir na drenagem urinária, naqueles ureteres obstruídos ou estenosados. Por ser utilizado após procedimento cirúrgico, pode permanecer até três meses no ureter. O stent ureteral é radiopaco e possui um recobrimento hidrofílico.

Os stents ureterais degradáveis carregados de medicamentos têm recebido cada vez mais atenção devido às suas vantagens de não haver necessidade de cistoscopia para retirada do cateter, nenhum problema com a permanência prolongada do cateter no ureter e baixa incidência de infecção e hematúria (BEYSENS; TAILLY, 2018).

Existem diversos materiais poliméricos biodegradáveis na natureza com grande potencial para serem selecionados como material de stent biodegradável, como colágeno, gelatina, alginato, fibrina, seda, entre outros. Suas próprias características, como biocompatibilidade, microestrutura, resistência mecânica, taxa de degradação e efeito anti-infecção devem ser cuidadosamente consideradas (AUGE et al., 2002; NADY; KANDIL, 2018)

Nas últimas décadas, polímeros sintéticos foram projetados para fabricar transportadores de medicamentos biodegradáveis e são amplamente aplicados Stent ureteral para administração de medicamentos antitumorais em engenharia de tecidos, sistemas de entrega de nanodrogas e diagnóstico de doenças. Vários tipos de polímeros sintéticos têm sido usados para preparar formas de matriz e implante devido às suas vantagens distintas, como excelente biocompatibilidade, taxa de biodegradação controlada, resistência mecânica ideal e hidrofobicidade/hidrofiliicidade (KIM et al., 2014; KAPOOR et al., 2015). Alfa-hidroxiácidos, como ácido polilático, ácido poliglicólico, poli (lactídeo-co-glicólido), policaprolactona, polietilenoglicol, poli (lactídeo-co-caprolactona),

polidioxanona, foram os polímeros sintéticos mais comumente usados (WANG et al., 2018).

Em termos de resistência mecânica, os stents metálicos apresentam vantagens óbvias sobre os polímeros. O magnésio é adequado para a construção de dispositivos médicos devido às suas propriedades leves e biodegradáveis, especialmente na área cardiovascular. No campo da urologia, a liga à base de magnésio exibiu excelente biodegradabilidade e poderia efetivamente inibir o crescimento de bactérias (CHEW et al., 2013).

### **2.3 Dispositivos médicos contendo fármacos**

A superfície dos stents pode ser revestida diretamente com agentes ativos por vários métodos, como impregnação por imersão ou tecnologia de fluido supercrítico, cristalização, revestimento por spray ou técnicas de camada por camada. Os primeiros são os mais tradicionais e utilizados, mas a técnica camada por camada é bastante inovadora na área de stents urinários (BARROS et al., 2016).

Existem muitas estratégias para carregar medicamentos, incluindo: (1) extrusão por fusão a quente; (2) imersão dos polímeros em solução medicamentosa (imersão); (3) impregnação de CO<sub>2</sub>; (4) nanofibras; (5) nanopartículas. No entanto, a liberação de medicamentos da superfície de stents bioestáveis é muitas vezes insustentável e incontrolável. Algumas pesquisas anteriores revestiram medicamentos na superfície de stents bioestáveis, e os resultados não foram satisfatórios devido à liberação descontrolada do medicamento. Alternativamente, medicamentos ou agentes ativos podem ser continuamente liberados de maneira controlada a partir de stents biodegradáveis farmacológicos (MOSAYYEBI A et al., 2018).

O desenvolvimento de cateteres ou mesmo curativos contendo medicamentos impregnados não é uma novidade, porém as técnicas utilizadas para uma impregnação eficiente e uma liberação adequada passam por um longo processo de escolha de matrizes dos próprios dispositivos ou mesmo de polímeros que fiquem aderidos na superfície do dispositivo liberando o fármaco de forma controlada.

Os mais comuns são cateteres contendo antibióticos ou curativos que contenham antibiótico na sua matriz polimérica, podendo liberar o fármaco ao longo do período de uso, e, assim, evitar infecções ou formação de biofilmes sobre esses dispositivos (KURTZ et al., 2008).

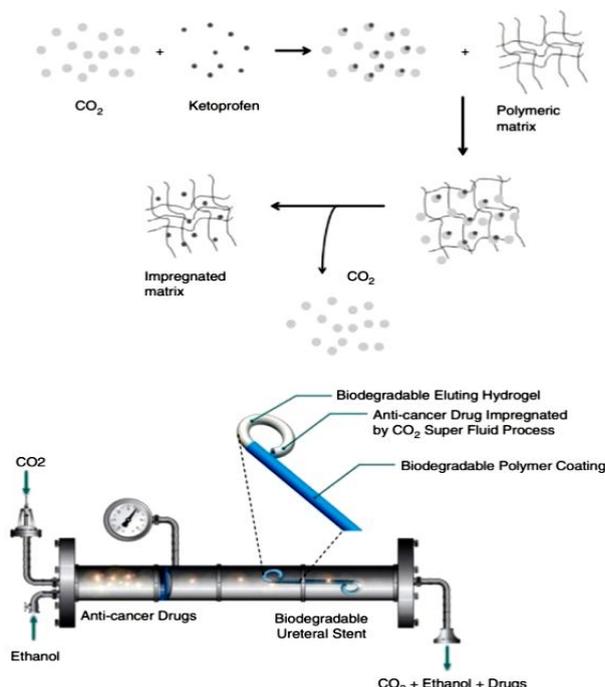
Existem algumas técnicas para inserção do fármaco dentro da matriz do dispositivo, ressaltam-se duas: Hot-Melt e Cold-Melt.

Quando o dispositivo recebe o medicamento pela técnica de Hot-melt, o medicamento é inserido com a matriz polimérica, por exemplo poliuretano, ainda derretida. A droga é inserida na matriz derretida e, posteriormente, extrusada na forma do dispositivo (CHOKSHI et al., 2004; CROWLEY et al., 2007).

A forma Cold-melt é aplicada quando não é possível o derretimento da matriz polimérica ou o fármaco se degrada na temperatura de fusão da matriz (CHOKSHI et al., 2004; CROWLEY et al., 2007).

As tecnologias de eluição de medicamentos podem ser combinadas com stents biodegradáveis bioabsorvíveis, a fim de eliminar a necessidade de procedimento de remoção do stent. Nas últimas décadas, abordagens e métodos inovadores de fabricação, como nanotecnologias e técnicas de fabricação aditiva, forneceram aos cientistas novas ferramentas para o projeto e fabricação de stents urinários inteligentes e personalizados, capazes de atender perfeitamente às necessidades do paciente (BARROS et al., 2015).

**Figura 2** - Processo de impregnação supercrítica de CO<sub>2</sub> de cetoprofeno em uma matriz polimérica.



Fonte: SORIA F et al. (2022)

O CO<sub>2</sub> no seu estado supercrítico pode dissolver bem em várias matrizes poliméricas. Barros et al. (2015) utilizaram pela primeira vez esta técnica na preparação de stents ureterais biodegradáveis eluidor de cetoprofeno. Esses stents ureterais biodegradáveis foram fabricados com polímeros à base de alginato ou goma gelana, e o

stent foi impregnado com cetoprofeno. Os resultados mostraram que a liberação de cetoprofeno nas primeiras 72 horas foi muito promissora, estando de acordo com o tempo necessário para o tratamento antiinflamatório após a operação. O mesmo grupo de pesquisa também utilizou os mesmos métodos para carregar quimioterápicos (paclitaxel e doxorrubicina) em stents ureterais biodegradáveis à base de polímero de origem natural para o tratamento de carcinoma urotelial do trato urinário superior. Os resultados indicaram que a liberação de paclitaxel e doxorrubicina poderia afetar as células tumorais e não afetar as células não tumorais (BARROS et al., 2016). No entanto, o processo de impregnação teve algumas desvantagens, incluindo o fármaco deve ter solubilidade suficiente em CO<sub>2</sub>, teve baixa taxa de carregamento e eficiência, e o formato do stent muda após o carregamento do fármaco (UGAONKAR et al., 2011; CHAMPEAU et al., 2015).

## **2.4 Liberação modificada de Fármacos**

Alguns medicamentos possuem tempo de meia-vida muito curto, o que leva a necessidade de utilizar várias doses ao dia. Sendo assim, modificar a liberação do fármaco pode melhorar na concentração plasmática e aumentar a adesão com uma única ou mesmo duas doses ao dia.

Em formas farmacêuticas sólidas, é comum o uso de revestimentos que tornem o medicamento resistente ao suco gástrico, ou que prolonguem na liberação. Alguns desses excipientes são derivados de celulose como Etilcelulose, Hietelose e Hipromelose, sendo o último o mais utilizado em comprimidos de liberação prolongada (NOBUSA, 2010).

No caso do presente estudo, tem-se a necessidade de uma liberação que seja prolongada por cerca de 15 a 30 dias, sendo necessária a escolha de excipientes que modifiquem a liberação do fármaco, tornando-a lenta e gradual.

## **2.5 Etilcelulose**

A etilcelulose atua como indutor de viscosidade, agente formador de filme e pode ser utilizado para modificar a liberação de fármacos, bem como revestimento de comprimidos. A etilcelulose é praticamente insolúvel em água, porém é solúvel em ampla gama de solvente orgânicos, incluindo o etanol (GOMES, 2019).

Ao utilizar etanol como solvente para etilcelulose, facilmente ocorre evaporação do solvente e uma rápida formação de filme sobre o dispositivo a ser impregnado com o medicamento.

Pode ser vantajoso frente aos outros polímeros pela rápida evaporação e por não se solubilizar, podendo ficar mais firmemente aderido ao cateter duplo-J e modificar melhor a liberação do fármaco.

A etilcelulose é preparada tratando a celulose purificada (proveniente de línteres de algodão de qualidade química e polpa de madeira) com uma solução alcalina, seguida pela etilação da celulose alcalina com cloroetano. A etilcelulose é amplamente utilizada em formulações farmacêuticas orais e tópicas. Também é utilizado em produtos alimentícios. A etilcelulose não é metabolizada após consumo oral e é, portanto, uma substância não calórica. Como a etilcelulose não é metabolizada, não é recomendada para produtos parenterais; o uso parenteral pode ser prejudicial aos rins. É considerada um material não tóxico, não alergênico e não irritante. Como a etilcelulose não é considerada perigosa à saúde, a Organização Mundial da Saúde não especificou uma ingestão diária aceitável (WHO, 1990).

A etilcelulose é praticamente insolúvel em glicerina, propilenoglicol e água. A etilcelulose que contém menos de 46,5% de grupos etoxila é livremente solúvel em clorofórmio, acetato de metila e tetrahidrofurano e em misturas de hidrocarbonetos aromáticos com etanol (95%). A etilcelulose que contém pelo menos 46,5% de grupos etoxila é livremente solúvel em clorofórmio, etanol (95%), acetato de etila, metanol, e tolueno.

A liberação de um medicamento a partir de uma microcápsula de etilcelulose é uma função da espessura da parede da microcápsula e da área superficial. Em formulações de comprimidos, a etilcelulose pode ser adicionalmente utilizada como aglutinante, sendo a etilcelulose misturada seca ou granulada a úmido com um solvente tal como etanol. A etilcelulose produz comprimidos duros com baixa friabilidade, embora possam apresentar fraca dissolução. A etilcelulose também tem sido usada como agente para distribuição de agentes terapêuticos a partir de aparelhos orais (por exemplo, dentários). Em formulações tópicas, a etilcelulose é utilizada como agente espessante em cremes, loções ou géis, desde que seja utilizado solvente apropriado. A etilcelulose tem sido estudada como estabilizador de emulsões, é utilizada em cosméticos e produtos alimentícios (MELZER et al., 2003).

## **2.6 Goma Laca**

A Goma Laca é um excipiente farmacêutico utilizado como revestimento entérico de comprimidos e cápsulas. Trata-se de uma resina secretada pelo inseto *Kerria lacca*, conforme mostrado na figura 3. Esse material pode ser encontrado na Índia e na

Tailândia e é purificado em vários graus para diversas aplicações, desde vernizes para uso em madeiras até como excipiente farmacêutico (DEPONTI, 2012).

**Figura 3** - Inseto *Kerria lacca* e tufos de goma laca.



*Kerria lacca* (Kerr, 1782) (Coccoidea, Tachardiidae)  
(Maxwell-Lefroy & Howlett, 1909: pl. LXXXIII).

Fonte: Maxwell-Lefroy, Harold(1909)

Os insetos perfuram a casca da árvore e transformam a seiva em uma resina natural de poliéster, chamada stick laco, que é secretado pela superfície do corpo. A resina forma incrustações espessas nos galhos, que são então raspados dos galhos e posteriormente processados para produzir lacas de sementes, como é conhecido nesta fase. A laca da semente é então refinada para se tornar goma-laca. A composição química, as propriedades e a cor da goma-laca dependem do inseto ou da cepa do inseto e, portanto, da árvore hospedeira, bem como do processo usado para o refino (MELZER et al., 2003).

Goma Laca é uma resina que possui solubilidade em metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, butilglicol e álcoolbenzílico. Sendo insolúvel em acetona, metil etil cetona, etilenoglicol, solventes aromáticos, alifáticos e ésteres, bem como é insolúvel em água (QUIMIDROL, 2008).

Esses aspectos de solubilidade podem ser cruciais no desenvolvimento do revestimento com o fármaco, de modo que poderá ser impregnado e o solvente rapidamente evaporado quando trabalhado em álcool, podendo vir a diminuir a solubilidade do fármaco proporcionando uma liberação prolongada da tansulosina.

Sabendo de sua estrutura polimérica e da baixa solubilidade em água, espera-se que ela também aja como modificador de liberação de fármaco, tal qual os derivados de celulose.

É importante ressaltar que a goma laca, sendo uma mistura de substâncias, colorida, pode ter uma absorvância considerável. Isso deve ser avaliado, principalmente, quanto a especificidade do método analítico em relação à tansulosina e seus outros interferentes. Além disso, é um polímero de natureza ácida e pode interagir com o fármaco fracamente básico e aumentar sua retenção na matriz (MELZER et al., 2003).

## 2.7 Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial é uma estratégia analítica útil e sua principal aplicação reside na triagem das variáveis mais relevantes de um determinado sistema analítico (MONTGOMERY, 1991). Após este processo de triagem das variáveis mais significativas, são executados experimentos que permitem refinamento e um melhor conhecimento do sistema em estudo (BARROS; SCARMINIO; BRUNS, 1995).

Para executar um planejamento fatorial é necessário em primeiro lugar especificar os níveis em que cada fator será estudado, isto é, os valores dos fatores (ou as versões, nos casos qualitativos) que serão empregados.

Um planejamento fatorial requer a execução de experimentos para todas as possíveis combinações dos níveis dos fatores. Em geral, se houver  $n_1$  níveis do fator 1,  $n_2$  do fator 2, ..., e  $n_k$  do fator  $k$ , o planejamento será um fatorial  $n_1 \times n_2 \times \dots \times n_k$  de experimentos. Este é o número mínimo para se ter um planejamento fatorial completo. Pode-se desejar repetir ensaios para se ter uma estimativa do erro experimental e, nesse caso, o número total de experimentos será maior (SARAMAGO et al., 2008).

Este método de desenho de estudo é utilizado para nortear quantos experimentos devem ser executados e como devem ser executados quando se tem mais de uma variável envolvida. A título de ilustração, quando se tem duas variáveis, essas podem ser estudadas juntas fixando-se valores ou concentrações padrões e um ponto médio para as duas (VICENTINI et al., 2011).

## 2.8 Filtro de Savitzky-Golay

O filtro de Savitzky-Golay constitui forma de suavizar gráficos , quando os dados possuem grande quantidade de ruído , empregando método dos mínimos quadrados e das ordens polinomiais e outras ferramentas matemáticas (SCHAFER, 2011).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primário**

- Propor e avaliar métodos de impregnação de cateter ureteral com tansulosina.

#### **3.2 Objetivos secundários**

- Avaliar o emprego de dois polímeros na impregnação de cateter ureteral com tansulosina
- Desenvolver metodologia analítica para doseamento de tansulosina em duas matrizes poliméricas

## **4 HIPÓTESE**

### **4.1 Hipótese H0**

A hipótese nula desse estudo é a de que não é possível impregnar o stent ureteral com carga farmacológica utilizando camadas de matrizes compostas de polímeros e avaliar o doseamento de liberação.

### **4.2 Hipótese H1**

A hipótese alternativa é a tentativa de impregnação com camadas de matrizes compostas de polímeros e calcular o doseamento de liberação da tansulosina.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1. Escolha dos polímeros**

Os ensaios iniciais foram feitos com polímeros solúveis em água, como quitosana, carmelose sódica, hietelose e hipromelose. Utilizamos também polímeros solúveis em solventes voláteis, como a etilcelulose e a goma laca.

### **5.2 Ensaio de impregnação**

Os ensaios de impregnação foram realizados de forma direta (sem uso da camada de polímero) e de forma indireta (com uso da camada de polímero). Tentamos impregnar o stent ureteral por imersão com soluções de tansulosina e os polímeros. Na tentativa da impregnação de forma direta, a porção vesical do stent a ser impregnada ficava diretamente em contato com fármaco em solução, mantendo constante a área superficial exposta, variando a concentração do ativo, o solvente e o tempo de contato.

A impregnação realizada de forma indireta foi iniciada com a escolha de polímeros de característica não iônica ou aniônica que não interaja com o fármaco.

Para desenvolver nosso estudo, foi preparada uma solução de etilcelulose 10% (p/V) em etanol 99,5%, dissolveu, posteriormente, a tansulosina até concentração de 5mg/mL em 10 mL de solução de etilcelulose 10%.

Foram aplicadas vinte pinceladas sobre o cateter duplo J, para cobrir toda a superfície do cateter, utilizando estrutura combinada de haste para extensão do cateter e motor para mantê-los girando durante a aplicação para melhorar a distribuição da matriz com fármaco sobre o cateter e promover secagem uniforme.

Realizava o doseamento total no espectrofotômetro com fragmentos de 1 cm de cateter, depois realizava o teste de liberação. Colocava em repouso no balão volumétrico com volume de 10 ml de água, dosava após uma 1h (dosava de 1/1h até esgotar a concentração de tansulosina no cateter).

### **5.3 Método analítico**

Para desenvolver a metodologia analítica capaz de determinar quantitativamente a tansulosina por meio da espectrofotometria UV, foi feito o espectro de varredura UV de solução de cloridrato de tansulosina 15µg/mL. A escolha do comprimento de onda de máxima absorbância da tansulosina em solução e após se realizou a regressão linear e aplicação da equação da reta através do Excel.

Os espectros obtidos foram submetidos ao tratamento de suavização, pelo método de Savitzky-Golay, como polinômio de ordem 2, empregando 11 pontos em cada passagem. Após a suavização, a linha de base dos espectros foi corrigida pela subtração da absorbância obtida em 340 nm. Foram calculadas as equações da reta (coeficiente angular, coeficiente linear e coeficiente de determinação) para os comprimentos de onda compreendidos entre 200 e 300 nm, buscando as condições que expressem o máximo de sensibilidade (maior coeficiente angular) com o mínimo de interferência (menor coeficiente linear).

Foi construído curva de calibração de tansulosina em comprimento de onda 207nm, mediante regressão linear pelos mínimos quadrados obtendo a equação da reta através do Excel, tornando possível determinar a absorbâncias nas concentrações de tansulosina 1µg/ml, 4µg/ml, 10µg/ml e 15µg/ml.

Para desenvolver a metodologia analítica capaz de determinar quantitativamente a tansulosina na mistura com a matriz sem utilizar técnicas para isolar o fármaco, foram utilizados alguns planejamentos experimentais e tratamentos estatísticos e matemáticos de dados através da regressão linear e multivariada.

No caso desse estudo, foram empregadas duas variáveis (concentração de tansulosina e concentração do polímero) em dois níveis (-1 e +1) e ponto central (0). Foram trabalhadas duas matrizes poliméricas, etilcelulose e goma laca. Então, utilizando um planejamento fatorial  $2^2$  e fixando o ponto central em triplicata, teremos sete experimentos com cada uma das matrizes.

**Tabela 1** - Modelo de planejamento fatorial para os experimentos.

Experimento	Matriz	Fármaco
1	-1	-1
2	-1	+1
3	+1	-1
4	+1	+1
5	0	0
6	0	0
7	0	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 2** - Planejamento fatorial para o experimento Tansulosina e Etilcelulose.

	Tansulosina ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Etilcelulose ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
- 1	100	50
0	300	55
+ 1	500	60

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 3** - Planejamento fatorial para o experimento Tansulosina e Goma Laca.

	Tansulosina ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Goma Laca ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
- 1	50	5
0	75	7,5
+ 1	100	10

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Após aplicados os filtros Savitzky-Golay, pode-se utilizar regressão multivariada, juntamente com as concentrações estabelecidas no planejamento fatorial, e, assim, obter um modelo matemático com maior confiança e exatidão para definir o teor de um fármaco associado a sua matriz.

#### 5.4. Etilcelulose

Preparou-se uma solução alcoólica de etilcelulose na concentração de, aproximadamente, 100mg/mL. Essa foi a solução-mãe utilizada para o preparo das sete soluções do planejamento fatorial. Nesse planejamento, foram estabelecidas diferentes concentrações de etilcelulose e de tansulosina, em solução, para isolar a interferência da absorção de luz no mesmo comprimento de onda. Como solução-mãe, preparou-se uma solução 1,02mg/mL de tansulosina em álcool etílico absoluto.

A Tabela 4 apresenta os volumes de alíquota tomados para preparar as soluções utilizadas e, posteriormente, no desenvolvimento de modelo matemático, ressaltando que todas as soluções foram aferidas em balão volumétrico de 10mL.

Feitas as devidas diluições, cada amostra foi analisada mediante espectro de varredura, em espectrofotômetro, em comprimento de onda de 200 – 400 nm. Os dados resultantes foram tratados pelo aplicativo SpectroWSM realizando a suavização pelo filtro Savitzky-Golay segundo os seguintes parâmetros, conforme a figura abaixo:

- Largura de janela: 11;
- Ordem polinomial: 2;

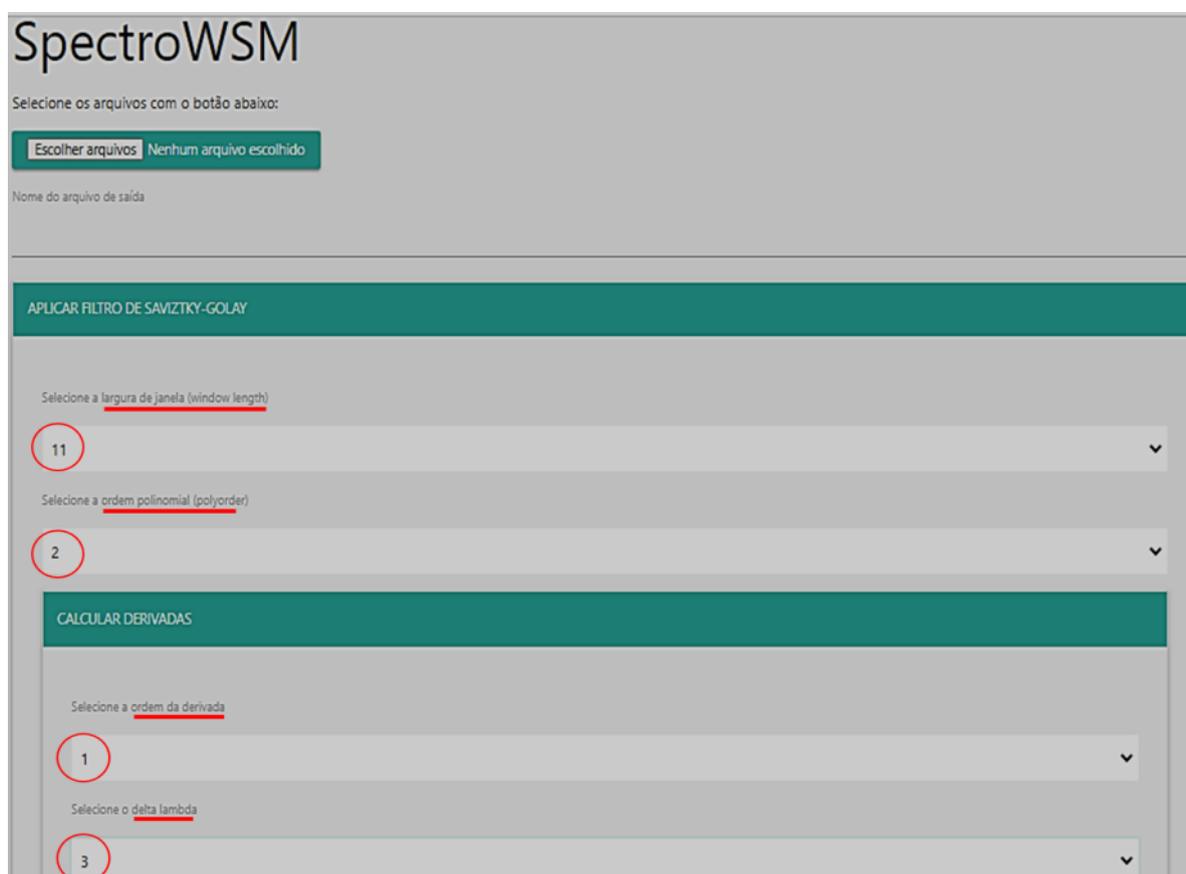
- Ordem da derivada:1;
- **Delta Lambda:3.**

**Tabela 4** - Planejamento fatorial e volumes de solução -mãe para experimento de etilcelulose e cloridrato de tansulosina.

Experimento	Volume (mL)	Etilcelulose [mg/mL]	Volume (mL)	Tansulosina [ $\mu\text{g/mL}$ ]
1	5,0	50	1,0	100
2	5,0	50	5,0	500
3	6,0	60	1,0	100
4	6,0	60	5,0	500
5	5,5	55	3,0	300
6	5,5	55	3,0	300
7	5,5	55	3,0	300

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Figura 4** - Tela do Software SpectroWSM com os filtros de Savitzky-Golay aplicados.



Autor: Vasconcelos, Tiago Dias (2023)

Fonte: <https://analytools-ufc.link/index/>

## 5.5.Goma laca

Por se tratar de um material solúvel em etanol, porém sem indicação de quanto solúvel, foi necessário a determinação da solubilidade da Goma Laca.

Para isso, adicionou-se 10g de Goma Laca em um béquer e foi embebida com 80mL de etanol absoluto, posteriormente, transferida para um frasco largo fechado e posto sob agitação magnética por dois dias . O material resultante foi filtrado à vácuo, várias vezes e com filtros de poros diferentes, levando a um material mais límpido. Depois, foi submetido a determinação do peso seco de Goma Laca.

Pesou-se num vidro de relógio vazio, tarou-se o recipiente e posteriormente adicionou cerca de 1,0g de solução de Goma Laca. Essa solução foi secada em estufa e resfriada para nova pesagem.

Após essa medição, foi possível indicar que o peso seco da goma laca, baseado na densidade da solução de Goma Laca e Etanol, levou a determinação da concentração de goma laca em álcool, em peso/volume (p/v).

Para desenvolver experimentos semelhantes ao da etlcelulose, foi preciso determinar a região de melhor leitura para a tansulosina, com a menor interferência da Goma Laca.

Para o desenvolvimento desse modelo, trabalhamos diferentes concentrações de Goma Laca e tansulosina variando entre si, com o mesmo modelo de planejamento fatorial.

A tabela 5 mostra as concentrações trabalhadas para a construção do planejamento fatorial. Foram feitos sete experimentos e as concentrações variando entre matriz e o ativo.

Essas soluções foram preparadas em balão volumétrico de 10ml, retirando-se alíquotas de soluções mãe de Goma Laca e tansulosina. Vale ressaltar que a tansulosina utilizada é Cloridrato de tansulosina, estudos posteriores podem levar ao uso de tansulosina em sua forma base.

As soluções mãe possuíam 5,0mg/mL de Goma Laca e 1mg/mL de Cloridrato de tansulosina.

**Tabela 5** - Planejamento fatorial e volume de solução-mãe para experimento de Goma Laca e cloridrato de tansulosina.

Experimento	Volume (mℓ)	Goma laca [μg/mℓ]	Volume (mℓ)	Tansulosina, HCl [μg/mℓ]
1	1,0	500	0,5	50
2	1,0	500	1,0	100
3	2,0	1000	0,5	50
4	2,0	1000	1,0	100
5	1,5	750	0,75	75
6	1,5	750	0,75	75
7	1,5	750	0,75	75

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

## 5.6 Doseamento

Todas as análises das amostras foram realizadas por espectrofotometria UV, utilizando o equipamento ThermoScientific modelo Genesys 10S UV-Vis, conforme mostrado na figura 5, sendo utilizada espectro de varredura entre 200-400nm em todas as medidas.

**Figura 5** - Espectrofotômetro ThermoScientific modelo Genesys 10S UV-Vis.



Fonte: Thermo Electron Scientific Instruments LLC, Madison, WI USA is ISO Certified.

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 Resultado sobre a escolha dos polímeros**

Como cada polímero possui variações de qualidade quanto ao grau de polimerização, que resulta em mudança na viscosidade e, conseqüentemente, na velocidade de liberação do fármaco, os polímeros foram avaliados quanto ao seu efeito na liberação.

Os ensaios iniciais realizados com polímeros solúveis em água, como quitosana, carmelose sódica, hietelose e hipromelose, resultaram na necessidade de espalhar uniformemente um líquido viscoso, com dificuldade de evaporação após a aplicação, que ao final do processo formava uma película pouco aderente à superfície do cateter, de onde se desprendia com muita facilidade. Dessa forma, os experimentos com estas matrizes foram desconsiderados.

Após pesquisar por matrizes solúveis em solventes voláteis, pensamos em utilizar e estudar a etilcelulose e a goma laca como polímeros.

### **6.2 Tentativa de impregnar no stent ureteral a carga farmacológica de tansulosina**

#### **6.2.1 Impregnação direta**

Na tentativa da impregnação de forma direta, a quantidade impregnada ficava diretamente dependente da interação do fármaco em solução com os componentes do polímero, sua porosidade e tortuosidade, buscando manter constante a área superficial exposta ao contato com a solução, variando a concentração do ativo, o solvente e o tempo de contato.

Não foi possível realizar o doseamento da tansulosina eventualmente impregnada no cateter, provavelmente pela baixa quantidade no dispositivo, tendo como consequência baixa concentração na solução obtida após o ensaio, ficando abaixo do limite de quantificação e até do limite de detecção do método espectrofotométrico empregado no doseamento.

#### **6.2.2 Impregnação indireta**

Tentamos impregnar o stent ureteral com soluções de tansulosina e os polímeros etilcelulose e goma laca, realizando pinceladas e aguardando a secagem e realizando novas pinceladas totalizando vinte pinceladas.

Em todos os casos de impregnação, foi necessário determinar a quantidade total de tansulosina que permaneceu impregnada no cateter após cada procedimento,

revelando-se, assim, a quantidade máxima que pode vir a ser liberada no ensaio seguinte. Para atingir esse objetivo, cada amostra foi tratada em meio solvente para que a tansulosina seja completamente removida do cateter e, assim, dissolvida e submetida ao ensaio espectrofotométrico.

Nas matrizes que tentamos, a concentração total do fármaco foi despreendida facilmente, demonstrando que a forma de impregnação por pinceladas não resulta numa adequada adesão da matriz polimérica na superfície do cateter. Assim sendo, e não se dispondo de meios para realizar a impregnação do cateter com a carga farmacológica de tansulosina, o esforço passou a ser na busca por método analítico capaz de determinar a concentração da tansulosina mesmo que esteja associada aos polímeros que compõem a matriz.

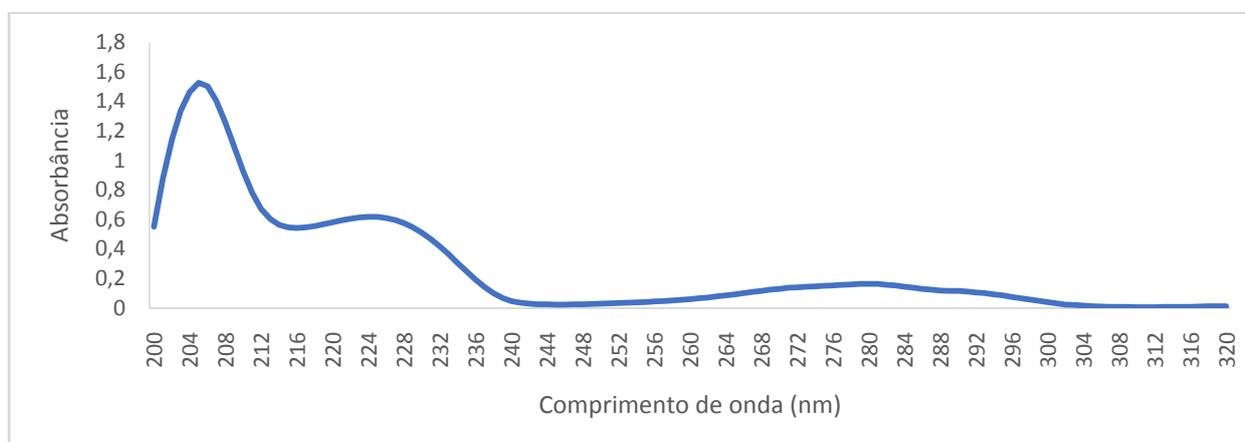
Após tentativas infrutíferas, foi optado por realizar o doseamento somente das matrizes sem o cateter.

### 6.3 Espectro de absorbância da tansulosina

A determinação do teor de tansulosina por meio da espectrofotometria UV se mostra mais sensível, quando comparada a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção UV. Isso é importante, quando pensamos que, no perfil de liberação, são liberadas quantidades muito pequenas do fármaco.

No gráfico 1 é apresentado um espectro de absorbância UV, em faixa de comprimento de onda 200 – 320nm, de solução de cloridrato de tansulosina 15µg/mL. A partir de 320 nm não houve absorbância, por isso não está apresentado no espectro.

**Gráfico1**–Espectro de varredura UV de solução de cloridrato de tansulosina 15µg/mL.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Observamos no gráfico 1 três bandas de máxima absorvância, sendo a maior banda de absorvância com comprimento de onda de 207nm. É importante avaliar estas bandas de máxima absorvância de tansulosina para prever uma possível interferência de outros componentes numa formulação de mistura do fármaco e o polímero.

Shrivastava, et al. realizaram ensaios espectrofotométrico para estimativa de tansulosina associado ao metanol, obtendo espectros de varredura semelhante, com banda máxima de absorvância de tansulosina puro com comprimento de onda de 205nm. (SHRIVASTAVA et al., 2011).

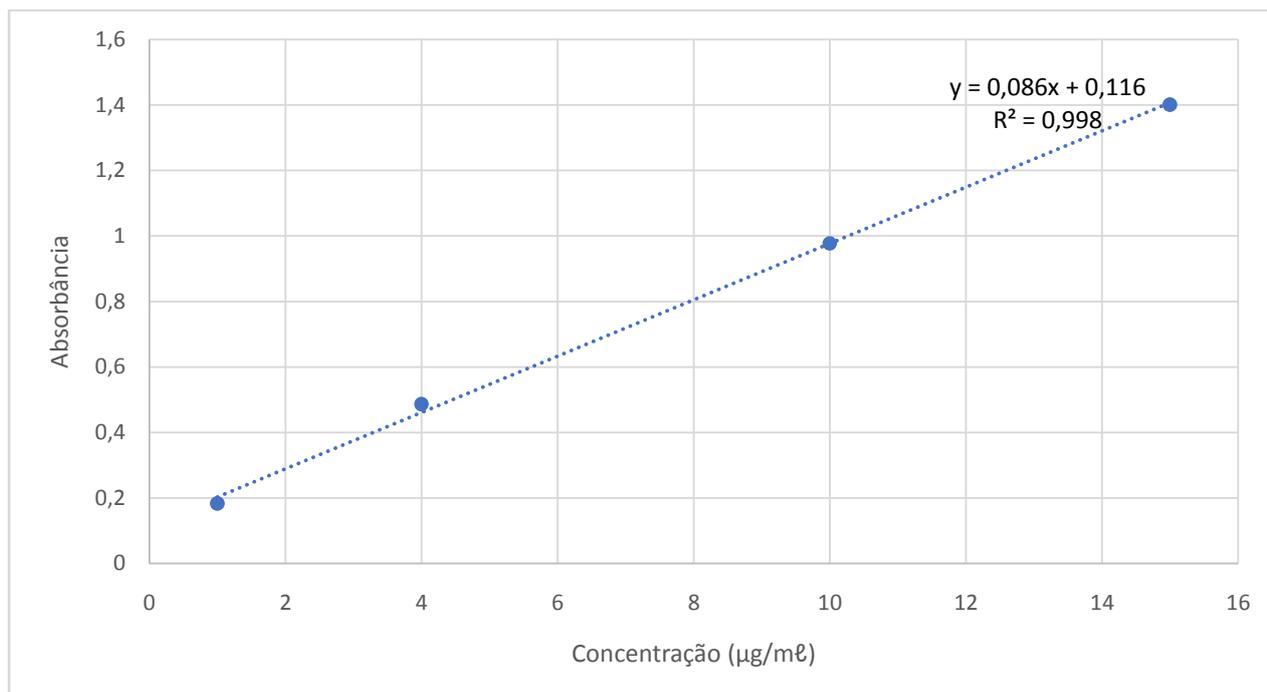
Tomando como base uma equação de primeiro grau, como as equações de reta encontradas em curvas de calibração de componente único, a interseção seria o valor de “b”, a angulação da reta o valor de “a”, sendo a absorvância encontrada no comprimento de onda escolhido o valor “y”, e o “x” a concentração.

Equação1 – Modelo de equação de 1º grau

$$y = ax + b$$

Então, nesta equação, “a” é a angulação da reta e deve ser diferente de zero , pois se “a” for igual a zero , quando multiplicado por “x” (concentração), não é possível calcular a concentração de fármaco.

Para melhor compreensão, foi construído um modelo de curva de calibração de tansulosina isolada em comprimento de onda 207nm, mediante regressão linear pelos mínimos quadrados obtendo a equação da reta através do Excel, tornando possível determinar a concentração de tansulosina por meio da absorvância num único comprimento de onda.

**Gráfico 2** - Curva de calibração do cloridrato de tansulosina.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Nesse exemplo, “Y” é a absorbância, “a” é a inclinação da reta, ou seja, 0,086. “x” é a concentração e “b” é a intersecção, ou seja, 0,1166.

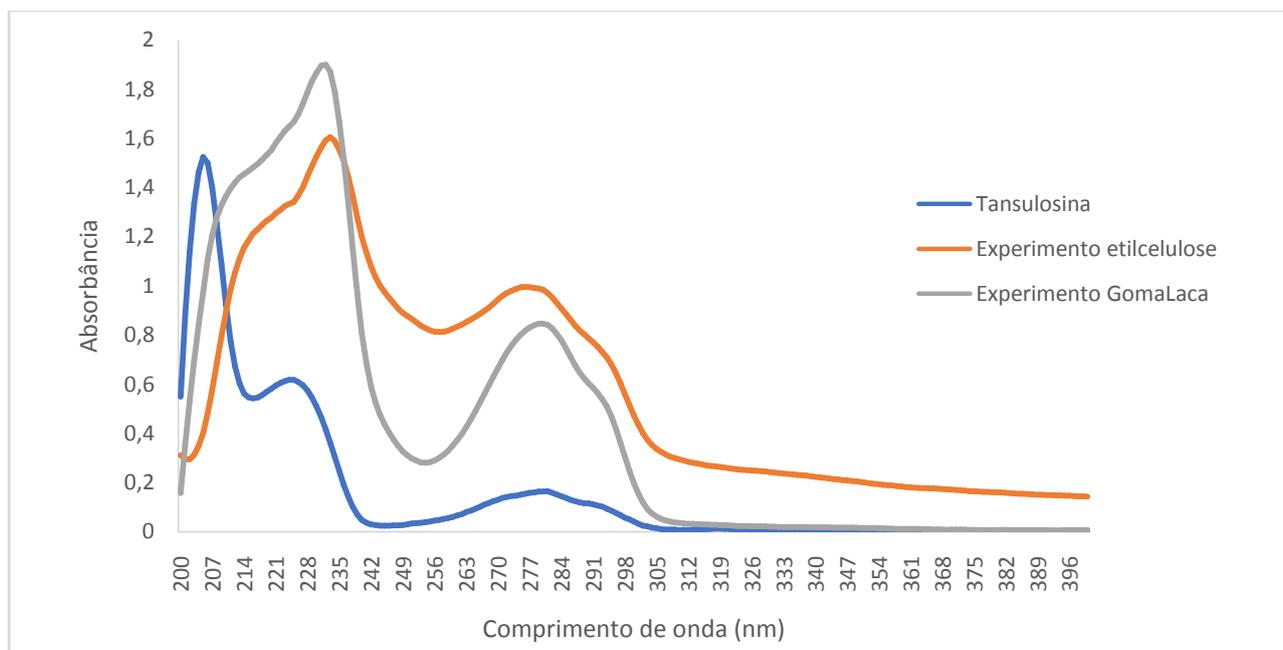
Então, através da regressão linear foi possível determinar as absorbâncias nas concentrações de tansulosina de 1 µg/ml, 4 µg/ml, 10 µg/ml e 15 µg/ml com  $R^2$  de 0,99.

Quando trabalhamos uma regressão multivariada, temos mais de dois eixos de abscissas, e polinômio de primeiro grau, com a necessidade de aplicação de matriz para que os vários valores de “a” (coeficiente angular) sejam calculados e gere um resultado confiável, preciso e exato.

## 6.4 Espectros de varredura UV das soluções de tansulosina isoladamente e nas misturas

Nos espectros apresentados no gráfico 3, é possível constatar a imensa interferência de cada um dos polímeros no perfil de absorbância da tansulosina. Quando avaliamos isoladamente os espectros de absorbância da tansulosina e das misturas (tansulosina com etilcelulose e tansulosina com goma laca), observamos que a primeira banda de máxima absorbância com comprimento de onda de 207nm corresponde a tansulosina, a segunda banda de máxima absorbância com comprimento de onda de 230nm corresponde a Goma Laca e a terceira banda de máxima absorbância com comprimento de onda de 279nm corresponde a etilcelulose.

**Gráfico 3** – Espectros de varredura UV das soluções da tansulosina isoladamente e em combinação com etilcelulose e goma laca.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Dessa forma, foi possível avaliar a interferência das matrizes em relação a cloridrato de tansulosina isoladamente, e, assim, avaliar as bandas de máxima absorbância das soluções de tansulosina em combinação com a etilcelulose e a goma laca. Assim é possível criar um modelo matemático que calcule a concentração do fármaco. O uso do planejamento fatorial foi utilizado, seguido da análise por regressão multivariada e criação de um modelo matemático para medida. Utilizou-se o aplicativo SpectroWSM que suaviza os espectros aplicando filtros de Savitzky-Golay.

## 6.5 Processamento dos dados e doseamento

A regressão linear é baseada na hipótese de que existe uma relação linear entre as variáveis dependentes e independentes. Isso significa que o aumento ou a diminuição de uma variável independente leva a um aumento ou a uma diminuição proporcional na variável dependente. A regressão linear é capaz de determinar a magnitude e a direção desta relação. É utilizado para analisar, qualitativamente e quantitativamente, relações entre variáveis. Chama-se de variável dependente ou variável endógena,  $y$ , aquela cujo comportamento será explicado pela variável  $x$ , chamada de variável explicativa, regressor ou variável independente. A idéia é estimar a equação de uma reta, como  $y=a+bx$ . O ponto central é, portanto, encontrar valores para  $a$  e  $b$  e estimar a inclinação da reta utilizando uma amostra aleatória de dados de  $x$  e  $y$ . A inclinação nos fornece o efeito em  $y$  da mudança de uma unidade em  $x$  (CHEIN, 2019).

A regressão multivariada é uma coleção de técnicas estatísticas que constroem modelos que descreve de maneira razoável relações entre várias variáveis.

Logo, no modelo de regressão múltipla, por exemplo, com duas variáveis explicativas, temos:

Equação 2 – Modelo de equação de regressão multivariada

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \varepsilon_i$$

Onde  $\beta_1$  e  $\beta_2$  como coeficientes parciais de regressão. A equação que descreve como a variável dependente  $y$  está relacionada com variáveis independentes  $x_1, x_2, \dots, x_p$ , e com um termo de erro (CHEIN, 2019).

É a partir das regressões multivariadas que são apontados determinados comprimentos de onda com  $R^2 \geq 0,99$ . Esses modelos também demonstram valor  $-p \leq 0,05$ , sendo possível afirmar uma correlação estatística confiável.

Com os comprimentos de onda em mãos, podemos traçar equações ou utilizar softwares como Excel, para calcular o doseamento da concentração de tansulosina, baseadas nas correspondentes absorvâncias para comprimentos de onda definidos.

## 6.6 Etilcelulose

Seguindo o planejamento fatorial e considerando as quantidades efetivamente pesadas do polímero e do fármaco, após diluições foram obtidas as seguintes soluções com suas respectivas concentrações:

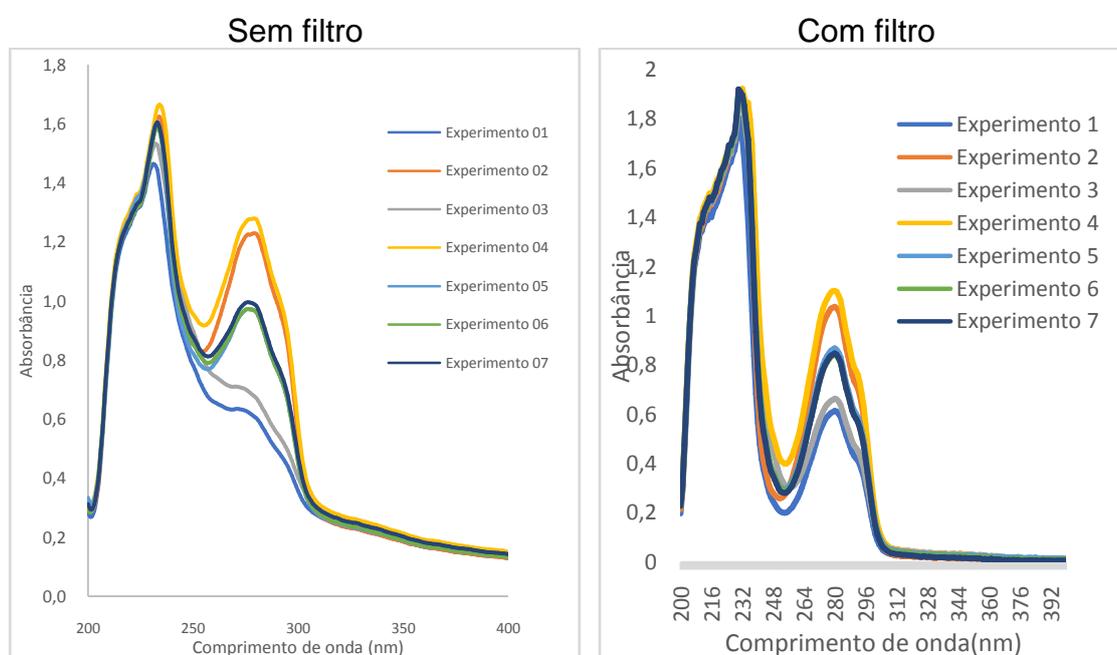
**Tabela 6** - Concentrações aplicadas de acordo com Planejamento Fatorial – Etilcelulose e Cloridato de tansulosina.

Experimento	Etilcelulose[mg/ml]	Tansulosina [ $\mu\text{g/ml}$ ]
1	49	98
2	49	490
3	59	98
4	59	490
5	54	294
6	54	294
7	54	294

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Realizadas as análises no espectrofotômetro, utilizando-se espectro de varredura para todas as soluções diagramadas, obtivemos os seguintes espectros, antes e depois da suavização pelo filtro de Savitzky-Galay.

**Gráfico 4** – Espectros de absorvância da tansulosina com etilcelulose sem e com a aplicação do filtro de Savitzky-Golay



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Observa-se que as maiores bandas de absorvância da mistura ocorreram nos experimentos 2 e 4. Os experimentos 1 e 3 tiveram a menores bandas de absorvância da

mistura. Os experimentos 5,6 e 7 se mantiveram em ponto intermediário condizendo com o planejamento fatorial das concentrações de tansulosina da tabela 6.

A partir dos gráficos e das concentrações planejadas, pode-se construir modelos matemáticos baseados em regressão multivariada, que levam a possibilidade de análise mais acurada das concentrações de tansulosina.

### 6.7 Goma Laca

As seguintes soluções foram produzidas e levadas para análise de varredura em espectrofotômetro, na faixa de comprimento de onda 200 - 400 nm, gerando sete curvas para análise.

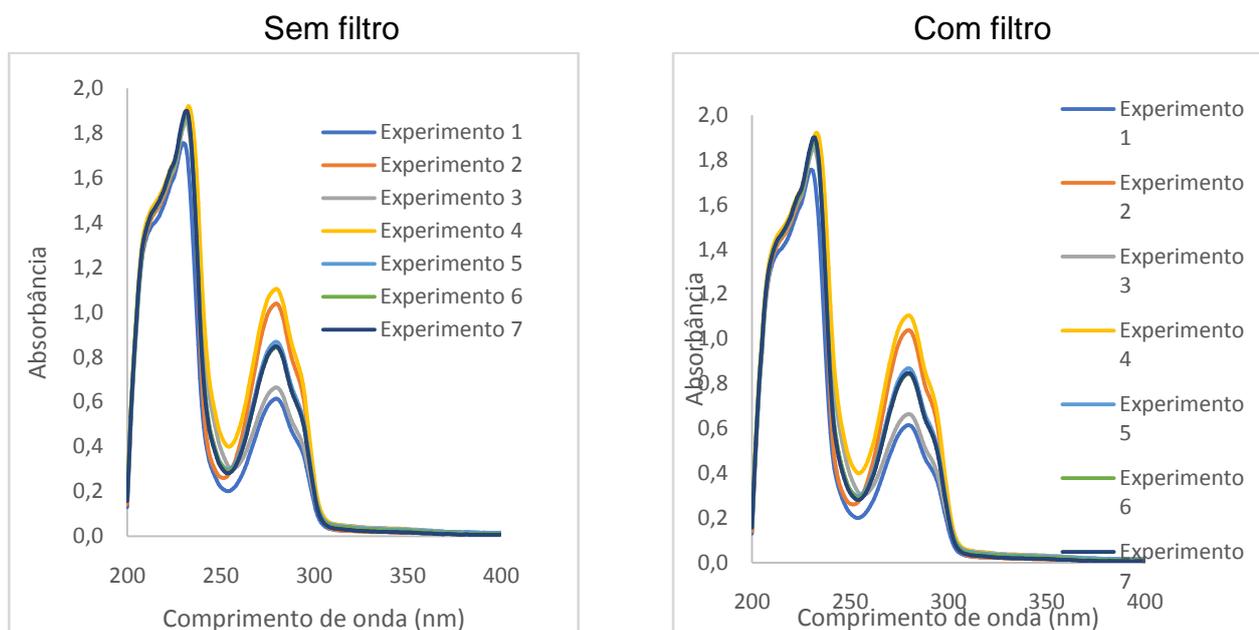
**Tabela 7** - Concentrações aplicadas de acordo com Planejamento Fatorial - Goma Laca e cloridrato de tansulosina.

Planejamento Fatorial – Goma Laca e cloridrato de tansulosina		
Experimento	Goma Laca[ $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ ]	Tansulosina[ $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ ]
1	497	50
2	497	100
3	994	50
4	994	100
5	746	75
6	746	75
7	746	75

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Após analisar e determinar os espectros de varreduras para as sete soluções produzidas, obtivemos os seguintes espectros, antes e depois da suavização pelo filtro de Savitzky-Galay.

**Gráfico 5** – Espectros de absorvância da tansulosina com goma laca sem e com a aplicação do filtro de Savitzky-Golay



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

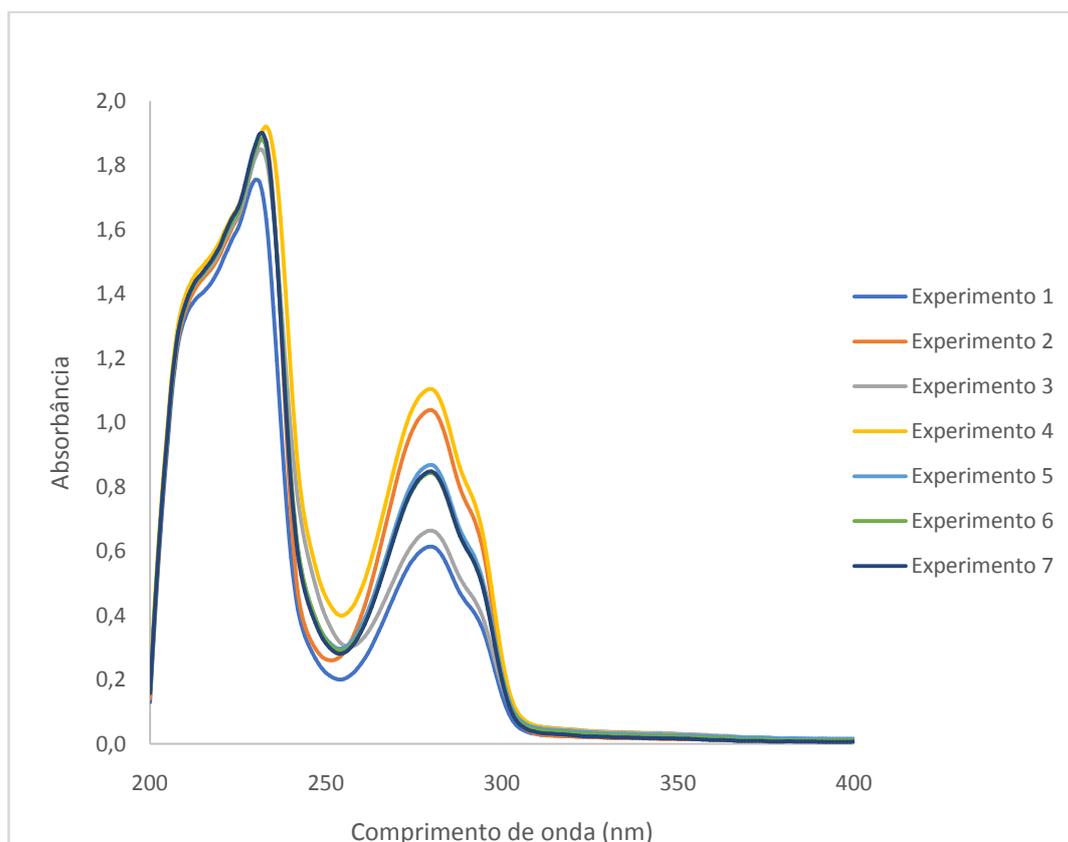
A partir desses gráficos e das concentrações trabalhadas nas soluções, podemos aplicar a regressão multivariada, encontrar uma equação com significância estatística e fazer uma correlação de alta precisão para calcular o doseamento da tansulosina.

### 6.8 Regressão multivariada e modelo matemático para estimativa da concentração

Após realizar os experimentos, foi isolada algumas áreas dos espectros que demonstraram uma absorvância mais acentuada e blocos distintos que variam de acordo com as concentrações. Os valores de absorvância para cada comprimento de onda e respectivas combinações de fármaco e polímero foram submetidos a análise de regressão multivariada, para selecionar os comprimentos de onda que contribuem significativamente para se calcular o doseamento do fármaco.

Tomando como base para elaboração de um modelo matemático os experimentos utilizando a tansulosina e a goma laca, podemos isolar algumas áreas do gráfico que demonstrem significativa variação de acordo com a absorvância das concentrações de tansulosina e goma laca.

**Gráfico 6** - Regiões do espectro com significância para análise – Tansulosina x Goma Laca.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Os retângulos de cor vermelha mostram as melhores regiões para desenvolver o modelo matemático das concentrações de tansulosina associado a goma laca. A primeira área de coluna vermelha mostrou maior absorbância. Porém, a segunda área de coluna vermelho mostrou uma separação maior entre bandas de absorbância da mistura tansulosina e goma laca.

Com isso, podemos tentar comprovar através da regressão multivariada e da aplicação no modelo matemático, uma possível sensibilidade mais acentuada nas regiões demarcadas em vermelho, para calcular o doseamento da tansulosina. Isolar algumas regiões é importante, pois o Excel apresenta limitação para análise de dados por regressão multivariada, podendo ser utilizados apenas 16 dados por rodada de análise. Após aplicada a ferramenta de análise de dados e inseridos os comprimentos de onda, nesse caso com intervalos de 3nm, entre cada comprimento de onda, obtém-se os seguintes resumos de resultados:

**Tabela 8** - Análise estatística de regressão e ANOVA rodada 1.

<i>Estatística de regressão</i>					
R múltiplo					1
R-Quadrado					1
R-quadrado ajustado					65535
Erro padrão					0
Observações					<u>7</u>

ANOVA					
	gl	SQ	MQ	F	F designificação
Regressão	16	2500	156,25	#NUM!	#NUM!
Resíduo	0	0	65535		
Total	16	2500			

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 9** - Estatísticas da regressão a partir dos dados da rodada 1.

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Statt</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	-358,190	0	65535	-	-358,19	-358,19
A <sub>223</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>226</sub>	545,447	0	65535	-	545,4474	545,4474
A <sub>229</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>232</sub>	-429,165	0	65535	-	-429,166	-429,166
A <sub>235</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>238</sub>	642,422	0	65535	-	642,4229	642,4229
A <sub>241</sub>	-551,417	0	65535	-	-551,418	-551,418
A <sub>244</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>247</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>250</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>253</sub>	-93,725	0	65535	-	-93,7251	-93,7251
A <sub>256</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>259</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>262</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>265</sub>	0	0	65535	-	0	0
A <sub>268</sub>	-24,375	0	65535	-	-24,3756	-24,3756

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Os resultados destacados em amarelo apresentam coeficiente igual a zero, sendo assim, não são significativos para construção do modelo de quantificação da concentração de tansulosina.

Ao eliminar os fatores não significativos e realizando novo ensaio apenas com os dados dos seis comprimentos de onda restantes, foram obtidos os resultados na tabela 11.

**Tabela 10** - Análise estatística de regressão e ANOVA rodada 2.

<i>Estatística de regressão</i>	
R múltiplo	0,9999
R-Quadrado	0,9999
R-quadrado ajustado	0,9999
Erro padrão	0,1514
Observações	7

ANOVA					
	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	5	2499,97	499,9954	21812,25	0,0051
Resíduo	1	0,0229	0,022923		
Total	6	2500			

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 11** - Estatísticas de regressão a partir dos dados após várias rodadas.

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	-320,188	10,405	-30,771	0,0206	-452,401	-187,975
A <sub>226</sub>	483,831	10,049	48,143	0,0132	356,136	611,527
A <sub>232</sub>	-380,36	5,231	-72,71	0,0087	-446,828	-313,891
A <sub>238</sub>	573,309	6,474	88,544	0,0071	491,039	655,579
A <sub>241</sub>	-482,923	2,677	-180,339	0,0035	-516,948	-448,897
A <sub>253</sub>	-121,047	19,583	-6,180	0,1021	-369,885	127,790

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Foi eliminado o resultado obtido com comprimento de onda de 253nm por ter o “p” não significativo e realizado novo ensaio de regressão, resultando nos valores apresentado na tabela 13.

Então, após várias rodadas dos dados, os valores com coeficiente igual a zero foram removidos e adicionados novos valores de comprimento de onda dentro das faixas mostradas anteriormente. Após várias rodadas, foi possível chegar em valores de comprimentos de onda em que os coeficientes foram diferentes de zero e o valor- $p \leq 0,05$ .

**Tabela 12** - Análise estatística de regressão e ANOVA, rodada final.

<i>Estatística de regressão</i>	
R múltiplo	0,9998
R-Quadrado	0,9996
R-quadrado ajustado	0,9989
Erro padrão	0,6703
Observações	7

ANOVA					
	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	4	2499,101	624,7753	1390,461	0,0007
Resíduo	2	0,8986	0,4493		
Total	6	2500			

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 13** - Estatística da regressão a partir dos dados da rodada final.

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	-313,525	45,820	-6,842	0,0206	-510,676	-116,373
A <sub>226</sub>	468,005	43,026	10,877	0,0083	282,878	653,132
A <sub>232</sub>	-362,801	19,448	-18,654	0,0028	-446,48	-279,123
A <sub>238</sub>	536,544	11,324	47,379	0,0004	487,819	585,268
A <sub>241</sub>	-490,717	10,459	-46,918	0,0004	-535,719	-445,716

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Dessa forma, podemos aplicar os coeficientes associado aos respectivos comprimentos de onda definidos pelo Excel e calcular os valores de tansulosina de cada uma das curvas na equação

Equação 3 – Equação de regressão multivariada da tabela 13

$$Y: -313,525 + 468,0053 \cdot A_{226} - 326,801 \cdot A_{232} + 536,5442 \cdot A_{238} - 490,717 \cdot A_{241}$$

**Tabela 14** - Tansulosina calculada a partir do modelo de regressão multivariada proposta.

<i>Tansulosina</i>	<i>75</i>	<i>75</i>	<i>100</i>	<i>75</i>	<i>50</i>	<i>100</i>	<i>50</i>
<b>GomaLaca</b>	<b>7,455</b>	<b>7,455</b>	<b>9,94</b>	<b>7,455</b>	<b>4,97</b>	<b>4,97</b>	<b>9,94</b>
A226	1,6835	1,6873	1,6986	1,6981	1,6341	1,6678	1,6723
A232	1,8801	1,8819	1,9096	1,8993	1,7095	1,8868	1,8461
A238	1,1663	1,1703	1,4881	1,1516	0,8540	1,1163	1,2478
A241	0,6974	0,7061	0,9925	0,6833	0,4875	0,5739	0,8539
<b>Tansulosina Calculada</b>	<b>75,85</b>	<b>74,79</b>	<b>99,98</b>	<b>74,72</b>	<b>49,98</b>	<b>99,82</b>	<b>49,86</b>
<b>%Recuperada</b>	<b>101,1%</b>	<b>99,72%</b>	<b>99,98%</b>	<b>99,63%</b>	<b>99,96%</b>	<b>99,82%</b>	<b>99,72%</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Portanto, as concentrações calculadas (como mostrado na tabela 14) correspondem às concentrações utilizadas no planejamento fatorial da tansulosina com a goma laca, resultando numa recuperação média de 99,99% e desvio padrão de +/- 0,005% (menor 0,99 e maior 1,011).

Quando avaliamos a segunda área de coluna vermelha do gráfico 6, com intervalo de comprimento de onda entre 250 e 320nm, no qual há uma separação das curvas entre as bandas de máxima absorvância da mistura tansulosina e goma laca é maior, obtivemos os seguintes resultados:

**Tabela 15** - Análise estatística de regressão e ANOVA

<i>Estatística de regressão</i>	
R-múltiplo	0,9991
R-Quadra	0,9983
R-quadrado	0,9975
Erro padrão	1,0064
Observações	7

ANOVA					
	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	2	2495,948	1247,974	1232,04	2,63E-06
Resíduo	4	4,0517	1,0129		
Total	6	2500			

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 16** - Estatística de regressão a partir dos dados anteriores.

	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>Statt</b>	<b>valor-P</b>	<b>95%inferior</b>	<b>95%superior</b>
Interseção	-12,803	2,408	-5,316	0,0060	-19,489	-6,116
A <sub>280</sub>	115,768	2,333	49,621	0,000001	109,290	122,245
A <sub>310</sub>	-258,179	38,731	-6,665	0,0026	-365,714	-150,643

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Dessa forma, podemos aplicar os coeficientes associado aos respectivos comprimentos de ondas definido pelo Excel e calcular os valores de tansulosina de cada uma das curvas usando a equação

Equação 4 – Equação de regressão multivariada da tabela 16

$$Y: -12,803 + 115,768 \cdot A_{280} - 258,179 \cdot A_{310}$$

**Tabela 17** - Concentrações calculadas de tansulosina associado a goma laca conforme planejamento fatorial.

Tansulosina	75	75	100	75	50	100	50
<b>GomaLaca</b>	7,455	7,455	9,94	7,455	4,97	4,97	9,94
A <sub>280</sub>	0,8677	0,8428	1,1040	0,8471	0,6135	1,0385	0,6634
A <sub>310</sub>	0,0495	0,0430	0,0550	0,0361	0,0297	0,0311	0,0549
<b>Tansulosina Calculada</b>	<b>74,85</b>	<b>73,66</b>	<b>100,80</b>	<b>75,95</b>	<b>50,54</b>	<b>99,38</b>	<b>49,81</b>
<b>%Recuperada</b>	<b>99,8%</b>	<b>98,21%</b>	<b>100,8%</b>	<b>101,26%</b>	<b>101,08%</b>	<b>99,38%</b>	<b>99,62%</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Portanto, as concentrações calculadas de tansulosina, correspondem as concentrações utilizadas no planejamento fatorial da mistura tansulosina/goma laca, conforme a tabela 17 mostrada acima, resultando numa recuperação média de 100,02% e desvio padrão de +/-0,01%(menor 0,98 e maior 1,012).

Para a elaboração do modelo matemático dos experimentos da tansulosina associado a etilcelulose, também podemos isolar algumas áreas do gráfico que demonstraram significativa variação de acordo com as bandas de máxima absorbância das concentrações de tansulosina associado a etilcelulose.

Então, após várias rodadas dos dados, os valores com coeficiente igual a zero foram removidos e adicionados novos valores de comprimento de onda nos ensaios da tansulosina associado a etilcelulose. Após vários ensaios, foi possível chegar em valores de comprimentos de onda em que os coeficientes foram diferentes de zero e o valor  $p \leq 0,05$ , conforme mostrada na tabela abaixo.

**Tabela 18**– Estatísticas de regressão a partir dos dados da rodada final tansulosina associado a etilcelulose.

<i>Estatística de regressão</i>	
R múltiplo	0,9921
R-Quadrado	0,9999
R-quadrado ajustado	0,9998
Erro padrão	2,0374
Observações	7

ANOVA					
	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	3	159987,5	53329,18	12847,28	1,16566E-06
Resíduo	3	12,45	4,15		
Total	6	160000			

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

**Tabela 19** - Estatística de regressão a partir dos dados da rodada final

	<i>Coefficientes</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>Stat t</i>	<i>valor-P</i>	<i>95% inferiores</i>	<i>95% superiores</i>
Interseção	95,49	21,57	4,42	0,021	26,85	164,12
A <sub>285</sub>	-2624,29	284,10	-9,23	0,002	-3528,43	-1720,14
A <sub>291</sub>	4156,79	342,75	12,12	0,001	3065,99	5247,58
A <sub>303</sub>	-1808,49	96,86	-18,67	0,0003	-2116,74	-1500,23

Podemos aplicar os coeficientes associado aos respectivos comprimentos de ondas definido pelo Excel e calcular os valores de tansulosina de cada uma das curvas usando a equação

Equação 5 – Equação de regressão multivariada da tabela 19

$$Y: 95,49 - 2624,29 \cdot A_{285} + 4156,79 \cdot A_{291} - 1808,49 \cdot A_{303}$$

**Tabela 20** - Concentrações calculadas de tansulosina associado a etilcelulose conforme planejamento fatorial.

<b>Tansulosina</b>	<b>100</b>	<b>500</b>	<b>100</b>	<b>500</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>
<b>Etilcelulose</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>55</b>
A <sub>285</sub>	0,5493	1,1193	0,6118	1,1562	0,8644	0,8639	0,8850
A <sub>291</sub>	0,4850	0,9716	0,5419	1,0124	0,7493	0,7510	0,7710
A <sub>303</sub>	0,3148	0,3861	0,3562	0,4254	0,3555	0,3589	0,3737
<b>Tansulosina Calculada</b>	<b>100,70</b>	<b>498,48</b>	<b>98,33</b>	<b>500,48</b>	<b>298,92</b>	<b>300,95</b>	<b>302,14</b>
<b>%Recuperada</b>	<b>100,70%</b>	<b>99,70%</b>	<b>98,33%</b>	<b>100,10%</b>	<b>99,64%</b>	<b>100,32%</b>	<b>100,71%</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

As concentrações calculadas de tansulosina, correspondem as concentrações utilizadas no planejamento fatorial da mistura tansulosina associado a etilcelulose, conforme a tabela 19 mostrada acima, resultando numa recuperação média de 99,93% e desvio padrão de +/-0,82%.

Portanto, as concentrações calculadas de tansulosina, correspondem as concentrações utilizadas no planejamento fatorial da mistura tansulosina associado a etilcelulose.

Como é de se esperar do método proposto da regressão multivariada, não foi possível inicialmente encontrar os resultados no primeiro ensaio dos dados com coeficiente diferente de zero e o valor de “p” significativo. Então, para obter os resultados

tivemos que realizar vários ensaios para encontrar os comprimentos de onda com coeficiente diferente de zero e o valor de “p” significativo com valor  $p \leq 0,05$ .

Há décadas, os urologistas já utilizam comprimidos de tansulosina pela via oral para o tratamento da síndrome do stent ureteral. Mesmo assim, não foi possível comparar os dados deste trabalho com outros já publicados na literatura, pois este trabalho está sendo pioneiro na tentativa de impregnação do cateter duplo J com a tansulosina até o presente momento.

## **7 CONCLUSÃO**

Foi desenvolvido método analítico e modelo matemático capaz de quantificar a tansulosina na matriz, que posteriormente poderá ser impregnado no cateter duplo J.

Através da ferramenta matemática e estatística como o filtro de Savitzky-Golay e mediante técnicas de regressão multivariada através do Excel, foi possível realizar o doseamento dos fármacos nos polímeros etilcelulose e Goma laca.

## REFERÊNCIAS

AL-MARHOON, Mohammed S.; SHAREEF, Omar; VENKITESWARAN, Krishna P. Complications and outcomes of JJ stenting of the ureter in urological practice: a single-centre experience. **Arab Journal Of Urology**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 372-377, dez. 2012.

AUGE, Brian K.; FERRARO, Roberto F.; MADENJIAN, Arthur R.; PREMINGER, Glenn M. Evaluation Of A Dissolvable Ureteral Drainage Stent In A Swine Model. **JournalOfUrology**, [S.L.], v. 168, n. 2, p. 808-812, ago. 2002.

BARROS, Alexandre A.; BROWNE, Shane; OLIVEIRA, Carlos; LIMA, Estevão; DUARTE, Ana Rita C.; HEALY, Kevin E.; REIS, Rui L. Drug-eluting biodegradable ureteral stent: new approach for urothelial tumors of upper urinary tract cancer. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 513, n. 1-2, p. 227-237, nov. 2016.

BARROS, Alexandre A.; OLIVEIRA, Carlos; REIS, Rui L.; LIMA, Estevão; DUARTE, Ana Rita C. Ketoprofen-eluting biodegradable ureteral stents by CO2 impregnation: in vitro study. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 495, n. 2, p. 651-659, nov. 2015.

BARROS, Neto B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E., Planejamento e Otimização de Experimentos, Ed. UNICAMP: Campinas, 1995.

BEYSENS, Matthias; TAILLY, Thomas O. Ureteral stents in urolithiasis. **Asian Journal Of Urology**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 274-286, out. 2018.

CADIEUX, Peter A.; CHEW, Ben H.; KNUDSEN, Bodo E.; DEJONG, Kathy; ROWE, Elaine; REID, Gregor; DENSTEDT, John D. Triclosan Loaded Ureteral Stents Decrease Proteus Mirabilis 296 Infection in a Rabbit Urinary Tract Infection Model. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 175, n. 6, p. 2331-2335, jun. 2006.

CHAMPEAU, M.; THOMASSIN, J.-M.; TASSAING, T.; JÉRÔME, C. Drug loading of polymer implants by supercritical CO<sub>2</sub> assisted impregnation: a review. **JournalOfControlled Release**, [S.L.], v. 209, p. 248-259, jul. 2015.

CHEIN, Flávia **Introdução aos modelos de regressão linear : um passo inicial para compreensão da econometria como uma ferramenta de avaliação de políticas públicas** - Brasília: Enap, 2019.

CHEW, Ben H.; PATERSON, Ryan F.; CLINKSCALES, Kenneth W.; LEVINE, Barry S.; SHALABY, Shalaby W.; LANGE, Dirk. In Vivo Evaluation of the Third Generation Biodegradable Stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 189, n. 2, p. 719-725, fev. 2013.

CHOKSHI, Rhina; ZIA, Hossein. Hot-Melt Extrusion Technique: A Review. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 3-16, 2004. Disponível em: <<https://brieflands.com/articles/ijpr-127989.pdf>>. Acesso em: 10 nov 2022.

CROWLEY, Michael M.; ZHANG, Feng; REPKA, Michael A.; THUMMA, Sridhar; UPADHYE, Sampada B.; BATTU, Sunil Kumar; MCGINITY, James W.; MARTIN, Charles.

Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: part I. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 909-926, jan. 2007.

DAMIANO, Rocco; AUTORINO, Riccardo; SIO, Marco de; GIACOBBE, Alessandro; PALUMBO, Italo Michele; D'ARMIENTO, Massimo. Effect of Tamsulosin in Preventing Ureteral Stent-Related Morbidity: a prospective study. **Journal Of Endourology**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 651-656, abr. 2008.

DELIVELIOTIS, Charalambos; CHRISOFOFOS, Michael; GOUGOUSIS, Evangelos; PAPATSORIS, Athanasios; DELLIS, Athanasios; VARKARAKIS, Ioannis M. Is there a role for alpha1-blockers in treating double-J stent-related symptoms? **Urology**, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 35-39, jan. 2006.

DEPONTI, Vania Becker. **Cápsulas de liberação modificada : é possível produzir em Farmácia?**2012. 24 p. Trabalho de Conclusão (Estágio Curricular em Farmácia ) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul , Porto Alegre, 2012. Disponível em:<<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/143429/000898465.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 07 Nov 2022.

DUAN, Yinghui; GRADY, James J.; ALBERTSEN, Peter C.; WU, Z. Helen. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. **Pharmacoepidemiology And Drug Safety**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 340-348, 9 jan. 2018.

FARMACOPEIA EUROPEIA. **TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE**. UE. 10ª Edição . p. 3963 - 3964, 2021.

GOMES, Fernanda Sanches. **Processos de revestimento em sólidos orais na indústria Farmacêutica: origens, vantagens e procedimentos utilizados**. 2019. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos /Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz , Rio de Janeiro , RJ, 2019. Disponível em : [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/37038/FernandaSanchesGomes\\_TCC\\_TIF\\_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/37038/FernandaSanchesGomes_TCC_TIF_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y). Acesso em: 07 nov 2022.

KAPLAN, Steven A.; CHUGHTAI, Bilal I. Safety of Tamsulosin: a systematic review of randomized trials with a focus on women and children. **Drug Safety**, [S.L.], v. 41, n. 9, p. 835-842, 8 maio 2018.

KAPOOR, Deepak N; BHATIA, Amit; KAUR, Ripandeep; SHARMA, Ruchi; KAUR, Gurvinder; DHAWAN, Sanju. PLGA: a unique polymer for drug delivery. **Therapeutic Delivery**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 41-58, jan. 2015.

KIM, Jang Kyoung; KIM, Hyung Jin; CHUNG, Jee-Young; LEE, Jong-Hwan; YOUNG, Seok-Beom; KIM, Yong-Hee. Natural and synthetic biomaterials for controlled drug delivery. **Archives OfPharmacal Research**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 60-68, 7 nov. 2013.

KURTZ, P.; ROSA, P.; PENNA, G. Cateter venoso profundo recoberto com antibiótico para reduzir infecção: estudo piloto. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 2, p. 160–164, abr. 2008. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/rbti/a/tw4QCRfm64tLVdHjzPVmGnk/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 15 dez 2022.

HSIAO, Po-Jen; LEE, Sheng-Wei; CHANG, Chao-Hsiang; CHOU, Ericchieh-Lung. Lower urinary tract symptoms associated with Double-J stent. **Urological Science**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 92, 2019.

LEE SW, HSIAO PJ, CHANG CH, CHOU EC. Lower urinary tract symptoms associated with Double-J stent. **UrolSci**, 30:92-8, 2019.

MANFRO, R.C., FERNANDES, P.M.P.G., and BARBOSA, E.R.G. Registro Brasileiro de Transplantes - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017), **Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. p. 9, 2017.

MELZER, Eva; KREUTER, Jorg; DANIELS. Ethylcellulose: a new type of emulsion stabilizer. **Eur J Pharm Biopharm**, 56: 23–27, 2003.

MIYAOKA, Ricardo; MONGA, Manoj. Ureteral stent discomfort: Etiology and management. **Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India**, v. 25, n. 4, p. 455, 2009.

MONTGOMERY, D. C.; Design and Analysis of Experiments, 3<sup>rd</sup> ed., **John Wiley: New York**, 1991.

MOSAYYEBI, Ali; MANES, Costantino; CARUGO, Dario; SOMANI, Bhaskar K. Advances in Ureteral Stent Design and Materials. **Current Urology Reports**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 1-35, 10 abr. 2018.

NADY, Norhan; KANDIL, Sherif. Novel Blend for Producing Porous Chitosan-Based Films Suitable for Biomedical Applications. **Membranes**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 2, 3 jan. 2018.

NICKEL, J. C.; SANDER, S.; MOON, T. D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of  $\alpha$ -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. **International Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 62, n. 10, p. 1547-1559, 8 set. 2008.

NOBUSA, Ana Lucia. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada**. 2010. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 2010. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-08072011-104933/publico/ANA\\_LUCIA\\_NOBUSA.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-08072011-104933/publico/ANA_LUCIA_NOBUSA.pdf). Acesso em: 10 nov2022.

NUNES, Thiago Franchi; TIBANA, Tiago Kojun; SANTOS, Rômulo Florêncio Tristão; CARRAMANHO JUNIOR, Jorge da Costa; MARCHIORI, Edson. Percutaneous insertion of bilateral double J stent. **Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 2, p. 104–105, mar. 2019.

PEARLE, Margaret S.; ANTONELLI, Jodi A.; LOTAN, Yair. Litíase Urinária: Etiologia, Epidemiologia e Patogênica. In: WEIN, Alan J; KAVOUSSI, Louis R; PARTIN, Alan W; PETERS, Craig A. **Campbell-Walsh-Wein Urologia**. 12<sup>a</sup> ed. Elsevier. 2020.

PETROIANU, Andy; OLIVEIRA NETO, José Estevão; ALBERTI, Luiz R. Dados epidemiológicos da litíase renal em hospital de referência em Belo Horizonte - Minas Gerais. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 85-88, 30 mar. 2001.

POLLARD, S. G.; MACFARLANE, R. Symptoms arising from Double-J ureteral stents. **The Journal of urology**, v. 139, n. 1, p. 37-38, 1988.

QUIMIDROL COMÉRCIO INDÚSTRIA IMPORTAÇÃO LTDA . **GOMA LACA ABTN - FISPQ**. 2008. Disponível em : <https://www.ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarrestauradora/lipq-laboratoriointegradodepesquisa/goma-laca.pdf>. Acesso em: 07 nov 2022.

ROMERO, Victoriano; AKPINAR, Haluk; ASSIMOS, Dean G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. **Reviews in urology**, v. 12, n. 2-3, p. e86, 2010.

SARAMAGO, Simone P. ; STEFFEN, Valder Jr; SILVA, Jefferson D; SARAMAGO, Sezimaria FP. Planejamento de experimentos e otimização de sistemas mistos. **Rev FAMAT**, n.11. jan 2008. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/228551708>. Acesso em 22 out 2023.

SCHAFER, Ronald. What Is a Savitzky-Golay Filter? [Lecture Notes]. **Ieee Signal Processing Magazine**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 111-117, jul. 2011. Disponível em:<https://c.mql5.com/forexstd/forum/147/sgfilter.pdf>. Acesso em: 26 nov 2022.

SHRIVASTAVA A, SAXENA P, VIPIN B. Spectrophotometric estimation of tamsulosin hydrochloride by acid-dye method. **PharmaceuticalMethods**. v2 Jan-Mar 2011.

SILVA, Silvia Fernandes Ribeiro da; SILVA, Sônia Leite da; CAMPOS, Henry de Holanda; DAHER, Elizabeth De Francesco; SILVA, Carlos Antônio Bruno da. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes com litíase urinária em fortaleza, Ceará. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**,v.33, n. 3, p. 295-9, 2011.

SORIA F, RAKO D, GRAAF P. CurrentStateand Future Perspectives. **Urinary Stents**. Ed springer, 2022.

SOROKIN, Igor; MAMOULAKIS, Charalampos; MIYAZAWA, Katsuhito; RODGERS, Allen; TALATI, Jamsheer; LOTAN, Yair. Epidemiology of stone disease across the world. **World Journal Of Urology**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 1301-1320, 17 fev. 2017.

UGAONKAR, Shweta; NEEDHAM, Thomas E.; BOTHUN, Geoffrey D. Solubility and partitioning of carbamazepine in a two-phase supercritical carbon dioxide/polyvinylpyrrolidone system. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 403, n. 1-2, p. 96-100, jan. 2011.

VICENTINI, F.C.; FIGUEIREDO-FILHO, L.C.S.; JANEGITZ, B.C.; SANTIAGO, A.; PEREIRA-FILHO, E.R.; FATIBELLO-FILHO, O. Planejamento fatorial e superfície de resposta: otimização de um método voltamétrico para a determinação de ag(i) empregando um eletrodo de pasta de nanotubos de carbono. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 825–830, 2011. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/qn/a/BLhYQKZKNfHP5F74tpvsf9f/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 nov2022.

WANG, Lin; YANG, Ganggang; XIE, Hua; CHEN, Fang. Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: from bench to bedside. **Journal Of Biomaterials Science**, Polymer Edition, [S.L.], v. 29, n. 14, p. 1657-1666, 22 set. 2018.

WEIN AJ, KAVOUSSI LR, PERTIN AW, et al. Campbell-Walsh Urologia. Litiase Urinaria: Etiologia, Epidemiologia e Patogênica. v11, p.1170-99. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). Tamsulosin hydrochloride -- Risk of Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS). In: WHO. **Pharmaceuticals Newsletter**.No. 5. Geneva: WHO, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Evaluation of certain food additives and contaminants. **Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives**. No. 789: WHO, 1990.