

**Instituto de tecnologia em fármacos- Far-Manguinhos /
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)**

Vanessa Glória Garrido Mavropoulos Costa

**Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de
comprimidos de liberação imediata contendo citrato de
sildenafil**

Rio de Janeiro

2015

Vanessa Glória Garrido Mavropoulos Costa

Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata contendo citrato de sildenafil

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a Erika Martins de Carvalho

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Alessandra Lifschitz Viçosa

Rio de Janeiro

2015

C837e Costa, Vanessa Gloria Garrido Mavropoulos

Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata contendo citrato de sildenafila. / Vanessa Gloria Garrido Mavropoulos Costa. – Rio de Janeiro, 2015.

xx, 127f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Érika Martins de Carvalho

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2015.

Bibliografia: f. 131-140

1. Citrato de sildenafila. 2. Disfunção erétil. 3. Hipertensão arterial pulmonar. 4. Pré-formulação. 5. Perfil de dissolução. 6. Título.

CDD 615.1

Vanessa Glória Garrido Mavropoulos Costa

Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata contendo citrato de sildenafil

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Aprovada em _____ de _____ de 2015.

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a Erika Martins de Carvalho
Departamento de Síntese Orgânica (Farmanguinhos/FIOCRUZ)
Presidente da Banca

Prof^a. Dr^a Samanta Mourão
Faculdade de Farmácia/ UFF

Prof^a. Dr^a Priscila de Nobrega Rito
Serviço de Assuntos Regulatórios- SAR (FARMANGUINHOS – CTM)

Prof^a. Dr^a Vânia Emerich Bucco de Campos
UFRJ

AGRADECIMENTO

A Deus pela oportunidade de evoluir profissionalmente e por colocar em meu caminho pessoas especiais que fazem a vida valer a pena.

Aos meus pais, por não medirem esforços para minha educação, pelo orgulho em cada conquista e por serem um grande exemplo em minha vida.

Aos meus irmãos, marido e filha por fazerem parte da minha vida.

As minhas orientadoras, Dr^a. Erika Martins de Carvalho e Dr^a. Alessandra Lifitch Viçosa, pela dedicação e amizade. Revisões e sugestões, fatores fundamentais para a conclusão desse trabalho.

A todos os colegas da minha turma do mestrado.

A direção do Laboratório Farmacêutico da Marinha pela oportunidade dada.

Aos meus chefes, Paulo e Alex, pelo apoio e compreensão.

Aos colegas do Laboratório Farmacêutico da Marinha pelo incentivo para que esse sonho se torna-se realidade.

A Fátima, Arthur, Fabrício, Andreia, Lívia e Wallace pelo auxílio prestado.

Ao Eduardo Gomes de Souza pelo apoio dado.

A Jéssica Costa pela ajuda durante a realização deste trabalho.

Ao Rafael Cardoso Seiceira do Laboratório de Estudos do Estado Sólido de Farmanguinhos/Fiocruz pela realização das análises de DRX e TGA.

Ao Bruno Lessa do Laboratório da Plataforma de Métodos Analíticos de Farmanguinhos/Fiocruz execução das análises de Infravermelho.

A Plataforma de microscopia Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz pela realização das análises de microscopia eletrônica de varredura.

Ao Laboratório de RMN da Plataforma de Métodos Analíticos de Farmanguinhos/Fiocruz pela realização dos ensaios de Ressonância Magnética Nuclear em solução.

Ao Laboratório de RMN da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro pela execução das análises de Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido.

RESUMO

COSTA, Vanessa Glória Garrido Mavropoulos. *Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata contendo citrato de sildenafil*. 2015. 147p. Dissertação (Mestrado). Programa de pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

O citrato de sildenafil é um fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil, hipertensão arterial pulmonar e no fenômeno de Raynaud, atuando na inibição da enzima fosfodiesterase 5. O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de formulações proporcionais de comprimidos revestidos de liberação imediata de citrato de sildenafil nas concentrações de 25, 50 e 100 mg. Um estudo de pré-formulação de dois diferentes fabricantes do insumo farmacêutico ativo (IFA) foi realizado para a avaliação de sua pureza química, cristalinidade, tamanho de partícula, densidade, fluidez, e compatibilidade fármaco excipiente e excipiente-excipiente através das principais técnicas de caracterização tais como microscopia eletrônica de varredura, difração de raios X, difração a laser, calorimetria exploratória diferencial, análise termogravimétrica, ressonância magnética nuclear e espectroscopia na região do infravermelho. A baixa densidade e fluxo muito pobre do IFA inviabilizaram a produção por compressão direta sendo a granulação seca a via produtiva escolhida. As análises dos comprimidos revestidos pelas mesmas técnicas empregadas na caracterização do IFA isolado permitiram verificar que não houve incompatibilidade entre os excipientes escolhidos e nem entre o IFA de diferentes fabricantes atendendo a legislação vigente. O desenvolvimento do método de dissolução foi necessário para a avaliação dos comprimidos desenvolvidos neste trabalho frente ao medicamento de referência. Os medicamentos teste de liberação imediata apresentaram uma dissolução muito rápida para as três dosagens, apresentando um valor de $Q > 85\%$ em 15 minutos no meio tampão acetato pH 4,5, semelhante ao medicamento referência.

Palavras-chaves: Citrato de sildenafil. Disfunção erétil. Hipertensão arterial pulmonar. Pré-formulação. Perfil de dissolução.

Preformulation study and development of sildenafil citrate immediate release tablets

ABSTRACT

The sildenafil citrate is a drug used to treat erectile dysfunction, pulmonary hypertension and Raynaud's phenomenon, acting in inhibiting the enzyme phosphodiesterase 5. This work aimed at the development a proportional immediate release formulations of coated tablets of citrate sildenafil at concentrations of 25, 50 and 100 mg. A pre-formulation study of two different manufacturers of active pharmaceutical ingredient (IFA) was performed to evaluate its chemical purity, crystallinity, particle size, density, fluidity, and drug compatibility excipient and excipient-excipient through the main techniques characterization such as scanning electron microscopy, X-ray diffraction, laser diffraction, differential scanning calorimetry, thermal gravimetric analysis, nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy in the infrared region. The low density and poor flow of IFA made it impossible to produce by direct compression and a dry granulation productive route was chosen. Analyses of tablets coated with the same techniques used in the characterization of isolated IFA allowed to verify that there was no incompatibility between excipients and IFA. The development of dissolution method was necessary for the evaluation of the tablets developed in this work against the reference product. The test drugs showed a very fast dissolution for the three levels, having a Q value > 85% in 15 minutes in pH 4.5 acetate buffer means similar to the reference product.

Keywords: sildenafil citrate. Erectile dysfunction. Pulmonary arterial hypertension. Pre-formulation. Dissolution profile.

SUMÁRIO

Sumário	i
Índice de figuras	vi
Índice de tabelas	vii
Lista de abreviatura	ix
1	INTRODUÇÃO.....23
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....24
2.1	Citrato de sildenafil.....24
2.2	Disfunção erétil (DE).....25
2.3	Hipertensão arterial pulmonar (HAP).....26
2.4	Fenômeno de Raynaud (FRy).....28
2.5	Política de medicamentos: genéricos e similares.....29
2.6	Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC).....30
2.7	Equivalência e bioequivalência farmacêutica.....31
2.7.1	<u>Dissolução e perfil de dissolução</u>32
2.8	Desenvolvimento farmacotécnico.....34
2.9	Fatores que impactam no processo produtivo.....37
2.9.1	<u>Morfologia</u>37
2.9.2	<u>Tamanho de partícula e sua distribuição</u>37
2.9.3	<u>Fluidez e ângulo de repouso</u>38
2.10	Estudos de compatibilidade de fármaco-excipientes.....38
2.10.1	<u>Espectroscopia de absorção de infravermelho (IV)</u>39
2.10.2	<u>Análises térmicas</u>40
2.10.3	<u>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</u>43

2.10.4	<u>Difração de raios X (DRX)</u>	44
3	JUSTIFICATIVA	45
4	OBJETIVOS	46
4.1	Objetivo Geral.....	46
4.2	Objetivos Específicos.....	46
5	MATERIAIS E MÉTODOS	46
5.1	Matérias primas e produtos.....	46
5.2	Reagentes e substância química de referência.....	47
5.3	Equipamentos.....	48
5.4	Acessórios.....	49
5.5	Métodos	49
5.5.1	<u>Caracterização do insumo farmacêutico ativo – citrato de sildenafil (CS)</u>	49
5.5.1.1	Difração de raios X.....	49
5.5.1.2	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	50
5.5.1.3	Ressonância Magnética Nuclear.....	50
5.5.1.4	Calorimetria exploratória diferencial.....	51
5.5.1.5	Análise termogravimétrica.....	51
5.5.1.6	Microscopia eletrônica de varredura.....	51
5.5.1.7	Determinação das densidades aparente e compactada.....	52
5.5.1.8	Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifícios.....	53
5.5.1.9	Determinação da distribuição granulométrica por difração de raio <i>LASER</i>	53
5.5.1.10	Determinação da distribuição granulométrica por tamis.....	53
5.5.1.11	Determinação do ponto de fusão.....	54
5.6	Desenvolvimento da formulação	55

5.6.1	<u>Pesagem dos pós</u>	55
5.6.2	<u>Manipulação</u>	56
5.6.2.1	Compressão direta.....	56
5.6.2.2	Granulação seca.....	57
5.6.2.3	Revestimento.....	58
5.7	Caracterização físico-mecânica dos comprimidos	58
5.7.1	<u>Avaliação do aspecto visual</u>	59
5.7.2	<u>Determinação do peso médio</u>	59
5.7.3	<u>Determinação da espessura</u>	59
5.7.4	<u>Desintegração</u>	59
5.7.5	<u>Teste de dureza</u>	60
5.7.6	<u>Friabilidade</u>	60
5.8	Desenvolvimento do teste de dissolução	60
5.8.1	<u>Condição <i>sink</i></u>	61
5.8.1.1	Teste de filtro para ensaio de solubilidade.....	61
5.8.1.2	Ensaio de solubilidade.....	63
5.8.2	<u>Teste de filtro para o ensaio de dissolução</u>	63
5.8.2.1	Preparo da solução amostra.....	64
5.8.2.2	Preparo da solução placebo.....	64
5.9	Perfil de dissolução comparativo	65
5.10	Preparo dos meios de dissolução	65
5.10.1	<u>HCl 0,01M</u>	65
5.10.2	<u>Tampão acetato 0,05M pH 4,5</u>	65
5.10.3	<u>Tampão fosfato pH 6,8</u>	66
5.10.4	<u>Suco gástrico</u>	66
5.11	Estabilidade da solução padrão	66

5.12	Teste de linearidade.....	67
6	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	67
6.1	Caracterização do ativo citrato de sildenafil.....	68
6.1.1	<u>Densidade aparente e compactada.....</u>	68
6.1.2	<u>Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifício.....</u>	70
6.1.3	<u>Determinação da distribuição granulométrica por difração de raio LASER.....</u>	71
6.1.4	<u>Determinação da distribuição granulométrica por tamis.....</u>	72
6.1.5	<u>Microscopia eletrônica de varredura.....</u>	74
6.1.6	<u>Difratometria de raios X.....</u>	76
6.1.7	<u>Análises térmicas.....</u>	76
6.1.7.1	Ponto de fusão.....	76
6.1.7.2	Calorimetria exploratória diferencial.....	77
6.1.7.3	Análise termogravimétrica.....	79
6.1.8	<u>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier.....</u>	80
6.1.9	<u>Ressonância Magnética Nuclear em fase líquida.....</u>	83
6.1.10	<u>Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido (RMNs).....</u>	88
6.2	Desenvolvimento farmacotécnico.....	90
6.2.1	<u>Controle de qualidade.....</u>	94
6.2.1.1	Densidade aparente e compactada.....	94
6.2.1.2	Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifício.....	95
6.2.1.3	Avaliação do aspecto visual.....	96
6.2.1.4	Determinação do peso médio.....	96
6.2.1.5	Determinação da espessura.....	98
6.2.1.6	Determinação da dureza.....	99
6.2.1.7	Determinação da friabilidade.....	100

6.2.1.8	Determinação do tempo de desintegração.....	101
6.3	Caracterização dos comprimidos revestidos de citrato de sildenafil	103
6.3.1	<u>Difratometria de raios X</u>	103
6.3.2	<u>Análises térmicas</u>	105
6.3.2.1	DSC.....	105
6.3.2.2	TGA.....	106
6.3.3	<u>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier</u>	107
6.3.4	<u>Ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMNs)</u>	109
6.4	Desenvolvimento do método de perfil de dissolução	111
6.4.1	<u>Escolha do meio de dissolução</u>	112
6.4.1.1	Solubilidade do citrato de sildenafil.....	112
6.4.1.1 .1	Teste de filtro para o ensaio de solubilidade.....	112
6.4.1.1 .2	Ensaio de solubilidade.....	114
6.4.2	<u>Seletividade</u>	118
6.4.2.1	Seletividade e teste de filtro para o ensaio de perfil de dissolução....	118
6.4.3	<u>Linearidade e estabilidade das amostras</u>	120
6.4.4	<u>Perfil de dissolução</u>	122
6.4.5	<u>Perfil de dissolução comparativo</u>	127
7	CONCLUSÃO	130
8	PERSPECTIVAS	131
	REFERÊNCIAS	133
	ANEXOS	143

ANEXO A – Espectro de absorção na região do infravermelho da amostra de CSA.....	143
ANEXO B – Espectro de absorção na região do infravermelho da amostra de CSB.....	144
ANEXO C - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da amostra de CSA.....	145
ANEXO D – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da amostra de CSB.....	146
ANEXO E – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C da amostra de CSA.....	147
ANEXO F – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C da amostra de CSB.....	148

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estrutura química do citrato de sildenafil.....	25
FIGURA 2 – Forma secundária do fenômeno de Raynaud.....	29
FIGURA 3 – Curvas comparativas entre medicamentos testes (A, B,C e D) frente ao medicamento de referência em um perfil de dissolução comparativo satisfatório	33
FIGURA 4 – Microscopia eletrônica de varredura do citrato de sildenafil.....	37
FIGURA 5 – Espectros de infravermelho do citrato de sildenafil (a) e sildenafil base (b).....	40
FIGURA 6 – Curva TGA do citrato de sildenafil (a) e ácido cítrico (b).....	42
FIGURA 7 – Curva TGA e DSC do citrato de sildenafil.....	42
FIGURA 8 – Tabela de deslocamento químicos da RMN 1H do citrato de sildenafil e sildenafil base.....	44
FIGURA 9 – Difratoograma do citrato de sildenafil (a) e sildenafil base (b).....	45
FIGURA 10 – Fluxo de produção por compressão direta.....	57
FIGURA 11 – Fluxo de produção por granulação seca.....	58
FIGURA 12 –Curvas de distribuição média do tamanho de partículas de CSA e CSB.....	71
FIGURA 13 – Gráfico da distribuição granulométrica de CSA por tamis.....	73
FIGURA 14 –Gráfico da distribuição granulométrica de CSB por tamis.....	74
FIGURA 15 – Microscopia eletrônica de varredura das amostras de CSA e CSB.....	75
FIGURA 16 - Difratoogramas das amostras de CSA e CSB.....	76
FIGURA 17 - Curvas de DSC obtidas nas análises de CSA e CSB.....	78
FIGURA 18 – Curvas de TGA do Padrão de referência do Citrato de sildenafil e dos IFAS CSA e CSB.....	80
FIGURA 19 – Espectros de absorção no infravermelho do padrão de referência e das	

amostras de CSA e CSB.....	82
FIGURA 20 – Estrutura química do citrato de sildenafil.....	83
FIGURA 21 – Espectros de RMN de ¹ H do CSA e CSB em DMSO	85
FIGURA 22 – Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹³ C de CSA e CSB em DMSO.....	86
FIGURA 23 – Espectro DEPT - 135 da amostra de CSB.....	88
FIGURA 24 – Espectro de RMNs ¹³ CP/MAS do padrão de referência do citrato de sildenafil e das amostras CSA e CSB.....	90
FIGURA 26 – Aspecto visual dos comprimidos revestidos.....	96
FIGURA 26 – Difratogramas dos IFAs isolados (CSA e CSB), Cpr CSA, Cpr CSB, Viagra® e placebo.....	104
FIGURA 27 – Curvas DSC dos comprimidos Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra®.....	105
FIGURA 28 – Curvas TG dos comprimidos Cpr CSA, Cpr CSB, Viagra® e placebo.....	107
FIGURA 29 – Espectros de absorção na região de infravermelho.....	108
FIGURA 30 – Espectro de ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMNs) do medicamento Viagra®.....	109
FIGURA 31 – Espectros de ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMNs).....	110
FIGURA 32 – Espectros de varredura do placebo no tampão acetato pH 4,5.....	119
FIGURA 33 – Espectros de varredura do padrão no tampão acetato pH 4,5.....	120
FIGURA 34 – Curva de linearidade em tampão acetato pH 4,5 em T0.....	121
FIGURA 35 – Curva comparativa Viagra® 100 mg.....	128
FIGURA 36 – Curva comparativa Viagra® 50 mg.....	129
FIGURA 37 – Curva comparativa Viagra® 25 mg.....	130

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1–Classificação dos pacientes com HAP, segundo a OMS.....	27
TABELA 2 – Classificação de fármacos de acordo com o SBC.....	30
TABELA 3 –Tabela dos excipientes utilizados e suas funções.....	55
TABELA 4 – Condições testadas no ensaio de perfil de dissolução.....	61
TABELA 5 – Condições cromatográficas para a quantificação do citrato de sildenafil.....	62
TABELA 6 – Resultados de densidade aparente e densidade compactada de citrato de sildenafil.....	69
TABELA 7 – Cálculo do índice de compressibilidade e razão de Hausner para CSA e CSB.....	69
TABELA 8 – Classificação do fluxo segundo o índice de compressibilidade e razão de Hausner.....	70
TABELA 9 – Resultados dos tamanhos de partículas e índice de dispersividade.....	72
TABELA 10 – Relação do nº do tamis e tamanho do orifício em μm	72
TABELA 11 – Faixa ponto de fusão das amostras de CSA e CSB.....	77
TABELA 12 – Tabela comparativa dos valores obtidos nas análises de DSC para CSA e CSB e o descrito na literatura.....	79
TABELA 13 – Tabela comparativa dos deslocamentos químicos obtidos nas	

amostras CSA e CSB para análise de RMN ¹ H.....	84
TABELA 14 – Tabela comparativa dos deslocamentos químicos obtidos nas análises de CSA e CSB para análise de RMN ¹³ C.....	87
TABELA 15 – Tabela comparativa dos excipientes utilizados no medicamento de referência e teste.....	93
TABELA 16 – Valores das densidades aparente e compactada da mistura final da formulação de citrato de sildenafil.....	95
TABELA 17 – Resultados dos ângulos de repouso e fluxo por orifício.....	95
TABELA 18 – Resultados para a determinação de peso médio dos núcleos contendo citrato de sildenafil.....	97
TABELA 19 – Resultados para a determinação de peso médio dos comprimidos revestidos contendo citrato de sildenafil.....	97
TABELA 20 – Resultados de peso médio dos comprimidos do medicamento de referência.....	98
TABELA 21 – Resultados de espessura dos comprimidos revestidos.....	98
TABELA 22 – Resultados de dureza dos comprimidos contendo citrato de sildenafil.....	99
TABELA 23 – Resultados de dureza do medicamento de referência.....	100
TABELA 24 – Resultados de friabilidade dos comprimidos (núcleos) contendo citrato de sildenafil.....	101
TABELA 25 – Resultados de desintegração dos comprimidos do contendo citrato de sildenafil.....	102
TABELA 26 – Resultados de desintegração do medicamento de referência	102
TABELA 27 – Tabela comparativa dos valores obtidos nas análises de DSC	

para Cpr CSA e Cpr CSB e o descrito na literatura.....	106
TABELA 28 – Frequências de absorção no infravermelho das amostras analisadas.....	108
TABELA 29 – DPR obtidos no teste de filtro realizado com membrana de PTFE 0,45 µm e celulose regenerada 0,45 µm.....	114
TABELA 30 – Resultado de solubilidade e pH no ácido clorídrico 0,01M...	115
TABELA 31 – Resultado de solubilidade e pH no suco gástrico.....	116
TABELA 32 – Resultado de solubilidade e pH no tampão acetato pH 4,5..	116
TABELA 33 – Resultado de solubilidade e pH no tampão fosfato pH 6,8...	117
TABELA 34 – Absorvância do padrão de citrato de sildenafil a 292 nm....	119
TABELA 35 – Leituras obtidas das amostras padrões de citrato de sildenafil ao longo de 6h.....	122
TABELA 36 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 50 rpm e 900 mL de meio de dissolução.....	123
TABELA 37 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 100 rpm e 900 mL de meio de dissolução.....	123
TABELA 38 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 100 rpm e 500 mL de meio de dissolução.....	124
TABELA 39 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 75 rpm e 900 mL de meio de dissolução.....	125
TABELA 40 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 50 rpm e 900 mL de meio de	

dissolução.....	125
TABELA 41 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato cesta a 100 rpm e 900 mL de meio de dissolução.....	126
TABELA 42 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato cesta a 100 rpm e 500 mL de meio de dissolução.....	126
TABELA 43 – Resumo das condições testadas.....	127
TABELA 44 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 100 mge os DPRs.....	128
TABELA 45 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 50 mge os DPRs.....	129
TABELA 46 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 25 mge os DPRs.....	129

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1 – Cálculo do fator de semelhança.....	34
EQUAÇÃO 2– Cálculo da densidade aparente.....	52
EQUAÇÃO 3– Cálculo da densidade compactada.....	52
EQUAÇÃO 4 – Cálculo do índice de compressibilidade.....	53
EQUAÇÃO 5 – Cálculo da razão de Hausner.....	53
EQUAÇÃO 6 – Cálculo Span.....	53
EQUAÇÃO 7 – Cálculo da porcentagem retida pelo tamis.....	54
EQUAÇÃO 8 – Cálculo friabilidade.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIVIV	Correlação <i>in vitro-in vivo</i>
DE	Disfunção Erétil
DMSO	Dimetilsulfoxido
DPR	Desvio Padrão Relativo
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EMA	European Medicines Agency
f_2	Fator de semelhança
FDA	FoodandDrugAdministration
FRy	Fenômeno de Raynaud
FTIR	Infravermelho com transformada de Fourier
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GMPc	GuanisinaMonofosfato Cíclica
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPI	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IV	Espectroscopia de absorção de infravermelho
LASER	Light amplification by stimulated emission
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDE ₅	Fosfodiesterase 5
PTFE	Polietrafluoretileno

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação de Medicamentos Essenciais
RMN	Ressonância magnética nuclear
SBC	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	Análise termogravimétrica
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta

1 INTRODUÇÃO

O sildenafil é um fármaco pertencente à categoria dos compostos conhecidos como Pirazolopirimidina, potentes inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE₅). A inibição da PDE₅ impede a degradação da guanina monofosfato cíclica (GMPc), a qual é um mensageiro intracelular do óxido nítrico, potente vasodilatador. A molécula foi desenvolvida pela indústria farmacêutica Pfizer para o tratamento da angina, no entanto, os estudos clínicos de fase I, demonstraram que o fármaco apresentava pouco efeito sob a angina *pectoris* e induzia a ereção peniana (GHROFRANI *et al.*, 2006; KOUVELAS *et al.*, 2009). A utilização de sildenafil no tratamento da angina exigiria uma administração do fármaco de pelo menos 3 vezes ao dia devido ao seu curto tempo de meia vida. Entretanto, estudos mostraram que quando administrado em dose de até 75 mg três vezes ao dia por 10 dias consecutivos, alguns voluntários apresentaram efeitos colaterais tais como dores de cabeça, rubor, indigestão e dor muscular. Por isso, a pesquisa com o fármaco sildenafil foi direcionada para o tratamento da disfunção erétil (GHROFRANI *et al.*, 2006).

O uso do sildenafil obteve aprovação pela “Food and Drug Administration” (FDA) em março de 1998, foi lançado no Brasil em 1999 e aprovado pela “European Medicines Agency” (EMA) em 2003 (BUNACIU; NASHAR; ENEIN, 2011; GHROFRANI; OSTERLOH; GRIMMINGER, 2006; OLIVEIRA; AMARAL, 2005).

O medicamento a base de citrato de sildenafil encontra-se no mercado nas concentrações de 20, 25, 50 e 100 mg. Segundo a lista de medicamentos de referência, publicada periodicamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são definidos como medicamentos referência: o Revatio® para a menor concentração e o Viagra® para as demais concentrações (BRASIL, 2015).

Segundo STORPITIS e colaboradores (2004), os medicamentos genéricos e similares necessitam comprovar sua segurança e eficácia pelos testes de equivalência e bioequivalência farmacêutica. Durante o desenvolvimento farmacotécnico desses medicamentos, as possíveis variações

de excipientes e fabricantes podem alterar a liberação do fármaco e seu perfil de dissolução, portanto a caracterização físico-química e a realização dos estudos de compatibilidade são fundamentais para verificar o impacto na formulação.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio da Resolução nº 60 de 10 de outubro de 2014 vem cobrando das indústrias farmacêuticas informações sobre a compatibilidade do fármaco com os excipientes e as principais características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA), as quais possam influenciar no desempenho do produto terminado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Citrato de sildenafil

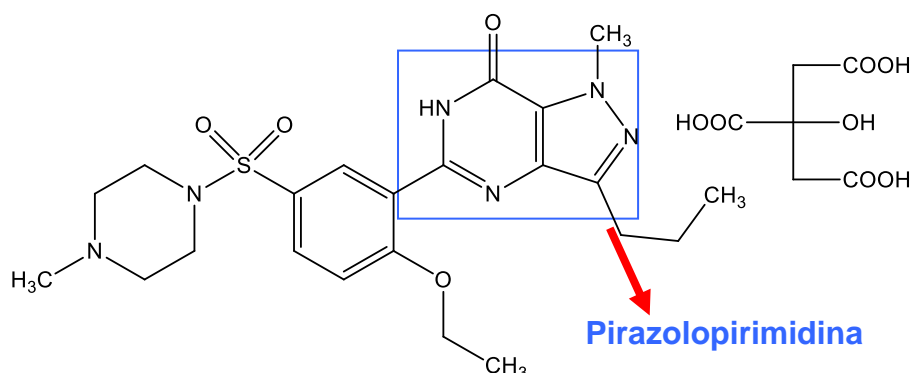
O citrato de sildenafil é utilizado no tratamento da disfunção erétil, na hipertensão arterial pulmonar e no fenômeno de Raynaud. Encontra-se na relação de medicamentos essenciais – RENAME, emitida pelo Ministério da Saúde, nas concentrações de 20, 25 e 50 mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O fármaco é comercializado na forma de sal, citrato de sildenafil (Figura 1), quimicamente designado como citrato de 1-[[3-(6,7-diidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etóxfenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, com massa molecular de 666,70 e ponto de fusão entre 184-192°C (BUNACIU; NASHAR; ENEIN, 2011). Apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro, muito pouco solúvel em metanol e pouco solúvel em etanol (BADWAN *et al.*, 2001). De acordo com a classificação biofarmacêutica, o citrato de sildenafil pertence à classe I (RAMIREZ *et al.*, 2010; EMEA, 2009). Não existe relato de polimorfismo para o insumo citrato de sildenafil na literatura (MELNIKOV *et al.*, 2003).

Estudos farmacocinéticos do citrato de sildenafil demonstram que o fármaco é rapidamente absorvido após administração por via oral, atingindo a

concentração plasmática máxima entre meia e duas horas e possui uma meia vida que não excede 5 horas. A biodisponibilidade absoluta, a partir da forma farmacêutica comprimido, varia entre 38-41% (KOUVELAS *et al.*, 2009).

FIGURA 1- Estrutura química do citrato de sildenafil.



2.2 Disfunção erétil (DE)

A disfunção erétil é definida, segundo o consenso do “*National Institute of Health*”, como a incapacidade persistente de obter e manter uma ereção rígida o suficiente para uma atividade sexual satisfatória (JAVARONI; OIGMAN; NEVES, 2011; STEEARS, *et al.*, 2001).

A disfunção erétil tem alta prevalência no Brasil e no mundo, possuindo grande incidência em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (JAVARONI; OIGMAN; NEVES, 2011).

Um estudo, realizado no Reino Unido com 109 homens a partir de 16 anos de idade, demonstrou que 32% dos entrevistados possuíam alguma dificuldade de ereção e 20% tinham dificuldade em manter a ereção (STEEARS, *et al.*, 2001).

Na França, outro estudo realizado com 986 homens de idade entre 18 e 94 anos, demonstrou que 42% dos participantes apresentavam algum grau de disfunção erétil (STEEARS *et al.*, 2001).

No Brasil, a prevalência de disfunção erétil em homens com 40 a 70 anos é de 48,8%. Estima-se que cerca de 25 milhões de homens com mais de 18 anos sofrem de algum grau de DE e que aproximadamente um milhão de novos casos ocorrem a cada ano (MOREIRA *et al.*, 2003).

O citrato de sildenafil revolucionou o tratamento da disfunção erétil, sendo o primeiro fármaco via oral para o tratamento dessa patologia. Em poucas semanas após sua introdução no mercado americano, mais de um milhão de pacientes receberam prescrição para uso (GHOFRANI *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação do sildenafil na ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos. O NO produzido ativa a enzima guanilatociclase, resultando no aumento de GMPc, produzindo uma vasodilatação nos corpos cavernosos do pênis, que permite o aumento do fluxo sanguíneo no local (FRAGHALI; AHMED, 2012).

Estudos clínicos comprovaram que doses entre 25-100 mg são eficazes para obter um efeito satisfatório (STEEARS, *et al.*, 2001).

2.3 Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

A HAP define-se como pressão arterial pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg sob esforço (RICACHINEVSKY; AMANTÉA, 2006; OLIVEIRA, *et al.*, 2007). Essa anormalidade caracteriza-se pela elevação da pressão média da artéria pulmonar e aumento da resistência vascular na pequena circulação, geralmente decorrente de mecanismos mistos, envolvendo vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e trombose *in situ*. O aumento progressivo da resistência vascular pulmonar e o consequente declínio do débito cardíaco são as causas de uma morte precoce. A mortalidade associada a hipertensão pulmonar é extremamente elevada. (OLIVEIRA, *et al.*, 2007; RICACHINEVSKY; AMANTÉA, 2006; THENAPPAN *et al.*, 2007).

A hipertensão arterial pulmonar pode ser idiopática (HAPI), familiar ou relacionada a condições associadas, como cardiopatias, colagenoses e doenças tromboembólicas. A HAPI é predominante em mulheres, na relação

de 5:1 se comparada aos homens, com início dos sintomas predominantemente após a segunda ou terceira década de vida e sua incidência é de 1 a 2 casos por milhão por ano (CALLOU; RAMOS, 2009).

Nos estágios iniciais, a HAP é habitualmente assintomática ou manifesta-se por sintomas inespecíficos como cansaço fácil e dispnéia de esforço, o que retarda frequentemente o diagnóstico (OLIVEIRA, *et al.*, 2007).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a severidade da doença vascular pulmonar pode ser classificada de I a IV conforme descrito na Tabela1 (RICACHINEVSKY; AMANTÉA, 2006).

TABELA 1 – Classificação dos pacientes com HAP, segundo a OMS.

Classificação do paciente	Estado funcional
Classe I	Sem limitação à atividade física habitual.
Classe II	Os pacientes sentem-se confortáveis em repouso, mas apresentam uma leve limitação à atividade física.
Classe III	A limitação ao esforço físico é notória, toda e qualquer atividade física gera dispnéia, fadiga e dor.
Classe IV	Pacientes mais graves, apresentam insuficiência cardíaca diastólica.

Fonte: RICACHINEVSKY; AMANTÉA, 2006

A HAP, até o momento, não tem cura e o paciente necessita de tratamento por toda a vida. A diminuição da pressão pulmonar é a forma mais eficiente de promover o alívio dos sintomas da insuficiência cardíaca e aumentar a sobrevida desses pacientes. O surgimento de novos fármacos como o sildenafil, com ação vasodilatadora seletiva sobre o leito pulmonar,

contribuiu de sobremaneira para a melhora da qualidade de vida desses pacientes (OLIVEIRA; AMARAL, 2005; RICACHINEVSKY; AMANTÉA, 2006).

Um estudo realizado com 1308 pacientes portadores de HAP comparou os benefícios obtidos pelos fármacos usualmente utilizados no tratamento dessa patologia, como bosetana, sildenafil e beraprost. A pesquisa demonstrou uma maior melhora clínica no tratamento realizado com sildenafil (BIONDI-ZOCCAI *et al.*, 2013).

Uma das vantagens do tratamento com sildenafil é a administração via oral e seu uso terapêutico que abrange crianças, adultos e idosos. Durante a gravidez, seu uso é permitido pelo FDA e classificado como risco B. Estudos clínicos realizados em animais com fármacos pertencentes à categoria B demonstram que estes não oferecem riscos ao feto, mas não há estudos controlados em humanos. Os medicamentos desta categoria devem ser prescritos com cautela.

Para essa patologia, o fármaco pode ser utilizado em doses que variam de 20-75 mg de 8/8 h, promovendo uma melhora tanto da hemodinâmica pulmonar como na tolerância ao esforço (CALLOU; RAMOS, 2009).

Como inibidor da PDE₅, o sildenafil exerce efeitos diretos tanto sobre a circulação pulmonar como sobre o miocárdio ventricular direito, promovendo aumento direto e indireto do débito cardíaco (FREITAS JR *et al.*, 2012).

2.4 Fenômeno de Raynaud (FRy)

O fenômeno de Raynaud caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a alterações de coloração típicas que ocorrem após exposição ao frio ou em situações de estresse (KAYSER; CORRÊA; ANDRADE, 2009) incide em 3% a 5% da população (FRIES *et al.*, 2005).

A doença pode se apresentar de forma primária ou secundária. Em 90% dos casos, a manifestação ocorre na forma primária, forma em que o tecido conjuntivo não é atingido. Em um estudo realizado nos Estados Unidos com pacientes caucasianos, a prevalência do FRy foi de 11% em mulheres e 8% em

homens. A idade média de início do FRy primário é de 14 anos de idade, e somente 27% dos casos se iniciam por volta dos 40 anos ou mais. Contrariamente, o FRy secundário tende a iniciar-se na idade adulta. (KAYSER; CORRÊA; ANDRADE, 2009).

A forma secundária da doença (Figura 2) ocorre no tecido conjuntivo e apresenta maior severidade, causando ulceração no tecido podendo evoluir a necrose. A terapêutica farmacológica com vasodilatadores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos receptores adrenérgicos ou antagonistas dos receptores da angiotensina II são utilizados no tratamento, no entanto demonstraram-se muitas vezes ineficientes (FRIES *et al.*, 2005). O Ministério da Saúde, através da Portaria nº 99 de 7 de fevereiro de 2013, indica o sildenafil para o tratamento do fenômeno de Raynaud para pacientes que não respondem ao tratamento dos bloqueadores de canais de cálcio.

FIGURA 2 – Forma secundária do fenômeno de Raynaud.



Fonte: FRIES *et al.*, 2005

2.5 Política de medicamentos: genéricos e similares

A política de medicamentos genéricos foi implementada no Brasil em 1999, objetivando estimular a concorrência comercial e consequente redução

de preço, facilitando assim, o acesso de medicamentos à população (ARAÚJO *et al.*, 2010).

A implementação dessa política introduziu a discussão de conceitos para garantir a eficácia dos medicamentos genéricos e similares como os estudos de equivalência e bioequivalência farmacêutica (ARAÚJO *et al.*, 2010).

2.6 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC)

O SBC qualifica os fármacos com base em dois parâmetros: solubilidade e permeabilidade. Com base nesses fatores esse sistema subdivide os fármacos em 4 classes, conforme demonstrado na Tabela 2 (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005).

TABELA 2 – Classificação de fármacos de acordo com o SBC.

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: AMIDON *et al.*, 1995

A classificação biofarmacêutica dos fármacos foi primariamente desenvolvida para uma melhor compreensão da relação entre a liberação do fármaco *in vivo* com o processo da absorção do produto. Assim, de acordo com essa categorização do fármaco pode-se estimar o desempenho cinético *in vivo* de um medicamento, objetivando substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, o que certamente irá reduzir a exposição de voluntários sadios, bem como minimizar custos e tempo necessário para os processos de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005).

Considera-se que um fármaco tem alta solubilidade quando a maior dose é solúvel em volume igual ou menor que 250 mL de meio aquoso dentro de uma faixa de pH fisiológico. O volume estimado de 250 mL é originado de protocolos tradicionais de estudos de bioequivalência que recomendam a administração do medicamento aos voluntários em um copo de água (YU *et al.*, 2002). Já a avaliação da permeabilidade é feita com base na biodisponibilidade absoluta superior a 90% no trato intestinal (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005).

A classe I abrange os fármacos altamente solúveis e permeáveis, portanto o esvaziamento gástrico é o único limitante de sua absorção (SHOUFENG *et al.*, 2005). Os pertencentes à classe II são fracamente solúveis, mas altamente permeáveis. Neste caso, é a dissolução o fator limitante de velocidade de absorção e, uma correlação *in vitro* - *in vivo* (CIVIV) pode ser esperada (DRESSMAN; REPPAS, 2000). Na Classe III encontram-se os fármacos altamente solúveis, mas pouco permeáveis. Neste caso, a taxa limitante da absorção oral pode ser a permeabilidade intestinal, e uma CIVIV limitada pode ser possível, dependendo da relação da velocidade de dissolução e do trânsito intestinal. Na classe IV, o fármaco é fracamente solúvel e pouco permeável. Esta classe de substância apresenta problemas significativos para a administração oral (SHOUFENG *et al.*, 2005).

2.7 Equivalência e bioequivalência farmacêutica

No Brasil, o estudo de equivalência farmacêutica é normatizado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 11 de agosto de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Esse estudo é composto por um conjunto de ensaios físico-químicos tais como teor, desintegração, dureza, peso médio e perfil de dissolução comparativo entre o medicamento teste e seu respectivo medicamento de referência (BRASIL, 2010).

Bioequivalência farmacêutica é um termo farmacocinético utilizado para analisar a equivalência biológica de dois fármacos. A bioequivalência entre dois

medicamentos pode ser avaliada pela comparação dos parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade do fármaco a partir de produtos farmacêuticos distintos. A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica refere-se à extensão da absorção do fármaco nela contida e a velocidade com que esta absorção ocorre. Duas formas são ditas bioequivalentes quando ao serem administradas no mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentam diferenças em relação a biodisponibilidade. A finalidade do estudo de bioequivalência é avaliar *in vivo* a equivalência entre dois medicamentos (CONSIGLIERI; STORPITIS, 1995).

2.7.1 Dissolução e perfil de dissolução

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende da capacidade do princípio ativo liberar-se da formulação e solubilizar-se em condições fisiológicas. A permeabilidade ao longo do trato intestinal também é outro fator crucial. As formas farmacêuticas sólidas possuem características que podem comprometer a dissolução e a bioequivalência (STORPITIS *et al.*, 1999).

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se importante verificar o impacto dos fatores que interferem na dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam avaliar como a dissolução ocorre em função do tempo (CHORILLI *et al.*, 2010). Logo, o estudo de dissolução constitui uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento galênico, na identificação de variáveis críticas na produção, na formulação e no controle de qualidade (MANAGAS; PINA; VEIGA, 2002).

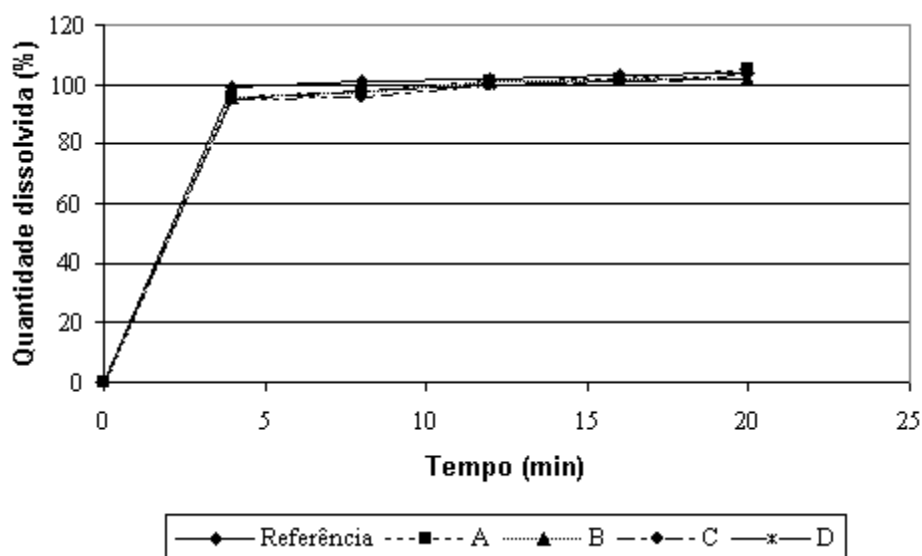
Com base neste contexto, a eficácia clínica de um medicamento após sua administração via oral pode ser afetada por diversos fatores (DRESSMAN *et al.*, 1998):

- Fatores inerentes ao fármaco (tamanho de partícula, estrutura cristalina, higroscopicidade e solubilidade);
- Fatores inerentes a forma farmacêutica (solução, suspensão, comprimido revestido); e
- Fatores Fisiológicos (metabolização no trato gastrointestinal ou formação de complexos não-absorvíveis, eficiência do transporte através da parede do trato gastrointestinal).

Segundo STORPIRTIS (1999), o perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico, permitindo assim, a obtenção de parâmetros cinéticos importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo.

A RDC nº 31 de 2010 utiliza para a avaliação e comparação de perfis de dissolução o modelo independente simples. Este método emprega um fator de semelhança (f_2), o qual avalia se os medicamentos estudados apresentam comportamento semelhante. De acordo com a literatura, há equivalência entre duas formulações quando o valor de f_2 estiver entre 50 e 100 (Equação 1) (BRASIL, 2010).

FIGURA 3 – Curvas comparativas entre medicamentos testes (A, B, C e D) frente ao medicamento de referência em um perfil de dissolução comparativo satisfatório.



Fonte: PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008

O fator de similaridade é um logaritmo recíproco da transformação da raiz quadrada da soma do erro quadrado e indica a média da similaridade da percentagem de dissolução entre dois perfis.

Esse fator é calculado de acordo com a equação a seguir:

$$f_2 = 50 \times \log \left[100 / \sqrt{1 + \sum (R_t - T_t)^2 / n} \right]$$

(Equação 1)

Onde n = número de tempos coleta considerados para fins de cálculo de f_2 ; R_t = valor de percentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência ou comparador; T_t = valor de percentagem dissolvida do medicamento teste ou da formulação alterada, no tempo t (BRASIL, 2010).

Quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando uma dissolução muito rápida para ambos os medicamento, o fator f_2 perde o poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Dissolução muito rápida é definida como uma dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos (BRASIL, 2010).

É importante ressaltar que o fato de obter a semelhança entre os perfis de dissolução não garante que os produtos serão bioequivalentes. Em alguns casos, o candidato a genérico ou similar pode ter comprovado a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência e, mesmo assim, não passar pelo teste de bioequivalência. Tal fato leva algumas empresas a realizarem um teste piloto *in vivo*, com um menor número de voluntários para avaliar o comportamento da formulação (MARQUES, BROWN, 2002).

2.8 Desenvolvimento farmacotécnico

O comprimido ainda é a forma farmacêutica mais comumente utilizada devido à sua facilidade de administração, dose exata e estabilidade em relação aos líquidos orais. A forma sólida é mais compacta e leve, facilitando assim a adesão ao tratamento (GONNISSEN; REMON; VERVAET, 2007).

O processo de fabricação de comprimidos por compressão direta é preferencial, pois permite uma produção em grande escala com economia de tempo, visto a menor quantidade de etapas quando comparado a outros processos, o que gera a diminuição de perdas durante o processo. O método é considerado mais favorável em termo de estabilidade da forma farmacêutica final, pois não utiliza solvente nem aquecimento durante a fabricação. Esses fatores elegem a compressão direta como o processo de escolha da indústria farmacêutica, porém o processo requer a utilização de excipientes com características específicas de compactabilidade, fluidez e lubricidade (TOLLER; SCHMIDT, 2005).

As propriedades de fluxo da mistura final influenciam diretamente nas operações industriais envolvidas na produção dos comprimidos e essas características irão determinar a via de produção a ser utilizada (NAYARAN; HANCOCK, 2003).

Ainda que a compressão direta proporcione inegáveis benefícios à indústria farmacêutica, esse processo produtivo nem sempre pode ser aplicado, pois algumas misturas obtidas não são diretamente compressíveis (LAMOLHA; SERRA, 2007). Mediante isso, o processo de granulação ainda encontra grande aplicabilidade, pois se torna uma opção resolutiva para a otimização de fluxo e coesividade. A granulação pode ocorrer por via úmida ou seca (SILVA JUNIOR; CASTRO, 2008).

A fabricação de formas farmacêuticas sólidas muitas vezes envolve um revestimento de película como processo final. O revestimento por película é um processo de deposição de uma película fina e uniforme na superfície do comprimido, podendo ser utilizado com o objetivo de mascarar odor e sabor, proteção contra umidade, luz ou simplesmente um atrativo visual. Os polímeros utilizados no processo de revestimento de comprimidos de liberação imediata devem possuir propriedades adequadas de solubilidade nos líquidos gastrointestinais, de modo que a biodisponibilidade não seja comprometida (VIANA *et al.*, 2006).

Todavia, o revestimento pode apresentar funcionalidades como o revestimento entérico que se destina a proteger o fármaco do ambiente ácido do estômago, permitindo sua liberação no ambiente de pH intestinal (NIWA, HIRAISHI, TERADA, 2014).

Não existem muitos relatos de desenvolvimento de formulações para o citrato de sildenafil na literatura científica, possivelmente em função do tempo de proteção patentária, mas os estudos encontrados foram citados ao longo do texto, no entanto seus enfoques foram direcionados para o uso pediátrico e geriátrico.

Um estudo realizado em Portugal objetivou desenvolver formulações líquidas orais de citrato de sildenafil para uso pediátrico. Foram propostos dois veículos diferentes: água e xarope, a formulação aquosa foi desenvolvida na concentração de 2,5 mg/mL e o xarope a 1,5 mg/mL. A estabilidade física e química das formulações foram verificadas através do aspecto visual, pH e teor das preparações ao longo de 3 meses. O método de quantificação do citrato de sildenafil por leitura em ultravioleta a 292 nm foi validado. Foi verificado que tanto a solução aquosa quanto o xarope apresentaram-se estáveis por 3 meses quando armazenados em frasco a uma temperatura de 5°C, todavia após a abertura dos frascos, o xarope apresentou uma maior estabilidade (14 dias) em relação a solução aquosa (10 dias) sob refrigeração (ROQUE, 2008).

Outro estudo, realizado no Brasil, teve como objetivo desenvolver formulações líquidas de citrato de sildenafil: solução a 3,3%, 5,0% e 7,5% e sistema auto emulsionante a 1,3 e 3,3%. As formulações foram caracterizadas por espectroscopia de absorção de infravermelho (IV), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TGA). A verificação da estabilidade das preparações foi realizada pelo aspecto visual, pH e teor. A quantificação do fármaco ocorreu por HPLC com detector de UV a 240 nm. As formulações mostraram-se estáveis por 3 meses, após esse período, foi evidenciada uma queda no teor. A avaliação da absorção do citrato de sildenafil foi verificada pelo ensaio de permeação no intestino isolado de rato (BARROS, 2014).

Recentemente, uma formulação orodispersível de sildenafil foi desenvolvida, uma película polimérica fina formulada para desintegrar instantaneamente quando colocada sobre a língua, administrada sem água,

sendo portanto, apropriada para pacientes pediátricos e geriátricos, acamados, com disfagia ou mucosite. A formulação utiliza a base livre de sildenafil, evitando o sabor amargo e desagradável do citrato (KIM *et al.*, 2014).

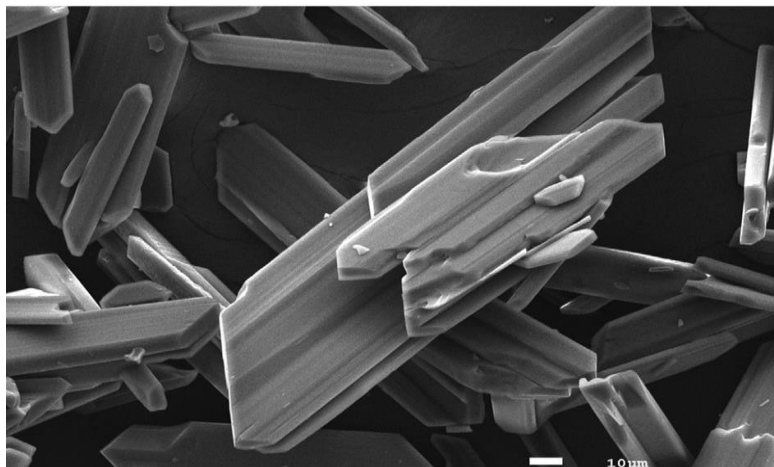
2.9 Fatores que impactam no processo produtivo

2.9.1 Morfologia

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é utilizada na área farmacêutica para a observação da morfologia da matéria prima. O uso dessa técnica fornece informações detalhadas, com aumento de até 300.000 vezes (SOBRINHO *et al.*, 2010).

XU e colaboradores (2014) analisaram o insumo citrato de sildenafil e definiram-o como acicular (Figura 4).

FIGURA 4 – Microscopia eletrônica de varredura do citrato de sildenafil.



Fonte: XU e colaboradores, 2014

2.9.2 Tamanho de partícula e sua distribuição

A distribuição de tamanho de partícula afeta vários processos e parâmetros da via de produção, tais como: compressão, mistura, fluxo das partículas, tempo de desintegração, dissolução e biodisponibilidade (SILVA JÚNIOR; CASTRO, 2008).

A estimativa da distribuição de tamanho de partícula se baseia no cálculo dos tamanhos individuais das partículas. Um dos métodos mais modernos de determinação dessa distribuição é a difração de raio LASER. Esse método baseia-se na medição de dispersão de um feixe de laser, quanto menor a partícula maior o ângulo de dispersão. A luz espalhada é registrada nos detectores e o software calcula a distribuição de tamanho de partícula (RYZAK; SOCHAN, 2013).

O tamanho das partículas e sua distribuição influenciam nas propriedades de fluxo de um pó. A fluidez do pó aumenta com o aumento do tamanho da partícula. Partículas pequenas possuem uma tendência maior de aderirem entre si e mais fortemente do que as partículas grandes (PORTE; LEÃO; PORTE, 2011).

2.9.3 Fluidez e ângulo de repouso

As características de fluxo das matérias primas são de extrema relevância para a determinação do processo produtivo. As análises das propriedades de fluxo dos pós e suas misturas auxiliam na escolha da via de produção (EMERY *et al.*, 2009). A seleção dos excipientes através da comparação da fluidez se faz necessário, pois alguns pós caracterizam-se pelo fluxo livre enquanto outros são coesivos, ou seja, não fluem com facilidade (LAVOIE; CARTILIER; THIBERT, 2002).

Até o presente momento, não foram encontrados relatos na literatura de estudos sobre as características de fluxo e ângulo de repouso do citrato de sildenafil.

2.10 Estudos de compatibilidade de fármaco-excipiente

O sucesso de uma formulação estável e eficaz depende da seleção cuidadosa dos excipientes utilizados para tornar a administração mais fácil e adequada, melhorar a adesão do paciente, promover a liberação e biodisponibilidade do fármaco e protegê-la contra a degradação (MURA *et al.*, 1998).

Esse estudo é uma etapa importante, na qual ocorre a investigação das características físicas e químicas do fármaco, excipientes e a avaliação da interação entre eles. Esta interação pode afetar a estabilidade da formulação e a biodisponibilidade do fármaco, conseqüentemente sua eficácia e segurança (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; JÚLIO *et al.*, 2013). Dentro deste contexto, o uso de técnicas espectroscópicas e termoanalíticas nas etapas iniciais de estudos de pré-formulação contribuem significativamente para a redução do tempo de desenvolvimento das formulações (JÚLIO *et al.*, 2013). Tradicionalmente as técnicas mais utilizadas para este tipo de estudo são: espectroscopia de absorção na região do infravermelho, calorimetria exploratória diferencial, e análise termogravimétrica.

Por meio destas técnicas é possível verificar a existência de polimorfismo, solvatos e interações fármaco-excipiente de forma rápida utilizando pouco material e com simples preparo da amostra (DIFEO, 2003).

2.10.1 Espectroscopia de absorção de infravermelho (IV)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier representa uma importante ferramenta de pesquisa na indústria farmacêutica, em função da rapidez, ausência de preparo da amostra e baixo custo instrumental e operacional. Por estes motivos, a técnica tornou-se popular na área de pesquisa e vem crescendo no controle de qualidade das indústrias farmacêuticas (ALVES, 2011).

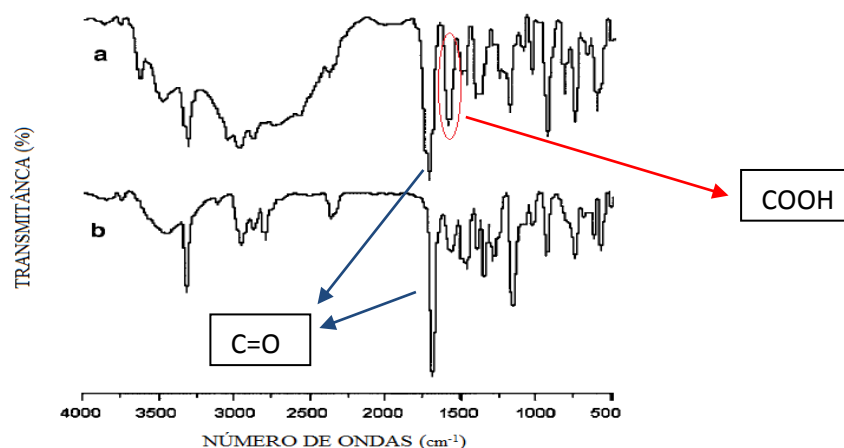
A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma técnica que identifica grupos funcionais. A amostra é submetida a uma radiação eletromagnética que quando absorvida, altera a energia de vibração molecular das amostras e após um tratamento matemático, geram bandas de absorção

características dos grupos funcionais presentes nos compostos em estudo que funcionam como impressão digital da amostra (SOUZA *et al.*, 2005).

MELNIKOV e colaboradores (2003) obtiveram espectros de IV do citrato de sildenafil e do sildenafil base e compararam os resultados. Os espectros apresentaram bandas muito semelhantes, conforme apresentado na Figura 5.

No espectro de IV do citrato de sildenafil (a), destaca-se a presença do estiramento simétrico dos grupos carboxilas (-COOH) pertencentes ao íon citrato em 1578 cm^{-1} que naturalmente desaparece no espectro do sildenafil base (b). O estiramento em 1700 cm^{-1} é referente ao grupo carbonila (-C=O) do grupamento amida.

FIGURA 5 – Espectros de infravermelho do citrato de sildenafil (a) e sildenafil base (b).



Fonte: MELNIKOV *et al.*, 2003

2.10.2 Análises térmicas

A calorimetria exploratória diferencial é a técnica mais utilizada para avaliar a presença de polimorfismo (ALVES, 2011) e incompatibilidade em formulações farmacêuticas (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010) devido sua versatilidade, rapidez e baixo custo. Esta técnica mede a diferença de energia fornecida à substância em análise e a um material de referência, termicamente

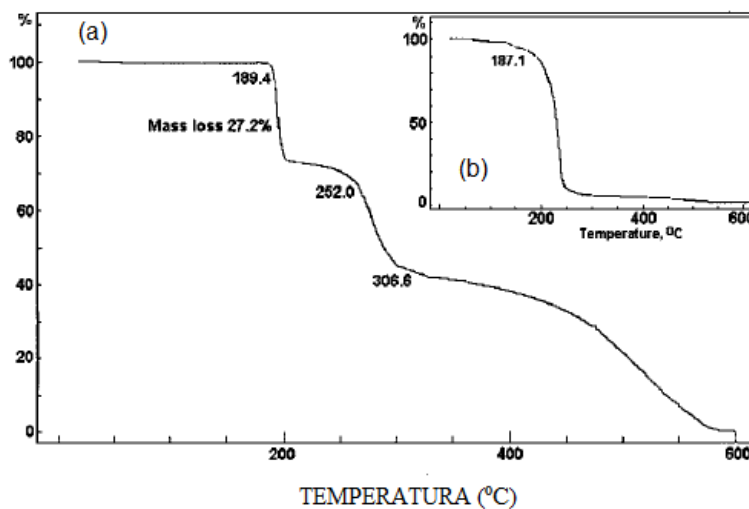
inerte, em função da temperatura (Figura 6) (JÚLIO *et al.*, 2013; TAMÍRES *et al.*, 2012).

A análise termogravimétrica permite determinar, através de uma termobalança, a variação de massa em função da temperatura e/ou tempo (GIRON, 1998).

As técnicas DSC e TGA podem ser utilizadas em conjunto, a fim de obter informações complementares. A interpretação do gráfico obtido na análise de DSC é facilitada quando comparada com o resultado gerado na análise termogravimétrica (Figura 7) (PERES-FILHO *et al.*, 2011; TAMÍRES *et al.*, 2012).

A análise termogravimétrica do citrato de sildenafil (a) revela um evento à 189,4°C com perda de 27,2% de massa (Figura 6), esta temperatura praticamente coincide com a decomposição do ácido cítrico puro à 187,1 °C (b). A análise dos eventos sugere que inicialmente, o sal sofre dissociação e em seguida a parte aniônica sofre decomposição à 252°C. A decomposição ocorre em 251,98°C, a incineração a 306°-310,8°C e a eliminação gradual de carbonos até a ignição completa chega à 600°C. Assim, os pontos de fusão característicos acompanhadas de decomposição térmica são 189,4°C para o citrato de sildenafil e 251,9°C para a base de sildenafil (MELNIKOV *et al.*, 2003).

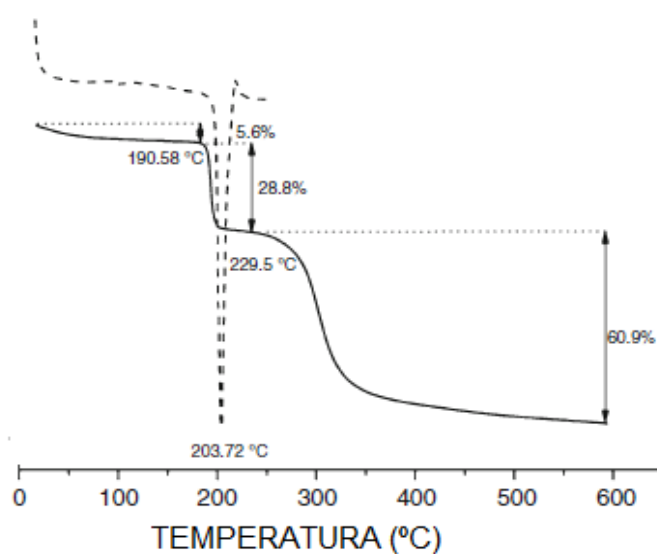
FIGURA 6 – Curva TGA do citrato de sildenafil (a) e ácido cítrico (b).



Fonte: MELNIKOV *et al.*, 2003

TAMÍRES e colaboradores (2012) caracterizaram o citrato de sildenafil pelas análises térmicas de DSC e TGA. O fármaco apresentou um único evento endotérmico à 203,72°C com ΔH de fusão de 291,90 Jg⁻¹ (Figura 7).

FIGURA 7 - Curva TGA e DSC do citrato de sildenafil.



Fonte: TAMÍRES *et al.*, 2012

Nas últimas décadas, outras técnicas têm se mostrado bastante eficientes tanto na etapa de desenvolvimento de novos medicamentos, como também no controle de qualidade. Dentre elas pode-se destacar a Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido e líquido, a Difração de Raios X e a Microscopia Eletrônica.

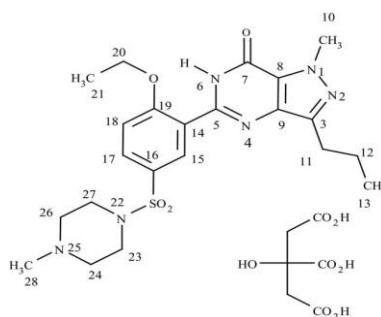
2.10.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear é uma técnica de espectroscopia nuclear, na qual os núcleos absorvem energia na faixa de radiofrequência, sendo, portanto uma técnica não destrutiva. A RMN em solução é comumente utilizada para elucidação estrutural, determinação do teor e pureza e estudos de interações intermoleculares fármaco-fármaco e fármaco-excipiente, enquanto a RMN no estado sólido é extremamente útil para a caracterização das formas cristalinas de sólidos farmacêuticos, portanto de fundamental importância na verificação de polimorfos e interações fármaco-excipiente (NEWMAN; BYRN, 2003).

Outra vantagem da ressonância no estado sólido é permitir a obtenção de espectros de produtos insolúveis, por não necessitar da utilização de solvente durante o preparo da amostra (SOUSA; BARBOSA, 2009).

WAWER e colaboradores (2005) caracterizaram através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C em fase líquida (DMSO), o citrato de sildenafil e comparou-o a sua base conforme Figura 8.

FIGURA 8 – Tabela dos deslocamentos químicos da RMN ^1H do citrato de sildenafil e sildenafil base.



^1H	Base	Sal (citrato)
10 (N1-CH ₃)	4.16	4.17
11 (CH ₂)	2.78	2.78
12 (CH ₂)	1.74	1.75
13 (CH ₃)	0.94	0.94
15 (CH)	7.85	7.87
17 (CH)	7.82	7.84
18 (CH)	7.37	7.38
20 (OCH ₂)	4.22	4.22
21 (CH ₃)	1.34	1.34
23, 27 (CH ₂)	2.91	2.98 (0.07)
24, 26 (CH ₂)	2.37	2.56 (0.19)
28 (N25-CH ₃)	2.15	2.28 (0.13)
N6-H	12.19	12.20
Citrato (CH ₂)	—	2.67

Fonte: WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK (2005)

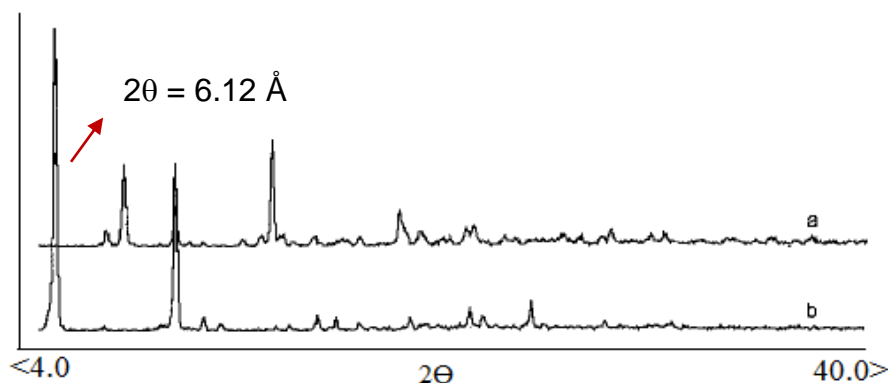
Cabe ressaltar que alguns sinais são bem característicos e podem servir como impressão digital do sal, citrato de sildenafil, e da base livre. O espectro de RMN de ^1H do citrato de sildenafil exibe um sinal em 2,67 ppm referente aos hidrogênios do grupo CH₂ do íon citrato, que desaparece no espectro do sildenafil base (Figura 8).

2.10.4 Difração de raios X (DRX)

A difratometria de raios X de pó é muito eficaz na identificação de sólidos cristalinos, pois possui um alto nível de precisão e especificidade (KOUNDOURELLIS; MALLIOU; CHAPMAN, 2000). O gráfico obtido pode ser considerado uma impressão digital da estrutura cristalina, o que possibilita a determinação por similaridade cristalográfica das amostras por comparação (NEWMAN; BYRN, 2003).

MELNIKOV e colaboradores (2003) compararam o difratograma do sildenafil base frente ao citrato de sildenafil (Figura 9). O citrato de sildenafil apresentou características cristalinas em seu padrão de difração com pico mais evidente em $2\theta = 6.12 \text{ \AA}$.

FIGURA 9 – Difratograma do citrato de sildenafil (a) e sildenafil base (b).



Fonte: MELNIKOV *et al.*, 2003

3 JUSTIFICATIVA

O Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) é um Laboratório Oficial, o qual atende à demanda de medicamentos não só da Marinha do Brasil, mas do Ministério da Saúde e prefeituras. Por este motivo, busca o incremento de seu portfólio para fornecer medicamentos a um custo menor ao cofre público.

O LFM visa desenvolver um medicamento similar do citrato de sildenafil nas concentrações de 25, 50 e 100 mg para disponibilizar à população carente do Brasil, portadoras de hipertensão arterial pulmonar, disfunção erétil e fenômeno de Raynaud, medicamento de qualidade a um custo acessível.

O citrato de sildenafil pertence à RENAME, uma lista de medicamentos que deve atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira. Um instrumento mestre para as ações de assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa relação de medicamentos essenciais

é uma das estratégias da política de medicamentos da OMS para promover o acesso e uso seguro e racional de medicamentos.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma formulação farmacêutica de liberação imediata de citrato de sildenafil na forma de comprimido revestido nas concentrações de 25, 50 e 100 mg.

4.2 Objetivos Específicos

- * Caracterizar o Insumo Farmacêutico Ativo física e quimicamente;
- * Desenvolver e caracterizar físico-quimicamente a formulação farmacêutica em escala laboratorial; e
- * Desenvolver um método de dissolução.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Matérias primas e produtos

Para a realização dos estudos foram utilizadas matérias primas de grau farmacêutico, aprovadas nas análises descritas em monografias específicas, as quais foram utilizadas no preparo placebos e dos comprimidos revestidos nas três concentrações propostas 25, 50 e 100 mg.

Para o desenvolvimento do ensaio de perfil de dissolução foram necessários além dos comprimidos revestidos de teste, o placebo da maior concentração proposta e o medicamento de referência.

- ❖ Citrato de Sildenafil A (India) - (CSA) Lote:KSFCP130001;
- ❖ Citrato de Sildenafil B (China) – (CSB) Lote:653022013/LA;
- ❖ Celulose microcristalina 102(Blanver);
- ❖ Croscarmelose sódica (AlconBiosciences);
- ❖ Dióxido de silício coloidal (CabotCreatingWhatMat);
- ❖ Estearato de magnésio (Magnésia Germany);
- ❖ Fosfato de cálcio dibásico anidro (Budenheim);
- ❖ Opadray II azul (Colorcon);
- ❖ Medicamento de referência Viagra® - comprimido revestido do laboratório Pfizer 25, 50 e 100 mg, Lotes:1310622O / 10483003B / 20483005A, respectivamente.

5.2 Reagentes e substância química de referência

Foram empregados os seguintes reagentes, com grau analítico de pureza e dentro do prazo de validade.

- ❖ Ácido acético Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Ácido Clorídrico 37% Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Acetato de sódio Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Ácido Fosfórico Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Acetonitrila (Tedia);
- ❖ Hidróxido de sódio Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Fosfato de potássio monobásico Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Metanol grau UV/CLAE Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Peróxido de hidrogênio Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Solução pH 4,01 de calibração (Quimis);
- ❖ Solução pH 6,86 de calibração (Quimis);

- ❖ Substância química de referência do citrato de sildenafila (USP-FOK412);
- ❖ Trietilamina Vetec (Duque de Caxias (RJ), Brasil);
- ❖ Pepsina purificada (Duque de Caxias (RJ), Brasil).

5.3 Equipamentos

- ❖ Agitador automático (Quinis);
- ❖ Analisador de tamanho de partícula (Beckman Coulter- LS);
- ❖ Analisador termogravimétrico (Mettler Toledo – 851);
- ❖ Aparelho de dissolução (Hanson – SR8 plus);
- ❖ Aparelho para determinação da desintegração (Nova Ética - 301);
- ❖ Aparelho para determinação do ponto de fusão (GEAKA – PF-1500);
- ❖ Balança analítica (Shimadzu – AW220);
- ❖ Balança semi-analítica (Geaka – BG4400);
- ❖ Calorímetro exploratório de varredura (Shimadzu-DSC-60);
- ❖ Compressora rotativa (Fellc – F10-8T-MA);
- ❖ Cromatógrafo líquido de alta performance (Shimadzu) - detector de UV - bomba quartenária;

- ❖ Durômetro (Nova Ética – 298-AT);
- ❖ Espectrômetro de raio X (D8 AdvancBruker);
- ❖ Equipamento para determinação de densidade (Nova ética);
- ❖ Equipamento para determinação de fluidez (Erweka-GT);
- ❖ Espectrofotômetro de UV- Vis (Thermoscientific – Genesys 10S UV-VIS);
- ❖ Espectrômetro de Infravermelho (Thermoscientific – Nicolet 6700 FT-IR);
- ❖ Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (Bruker – Avance 500);
- ❖ Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (Bruker – Avance III 400);
- ❖ Friabilômetro (Sotax – F1);

- ❖ Incubadora cabine fechada com agitação orbital (Ethiktechnology – 430 RSBPE);
- ❖ Microscópio eletrônico de varredura (Jeol JSM-6390LV);
- ❖ Misturador em V 6 L (Lawes);
- ❖ Misturador em V 12 L (Lawes);
- ❖ Peagâmetro (Quimis – G400AS-C);
- ❖ Peneiras malhas 1,0 e 1,5 mm (Fellc);
- ❖ Pipeta automática 0,5-5 mL (Brand);
- ❖ Revestidora contendo 1 pistola para a aplicação da solução (Lawes – cota 07 manu).

5.4 Acessórios

- ❖ Cadinho de alumínio com tampa;
- ❖ Coluna cromatográfica C18 (150 x 3,9 mm x 5 µm);
- ❖ Filtro de papel 4-7 µm (VETEC);
- ❖ Membrana de celulose regenerada 0,45 µm (Agela Technologies);
- ❖ Membrana PTFE 0,45 µm (Agela Technologies);
- ❖ Seringa plástica;
- ❖ *Vials* de 1,0 mL com tampa de rosca e septo de Teflon.

5.5 Métodos

5.5.1 Caracterização do insumo farmacêutico ativo – citrato de sildenafil (CS)

5.5.1.1 Difração de raios X

As análises foram realizadas utilizando-se um difratômetro Bruker modelo D8 Advance. Os difratogramas foram obtidos utilizando uma radiação Cu-K α = 1,540 Å no intervalo de 3-60° (2 θ) com uma velocidade angular de

varredura de 0,2°/seg. O estudo foi realizado pelo Laboratório de Estudos do Estado Sólido – Farmanguinhos/FIOCRUZ (MELNIKOV *et al.*, 2003).

5.5.1.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

As análises de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e célula de reflectância difusa foram realizadas no espectrômetro Thermo scientifi – Nicolet 6700 FT-IR. Não houve necessidade de preparo das amostras. A varredura de cada espectro foi feita na região de 4000 a 400 cm^{-1} , as posições das bandas nos espectros foram apresentadas em número de ondas (ν) cuja unidade é o centímetro inverso (cm^{-1}) e as intensidades das bandas foram expressas como transmitância (T). Os ensaios foram realizados no Laboratório da Plataforma de Métodos Analíticos Farmanguinhos/Fiocruz.

5.5.1.3 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C em solução foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para o ^{13}C) usando uma sonda *broadband* (BB) de 5 mm à 25,0 $\pm 0,1^\circ\text{C}$, utilizando Dimetilsulfoxido (Cambridge Isotope Laboratories, Inc) como solvente. Os valores dos deslocamentos químicos foram referidos em ppm, as constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz) e as multiplicidades descritas como: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), duplo duplete (dd) e multiplete (m). O espectro DEPT foi obtido com $\theta_z = 135^\circ$, onde CH e CH_3 aparecem em fase positiva e CH_2 em fase negativa.

Os espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) das amostras na forma sólida foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III 400 (9,4 Tesla), e sonda tripla ressonância de 3,2 mm. As amostras foram empacotadas em rotores de ZrO_2 de 3,2 mm de diâmetro externo munidos com tampas de Kel-F. Os espectros foram adquiridos por polarização cruzada $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (CP/MAS), com

rotação no ângulo mágico de 9300 Hz. Condições de aquisição: tempo de contato de 10 ms, intervalo entre os pulso de 4s. Adamantano foi usado como referência para os deslocamentos químicos. O estudo foi realizado no Laboratório de RMN da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ) ((WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005).

5.5.1.4 Calorimetria exploratória diferencial

As análises de DSC foram realizadas em um calorímetro exploratório diferencial Shimadzu DSC-60. Uma massa de aproximadamente 3,0 mg de cada amostra foi pesada e transferida para cadinhos de alumínio com tampa. As curvas foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio a vazão de 50 mL.min⁻¹ na faixa de temperatura de 25 a 300°C com taxa de aquecimento de 10°C/min (MELNIKOV *et al.*, 2003).

5.5.1.5 Análise termogravimétrica

As análises termogravimétricas foram realizadas utilizando equipamento Mettler Toledo modelo 851 do Laboratório de Estudos do Estado Sólido – Farmanguinhos/FIOCRUZ. Amostras de cerca de 3 mg foram analisadas sob atmosfera de nitrogênio na faixa de temperatura de 25^o-600°C e taxa de aquecimento de 10°C/min (TAMÍRES *et al.*, 2012).

5.5.1.6 Microscopia eletrônica de varredura

A avaliação microscópica foi realizada em microscópio eletrônico marca Jeol, modelo JSM6390LV pertencente à plataforma de microscopia eletrônica Rudolf Barth do Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz. As amostras dos dois lotes da matéria prima foram adicionadas, com auxílio de uma espátula, de forma a

cobrir a fita adesiva dupla-face sobre o porta-amostra de metal (“STUB”). Em seguida, as amostras foram metalizadas em equipamento de metalização Denton Vacuum Desk IV LCC, com aplicação prévia de vácuo até a obtenção da pressão adequada. A metalização ocorreu por 3 minutos, a 10 mA, sob atmosfera de gás Argônio para a liberação da liga ouro-paládio (Au-Pd) que recobriu as amostras (adaptado de ELSHAER, HANSON & MOHAMMED, 2013).

As fotomicroscopias das amostras foram obtidas em aumentos de 300X, 900X e 1200X.

5.5.1.7 Determinação das densidades aparente e compactada

As densidades aparente e compactada foram determinadas a partir das medidas dos volumes aparente e compactado de uma massa de 55 g das amostras do ativo do fabricante A e B, o suficiente para ocupar 50% do volume da proveta de 250 mL. O volume aparente foi determinado após o livre empacotamento das partículas, cuidadosamente introduzida em uma proveta. Para a determinação do volume compactado, utilizou-se o equipamento para determinação da densidade da marca Nova Ética, onde as amostras foram submetidas ao ciclo de 10, 500 e 1250 compactações até que a diferença entre duas medidas consecutivas fosse inferior a 2% (USP, 2013a).

Os cálculos das densidades foram realizados através das EQUAÇÕES 2 e 3:

$$d_{ap} = m / V_{ap} \quad \text{(Equação 2)}$$

$$d_c = m / V_c \quad \text{(Equação 3)}$$

em que: d_{ap} = densidade aparente, m = massa (g), V_{ap} = volume aparente livre (mL), e d_c = densidade compactada, V_c = volume compactado (mL).

Foram calculados o índice de compressibilidade e a razão de Hausner conforme as equações 4 e 5 respectivamente (USP, 2013b).

$$\text{Índice de compressibilidade} = 100 \times [(d_c - d_{ap})/d_c] \quad (\text{Equação 4})$$

$$\text{Razão de Hausner} = d_c / d_{ap} \quad (\text{Equação 5})$$

5.5.1.8 Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifícios

As amostras foram avaliadas utilizando-se um equipamento de determinação do ângulo de repouso e fluxo através de orifícios da marca Erweka. O equipamento possui três tamanhos de funis, os quais são escolhidos de acordo com a densidade da amostra. A escolha do funil não influencia no resultado final do teste. Análises com funis de diferentes aberturas de orifício e velocidades de rotação do agitador foram realizadas com o intuito de verificar a melhor condição de análise.

Análises de amostras de cerca de 100 g foram realizadas em triplicata.

5.5.1.9 Determinação da distribuição granulométrica por difração de raio LASER

As análises foram realizadas utilizando-se equipamento Beckman Coulter – LS, em vácuo de 18.0” H₂O e obscuração de 5%. O estudo ocorreu no Laboratório Farmacêutica da Marinha.

O índice de dispersividade, o qual permite verificar a uniformidade da distribuição granulométrica do tamanho de partícula, foi calculado conforme equação 6:

$$\text{Span} = d_{90} - d_{10} / d_{50} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde: span = índice de dispersividade; d_{90} = freqüência de tamanho de 90% das partículas (μm); d_{50} = freqüência de tamanho de 50% das partículas (μm); d_{10} = freqüência de tamanho de 10% das partículas (μm) (CHEW; BAGSTER; CHAN, 2000).

5.5.1.10 Determinação da distribuição granulométrica por tamis

As amostras foram submetidas a ensaio granulométrico através do equipamento Granulator RETSCH modelo AS200 BASIC com tamises de 14, 60, 80, 120, 170, 230 e 325 Mesh de valor nominal em μm de 1400, 250, 180, 125, 90, 63 e 45 respectivamente. Os tamises foram pesados primeiramente sem a adição da matéria prima e foram organizados de modo que o tamis de menor Mesh ficasse em cima e o de maior Mesh, abaixo, seguido do prato. Após a montagem da sequência dos tamises, foram pesados cerca de 25,0g de matéria prima e adicionados sobre o primeiro tamis. Em seguida, o equipamento foi ligado na amplitude 8,0 por cerca de 60 minutos e a amostra ficou sob agitação vibratória. Após este período de tempo, cada tamis foi pesado e os valores de percentagem % retido foram calculados em planilha específica. Os passos citados foram repetidos até que o valor obtido de variação de peso em porcentagem para cada tamis cumprisse os seguintes critérios: para tamises em que a percentagem retida após o tempo avaliado fosse $\leq 5\%$, o ponto final do ensaio era alcançado com variações de peso $\leq 20\%$ e nos casos em que o percentual retido era $\geq 5\%$, o ponto final do ensaio foi alcançado com variações de peso $\leq 5\%$. O cálculo foi realizado segundo fórmula descrita na Farmacopeia Brasileira (2010a) apresentada a seguir:

$$\% \text{ Retida pelo tamis} = P_1 / P_2 \cdot 100 \quad (\text{Equação 7})$$

P_1 = Peso da amostra retida em cada tamis (em gramas)

P_2 = Soma dos pesos retidos em cada tamis da amostra no coletor (em gramas)

100 = fator de porcentagem (FB 5, 2010a).

5.5.1.11 Determinação do ponto de fusão

As análises foram realizadas utilizando-se o equipamento de marca e modelo GEHAKA PF-1500. As amostras analisadas ficaram 24 h em dessecador com sílica gel. Em seguida, foram transferidas para um capilar, o

qual foi introduzido no equipamento com taxa de aquecimento de 1°C/min (USP, 2013c).

5.6 Desenvolvimento da formulação

Os comprimidos foram desenvolvidos na Divisão de Desenvolvimento Farmacotécnico do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Para o desenvolvimento de uma formulação de comprimido revestido de liberação imediata contendo citrato de sildenafila foram manipulados lotes galênicos entre 0,5 – 6,0 Kg. Os processos produtivos utilizados foram a compressão direta e a granulação seca. A via produtiva foi otimizada para que os comprimidos apresentassem propriedades físico-mecânicas (peso médio, friabilidade, dureza e desintegração) satisfatórias. Foram produzidos comprimidos revestidos a partir dos dois IFAs de fabricantes diferentes.

5.6.1 Pesagem dos pós

Os componentes da formulação (Tabela 3) foram pesados, individualmente, utilizando uma balança semi-analítica da marca Gehaka.

TABELA 3 – Tabela dos excipientes utilizados e suas funções.

Excipientes	Função
Fosfato de cálcio anidro	Diluyente
Celulose microcristalina 102	Diluyente
Croscarmelose sódica	Desintegrante
Dióxido de silício coloidal	Promotor de fluxo
Estearato de magnésio	Lubrificante
Opadry® II azul	Revestimento

A formulação quantitativa não foi descrita por motivo de confidencialidade do projeto.

As formulações desenvolvidas foram proporcionais para as três dosagens do ativo: 25, 50 e 100 mg com pesos médios de 165,0; 330,0 e 660,0 mg, respectivamente.

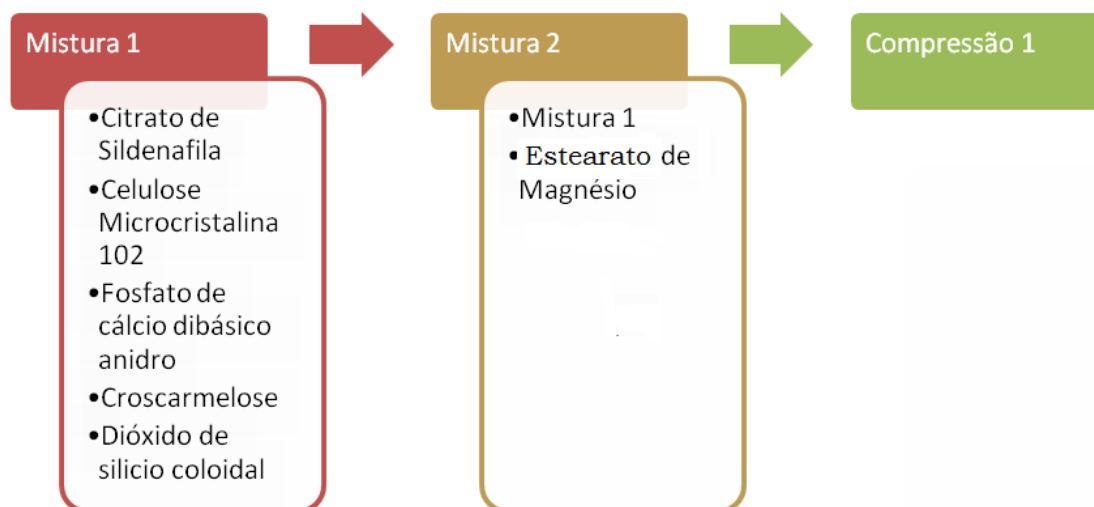
5.6.2 Manipulação

5.6.2.1 Compressão direta

Os componentes, previamente pesados e peneirados em malha de 1,0 mm, foram transferidos para um misturador em V, onde foram misturados por 30 minutos a 14 rpm (mistura 1). Após o término dessa etapa o estearato de magnésio foi transferido para o misturador em V (mistura 2). O tempo de lubrificação variou de 2 a 5 minutos (Figura 10).

A etapa de compressão foi realizada em uma compressora rotativa de bancada (10 punções). Os punções utilizados foram circulares e côncavos, no entanto os diâmetros variaram conforme o peso médio: 165,0 mg, punção de 7 mm; 330,0 mg, punção de 10 mm e 660,0 mg, punção de 13 mm.

FIGURA 10 – Fluxo de produção por compressão direta.

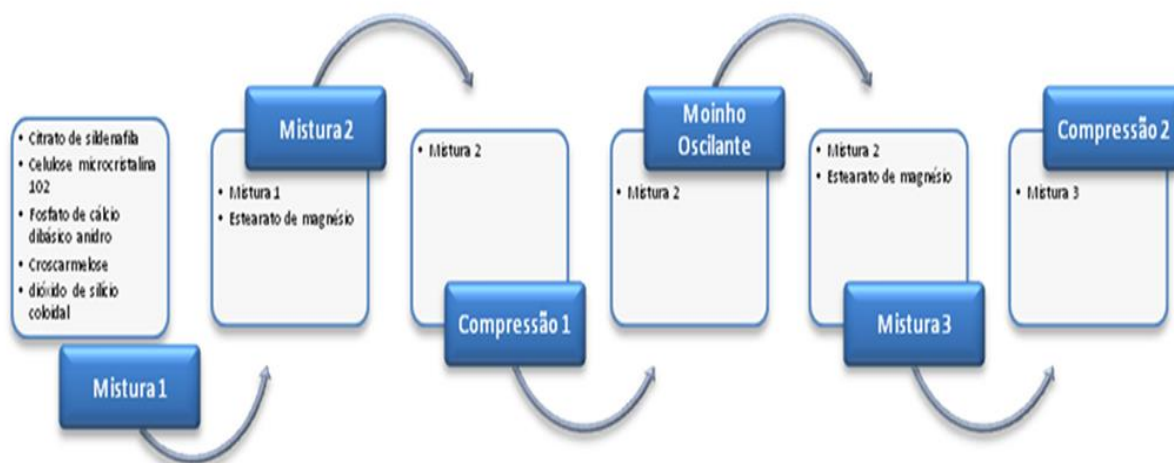


5.6.2.2 Granulação seca

Os componentes, previamente pesados e peneirados em malha de 1,0 mm, foram transferidos para um misturador em V e em seguida foram misturados por 30 minutos a 14 rpm (mistura 1). Após o término dessa etapa fração do estearato de magnésio foi adicionada à mistura contida no misturador em V (mistura 2). A lubrificação ocorreu por 5 minutos. A mistura lubrificada foi comprimida utilizando-se uma compressora rotativa. Os comprimidos obtidos foram quebrados em moinho oscilante malha 1,5 mm. O granulado obtido foi transferido para um misturador em V e em seguida a fração final estearato de magnésio (mistura 3) foi adicionada e misturado por 5 minutos e posteriormente comprimida (Figura 11).

A etapa de compressão foi realizada em uma compressora rotativa de bancada (10 punções). Os punções utilizados foram circulares e côncavos, no entanto os diâmetros variaram conforme o peso médio: 165,0 mg, punção de 7 mm; 330,0 mg, punção de 10 mm e 660,0 mg, punção de 13 mm.

FIGURA 11 – Fluxo de produção por granulação seca.



5.6.2.3 Revestimento

O processo de revestimento dos comprimidos se deu em uma revestidora Lawes Cota (7 litros).

O revestimento por película utilizou o Opadry® II (azul) como agente de revestimento disperso em meio aquoso. O Opadry® II (azul) trata-se de um pré-mix comercial composto por dois polímeros: álcool polivinílico e hidroxipropilmetilcelulose (responsáveis pela formação de filme), tensoativo, plastificante e pigmentos. A utilização de pré-mix visa garantir a homogeneidade da coloração lote e lote, além de facilitar a aplicação em ambientes produtivos. A suspensão de revestimento foi preparada na concentração de 20% em água de osmose reversa com agitação por 45 minutos.

A aplicação da suspensão de revestimento ocorreu de forma intermitente e a temperatura dos comprimidos foi mantida em 45°C (± °C) durante todo o processo.

5.7 Caracterização físico-mecânica dos comprimidos

Os núcleos e comprimidos revestidos foram analisados quanto ao aspecto visual, espessura, testes de determinação de peso médio, dureza, friabilidade (somente o núcleo) e teste de desintegração com o intuito de avaliar sua qualidade e a eficiência do processo de produção. As análises de controle de qualidade foram realizadas para as três concentrações.

5.7.1 Avaliação do aspecto visual

Avaliou-se o aspecto visual dos comprimidos quanto a uniformidade de coloração e presença de comprimidos quebrados, trincados ou com qualquer outra alteração aparente. A fotografia dos comprimidos revestidos 100 mg foi realizada a partir de uma máquina fotográfica digital Sony Cyber-shot Full HD 1080.

5.7.2 Determinação do peso médio

Na determinação do peso do comprimido, pesou-se, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica de marca e modelo Shimadzu AW 220 e em seguida calculou-se o peso médio (FB 5, 2010b).

5.7.3 Determinação da espessura

A espessura foi determinada com auxílio de um paquímetro manual utilizando-se 20 comprimidos de cada formulação, tomados aleatoriamente.

5.7.4 Desintegração

No ensaio de desintegração utilizou-se um desintegrador, de marca e modelo Nova Ética – 301, com a água destilada mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, como líquido de imersão. Para a realização da análise foram utilizados seis comprimidos, um em cada tubo da cesta. O desintegrador foi acionado até que todos os comprimidos estivessem, visualmente, completamente desintegrados (FB 5, 2010c).

5.7.5 Teste de dureza

A análise foi realizada em durômetro Nova Ética – 298T, o qual mede o grau de força necessária para quebrar os comprimidos. Utilizaram-se 10 comprimidos para a realização das análises (Farmacopéia Brasileira, 2010d).

5.7.6 Friabilidade

Para a realização da análise foram pesados, com exatidão, 20 comprimidos (núcleos), os quais foram introduzidos no friabilômetro Sotax – F1. O aparelho foi ajustado para uma velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste foi de 4 minutos. Após, decorrido o tempo do teste, os 20 comprimidos foram novamente pesados. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda de peso igual ou inferior a 1,5% (Equação 8). Ao final do teste, nenhum comprimido pode apresentar-se quebrado, lascado ou rachado (Farmacopéia Brasileira, 2010e).

$$(\text{peso inicial} - \text{peso final} \times 100) / \text{peso inicial} = \text{resultado} (\%) \quad (\text{Equação 8})$$

5.8 **Desenvolvimento do teste de perfil de dissolução**

Atualmente, não existe nos compêndios oficiais farmacêuticos método de dissolução publicado para comprimidos contendo citrato de sildenafil.

As análises de perfil de dissolução *in vitro* foram realizadas no aparelho de dissolução Hanson modelo SR8 plus. Para a quantificação do analito utilizou-se o equipamento de espectrofotometria no Ultravioleta Thermoscientific – Genesys 10S UV-VIS e comprimento de onda 292 nm.

Diferentes condições de análise (Tabela 4) e meios de dissolução foram testadas com o intuito de obter o método mais discriminativo.

TABELA 4 – Condições testadas no ensaio de perfil de dissolução.

Aparato	Rotação (rpm)			Volume de meio (mL)
Cesta	50	100	---	500 / 900
Pá	50	100	75	500 / 900

5.8.1 Condição *sink*

A condição *sink* do citrato de sildenafil foi verificada a partir do ensaio de solubilidade. Adotou-se o critério da condição correspondente ao volume três vezes superior a maior dose posológica diária do fármaco (100mg/dia).

Antes do ensaio de solubilidade fez-se necessário a realização do teste de filtro, o qual avaliou a interferência dos diferentes materiais na quantificação do fármaco (BRASIL, 2013).

5.8.1.1 Teste de filtro para ensaio de solubilidade

Para esse ensaio foram avaliadas a membrana de celulose regenerada 0,45 µm e membrana de Polietrafluoretileno (PTFE) 0,45 µm.

O ensaio foi realizado em quatro diferentes meios: HCl 0,01 M, suco gástrico, tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8.

As amostras foram quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) conforme Tabela 5.

TABELA 5 – Condições cromatográficas para a quantificação do citrato de sildenafil.

Condições cromatográficas	
Coluna cromatográfica	Symmetry C18, 150 x 3,9 mm 5 µm
Temperatura do forno	30°C
Detecção	DAD -290 nm
Fluxo	1,0 mL/minuto
Volume de injeção	20 µL

Fonte: USP, 2013d

A fase móvel utilizada foi preparada conforme preparo abaixo:

a) Preparo do tampão pH 3,0: 7 mL de Trietilamina foram transferidos para um bécher contendo 900 mL de água. O pH foi ajustado para $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico. O volume foi completado com água para 1000 mL em balão volumétrico.

b) Preparo da fase móvel: Preparou-se uma solução de tampão pH 3,0/metanol/acetonitrila (na proporção 58:25:17, respectivamente).

As condições de adequação foram: não mais que 1,5 de assimetria (tailing fator) e não mais que 0,85% de desvio padrão relativo (DPR) entre seis replicatas de injeção de padrão (USP, 2013c).

A solução padrão e as amostras foram utilizadas na concentração de 0,028 mg/mL de sildenafil base.

As amostras foram transferidas para dois *vials* diferentes, sem filtrar e filtrando através dos filtros selecionado.

5.8.1.2 Ensaio de solubilidade

A avaliação de solubilidade foi realizada através da técnica shake-flask, tendo como equipamento a incubadora com plataforma de agitação orbital com temperatura controlada.

A solubilidade do fármaco em equilíbrio a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ foi determinada para cada um dos fabricantes do insumo farmacêutico ativo em quatro diferentes meios dentro da faixa de pH fisiológico (entre 1,2 a 6,8).

Os meios utilizados foram: HCl 0,01 M, suco gástrico, tampão acetato pH4,5 e tampão fosfato pH 6,8.

O volume utilizado de cada meio foi de 250 mL, a esse volume adicionou-se fármaco até a obtenção de uma solução saturada, as amostras permaneceram sob agitação constante (100 rpm) por 48 horas em temperatura controlada de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. A variação do valor de pH do meio após a adição de fármacos foi verificada nos tempos de 1 hora, 24 horas e 48 horas.

A solução padrão a 100% e a solução amostra foram preparada em concentração próxima a 0,028 mg/mL de sildenafil base.

As amostras foram quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência de acordo com as condições descritas na Tabela 5.

A fase móvel utilizada foi preparada conforme descrito no ensaio de teste de filtro para o ensaio de solubilidade (item 5.8.1.1).

As condições de adequação foram estabelecidas como não mais que 1,5 de assimetria (tailing fator) e não mais que 0,85% de desvio padrão relativo (DPR ou RSD) entre seis replicatas de injeção de padrão (USP, 2013c).

Após a escolha do meio mais apropriado para o ensaio de perfil de dissolução, fez-se necessário a realização do teste de filtro para o ensaio de perfil de dissolução com o intuito de verificar a interferência dos diferentes materiais na quantificação do fármaco (BRASIL, 2013).

5.8.2 Teste de filtro para o ensaio de dissolução

O teste de filtro avaliou o filtro de papel de celulose com retenção na faixa de 4 a 7 μm e a membrana de celulose regenerada 0,45 μm .

O filtro foi considerado adequado para o método, caso as soluções padrão e amostra depois de filtradas não apresentassem diferenças de leitura maiores que 2,0% quando comparadas às mesmas sem filtração (BRASIL, 2013).

5.8.2.1 Preparo da solução amostra.

Um comprimido revestido de 100 mg de Sildenafil base (140,5 mg de Citrato de Sildenafil) foi transferido para a cuba do dissolutor, contendo 900 mL de meio de dissolução previamente aquecido, utilizou-se a pá como aparato com rotação de 150 rpm por 30 minutos.

A amostra foi coletada ao final desse tempo e centrifugada imediatamente. Uma alíquota de 5000 μL do sobrenadante foi transferida para um balão volumétrico de 20,0 mL. O volume foi completado com o meio de dissolução e homogeneizado.

Após o preparo das soluções amostras foi efetuado, imediatamente, uma varredura em espectrofotômetro entre 190 e 400nm, utilizando como branco o tampão acetato pH 4,5.

5.8.2.2 Preparo da solução placebo

Um comprimido placebo revestido foi transferido para a cuba do dissolutor, contendo 900 mL de meio de dissolução, previamente aquecido, sob agitação do aparato pá a 150 rpm por 30 minutos.

A amostra foi coletada ao final desse tempo e centrifugar imediatamente. Uma alíquota de 5000 μL do sobrenadante foi transferida para um balão volumétrico de 20,0 mL. O volume foi completado com o meio de dissolução e homogeneizado.

Após o preparo das soluções amostras, efetuar imediatamente uma varredura em espectrofotômetro a 292 nm.

5.9 Perfil de dissolução comparativo

Os perfis de dissolução foram realizados para as 3 concentrações dos comprimidos testes e referência. Para cada concentração foram utilizados 12 comprimidos revestidos. O estudo do perfil de dissolução foi conduzido em 900 mL de tampão acetato pH 4,5 com agitação por pás em velocidade de 75 rpm. Alíquotas de 10 mL foram retiradas, sem reposição, nos tempos de coleta de 3, 5, 10, 15, 20 e 30, minutos, filtradas em filtro de celulose regenerada de 0,45 μm . A quantificação do insumo farmacêutico ativo em solução foi realizada por UV no comprimento de onda de 292 nm.

O fator de semelhança (f_2) dos comprimidos de teste frente ao medicamento de referência foi calculado de acordo com a Equação 1 (item 2.7.1).

5.10 Preparo dos meios de dissolução

5.10.1 HCl 0,01M

Em um balão volumétrico de 12 L contendo cerca de 10 L água purificada, foram adicionados 10,2 mL de ácido Clorídrico 37%. O volume do balão foi completado com água purificada. Homogeneizou-se por 15 minutos (USP, 2013d).

5.10.2 Tampão acetato 0,05 M pH 4,5

Em um balão volumétrico de 12 L contendo cerca de 11 L água purificada, foram dissolvidos 35,88 g de acetato de sódio trihidratado. Em seguida foram acrescentados 19,5 mL de ácido acético glacial. Homogeneizou-se por 15 minutos. O pH foi ajustado para 4,5 +/- 0,05 com ácido acético glacial. O volume do balão foi completado com água purificada (USP, 2013d).

5.10.3 Tampão Fosfato pH 6,8

a) Solução fosfato de potássio monobásico 0,2 M: Em um balão volumétrico de 4 L, contendo 3 L de água purificada foram dissolvidos 108,88 g de fosfato de potássio monobásico. Em seguida o volume foi completado com água purificada. Homogeneizou-se por 15 minutos.

b) Solução de hidróxido de sódio 0,2 M: Em um balão volumétrico de 2L, contendo 1 L de água purificada foram dissolvidos 17,0 g de hidróxido de sódio. Em seguida o volume foi completado com água purificada. Homogeneizou-se por 15 minutos.

c) Solução tampão de fosfato de potássio 0,05 M pH 6,8: Em um balão volumétrico de 12 L, foram adicionados 3 L da Solução fosfato de potássio monobásico 0,2 M, 900 mL da Solução de hidróxido de sódio 0,2M e 7 L de água purificada. Homogeneizou-se por 15 minutos. O pH foi ajustado para 6,8 +/- 0,05 com Solução de hidróxido de sódio 0,2 M. O volume foi completado com água purificada (USP, 2013d).sb

5.10.4 Suco gástrico

Foram pesados 10 g de cloreto de sódio e 16 g de pepsina purificada (com atividade de 800 a 2.500 unidades de PTN por mg). Os pós foram transferidos para um balão de 5000 mL e um volume de 35 mL de ácido clorídrico foi adicionado. O conteúdo foi agitado até completa dissolução e o volume foi completado com água. O pH da solução foi de 1,2 (USP, 2013e).

5.11 Estabilidade da solução padrão

Foram realizadas leituras das soluções padrões em concentrações variando de 20 a 110% de fármaco em 2, 4 e 6 h. A solução foi dita estável quando a leitura nos tempos acima não foi superior a 2% da leitura do tempo zero.

5.12 Teste de linearidade

As curvas analíticas de citrato de sildenafil foram estabelecidas a partir de uma solução padrão estoque na concentração de 0,49 mg de citrato de sildenafil. Alíquotas dessas soluções foram diluídas, de forma a obter oito concentrações diferentes, na faixa de 20% a 110% da concentração de trabalho de citrato de sildenafil (BRASIL, 2003).

As relações entre as absorvâncias e as concentrações dos analitos foram submetidas à análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. O ajuste dos dados ao modelo de regressão, o coeficiente de correlação (r), o intercepto, a inclinação da curva e a aleatoriedade dos resíduos foram verificados (Excel®).

6 RESULTADO E DISCUSSÃO

A primeira etapa deste trabalho objetivou a caracterização física e química do IFA utilizando diferentes técnicas analíticas como espectroscopia de absorção no infravermelho, ressonância magnética nuclear, microscopia eletrônica de varredura, difratometria de raios X e análises térmicas (Ponto de fusão, DSC e TGA). Após a caracterização do princípio ativo dos dois fabricantes diferentes (CSA e CSB), uma formulação sólida oral de liberação imediata contendo citrato de sildenafil foi desenvolvida. A segunda etapa do trabalho consistiu na análise dos comprimidos revestidos produzidos a partir dos dois fabricantes (Cpr CSA e Cpr CSB) pelas mesmas técnicas utilizadas na

caracterização dos IFAs. Os ensaios foram realizadas nos comprimidos revestidos de maior dosagem, 100 mg, devido a maior concentração do ativo e excipientes por comprimido, representando então, o caso mais crítico para o aparecimento de interação fármaco-excipiente.

A terceira etapa visou verificar os perfis de dissolução comparativos das três dosagens propostas: 25, 50 e 100 mg frente ao medicamento de referência no tampão acetato pH 4,5. O método de perfil de dissolução utilizado foi desenvolvido, localmente, pelo Laboratório Farmacêutico da Marinha.

6.1 Caracterização do ativo citrato de sildenafil

6.1.1 Densidade aparente e compactada

As análises de densidade aparente e compactada foram realizadas em triplicata e os valores médios dos resultados calculados pelas equações 2 e 3 foram expostos na Tabela 6 (USP, 2013a). Para a determinação das densidades compactadas, utilizou-se um equipamento para determinação de densidade da marca Nova Ética. Os valores das densidades aparente e compactada encontrados CSA e para CSB demonstram uma baixa densidade do fármaco. O parâmetro de densidade é uma medida importante para prever a influência do pó, pois impacta na compressibilidade e na porosidade dos comprimidos. Portanto esses dados auxiliam na escolha do processo produtivo (SILVA JÚNIOR; CASTRO, 2008). Na literatura não foi encontrado nenhum estudo de densidade do citrato de sildenafil para comparação.

TABELA 6 – Resultados de densidade aparente e densidade compactada de citrato de sildenafil.

Matérias primas	Densidade aparente (g/mL)	DPR (%)	Densidade compactada (g/mL)	DPR (%)
CSA	0,24	0,75	0,38	0,87
CSB	0,27	0,71	0,45	0,75

O índice de compressibilidade e a razão de Hausner foram calculados através das equações 4 e 5 (USP, 2013b). Esses dois parâmetros, obtidos a partir das densidades aparentes e compactadas, auxiliam na avaliação das características de fluxo das matérias primas e misturas de excipientes (SILVA JÚNIOR; CASTRO, 2008).

A amostra CSA apresentou um índice de compressibilidade de 37 e uma razão de Hausner de 1,58 (Tabela 7), classificado segundo a escala de fluidez da USP (Tabela 8) como um ativo com característica de fluxo muito pobre. A amostra CSB obteve um índice de compressibilidade de 40 e uma razão de Hausner de 1,67, esses resultados, também, o classificam como um pó de fluxo paupérimo (USP, 2013b).

Mediante aos resultados encontrados, torna-se necessário o desenvolvimento de uma formulação que compense a falta de fluxo do insumo ativo (PINGALI; MENDEZ, 2014; SILVA JÚNIOR; CASTRO, 2008).

TABELA 7 – Cálculo do índice de compressibilidade e razão de Hausner para CSA e CSB.

Matérias primas	Índice de compressibilidade	Razão de Hausner
CSA	37	1,58
CSB	40	1,67

TABELA 8 – Classificação do fluxo segundo o índice de compressibilidade e razão de Hausner.

Índice de compressibilidade	Característica de fluxo	Razão de Hausner
≤ 10	Excelente	1.00 - 1.11
11-15	Bom	1.12 - 1.18
16-20	Aceitável	1.19 - 1.25
21-25	Razoável	1.26 - 1.34
26-31	Pobre	1.35 - 1.45
32-37	Muito pobre	1.46 - 1.59
> 38	Paupérimo	> 1.60

Fonte: USP, 2013b

6.1.2 Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifício

As análises foram realizadas no equipamento para determinação de fluidez ERWEKA, para a realização das medições foram utilizados funis com diferentes medidas de abertura: 10, 15 e 25 mm. Não houve escoamento do pó pelo funil com nenhuma das aberturas disponíveis, sem agitação.

O segundo recurso disponível no equipamento é o uso de um agitador mecânico, mesmo com o auxílio desse aparato na velocidade 4, maior velocidade permitida pelo equipamento, não foi possível verificar a fluidez do pó.

Devido à péssima fluidez do insumo não foi possível determinar o ângulo de repouso do ativo citrato de sildenafil.

Esse ensaio confirmou na prática, a característica de baixa fluidez do insumo, ratificando a classificação obtida através dos cálculos do índice de compressibilidade e da razão de Hausner realizados a partir do ensaio de densidade aparente e compactada, descritos no item anterior (USP, 2013b).

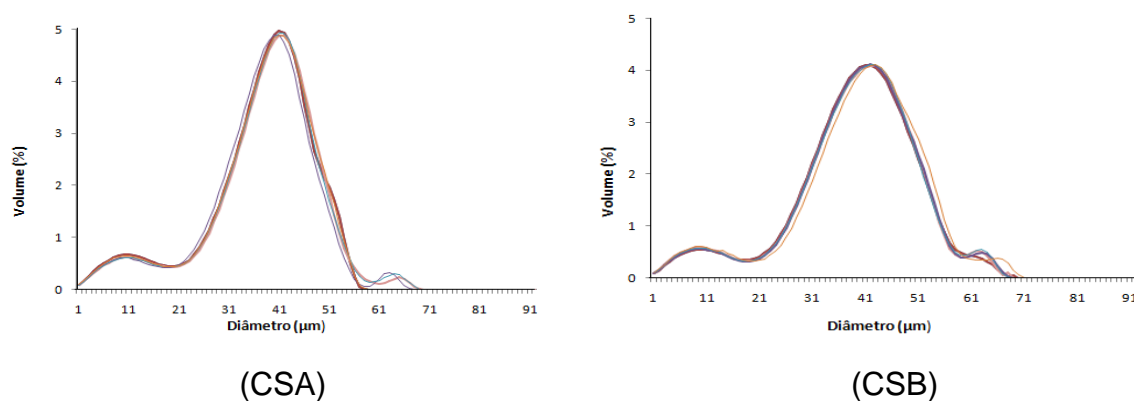
6.1.3 Determinação da distribuição granulométrica por difração de raio LASER

Para a determinação da distribuição granulométrica foram realizadas 5 análises consecutivas, para cada medição foi pesado 1,00 mg das amostras de CSA e CSB. O ensaio foi realizado a seco, por fluxo de ar.

A distribuição do tamanho das partículas para cada fabricante está representada na Figura 12. As cinco amostras formaram curvas sobrepostas com um desvio padrão para d_{50} de 0,24 para CSA e 0,17 para CSB demonstrando uma boa reprodutibilidade das análises.

Ao observar a Figura 12, verifica-se que as curvas obtidas apresentam aspecto bimodal, o que demonstra uma falta de homogeneidade no tamanho das partículas das amostras estudadas.

FIGURA 12 – Curvas de distribuição média do tamanho de partículas de CSA e CSB.



OS resultados percentuais médios de tamanho de partículas inferiores a 10% (d_{10}), a 50% (d_{50}) e a 90% (d_{90}) encontrados nas cinco análises de cada fabricante avaliado foram descritos na Tabela 9. O índice de dispersividade (span), calculado através da equação 6], para as amostras CSA e CSB apresentam valores de span próximos entre si, no entanto elevados, 2,33 e 2,78 respectivamente. O resultado encontrado demonstra grande variabilidade no tamanho das partículas das amostras analisadas. O tamanho de partícula e

sua distribuição auxiliam na escolha do processo de produção, pois a distribuição granulométrica exerce influência nos aspectos relacionados às etapas de produção industrial como mistura, escoamento e preenchimento da matriz durante o processo de compressão. O processo de granulação ajuda na homogeneização das partículas, minimizando assim, a distribuição irregular das partículas de diferentes tamanhos (QIU; CHEM; ZHANG, 2009).

A análise dos valores expostos na Tabela 9, demonstra que os insumos ativos CSA e CSB possuem tamanho de partículas próximos entre si.

TABELA 9 – Resultados obtidos dos tamanhos de partículas e índice de dispersividade.

Matérias primas	Tamanho de partícula (μm)			Índice de dispersividade (span)
	Média d_{10}	Média d_{50}	Média d_{90}	
CSA	2,81	14,31	36,14	2,33
CSB	3,47	15,69	47,14	2,78

6.1.4 Determinação da distribuição granulométrica por tamis

A distribuição granulométrica foi determinada em tamises nº 14, 60, 80, 120, 170, 230 e 325 (Tabela 10) com o auxílio de um vibrador de tamis da marca Retsch. Para melhor compreensão, na Tabela 10 foram correlacionados o tamanho do orifício e o número do tamis.

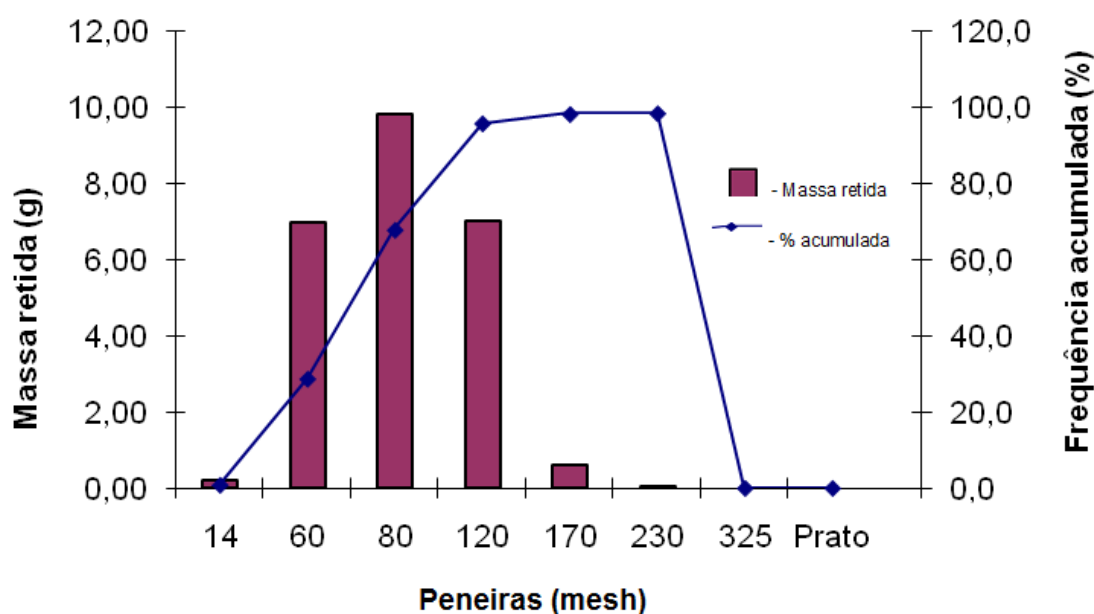
TABELA 10 – Relação do nº do tamis e tamanho do orifício em μm .

Número do tamis	Orifício do tamis (μm)
14	1400
60	250
80	180
120	125
170	90
230	63
325	45

Fonte: USP, 2013

O resultado da distribuição granulométrica da amostra CSA obtido pela técnica de tamis mostrou-se diferente do resultado fornecido pela técnica de difração de raio LASER. Na determinação por tamisação, 90% do pó apresentou tamanho de partícula entre 125 a 250 μm (Figura 13) enquanto que no ensaio por difração de raio LASER 90% das partículas apresentaram tamanho de 36,14 μm (Tabela 9). Essa diferença se justifica pelo fato da técnica de difração de raio LASER dispersar a amostra com ar, o que gerou o real valor do tamanho das partículas, enquanto que o ensaio de distribuição granulométrica por tamis sofreu a influência da aglomeração das partículas. A aglomeração do pó impediu que as partículas isoladas transpassassem pelo orifício dos tamises não sendo possível dar uma idéia do tamanho individualizado das partículas já que o pó é passível de aglomeração, característica essa não menos importante e presente quando este insumo ativo é manipulado em *bulk* ou em grandes quantidades.

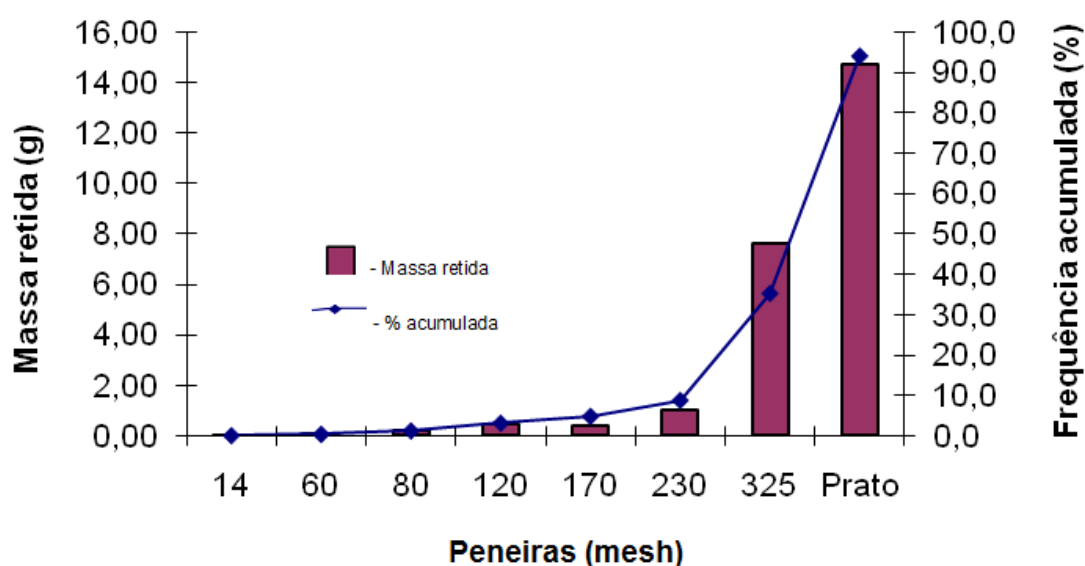
FIGURA 13 – Gráfico da distribuição granulométrica de CSA por tamis.



A amostra CSB obteve um d_{90} de 47,14 μm na análise por raio LASER (Tabela 9) e na técnica de distribuição granulométrica por 90% das partículas apresentaram tamanhos menores que 45 μm (Figura 14).

Diferente do ocorrido no ensaio da amostra CSA, a amostra CSB não apresentou aglomeração do pó, permitindo então, a passagem das partículas isoladas pelos orifícios dos tamises e a obtenção de valores de tamanho de partículas mais próximos aos obtidos pela técnica por *LASER*.

FIGURA 14 – Gráfico da distribuição granulométrica de CSB por tamis.



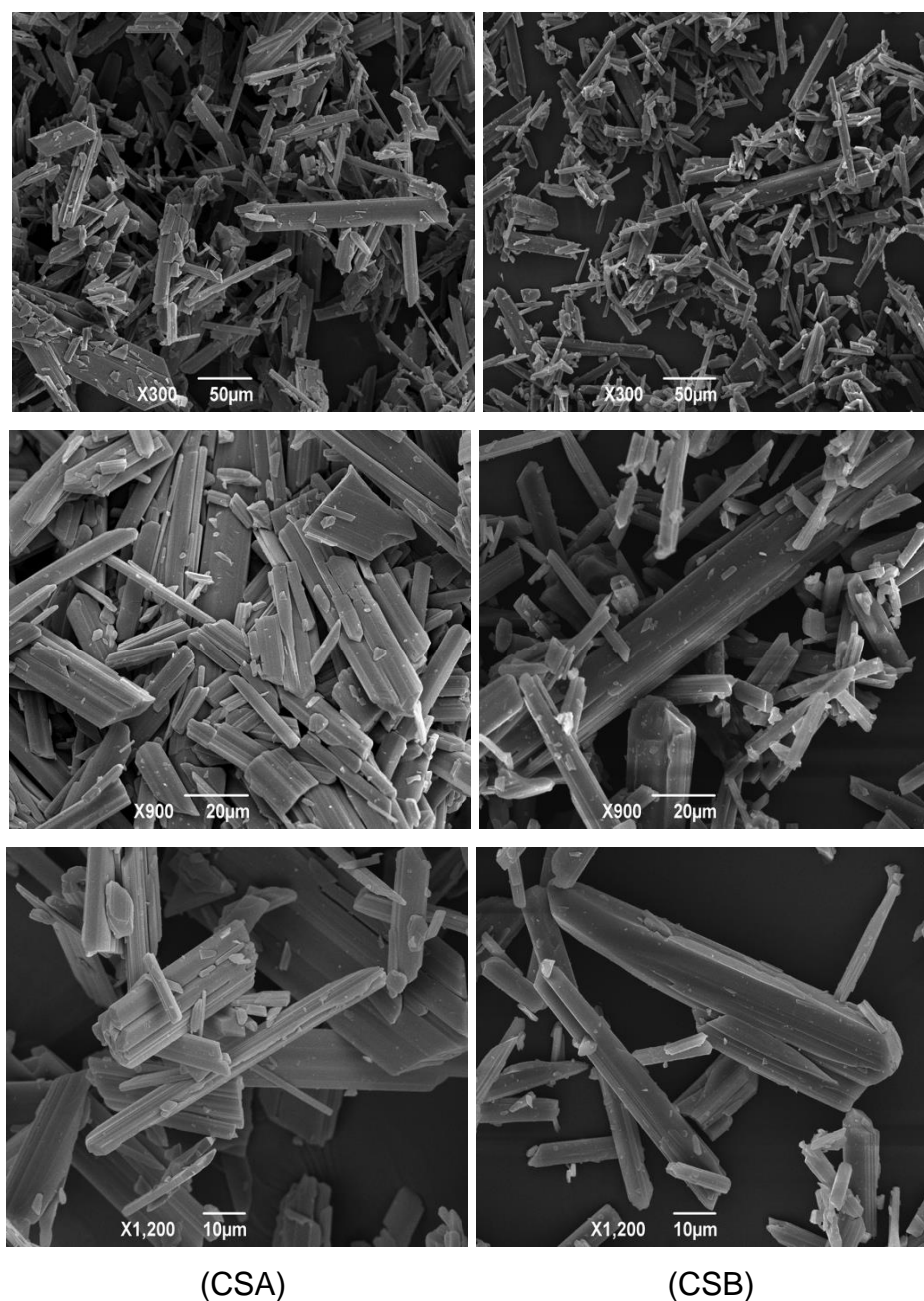
6.1.5 Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura do citrato de sildenafil foi realizada em um microscópio marca Joel em três aumentos diferentes (x300, x900, x1200).

A análise de microscopia forneceu informações sobre a morfologia do fármaco estudado, revelando que os cristais apresentam formato acicular para os dois fabricantes (Figura 15), O resultado encontrado está de acordo com os dados da literatura (Figura 4) (XU *et al.*, 2014).

As imagens da MEV são coerentes com os resultados de difração de raio LASER, nos quais as amostras CSA e CSB apresentaram uma heterogeneidade na distribuição granulométrica (Figura 15).

FIGURA 15 – Microscopia eletrônica de varredura das amostras CSA e CSB.



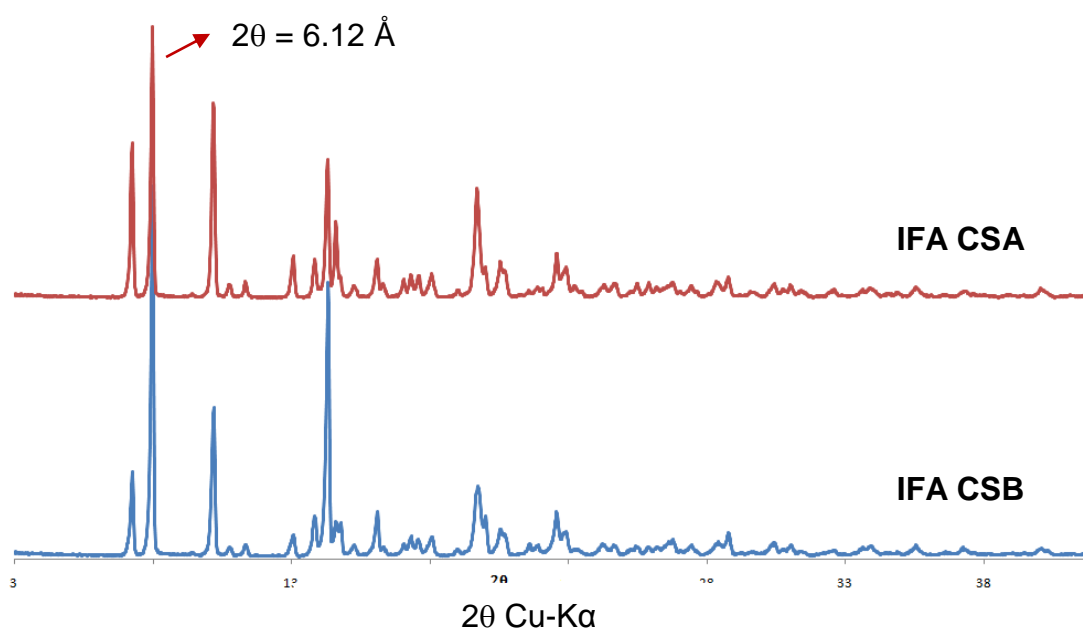
6.1.6 Difratometria de raios X

As análises de DRX foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 advance. Os difratogramas das amostras CSA e CSB (Figura 16) revelaram semelhança em relação aos perfis de reflexões encontradas nos difratogramas,

sendo o pico mais evidente em $2\theta = 6.12 \text{ \AA}$ e apresentaram resultados condizentes com o descrito na literatura (Figura 9) (MELNIKOV *et al.*, 2003).

Não existe relato de polimorfismo para o citrato de sildenafil. A utilização do DRX na análise das amostras evidenciou que a substância possui estrutura cristalina bem definida para os dois fabricantes estudados.

FIGURA 16 – Difratomogramas das amostras de CSA e CSB.



6.1.7 Análises térmicas

6.1.7.1 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho GEHAKA modelo PF-1500 e as faixas foram determinadas pela média de três medições das amostras de CSA e CSB e comparados com os dados da literatura. Os resultados foram descritos na Tabela 11.

A análise dos dados, permitiu verificar que os ativos geraram faixas estreitas e muito próximas de ponto de fusão, com uma variação de apenas 3°C entre si. As faixas encontradas para CSA e CSB encontraram-se dentro da faixa de ponto de fusão descrita na literatura.

TABELA 11 – Faixa dos pontos de fusão das amostras de CSA e CSB.

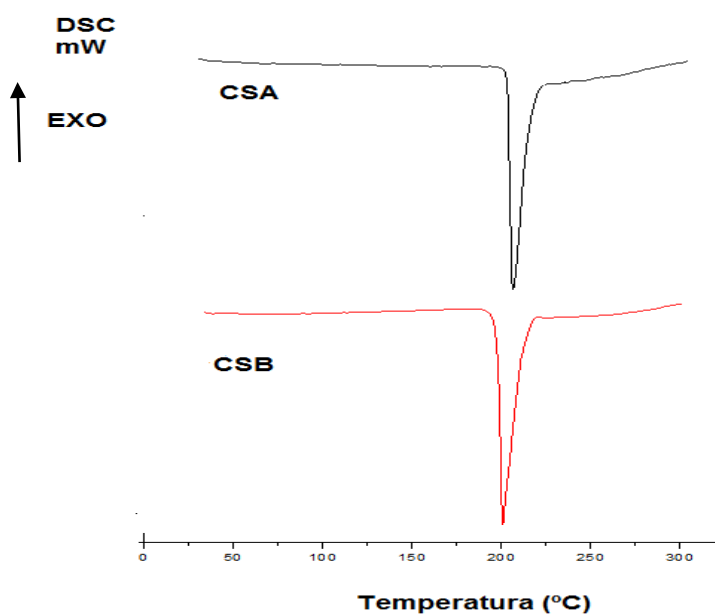
Amostra	Faixa Ponto de fusão
CSA	188,2 – 188,9°C
CSB	185,1 – 185,8°C
Citrato de sildenafil*	185,0 – 190,0°C

*Patente CA2552003A1

6.1.7.2 Calorimetria exploratória diferencial

Após análise da curva de DSC, foi observado a ocorrência de um único evento endotérmico, atribuído a fusão das amostras em 197,02°C para CSA e 195,54°C para CSB (Figura 17). Como não foi observado nenhum outro evento além da fusão, como perda de água, pode-se concluir que os insumos não possuem água de hidratação e nem solventes em sua estrutura (MOTHÉ, 2009).

FIGURA 17 – Curvas de DSC obtidas nas análises de CSA e CSB.



Os resultados obtidos na análise de DSC das amostras de CSA e CSB foram correlacionados com os dados descritos na literatura do padrão de referência do citrato de sildenafil (MARIA; NOORDIN, 2014). Conforme demonstrado na Tabela 12, CSA apresentou um T_{Onset} de 197,02°C, CSB em 195,04°C e o padrão de referência em 196,98°C. Os resultados de T_{Onset} e as entalpias de reação obtidas foram relativamente próximos, as variações nos valores obtidos podem ser atribuídas às diferentes marcas de equipamentos empregados para a execução dos ensaios e diferentes pesos das amostras utilizadas.

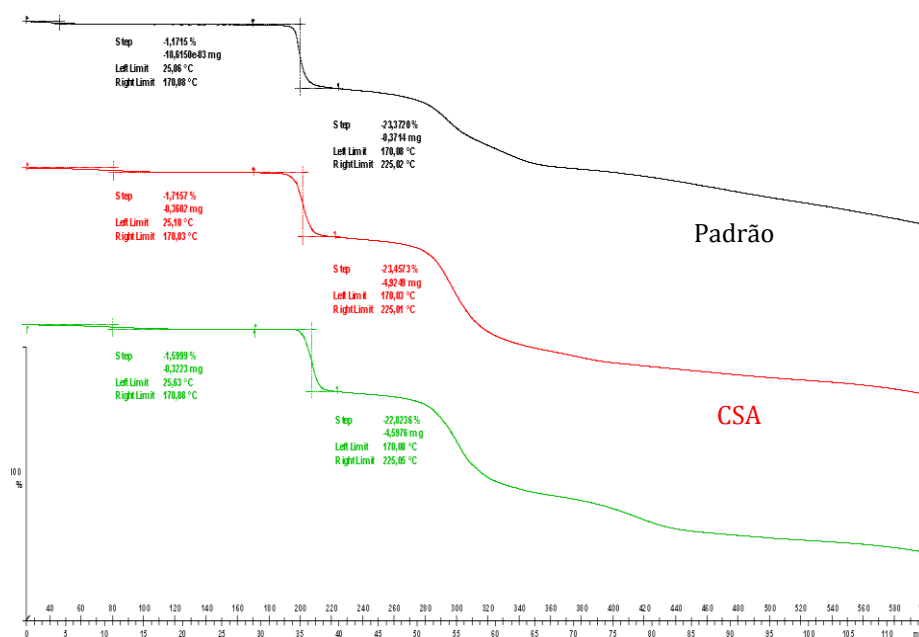
TABELA 12 – Tabela comparativa dos valores obtidos nas análises de DSC para CSA e CSB e o descrito na literatura.

Amostra	T _{Onset} (°C)	Peak (°C)	T _{End} (°C)	Entalpia ΔH (J g ⁻¹)
CSA	197,02	200,41	202,01	348,58
CSB	195,54	198,89	201,11	352,02
Padrão de referência de citrato de sildenafil (MARIA; NOORDIN, 2014)	196,98	198,84	201,21	345,58

6.1.7.3 Análise termogravimétrica

A análise de TGA revelou perfis termogravimétricos similares nas amostras analisadas. A análise foi realizada entre 25° e 600 °C. O primeiro evento ocorreu à 170°C com perda de aproximadamente 23% de massa referente ao íon citrato. Segundo MELNIKOV e colaboradores (2003), o íon citrato representa 28,8% da massa do citrato de sildenafil e esta perda de massa ocorre a 187,1°C. A fusão do sildenafil base ocorre em torno de 225°C conforme demonstrado na Figura 18. À 280 °C ocorre a decomposição do sildenafil base (MELNIKOV *et al.*, 2003).

FIGURA 18 – Curvas de TGA do Padrão de referência do Citrato de sildenafil e dos IFAS CSA e CSB.



Conforme exposto na Figura 18, as amostras analisadas apresentaram o mesmo comportamento que o padrão químico de referência e os eventos estão de acordo com o descrito na literatura (MELNIKOV *et al.*, 2003).

6.1.8 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

As análises do padrão de referência USP e das amostras CSA e CSB foram realizadas em um espectrômetro Thermo scientific – Nicolet 6700 FT-IR e estão demonstradas na Figura 19.

O uso do IV na caracterização de fármacos fornece dados para verificar as transições vibracionais mais importantes da estrutura molecular (SKOOG, 2009).

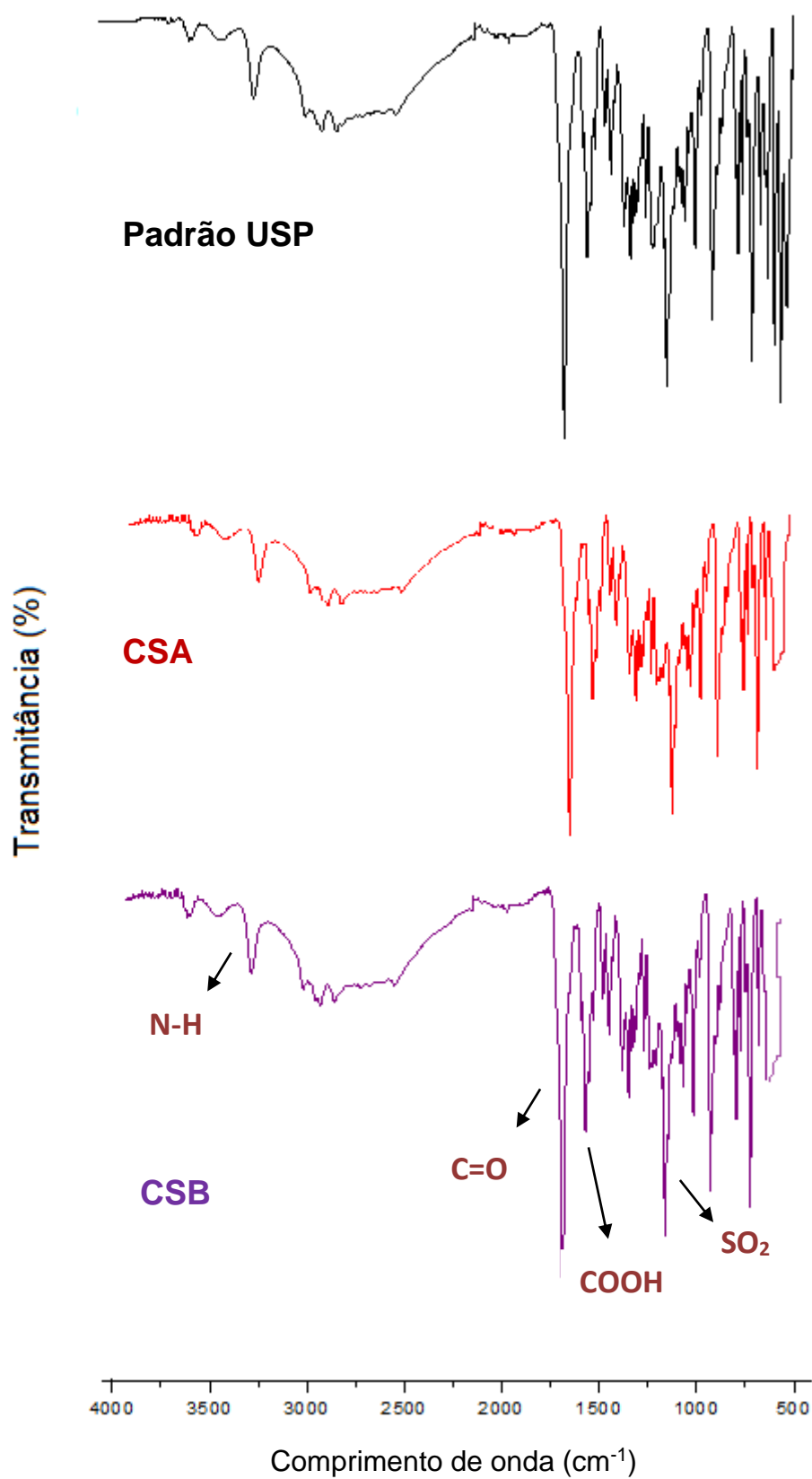
Os espectros de infravermelho das amostras CSA e CSB demonstraram sinais característicos da estrutura química do citrato de sildenafil, as substâncias

apresentaram bandas com formato, intensidade e em comprimentos de onda semelhantes ao padrão USP.

Os espectros revelaram bandas em 3295 cm^{-1} (CSA) e em 3294 cm^{-1} (CSB) características do estiramento do grupo N-H. As bandas em 1698 cm^{-1} (CSA) e 1699 cm^{-1} (CSB) foram atribuídas as respectivas bandas de carbonila da amida. O estiramento dos grupos carboxila COOH do íon citrato revelou bandas em 1580 cm^{-1} para CSA e CSB e a banda de estiramento em 1171 cm^{-1} foi atribuída ao grupo SO_2 para os dois fabricantes (BARROS, 2014; MELNIKOV *et al.*, 2003).

Os resultados acima demonstram similaridade entre as bandas citadas na literatura (BARROS, 2014; MELNIKOV *et al.*, 2003), o padrão USP e as obtidas com os IFAs em estudo.

FIGURA 19 – Espectros de absorção no infravermelho do padrão de referência e das amostras de CSA e CSB.



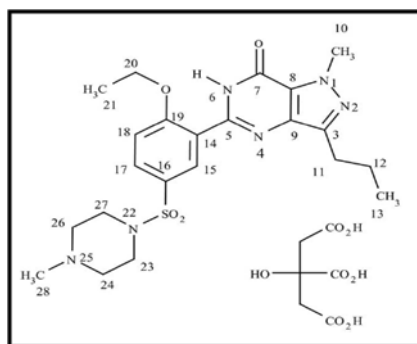
6.1.9 Ressonância Magnética Nuclear em fase líquida

Os espectros de RMN em fase líquida de ^{13}C e ^1H unidimensionais do citrato de sildenafil das amostras de CSA e CSB foram obtidos em um espectrometro BRUKER 400MHZ e o solvente utilizado foi o dimetilsulfoxido deuterado (DMSO).

A análise dos espectros de RMN de ^1H em DMSO revelou a presença de 14 sinais de hidrogênios com deslocamentos químicos, multiplicidade e integração (Figura 21) condizentes com a estrutura do citrato de sildenafil e de acordo com o descrito na literatura (WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005).

O assinalamento completo dos hidrogênios das amostras CSA e CSB estão descritos na Tabela 13. Entretanto, cabe ressaltar que alguns sinais podem ser usados como impressão digital da molécula como: os hidrogênios das metilas H-10 (4,19 e 4,18 ppm), H-13 (0,97 ppm), 21 (1,34 e 1,35 ppm) e 28 (2,31 e 2,35 ppm); os hidrogênios aromáticos entre 7,40-7,90 ppm e o hidrogênio da amida (N6-H) em 12,22 ppm para CSA, 12,23 ppm para CSB e 12,20 ppm no estudo realizado por WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK (2005) conforme descrito na Tabela 13.

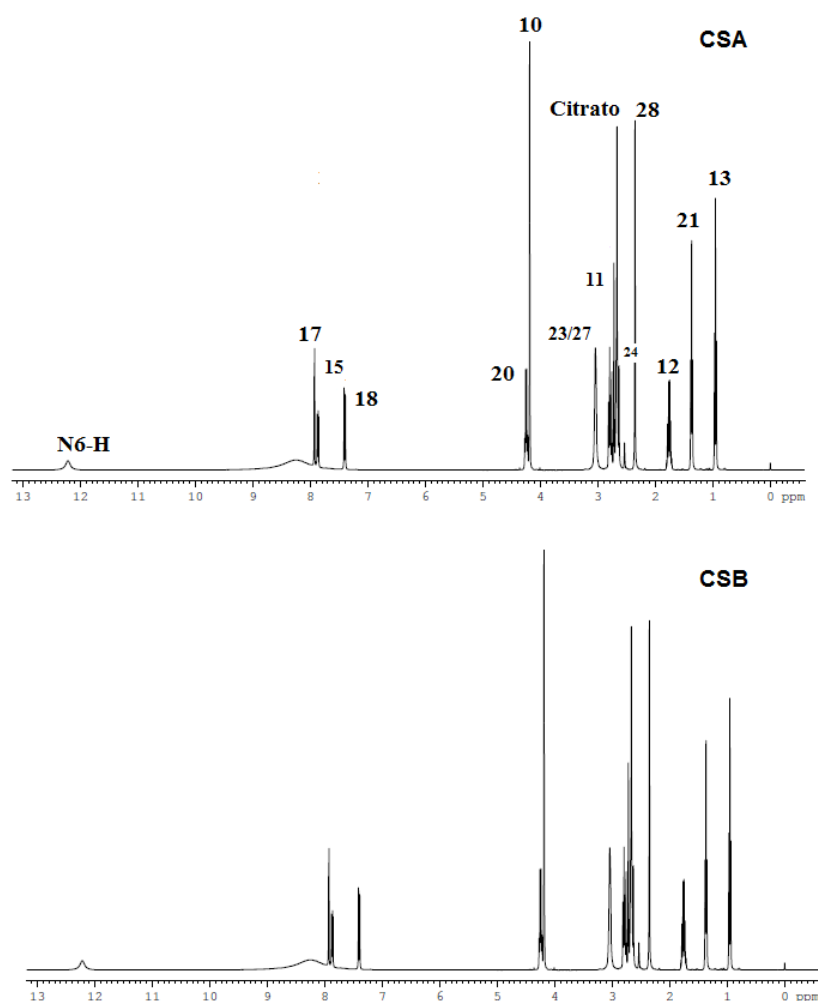
FIGURA 20 – Estrutura química do citrato de sildenafil.



FONTE: WAWER e colaboradores, 2005

TABELA 13 – Tabela comparativa dos deslocamentos químicos obtidos nas amostras CSA e CSB para análise de RMN ^1H .

POSIÇÃO	δ ^1H (ppm)	
	CSA	CSB
10	4,19 (s,3H)	4,18 (s,3H)
11	2,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)	2,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)
12	1,74 (q, $J = 14,8; 7,4$ Hz, 2H)	1,75 (q, $J = 14,8; 7,4$ Hz, 2H)
13	0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)
15	7,87 (d, $J = 24$ Hz, 1H)	7,88 (d, $J = 24$ Hz, 1H)
17	7,88 (s,1H)	7,88 (s,1H)
18	7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)	7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)
20	4,23 (q, $J = 8,0; 5,8$ Hz 2H)	4,24 (q, $J = 8,0; 5,8$ Hz 2H)
21	1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)	1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)
23 e 27	3,04 (m, $J = 15,9; 8,4$ Hz, 4H)	3,01 (m, $J = 15,9; 8,4$ Hz, 4H)
24	2,62 (m, 15,2; 7,0 Hz, 4H)	2,63 (m, 15,2; 7,0 Hz, 4H)
28	2,31 (s,3H)	2,35 (s,3H)
Citrato	2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H)	2,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H) 2,66 (t,
N6-H	12,21 (s,1H)	12,22 (s,1H)

FIGURA 21 – Espectros de RMN de ^1H do CSA e CSB em DMSO.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C revelou a presença de 25 sinais de carbonos condizentes com a estrutura do citrato de sildenafil (Figura 22). Estes dados foram comparados com a literatura para facilitar o assinalamento (WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005).

De acordo com dados da literatura alguns sinais são bem característicos do citrato de sildenafil e, também, podem ser utilizados como impressão digital da amostra como: a carbonila do anel pirazol (C-7) que apresentou um deslocamento químico em 148,13 ppm (CSA), 148,11 ppm (CSB) e 148,24 ppm na análise realizada por WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK (2005) conforme apresentado na Tabela 14.

FIGURA 22 – Espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C de CSA e CSB em DMSO.

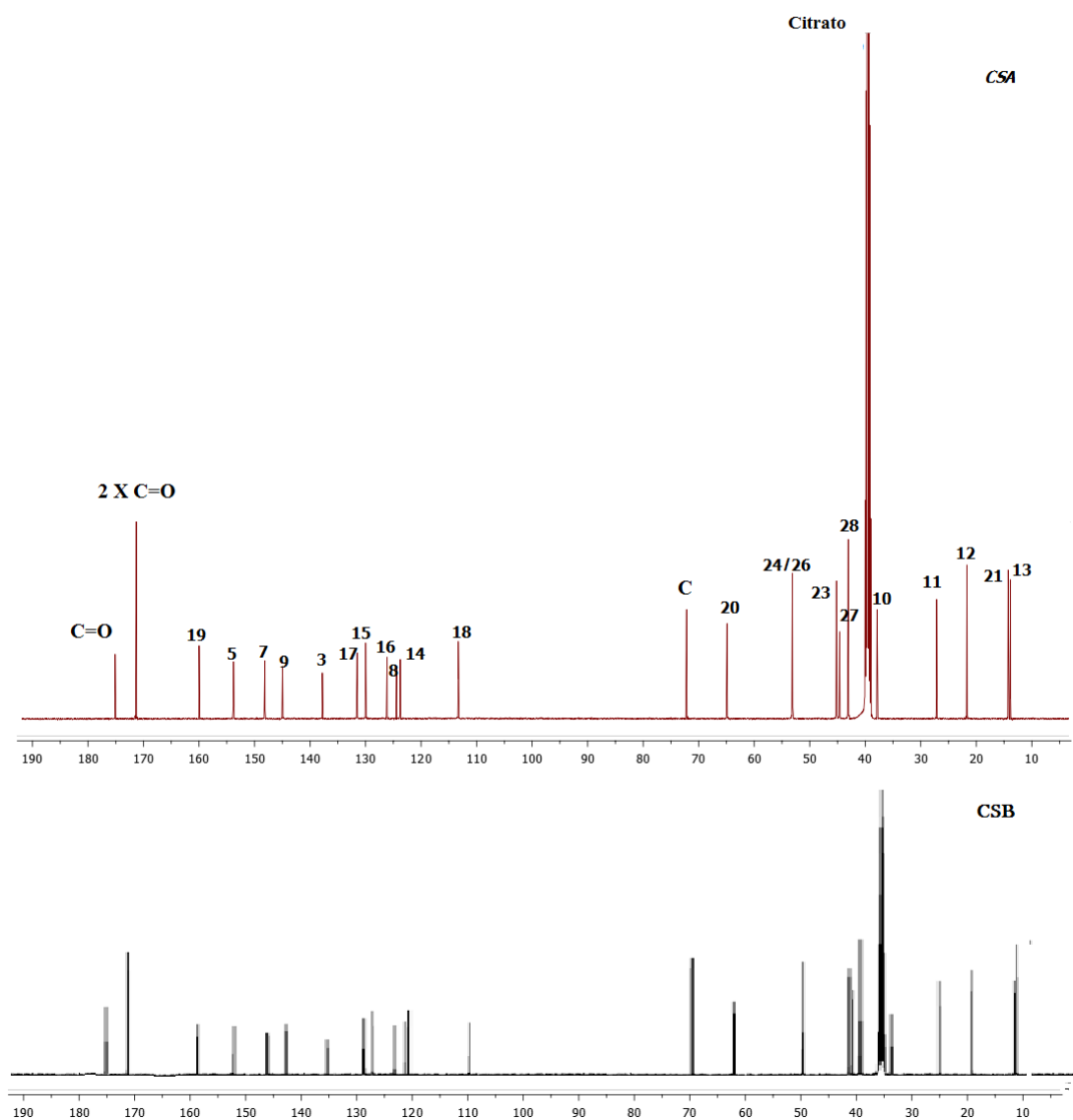
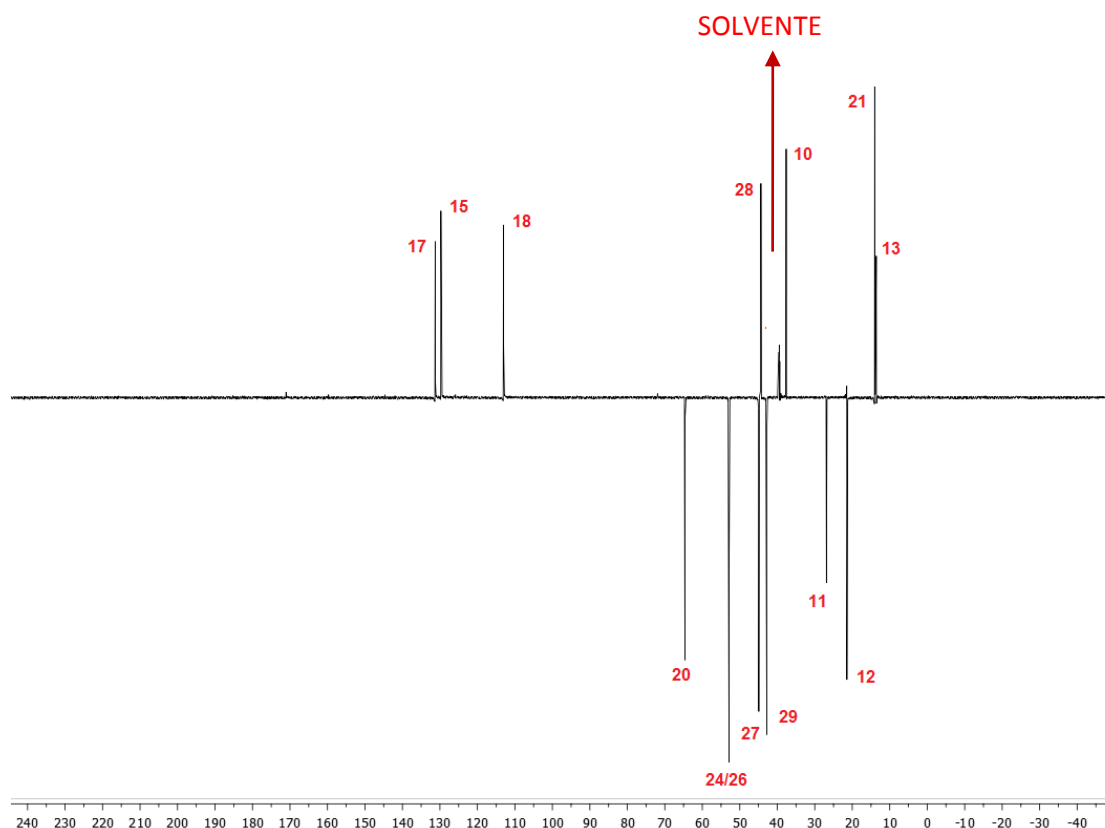


TABELA 14 – Tabela comparativa dos deslocamentos químicos obtidos nas análises de CSA e CSB para análise de RMN ^{13}C .

POSIÇÃO	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		
	CSA	CSB	WAWER e colaboradores (2005)
3	137,8	137,8	137,9
5	153,8	153,78	153,9
7	148,1	148,1	148,2
8	124,5	124,4	124,5
9	145,0	145,0	145,1
10	37,9	37,9	37,9
11	27,2	27,2	27,1
12	21,7	21,7	21,7
13	13,9	13,8	13,8
14	123,8	123,7	123,8
15	130,1	130,0	130,1
16	126,3	126,2	126,2
17	131,5	131,5	131,6
18	113,4	113,3	113,4
19	160,1	160,0	160,1
20	65,0	64,9	64,9
21	14,3	14,3	14,2
23	45,0	45,1	45,2
24 e 26	53,0	53,0	53,1
27	45,0	45,1	45,2
28	43,2	43,1	44,6
Citrato	43,2	43,1	43,1
C=O	175,4	175,2	175,3
C	72,3	72,2	72,2
2 x C=O	171,5	171,4	171,5

Para confirmar que não houve nenhum equívoco no assinalamento além da comparação com os dados da literatura foi obtido espectro de DEPT 135 da amostra de CSB (Figura 23). A análise do espectro confirmou a presença de 11 sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados (C), 8 carbonos que incluem os metínicos (CH) e os metílicos (CH₃) e 6 metilênicos (CH₂).

FIGURA 23 – Espectro DEPT - 135 da amostra de CSB.



6.1.10 Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido (RMNs)

Os espectros de RMNs ^{13}C CP/MAS dos insumos CSA, CSB e do padrão de referência, obtidos em um espectrometro Bruker – Avance 400, estão apresentados na Figura 24.

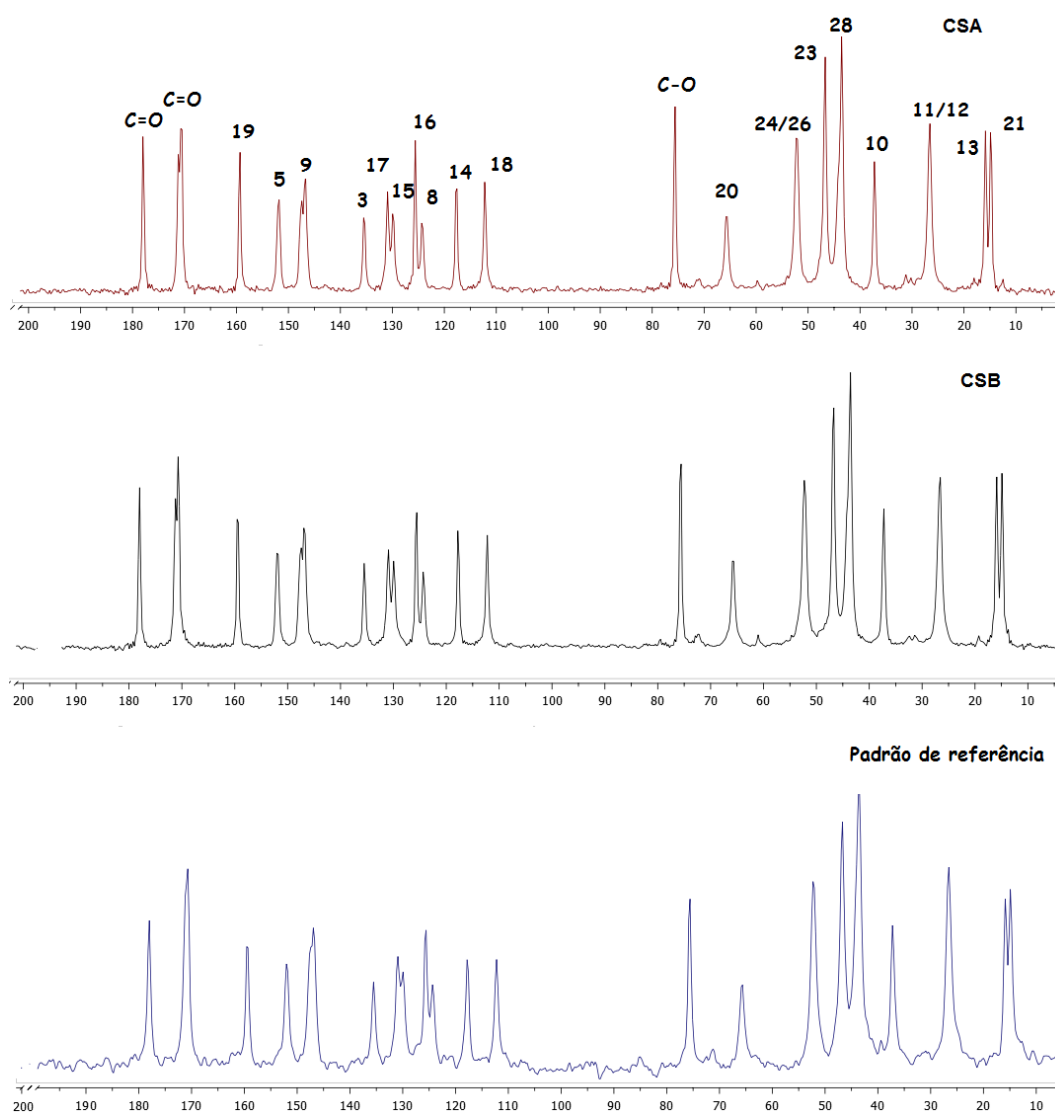
Após análise comparativa dos espectros, pôde-se observar que as três amostras possuem espectros com o mesmo perfil, os átomos de carbono apresentaram o mesmo deslocamento químico e intensidade de pico, inferindo então, que os IFAs dos diferentes fabricantes e o padrão de referência possuem a mesma estrutura cristalina.

Apesar da molécula de citrato de sildenafil possuir ligações simples que permitem diferentes graus de liberdade e poderiam dar origem a diversas estruturas cristalinas, estas sofrem impedimento estérico, a rotação do grupo

acetato sobre o vínculo C19-O é dificultada pela presença do sistema heterocíclico. O grupo etoxi não pode ser coplanar com o anel aromático, sendo portanto, direcionado para a ligação C14-C5, desta forma, provavelmente, situa-se acima ou abaixo do plano do anel aromático. A rotação intramolecular no interior da cadeia de *n*-propil, especialmente a rotação em torno da ligação C11-C12 resulta em uma interação estérica do grupo metila terminal com qualquer N4 ou N2 (WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005).

A diferença observada nos deslocamentos químicos entre os RMN do estado sólido e do líquido é função do empacotamento do estado cristalino e pode ser exemplificada pela a blindagem do sinal do carbono C14 (118 ppm) quando comparada com o espectro em solução (123,8 – CSA e 123,7 - CSB) (AGUIAR; GEMAL; GIL, 1999).

FIGURA 24 – Espectro de RMNs ^{13}C CP/MAS do padrão de referência do citrato de sildenafil e das amostras CSA e CSB.



6.2 Desenvolvimento farmacotécnico

A primeira via de produção proposta foi a compressão direta devido à rapidez do processo. A compressão direta requer um menor número de etapas em relação à manipulação por granulação (WANCZINSKI *et al.*, 2002).

Baseado na falta de fluxo das amostras de citrato de sildenafil estudadas, o dióxido de silício foi utilizado na formulação pela sua capacidade de promoção de fluxo (EDGE *et al.*, 2000).

O sucesso de uma formulação depende do cuidado na seleção dos excipientes utilizados. Essa influência afeta não só a processabilidade, mas a estabilidade e biodisponibilidade do fármaco (DEBNATH; SURYANARAYANAN, 2003).

A escolha das matérias primas utilizadas na formulação foi realizada de acordo com os excipientes descritos na bula do medicamento de referência e disponibilidade no almoxarifado do LFM. A celulose microcristalina e o fosfato de cálcio dibásico anidro foram utilizados como diluentes. Na tentativa de suprir o baixo índice de compressibilidade do ativo citrato de sildenafil, a celulose foi utilizada em maior proporção que o fosfato de cálcio dibásico, pela sua capacidade de melhorar a compactabilidade e escoamento dos pós durante o processo de compressão (EDGE *et al.*, 2000).

A croscarmelose sódica foi empregada na formulação dos comprimidos como desintegrante, dentro da proporção recomendada de 0,5% a 5,0% p/p. A croscarmelose sódica é um sal de sódio de ligação cruzada de carboximetilcelulose, altamente hidrofílico, o qual possui uma alta capacidade de inchamento ao entrar em contato com a água. Por este motivo, proporciona uma rápida desintegração quando utilizada em sólidos orais (TANUWIJAYA; KARSONO, 2013).

O estearato de magnésio é amplamente utilizado devido ao seu alto poder lubrificante, é o menos reativo dos estearatos, como sódio e zinco. Pelo fato do citrato de sildenafil não ser um ácido, não possui incompatibilidade com o estearato de magnésio, portanto foi empregado como lubrificante na formulação (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010). Devido à característica hidrofóbica, sua porcentagem na formulação deve ser controlada com a finalidade de evitar o retardo da dissolução do ativo (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Durante o processo de compressão direta foi verificada uma excessiva aderência do pó aos punções. Na tentativa de reduzir a aderência durante o processo de compressão, o tempo de lubrificação foi aumentado de 2 para 5 minutos, no entanto nenhuma melhora foi verificada. O aumento excessivo do

tempo de lubrificação pode resultar na formação de um leito hidrofóbico na mistura de pó e retardar a penetração do fluido e reduzir a dissolução do fármaco (SHEIKH-SALEM; FELL, 1981).

Um teste de compressão utilizando apenas os excipientes empregados na formulação foi realizado. O placebo foi preparado adicionando os excipientes nas mesmas concentrações da formulação e a compressão ocorreu nas mesmas condições que a do IFA formulado. Neste caso, não houve aderência do pó durante a realização do teste e um bom escoamento foi verificado. Portanto, concluiu-se que a característica de aderência era do IFA.

A granulação foi usada como via alternativa, buscando a redução da aderência e melhora das propriedades de fluxo, permitindo assim, um escoamento adequado durante a alimentação da máquina compressora. (BANKER; ANDERSON, 2001).

Apesar de não haver descrição, na bibliografia pesquisada, de relatos de degradação do citrato de sildenafil por hidrólise ou por temperaturas entre 40° e 60°C, geralmente utilizadas no processo de secagem pela via úmida, e como o medicamento de referência não possui nenhum agente aglutinante em sua formulação a granulação seca foi a via escolhida para o desenvolvimento deste trabalho. (Tabela 15) (BULA VIAGRA®). A formulação proposta inicialmente, então, foi mantida.

Pelo fato do LFM não possuir o equipamento rolo compactador, o processo de granulação seca utilizado foi a dupla compressão. Para viabilizar a realização das duas compressões necessárias ao processo, o estearato de magnésio, utilizado como lubrificante, foi adicionado em duas etapas: intra e extra granular.

TABELA 15 – Tabela comparativa dos excipientes utilizados no medicamento de referência e teste.

Insumos	Viagra [®]	Formulação teste 100 mg	Formulação teste 50 mg	Formulação teste 25 mg
Citrato de sildenafil	X	X	X	X
Cellulose microcristalina	X	X	X	X
Fosfato de cálcio dibásico anidro	X	X	X	X
Croscarmelose sódica	X	X	X	X
Dióxido de silício coloidal	---	X	X	X
Estearato de magnésio	X	X	X	X
Opadray [®] azul	X	X	X	X
Opadray [®] transparente	X	---	---	---
Peso médio teórico	---	660,0 mg	330,0 mg	165,0 mg

X = presente

--- = ausente

A mudança no processo produtivo gerou resultados satisfatórios. Houve uma melhora no escoamento da mistura pelo funil da compressora e não foi evidenciada aderência aos punções durante o processo de compressão (VIANA *et al*, 2006). A granulação é um processo de densificação dos pós que visa melhorar o escoamento devido à formação de grânulos, tornando a mistura adequada para a compactação (BANKER; ANDERSON, 2001).

As formulações testes contendo citrato de sildenafil foram proporcionais para as três dosagens: 25, 50 e 100 mg (Tabela 15). Para medicamentos de liberação imediata, de mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais e produzidas pelo mesmo fabricante, só se faz necessário o ensaio de bioequivalência de uma das dosagens (BRASIL, 2011). A realização do estudo para apenas uma dosagem gera redução de custo para a instituição requerente do registro do medicamento.

6.2.1 Controle de qualidade

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de avaliar se o produto está em conformidade com as especificações preconizadas em compêndios oficiais. Nesta etapa do trabalho foram realizados os ensaios de aspecto visual, espessura, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração dos comprimidos testes Cpr CSA e Cpr CSB (PEIXOTO *et al.*, 2005).

A verificação da densidade aparente e compactada e a determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifício na mistura final visou verificar a melhora da fluidez da formulação após a adição dos excipientes quando comparado ao IFA puro.

6.2.1.1 Densidade aparente e compactada

As densidades aparentes e compactadas das misturas finais contendo CSA e CSB foram medidas e a razão de Hausner e IC foram calculados conforme equações 4 e 5 (item 5.5.1.7) (Tabela 16).

Após análise dos resultados, verificou-se que o processo de granulação seca por dupla compressão foi eficiente. Melhorando as propriedades de fluxo do ativo citrato de sildenafil de muito pobre para aceitável (Tabela 6- item 6.1.1) (USP, 2013b). O índice de compressibilidade da amostra CSA passou de 37 para 19 e o valor para CSB alterou de 40 para 18, o mesmo ocorreu com os resultados da razão de Hausner que alterou de 1,58 para 1,23 e 1,67 para 1,21 para CSA e CSB, respectivamente (Tabela 16).

TABELA 16 – Valores das densidades aparente e compactada da mistura final da formulação de citrato de sildenafil.

Formulação	Densidade aparente (g/mL)	DPR (%)	Densidade compactada (g/mL)	DPR (%)	Razão de Hausner	Índice de compressibilidade
CSA	0,61	1,20	0,75	1,08	1,23	19
CSB	0,61	1,18	0,74	1,05	1,21	18

A melhora desses índices favorece o escoamento do pó durante o processo de compressão, promove um homogêneo enchimento das matrizes e proporciona a formação de comprimidos coesos (LAGO; PEREIRA; BERTOL, 2012).

6.2.1.2 Determinação do ângulo de repouso e fluxo por orifício

A melhora da fluidez da mistura final viabilizou a determinação do fluxo por orifício e do ângulo de repouso, os quais não havia sido possível para os IFAs puros. A formulação CSA apresentou um ângulo de repouso de 40° e CSB de 39° Degrees (Tabela 17), conforme classificação da USP, as misturas encontram-se na faixa entre 36°-40°, classificada como aceitáveis (USP, 2013b).

TABELA 17– Resultados dos ângulos de repouso e fluxo por orifício.

Formulação	Ângulo de repouso (Degrees)	Fluxo por orifício
CSA	40°	100 g/12,6 seg
CSB	39°	100 g/12,2 seg

6.2.1.3 Avaliação do aspecto visual

No que diz respeito ao aspecto dos comprimidos, estes se apresentaram com as seguintes características: coloração azul, circulares, biconvexos, intactos e isentos de material estranho. Os comprimidos revestidos apresentaram coloração homogênea e aspecto liso.

FIGURA 25 – Aspecto visual dos comprimidos revestidos.



6.2.1.4 Determinação do peso médio

Os valores de peso médio encontrados foram apresentados nas Tabelas 18 e 19. O limite de variação permitido pela farmacopéia Brasileira é $\pm 5,0\%$ do peso médio teórico para a dosagem de 50 e 100 mg e $\pm 7,5\%$ para a dosagem de 25 mg. Todas as formulações obtiveram valor de peso médio dentro da faixa de variação permitida pela Farmacopeia Brasileira (FB 5, 2010b).

TABELA 18 – Resultados para a determinação de peso médio dos núcleos contendo citrato de sildenafila.

Dosagem (mg)	Peso médio calculado (mg) (n=20)	DPR (%)	Peso médio teórico (mg)	Faixa de variação permitida (mg)
25 (Cpr CSA)	159,0	1,23	160,0	152,0 - 168,0
25 (Cpr CSB)	160,3	1,29		
50 (Cpr CSA)	323,5	1,16	320,0	304,0 - 336,0
50 (Cpr CSB)	324,8	1,21		
100 (Cpr CSA)	634,9	1,15	640,0	608,0 – 672,0
100 (Cpr CSB)	638,6	1,09		

TABELA 19 – Resultados para a determinação de peso médio dos comprimidos revestidos contendo citrato de sildenafila.

Dosagem (mg)	Peso médio calculado (mg) (n=20)	DPR (%)	Peso médio teórico (mg)	Faixa de variação permitida (mg)
25 (Cpr CSA)	163,3	1,26	165,0	152,6 – 177,3
25 (Cpr CSB)	165,1	1,32		
50 (Cpr CSA)	332,3	1,19	330,0	313,5 – 346,5
50 (Cpr CSB)	333,8	1,23		
100 (Cpr CSA)	652,5	1,17	660,0	627,0 - 693,0
100 (Cpr CSB)	655,9	1,14		

Estes resultados só foram possíveis devido a melhora do fluxo obtido pela adição de excipientes e pelo processo de granulação seca. O fluxo é fundamental para garantir parâmetros ideais e uniformes durante o processo de compressão permitindo então, a produção de comprimidos com uma faixa de peso médio dentro da tolerância preconizada pela Farmacopéia Brasileira (STANIFORTH, 2005).

TABELA 20 – Resultados de peso médio dos comprimidos revestidos do medicamento referência.

Viagra®	Peso médio (mg) (n=20)	DPR (%)
25 mg	156,1	1,10
50 mg	315,6	1,08
100 mg	628,6	0,97

A determinação e ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar na concentração de princípio ativo em cada unidade (PEIXOTO *et al.*, 2005).

6.2.1.5 Determinação da espessura

As variações na dureza e na espessura de um comprimido estão relacionadas ao enchimento da matriz e à força de compressão empregada (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

Os comprimidos obtidos obtiveram uma espessura média que variou de 3,49 à 5,02 mm (Tabela 21).

TABELA 21 – Resultados de espessura dos comprimidos revestidos

Dosagem (mg)	Espessura (mm) média (n=20)	Desvio padrão relativo (%)
25 (Cpr CSA)	3,49	1,25
25 (Cpr CSB)	3,53	1,28
50 (Cpr CSA)	4,84	1,12
50 (Cpr CSB)	4,78	1,20
100 (Cpr CSA)	5,04	1,10
100 (Cpr CSB)	4,91	1,08

6.2.1.6 Determinação da dureza

Os comprimidos foram produzidos de modo a possuírem alta resistência mecânica, ou seja, dureza elevada e baixa friabilidade. Em uma operação de revestimento, essas características são de extrema importância, uma vez que os comprimidos devem ter uma força suficiente para resistir ao processo de rotação durante a etapa de revestimento (SOUZA; SPANIOL; PETROVICK, 2005). Os comprimidos precisam possuir dureza suficiente para resistirem às abrasões e aos choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e manuseio (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A Tabela 22 descreve os resultados de dureza obtidos na análise dos núcleos e comprimidos revestidos (Cpr CSA e Cpr CSB) contendo citrato de sildenafil a partir de dois fabricantes diferentes. Os comprimidos revestidos apresentaram durezas na faixa de 9,2 a 10,6 Kp, superior a dureza mínima preconizada pela Farmacopeia Brasileira de 3 Kp (FB 5, 2010d). A dureza obtida foi considerada satisfatória, pois os comprimidos permaneceram íntegros durante o processo de revestimento.

TABELA 22 – Resultados de dureza dos comprimidos contendo citrato de sildenafil.

Dosagem (mg)	Dureza (Kp) núcleo (n=10)	DPR (%)	Dureza (Kp) revestido (n=10)	DPR (%)
25 (Cpr CSA)	8,1	1,02	9,4	1,06
25 (Cpr CSB)	8,3	1,04	9,2	1,08
50 (Cpr CSA)	8,7	0,93	9,6	1,02
50 (Cpr CSB)	8,8	0,95	10,4	1,04
100 (Cpr CSA)	10,2	0,98	11,2	1,10
100 (Cpr CSB)	9,5	0,90	10,6	0,98

*Kp=Kilopond

Os comprimidos revestidos apresentaram durezas superiores ao núcleo devido à adição da película dos polímeros de revestimento.

TABELA 23 – Resultados de dureza do medicamento referência.

Viagra®	Dureza (Kp) (n=10)	DPR (%)
25 mg	11,2	1,09
50 mg	12,4	1,03
100 mg	16,5	0,98

6.2.1.7 Determinação da friabilidade

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste quando submetido a choques mecânicos decorrentes dos processos industriais tais como, produção, embalagem, armazenamento, transporte e às ações do cotidiano pelo manuseio do paciente. A alta friabilidade pode ocasionar a perda de fragmento contendo princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Conforme descrito na Tabela 24 a perda de peso foi inferior a 1,5% do peso inicial, valor máximo de perda aceitável pela Farmacopeia Brasileira. No teste realizado com os núcleos, nenhum comprimido apresentou-se quebrado ou lascado. Portanto os comprimidos foram considerados não friáveis (FB 5, 2010e).

TABELA 24 – Resultados de friabilidade dos comprimidos (núcleos) contendo citrato de sildenafil.

Dosagem (mg)	Friabilidade (%)	Especificação
25 (Cpr CSA)	0,01	≤ 1,5%
25 (Cpr CSB)	0,01	
50 (Cpr CSA)	0,07	
50 (Cpr CSB)	0,18	
100 (Cpr CSA)	0,36	
100 (Cpr CSB)	0,49	

FB 5, 2010e

6.2.1.8 Determinação do tempo de desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado (Farmacopéia Brasileira, 2010c). O teste de desintegração se faz necessário para verificar a capacidade da forma farmacêutica de desintegrar-se no meio de imersão, disponibilizando os insumos farmacêuticos ativos para serem solubilizados no fluido biológico para, posteriormente, serem absorvidos (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Os resultados obtidos nas análises dos comprimidos revestidos Cpr CSA e Cpr CSB mostraram que todos os comprimidos se desintegram no tempo máximo de 1'44" (Tabela 25). O tempo de desintegração estabelecido na Farmacopéia Brasileira (2010) para comprimidos de liberação imediata é de até 30 minutos, portanto os comprimidos testes cumpriram com a especificação preconizada.

TABELA 25 – Resultados de desintegração dos comprimidos contendo citrato de sildenafil.

Dosagem (mg)	Tempo de desintegração (núcleo)	Tempo de desintegração (revestido)	Especificação
25 (Cpr CSA)	55''	59''	Até 30 minutos
25 (Cpr CSB)	59''	1' 10''	
50 (Cpr CSA)	1' 14''	1' 44''	
50 (Cpr CSB)	1' 06''	1' 28''	
100 (Cpr CSA)	1' 02''	1' 15''	
100 (Cpr CSB)	1' 15''	1' 30''	

FB 5, 2010c

A comparação entre os tempos de desintegração dos núcleos frente aos comprimidos revestidos demonstrou que o revestimento possui função estética e de mascarar o odor e sabor do ativo, não interferindo no tempo de liberação do fármaco (Tabela 25).

TABELA 26 – Resultados de desintegração do medicamento referência.

Viagra [®]	Tempo de desintegração
25 mg	1' 14''
50 mg	1' 21''
100 mg	1' 35''

A desintegração do comprimido afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Para que o insumo ativo esteja disponível e seja absorvido pelo organismo é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo assim, a absorção do fármaco (PEIXOTO *et al.*, 2005).

6.3 Caracterização dos comprimidos revestidos de citrato de sildenafil

A caracterização físico-química é de fundamental importância para verificar a integridade dos IFAs no que tange possíveis mudanças da estrutura durante o processo de formulação bem como na existência de interações intermoleculares fármaco-excipiente que possam afetar, por exemplo, a biodisponibilidade e a estabilidade do produto (NEWMAN; BYRN, 2003). Para isso os produtos formulados foram analisados e os resultados obtidos foram comparados aos IFAs puros.

6.3.1 Difratometria de raios X

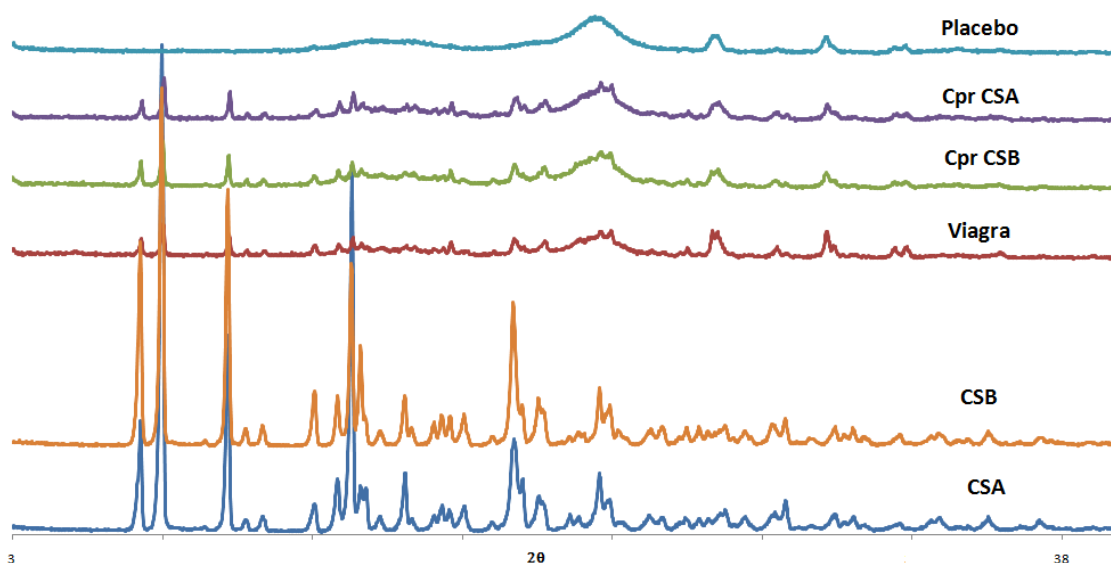
O estudo de difração de raios X foi realizado com o objetivo de comparar os difratogramas dos IFAs isolados aos difratogramas obtidos nas análises dos comprimidos revestidos. O presente trabalho buscou avaliar o grau de cristalinidade das amostras após o processo produtivo. O arranjo das moléculas no cristal determina suas propriedades físicas e influencia bastante no processamento e na formulação dos produtos farmacêuticos sólidos, assim como na taxa de dissolução e estabilidade. A técnica de difração de raios X é uma boa ferramenta para caracterizar os medicamentos em formas sólidas (BACCHI, 2013). Cada substância possui um difratograma característico e distinto. Os difratogramas são formados por um conjunto de reflexões, as posições das reflexões são essencialmente fixas, para uma mesma substância (BRITAIN, 2001).

Após análise da Figura 26, concluiu-se que os difratogramas obtidos pelas amostras dos comprimidos revestidos (Cpr CSA e Cpr CSB) produzidos a partir dos dois insumos ativos estudados (CSA e CSB) apresentaram o mesmo perfil cristalográfico do IFA. A comparação dos difratogramas dos comprimidos testes frente ao medicamento de referência (Viagra[®]) verificou que os picos possuem as mesmas intensidades e posições (MELTNIKOV e colaboradores (2003).

A ausência de aparecimentos de picos diferentes dos existentes no difratograma dos insumos ativos isolados, a reprodução do perfil difratográfico nos espectros obtidos pelos comprimidos revestidos em relação aos IFAs puros levam a deduzir que pela análise de DRX não houve alteração da forma cristalina do citrato de sildenafil durante o processo de fabricação

Segundo TAKEHIRA; MOMOSE; YAMAMURA (2010), a intensidade de difração é proporcional à quantidade da substância presente na amostra, logo verifica-se a diminuição da intensidade dos picos nos difratogramas dos comprimidos revestidos em relação aos insumos ativos puros. Nas amostras do IFA, CSA e CSB, existem apenas citrato de sildenafil, enquanto que nas amostras dos comprimidos revestidos, cpr CSA, Cpr CSB e viagra, além do citrato de sildenafil também estão presentes os excipientes.

FIGURA 26 – Difratogramas dos IFAs isolados (CSA e CSB), comprimidos revestidos (Cpr CSA, Cpr CSA), Viagra® e placebo.



6.3.2 Análises térmicas

6.3.2.1 DSC

Após análise dos resultados obtidos no ensaio de calorimetria exploratória diferencial dos comprimidos Cpr CSA e Cpr CSB (Tabela 27), verificou-se uma alteração no valor da entalpia de fusão do citrato de sildenafil puro de 348,58 J g⁻¹ (CSA) e 352,02 J g⁻¹ (CSB) para 71,60 e 70,04 J g⁻¹, respectivamente, quando associado aos excipientes. Este valor equivale a praticamente a um quinto do valor de ΔH do citrato de sildenafil puro, visto que se trata de uma mistura na proporção 5:1 (excipiente/ativo). Não foram observadas alterações na forma e área do pico correspondente à fusão do citrato de sildenafil, nem o aparecimento de outros eventos térmicos, sugerindo que não houve a ocorrência de interações entre os excipientes e o citrato de sildenafil (Figura 27) (BAZZO; SILVA, 2005).

FIGURA 27 – Curvas DSC dos comprimidos Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra®.

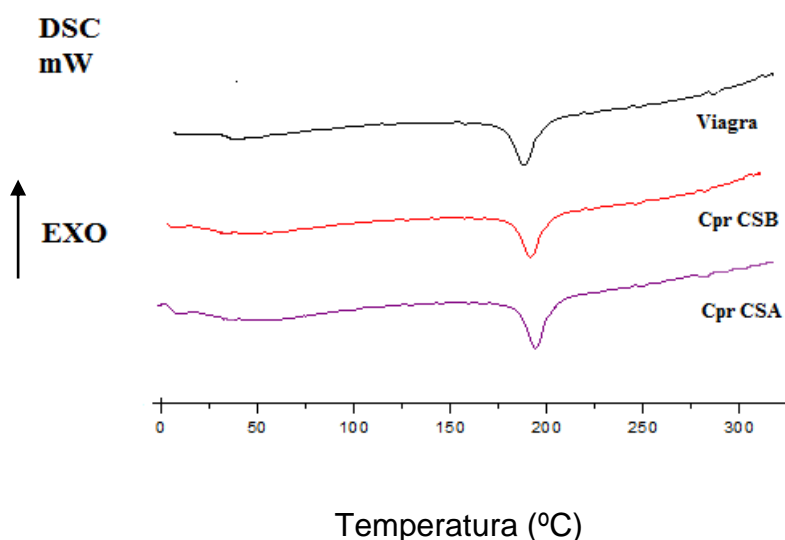


TABELA 27 – Tabela comparativa dos valores obtidos nas análises de DSC para Cpr CSA e Cpr CSB e o descrito na literatura.

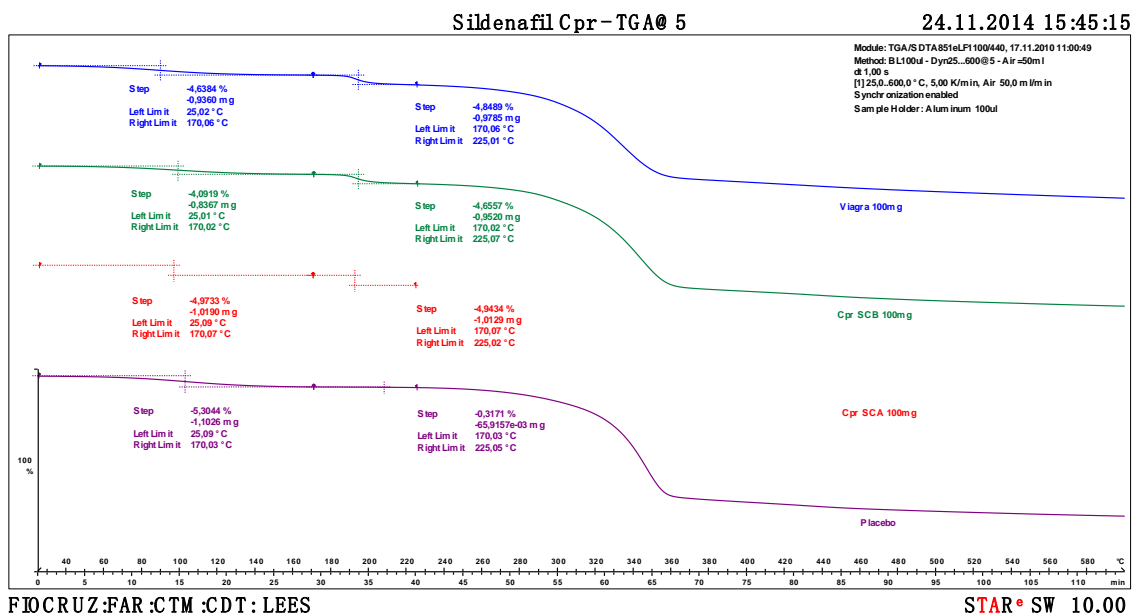
Amostra	T _{Onset} (°C)	Peak (°C)	T _{End} (°C)	Entalpia ($\Delta H/J g^{-1}$)
Cpr CSA	188,74	194,96	199,49	71,60
Cpr CSB	187,62	192,71	198,39	72,04
Viagra [®]	186,50	191,35	197,01	70,24
(MARIA; NOORDIN, 2014)	188,53	193,67	201,68	72,88

6.3.2.2 TGA

A análise de TGA revelou perfis termogravimétricos similares para as amostras analisadas de Cpr CSA e Cpr CSB. O primeiro evento ocorreu à 170°C com perda de aproximadamente 5% de massa referente ao íon citrato. A fusão do sildenafil base ocorreu em torno de 226°C conforme demonstrado na Figura 28.

A comparação dos resultados obtidos para os comprimidos revestidos frente ao IFA puro permitiu verificar que a decomposição do íon citrato não sofreu alteração de temperatura, permanecendo a 170°C. A redução da perda de massa de 23% encontrado na análise do IFA puro (Figura 23) para 5% foi devido a adição dos excipientes e consequente diluição do ativo. O insumo citrato de sildenafil representa 20% da formulação do comprimido revestido, ou seja, um quinto do peso total da amostra. O citrato representa 28,8% da massa do citrato de sildenafil puro (100%). A diluição do ativo em um quinto faz com que apenas 0,6 g dos 3 g pesados na análise sejam ativo e apenas 0,17g seja citrato. Na análise do IFA puro, o citrato representava 0,86 g (MELNIKOV *et. al*, 2003). A curva do placebo não apresentou perda de massa à 170°C, pois não continha ativo, demonstrando que não existe excipiente degradando nessa temperatura.

FIGURA 28 – Curvas TG dos comprimidos Cpr CSA, Cpr CSB, Viagra® e placebo.



6.3.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Após análise comparativa dos espectros dos comprimidos revestidos Cpr CSA e Cpr CSB (Figura 29), observou-se que não houve deslocamento nem alteração de formato das bandas características do citrato de sildenafil, estiramento de N-H, carbonila da amida e grupo SO₂, em relação aos espectros dos ativos CSA e CSB (Tabela 28).

Os espectros gerados pelos comprimidos testes são sobreponíveis entre si e ao medicamento de referência – Viagra®.

FIGURA 29 – Espectros de absorção na região de infravermelho.

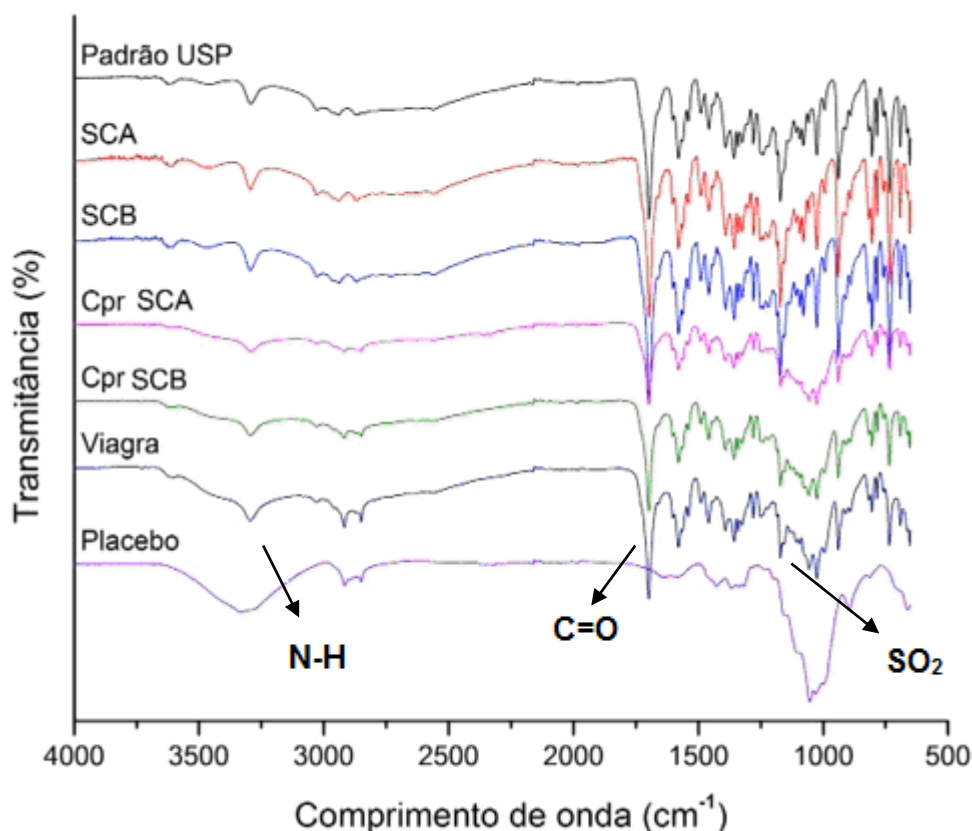


TABELA 28 – Frequências de absorção no infravermelho das amostras analisadas.

		Frequência (cm-1)			
CSA	CSB	Cpr CSA	Cpr CSB	Viagra®	Atribuições
3295	3294	3294	3294	3295	vN-H
1698	1699	1698	1698	1698	vC=O
1171	1171	1171	1171	1171	vSO ₂

v: estiramento

A análise de infravermelho auxilia no estudo de interações entre fármacos e excipientes, na identificação de fármacos e na caracterização da estrutura polimórfica (KALINKOVA, 1999). A ausência de alterações nos espectros de infravermelho como o surgimento de novas bandas, alterações na intensidade ou posição das bandas; sugere que não houve incompatibilidade

entre o ativo, citrato de sildenafil e os excipientes utilizados ou degradação do IFA durante o processo produtivo.

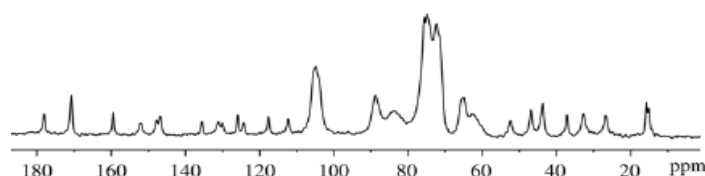
6.3.4 Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido (RMNs)

Após observação dos espectros dos IFAs isolados (Figura 24) e dos comprimidos revestidos produzidos no LFM (Figura 31), foi possível verificar o aparecimento de sinais entre 60 e 110 ppm. A análise do espectro obtido pelo placebo revela que esses sinais foram referentes aos excipientes utilizados nas formulações (WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005). No entanto, o citrato de sildenafil foi facilmente identificado no espectro dos comprimidos, pois apenas dois sinais foram sobrepostos pelos picos dos excipientes, C-O e C-20 (Figura 24). Todos os outros sinais dos carbonos puderam ser identificados e não apresentaram variação no deslocamento químico em relação aos dados do ativo puro (Figura 31).

Este resultado corrobora com as técnicas de IV e DRX, indicando que não houve interação do fármaco com os excipientes no estado sólido.

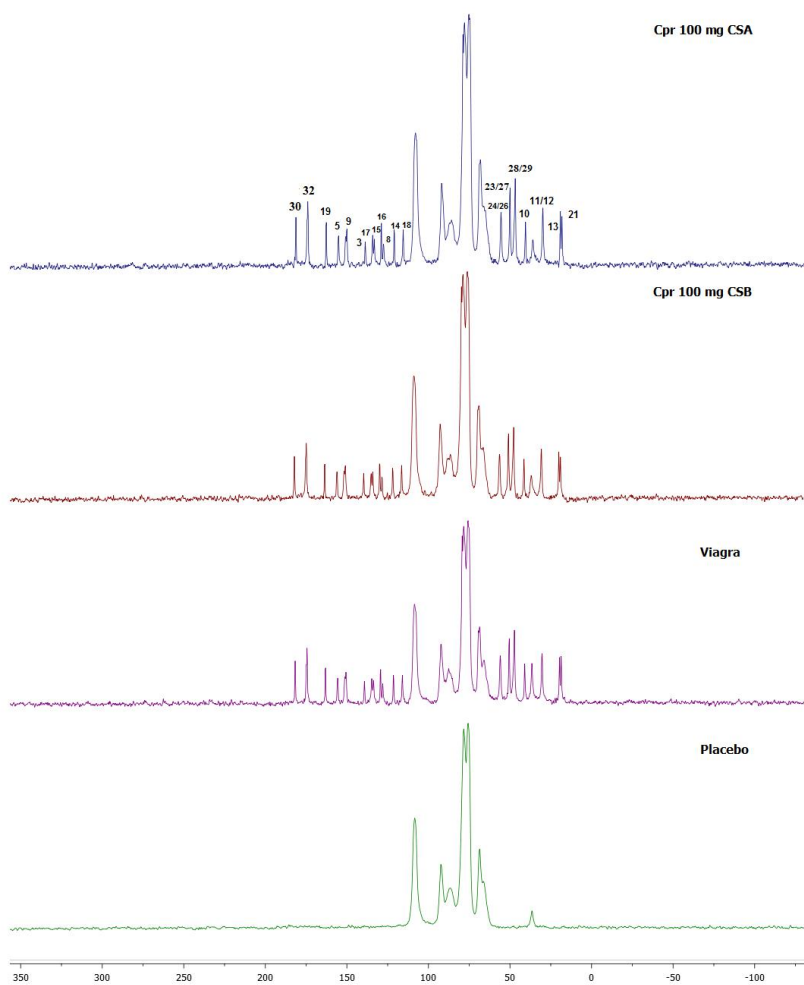
O espectro de ^{13}C CP/MAS obtido, neste trabalho, para medicamento Viagra[®] foi coerente com o descrito na literatura (Figura 30) (WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005), o qual apresenta o mesmo número de sinais com deslocamentos químicos iguais aos dos comprimidos testes Cpr CSA e Cpr CSB.

FIGURA 30 – Espectro de ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMNs) do medicamento Viagra[®].



Fonte: WAWER; PISKLAK; CHILMONCZYK, 2005

FIGURA 31 – Espectros de ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMNs).



6.4 Desenvolvimento do método de perfil de dissolução

Até o momento não existe um método de análise de dissolução para comprimidos de citrato de sildenafil descrito em compêndios oficiais, portanto foi necessário o desenvolvimento de uma metodologia com a finalidade de avaliar as formulações desenvolvidas.

Uma sugestão de método foi encontrada no fórum de discussão da USP. O aparato recomendado foi a cesta na rotação de 100 RPM e o meio de dissolução utilizado foi o HCl 0,01M num volume de 900 mL (USPPF.com, 2015).

Para o desenvolvimento do método de perfil de dissolução, primeiramente, foi avaliado o meio a ser utilizado. A escolha do meio de dissolução é um fator importante no desenvolvimento do ensaio. A seleção do meio deve levar em consideração a solubilidade e a faixa de dosagem do produto, de forma a respeitar as condições *Sink*. Esse termo está relacionado à solubilidade do fármaco no meio em que está dissolvido, e é definido como não menos de três vezes o volume necessário para obter uma solução saturada do fármaco. O cumprimento dessa condição visa evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada pela aproximação da saturação do meio durante a realização do ensaio (MARQUES; BROWN, 2002).

A solubilidade de um fármaco desempenha um importante papel na dissolução de uma forma farmacêutica sólida. Portanto, torna-se de fundamental importância conhecer a solubilidade do mesmo em diferentes meios, de modo a selecionar o mais adequado (SILVA; VOLPATO, 2002).

A segunda etapa do desenvolvimento do ensaio avaliou a seletividade, com o intuito de garantir a ausência de interferência dos excipientes na quantificação do insumo farmacêutico ativo e a linearidade do método (BRASIL, 2003).

Na terceira etapa foram testadas diferentes velocidades de rotação dos aparatos (cesta e pá) e volumes dos meios de dissolução, objetivando-se a definição das condições mais adequadas (Tabela 4) (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008).

O desenvolvimento de um método de dissolução depende das propriedades físicas e químicas do fármaco em questão. A seleção criteriosa do ensaio objetiva obter ao máximo o poder discriminativo do mesmo (MANAGAS; PINA; VEIGA, 2002).

6.4.1 Escolha do meio de dissolução

6.4.1.1 Solubilidade do citrato de sildenafil

O ensaio de solubilidade do insumo citrato de sildenafil seguiu os parâmetros preconizados pela nota técnica 003 de abril de 2013 da CFFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA e o método utilizado para a quantificação do ativo seguiu a monografia oficial descrita para o insumo farmacêutico ativo citrato de sildenafil (USP, 2013C).

Conforme descrito nessa nota técnica, os meios de dissolução escolhidos para a realização do estudo: HCl 0,01 M, suco gástrico, tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8, encontram-se dentro da faixa de pH fisiológico (BRASIL, 2013).

6.4.1.1.1 Teste de filtro para o ensaio de solubilidade

De acordo com a nota técnica 003/2013, anteriormente a realização do ensaio de solubilidade de CSA e CSB nos meios propostos, realizou-se a avaliação dos dois filtros de diferentes materiais disponíveis no LFM: PTFE e membrana de celulose regenerada, ambos com porosidade de 0,45 µm. O uso do filtro torna-se necessário para evitar prováveis entupimentos da tubulação do cromatógrafo líquido de alta eficiência utilizado na quantificação das amostras (BRASIL, 2013).

Triplicatas das amostras de CSA e CSB foram preparadas na concentração de 0,028 mg/mL de citrato de sildenafil conforme descrito em monografia oficial (USP, 2013C). Cada amostra foi dividida em 3 processos: centrifugação, filtração por membrana de PTFE 0,45 μm e filtração por membrana de celulose regenerada 0,45 μm . Os desvios padrões relativos (DPR) das soluções filtradas contra as soluções centrifugadas foram calculados e expressos na Tabela 28.

A membrana de PTFE 0,45 μm apresentou DPRs superiores a 2% no meio tampão acetato pH 4,5. O filtro de membrana de celulose regenerada 0,45 μm , apresentou um desvio padrão relativo menor que 2% entre a leitura das amostras centrifugadas e filtradas nos três meios testados (Tabela 29). Portanto, esta membrana apresentou-se mais adequada para a realização do ensaio de solubilidade.

TABELA 29 – DPR obtidos no teste de filtro realizado com membrana de PTFE 0,45 µm e celulose regenerada 0,45 µm.

Meio: Ácido Clorídrico 0,01M			
CSA		CSB	
Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE	Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE
1,33	1,20	0,87	1,68
Meio: Tampão acetato pH 4,5			
CSA		CSB	
Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE	Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE
1,38	2,08	0,29	2,12
Meio: Tampão Fostato pH 6,8			
CSA		CSB	
Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE	Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE
0,05	1,22	0,63	0,69
Meio: Suco gástrico			
CSA		CSB	
Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE	Membrana de celulose regenerada	Membrana de PTFE
0,80	1,60	1,20	1,80

6.4.1.1.2 Ensaio de solubilidade

O ensaio de solubilidade realizado com ácido Clorídrico 0,01 M, apresentou valores de solubilidade próximos para as amostras CSA e CSB: 2268,23 e 2343,33 mg de sildenafil em 250 mL de meio após 48 h (Tabela 30).

TABELA 30 - Resultados de solubilidade e pH no ácido clorídrico 0,01 M

Meio: Ácido Clorídrico 0,01M					
CSA			CSB		
1 hora	24 horas	48 horas	1 hora	24 horas	48 horas
Solubilidade (mg/250 mL)					
2400,61	2411,80	2268,23	2317,78	2325,55	2343,33
pH					
pH inicial = 2,0			pH inicial = 1,9		
2,48	2,76	2,88	2,70	2,56	2,62

Esse meio de dissolução atenderia as condições *Sink*, ou seja o citrato de sildenafil demonstrou uma alta solubilidade no meio utilizado, no entanto, houve variação do pH ao longo do ensaio (CSA - $\Delta\text{pH} = 0,88$ e CSB - $\Delta\text{pH} = 0,72$) (Tabela 29). A variação de pH não é desejável e deve ser levada em consideração na escolha do meio, pois compromete a estabilidade do fármaco (BRASIL, 2013; FDA, 2000).

O ensaio de solubilidade no suco gástrico visou verificar se a variação de pH diminuiria em relação ao valor encontrado no ensaio realizado com ácido clorídrico. O suco gástrico seria uma opção de meio de dissolução em pH ácido. Apesar da alta solubilidade do citrato de sildenafil no meio (2190,58 mg para CSA e 2151,36 mg para CSB), apresentou variações de pH (CSA - $\Delta\text{pH} = 0,71$ e CSB - $\Delta\text{pH} = 0,72$) (Tabela 31) próximos aos encontrados em HCl (Tabela 30) (BRASIL, 2013; FDA, 2000).

TABELA 31 - Resultados de solubilidade e pH no suco gástrico

Meio: Suco gástrico					
CSA			CSB		
1 hora	24 horas	48 horas	1 hora	24 horas	48 horas
Solubilidade (mg/250 mL)					
2143,81	2188,40	2190,58	2094,78	2105,64	2151,36
pH					
pH inicial = 1,23			pH inicial = 1,24		
1,93	1,98	1,94	1,87	1,96	1,96

Em seguida foi avaliada a solubilidade dos IFas CSA e CSB no tampão acetato pH 4,5 (Tabela 32), As amostras CSA (2315,12 mg) e CSB (2136,34 mg) apresentaram alta solubilidade em 250mL do tampão após 1 h. A quantidade de fármaco dissolvido é 83 vezes a maior dose posológica diária (100mg/dia), permitindo assim a escolha desse meio para a realização do ensaio de dissolução. A variação de pH (CSA - Δ pH = 0,14 e CSB - Δ pH = 0,23) no referido meio foi cinco vezes menor para CSA e três vezes para CSB aos obtidos no meios ácidos: HCl 0,01 M e suco gástrico, tornando esse meio mais adequado para a realização do teste de dissolução (BRASIL, 2013; FDA,2000).

TABELA 32 - Resultados de solubilidade e pH no tampão acetato pH 4,5

Meio: Tampão acetato pH 4,5					
CSA			CSB		
1 hora	24 horas	48 horas	1 hora	24 horas	48 horas
Solubilidade (mg/250 mL)					
2315,12	2336,60	2325,32	2136,34	2160,49	2162,54
pH					
pH inicial = 4,49			pH inicial = 4,50		
4,38	4,36	4,35	4,35	4,27	4,27

O teste de solubilidade no tampão fosfato pH 6,8 (Tabela 33) mostrou que o fármaco apresenta baixa solubilidade. Este resultado, inviabiliza a escolha do meio para a realização do ensaio de perfil de dissolução.

A concentração de saturação de CSA e CSB no tampão fosfato pH 6,8 foi de 0,048 mg/mL e 0,045 mg/mL respectivamente, após 48h de agitação constante a 37°C, valor inferior a 0,11 mg de sildenafil por mL de meio necessário para solubilizar a dose diária de 100 mg (BRASIL, 2013).

TABELA 33 - Resultados de solubilidade e pH no tampão fosfato pH 6,8

Meio: Tampão Fosfato pH 6,8					
CSA			CSB		
1 hora	24 horas	48 horas	1 hora	24 horas	48 horas
Solubilidade (mg/250 mL)					
12,44	12,29	12,08	11,02	11,20	11,14
pH					
pH inicial 6,81			pH inicial 6,80		
6,77	6,80	6,79	6,81	6,81	6,82

O citrato de sildenafil apresentou uma boa solubilidade nos meios HCl, suco gástrico e tampão acetato tanto para CSA quanto para CSB. A condição *Sink* foi atendida nos três meios, portanto a escolha do meio de dissolução se deu pela menor variação de pH ao longo do estudo de solubilidade (BRASIL, 2013).

Após análises das tabelas 29, 30, 31 e 32, verificou-se uma maior variação de pH ao longo do estudo de solubilidade nos meios HCl e suco gástrico, os quais possuem valores de pH mais baixos (HCl 0,01M = 0,88, suco gástrico = 0,72, tampão acetato pH 4,5 = 0,23 e tampão fosfato pH 6,8 = 0,02). Isso ocorre devido a protonação da amina terciária do anel pirazolopirimidina (Figura 1) (KANFER, 2002). Logo o meio escolhido para a realização do ensaio de perfil de dissolução foi o tampão acetato pH 4,5.

6.4.2 Seletividade

A quantificação do citrato de sildenafil para o ensaio de perfil de dissolução foi realizado por espectrofotometria na região UV. Essa técnica foi escolhida em função da sua rapidez e custo relativamente baixo (ROCHA; TEIXEIRA, 2004).

A seletividade de um método é a capacidade de avaliar a substância desejada na presença de componentes que podem interferir na sua determinação. A seletividade avalia o grau de interferência de espécies como os excipientes presentes na formulação durante a análise do insumo ativo, garantindo que a absorvância seja exclusivamente do composto de interesse (BRASIL, 2003).

6.4.2.1 Seletividade e teste de filtro para o ensaio de perfil de dissolução

Durante o teste de seletividade, uma filtração prévia se fez necessário. O processo de filtração retém os grânulos, ainda não dissolvidos, presentes no líquido coletado. Se não retirado, esse material se solubiliza fora da cuba e fornecerá um resultado equivocado, superior ao real. Em seguida foi feita uma varredura na região do UV para identificar/diferenciar o comprimento de onda máximos dos excipientes e do IFA (BRASIL, 2003).

Os filtros empregados nos procedimentos de coleta de amostras, também devem ser avaliados na etapa de desenvolvimento, com o objetivo de verificar se são adequados à substância ativa (STORPIRTIS *et al.*, 2009). Após a coleta da amostra da cuba de dissolução, realizou-se a avaliação de dois filtros de diferentes materiais: papel de filtro 4-7 μm e membrana de celulose regenerada 0,45 μm .

Triplicatas do placebo e do padrão de citrato de sildenafil foram divididos em 3 processos: centrifugação, filtração por papel de filtro 4-7 μm e por membrana de celulose regenerada 0,45 μm . Os desvios padrões relativos (DPR) das soluções filtradas contra as soluções centrifugadas foram calculados.

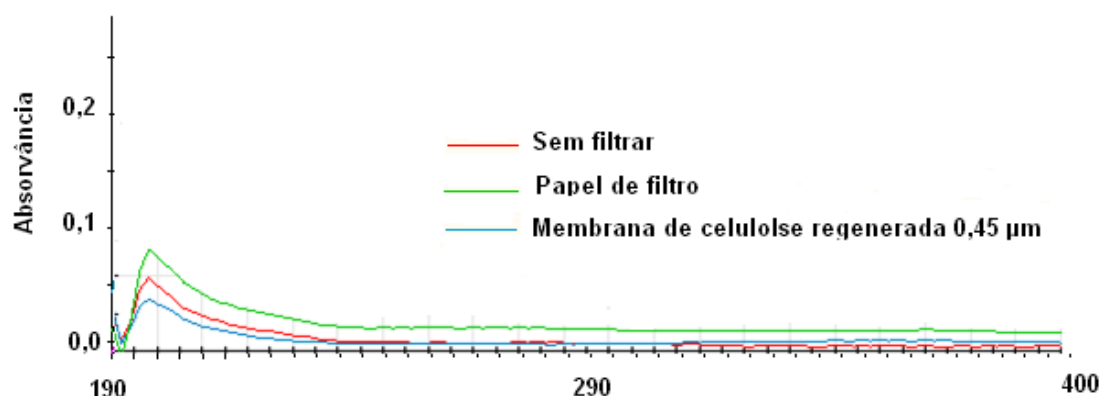
Conforme demonstrado na Tabela 34, o papel de filtro apresentou DPR superiores a 2% no meio tampão acetato pH 4,5. O filtro de membrana de celulose regenerada 0,45 μm , apresentou um desvio padrão relativo de 0,3%, menor que 2%, entre a leitura das amostras centrifugadas e filtradas. Portanto, o filtro de membrana de celulose regenerada 0,45 μm demonstrou-se adequado para a realização do ensaio de perfil de dissolução.

TABELA 34 – Absorvância do padrão de citrato de sildenafil em 292 nm

Padrão	Absorvância média	DPR (%)
Sem filtrar	0,814	---
Papel de filtro	0,839	2,1
Membrana celulose regenerada 0,45 μm	0,817	0,3

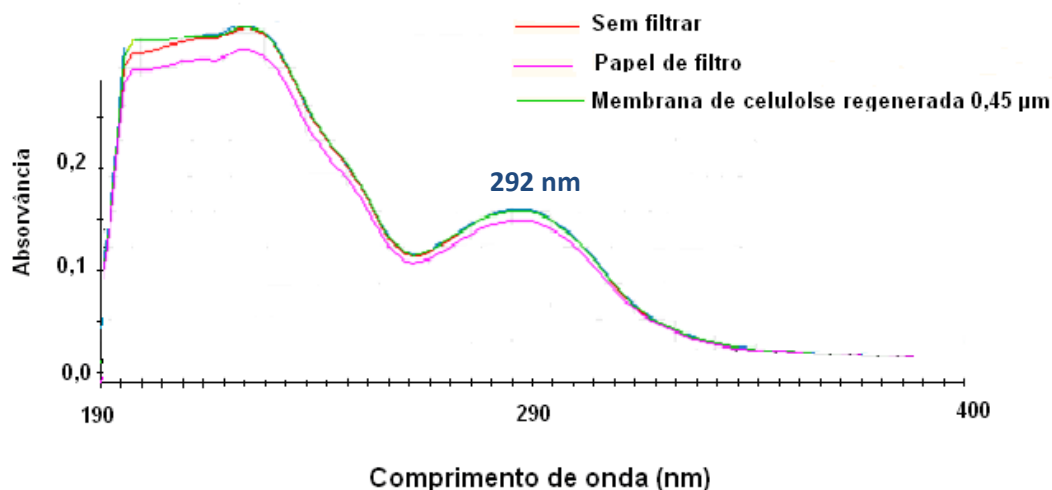
Após análise dos espectros de varredura do placebo (Figura 32) e do padrão de citrato de sildenafil (Figura 33) foi possível verificar que os excipientes da formulação teste possuem absorção máxima entre 200 e 210 nm.

FIGURA 32 - Espectro de varredura do placebo no tampão acetato pH 4,5



No espectro do padrão de citrato de sildenafil (Figura 31) verificamos máximos de absorção em 230 nm e 292 nm. Como a técnica de quantificação do ativo para o ensaio de dissolução foi por espectroscopia de UV e não possui uma etapa de separação prévia, torna-se necessário utilizar o segundo comprimento de onda máximo, 292 nm, pois o comprimento de onda de 230 nm é muito próximo de 210 nm, região de absorção máxima dos excipientes da formulação (BRASIL, 2003).

FIGURA 33 - Espectro de varredura do padrão no tampão acetato pH 4,5



6.4.3 Linearidade e estabilidade das amostras

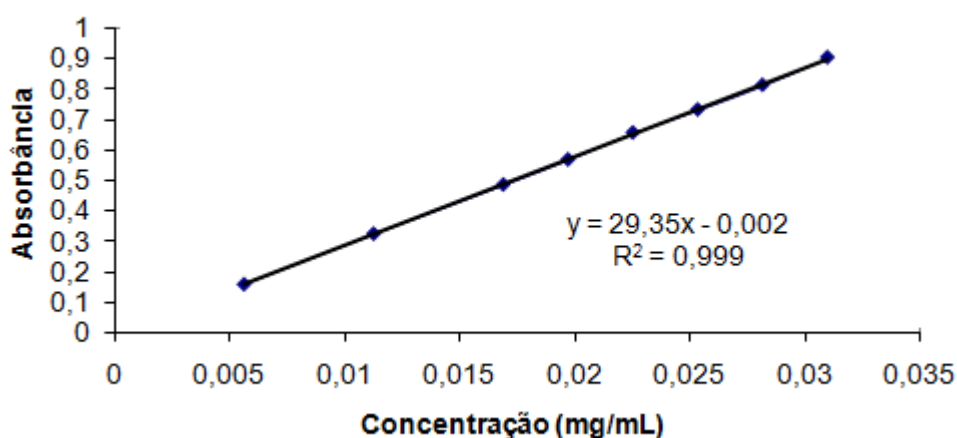
A linearidade foi estabelecida através da construção da curva de calibração, obtida com soluções de padrão secundário nas concentrações de 20, 40, 60, 70, 80, 90, 100 e 100% de citrato de sildenafil e avaliada pela leitura em espectrofotômetro de ultravioleta a 292 nm (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008).

Os parâmetros de correlação foram estimados através do método dos mínimos quadrados. A correlação linear foi estabelecida entre a concentração,

considerada variante independente (X) e a absorvância, considerada variável dependente (AUDRAN; BRESSOLLE; BROMET-PETIT, 1996).

A linearidade foi comprovada (Figura 34), pois o coeficiente de correlação da curva padrão obtido foi de 0,999, maior que 0,99, estando dentro do critério de aceitação preconizado pela resolução-RE nº 899 da ANVISA de maio de 2003.

FIGURA 34 - Curva de linearidade em tampão acetato pH 4,5 em T₀



Com relação à avaliação de estabilidade das soluções padrões, calculou-se o desvio padrão relativo para as oito concentrações analisadas. Os DPRS obtidos variaram entre 0,50% e 1,14% (Tabela 35) foram inferiores a 2%, demonstrando que o analito manteve-se quimicamente inalterado na matriz, tampão fosfato pH 4,5, em temperatura ambiente por 6h (BRASIL, 2003).

TABELA 35 - Leituras obtidas das amostras padrões de citrato de sildenafila ao longo de 6h.

Concentração (%)	T ₀ (x 10 ⁻¹)	T _{2h} (x 10 ⁻¹)	T _{4h} (x 10 ⁻¹)	T _{6h} (x 10 ⁻¹)	Desvio padrão relativo
20	1,613	1,610	1,593	1,566	1,35
40	3,262	3,263	3,200	3,198	1,14
60	4,869	4,857	4,817	4,823	0,53
70	5,688	5,720	5,671	5,653	0,50
80	6,566	6,527	6,479	6,516	0,55
90	7,319	7,277	7,208	7,284	0,64
100	8,121	8,136	8,063	8,054	0,51
110	9,024	8,942	8,921	8,932	0,52

6.4.4 Perfil de dissolução

Atualmente, não existem nas farmacopeias procedimentos para a realização do perfil de dissolução, entretanto a Resolução nº 31 da ANVISA de 11 de agosto de 2010 dispõe de um guia para a realização desse tipo de estudo (CHORILLI *et al.*, 2010).

Após a escolha do meio de dissolução e comprimento de onda, diversas condições foram testadas, como velocidade de rotação dos aparatos pá e cesta e a variação do volume do meio de dissolução, objetivando-se a definição das condições mais adequadas (STORPIRTIS *et al.*, 2009). A quantidade de meio de dissolução recomendada pode variar de 500 mL a 1000 mL, sendo 900 mL o volume mais utilizado nos compêndios oficiais. A temperatura do meio deve ser mantida constante a 37°C ± 0,5 °C, durante todo o teste (FDA, 2000).

Para cada condição realizou-se o perfil de dissolução retirando-se alíquotas nos tempos de 3, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. As alíquotas foram filtradas em membrana de celulose regenerada 0,45 µm. As concentrações do fármaco no meio de dissolução foram determinadas por espectrometria de ultravioleta a 292 nm (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008), utilizando a equação da reta obtida pela curva analítica do ensaio de linearidade (Figura 34) (CHORILLI *et al.*, 2010).

O primeiro aparato testado foi a pá com rotação de 50 rpm e um volume de 900 mL de meio de dissolução por cuba. Conforme demonstrado na Tabela

35 a rotação de 50 rpm foi insuficiente para proporcionar a dissolução de pelo menos 80% do fármaco no meio de dissolução em meia hora. O percentual de fármaco dissolvido foi de 63,62%.

TABELA 36 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 50 rpm e 900 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Porcentagem dissolvida	DPR
3	51,36	17,69
5	56,53	15,41
10	57,45	9,99
15	61,44	9,13
20	62,30	8,32
30	63,62	9,45

Optou-se, então, pelo aumento da rotação do aparato pá para 100 rpm e não pelo aumento do tempo do ensaio. O ganho de tempo e agilidade nos testes em uma indústria farmacêutica é de primordial importância.

O aumento da rotação favoreceu a liberação do fármaco para o meio de dissolução. A porcentagem de fármaco dissolvido passou de 63,62% (Tabela 36) para 89,27% em 30 minutos (Tabela 37).

TABELA 37 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 100 rpm e 900 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Porcentagem dissolvida	DPR
3	93,92	1,86
5	94,99	2,03
10	92,28	8,21
15	92,47	1,81
20	89,65	6,20
30	89,27	2,34

Além da velocidade do aparato, também foi avaliado a influência do volume do meio de dissolução. A rotação de 100 rpm e o aparato pá foram

mantidos e o volume reduzido de 900 mL para 500 mL. A redução do volume buscou verificar uma liberação mais gradual do fármaco para o meio e tornar o método mais discriminativo. Todavia, a liberação do fármaco se deu de forma imediata, com uma liberação máxima do ativo em 5 minutos (91,33%) (Tabela 38). A redução do volume do meio de 900 para 500 mL proporcionou uma pequena redução da porcentagem de fármaco no meio de dissolução de 89,27 (Tabela 37) para 83,35% (Tabela 38) em 30 minutos, não favorecendo essa condição como a mais satisfatória (FDA, 2000).

TABELA 38 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 100 rpm e 500 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Porcentagem dissolvida	DPR
3	89,68	3,18
5	91,33	2,81
10	90,96	2,34
15	87,66	2,79
20	85,09	2,86
30	83,35	2,23

Como o melhor resultado obtido para o aparato pá foi o volume de 900 mL, realizou-se um teste com a rotação de 75 rpm (Tabela 39). O percentual do fármaco dissolvido foi de 88,05% em 30 minutos. Neste tempo, o platô da curva de dissolução foi alcançado (USP, 2013).

TABELA 39 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato pá a 75 rpm e 900 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Porcentagem dissolvida	DPR
-----------------------	-------------------------------	------------

3	81,30	5,43
5	84,86	4,95
10	88,44	3,61
15	88,80	2,78
20	88,22	3,69
30	88,05	1,48

A segunda etapa para avaliação das condições experimentais foi a troca do aparato pá para cesta.

A Tabela 40 descreve os resultados obtidos no ensaio realizado utilizando 900 mL de meio de dissolução, cesta a 50 rpm. A percentagem de fármaco dissolvida após 30 minutos foi de 42,57%, menor do que a obtida com o aparato pá, 63,62%, na mesma rotação e volume de meio (Tabela 37).

TABELA 40 – Percentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato cesta a 50 rpm e 900 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Percentagem dissolvida	DPR
3	15,53	15,71
5	18,62	11,89
10	24,28	8,,95
15	29,20	9,96
20	33,44	9,60
30	42,57	9,98

Seguindo o mesmo raciocínio dos testes realizados com o aparato pá, a velocidade de rotação da cesta foi aumentada para 100 rpm e o volume do meio mantido em 900 mL. Foi possível verificar um aumento significativo da liberação do fármaco para 89,92% em 30 minutos (Tabela 41).

TABELA 41 – Percentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato cesta a 100 rpm e 900 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Percentagem dissolvida	DPR
3	90,08	13,61
5	92,42	5,29

10	93,21	4,75
15	93,35	4,95
20	90,43	4,02
30	89,92	5,33

A redução do meio de dissolução de 900 mL para 500 mL, exatamente como ocorreu no aparato pá, reduziu a quantidade de fármaco dissolvido, mas não proporcionou uma liberação gradual do ativo, pois em 5 min 89,41% do fármaco já havia sido dissolvido.

TABELA 42 – Porcentagem de citrato de sildenafil dissolvido ao longo do tempo utilizando o aparato cesta a 100 rpm e 500 mL de meio de dissolução.

Tempo (minuto)	Porcentagem dissolvida	DPR
3	86,40	4,33
5	89,41	3,19
10	91,38	3,82
15	90,60	3,92
20	89,94	4,88
30	87,07	4,49

Os testes com volume de 500 mL não foram realizados para as rotações de 50 rpm, pois a porcentagem de fármaco dissolvido em 900 mL foi insuficiente e a redução de volume levaria a uma menor porcentagem de fármaco dissolvido.

Apesar dos resultados obtidos pela cesta 100 rpm e pá 75 e 100 rpm serem bem parecidos, optou-se pelo aparato pá a 75 rpm e 900 mL de meio, pois a cesta exige uma calibração da sua malha e é mais indicada para cápsulas ou comprimidos que flutuam (USP, 2013).

A Tabela 43 resume as condições testadas nesse estudo para o perfil de dissolução do citrato de sildenafil e a porcentagem de fármaco dissolvida.

TABELA 43 – Resumo das condições testadas.

Cesta

	Porcentagem dissolvida		
Volume (mL)	50 RPM	100 RPM	
900	40,62	89,92	
500	Não realizado	87,07	
Pá			
	Porcentagem dissolvida		
Volume (mL)	50 RPM	75 RPM	100 RPM
900	65,48	88,05	89,27
500	Não realizado	Não realizado	83,35

6.4.4 Perfil de dissolução comparativo

O procedimento para comparação de perfis de dissolução está descrito na Resolução – RDC nº 31 de 2010, a qual preconiza o emprego de doze unidades dos medicamentos testes e doze do medicamento de referência com lotes dentro do prazo de validade (BRASIL, 2010).

O medicamento teste e referência Viagra® foram submetidos às mesmas condições de ensaio: tampão acetato pH 4,5 (900 mL à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) como meio de dissolução, aparato pá, velocidade de agitação de 75 rpm e tempo de coleta em 3, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008).

Ao analisar os resultados (Tabelas 44, 45 e 46), foi constatado que o produto inovador apresenta dissolução muito rápida: $\geq 85\%$ da substância ativa em até 15 minutos para as três concentrações testes 20, 50 e 100 mg (BRASIL, 2010).

O desvio padrão relativo obtido nos perfis de dissolução dos medicamentos de referência e formulação teste (Tabelas 44, 45 e 46) estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela Resolução RDC nº 31 de 2010, a qual preconiza um valor máximo de 20% nos primeiros pontos e 10% nos demais tempos de coleta (BRASIL, 2010).

De acordo com essa resolução são considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados. Portanto no corrente trabalho, a variação de 20% só é permitida aos dois primeiros tempos de amostragem (BRASIL, 2010).

Para análise dos resultados obtidos foram gerados gráficos das médias do percentual de cada medicamento em função do tempo, em seguida, os gráficos foram sobrepostos para comparação dos medicamentos testes frente ao medicamento de referência (Figuras 35, 36 e 37) (BRASIL, 2010).

TABELA 44 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 100 mg e os DPRs.

Tempo de coleta (minutos)	Viagra®	DPR (%)	Cpr CSA	DPR (%)	Cpr CSB	DPR (%)
3	85,09	6,29	79,93	1,93	81,30	5,43
5	91,13	4,40	84,90	3,05	84,86	4,95
10	92,87	4,28	87,56	2,72	89,80	3,63
15	94,31	3,47	89,81	2,99	91,57	2,76
20	95,43	2,87	90,84	3,20	92,49	3,62
30	96,51	2,77	93,29	3,19	94,84	1,51

FIGURA 35 - Curva comparativa Viagra® 100 mg

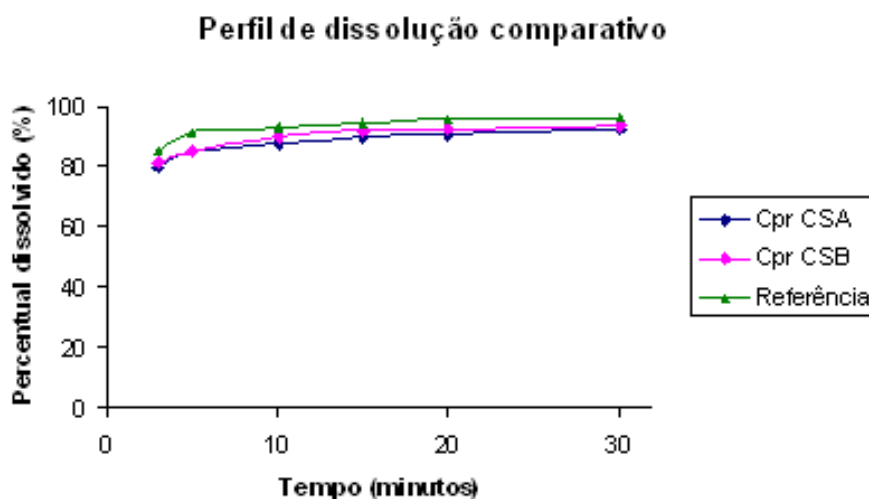


TABELA 45 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 50 mg e os DPRs.

Tempo de coleta	Viagra®	DPR (%)	Cpr CSA	DPR	Cpr CSB	DPR (%)
-----------------	---------	---------	---------	-----	---------	---------

(minutos)						
3	87,07	5,07	87,85	4,27	83,02	2,01
5	96,71	3,45	96,25	5,62	89,90	2,23
10	97,33	3,40	100,37	4,27	95,04	2,02
15	98,69	2,81	100,01	3,74	98,01	2,07
20	99,76	2,75	100,68	3,42	100,35	1,43
30	100,59	1,90	100,83	2,93	100,86	1,54

FIGURA 36 - Curva comparativa Viagra® 50 mg

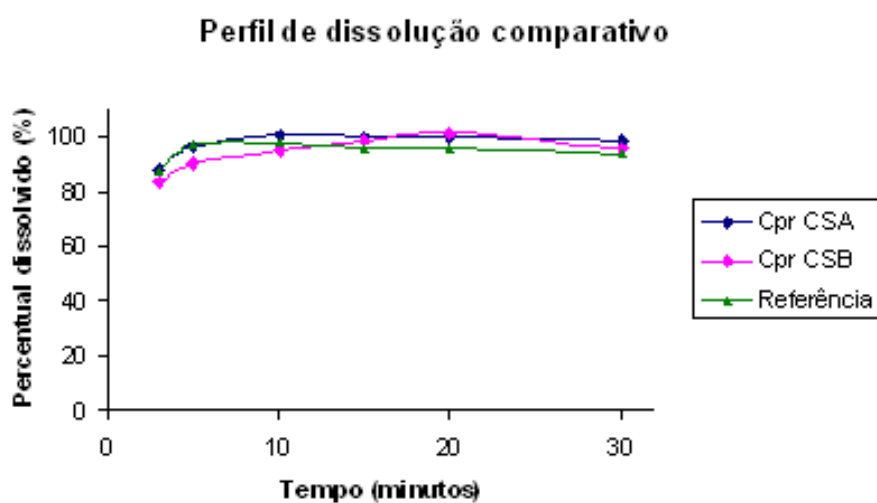
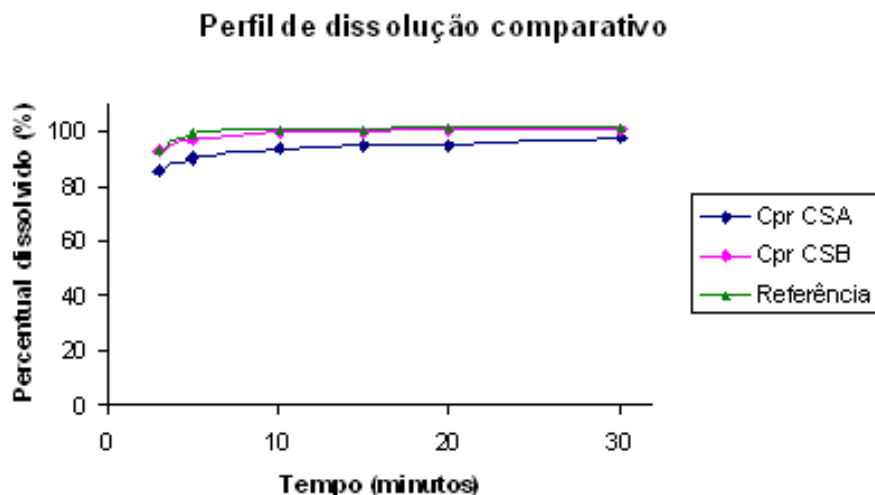


TABELA 46 – Porcentagem dissolvida do fármaco em relação ao tempo de coleta dos medicamentos testes Cpr CSA, Cpr CSB e Viagra® 25 mg e os DPRs.

Tempo de coleta (minutos)	Viagra®	DPR (%)	Cpr CSA	DPR	Cpr CSB	DPR (%)
3	92,70	5,32	85,03	5,36	92,78	3,16
5	98,80	4,05	90,32	3,93	96,92	4,65
10	100,13	2,91	93,72	3,49	99,48	3,29
15	100,25	1,92	94,84	3,25	99,85	3,09
20	101,13	1,57	95,11	3,30	100,07	2,81
30	101,15	1,45	99,78	3,02	100,46	3,87

FIGURA 37 - Curva comparativa Viagra® 25 mg



As formulações testes Cpr CSA e Cpr CSB obtiveram resultados satisfatórios nas três concentrações estudadas: 25, 50 e 100 mg, pois igualmente ao medicamento de referência, apresentaram uma liberação muito rápida. Nesse caso, o cálculo de f_2 se torna desnecessário, visto que esse perde o poder discriminativo (BRASIL, 2010).

7 CONCLUSÃO

O desenvolvimento dos comprimidos revestidos de liberação imediata de citrato de sildenafila nas concentrações de 25, 50 e 100 mg em escala laboratorial, conduzido de acordo com os requisitos necessários para a obtenção de registro de um medicamento similar, foi realizado com êxito obtendo núcleos e comprimidos revestidos de boa qualidade físico-mecânica comparáveis ao do medicamento referência.

O estudo de pré-formulação demonstrou-se muito importante na escolha dos excipientes utilizados pela ausência de incompatibilidade fármaco-excipientes e excipientes-excipientes.

As técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho (difração de raios X, calorimetria exploratória diferencial, análise termogravimétrica, ressonância magnética nuclear e espectroscopia na região do infravermelho) foram

satisfatórias para comprovar que existem pontos comuns entre os fabricantes do IFA selecionados para o desenvolvimento da formulação. Constatou-se que ambos os fabricantes apresentam um mesmo perfil de pureza química e hábito cristalino, apresentando, no entanto, diferentes perfis de tamanho de partícula. Tais fatores contribuem em outra característica marcante deste IFA que é sua baixa densidade e fluxo muito pobre. Tais características justificam não ser possível o processamento por compressão direta sendo a técnica escolhida a de granulação seca.

As análises dos comprimidos revestidos pelas mesmas técnicas empregadas na caracterização do IFA isolado permitiram verificar que não houve incompatibilidade entre os excipientes escolhidos e o IFA de diferentes fabricantes atendendo os requisitos preconizados pela Resolução nº 60 de 2014.

O desenvolvimento do método de dissolução foi imprescindível e uma importante ferramenta para a avaliação dos lotes produzidos, as quais apresentaram uma dissolução muito rápida, com valor de $Q > 85\%$ em 15 minutos no meio tampão acetato pH 4,5, semelhante ao medicamento referência.

8 PERSPECTIVAS

Como perspectivas futuras para a obtenção do registro do medicamento de liberação imediata contendo citrato de sildenafil deverá ser realizada a validação do método de dissolução desenvolvido neste trabalho, conforme preconizado nas legislações vigentes.

O estudo de estabilidade acelerada e de longa duração dos comprimidos revestidos também é um requisito previsto pela RDC nº 60 de 2014, a realização do estudo de estabilidade acelerada em mais de uma opção de embalagem primária permite verificar o material adequado para a produção dos lotes-piloto.

O estudo de degradação forçada do insumo farmacêutico ativo e dos comprimidos revestidos de citrato de sildenafil permite desenvolver um método de controle de qualidade dos comprimidos revestidos para ser aplicado no ensaio de estabilidade de acompanhamento dos comprimidos comercializados.

Viabilizar a etapa de granulação seca por processo tecnologicamente mais moderno, como a compactação por rolos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, M.R.M.P.; GEMAL, A.L.; GIL, A.S. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. *Química Nova*, v. 22, n. 4, p. 553-564, 1999.

ALLEN, L. V. Jr.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de sólidos. Porto Alegre: Ed. Artmed, 8. ed. 2007. p. 775.

AMIDON, G. L.; LENNERNÃS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ARAÚJO, L.U.; ALBUQUERQUE, K.T.; KATO, K.C.; SILVEIRA, G.S.; MACIEL, R.; SPOSITO, P.A.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUSA, J.; BUENO, M.; STORPIRTS, S. Medicamento genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Revista Panam Salud Publica*, v.28, n.6, p.480-492, 2010.

AZEVEDO, R.C.P.; RIBEIRO, G.P.; ARAÚJO, M.B. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 2, p. 261-269, 2008.

BACCHI, A. X-ray diffraction as a tool in the path from design of an active pharmaceutical ingredient to the tablet on the shelf. *Rendiconti Fisiche Accademia Lincei*, v. 24, n. 1, p.109-114, 2013.

BADWAN, A. A.; NABUSLI, L.; AL-OMARI, M. M.; DARAGHMEH, N.; ASHOUR, M., Sildenafil Citrate. Brittain HG Analytical Profiles of Drug substances and excipients. *Academic Press*, v. 27, p. 339-376, 2001.

BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. *Teoria e prática na Indústria Farmacêutica*. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2000. p. 509-597.

BARROS, R.C.S.A. Desenvolvimento e avaliação da eficácia de novos sistemas de liberação oral de sildenafil. 2014 [Dissertação de Doutorado em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio de Janeiro].

BAZZO, G.C.; SILVA, M.A.S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.41, n.3, p. 383-389, 2005.

BHARATE, S.S.; BHARATE, S.B.; BAJAJ, A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal Excipients and food chemistry*, v.1, p.3-22, 2010.

BIONDI-ZOCCAI, G.; D'ASCENZO, F.; CANNILLO, M.; WELTON, N. J.; MARRA, W. G.; OMEDE, P.; LIBERTUCCI, D.; FUSARO, E.; CAPRIOLO, M.; PERVERSI, J.; FEDELE, F.; FRATI, G.; MANCONE, M.; DINICOLANTONIO, J. J.; VIZZA, C. D.; MORETTI; GAITA, F. Choosing the best first line oral drug

agent in patients with pulmonary hypertension: evidence from a network meta-analysis. *International Journal of cardiology*, v. 168, n. 4, p.4336-4338, 2013.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, volume 1, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Anvisa, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE Nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE Nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, 01 de agosto de 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE Nº 1.170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de abril de 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. A. Diário Oficial da União, Brasília, 14 de outubro de 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de agosto de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, NOTA TÉCNICA 003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm> Acesso em 10 jun 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos de referência. Brasília, 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2c937f0041bd09b69645d79d63c1a945/Lista+A+F%C3%A1rmacos+Isolados+05-11-3.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em 18 fev 2014.

BRITAIN, H.G. What is the correct method to use for particle-size determination? *Pharmaceutical Technology*, v.25, n.7, p.96–98, 2001.

BUNACIU, A.A.; NASHAR, R.M.; ABOUL-ENEIN, H.Y. Mini review: determination of sildenafil citrate in pharmaceutical preparations. *Analytical Letters*, v.44, p.2085-2093, 2011.

CALLOU M.R.A.; RAMOS P.R.M. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez na mulher portadora de cardiopatia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 93(Supl1),p.156-159, 2009.

CHEW, N.; BAGSTER, DAVID; CHAN, H. Effect of particle size, air flow and inhaler device on the aerosolisation of disodium cromoglycate powders. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 206, p. 75-83, 2000.

CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H.R.N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 36, p. 13-21, 2000.

DIFEO, T.J. Drug product development: A technical review of chemistry, manufacturing, and controls information for the support of pharmaceutical compound licensing activities. *New York. Marcel Dekker, Inc.* v. 29, n. 9, p.939-958, 2003.

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPAS, C.; SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical Research*, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

DRESSMAN, J. B.; REPAS, C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 11, n. 2, p. S73-S80, 2000.

EDGE, S.; STEELE, D. F.; CHEN, A.; TOBYN, M. J.; STANFORTH, J. N. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 200, p. 67-72, 2000.

ELSHAER, A.; HANSON, P.; MOHAMMED, A. R. A systematic and mechanistic evaluation of aspartic acid as filler for directly compressed tablets containing trimethoprim and trimethoprim aspartate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 83, p. 468-476, 2013.

ERMER, J.; PLOSS, H. Validation in pharmaceutical analysis Part II: central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 37, p. 859-870, 2005.

EMERY, E.; OLIVER, J.; PUGSLEY, T.; SHARMA, J.; ZHOU, J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology*, n. 189, p. 409-415, 2009.

FARGHALI, R.A.; AHMED, R.A. A novel electrochemical sensor for determination of sildenafil citrate (Viagra) in pure form and in biological and

pharmaceutical formulations. *International Journal of electrochemical science*, v.7, p. 13008-13019, 2012.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010a. Vol.1, 92p.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010b. Vol.1, 197p.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010c. Vol. 1, 63p.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010d. Vol. 1, 62p.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 ed. Brasília: ANVISA, 2010e. Vol. 1, 62p.

FDA's Draft Guidance for Industry – Analytical Procedures and Methods validation. *Center for Drug Evaluation and Research*. CDER. 2000.

FREITAS, A.F. JR.; BACAL, F.; OLIVEIRA JÚNIOR, J.D.E. L.; FIORELLI, A.L.; SANTOS, R.H.; MOREIRA, L.F. Sildenafil vs. nitroprussiato de sódio durante teste de reatividade pulmonar pré-transplante cardíaco. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 99, n. 3, p. 848-56, p. 2012.

FRIES R; SHARIAT K; WILMOWSKY H V.; BOHM, M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*; v. 112, p. 2894-5, 2005.

GHOFRANI, H.A.; OSTERLOH, I.H.; GRIMMINGER, F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature reviews/Drug discovery*, v .5, p.689-702, 2006.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals-part1. *Pharmaceutical science & Technology Today*, v.1, n.5, p. 191-199, 1998.

GONNISSEN, Y.; REMON, J.P.; VERVAET, C. Development of directly compressible powders via co-spray drying. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 67, n. 1, p. 220-226, 2007.

JAVARONI, V.; OIGMAN, W.; NEVES, M. Hipertensão Arterial e disfunção erétil. *Revista da Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2011.

JÚLIO, T.A.; ZÂMARA, I.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC-UV. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2037-2044, 2013.

KALINKOVA, G. N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 187, p. 1-15, 1999.

KAYSER, C.; CORRÊA, M.J.U.; ANDRADE, L.E.C. Fenômeno de Raynaud. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.49, n.1, p. 48-63, 2009.

KIM, E.; LEE, S.Y.; JEON, J.; KIM, Y.; PARK, S.J.; LEE, J.; KIM, J. Pharmacokinetics of a new orally soluble film formulation of sildenafil administered without water. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 52, p. 437-445, 2014.

KOUNDOURELLIS, J.E.; MALLIOU, E. T.; SULLIVAN; R. A. L; CHAPMAN, B. X-ray powder diffraction data for 12 drugs in current use. *Journal of Chemical and Engineering Data*, v. 45, n.6, p.1001-1006, 2000.

KOUVELAS, D.; GOULAS, A.; PAPAISIS, G.; POURZITAKI, C. PDE5 inhibitors: *in vitro* and *in vivo* pharmacological profile. *Current pharmaceutical design*, v. 15, p. 3464-3475, 2009.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C.H. R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 43, n. 3, p. 435-446, 2007.

LAGO, V.V.; PEREIRA, R.N.; BERTOL, C.D. Propriedades micromeríticas e análise físico-química de matérias primas de alopurinol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 3, p. 385-393, 2012.

LA ROCA, M. F.; SOBRINHO, J. L. S.; NUNES, L. C.; NETO, P. J. Desenvolvimento e Val idação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 88, n. 4, p. 177-180, 2007.

LAVOIE, F.; CARTILIER, L.; THIBERT, R. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharmaceutical Ressearch*, v. 19, p. 887-893, 2002.

LENNERNAS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 57, p. 273-285, 2005.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Brazilian journal of Pharmaceutical sciences*, v. 38, n. 4, p. 375-400, 2002.

MARIA, J.; NOORDIN, M. I. Fast detection of sildenafil in adulterated commercial products using differential scanning calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 115, p. 1907-1914, 2014.

MARQUES, M. R. C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Revista Analytica*, v.1, p. 48-51, 2002.

MELNIKOV, P.; CORBI, P. P.; CUIN, A.; CAVICCHIOLI, M. GUIMARÃES, W. R. Physicochemical Properties of Sildenafil Citrate (Viagra) and Sildenafil Base. *journal of pharmaceutical sciences*, v. 92, n. 10, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação de medicamentos essenciais, 8ª Ed., Brasília, 2014.

MONTEIRO, W.M.; MELO, G. C.; MASSUNARI, G. K.; HUBNER, V.; TASCA, R. S.. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. *Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas*, v. 41, n.3, p.333-343, 2005.

MOREIRA JR., E. D.; LÔBO, C. F. L.; DIAMENT, A.; NICOLOSI, A.; GLASSER, D. B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results form a population – based cochert study in Brazil. *Urology*, v. 61, n. 2, p. 431-436, 2003.

MOTHÉ, C.G.; AZEVEDO, A.D. *Análise Térmica de Materiais*. São Paulo: Editora Artliber, p .324, 2009.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuproxam and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.18, p.151–163, 1998.

NAYARAN, P.; HANCOCK, B. C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials science and engineering*, v. 355, p. 24-36, 2003.

NEWMAN, A.W.; BYRN, S.R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery today*, v. 8, n. 19, p. 898-905, 2003.

NIWA, M.; HIRAISHI, Y.; TERADA, K.. Evaluation of Coating Properties of Enteric-Coated Tablets Using Terahertz Pulsed Imaging .*Pharmaceutical Research*, v. 31, p. 2140-2151, 2014.

OLIVEIRA,E.C.; AMARAL,C.F.S. Sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar idiopática em crianças e adolescentes. *Jornal de pediatria*, v.81, n.5, p.390-394, 2005.

OLIVEIRA, A.; FERREIRA, D.; CAIADO, A.; FERREIRA, S.; FERREIRA, P.; SANTOS, L.; GONÇALVES, M.; SHIANG.; TERESA. Hipertensão Arterial Pulmonar – Experiência do Centro Hospitalar de vila Nova de Gaia.*Revista Portuguesa de Pneumologia*, v.13, n. 2, p. 239-254, 2007.

OLIVEIRA, M.A.; YOSHIDA, M.I.; GOMES, E.C.L. Análise Térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na Indústria Farmacêutica. *Química Nova*, v.34, n.7, p.1224-1230, 2011.

PEIXOTO, M.M.; JUNIOR, A.F.S.; SANTOS, C.A.; JÚNIOR, E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana – BA. *Infarma*, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

PEREZ, S.; CERIONI, L.; WOLFENSON, A.; FAUDONE, S.; CUFFINI, S. Utilization of pure nuclear quadrupole resonance spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 298, n. 1, p. 143-152, 2005.

PERES-FILHO, M.J.; GAETI, M.P.N.; OLIVEIRA, S.R.; MARRETO, R.N.; LIMA, E.M. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 104, p. 255-260, 2011.

PINGALI, K.C.; MENDEZ, R. Physicochemical behavior of pharmaceutical particles and distribution of additives in tablets due to process shear and lubricant composition. *Powder Technology*, v. 268, p. 1-8, 2014.

PORTE, L.; LEÃO, M.; PORTE, A. A validação da porosidade de microcápsulas contendo proteína bioativa por porosimetria de mercúrio e adsorção de nitrogênio. *Química Nova*, v.34, n.9, p.1582-1587, 2011.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.1, p. 32-45, 2008.

QIU, Y.; CHEM, Y.; ZHANG, G. Developing solid dosage forms. New York: Ed. Elsevier INC. 1.ed. 2009, p. 921.

RAMIREZ, E.; LAOSA, O.; GUERRA, P.; DUQUE, B.; MOSQUEIRA, B.; BOROBIA, A. M.; LEI, S. H.; CARCAS, A. J.; FRIAS, J. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 5, p. 694-702, 2010.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RICACHINEVSKY, C.P.; AMANTÉA, S.L. Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar. *Jornal de pediatria*, v.82, n.5(Supl), p.153-165, 2006.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. *Química Nova*, v. 27, n.5, p. 807-812, 2004.

ROQUE, M. Desenvolvimento de formulações líquidas orais de sildenafil para administração em pediatria. 2008 [Dissertação de Mestrado em tecnologias do medicamento – Universidade de Coimbra].

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6. ed. London: Ed. Pharmaceutical Press, 2009.

RYZAK, M.; SOCHAN, A. A Simple Method for Estimating Particle Numbers Using a Laser Diffractometer Polish. *Journal of Environmental Studies*, v. 22, n. 1, p. 213 -218, 2013.

SHEIK-SALEM, M.; FELL, J.T. The influence of magnesium on time dependent strength changes in tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.7, p. 669-674, 1981.

SHOUFENG, L. I.; HE, H.; PARTHIBAN, L.J.; YIN, H.; SERAJUDDIN, A. T. M. IV-IVC considerations in the development of immediate-release oral dosage form. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 94, n. 7, 2005.

SILVIA, R.B; TORRES, J.C.; GARDEN, S.J.; VIOLANTE, F.A.; REZENDE, M.J.C.; SILVIA, B.V.; PINTO, A.C. Do isolamento à síntese da convolutamidina A. *Química Nova*, v. 31, n. 4, p. 924-929, 2008.

SILVA JUNIOR, N. P.; CASTRO, A. D. Influência das propriedades de grânulos de celulose nas características físicas dos comprimidos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 29, n. 1, p. 37-44, 2008.

SILVA, R. L.; VOLPATO, N. M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 38, n. 2, p. 163-172, 2002.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Princípios de Análise Instrumental*. Porto Alegre, Bookman – Artmed, 2007, p.1055.

SOBRINHO S., J.L.; SOARES, M.F.L.R.; ROLIM NETO, P.J.; LABANDEIRA, J.J.T. Physicochemical Study of Solid State Benzimidazole-Cyclodextrin Complexes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.10, p.10973-010, 2010.

SOUZA, M. D.; BARBOSA, C. M. Polímeros com capacidade de reconhecimento molecular no controle da liberação de fármacos. Parte 1: síntese e caracterização. *Química Nova*, v. 32, n. 6, p. 1609-1619, 2009.

SOUZA, T.P.; SPANIOL, B.; PETROVICK, P.R. Avaliação de comprimidos Revestidos por Película contendo Alta Concentração de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v. 24, n.1, p. 61-67, 2005.

STAINIFORTH, J. Fluxo de pós, In: Aulton, M. E. Porto Alegre: Ed. Artmed. 2ed. 2005. Capítulo 14.

STEERS, W.; GUAY, A.T.; LERICHE, A.; GINGELL, C.; HARGREAVE, T. B.; WRIGHT, P. J.; PRICE, D. E.; FELDMAN, R. A. Assessment of the efficacy and safety of viagra® (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction. *International Journal of impote research*, v. 13, p. 261-267, 2001.

STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos, p. 78, 1999.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre

medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. São Paulo, 2004.

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

TAKEHIRA, R.; MOMOSE, Y.; YAMAMURA, S. Quantitative analyses of crystalline pharmaceuticals in tablet by pattern-fitting procedure using x-ray diffraction pattern. *International journal of Pharmaceutics*, v. 38, p. 33-38, 2010.

THENAPPAN, T.; SHAH, S.J.; RICH, S.; GOMBERG-MAITLAND, M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J.*, V.30, n. 6, p. 1103-1110, 2007.

TOLLER, A.B.; SCHMIDT, C. A. Excipientes a base de cellulose e lactose para compressão direta. *Disciplinar um scientia. Série: Ciências da Saúde*, v. 6, n. 1, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 36, vol.1, Bulk density and tapped density of powders, p. 255-258, 2013a.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 36, vol. 1, Powder Flow, p. 801-803, 2013b.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 36, vol. 2, sildenafil citrate, p. 5137-5138, 2013c.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 36, vol.1, Buffer solutions, p. 1067-1068, 2013d.

VIANA, O. S.; JÚNIOR, J. B.; SILVA, R. M. F.; MEDEIROS, F. P. M.; JÚNIOR, S. G.; ALBUQUERQUE, M. M.; NETO, P. J. R. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 4, p. 505-511, 2006.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L. C.; CAVALCANTI, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do amido 1500® na compressão direta. *Acta Scientiarum*, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.

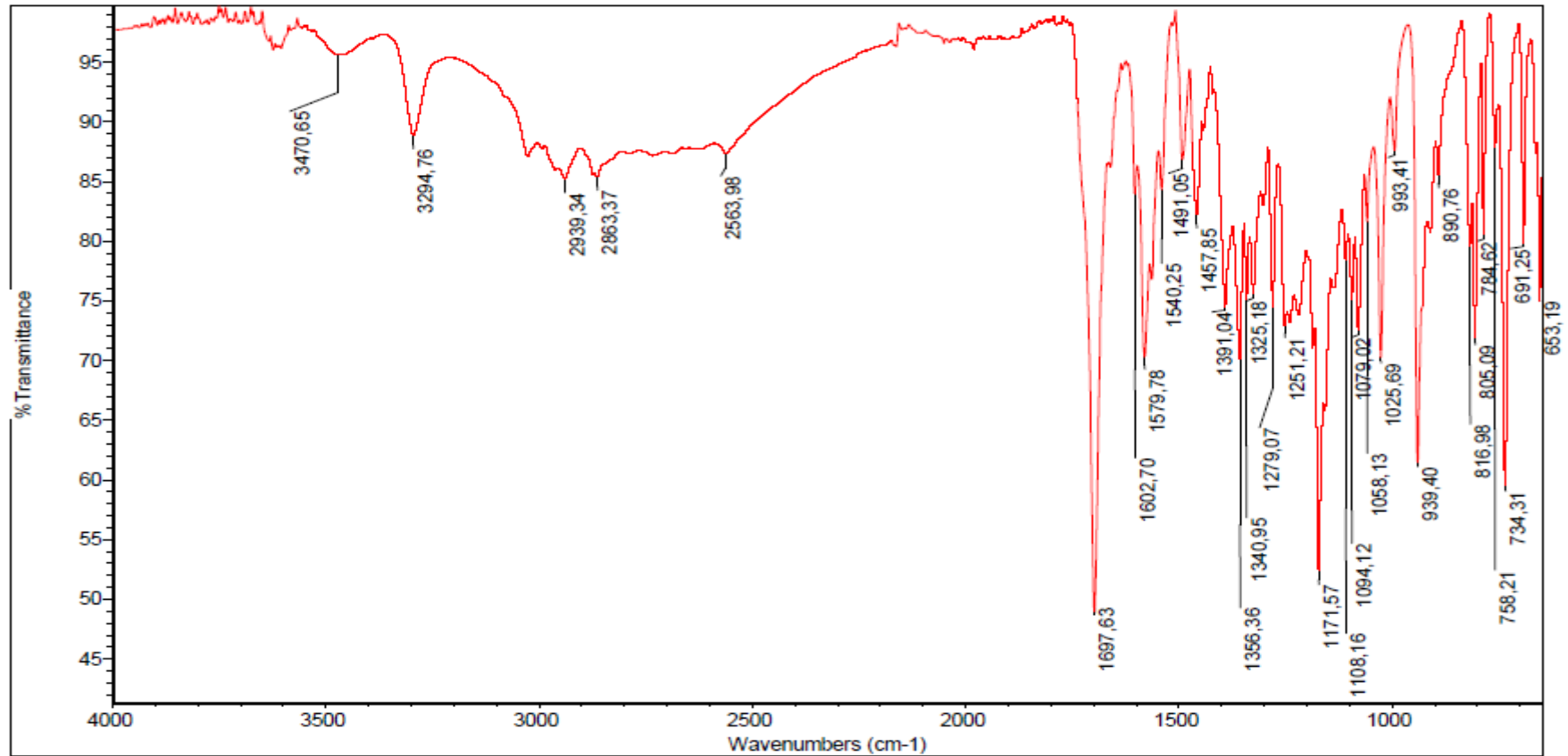
WAWER, I.; PISKLAK, M.; CHILMONCZYK, Z. ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR analysis of sildenafil base and citrate (Viagra) insolution, solid state and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 38, p. 865–870, 2005.

XU, Li; SHI, L.; CAO, Q.; XU, W.; CAO, Y.; ZHU, X; CUI, J. Formulation and *in vitro* characterization of novel sildenafil citrate- loaded polyvinyl alcohol-polyethyleneglycol graft copolymer-based orally dissolving films. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 473, p.398-406, 2014.

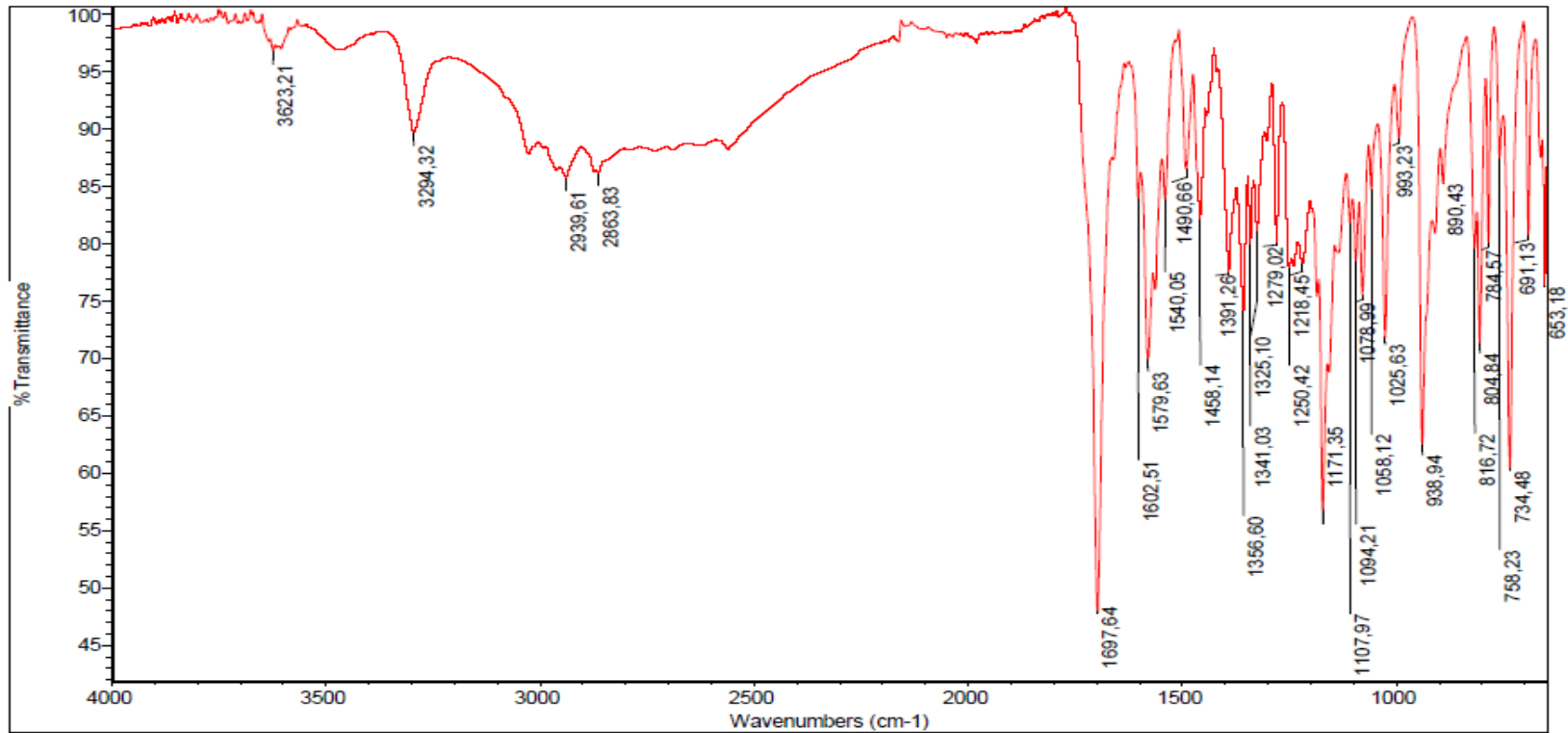
YU, L. X.; AMIDON, G. L.; POLLI, J. E.; ZHAO, H.; METHA, M. U.; CONNER, D. P.; SHAH, V. P.; LESKO, L. J.; CHEN, M. L.; LEE, V. H.; HUSSIAN, A. S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, v. 19, p. 921-929, 2002.

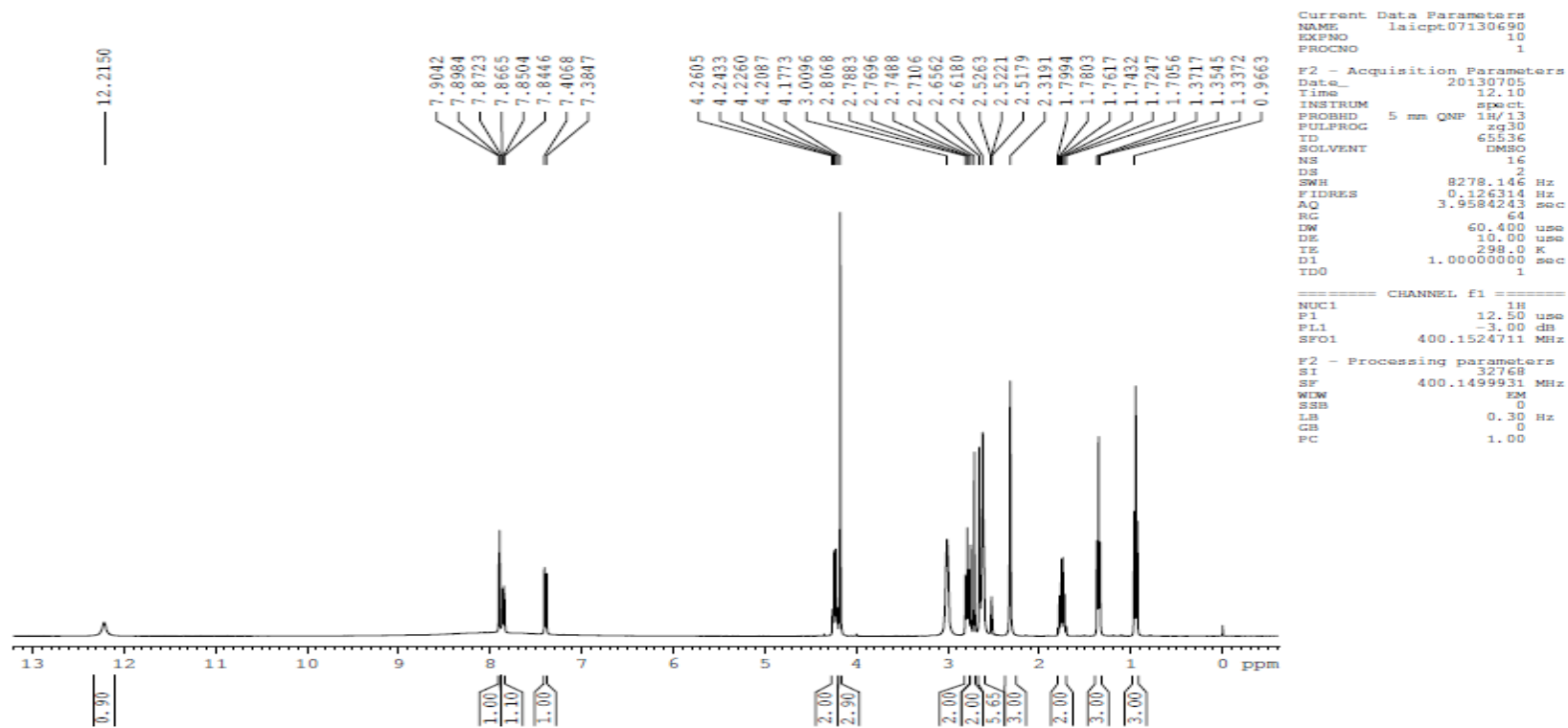
ANEXOS

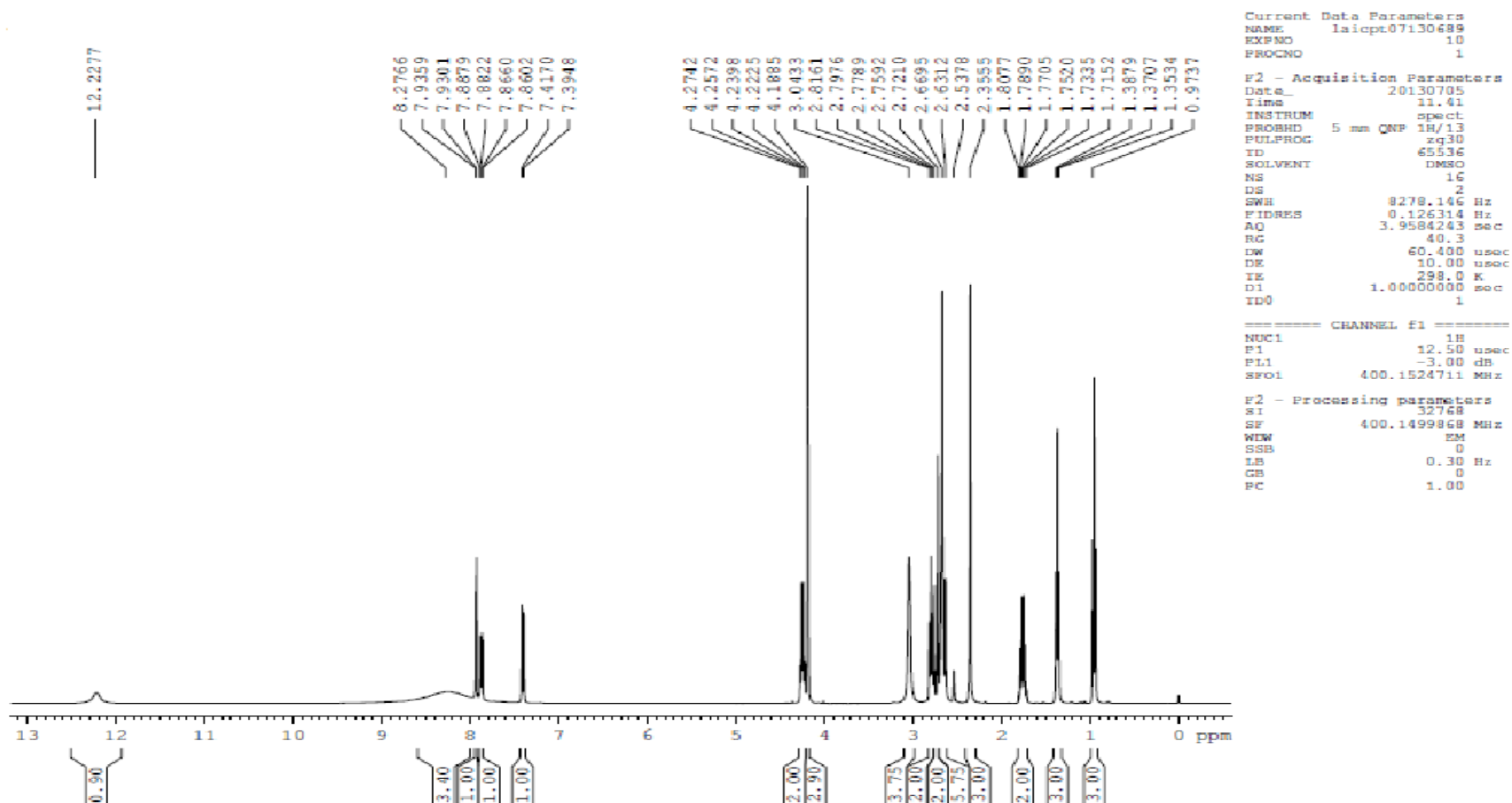
ANEXO A – Espectro de absorção na região do infravermelho da amostra de CSA.

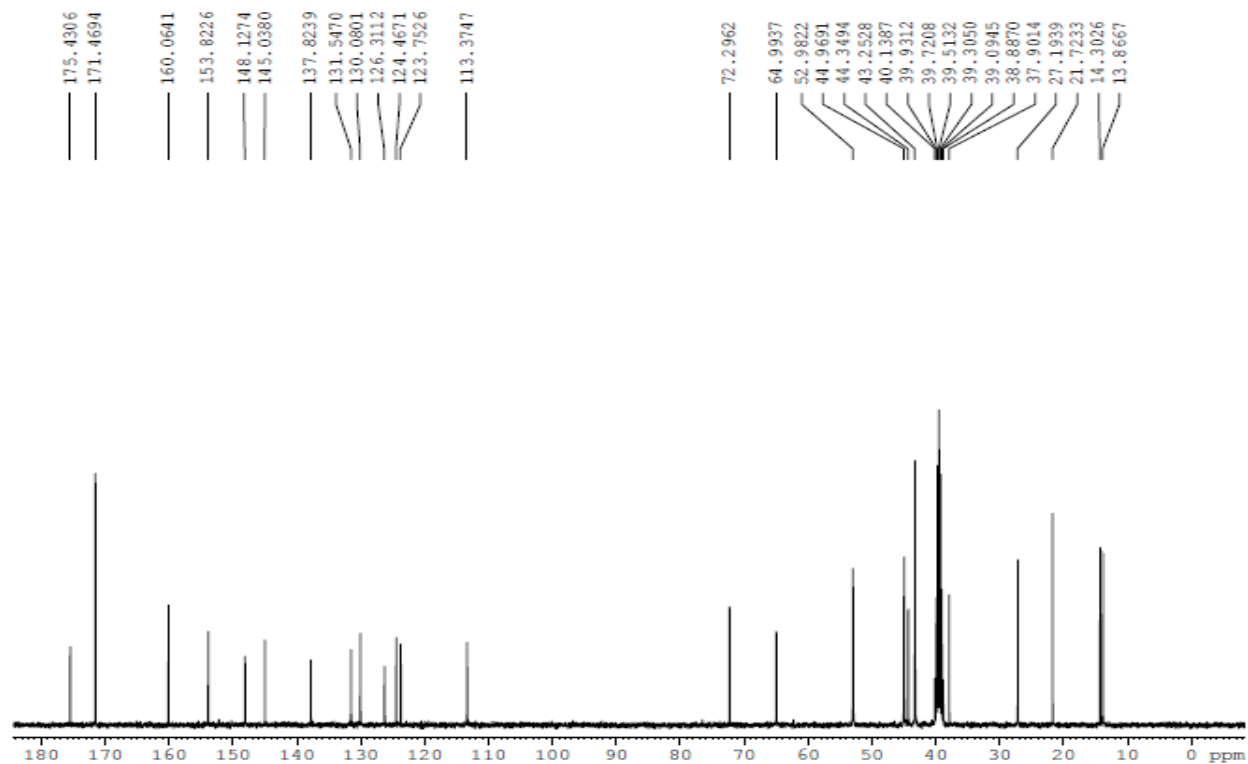


ANEXO B – Espectro de absorção na região do infravermelho da amostra de CSB.



ANEXO C - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da amostra de CSA.

ANEXO D – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da amostra de CSB.

ANEXO E – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C da amostra de CSA.

```

Current Data Parameters
NAME      laicpt07130689
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameter
Date_     20130705
Time      11.28
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD        32768
SOLVENT   DMSO
NS        512
DS        0
SWH        23980.814 Hz
FIDRES     0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         1448.2
DW         20.850 us
DE         6.00 us
TE         298.0 K
D1         0.50000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      0.40000001 sec
TDO       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 us
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 us
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178370 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

ANEXO F – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C da amostra de CSB.