

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Otimização da liberação de difosfato de primaquina em
comprimidos de liberação controlada

Marcelo Dutra Duque

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof^a. Dr^a. Vladi Olga Consiglieri

São Paulo
2009

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

Duque, Marcelo Dutra
D946o Otimização da liberação de difosfato de primaquina em
comprimidos de liberação controlada / Marcelo Dutra Duque. --
São Paulo, 2009.
121p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Consiglieri, Vladi Olga

I. Farmacotécnica I. T. II. Consiglieri, Vladi Olga,
orientador.

615.46 CDD

Marcelo Dutra Duque

Otimização da liberação de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação controlada

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a. Dr^a. Vladi Olga Consiglieri
orientador/presidente

1^o. examinador

2^o. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Este trabalho é dedicado

Aos meus pais José A. Duque e Suely D. Duque

Agradeço de coração tudo o que fizeram e fazem por mim, por terem uma vida dedicada ao trabalho e aos filhos, sempre com humildade, nos ensinando que cada conquista é resultado da nossa caminhada. A maior herança que os pais podem deixar para os filhos é a educação e o exemplo de caráter.

Ao meu irmão Fábio

Agradeço imensamente por sempre me incentivar a nunca desistir.

À minha esposa Michele

Por sempre acreditar que eu poderia fazer melhor, por entender os momentos de ausência devido à dedicação ao trabalho, por seu carinho e atenção. Sem o seu apoio nada disso seria possível.

Em memória do meu Tio Wagner

Por ter sempre incentivado a minha carreira, mostrando-se como exemplo de que é possível conquistar o seu espaço. Infelizmente não teve a oportunidade de estar presente nesse momento.

“The mathematical modeling of drug delivery has a significant potential to facilitate product development in the future and to help understanding complex pharmaceutical dosage forms”

Siepmann & Siepmann, 2008

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de colocar no meu caminho sempre pessoas boas, com as quais pude aprender muito.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vladi Olga Consiglieri, por ter me ensinado a evoluir com o conhecimento, por sua grande amizade, imensa paciência e atenção.

Ao amigo Prof. Dr. José de Jesus, por acreditar em mim durante a graduação, dando oportunidade de aprender cada vez mais, fazendo aumentar minha vontade de pesquisar, mostrando que o caminho seria a Pós-Graduação.

Às professoras Cristina Serra, Valentina Porta e Telma Kaneko pelas contribuições em todo esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Humberto G. Ferraz pelo auxílio na parte de análise térmica, além da utilização de outros equipamentos imprescindíveis para esse trabalho.

À professora Maria Elena Taqueda, por seus ensinamentos na área de estatística e grande contribuição referente ao planejamento e avaliação das formulações.

Ao meu amigo Rogério Kreidel, que sempre esteve lutando para realizar um bom trabalho. Um exemplo de pessoa que nunca reclamava de cansaço por ficar vários finais de semana dentro do laboratório. Obrigado pelo imenso auxílio.

Aos funcionários e amigos do Laboratório de Farmacotécnica Claudinéia, Dora, Andréa, Patrícia Rivas, Vanessa Pinheiro, Evelyn, Tércio, Janisse, Vívian, George, André Dezani e demais que por ventura não foram mencionados, meu muito obrigado.

Aos amigos Juliano de Moraes, Ramon Spatini, Patrícia Defilippo, Leonardo e Guilherme Nascimento e ao meu primo Adriano pelo constante incentivo.

À Kátia, da Química Farmacêutica pelo auxílio nos ensaios de IR.

Ao Laboratório Farmanguinhos, em especial ao Helvécio Rocha, por ter disponibilizado o fármaco para realização desse trabalho.

À Colorcon, por ter cedido os polímeros Methocel[®] para produção dos comprimidos.

Aos funcionários da secretaria de Pós-Graduação e da Biblioteca da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela atenção.

Agradeço a todos que de certa forma contribuíram para realização desse trabalho.

RESUMO

DUQUE, M. D. **Otimização da liberação de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação controlada.** 2009. 121p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

O presente trabalho teve como objetivo produzir comprimidos de liberação controlada de difosfato de primaquina baseados em polímeros hidrofílicos e otimizar a liberação do fármaco por meio do planejamento estatístico de mistura (DOE). Na seleção dos componentes da formulação foram realizados estudos de calorimetria exploratória diferencial (DSC) para verificar a compatibilidade entre o fármaco/excipientes e avaliação do fluxo dos pós das formulações por meio da determinação do ângulo de repouso. As 20 formulações obtidas no planejamento experimental continham misturas de hidroxipropilmetilcelulose de diferentes graus de viscosidade (K15M, K4M e K100LV) e polietilenoglicol 4000 como polímeros para controle da liberação. Os comprimidos de 30 mg de primaquina foram produzidos por compressão direta em máquina de punção simples de 9 mm e foram avaliados quanto à dureza, friabilidade, peso médio, teor do fármaco e dissolução. A cinética de liberação do fármaco foi estudada segundo os modelos de ordem zero, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Os ensaios de DSC permitiram verificar algum tipo de interação entre o fármaco e os excipientes lactose e estearato de magnésio. Os pós das formulações demonstraram boas propriedades de fluxo de acordo com os valores de ângulo de repouso. Os dados de regressão obtidos pelos modelos matemáticos aplicados com o DOE não permitiram verificar se a mistura de polímeros influenciou no ângulo de repouso dos pós e nas características físicas como dureza, friabilidade e peso médio dos comprimidos. No entanto, foi observada influência significativa da composição polimérica na dissolução dos comprimidos nos intervalos de 2, 4, 6 e 8 horas de ensaio. A partir desses dados e dos gráficos de superfície de resposta gerados pelo programa Design Expert[®] 6.0, foi possível otimizar as formulações restringindo a quantidade de cada polímero de forma a obter uma formulação com mecanismo de liberação duplo, por difusão e relaxamento das cadeias de polímero. O transporte anômalo foi o mecanismo de liberação de fármaco apresentado pela maioria das formulações, inclusive da formulação otimizada.

Palavras-chave: planejamento experimental de mistura, liberação controlada, difosfato de primaquina

Apoio financeiro: CNPq (Bolsa de Mestrado)

ABSTRACT

DUQUE, M. D. **Optimization of controlled release primaquine diphosphate tablets.** 2009. 121p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The objective of the present work was to produce primaquine diphosphate controlled release tablets based on hydrophilic polymers and use the mixture statistical experimental design (DOE) to optimize drug release. In selecting the components of the formulations, differential scanning calorimetry (DSC) were carried out to verify the compatibility between drug/excipients and evaluating flow properties of the powders by determining the angle of repose. The 20 formulations obtained in the experimental design contained mixtures of hydroxypropylmethylcellulose of different degrees of viscosity (K15M, K4M and K100LV) and polyethylene glycol 4000 as polymers to control drug release. Tablets containing 30 mg of primaquine were produced by direct compression in a 9 mm single punch tablet press and were evaluated for hardness, friability, average weight, drug content and dissolution. The kinetics of drug release was studied applying Zero Order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas models. DSC tests allowed verifying some kind of interaction between the drug and the excipients lactose and magnesium stearate. The values of angle of repose obtained demonstrated that the powders of the formulations presented good flow properties. The regression data obtained by the mathematical models failed to verify the influence of the mixture of polymers in the angle of repose of the powders and physical characteristics such as hardness, friability and average weight of the tablets. However, there was a significant influence of polymers composition in the dissolution of the tablets at intervals of 2, 4, 6 and 8 hours of testing. Most formulations showed anomalous transport as the mechanism of drug release. From these data and response surface plots generated by Design Expert[®] 6.0 software, it was possible to optimize the formulations by restricting the amount of each polymer to obtain a formulation with a double release mechanism, diffusion and relaxation of the hydrated matrix chains.

Key words: mixture experimental design, controlled release, primaquine diphosphate

Financial support: CNPq

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. Sistemas de liberação de fármacos para uso oral.....	6
2.2. Formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada	7
2.2.1. Sistemas matriciais hidrofílicos	8
2.2.2. Outros sistemas matriciais	10
2.2.2.1. Sistemas matriciais inertes.....	10
2.2.2.2. Sistemas matriciais hidrofóbicos	11
2.3. Planejamento experimental	11
2.3.1. Projeto de mistura	13
2.4. Difosfato de primaquina (fármaco modelo).....	14
2.4.1. Características	14
2.4.2. Aspectos físico-químicos.....	14
2.4.3. Ação farmacológica.....	15
2.4.4. Farmacocinética.....	15
2.4.5. Uso terapêutico	16
2.4.6. Reações adversas.....	16
2.5. Métodos analíticos para quantificação e dissolução do difosfato de primaquina	17
2.6. Métodos para comparação de perfis de dissolução	20
2.6.1. Métodos modelo dependentes	21
2.6.1.1. Modelo cinético de ordem zero	21
2.6.1.2. Modelo cinético de primeira ordem	22
2.6.1.3. Modelo cinético de Higuchi.....	23
2.6.1.4. Modelo cinético de Hixson-Crowell	23
2.6.1.5. Modelo de Korsmeyer-Peppas	24
2.6.2. Métodos modelo independentes	25
3. OBJETIVO.....	27
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1. MATERIAL	30
4.1.1. Matérias-primas.....	30
4.1.2. Programas de computador	30

4.1.3. Outros materiais	31
4.1.4. Meio de dissolução de pureza analítica.....	31
4.1.5. Equipamentos	31
4.1.6. Composição do placebo	32
4.2. MÉTODOS	32
4.2.1. Caracterização da matéria-prima	32
4.2.2. Caracterização do fluxo do pó.....	33
4.2.2.1. Determinação do ângulo de repouso	33
4.2.3. Estudos termoanalíticos	34
4.2.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	34
4.2.4. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	34
4.2.4.1. Preparo das soluções.....	35
4.2.4.1.1. Solução de ácido clorídrico (HCl 0,1 M)	35
4.2.4.1.2. Solução de ácido clorídrico (HCl 0,01 M)	35
4.2.4.1.3. Solução padrão	35
4.2.4.1.4. Solução placebo.....	36
4.2.4.1.5. Solução amostra.....	36
4.2.4.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos	36
4.2.4.3. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	37
4.2.4.4. Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	37
4.2.4.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	38
4.2.4.6. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos	38
4.2.4.7. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos	39
4.2.5. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	39
4.2.5.1. Preparo das soluções.....	40
4.2.5.1.1. Solução tampão fosfato pH 6,8	40

4.2.5.1.2. Solução padrão	40
4.2.5.1.3. Solução placebo	40
4.2.5.1.4. Solução amostra.....	41
4.2.5.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	41
4.2.5.3. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	41
4.2.5.4. Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	42
4.2.5.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	42
4.2.5.6. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	43
4.2.5.7. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	43
4.2.5.8. Estudo da influência da filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	44
4.2.6. Preparo dos comprimidos.....	44
4.2.6.1. Planejamento estatístico e obtenção das formulações	45
4.2.6.2. Técnica de preparo dos comprimidos.....	48
4.2.7. Determinação do peso médio.....	48
4.2.8. Determinação da friabilidade.....	48
4.2.9. Determinação da dureza e diâmetro	49
4.2.10. Determinação do teor de difosfato de primaquina nos comprimidos.....	49
4.2.11. Ensaio de dissolução.....	50
4.2.12. Estudo da cinética de dissolução	51
4.2.13. Aplicação do modelo estatístico na análise da influência da composição das formulações nos parâmetros físico-químicos	51
4.2.14. Otimização das formulações	53
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
5.1. Caracterização da matéria-prima	55
5.2. Caracterização do fluxo do pó.....	56
5.2.1. Determinação do ângulo de repouso	56
5.3. Estudos termoanalíticos	58

5.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	58
5.4. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	66
5.4.1. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos	66
5.4.2. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	68
5.4.3. Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	69
5.4.4. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	70
5.4.5. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	70
5.4.6. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos	71
5.5. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	72
5.5.1. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	72
5.5.2. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	74
5.5.3. Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	75
5.5.4. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	76
5.5.5. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	76
5.5.6. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	77
5.5.7. Estudo da influência da filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	78
5.6. Comprimidos produzidos.....	80
5.7. Avaliação das formulações produzidas.....	80
5.7.1. Peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade	80

5.7.2. Teor dos comprimidos.....	82
5.7.3. Ensaio de dissolução.....	83
5.7.4. Estudo da cinética de dissolução	86
5.7.5. Estudo da influência dos componentes das formulações e suas proporções nas características dos comprimidos	89
5.7.5.1. Influência da composição das formulações nos resultados de ângulo de repouso, dureza, friabilidade e peso médio dos comprimidos.....	89
5.7.5.2. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 2 horas	89
5.7.5.3. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 4 horas	93
5.7.5.4. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 6 horas	97
5.7.5.5. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 8 horas	100
5.7.6. Otimização das formulações	104
6. CONCLUSÕES	106
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

ANEXOS:

I – Cópia do documento Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

II – Declaração referente ao Comitê de Ética em Pesquisa

III – Currículo Lattes

IV – Ficha de Aluno atualizada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Equipamento utilizado na determinação do ângulo de repouso.....	34
Figura 2 - Espectro de infravermelho do difosfato de primaquina substância química de referência	55
Figura 3 - Espectro de infravermelho da amostra de difosfato de primaquina	55
Figura 4 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina (substância química de referência) e matéria-prima obtida a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	59
Figura 5 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, celulose microcristalina e a mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	60
Figura 6 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel [®] K15M e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	61
Figura 7 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel [®] K4M e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	61
Figura 8 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel [®] K100LV e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	62
Figura 9 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, PEG 4000 e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	63
Figura 10 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, lactose e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	63
Figura 11 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Aerosil [®] e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	64
Figura 12 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, estearato de magnésio e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1}	65

Figura 13 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de padrão 10,0 µg/mL para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos	66
Figura 14 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de amostra 10,0 µg/mL para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos	67
Figura 15 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de placebo em HCl para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos	67
Figura 16 - Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação do teor do difosfato de primaquina em comprimidos, com concentrações de soluções padrão de 1,0 a 30,0 µg/mL no comprimento de onda de 263 nm.....	68
Figura 17 - Espectro de absorção no UV obtido com solução padrão de difosfato de primaquina 10 µg/mL em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução	72
Figura 18 - Espectro de absorção UV obtido com solução de amostra de difosfato de primaquina 10 µg/mL em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução	73
Figura 19 - Espectro de absorção UV obtido com solução de placebo em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução.....	73
Figura 20 - Curva analítica do difosfato de primaquina em solução tampão fosfato pH 6,8 para validação do método espectrofotométrico para quantificação do fármaco no ensaio de dissolução.....	74
Figura 21 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de padrão 10,0 µg/mL filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	78
Figura 22 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de amostra 10,0 µg/mL filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	79

Figura 23 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de placebo filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução	79
Figura 24 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F1 a F20 por 8 h em sol. tampão fosfato pH 6,8	84
Figura 25 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F1, F2, F3, F4 e F5 por 8 h em solução tampão fosfato pH 6,8	84
Figura 26 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F6, F7, F8, F9 e F10 por 8 h em solução tampão fosfato pH 6,8	85
Figura 27 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F11, F12, F13, F14 e F15 por 8 h em solução tampão fosfato pH 6,8	85
Figura 28 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F16, F17, F18, F19 e F20 por 8 h em solução tampão fosfato pH 6,8	86
Figura 29 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro de dissolução em 2 horas	92
Figura 30 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 2 horas	93
Figura 31 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 4 horas	96
Figura 32 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 4 horas	97
Figura 33 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 6 horas	99
Figura 34 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 6 horas	100
Figura 35 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 8 horas	103
Figura 36 – Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 8 horas.....	103
Figura 37 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 8 horas com valores preditivos para obter uma liberação de 89,5 % do fármaco no ensaio.....	104
Figura 38 – Perfil de dissolução da formulação otimizada (FO) utilizando aparato 2 a 50 rpm, 900 mL de solução tampão fosfato pH 6,8 por 8 horas. Desvio padrão encontra-se representado pelas barras de erros.....	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de Methocel® em função das proporções dos grupos metoxila e hidroxipropila.....	09
Tabela 2 - Componentes do placebo empregado na validação analítica.....	32
Tabela 3 - Fórmula básica empregada para produção de comprimidos de matrizes hidrofílicas contendo 30,0 mg de primaquina.....	45
Tabela 4 - Restrições utilizadas para estabelecer o planejamento estatístico de Mistura para as matrizes hidrofílicas de liberação.....	46
Tabela 5 - Planejamento estatístico dos polímeros utilizados nos comprimidos de matrizes hidrofílicas.....	46
Tabela 6 - Composição das formulações de matrizes hidrofílicas de difosfato de primaquina (em mg).....	47
Tabela 7 - Valores de ângulo de repouso para as formulações de matrizes hidrofílicas de difosfato de primaquina.....	57
Tabela 8 - Valores de concentração média, desvio-padrão e coeficiente de variação referentes ao método de precisão para determinação do teor do difosfato de primaquina em comprimidos.....	69
Tabela 9 - Valores de placebo, solução padrão adicionada, volume, concentração final das soluções e porcentagem de recuperação para o método de exatidão da determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.....	70
Tabela 10 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de detecção.....	71
Tabela 11 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de quantificação.....	71
Tabela 12 - Valores de concentração média, desvio-padrão e coeficiente de variação referentes ao método de precisão para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	75
Tabela 13 - Valores de placebo, solução padrão adicionada, volume, concentração final das soluções e porcentagem de recuperação para a exatidão do método de quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.....	76
Tabela 14 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de detecção.....	77

Tabela 15 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de quantificação.....	77
Tabela 16 - Intensidade de absorvância no pico (258 nm) de soluções de difosfato de primaquina sem filtrar e filtradas com filtros Hanson®	80
Tabela 17 - Valores de peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade dos comprimidos das formulações F1 a F20.....	81
Tabela 18 - Valores de teor de difosfato de primaquina nos comprimidos de matrizes hidrofílicas (F1 a F20)	83
Tabela 19 – Valores de coeficiente de correlação (r) calculado por meio da aplicação dos modelos de cinética de dissolução	88
Tabela 20 – Relação entre os valores do coeficiente de liberação n da equação de Korsmeyer-Peppas e o mecanismo de liberação considerando a geometria da matriz	88
Tabela 21 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 2 horas.....	89
Tabela 22 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 2 horas.....	90
Tabela 23 - Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 2 horas	90
Tabela 24 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 4 horas.....	93
Tabela 25 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas.....	94
Tabela 26 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 4 horas	95
Tabela 27 – Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 6 horas.....	97
Tabela 28 – Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas.....	98
Tabela 29 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 6 horas	98
Tabela 30 – Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 8 horas.....	101

Tabela 31 – Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 8 horas.....	101
Tabela 32 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 8 horas	102

1. INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada (FFSLC) promovem níveis constantes de fármaco no sangue e conseqüente redução dos efeitos adversos derivados dos picos plasmáticos originados na administração oral convencional (AÏNAOUI; VERGNAUD, 2000).

O desenvolvimento de FFSLC tem sido amplamente difundido devido à grande variedade de materiais disponíveis que possibilitam obter esse tipo de produto com características adequadas de liberação do fármaco. Vários são os sistemas empregados na produção de FFSLC, entre os quais os matriciais. Os comprimidos matriciais são sistemas fáceis de formular e produzir, são obtidos com os equipamentos e métodos convencionalmente utilizados e podem ser empregadas as técnicas de granulação úmida, seca ou compressão direta, dependendo dos materiais selecionados para controle da liberação. Esses sistemas são relativamente simples e menos susceptíveis às variações da matéria-prima e métodos de produção que as formas revestidas de liberação prolongada e os sistemas multiparticulados (ESCUDERO; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2008; GONÇALVES-ARAÚJO; RAJABI-SIAHBOOMI; CARABALLO, 2008).

O planejamento experimental estatístico, conhecido como *Design of Experiments* (DOE), é uma ferramenta amplamente utilizada para o planejamento, execução e obtenção de informação sobre experimentos. É empregado para determinar a influência de variáveis no processo de produção e, dessa forma, monitorá-las e otimizá-las. A utilização de DOE é particularmente importante no desenvolvimento de formulações e processos de fabricação de medicamentos em função da existência de muitas variáveis. Nessa área, o planejamento experimental de formulações acarreta em diminuição do número de experimentos, conseqüentemente do tempo despendido, além de ancorar o desenvolvimento farmacotécnico em métodos que não são baseados, exclusivamente, na experiência prática do formulador. Numa das técnicas de DOE, conhecida como Técnica de Mistura, vários componentes (variáveis independentes) são combinados e as influências de cada um nas propriedades finais do produto (variáveis dependentes) podem ser investigadas e otimizadas (ANDERSON-COOK *et al.*, 2004; CORNELL, 2002; ERIKSSON, JOHANSSON, WIKSTRÖN, 1998; HARIHARAN *et al.*, 2004; MONTGOMERY, 2005; OWEN *et al.*, 2003).

A Técnica de Mistura apresenta algumas diferenças em relação aos desenhos experimentais comuns: a soma de todos os componentes que serão analisados

deve ser de 100%, o que significa que os componentes não podem ser manipulados independentemente um do outro; as regiões de contorno da mistura são descritos em termos de triângulos – e não como quadrados, cubos ou hipercubos e, ainda, os fatores da mistura não podem ser analisados separadamente pelo método clássico de regressão linear múltipla, mas por meio da análise de variáveis (ANDERSON-COOK *et al.*, 2004; CORNELL, 2002; ERIKSSON; JOHANSSON; WIKSTRÖN, 1998; MARTINELLO *et al.*, 2006; MONTGOMERY, 2005).

A malária é uma doença negligenciada, cuja incidência das infecções causadas pelo *P. vivax* é muito grande, tendo se expandido durante os últimos trinta anos. As formas que se hospedam no fígado (hipnozoítos), criaram uma persistente reserva de infecção. Apesar de haver indícios de resistência do *P. vivax* à primaquina, casos de falha no tratamento devem-se, em grande parte, a doses subterapêuticas e inadequada correlação entre dose/peso do paciente (BAIRD, 2007; GOLLER *et al.*, 2007). A primaquina, introduzida há cinquenta anos, é o único fármaco disponível para eliminar os hipnozoítos (BAIRD; RIECKMANN, 2003; VANGAPANDU *et al.*, 2007). A dose diária total desse fármaco é o determinante principal da eficácia contra as formas hepáticas (GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA, 2006).

A primaquina, uma 8-aminoquinolina, é administrada sob a forma de difosfato de primaquina, sendo efetiva como esquizotocida tecidual contra as formas intra-hepáticas de todos os tipos de parasitas da malária, além de ser usada para produzir cura radical das infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale* (BAIRD, 2007; WATKINS; MESHNICK, 2000).

Nesse sentido, vários esforços têm sido conduzidos para a melhoria da segurança e eficácia da primaquina. Devido à toxicidade apresentada pelo fármaco, principalmente em pessoas com tendência a granulocitopenia, foram propostos sistemas de liberação com nanopartículas contendo primaquina (BHADRA *et al.*, 2005; GASPAR; PRÉAT; ROLAND, 1991; MBELA; POUPAERT; DUMONT, 1992) e nanoemulsão oral (SINGH; VINGKAR, 2008) para atuarem diretamente nas células do fígado. Chambel *et al.* (2006), apresentaram estudo cinético da primaquina para obtenção de pró-fármacos com melhor biodisponibilidade e menor toxicidade.

A redução na incidência e na gravidade de efeitos adversos sistêmicos indesejáveis, relacionados às altas concentrações plasmáticas de um fármaco pode ser obtida com a utilização de formas farmacêuticas de liberação controlada.

Comprimidos de liberação controlada resultam em menor, mas constante biodisponibilidade farmacológica, a qual reduz os efeitos tóxicos adversos (AÏNAOUI; VERGNAUD, 2000; LÖBENBERG; KIM; AMIDON, 2005).

Os fármacos preparados em formas farmacêuticas de liberação controlada devem manter o tempo de residência adequado no trato gastrointestinal. Devem ser uniformemente absorvidos no trato digestivo e apresentar doses relativamente pequenas. As velocidades de absorção e excreção não devem ser nem muito lentas nem muito rápidas. Além disso, esse tipo de forma farmacêutica favorece a redução nos efeitos colaterais devido à diminuição do aparecimento de picos de concentração sangüínea acima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, tornando os efeitos colaterais menos freqüentes (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2005; JANTZEN; ROBINSON, 1996).

Considerando a cinética de liberação, a disponibilização do fármaco segundo equação de ordem zero, na qual a liberação é independente da quantidade de fármaco remanescente na forma farmacêutica, é a situação ideal para garantir parâmetros farmacocinéticos adequados (EL-MALAH; NAZZAL; KHANFAR, 2006).

A primaquina foi selecionada como fármaco modelo porque apresenta características bastante favoráveis para o preparo de FFSLC. É solúvel em água sob a forma de difosfato e prontamente absorvida pelo trato digestivo quando administrada por via oral. Picos de concentração plasmática ocorrem de uma a três horas, com meia-vida plasmática de aproximadamente cinco a seis horas. É rapidamente biotransformada no fígado e apenas uma pequena quantidade é excretada intacta na urina (SWEETMAN, 2009; THE USE OF ANTIMALARIAL DRUGS, 2001).

Assim, este trabalho teve como objetivo propor formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada contendo difosfato de primaquina baseadas em matrizes hidrofílicas, empregando derivados celulósicos. Por meio do planejamento estatístico de mistura, a influência da composição nas características físico-químicas das formulações foi estudada e as matrizes foram otimizadas, tendo em vista a liberação de fármaco como principal parâmetro de otimização.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Sistemas de liberação de fármacos para uso oral

A administração oral tem sido a mais utilizada tanto para formas farmacêuticas convencionais como para sistemas de liberação de fármacos. As formas de liberação imediata são delineadas para que liberem a dose administrada do fármaco logo após a administração do medicamento, estando o mesmo prontamente disponível para absorção sistêmica (AÏNAOUI; VERGNAUD, 2000; DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

A administração de doses sucessivas das formas farmacêuticas convencionais tende a gerar flutuações na concentração plasmática do fármaco, expondo o paciente a picos de concentração que podem acarretar efeitos adversos. Dessa forma, torna-se difícil a manutenção de uma concentração eficaz constante da substância ativa na corrente sangüínea (AÏNAOUI; VERGNAUD, 2000; COLLET; MORETON, 2005; ROSCA; VERGNAUD, 2008).

No entanto, após a década de 60 foram reconhecidas as vantagens do uso de sistemas controlados de liberação de fármacos. Esses tipos de formas farmacêuticas acarretam redução na freqüência de administração de doses, aumentando a adesão do paciente, eficácia do tratamento, promovendo um constante nível plasmático do fármaco (DAS; DAS, 2003; JANTZEN; ROBINSON, 1996).

Para a obtenção de uma forma farmacêutica que apresente como característica a liberação controlada do fármaco, este não deve possuir tempo de meia-vida de eliminação muito longo nem muito curto. No primeiro caso, não se justificaria modificar a liberação do fármaco já que este apresenta características que condicionam maior tempo retido no organismo e, no segundo caso, a forma farmacêutica apresentaria tamanho excessivo que não poderia ser deglutida (JANTZEN; ROBINSON, 1996).

São encontradas na literatura várias expressões utilizadas para descrever sistemas de liberação de fármacos para uso oral: liberação retardada, liberação repetida, liberação prolongada, liberação sustentada, liberação estendida, liberação controlada e liberação modificada. Sendo que a Farmacopéia Americana considera intercambiáveis os termos liberação prolongada, sustentada e controlada com sistema de liberação estendida (COLLET; MORETON, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Os sistemas de liberação de fármacos para uso oral podem ainda ser monolíticos ou multiparticulados. Os primeiros constituem-se de uma única unidade de liberação como comprimidos e os últimos péletes ou grânulos com revestimentos liberando o fármaco de forma predeterminada por meio de processos como difusão, erosão e osmose. No caso de sistemas de reservatório, a espessura e o material empregado no processo de revestimento possuem influência direta na velocidade de penetração dos líquidos biológicos no interior dos péletes ou grânulos com a finalidade de dissolver o fármaco (HOGAN, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

2.2. Formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada

As tecnologias empregadas na obtenção das formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada permitem que essas liberem o fármaco de forma mais lenta, gradual e por um período de tempo programado se comparado a uma forma de liberação convencional (COLLETT; MORETON, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Dentre as tecnologias utilizadas para modular a liberação de fármacos encontram-se os sistemas matriciais, sistemas de reservatório (controlados por membrana) e os sistemas de bomba osmótica. Os sistemas matriciais estão entre os mais utilizados por tratar-se de técnica mais simples, de grande versatilidade e de baixo custo. Nas últimas décadas, o crescente desenvolvimento de polímeros para modular a liberação contribuiu de forma significativa para que esse tipo de tecnologia se desenvolvesse (COLLETT; MORETON, 2005; DAS; DAS, 2003; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Os sistemas matriciais de liberação controlada são subdivididos em três tipos: matrizes solúveis, insolúveis e inertes. As matrizes solúveis constituem-se de polímeros hidrofílicos sendo utilizados, em sua maioria, derivados celulósicos tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxietilcelulose, além de carbômeros e materiais como ácido algínico em presença de cátions para formar estruturas poliméricas de ligação cruzada. Entre as matérias-primas insolúveis empregadas na formação das matrizes hidrofóbicas encontram-se a cera de carnaúba, óleos vegetais, monoestearato de glicerila, entre outros. As matrizes

inertes são formadas por polímeros insolúveis como etilcelulose, a qual mantém a matriz com superfície praticamente constante durante toda a passagem pelo trato gastrointestinal (ESCUDERO; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2008; HARDY *et al.*, 2007; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

2.2.1. Sistemas matriciais hidrofílicos

Os sistemas matriciais hidrofílicos são formados por materiais com propriedade de intumescimento na presença de água. Trata-se da mistura do fármaco com o polímero ou conjunto de polímeros para modular a liberação. O intumescimento do polímero ocorre durante o contato deste com a água, formando uma camada gelificada pela qual o fármaco difunde. As camadas mais externas do polímero hidratado sofrem erosão, sendo o processo de liberação do princípio ativo coordenado pelos processos de difusão e erosão (BIN; JOSHI; LAM, 2009; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Um dos polímeros mais utilizado para controlar a liberação de fármacos, e representante dessa classe é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) devido à disponibilidade deste material em diferentes viscosidades e variados graus de substituição dos radicais metoxila e hidroxipropila. Além disso, trata-se de um material não-tóxico e compatível com a ampla variação de pH do trato gastrintestinal. A hidratação desse polímero é diretamente dependente da sua viscosidade e do grau de substituição (DOW CHEMICAL, 2008; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

A HPMC é um éter derivado da celulose comercializado com nome de Methocel[®]. Os tipos de Methocel[®] são diferenciados por denominações que os identificam como as letras “E”, “F” e “K”, que designam diferentes proporções de grupos metoxila e hidroxipropila (Tabela 1). Para os sistemas de liberação controlada, os tipos “E” e “K” são os mais utilizados. As letras vêm acompanhadas por números identificando o grau de viscosidade do produto, em centipoise (cP), medidas em uma solução a 2 %, a 20° C. As letras encontradas posteriormente aos números referem-se à viscosidade, geralmente, “C” representa múltiplo de 100 e “M” múltiplo de 1000. Outras denominações presentes nesses produtos são os sufixos

“LV” referindo-se a produtos de baixa viscosidade, e “CR” para produtos destinados à liberação controlada (DOW CHEMICAL, 2008).

Tabela 1 - Tipos de Methocel[®] em função das proporções dos grupos metoxila e hidroxipropila (DOW CHEMICAL, 2008)

Tipos de Methocel[®]	Grupos metoxila (%)	Grupos hidroxipropila (%)
K100 LV	19 - 24	7 - 12
K4M	19 - 24	7 - 12
K15M	19 - 24	7 - 12
K100M	19 - 24	7 - 12
E4M	28 - 30	7 - 12
E10M CR	28 - 30	7 - 12

Dessa forma, os produtos Methocel[®] com a denominação “K” possuem de 19-24% de grupos metoxila e 7-12% de grupos hidroxipropila. Com essas características existem produtos de baixa viscosidade (80-120 cP) como o Methocel[®] K100LV e de maior viscosidade como o Methocel[®] K15M (11250-21000 cP) e Methocel[®] K4M com 3000-5600 cP. Esses produtos são geralmente utilizados para controlar a liberação de fármacos (DOW CHEMICAL, 2008).

A liberação do fármaco a partir desse tipo de polímero é dependente de diversos fatores, entre eles a solubilidade do fármaco. Se este for solúvel, o processo que ocorre é a sua difusão através da camada hidratada e, no caso de fármacos fracamente solúveis, a liberação ocorre por erosão seguida de dissolução. O processo de dissolução de fármacos incluídos em matrizes hidrofílicas pode ser melhorado com a adição de solubilizantes como polivinilpirrolidona nas formulações (HARDY *et al.*, 2007).

Outro fator que pode influenciar na liberação do fármaco a partir desse tipo de matriz é a camada de gel formada. Essa camada atua de forma a prevenir a desagregação da matriz polimérica e controlar a entrada de água em seu interior. De acordo com a estrutura do polímero, a camada de gel apresentará uma viscosidade diferente, influenciando na difusão e/ou erosão do fármaco a partir da matriz (COLOMBO *et al.*, 1996).

O intumescimento da matriz ocorre devido à penetração de água na rede polimérica. Esse processo de hidratação promove a diminuição da temperatura de

transição vítrea do polímero com conseqüente mudança de uma condição estrutural vítrea para um estado maleável. Esse estado corresponde ao relaxamento da estrutura polimérica, manifestado com intumescimento do sistema (BIN; JOSHI; LAM, 2009).

2.2.2. Outros sistemas matriciais

2.2.2.1. Sistemas matriciais inertes

Os sistemas matriciais inertes consistem na incorporação de um fármaco a polímero não solúvel nos fluidos gastrintestinais. A liberação do princípio ativo a partir desse tipo de matriz ocorre com a penetração de líquido na rede de capilares existente entre as partículas de polímero. Dessa forma, o fármaco dissolvido difunde-se através da rede porosa de capilares (COLLETT; MORETON, 2005; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

As formas farmacêuticas constituídas por matrizes inertes tendem a permanecer intactas ao longo do trato gastrintestinal podendo ser encontradas nas fezes. Entre os materiais mais utilizados na preparação desse tipo de matriz encontra-se a etilcelulose, um etil éter de celulose contendo de 44-51% de grupos etoxila em sua composição (COLLETT; MORETON, 2005; FLORENCE; ATTWOOD, 2003).

A adição de excipientes formadores de poros tais como sais e solutos com características hidrofílicas, bem como o controle das variáveis de processo de obtenção desse tipo de matriz possui grande influência na liberação do fármaco a partir desse sistema. A força de compressão pode controlar a liberação do fármaco devido a sua influência na porosidade. Geralmente, materiais menos porosos tendem a permitir entrada de água de forma mais lenta com conseqüente retardo na liberação do fármaco (COLLETT; MORETON, 2005).

2.2.2.2. Sistemas matriciais hidrofóbicos

Os sistemas matriciais com características hidrofóbicas são produzidos a partir da inserção do fármaco em uma matriz composta por materiais insolúveis que permanece intacta durante todo o processo de liberação. Entre os materiais utilizados nesse tipo de preparação encontram-se a cera de carnaúba, álcool cetílico, óleos vegetais hidrogenados, mono e triglicerídeos entre outros (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Esse tipo de sistema é constituído por: fármaco, formador de matriz de cera, agente formador de canal, solubilizante e modificador de pH, além de excipientes normalmente utilizados em formas farmacêuticas sólidas como antiaderentes, deslizantes e lubrificantes (COLLETT; MORETON, 2005).

Os agentes formadores de matriz constituem-se de substâncias hidrofóbicas sólidas a temperatura ambiente e que não se fundem na temperatura corporal. Esse tipo de formulação requer um formador de canal que é um material solúvel nos fluidos do trato gastrointestinal, sendo lixiviados da matriz deixando capilares tortuosos na sua estrutura por onde o fármaco se difunde e é liberado. O uso de solubilizantes como polietilenoglicóis ou tensoativos na formulação promove pequena erosão na matriz, formando poros pelos quais o fármaco é liberado (CAO; KIM; LEE, 2007).

2.3. Planejamento experimental

Um planejamento estatístico adequado possui a finalidade de demonstrar a influência que determinado efeito produzido por um fator pode exercer sobre uma variável dependente desse fator. Variável é o termo empregado para designar algo que se pode medir, controlar ou manipular na pesquisa. Essas podem ser independentes e dependentes, sendo as primeiras as que são manipuladas e as últimas as que são somente medidas, onde se verifica a influência daquelas sobre essas. Isso ocorre ao estabelecer uma correlação entre as variáveis (DOE OVERVIEW, 2008).

O *design experimental* (DOE) consiste em um planejamento estatístico dos experimentos de forma que os dados coletados possam ser analisados, resultando em conclusões válidas e objetivas. Essa ferramenta estatística possui três princípios básicos: randomização, replicação e bloqueio. A randomização consiste em organizar os experimentos para serem realizados aleatoriamente, de forma a evitar a interferência de fatores externos. A replicação trata-se de uma repetição de cada combinação de fatores que leva o pesquisador a obter uma estimativa do erro experimental. O bloqueio consiste em aumentar a precisão por meio de comparações entre os fatores relevantes, eliminando aqueles que podem ter influência na resposta, mas que não são de interesse (MONTGOMERY, 2005).

Essa ferramenta estatística (DOE) consiste em uma forma organizada de planejar os experimentos obtendo informações precisas com um número relativamente pequeno de ensaios. Os gráficos de superfície de resposta representam uma grande vantagem do DOE, pois facilitam as decisões sobre como proceder em cada caso, podendo, em desenvolvimento farmacotécnico, auxiliar a verificar a influência dos componentes nas formulações (MARTINELLO, 2005; OJOE, 2008; TYE, 2004).

Chopra, Patil e Motwani (2007) utilizaram gráficos de superfície de resposta para otimização de matrizes hidrofílicas de liberação sustentada contendo losartan potássico. As variáveis independentes foram as concentrações dos polímeros utilizados (Methocel[®] K15M e Methocel[®] K100M) nas formulações enquanto as variáveis dependentes foram a porcentagem de fármaco liberada após 15 minutos, 60 minutos e a dureza dos comprimidos. Equações polinomiais foram empregadas para avaliar o efeito da quantidade de polímero utilizada na liberação do fármaco, enquanto os gráficos de superfície de resposta permitiram obter informações a respeito dos efeitos da interação entre os polímeros em combinação e de acordo com as proporções utilizadas.

A otimização de processos químicos tem sido outra aplicação do *design experimental*. O DOE demonstrou ser uma ferramenta eficaz em síntese química estatisticamente planejada. A descoberta de novas moléculas terapeuticamente eficazes é um grande desafio para a indústria farmacêutica. Nesse sentido, o emprego de tecnologias associadas de forma a otimizar os processos químicos que possam apontar quais variáveis são mais importantes e em que níveis elas podem

ter influência na melhoria dos mesmos, vem sendo uma estratégia de sucesso (GOODING, 2004).

2.3.1. Projeto de Mistura

O Projeto de Mistura é um tipo de aplicação de *design experimental* utilizado nos casos em que todos os componentes de uma mistura estão combinados de forma a perfazer 100 % da composição da mesma e a resposta esperada é função das proporções dos componentes da mistura (ARMSTRONG, 2006; CORNELL, 2002; MONTGOMERY, 2005).

A influência das proporções que cada componente da mistura possui na resposta obtida é avaliada por meio de gráficos de superfície de resposta. Esses gráficos são originados por uma metodologia denominada RSM (Metodologia de Superfície de Resposta), a qual consiste em técnicas matemáticas e estatísticas empregadas na modelagem de respostas para problemas que envolvem variáveis em experimentos onde o objetivo é a otimização (MONTGOMERY, 2005).

Os gráficos de superfície de resposta são representações dos erros observados nas respostas em função dos fatores (variáveis independentes) que possuem influência nas respostas (variáveis dependentes) (MONTGOMERY, 2005).

Martinello *et al.* (2006) utilizaram o Projeto de Mistura para o desenvolvimento e otimização de formulações contendo paracetamol, um fármaco de baixa compressibilidade e fluidez. Os comprimidos foram obtidos pela técnica de compressão direta onde o fármaco representava 70% da formulação empregando-se misturas em diferentes proporções de vários excipientes perfazendo 100% da composição total. O *design experimental* permitiu, por meio da análise dos gráficos de superfície de resposta, a otimização das formulações produzidas, mostrando ser uma ferramenta estatística apropriada para o desenvolvimento farmacotécnico.

Noriega *et al.* (2008), empregaram o DOE para estudar modelos de mistura ternárias em emulsões contendo extrato liofilizado de *P. umbella*. As proporções de fatores como fase aquosa, fase oleosa e fase autoemulsionante foram utilizados para otimizar a aparência, estabilidade de centrifugação e permeação das formulações. Essas características foram alcançadas graças aos gráficos de

superfície de resposta obtidos que se apresentaram como uma estratégia importante na avaliação simultânea de várias propriedades em formulações farmacêuticas.

2.4. Difosfato de primaquina (fármaco modelo)

2.4.1. Características

A primaquina é um fármaco utilizado no tratamento da malária, representante da classe das 8-aminoquinolinas. Apresenta atividade contra as formas intrahepáticas, atuando como esquizonticida tecidual em todos os tipos de malária e na cura radical das infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale*, sendo também utilizado para prevenir as recidivas tardias (SWEETMAN, 2009; TRACY; WEBSTER, 2003).

A pesquisa de antimaláricos da classe das 8-aminoquinolinas durante a Segunda Guerra Mundial na busca de derivados com maior potência farmacológica e menor toxicidade levou à seleção de compostos como a primaquina. Esse fármaco foi utilizado no decorrer da Guerra da Coreia (década de 50), sendo amplamente empregada até hoje como único fármaco disponível para eliminar as formas teciduais de malária (BAIRD; RIECKMANN, 2003; BAIRD, 2007; TRACY; WEBSTER, 2003; VANGAPANDU *et al.*, 2007).

A primaquina é utilizada por via oral na forma de difosfato de primaquina, e sua dose é expressa em termos de primaquina base. Cada 26,4 mg de difosfato de primaquina são equivalentes a 15 mg de primaquina base (SWEETMAN, 2009).

2.4.2. Aspectos físico-químicos

A primaquina apresenta-se sob a forma de um líquido viscoso moderadamente solúvel em água. O difosfato de primaquina é um pó cristalino alaranjado, solúvel em 16 partes de água, praticamente insolúvel em etanol,

clorofórmio e éter. Possui o nome químico de (4RS)-N⁴-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-diaminopentano difosfato (AL-BADR, 2005; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009; CLARK'S, 1986).

O difosfato de primaquina apresenta ponto de fusão em torno de 200°C (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009; CLARK'S, 1986), tendo sido reportados por alguns autores os valores de 209,8°C e 207,0°C (AL-BADR, 2005; RODRIGUES, 2003).

O difosfato de primaquina é um fármaco de alta solubilidade e alta permeabilidade, portanto considerado como Classe I no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (LINDENBERG; KOPP; DRESSMANN, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

2.4.3. Ação farmacológica

A primaquina é eficaz nos casos hepáticos de malária causada por *P. falciparum*, mas não possui atividade sobre as formas eritrocíticas desse tipo de parasito e, portanto, não é utilizado na terapia da malária *falciparum*. Sua eficácia clínica é comprovada nos casos de malária provenientes de infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, nos quais é utilizado para destruir as formas hepáticas e as tissulares latentes dessas espécies de plasmódio. Além disso, apresenta propriedades gametocidas sobre as quatro espécies de plasmódio que infectam os humanos (TRACY; WEBSTER, 2003).

Há dificuldade na manutenção de cultura *in vitro* de *P. vivax*, tornando-se pouco conhecido o mecanismo de ação da primaquina já que o fármaco apresenta atividade tissular (CARLTON *et al.*, 2008; TRACY; WEBSTER, 2003).

2.4.4. Farmacocinética

A primaquina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. O fato de provocar grande hipotensão após administração parenteral a torna um fármaco

utilizado essencialmente por via oral. A absorção através do trato gastrointestinal é quase total. Picos de concentração plasmática alcançam valores máximos em três horas, apresentando meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas, sendo amplamente distribuído pelos tecidos (SWEETMAN, 2009; TRACY; WEBSTER, 2003).

É rapidamente metabolizada no fígado, e apenas pequena fração da dose é excretada pelos rins na sua forma original. Seu maior metabólito é a carboxiprimaquina, que parece acumular-se no plasma em doses repetidas, porém com atividade antimalárica menor que da primaquina (SWEETMAN, 2009; TRACY; WEBSTER, 2003).

2.4.5. Uso terapêutico

A primaquina é utilizada para cura radical de malária causada por *P. vivax* e *P. ovale* associada a um esquizonticida sanguíneo, o qual deve ser administrado primeiramente para eliminar as formas eritrocíticas. Dessa forma, a primaquina é administrada por via oral, na dose de 15 mg ao dia durante 14 dias, sendo que doses maiores podem ser necessárias em casos de algumas cepas resistentes de *P. vivax* (SWEETMAN, 2009).

A Organização Mundial de Saúde orienta que os casos de malária não-complicada em viajantes devam ser tratados com um regime terapêutico de 250-500 µg de primaquina por quilograma de peso por dia durante 14 dias para adultos, sendo a menor dose podendo ser utilizada em crianças. Pacientes que apresentem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) devem usar de 30 a 45 mg de primaquina por dia durante um período menor, usualmente 7 dias para minimizar os riscos de hemólise (SWEETMAN, 2009).

2.4.6. Reações adversas

Reações adversas com uso de doses terapêuticas de primaquina são geralmente mínimas, ocorrendo dor abdominal quando administrada com estômago

vazio, sintoma que é aliviado se o medicamento for tomado após as refeições. O fármaco pode provocar distúrbios abdominais mais acentuados quando administrado em doses elevadas (60-240 mg/dia), provocando metemoglobinemia na maioria dos pacientes (SWEETMAN, 2009; TRACY; WEBSTER, 2003).

Doses terapêuticas de primaquina podem provocar hemólise e anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD. Estudos realizados no Estado do Pará (Região Amazônica) com pacientes infectados pelo *P. vivax* (enzimopênicos e não-enzimopênicos) demonstraram que os pacientes enzimopênicos apresentaram sintomas hemolíticos durante o tratamento com uma dose de 0,50 mg/kg de peso por dia durante 5 a 7 dias, enquanto os não-enzimopênicos não apresentaram quaisquer alterações nos exames laboratoriais. A administração do fármaco agravou a hemólise causada pela doença nos pacientes com deficiência de G6PD (SILVA *et al.*, 2004; TRACY; WEBSTER, 2003).

2.5. Métodos analíticos para quantificação e dissolução do difosfato de primaquina

A primaquina é comercializada sob a forma de comprimidos nas dosagens de 7,5 e 15 mg. A Farmacopéia Brasileira (1988) e a Farmacopéia Britânica (2009) descrevem o método titulométrico em meio não-aquoso com ácido acético e ácido perclórico como forma de quantificação dos comprimidos de difosfato de primaquina, enquanto a Farmacopéia Americana (2009) descreve o método de titulação por nitrito de sódio.

Dua, Sinha e Sharma (1998), utilizaram a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) como método de separação dos produtos resultantes da oxidação da primaquina por peroxidissulfeto de potássio, sendo que o tempo de retenção da primaquina foi de dez minutos. Soluções estoque de difosfato de primaquina e de peroxidissulfeto de potássio em água foram preparadas para isolar os produtos de oxidação utilizando uma coluna cromatográfica de Bio-Gel. A fase móvel utilizada foi uma mistura de acetonitrila, metanol, ácido perclórico (1 M) e água (30:7:1:95, v/v). A detecção foi realizada utilizando-se espectrofotômetro UV Shimadzu no comprimento de onda de 250 nm.

Dua *et al.* (1996), utilizaram método cromatográfico (HPLC) para separação da primaquina e seu metabólito carboxiprimaquina, além de outros metabólitos do plasma e eritrócitos de pacientes com malária causada por *Plasmodium vivax*. A fase móvel utilizada foi uma mistura de acetonitrila, metanol, ácido perclórico (1 M) e água (30:9:1:95, v/v) com uma coluna cromatográfica μ -Bondapak C₁₈ com detecção em no ultravioleta em 254 nm. O método demonstrou ser seletivo para separação e identificação da primaquina e seus metabólitos.

Mayorga, Puisieux e Couarraze (1996), utilizaram HPLC para quantificar a primaquina no desenvolvimento de sistemas transdérmicos oclusivos de liberação, para estudar a absorção percutânea do fármaco e seu sal difosfato por meio de células de Franz. A cinética de permeação foi determinada a 37° C, utilizando um compartimento receptor com solução tampão fosfato pH 7,4 e Tween[®] 80. A primaquina base apresentou melhor fluxo percutâneo do que a forma de difosfato, concluindo que a primeira é um excelente candidato para sistema de liberação transdérmico.

Mayorga *et al.* (1997), realizaram estudos de liberação de primaquina a partir de sistemas transdérmicos de liberação empregando células de Franz a 37° C e compartimento receptor contendo solução tampão fosfato pH 7,4 e Tween[®] 80. A superfície de difusão foi de 2,54 cm². A liberação do fármaco a partir de cada adesivo transdérmico foi determinada por 26 horas, sendo a quantificação realizada por método cromatográfico (HPLC) composto por coluna de fase reversa C₁₈, empregando fase móvel contendo acetonitrila, metanol e solução tampão fosfato (30:35:35). A detecção foi realizada por UV no comprimento de onda de 356 nm. As formulações foram utilizadas em estudos de permeação em ratos, sendo a quantificação do fármaco realizada por meio de sua determinação no plasma dos animais. Concentrações altas (300 ng/mL) foram encontradas no plasma dos ratos entre 12 e 54 h após administração dos adesivos, demonstrando que a primaquina pode ser veiculada em um sistema transdérmico de liberação prolongada.

Amin e Issa (2003) propuseram método condutivimétrico para quantificação dos antimaláricos cloridrato de amodiaquina, fosfato de cloroquina e difosfato de primaquina por meio da associação desses fármacos a íons como Cd²⁺, Co²⁺, Mn²⁺ e Zn²⁺. Esse método foi aplicado na determinação direta e o método de espectrofotometria de absorção atômica foi empregado de forma indireta na

determinação dos fármacos. Os métodos demonstraram maior precisão, exatidão e reprodutibilidade que os métodos oficiais.

A espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta foi utilizada por Rodrigues (2003), para determinação de teor de difosfato de primaquina em comprimidos e para quantificação do fármaco no ensaio de dissolução. As leituras foram realizadas no comprimento de onda de 224 nm utilizando como solvente ácido clorídrico 0,01 M, com procedimentos devidamente validados.

A Farmacopéia Brasileira (1988), a Farmacopéia Britânica (2009) e a Farmacopéia Americana (2009) recomendam que o ensaio de dissolução para os comprimidos de difosfato de primaquina seja realizado empregando ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, aparato 2 a 50 rpm, durante 60 minutos. Ao final do ensaio 80% da quantidade declarada de fármaco deve estar dissolvida. Esses compêndios descrevem que a quantificação do fármaco liberado no ensaio de dissolução deve ser realizada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

O espectro de absorção no UV é reportado por Clark's (1986), em meio ácido, no comprimento de onda de 265 nm como $E_{1cm}^{1\%} = 0,579$ e Al-Badr (2005) descreve o espectro UV de solução de difosfato de primaquina em metanol (0,0016%), com picos de máxima absorção em 266,1 e 361 nm. Dependendo do solvente utilizado, o espectro de absorção do difosfato de primaquina no UV pode estar compreendido entre 224 e 356 nm (DUA *et al.*, 1996; DUA; SINHA; SHARMA, 1998; MAYORGA *et al.*, 1997; RODRIGUES; WATANABE; FERRAZ, 2008).

A primaquina apresenta um isômero de posição denominado quinocida. A Farmacopéia Brasileira (1988) e a Farmacopéia Britânica (2009), na monografia referente ao difosfato de primaquina, apresentam um método para determinação de substâncias relacionadas. O método recomendado é a cromatografia líquida de alta eficiência, sendo aceitos no máximo 3% em substâncias relacionadas (BRONDZ *et al.*, 2004).

A quantificação do quinocida, o principal contaminante do difosfato de primaquina, é descrita por Brondz *et al.* (2004), por meio de um método utilizando HPLC e espectrofotômetro de massa acoplado a HPLC. O contaminante principal da primaquina foi comparado com quinocida, substância química de referência. Por

meio das análises cromatográficas, os autores puderam concluir que quinocida é um estereoisômero da primaquina.

Em um trabalho posterior, Brondz *et al.* (2007), utilizaram cromatografia fluida supercrítica acoplada a espectrofotômetro de massa para separar os isômeros de posição quinocida e primaquina do difosfato de primaquina. Foi possível obter uma análise mais rápida, além de informações a respeito da estrutura das duas substâncias.

2.6. Métodos para comparação de perfis de dissolução

Dentre as vias de administração, a via oral é a mais utilizada, com especial destaque para o uso de formas farmacêuticas sólidas. Inicialmente, apenas o ensaio de desintegração era realizado nessas formas farmacêuticas, entretanto, com o passar do tempo, ficou evidenciada a importância do ensaio de dissolução como ferramenta para avaliação da possível disponibilidade fisiológica, sendo útil no desenvolvimento das formulações e essencial à avaliação da qualidade de cápsulas e comprimidos (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006; PRISTA *et al.*, 2003).

Grande parte dos fundamentos nos quais o ensaio de dissolução é baseado surgiu a partir de estudos realizados em 1897, por Noyes e Whitney, os quais propuseram uma equação que descreve que a velocidade de dissolução de um sólido é proporcional ao seu coeficiente de difusão e à diferença de concentração entre a camada saturada de fármaco e a concentração da solução (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006; FLORENCE; ATTWOOD, 2003; MARCOLONGO, 2003; PRISTA *et al.*, 2003).

A avaliação do desempenho de uma forma farmacêutica sólida no ensaio de dissolução pode ser obtida por meio da determinação de seu perfil de dissolução. Este consiste na obtenção da porcentagem do fármaco dissolvido em amostras coletadas em diferentes períodos, no decorrer do ensaio. Os perfis de dissolução são curvas facilmente obtidas e que demonstram de maneira conclusiva a performance de determinado produto. Nesse sentido, os estudos de dissolução podem ser empregados para a avaliação de diferentes formulações contendo um

mesmo fármaco e no desenvolvimento de novos produtos (MARCOLONGO, 2003; SERRA; STORPITIS, 2007; YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000).

Entretanto, a comparação dos perfis de dissolução não é uma tarefa simples. Diversos métodos são utilizados nesse tipo de comparação, como os métodos modelo dependente e métodos modelo independente. Os primeiros consistem na aplicação de modelos matemáticos como os de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, entre outros. A avaliação dos perfis de dissolução empregando os modelos cinéticos permite obter diversos parâmetros como a meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), constante de dissolução (k) e a quantidade de fármaco dissolvido por unidade de tempo (Q_t) (SERRA; STORPITIS, 2007; YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000).

Entre os métodos modelo independentes encontram-se os métodos de análise de variância (ANOVA), avaliação da área sob a curva (eficiência de dissolução), avaliação da porcentagem dissolvida em determinado tempo, além dos fatores f_1 e f_2 (MARCOLONGO, 2003; SERRA; STORPITIS, 2007).

2.6.1. Métodos modelo dependentes

2.6.1.1. Modelo cinético de ordem zero

O modelo de ordem zero é utilizado para descrever a cinética de dissolução para formas farmacêuticas que não sofrem desintegração e liberam o fármaco lentamente. Nesse tipo de preparação farmacêutica, assume-se que não ocorre modificação na área exposta ao meio de dissolução. Dessa forma, não deve ocorrer o processo de erosão da forma farmacêutica durante o ensaio, pois isso acarretaria em alteração da área da mesma (COSTA; LOBO, 2001).

A Equação 1 representa esse tipo de modelo cinético utilizado na comparação de perfis de dissolução:

$$Q_t = Q_o + K_o t \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: Q_t representa a quantidade de fármaco dissolvido no tempo t ;

Q_0 representa a quantidade de fármaco em solução no tempo 0, ou seja, no início do ensaio;

K_0 representa a constante de dissolução de ordem zero.

Esse tipo de cinética de liberação é representado pelas formas farmacêuticas que liberam quantidades constantes de fármaco por unidade de tempo, sendo o tipo de liberação ideal para produtos de liberação prolongada (COSTA; LOBO, 2001).

2.6.1.2. Modelo cinético de primeira ordem

O modelo cinético de primeira ordem consiste na aplicação da equação de Noyes-Whitney, representada abaixo:

$$dC/dt = K(C_s - C) \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: dC/dt representa a velocidade de dissolução;

K representa a constante de dissolução, ou seja, a constante de primeira ordem;

C_s representa a concentração da solução saturada do fármaco sobre sua própria superfície;

C representa a concentração do fármaco na solução no tempo t .

Nesse tipo de modelo matemático, a liberação de fármaco da forma farmacêutica ocorre de maneira proporcional à quantidade não liberada de fármaco, existente em seu interior. No decorrer do ensaio ocorre diminuição da quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo (COSTA; LOBO, 2001; SINKO, 2006).

2.6.1.3. Modelo cinético de Higuchi

O modelo matemático de Higuchi aplica-se à liberação de fármacos a partir de matrizes sólidas e semi-sólidas. Um fármaco homogeneamente disperso e dissolvido em uma matriz polimérica tende a difundir-se através da mesma. A entrada de líquido na matriz promove seu intumescimento, dissolução do fármaco e conseqüente difusão até a superfície do polímero. No entanto, com o intumescimento, a distância a ser percorrida pelo fármaco torna-se maior e sua liberação torna-se mais lenta (COSTA; LOBO, 2001; SINKO, 2006).

O referido modelo pode ser representado, de forma resumida, por meio da Equação 3:

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Equação 3})$$

Onde: K_H corresponde à constante de dissolução de Higuchi;
 t representa o tempo de ensaio.

2.6.1.4. Modelo cinético de Hixson-Crowell

O modelo cinético de Hixson-Crowell consiste em considerar além da cinética de primeira ordem, a superfície do sólido dissolvido no sistema. A Equação 4 representa esse tipo de modelo matemático.

$$W_o^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (\text{Equação 4})$$

Onde: $W_o^{1/3}$ representa a quantidade inicial de fármaco;
 $W_t^{1/3}$ representa a quantidade de fármaco no tempo t ;
 K_s representa a constante que relaciona superfície à equação;
 t representa o tempo de ensaio.

Esse modelo, conhecido como modelo da raiz cúbica, é utilizado para estudar a liberação de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica quando suas dimensões diminuem, mas a forma geométrica é mantida constante (SINKO, 2006).

Segundo Prista *et al.* (2003), o método de produção de comprimidos pode influenciar no tipo de liberação do princípio ativo neles contidos. Comprimidos produzidos pelo método de compressão direta, geralmente, atendem a uma cinética do tipo Hixson-Crowell, enquanto aqueles produzidos por granulação úmida tendem a liberar o fármaco segundo o modelo de Higuchi.

2.6.1.5. Modelo de Korsmeyer-Peppas

A quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo a partir de uma forma farmacêutica foi correlacionada com a exponencial do tempo decorrido por Korsmeyer et al., 1983, desenvolvendo uma equação simples:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \text{ (Equação 5)}$$

M_t/M_∞ corresponde à quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo, K é uma constante relacionada com as características estruturais e geométricas da forma farmacêutica e n é o coeficiente de liberação, que indica o mecanismo de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (COSTA; LOBO, 2001; SIEPMANN; PEPPAS, 2001).

No caso de amostras com características cilíndricas, valores de n igual a 0,45 significa que ocorre uma difusão Fickiana do fármaco, se $0,45 < n < 0,89$ ocorre transporte anômalo e se n for maior que 0,89 ocorre intumescimento do polímero como único mecanismo de liberação do fármaco, caracterizando uma cinética de ordem zero (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

2.6.2. Métodos modelo independentes

A comparação de perfis de dissolução pode ser realizada por meio de ANOVA. Trata-se de uma ferramenta estatística utilizada para avaliar dados com o objetivo de comparar dois ou mais grupos, procurando esclarecer se os dados de cada grupo são significativamente diferentes entre si e em comparação com os dados dos outros grupos (BOLTON; BON, 2004; ARMSTRONG, 2006).

Serra e Storpitis (2007) utilizaram diversos métodos para comparação de perfis de dissolução de dois lotes de comprimidos de cefalexina de dois fabricantes distintos. A análise de variância de fator único (ANOVA) foi o método que expressou de maneira mais adequada os perfis de dissolução dos produtos analisados. Por meio dos valores de p e F , foi possível estabelecer o índice de correlação e o grau de significância.

Outro método empregado na comparação de perfis de dissolução é o cálculo da área sob a curva, conhecida como eficiência de dissolução (ED). A eficiência de dissolução consiste na relação existente entre a área sob a curva (perfil de dissolução) e a área total, como se 100 % do fármaco tivesse sido dissolvido durante o ensaio. A área sob a curva de dissolução pode ser calculada por meio da soma das áreas dos trapézios formados em cada intervalo de tempo (ANDERSON *et al.*, 1998; MARCOLONGO, 2003).

Os fatores de similaridade (f_2) e de diferença (f_1) são amplamente utilizados como métodos de comparação de perfis de dissolução, sendo adotados por órgãos como o FDA e ANVISA para determinar a equivalência entre duas formulações distintas, sendo uma referência e a outra, teste. Para comparação de perfis de dissolução de formulações de liberação prolongada, o FDA recomenda o uso dos fatores de diferença e semelhança (f_1 e f_2), mas ressalta que os perfis podem também ser comparados por meio de outros métodos modelo dependentes e independentes (BRASIL, 2004; FDA, 1997a; FDA, 1997b; COSTA, 2001; COSTA; LOBO, 2001).

O fator f_2 representa a semelhança entre os perfis de dissolução analisados, enquanto o fator de diferença f_1 corresponde à porcentagem de diferença entre os perfis analisados. Para que haja semelhança entre os perfis é necessário que: os

valores de f_1 estejam compreendidos entre 0 e 15 e os de f_2 entre 50 e 100, sendo que devem ser utilizados valores referentes a no mínimo 5 pontos de coleta e apenas um ponto pode estar acima de 85% de fármaco dissolvido para ambos os perfis (BRASIL, 2004).

Ykusel, Kanik e Baykara (2000), aplicaram métodos modelo dependente e independente para comparação de perfis de dissolução de comprimidos revestidos de liberação imediata contendo naproxeno sódico com o intuito de avaliar as vantagens e desvantagens oferecidas por cada método. Os autores concluíram que o método de comparação baseado em ANOVA resultou em informações mais detalhadas e conclusivas sobre os perfis de dissolução das formulações.

Costa (2001) utilizou métodos modelo dependente e independente para comparar perfis de dissolução de comprimidos de liberação prolongada contendo 180 mg de cloridrato de diltiazem. Seis comprimidos foram submetidos ao ensaio de dissolução empregando aparato 2 e três diferentes velocidades de agitação (50, 100 e 150 rpm), obtendo-se os respectivos perfis A, B e C aos quais foram aplicados os modelos cinéticos. De acordo com o fator de similaridade (f_2), os perfis de dissolução A/B e B/C demonstraram ser semelhantes, enquanto os perfis A/C apresentaram valor de f_2 igual a 49,7, muito próximo do valor mínimo aceitável (50), podendo considerá-los semelhantes, principalmente, devido a erros inerentes ao método.

3. OBJETIVO

Preparar comprimidos de liberação controlada de primaquina de 30 mg empregando matrizes hidrofílicas contendo hidroxipropilmetilcelulose de diferentes viscosidades e polietilenoglicol 4000. Aplicar o planejamento experimental de mistura para estudar a influência dos polímeros nas características dos comprimidos e otimizar essas formulações, para obter uma combinação de polímeros que gere uma liberação do fármaco segundo um modelo de ordem zero.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Matérias-primas

- Difosfato de primaquina em grau farmacêutico de pureza, Ipca Laboratories Limited, lote 5004PQRJ, gentilmente cedido pelo Laboratório Farmanguinhos;
- Difosfato de primaquina sob a forma de substância química de referência (padrão secundário – 100,4% de pureza), Ipca Laboratories Limited, lote 5004PQRJ, gentilmente cedido pelo Laboratório Farmanguinhos;
- Lactose M200, grau farmacêutico de pureza;
- Methocel K15M CR PREM. USP (hidroxipropilmetilcelulose), Colorcon, lote SHO1012N31;
- Methocel K4M CR PREM. USP (hidroxipropilmetilcelulose), Colorcon, lote TB14012N13;
- Methocel K100 LV PREM. CR USP (hidroxipropilmetilcelulose), Colorcon, lote UC02012N24;
- Microcel[®] PH 102 (celulose microcristalina), Blanver, lote 1012/07;
- Aerosil[®] (dióxido de silício coloidal), grau farmacêutico de pureza;
- Estearato de magnésio, grau farmacêutico de pureza.
- Fosfato de potássio monobásico anidro PA, Synth, lote 86757;
- Hidróxido de sódio em lentilhas PA, Merck;
- Ácido clorídrico PA, Merck.

4.1.2. Programas de computador

- Microsoft Office Excel[®] 2007;
- Design Expert[®] 6.0, Stat-Ease.

4.1.3. Outros materiais

- Filtros para amostragem de dissolução Hanson[®], 70 µm de diâmetro de poro;
- Cânulas coletoras manuais de 35 cm Hanson[®];

4.1.4. Meio de dissolução de pureza analítica

- Solução tampão fosfato pH 6,8, preparado conforme Farmacopéia Americana 32 ed. (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).
-

4.1.5. Equipamentos

- Calorímetro exploratório diferencial DSC (célula DSC2920) TA Instruments;
- Aparelho de espectrofotometria por infravermelho (IR) Bomem Michelson Hartmann & Braun MB-100;
- Balança analítica Sartorius[®] BL210S;
- Aparelho de medida de pH Hanna Instruments 8417;
- Equipamento de dissolução Hanson[®] Research Dissolution Test Station SR6;
- Durômetro automático Logan[®] Hardness Tester HDT-300;
- Máquina de compressão alternativa Fabbe de punção simples;
- Espectrofotômetro Beckman Coulter DU[®] 640 UV-VIS;
- Friabilômetro Nova Ética[®] modelo 301;
- Ultra-som (Unique Ultrasonic Clear).

4.1.6. Composição do placebo

Foi produzido um placebo para ser utilizado nas análises de validação de determinação de teor do fármaco e de doseamento no ensaio de dissolução dos comprimidos. A composição do placebo encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Componentes do placebo empregado na validação analítica

Componentes	Quantidade (mg)
Microcel [®] PH 102	107,99
Methocel [®] K15M	31,575
Methocel [®] K4M	31,575
Methocel [®] K100LV	31,575
Polietilenoglicol 4000	31,575
Lactose	12,63
Estearato de magnésio	1,8945
Aerosil [®]	3,789

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Caracterização da matéria-prima

A caracterização de identidade e pureza do difosfato de primaquina foi obtida por espectrofotometria de absorção no infravermelho (IR), em pastilha de brometo de potássio, conforme Farmacopéia Britânica (2009), comparando com espectro obtido com o da substância química de referência. O ensaio foi realizado no equipamento Bomem Michelson Hartman & Braun MB-100.

4.2.2. Caracterização do fluxo do pó

A caracterização do fluxo dos pós foi realizada por meio da determinação do ângulo de repouso. O fármaco e os pós das formulações foram submetidos ao referido teste (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

4.2.2.1. Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado pelo método descrito por Prista *et al.* (2003) e Farmacopéia Americana (2009), em que 10,0 g do pó de cada formulação são lançados sobre um funil munido de régua, deixando-o escoar sobre uma folha de papel, em superfície plana, de altura padronizada até a ponta do funil. O montículo obtido no formato de cone teve seu raio da base e altura medidas, e o valor do ângulo de repouso do pó foi calculado de acordo com a Equação 6. O equipamento utilizado na determinação desse parâmetro encontra-se descrito na Figura 1.

$$\text{Tg}\alpha = h/r \quad (\text{Equação 6})$$

Onde:

Tg α = Tangente do ângulo de repouso

h = Altura do cone formado pelo pó

r = Raio da base do cone formado pelo pó

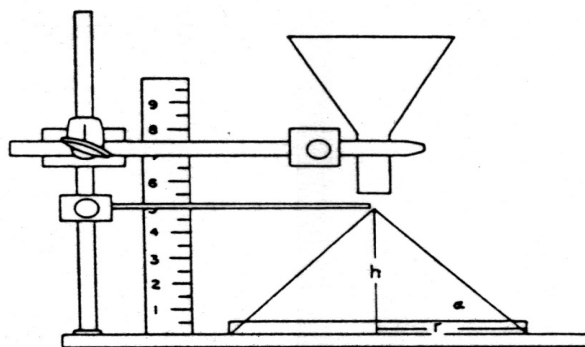


Figura 1- Equipamento utilizado na determinação do ângulo de repouso, conforme Prista *et al.*, (2003).

4.2.3. Estudos termoanalíticos

4.2.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Esse método foi empregado nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente. Amostras de aproximadamente 2 mg contendo misturas binárias dos componentes de cada formulação na proporção 1:1 foram analisadas em cadinhos de alumínio hermético, com atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10^\circ \text{ C min}^{-1}$ em escala de temperatura de 25 a 300° C (OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; SÁNCHEZ-LAFUENTE *et al.*, 2002).

O sistema foi calibrado empregando como padrão Índio, com grau de pureza de 99,99 %. Foram obtidas curvas em branco antes dos experimentos, de forma a avaliar a linha de base do sistema.

4.2.4. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

O método espectrofotométrico UV empregado na determinação do teor de comprimidos de difosfato de primaquina foi validado de acordo com a Resolução RE

nº 899, 2003 da ANVISA (BRASIL, 2003) e Farmacopéia Americana (2009). Foram analisados os parâmetros de especificidade, seletividade, linearidade, exatidão e precisão.

Por meio da varredura de solução-padrão de difosfato de primaquina em HCl 0,01 M na região do ultravioleta, o comprimento de onda de 263,0 nm foi selecionado para leitura das amostras, por ser correspondente à máxima absorção.

4.2.4.1. Preparo das soluções

4.2.4.1.1. Solução de ácido clorídrico (HCl 0,1 M)

Foram transferidos volumetricamente 8,3 mL de solução de HCl P.A. 37% de densidade 1,19 g mL⁻¹ para balão volumétrico de 1000,0 mL, com prévia adição de 500,0 mL de água destilada e completou-se o volume com a mesma.

4.2.4.1.2. Solução de ácido clorídrico (HCl 0,01 M)

Foram transferidos volumetricamente 100,0 mL da solução de HCl 0,1 M, preparada conforme o item 4.2.4.1.1., e completou-se o volume para 1000,0 mL com água destilada.

4.2.4.1.3. Solução padrão

Foram pesados exatamente 100,0 mg de difosfato de primaquina, substância química de referência, e transferidos para balão volumétrico de 100,0 mL. Adicionaram-se 100,0 mL de HCl 0,01 M e homogeneizou-se. A solução foi submetida a banho de ultra-som por 10 minutos. Foram transferidos

volumetricamente 10,0 mL da solução anterior para um balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com HCl 0,01 M. Foram transferidos volumetricamente 10,0 mL desta última solução para um balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com HCl 0,01 M, obtendo-se uma concentração final de 10,0 µg/mL.

4.2.4.1.4. Solução placebo

Foram pesados exatamente 100,0 mg do placebo, preparado conforme descrito no item 4.1.6., transferindo-se para balão volumétrico de 100,0 mL, ao qual foram adicionados 50 mL de HCl 0,01 M. A solução foi submetida a banho de ultrassom por 10 minutos; após, completou-se o volume com HCl 0,01 M. Foi retirada alíquota de 5,0 mL da solução e transferida para balão volumétrico de 100,0 mL, completando-se o volume com solução de HCl 0,01 M.

4.2.4.1.5. Solução amostra

A solução amostra foi preparada conforme o item 4.2.4.1.3., substituindo a substância química de referência pelo difosfato de primaquina amostra. A concentração da solução final foi de 10,0 µg/mL.

4.2.4.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Foram obtidos espectros de absorção na região UV da solução padrão, solução amostra e solução placebo em espectrofotômetro, para verificar se havia interferência das formulações na determinação espectrofotométrica.

4.2.4.3. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Foram obtidas soluções de difosfato de primaquina substância química de referência em ácido clorídrico 0,01 M nas concentrações de 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0; 25,0 e 30,0 µg/mL, em duplicata. Submeteu-se cada solução à varredura, em espectrofotômetro, no intervalo de comprimento de onda de 200 a 400 nm. As leituras foram realizadas em 263,0 nm, no pico de máxima absorção, e a média das absorbâncias obtidas para cada concentração foi empregada na construção da curva analítica.

4.2.4.4. Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

A precisão do método foi estabelecida pela análise de três concentrações diferentes de difosfato de primaquina com três réplicas cada no mesmo dia (precisão intra-dia). Esse parâmetro foi calculado através do coeficiente de variação (CV), representado pela Equação 7 (BRASIL, 2003).

$$CV(\%) = \frac{DP}{C_{ME}} \times 100 \quad (\text{Equação 7})$$

Onde, DP corresponde ao desvio-padrão e C_{ME} a concentração média experimental.

4.2.4.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

A exatidão do método foi determinada por meio do teste de recuperação. Alíquotas de 5,0 mL de uma solução padrão 100,0 µg/mL de difosfato de primaquina em HCl 0,01 M foram adicionadas a 20 mg de placebo (Tabela 1) em balões volumétricos de 50,0 mL, completando-se o volume com HCl 0,01 M. A recuperação foi obtida por meio da análise de seis réplicas e foi calculada pela diferença entre a quantidade de solução padrão adicionada e o valor obtido (BRASIL, 2003).

4.2.4.6. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Corresponde à menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Esse parâmetro foi determinado conforme a Equação 8:

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC} \quad (\text{Equação 8})$$

Onde: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. IC é a inclinação da curva analítica (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Por meio dos valores obtidos na construção de três curvas analíticas, determinaram-se os parâmetros DP_a e IC, com os quais foi calculado o limite de detecção.

4.2.4.7. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

É definido como a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Esse parâmetro foi determinado conforme a Equação 9:

$$LQ = \frac{DP_a \times 10}{IC} \quad (\text{Equação 9})$$

Onde: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. IC é a inclinação da curva analítica (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Pelos valores obtidos na construção de três curvas analíticas, determinaram-se os parâmetros DP_a e IC, com os quais foi calculado o limite de quantificação.

4.2.5. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

O meio de dissolução utilizado neste ensaio foi solução tampão fosfato pH 6,8. A validação do método analítico para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução foi estabelecida conforme descrito na Resolução RE nº 899, 2003 da ANVISA (BRASIL, 2003) e Farmacopéia Americana (2009). Os parâmetros especificidade, seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limites de detecção e de quantificação foram determinados.

Procedeu-se à varredura de espectro de uma solução padrão 10,0 µg/mL em solução tampão fosfato pH 6,8 entre 200 e 400 nm. O comprimento de onda de

258 nm foi selecionado para leitura das amostras, por corresponder à máxima absorvância.

A influência da filtração na quantificação do fármaco no ensaio de dissolução foi estabelecida.

4.2.5.1. Preparo das soluções

4.2.5.1.1. Solução tampão fosfato pH 6,8

A solução foi preparada conforme descrito na Farmacopéia Americana (2009).

4.2.5.1.2. Solução padrão

Foram pesados exatamente 100,0 mg de difosfato de primaquina, substância química de referência, e transferidos para balão volumétrico de 100,0 mL. A solução foi submetida a banho de ultra-som por 10 minutos; após completou-se o volume com solução tampão fosfato pH 6,8. Foram transferidos volumetricamente 10,0 mL da solução anterior para balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com solução tampão fosfato pH 6,8. Foram transferidos volumetricamente 10,0 mL da última solução para balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com solução tampão fosfato pH 6,8, obtendo-se uma solução de concentração final 10,0 µg/mL.

4.2.5.1.3. Solução placebo

Pesaram-se exatamente 100,0 mg do placebo, preparado conforme descrito no item 4.1.6., transferiram-se para balão volumétrico de 100,0 mL, ao qual foram

adicionados 50 mL de solução tampão fosfato pH 6,8. A solução foi submetida a banho de ultra-som por 10 minutos; após completou-se o volume com a solução tampão. Foi retirada alíquota de 5,0 mL da solução e transferida para balão volumétrico de 100,0 mL, completando-se o volume com solução tampão.

4.2.5.1.4. Solução amostra

A solução amostra foi preparada conforme item 4.2.5.1.2., utilizando difosfato de primaquina amostra no lugar da substância química de referência. A concentração da solução final foi de 10,0 µg/mL.

4.2.5.2. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

A especificidade e seletividade do método foram determinadas obtendo-se os espectros de absorção UV da solução padrão, solução amostra e solução placebo, para verificar se havia influência dos excipientes na quantificação do fármaco no ensaio de dissolução.

4.2.5.3. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

Foram obtidas soluções de difosfato de primaquina substância química de referência em tampão fosfato pH 6,8 nas concentrações de 1,0; 2,0; 4,0; 5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0; 25,0 e 30,0 µg/mL, em triplicata. Cada solução foi submetida à varredura em espectrofotômetro na região UV, entre os comprimentos de onda de 200 a 400 nm. As leituras foram realizadas em 258,0 nm, pico de máxima absorção,

e a média das absorvâncias obtidas para cada concentração foi empregada na construção da curva analítica.

4.2.5.4. Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

A precisão do método espectrofotométrico UV foi determinada pela análise de três concentrações diferentes de difosfato de primaquina com três réplicas cada no mesmo dia (precisão intra-dia). Esse parâmetro foi calculado por meio do coeficiente de variação (CV), representado pela Equação 10 (BRASIL, 2003).

$$CV(\%) = \frac{DP}{C_{ME}} \times 100 \quad (\text{Equação 10})$$

Onde, DP corresponde ao desvio-padrão e C_{ME} a concentração média experimental.

4.2.5.5. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

A exatidão do método foi determinada por meio do teste de recuperação. Alíquotas de 5,0 mL de uma solução padrão 100,0 µg/mL de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8 foram adicionadas a 20 mg de placebo (Tabela 1) em balões volumétricos de 50,0 mL, completando-se o volume com solução tampão fosfato pH 6,8. A recuperação foi obtida por meio da análise de seis réplicas e foi calculada pela diferença entre a quantidade de solução padrão adicionada e o valor obtido (BRASIL, 2003).

4.2.5.6. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

Esse parâmetro foi determinado conforme a Equação 11:

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC} \quad (\text{Equação 11})$$

Onde: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. IC é a inclinação da curva analítica (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Por meio dos valores obtidos na construção de três curvas analíticas, foram determinados DP_a e IC, com os quais foi calculado o limite de detecção.

4.2.5.7. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

É definido como a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Esse parâmetro foi determinado conforme a Equação 12:

$$LQ = \frac{DP_a \times 10}{IC} \quad (\text{Equação 12})$$

Onde: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. IC é a inclinação da curva analítica (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Pelos valores obtidos na construção de três curvas analíticas, foram determinados os parâmetros DP_a e IC, com os quais foi calculado o limite de quantificação.

4.2.5.8. Estudo da influência da filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

O estudo da influência do processo de filtração na quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução por espectrofotometria UV teve como objetivo verificar se o filtro de amostragem Hanson[®] poderia interferir na quantificação do fármaco quando utilizado na filtração das amostras coletadas. Esses experimentos foram realizados obtendo-se os espectros de absorção UV da solução placebo filtrada, solução padrão filtrada e solução amostra filtrada, comparando os valores com os das mesmas soluções sem o processo de filtração. As soluções foram preparadas conforme item 4.2.5.1.

4.2.6. Preparo dos comprimidos

Foram produzidos comprimidos de matrizes hidrofílicas de peso médio teórico de 252,6 mg, contendo 52,6 mg de difosfato de primaquina, que corresponde a 30,0 mg de primaquina base.

Os excipientes utilizados para formular os comprimidos pelo método de compressão direta foram escolhidos baseando-se em suas características físicas descritas na literatura. A celulose microcristalina do tipo PH 102 (Microcel[®] PH 102) apresenta boas características de compressão, fluxo, aglutinante e diluente, sendo um material adequado para ser utilizado em compressão direta (ALDERBORN, 2005; PIFFERI; SANTORO; PEDRANI, 1999). A lactose foi empregada, juntamente com a celulose microcristalina, como material diluente nas formulações. Trata-se de um excipiente que não se dissolve rapidamente em água e apresenta boas propriedades de compressão (ALDERBORN, 2005).

O estearato de magnésio foi empregado nas formulações de forma a diminuir a fricção entre os sólidos e o conjunto de punções e matriz, facilitando a ejeção do comprimido (ALDERBORN, 2005; PRISTA *et al.*, 2003).

Em estudos preliminares verificou-se a necessidade de utilização de um deslizante para melhorar o fluxo dos pós. Dessa forma, o dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]) foi empregado na concentração de 1,5 %, pois o pó não deslizava adequadamente para preencher toda a matriz quando empregado em concentração menor (0,5 %).

Os polímeros moduladores da liberação do fármaco perfazem 50,0 % de cada formulação. Sua composição contém polímeros de alta e baixa viscosidade de forma a modular adequadamente a liberação do fármaco. A composição básica das formulações para matrizes hidrofílicas encontra-se descrita na Tabela 3.

Tabela 3 – Fórmula básica empregada para produção de comprimidos de matrizes hidrofílicas contendo 30,0 mg de primaquina

Componentes	Quantidade (%)
Difosfato de primaquina	20,82
Microcel [®] PH 102	21,93
Polímeros moduladores da liberação	50,0
Lactose M 200	5,0
Estearato de magnésio	0,75
Aerosil [®]	1,5

4.2.6.1. Planejamento estatístico e obtenção das formulações

Para a produção das matrizes hidrofílicas foram definidas as matérias-primas hidroxipropilmetilcelulose de diferentes viscosidades (Methocel[®] K15M, Methocel[®] K4M, Methocel[®] K100LV) e polietilenoglicol 4000 (PEG 4000). A composição polimérica foi estabelecida considerando os polímeros hidrofílicos de maior aplicação em formas farmacêuticas de liberação controlada e o PEG como promotor de erosão das matrizes, de forma a ajustar a velocidade de liberação do fármaco, uma vez que matrizes hidrofílicas apresentam duplo mecanismo de liberação, por difusão e erosão (ESCUADERO; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2008; SAKO *et al.*,

2002). O planejamento estatístico de mistura foi aplicado contemplando as restrições elencadas na Tabela 4 e mantendo-se constantes outros excipientes como a celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio. Para tanto, foi empregado o programa Design Expert[®] 6.0, que forneceu as composições centesimais dos polímeros apresentadas na Tabela 5.

A Tabela 6 apresenta a composição das formulações de matrizes hidrofílicas obtidas após o planejamento estatístico de mistura.

Tabela 4 – Restrições utilizadas para estabelecer o planejamento estatístico de Mistura para as matrizes hidrofílicas de liberação

Componentes	Varição
Methocel [®] K15M	0 – 60%
Methocel [®] K4M	0 – 60%
Methocel [®] K100 LV	0 – 60%
PEG 4000	0 – 60%

Tabela 5 – Planejamento estatístico dos polímeros utilizados nos comprimidos de matrizes hidrofílicas

Formulações	Distribuição aleatória	Methocel[®] K15M	Methocel[®] K4M	Methocel[®] K100 LV	PEG 4000	Total
F1	2	0,20	0,20	0,00	0,60	1,00
F2	8	0,00	0,20	0,60	0,20	1,00
F3	1	0,60	0,20	0,20	0,00	1,00
F4	10	0,00	0,60	0,40	0,00	1,00
F5	19	0,40	0,60	0,00	0,00	1,00
F6	14	0,60	0,00	0,00	0,40	1,00
F7	5	0,40	0,00	0,60	0,00	1,00
F8	6	0,00	0,00	0,40	0,60	1,00
F9	18	0,00	0,60	0,00	0,40	1,00
F10	7	0,33	0,00	0,33	0,33	1,00
F11	11	0,19	0,43	0,19	0,19	1,00
F12	20	0,43	0,23	0,13	0,23	1,00
F13	9	0,23	0,23	0,43	0,13	1,00
F14	3	0,13	0,23	0,23	0,43	1,00
F15	16	0,60	0,00	0,20	0,20	1,00
F16	15	0,00	0,60	0,40	0,00	1,00
F17	12	0,00	0,60	0,00	0,40	1,00
F18	17	0,40	0,60	0,00	0,00	1,00
F19	13	0,00	0,20	0,60	0,20	1,00
F20	4	0,40	0,00	0,60	0,00	1,00

Tabela 6 – Composição das formulações de matrizes hidrofílicas de difosfato de primaquina (em mg)

Formulações	Distribuição aleatória	Difosfato de primaquina	Microcel® PH 102	Methocel® K15M	Methocel® K4M	Methocel® K100 LV	PEG 4000	Lactose	Aerosil®	Estearato de magnésio
F1	2	52,6	55,39	25,26	25,26	-	75,78	12,63	3,789	1,8945
F2	8	52,6	55,39	-	25,26	75,78	25,26	12,63	3,789	1,8945
F3	1	52,6	55,39	75,78	25,26	25,26	-	12,63	3,789	1,8945
F4	10	52,6	55,39	-	75,78	50,52	-	12,63	3,789	1,8945
F5	19	52,6	55,39	50,52	75,78	-	-	12,63	3,789	1,8945
F6	14	52,6	55,39	75,78	-	-	50,52	12,63	3,789	1,8945
F7	5	52,6	55,39	50,52	-	75,78	-	12,63	3,789	1,8945
F8	6	52,6	55,39	-	-	50,52	75,78	12,63	3,789	1,8945
F9	18	52,6	55,39	-	75,78	-	50,52	12,63	3,789	1,8945
F10	7	52,6	56,65	41,679	-	41,679	41,679	12,63	3,789	1,8945
F11	11	52,6	55,39	23,997	54,309	23,997	23,997	12,63	3,789	1,8945
F12	20	52,6	52,86	54,309	29,049	16,419	29,049	12,63	3,789	1,8945
F13	9	52,6	52,86	29,049	29,049	54,309	16,419	12,63	3,789	1,8945
F14	3	52,6	52,86	16,419	29,049	29,049	54,309	12,63	3,789	1,8945
F15	16	52,6	55,39	75,78	-	25,26	25,26	12,63	3,789	1,8945
F16	15	52,6	55,39	-	75,78	50,52	-	12,63	3,789	1,8945
F17	12	52,6	55,39	-	75,78	-	50,52	12,63	3,789	1,8945
F18	17	52,6	55,39	50,52	75,78	-	-	12,63	3,789	1,8945
F19	13	52,6	55,39	-	25,26	75,78	25,26	12,63	3,789	1,8945
F20	4	52,6	55,39	50,52	-	75,78	-	12,63	3,789	1,8945

4.2.6.2. Técnica de preparo dos comprimidos

Os componentes apresentados na Tabela 6 foram previamente submetidos à tamização em tamis ABNT nº 30 (0,59 milímetros/mesh), posteriormente pesados individualmente e misturados em gral de porcelana por 10 minutos. O estearato de magnésio foi adicionado por último, sendo misturado aos demais componentes por 2 minutos.

A mistura de pós foi submetida à compressão direta em equipamento Fabbe de punção simples, empregando conjunto de punções e matriz de 9,0 mm. Para cada formulação foram utilizados 50,52 g de pó, calculado para obtenção de 200 comprimidos. O peso médio foi ajustado durante o processo.

4.2.7. Determinação do peso médio

O peso médio de cada formulação foi determinado pesando-se individualmente 20 comprimidos, em balança analítica, calculando a média aritmética, conforme Farmacopéia Brasileira (1988) e Farmacopéia Americana (2009).

4.2.8. Determinação da friabilidade

A friabilidade foi avaliada pesando-se 20 comprimidos em balança analítica, tendo-se o valor do peso inicial. Esses comprimidos foram submetidos a 100 rotações, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988) e Farmacopéia Americana (2009), em friabilômetro Nova Ética[®] modelo 301, sendo seu peso avaliado (peso final). A friabilidade foi determinada conforme a Equação 13:

$$Friabilidade = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 \quad (\text{Equação 13})$$

Onde: P_i = peso inicial; P_f = peso final.

4.2.9. Determinação da dureza e diâmetro

Esses parâmetros foram determinados utilizando-se 10 comprimidos, conforme especificado na Farmacopéia Brasileira (1988) e Farmacopéia Americana (2009). O equipamento utilizado no ensaio foi o durômetro automático Logan® Hardness Tester HDT-300.

4.2.10. Determinação do teor de difosfato de primaquina nos comprimidos

O método analítico utilizado para determinação do teor de difosfato de primaquina nos comprimidos foi o de espectrofotometria UV, validado conforme item 4.2.4 descrito anteriormente. Foram triturados 20 comprimidos de cada formulação. Foram pesados, em triplicata, exatamente 100,0 mg do pó e transferidos para balão volumétrico de 100,0 mL, adicionando-se 50,0 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,01 M, submetendo cada solução a banho de ultra-som por 30 minutos. Em seguida, completou-se o volume da solução, homogeneizou-se e foi retirada alíquota de 2,0 mL, transferindo-a para balão volumétrico de 50,0 mL. A solução resultante foi filtrada, sua absorbância foi medida em 263 nm e o teor de difosfato de primaquina nos comprimidos foi calculado conforme a Equação 14.

$$Teor(\%) = \frac{Abs \times 2,5 \times P_m}{0,0341 \times Q_{tf}} \quad (\text{Equação 14})$$

Onde:

Abs = absorbância da solução de leitura

2,5 = n° referente à diluição e para resposta em porcentagem

0,0341 = proveniente da curva analítica

P_m = peso médio dos comprimidos

Q_{tf} = quantidade teórica do fármaco por peso médio

4.2.11. Ensaio de dissolução

O método utilizado no ensaio de dissolução dos comprimidos de liberação controlada de difosfato de primaquina foi validado conforme o item 4.2.5. A Farmacopéia Americana (2009), recomenda o uso de solução de ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução para avaliação dos comprimidos de liberação imediata, sendo o tempo do ensaio de 60 minutos utilizando aparato 2 a 50 rpm. O meio de dissolução empregado no ensaio dos comprimidos de liberação controlada foi a solução tampão fosfato pH 6,8, previamente desgaseificado, utilizando para o ensaio aparato 2 a 50 rpm, cinco comprimidos por formulação e temperatura do ensaio de $37,0 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Alíquotas de 10,0 mL foram coletadas nos intervalos de tempo de 10 minutos; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; e 8 horas, sendo realizada leitura em espectrofotômetro a 258 nm conforme método validado descrito no item 4.2.5. A Equação 15 foi utilizada para calcular a quantidade de fármaco dissolvida.

$$\%Dissolvida = \frac{Absx2x100x9}{0,0494xT} \quad (\text{Equação 15})$$

Onde:

Abs = absorbância da amostra coletada

2 = corresponde às amostras diluídas 50%

100 = para resultado em porcentagem

9 = n^o correspondente ao cálculo de volume de meio de dissolução

0,0341 = proveniente da curva analítica

T = teor médio dos comprimidos multiplicado por 10

4.2.12. Estudo da cinética de dissolução

O ensaio de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas permitiu a obtenção de perfis de dissolução para cada formulação. Os dados obtidos a partir dos perfis de dissolução foram utilizados para a obtenção de gráficos conforme os modelos cinéticos de Zero Ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas (COSTA, 2001; COSTA; LOBO, 2001; KORSMEYER *et al.*, 1983; PEPPAS, 1985; PEPPAS; SAHLIN, 1989; RITGER; PEPPAS, 1987).

Os gráficos traçados a partir dos modelos matemáticos consistiram em (FERRAZ; CONSIGLIERI; STORPITIS, 1998):

- Modelo cinético de zero ordem: gráficos de tempo de ensaio de dissolução versus quantidade total de fármaco menos a quantidade de fármaco dissolvida;
- Modelo cinético de Higuchi: gráficos da raiz quadrada do tempo do ensaio de dissolução versus a porcentagem de fármaco dissolvida.

Para calcular o modelo cinético segundo a equação de Korsmeyer-Peppas, foram traçados gráficos do tempo elevado ao coeficiente de liberação (n) versus a porcentagem de fármaco dissolvido. Sendo que para a obtenção dos gráficos e dos valores de n , os cálculos foram baseados apenas na porção inicial dos perfis de dissolução, ou seja, até 60 % de liberação (KORSMEYER *et al.*, 1983; PEPPAS, 1985).

A análise de correlação linear dos pontos que correspondiam à fase ascendente dos perfis de dissolução (etapa onde havia aumento da quantidade de fármaco liberada) foi utilizada para obter o coeficiente de correlação (r) para cada formulação. A comparação desses coeficientes foi realizada, selecionando aqueles de maior valor como correspondente ao modelo cinético mais adequado.

4.2.13. Aplicação do modelo estatístico na análise da influência da composição das formulações nos parâmetros físico-químicos

Após a realização dos ensaios de ângulo de repouso, dureza, friabilidade, peso médio e dissolução das formulações de matrizes hidrofílicas, os resultados

foram inseridos no programa estatístico Design Expert® 6.0. O programa aplicou diversos modelos matemáticos (linear, quadrático, cúbico e cúbico especial) de forma a encontrar, por meio de análise de regressão dos métodos, o modelo mais adequado.

A dependência existente entre variáveis dependentes e independentes pode ser explicada por meio de uma relação matemática, mais precisamente um modelo de regressão. Para cada resposta, por exemplo: ângulo de repouso, dureza, friabilidade, peso médio e dissolução, o programa estatístico aplica diversos modelos matemáticos e verifica qual o mais adequado, empregando diversos parâmetros como o valor de F, a falta de ajuste do modelo (“lack of fit”), o coeficiente de determinação múltiplo (R^2), o coeficiente de determinação ajustado (R_A^2), o coeficiente de determinação preditivo (R_{PRESS}^2) e o erro preditivo da soma dos quadrados (PRESS) (CORNELL, 2002; MARTINELLO *et al.*, 2006; MONTGOMERY, 2005).

O coeficiente de determinação múltiplo (R^2) corresponde ao quociente da soma dos quadrados do modelo de regressão aplicado pela soma dos quadrados total. O coeficiente de determinação ajustado (R_A^2) é a uma variação do R^2 que leva em consideração o número de termos do modelo. O coeficiente de determinação preditivo (R_{PRESS}^2) estima a variação nas observações preditivas explicada pelo modelo matemático. Os valores desses parâmetros devem estar compreendidos entre 0 e 1, devendo ser o mais próximo possível de 1 (MONTGOMERY, 2005).

Dessa forma, a comparação entre os valores dos parâmetros calculados pelo programa estatístico Design Expert® 6.0 permite estabelecer um modelo matemático adequado. Para cada resposta o programa gera uma equação, conforme o modelo mais adequado, para explicar a influência da composição da mistura naquela resposta. Essas equações estão intimamente ligadas às superfícies de resposta, que correspondem a representações gráficas sob a forma de triângulos equiláteros onde cada vértice corresponde a um dos componentes da mistura.

Além disso, o programa calcula os resíduos que correspondem à diferença entre a resposta observada e os valores preditivos. A análise dos resíduos permite verificar a adequação do modelo escolhido, além da existência de *outliers* que são pontos fora da distribuição normal (CORNELL, 2002; MONTGOMERY, 2005).

4.2.14. Otimização para obter formulação com liberação de ordem zero

Um modelo de cinética de dissolução de ordem zero é caracterizado pela liberação do fármaco de forma constante, com a mesma quantidade dissolvida por unidade de tempo, sendo um modelo ideal para formas farmacêuticas de liberação controlada (COSTA; LOBO, 2001; EL-MALAH; NAZZAL; KHANFAR, 2006; GONÇALVES-ARAÚJO; RAJABI-SIAHBOOMI; CARABALLO, 2008).

A aplicação de um modelo cinético de ordem zero pode ser obtido construindo um gráfico do tempo (t) de ensaio de dissolução versus quantidade de fármaco não dissolvido menos a quantidade de fármaco dissolvido ($Q_t - Q_d$). Considerando a quantidade total de difosfato de primaquina como 52,6 mg, no tempo zero a quantidade dissolvida será zero, logo a interseção da reta com o eixo y será 52,6. Ao final do ensaio, para t=8 horas ($Q_t - Q_d$) será zero (considerando liberação de 100 % do fármaco). Substituindo o ponto (8; 0) na equação $y = ax + 52,6$, é obtida a equação $y = - 6,575x + 52,6$, com $R^2 = 1$. Utilizando essa equação podem ser obtidos os valores de porcentagem de fármaco dissolvido (%D) em um sistema de liberação de ordem zero. Construindo o gráfico do tempo versus %D a equação $y = 12,5x$ com $R^2 = 1$ é obtida, podendo-se prever que para obter um perfil de dissolução que apresente cinética de ordem zero, a quantidade teórica de fármaco liberado a partir da forma farmacêutica deve ser de 12,5 % por hora durante o ensaio de dissolução com 8 horas de duração (EL-MALAH; NAZZAL; KHANFAR, 2006).

Baseado nesse fato, analisando as equações polinomiais para dissolução em 2, 4, 6 e 8 horas, juntamente com as linhas de contorno de superfície de resposta foi possível otimizar as formulações, obtendo uma combinação dos polímeros com liberação previsível.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização da matéria-prima

As Figuras 2 e 3 apresentam, respectivamente, os espectros de infravermelho obtidos para o padrão de difosfato de primaquina e amostra do mesmo fármaco.

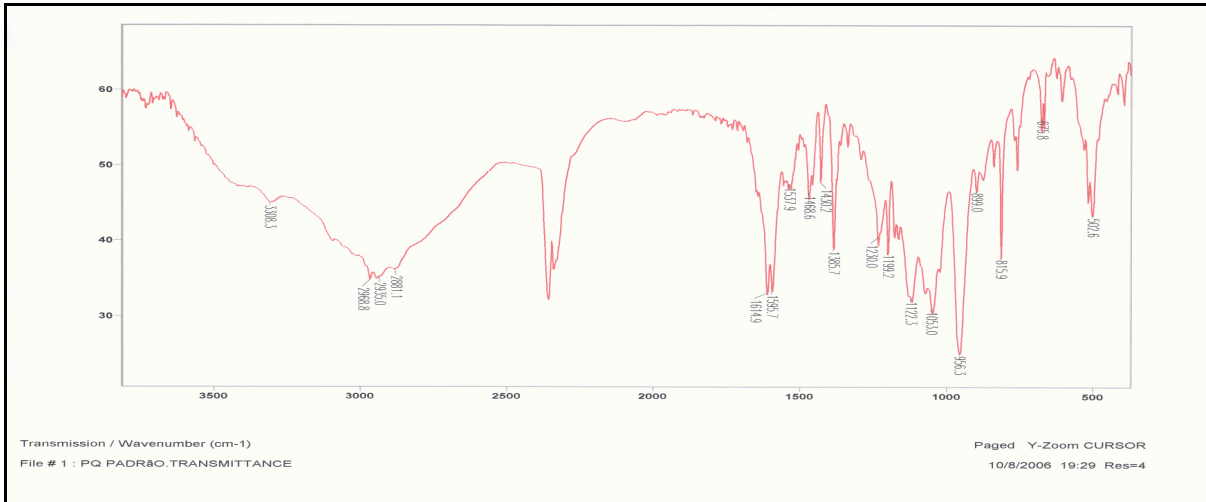


Figura 2 - Espectro de infravermelho do difosfato de primaquina substância química de referência.

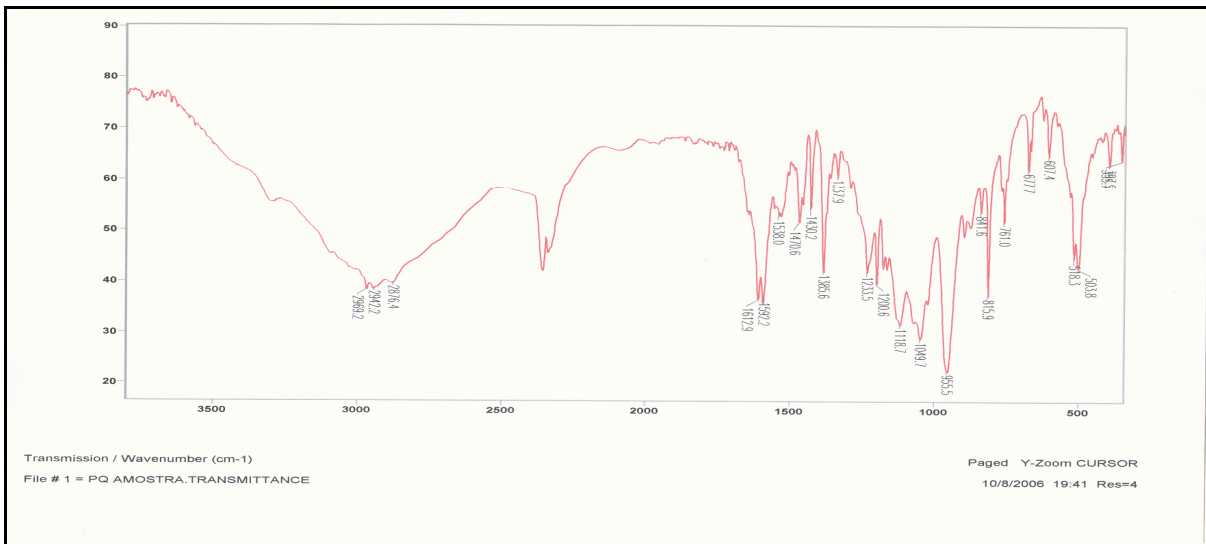


Figura 3 - Espectro de infravermelho da amostra de difosfato de primaquina.

Os espectros de absorção no infravermelho permitiram a identificação da matéria-prima em comparação ao padrão.

Os principais picos encontrados nas Figuras 2 e 3 foram: 2968, 1612, 1468, 1430, 1385, 1200, 1049, 956, 815 e 760 cm^{-1} , em conformidade com Al-Badr (2005),

o qual reportou como picos principais no espectro de infravermelho do difosfato de primaquina: 2946, 1612, 1469, 1430, 1384 e 760 cm^{-1} .

5.2. Caracterização do fluxo do pó

As propriedades de fluxo dos pós são extremamente importantes na área farmacêutica. O correto enchimento de dispositivos de alimentação de máquinas de comprimir, assim como da câmara de compressão, depende do fluxo livre dos pós, de forma a garantir a uniformidade de peso, conteúdo e características físicas adequadas. O fluxo de um pó pode ser avaliado de forma indireta pela medida de seu ângulo de repouso (STANIFORTH, 2005).

5.2.1. Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso representa uma avaliação indireta da capacidade de fluxo dos pós. As partículas de um pó exibem resistência ao movimento quando submetidas à determinada força. Quando o ângulo de inclinação dessas partículas é suficientemente grande de forma a superar as forças de atrito entre as mesmas, o pó começa a fluir. A movimentação desse pó termina quando o referido ângulo encontra-se abaixo de um determinado valor de maneira a não superar mais o atrito entre as partículas. O ângulo de inclinação descrito é denominado ângulo de repouso, sendo uma medida de fluxo de um pó (PRISTA *et al.*, 2003; STANIFORTH, 2005).

Conforme método descrito no item 4.2.2.1, foram calculados os valores de ângulo de repouso para as formulações F1 a F20, os quais são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Valores de ângulo de repouso para as formulações de matrizes hidrofílicas de difosfato de primaquina

Formulações	Ângulo de repouso (°)
F1	31,72
F2	35,00
F3	35,24
F4	33,69
F5	38,79
F6	35,77
F7	40,65
F8	36,14
F9	36,49
F10	33,97
F11	36,81
F12	36,46
F13	35,59
F14	34,53
F15	36,50
F16	41,33
F17	37,55
F18	38,19
F19	40,24
F20	36,89

O difosfato de primaquina apresentou ângulo de repouso de 32,49°. A Farmacopéia Americana (2009), mostra que pós com ângulos de repouso compreendidos entre 25-30° apresentam fluxo considerado excelente e entre 31-35° bom fluxo. De acordo com esse parâmetro, o fármaco seria considerado um pó com boas propriedades de fluxo.

O valor de ângulo de repouso para as formulações encontrou-se entre 31,72 e 41,33°. Normalmente, pós com valores de ângulo de repouso inferiores a 30° apresentam boas propriedades de fluxo, enquanto que pós com valores maiores que 40° geram problemas de escoamento (CONSIGLIERI *et al.*, 2007; DAVIES, 2001; PRISTA *et al.*, 2003; STANIFORTH, 2005; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Verificou-se que apesar de serem empregados adjuvantes para melhoria do fluxo dos pós como o Aerosil® (PINGALI *et al.*, 2008), e de terem sido usados polímeros cujos fabricantes enfatizam suas boas propriedades de escoamento (DOW CHEMICAL, 2008), as formulações não modificaram a fluidez da primaquina. Formulações contendo maior proporção de fármaco de baixa fluidez (71 %) em relação ao peso total dos comprimidos apresentam problemas de fluxo quando não se utilizam deslizantes como o Aerosil® (MARTINELLO, 2005). Possivelmente,

devido ao fato do difosfato de primaquina estar presente nas formulações em quantidade muito pequena (21 %) em relação ao peso total dos comprimidos, suas propriedades de fluxo não tenham alterado a fluidez dos pós das formulações.

5.3. Estudos termoanalíticos

5.3.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Os ensaios de DSC têm sido amplamente empregados nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente (CIDES *et al.*, 2006; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; RODRIGUES, 2003; RODRIGUES; WATANABE; FERRAZ, 2008).

Modificações nas curvas DSC de misturas físicas entre um fármaco e excipiente tais como o aparecimento de um pico endotérmico ou exotérmico inexistente nas curvas das duas substâncias isoladamente, bem como o desaparecimento de picos indica uma interação entre os componentes. O deslocamento dos picos de temperatura onset (T_{onset}) e pico de máxima temperatura devem ser considerados como um indicativo de incompatibilidade. No entanto, a simples mistura dos componentes pode acarretar alterações na área dos picos sem indicar interação (FORD; TIMMINS, 1989).

A substância química de referência (difosfato de primaquina) e a matéria-prima empregada na produção dos comprimidos apresentaram comportamentos térmicos semelhantes, como mostra a Figura 4.

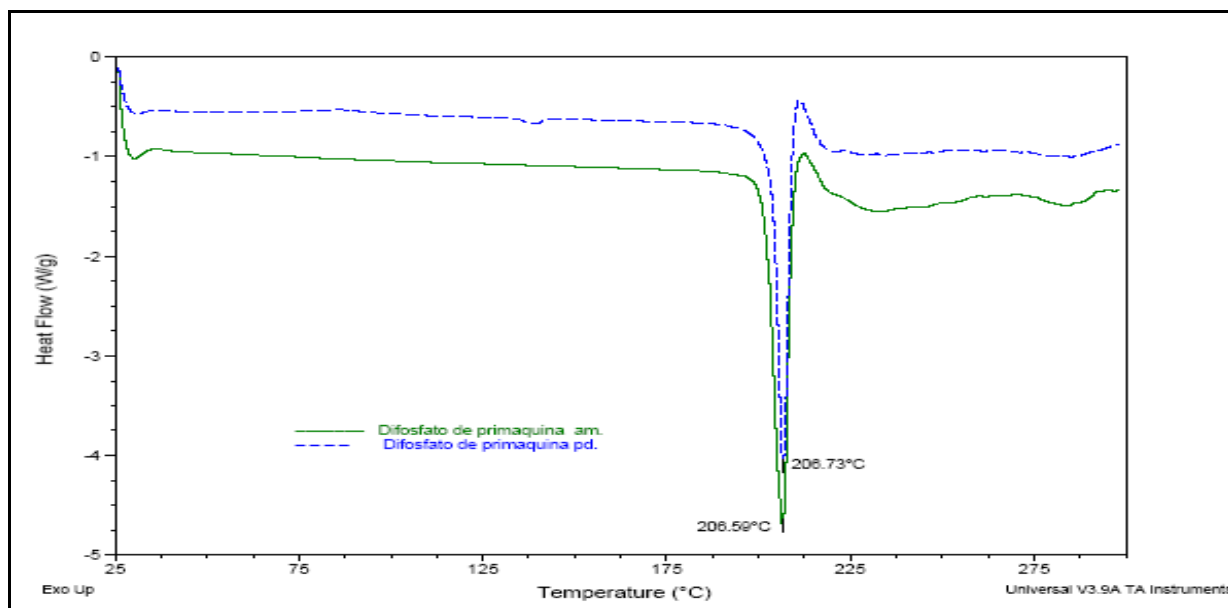


Figura 4 – Curvas de DSC do difosfato de primaquina (substância química de referência) e matéria-prima obtida a uma razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1} .

Os pontos de fusão encontrados foram de $206,73\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $206,59\text{ }^{\circ}\text{C}$ para o difosfato de primaquina (substância química de referência) e matéria-prima, respectivamente. Valores semelhantes foram encontrados na literatura, $209,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AL-BADR, 2005) e $207,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (RODRIGUES, 2003).

Os excipientes utilizados no estudo de compatibilidade com o fármaco foram: celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®] K15M, K4M e K100LV), polietilenoglicol 4000 (PEG 4000), lactose, dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]) e estearato de magnésio.

A celulose microcristalina é um material amplamente utilizado em compressão direta, possuindo as funções de aglutinante e diluente. A Figura 5 apresenta as curvas de DSC do difosfato de primaquina, da celulose microcristalina e da mistura física na proporção 1:1.

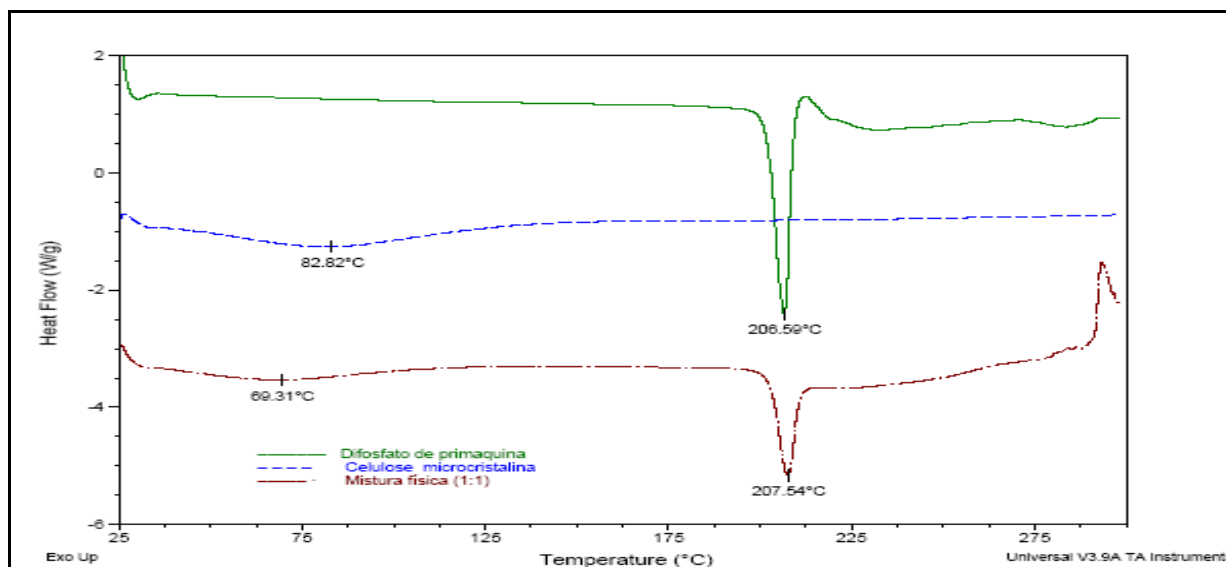


Figura 5 – Curvas de DSC do difosfato de primaquina, celulose microcristalina e a mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1} .

A celulose microcristalina apresenta um evento endotérmico entre 25 e $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo atribuído à desidratação do material (ALVES, 2007). A curva DSC referente à mistura física na proporção 1:1 entre celulose microcristalina e difosfato de primaquina apresentou evento endotérmico característico da desidratação da celulose microcristalina em temperatura um pouco mais baixa ($69,31\text{ }^{\circ}\text{C}$), e manutenção do evento endotérmico de fusão do fármaco, conforme sobreposição dos picos apresentados na Figura 5. Pequenas diferenças nos picos de temperatura de fusão podem ocorrer devido à simples mistura dos componentes avaliados sem, no entanto, indicar incompatibilidade (FORD; TIMMINS, 1989). A sobreposição dos picos referentes à temperatura de fusão do difosfato de primaquina demonstra não haver incompatibilidade entre os componentes, conforme já descrito por Rodrigues (2003).

Os três tipos de hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®] K15M, K4M e K100LV) diferem entre si apenas em relação ao grau de viscosidade. As Figuras 6, 7 e 8 apresentam as curvas DSC dos três tipos de polímero, misturas físicas e o fármaco. Devido ao fato de apresentarem a mesma estrutura, as curvas de DSC dos polímeros mostraram-se semelhantes.

As curvas de DSC de hidroxipropilmetilcelulose apresentam um evento endotérmico na faixa de temperatura compreendida entre 25 e $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, característico

da perda de água superficial, sendo termicamente estável até 300 °C (ALVES, 2007).

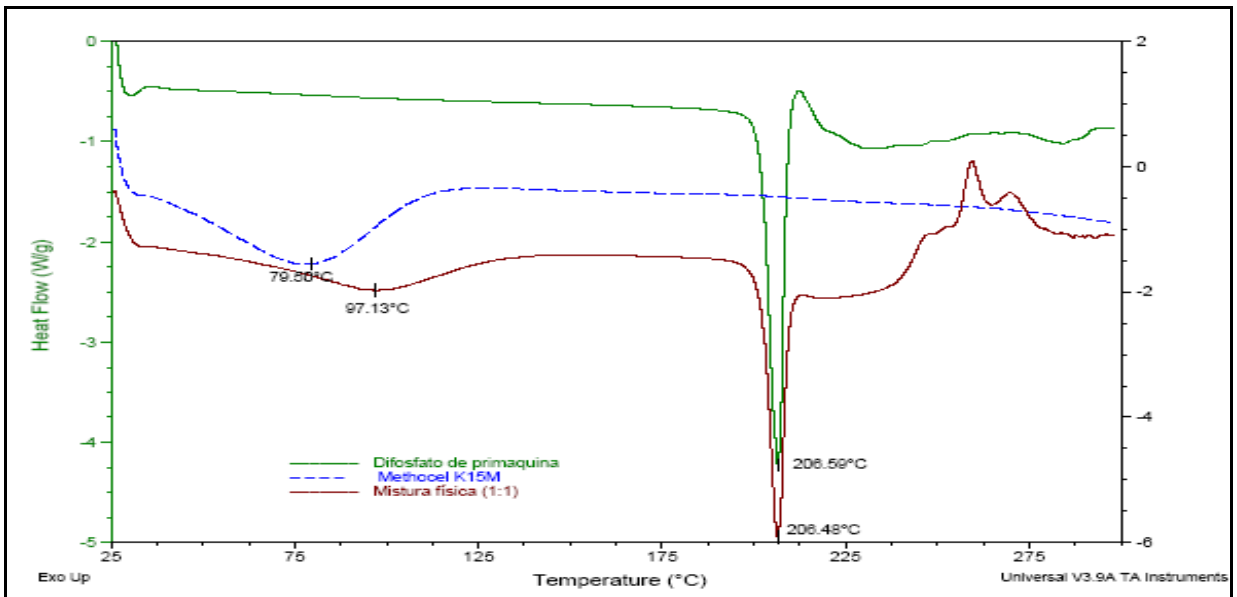


Figura 6 – Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel® K15M e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min⁻¹.

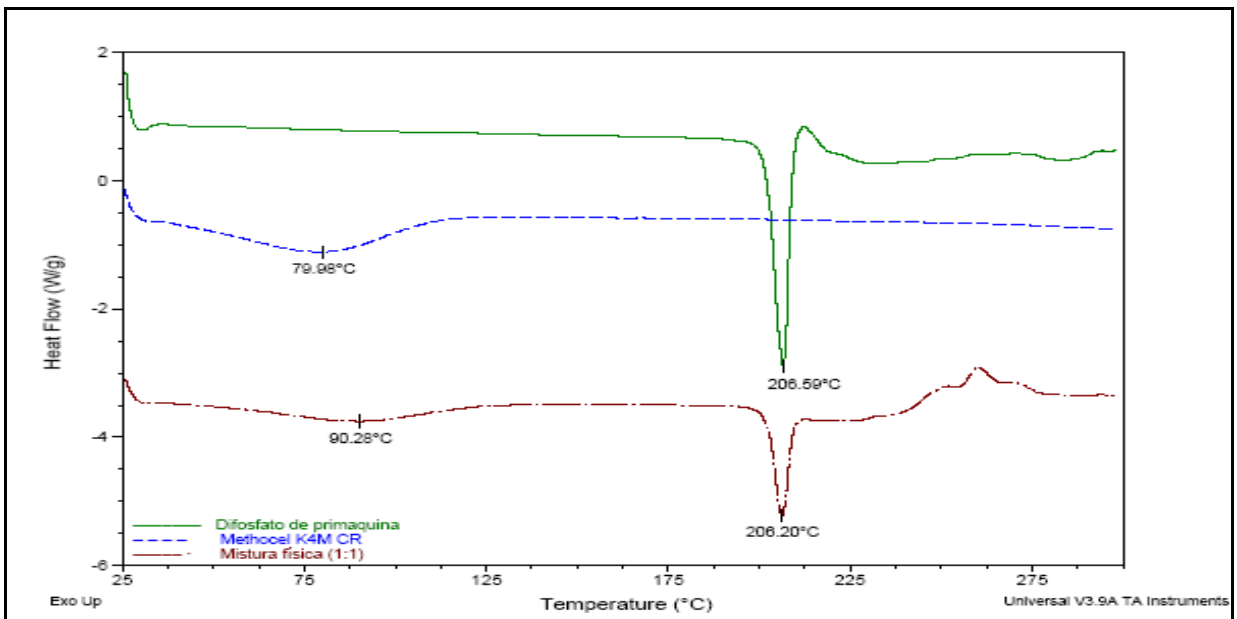


Figura 7 – Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel® K4M e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min⁻¹.

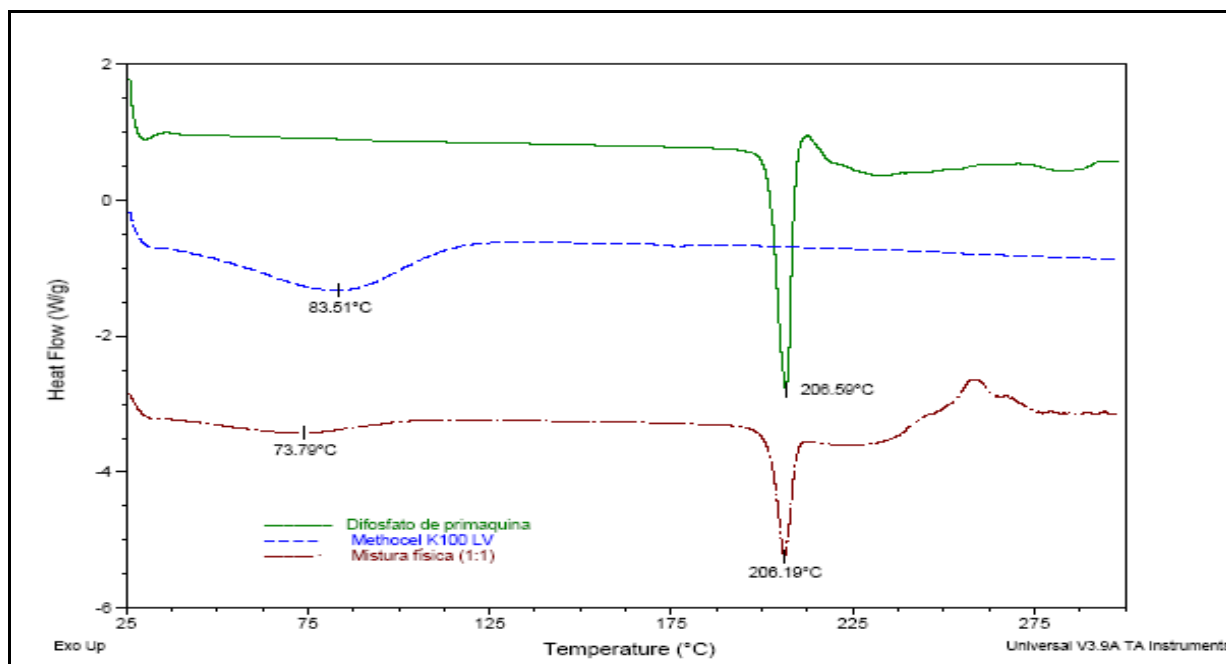


Figura 8 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Methocel[®] K100LV e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min⁻¹.

As curvas de DSC das misturas físicas dos três tipos de Methocel[®] apresentam deslocamentos de picos de desidratação do polímero quando comparados às curvas das substâncias individualmente, no entanto, são termicamente estáveis até 300 °C, não consistindo em incompatibilidade. O evento endotérmico referente à fusão do fármaco nas misturas físicas é sobreponível ao do mesmo individualmente, portanto, não se verifica indicativo de interação entre o difosfato de primaquina e hidroxipropilmetilcelulose.

O polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) apresenta um evento endotérmico na curva de DSC com temperatura de pico de 59,47 °C, correspondente à fusão do material (MURA *et al.*, 1998). A curva de DSC (Figura 9) da mistura física do fármaco e PEG 4000 apresenta dois eventos endotérmicos, um referente à fusão do difosfato de primaquina e o outro à do excipiente, com pequena diferença na temperatura de pico de cerca de 2,0 °C. No entanto, o referido evento não é um indicativo de interação entre os materiais, podendo ser atribuído a uma parcial dissolução do fármaco no excipiente fundido (CLAS; DALTON; HANCOCK, 1999; MURA *et al.*, 1998).

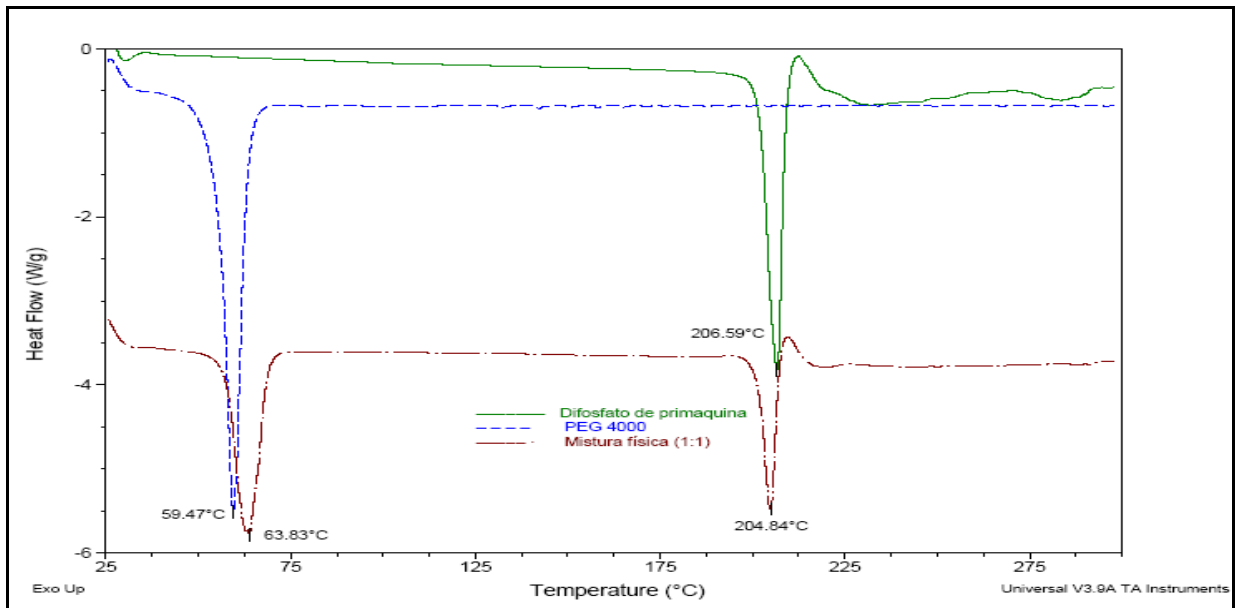


Figura 9 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, PEG 4000 e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1} .

A curva de DSC referente à lactose demonstra sua desidratação, que ocorre entre 90 e 160 $^{\circ}\text{C}$, sendo que acima de 200 $^{\circ}\text{C}$ ocorre evento endotérmico característico de fusão da β -lactose (ALVES, 2007).

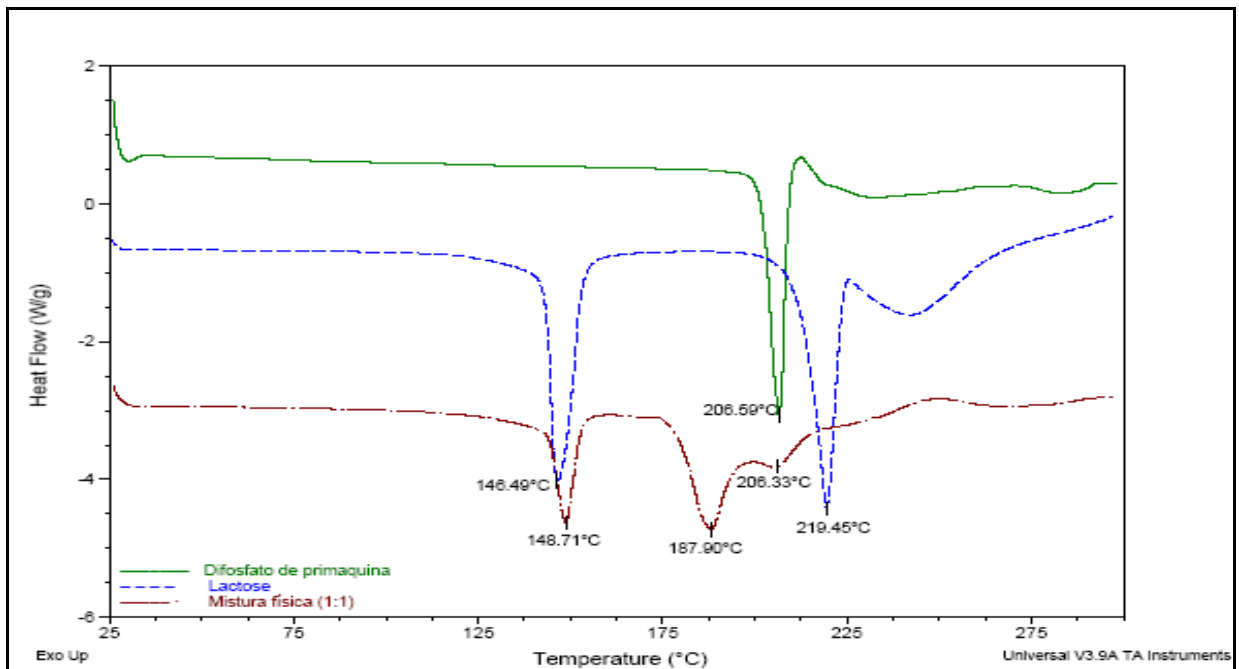


Figura 10 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, lactose e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min^{-1} .

O comportamento térmico da mistura física lactose/difosfato de primaquina (Figura 10) demonstra um pico endotérmico característico da desidratação da lactose, que ocorre entre 90 e 160 °C e o deslocamento de evento endotérmico para temperatura mais baixa, além da formação de evento térmico na faixa de 175 a 200 °C. Nessa faixa de temperatura, as curvas de DSC das substâncias isoladamente não apresentam eventos térmicos. Essas modificações térmicas indicam algum tipo de interação entre a lactose e o difosfato de primaquina, previamente reportado por Rodrigues (2003).

Sendo um açúcar com características redutoras, a lactose reage com compostos aminados, podendo levar desde a destruição da substância ativa até a diminuição de sua absorção intestinal (PRISTA *et al.*, 2003).

O dióxido de silício coloidal (Aerosil®) mantém-se termicamente estável durante o experimento, conforme apresentado na Figura 11.

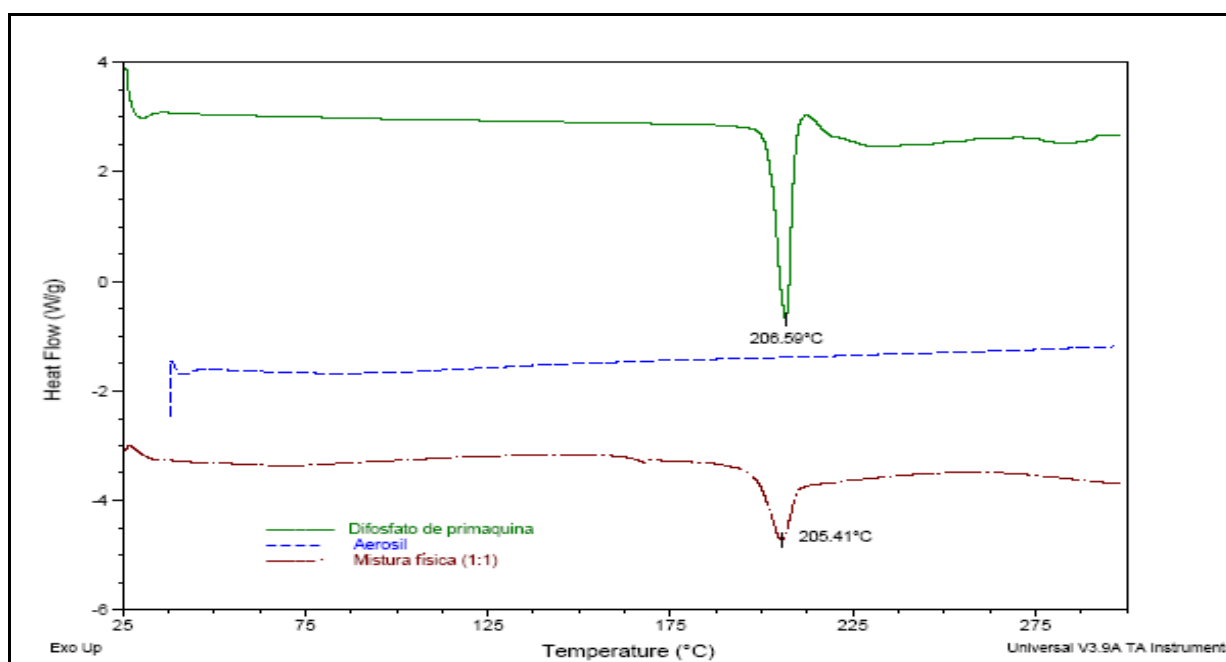


Figura 11 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, Aerosil® e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min⁻¹.

Pode ser evidenciado na curva de DSC da mistura física Aerosil®/difosfato de primaquina, que o evento térmico referente à fusão do fármaco permanece, sendo sobreponível à endoterma de fusão do difosfato de primaquina obtido isoladamente, não sendo indicativo de interação entre os componentes.

O estearato de magnésio apresenta dois eventos endotérmicos (81 e 110 °C) podendo ser atribuídos à desidratação do material, sendo termicamente estável de

130 a 300 °C (ARAÚJO *et al.*, 2003). No material analisado (Figura 12) esses eventos ocorreram em 93,93 e 125,34 °C. O estearato de magnésio não é um excipiente de composição simples. Amostras comerciais podem conter acima de 50 % de impurezas como ácidos graxos livres e sais desses ácidos. Devido ao fato de ser um material heterogêneo e de apresentar variação no conteúdo de umidade, torna-se difícil padronizar especificações para o mesmo (FORD; TIMMINS, 1989).

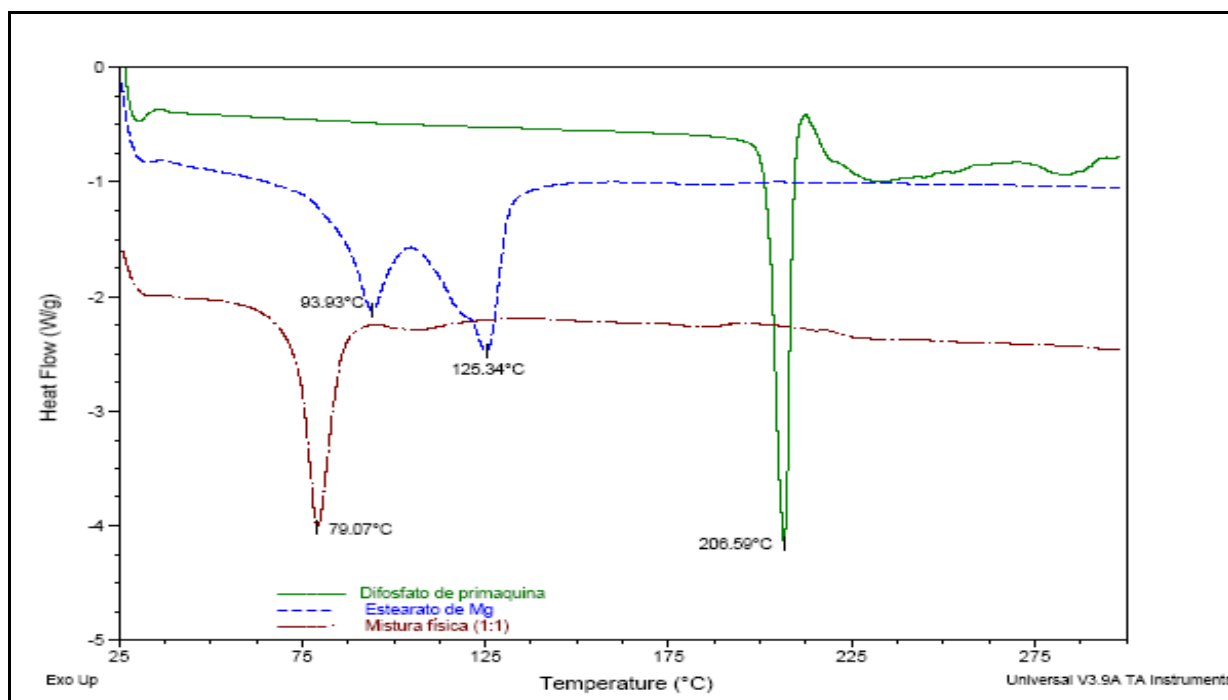


Figura 12 - Curvas de DSC do difosfato de primaquina, estearato de magnésio e mistura física na proporção 1:1 obtidas a uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio de 50 mL min⁻¹.

As curvas de DSC da mistura física estearato de magnésio/difosfato de primaquina não são sobreponíveis. Os eventos endotérmicos referentes à desidratação do estearato de magnésio e fusão do fármaco desapareceram na curva para a mistura física, ocorrendo um novo pico endotérmico na temperatura de 79,07 °C que não ocorre para nenhuma das substâncias isoladamente, sugerindo incompatibilidade entre os dois componentes.

Os indicativos de interação entre o difosfato de primaquina e os dois excipientes empregados nas formulações (lactose e estearato de magnésio) demonstram a necessidade de substituí-los na formulação otimizada. No entanto, como o estearato de magnésio é utilizado em concentração muito baixa nas formulações (0,75 %) pode não ocorrer esse tipo de interação nos comprimidos (MURA *et al.*, 1998).

5.4. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

5.4.1. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Especificidade e seletividade de um método consistem na capacidade do mesmo em medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da formulação (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

Esses dois parâmetros estão representados nas Figuras 13, 14 e 15 as quais demonstram que o método é específico e seletivo, pois não houve influência da solução do placebo constituído pelos excipientes empregados nas formulações, na absorbância no pico de 263 nm.

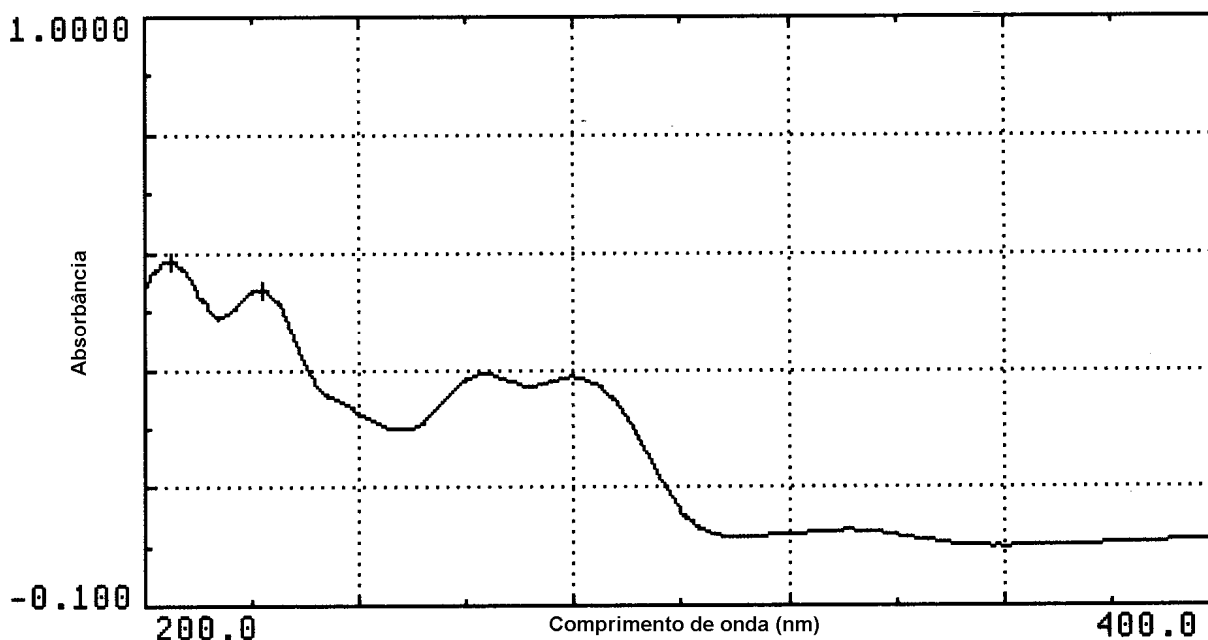


Figura 13 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de padrão 10,0 µg/mL de difosfato de primaquina em HCl para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos.

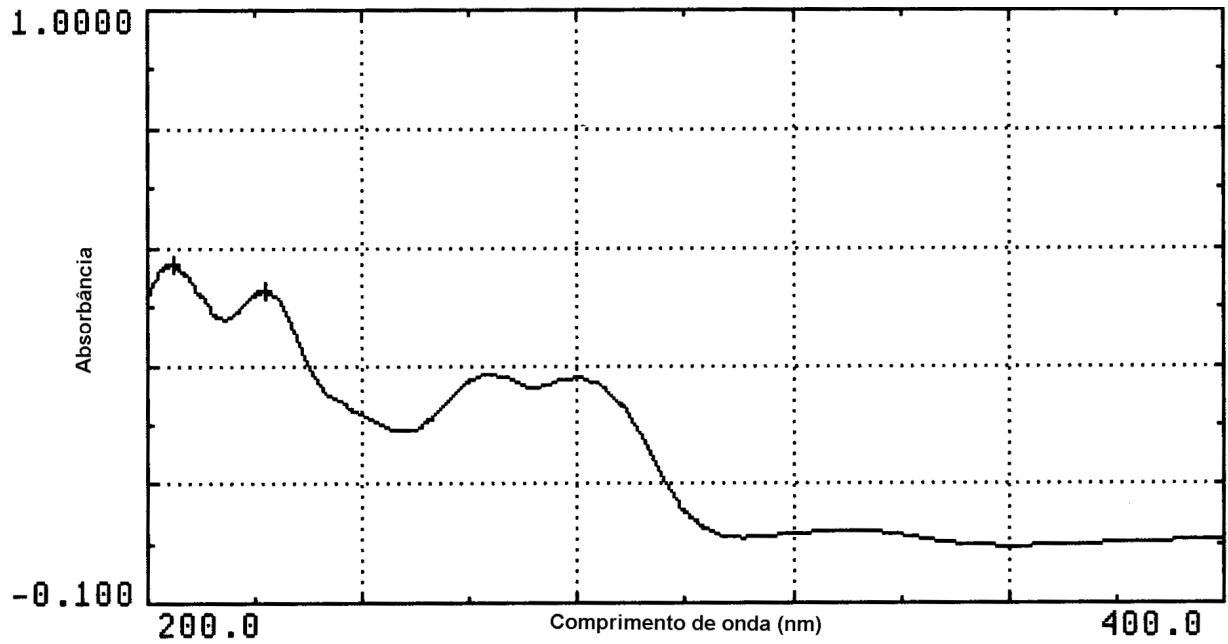


Figura 14 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de amostra 10,0 µg/mL de difosfato de primaquina em HCl para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos.

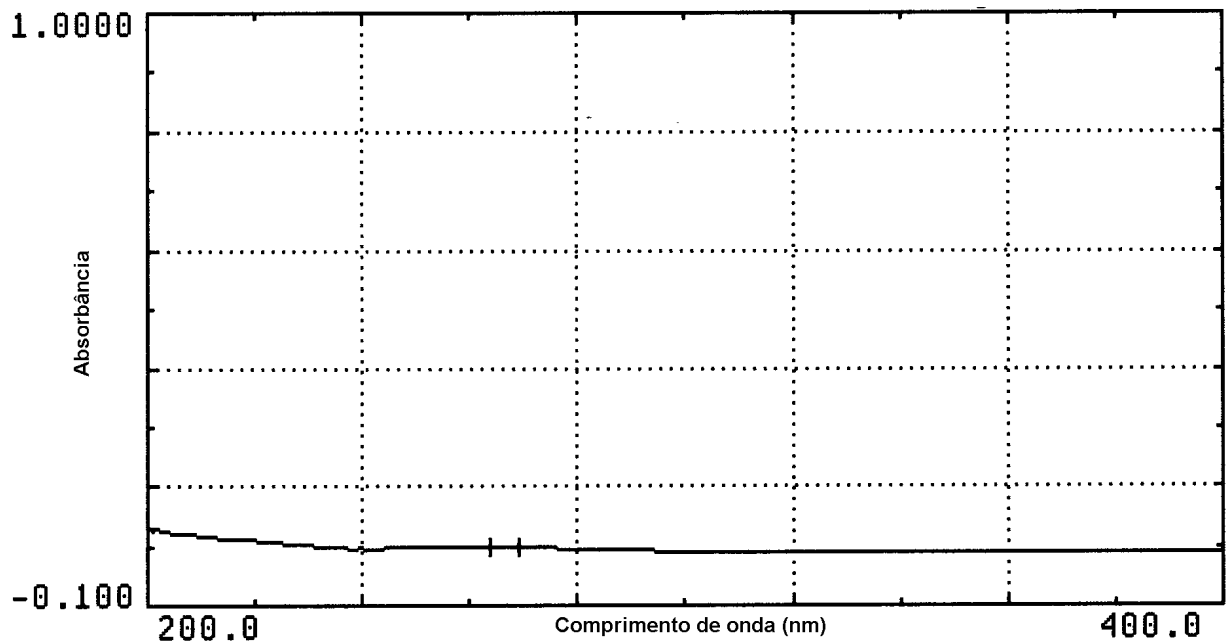


Figura 15 - Espectro de absorção UV-visível obtido com a solução de placebo em HCl para validação do método de teor por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina em comprimidos.

5.4.2. Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

A linearidade consiste na capacidade de um método analítico em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

A Figura 16 apresenta a curva analítica obtida com as soluções de difosfato de primaquina nas concentrações 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0; 25,0 e 30,0 $\mu\text{g/mL}$, em duplicata, em ácido clorídrico 0,01 M.

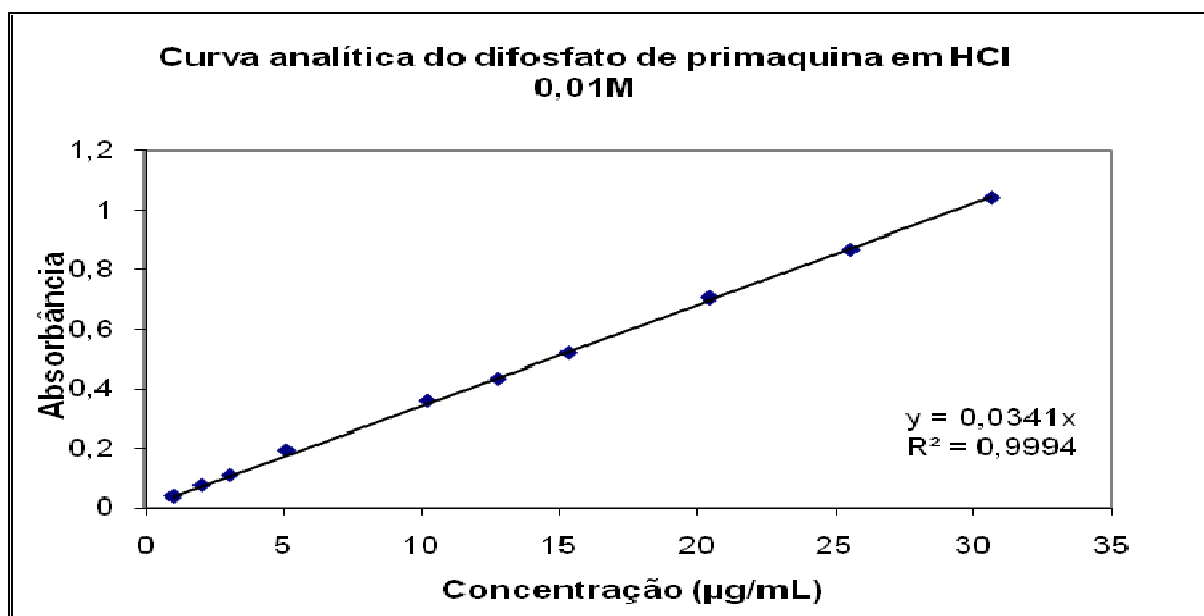


Figura 16 – Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação do teor do difosfato de primaquina em comprimidos, com concentrações de soluções padrão de 1,0 a 30,0 $\mu\text{g/mL}$ no comprimento de onda de 263 nm.

Conforme a Figura 16 o método apresentou linearidade, pois foi obtida uma reta com os dez pontos e um (R^2) igual a 0,9994. Foi verificado também que a reta passa pela origem, ou seja, o valor de “a” (interseção da reta) na equação $y = a + bx$ apresentou valor não significativo para $P=95\%$ (teste t de Student) com uma equação da reta igual a $y = 0,0341x$.

5.4.3. Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Foram obtidos valores referentes à repetibilidade do método, pois as análises seriam executadas sempre no mesmo dia.

Os valores de coeficiente de variação encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores de concentração média, desvio-padrão e coeficiente de variação referentes ao método de precisão para determinação do teor do difosfato de primaquina em comprimidos.

Concentração teórica ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração experimental ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração média experimental ($\mu\text{g/mL}$)	DP	CV (%)
5,00	4,94	4,93	0,03	0,65
5,00	4,95			
5,00	4,89			
10,00	9,95	9,95	0,01	0,10
10,00	9,96			
10,00	9,94			
20,00	19,97	19,96	0,03	0,13
20,00	19,98			
20,00	19,93			

* Valores de concentração média obtidos em triplicata.

* DP corresponde ao desvio-padrão.

* CV corresponde ao coeficiente de variação.

Valores de coeficientes de variação menores que 5 % são considerados aceitáveis para métodos espectrofotométricos (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009), portanto os valores encontrados (0,65 %; 0,10 % e 0,13 %) demonstram a precisão do método.

5.4.4. Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009). Esse parâmetro é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 – Valores de placebo, solução padrão adicionada, volume, concentração final das soluções e porcentagem de recuperação para o método de exatidão da determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos.

Soluções	Placebo (mg)	Solução padrão adicionada (mL)	Volume final (mL)	Concentração final ($\mu\text{g/mL}$)	Recuperação (%)
Padrão	-	5,0	50,0	10,03	-
R1	20	5,0	50,0	10,33	102,99
R2	20	5,0	50,0	10,34	103,09
R3	20	5,0	50,0	10,38	103,49
R4	20	5,0	50,0	10,02	99,90
R5	20	5,0	50,0	10,28	102,49
R6	20	5,0	50,0	10,18	101,49

* R1, R2, R3, R4, R5 e R6 correspondem às réplicas de mesma concentração

Os valores obtidos de porcentagem de recuperação encontram-se próximos de 100 % (99,90 a 103,09%), demonstrando que o método apresenta exatidão adequada.

5.4.5. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

O limite de detecção corresponde à menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

A Tabela 10 apresenta o valor de limite de detecção obtido na análise de três curvas analíticas.

Tabela 10 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de detecção.

Intercepto com eixo Y	DP_a	Inclinação	Média das inclinações	LD ($\mu\text{g/mL}$)
0,004	0,007817	0,034096	0,033835	0,69
-0,0029		0,034037		
0,0127		0,033373		

Onde: DP_a corresponde ao desvio padrão do intercepto com o eixo do Y das três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação.

5.4.6. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor de difosfato de primaquina em comprimidos

Esse parâmetro corresponde à menor quantidade do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis. Foi calculado pela análise de três curvas analíticas conforme item 5.4.5. Os resultados encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de quantificação.

Intercepto com eixo Y	DP_a	Inclinação	Média das inclinações	LQ ($\mu\text{g/mL}$)
0,004	0,007817	0,034096	0,033835	2,31
-0,0029		0,034037		
0,0127		0,033373		

O limite de quantificação obtido foi de 2,31 $\mu\text{g/mL}$.

Os resultados obtidos na determinação dos limites de detecção e quantificação permitem que o método seja aplicado nos ensaios de teor de fármaco dos comprimidos.

5.5. Validação do método analítico por espectrofotometria UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

5.5.1. Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

Especificidade e seletividade de um método consistem na capacidade do mesmo em medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da formulação (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

Esses dois parâmetros estão representados nas Figuras 17, 18 e 19, as quais demonstram que o método é específico e seletivo, pois não houve influência da solução do placebo constituído pelos excipientes empregados nas formulações na absorbância no pico de 258 nm.

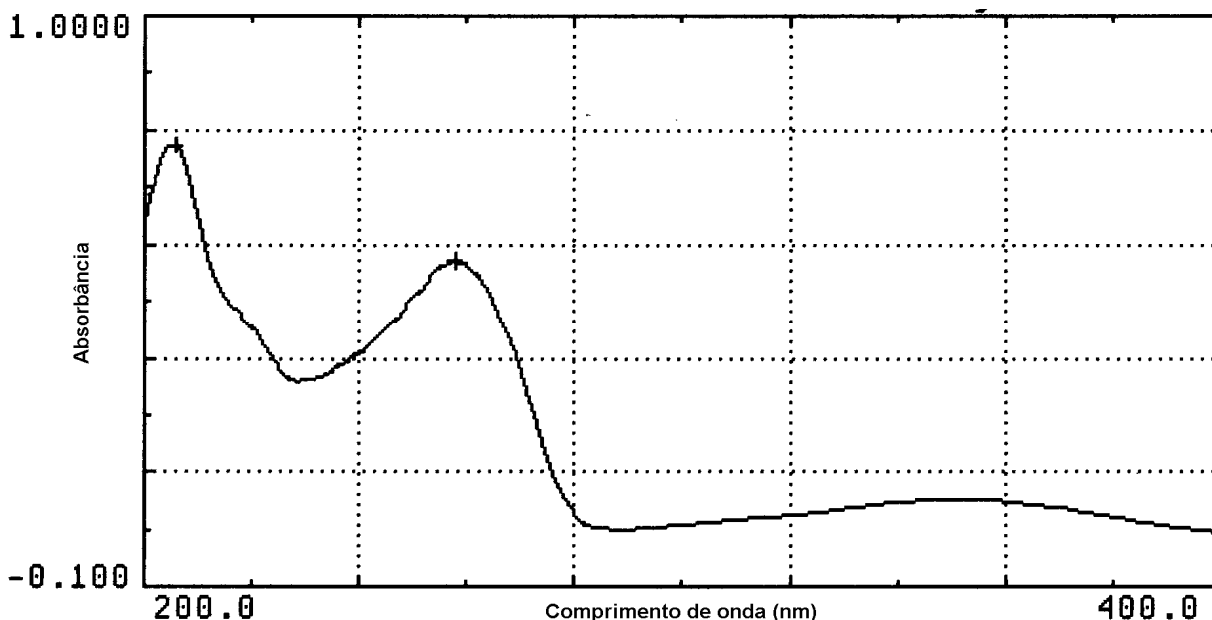


Figura 17 - Espectro de absorção no UV obtido com solução padrão 10 µg/mL de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução

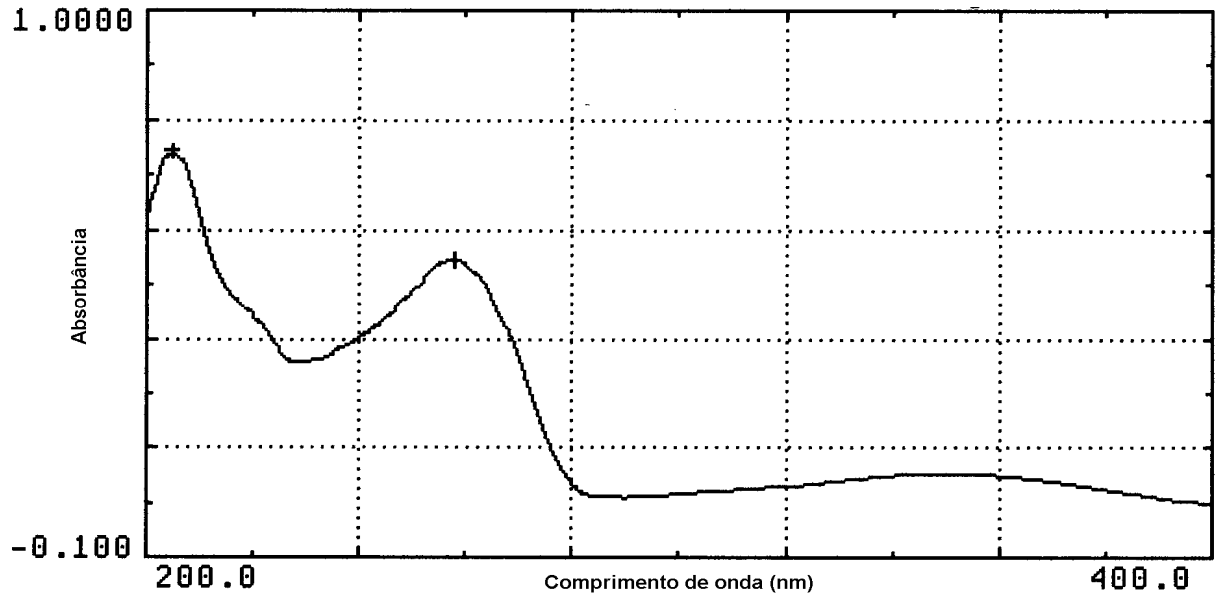


Figura 18 - Espectro de absorção UV obtido com solução de amostra 10 µg/mL de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução

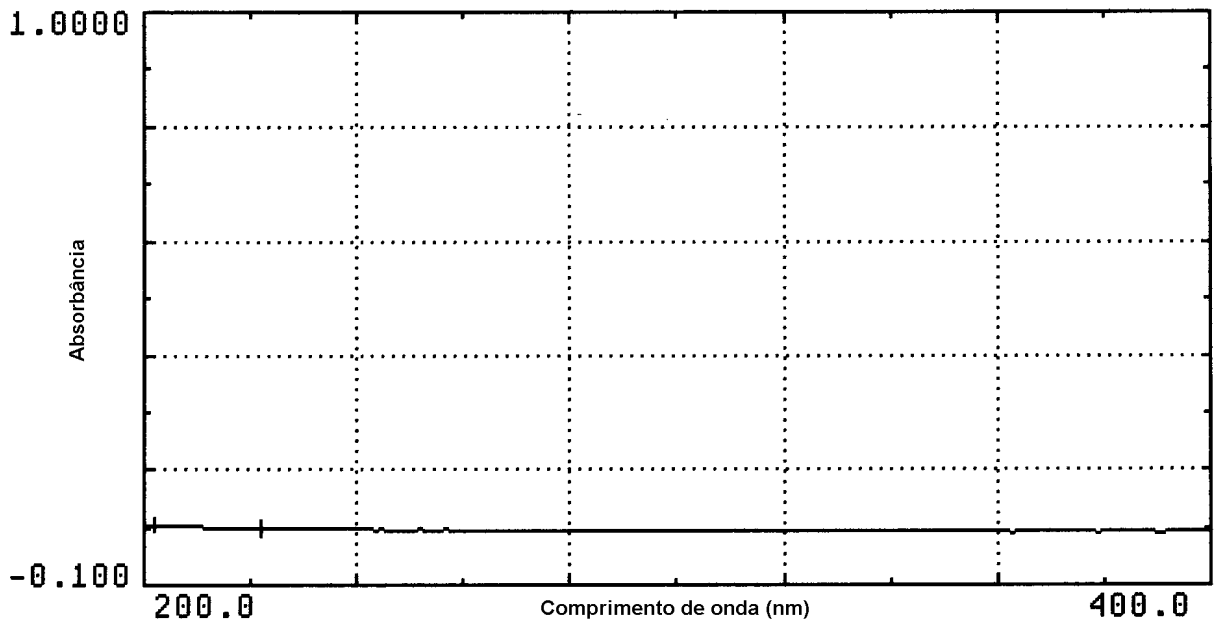


Figura 19 - Espectro de absorção UV obtido com solução de placebo em tampão fosfato pH 6,8 para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV no ensaio de dissolução

5.5.2. Linearidade do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

A linearidade consiste na capacidade de um método analítico em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

A Figura 20 apresenta a curva analítica obtida com as soluções de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8, nas concentrações 1,0; 2,0; 4,0; 5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0; 25,0 e 30,0 µg/mL. O ensaio foi realizado em triplicata.

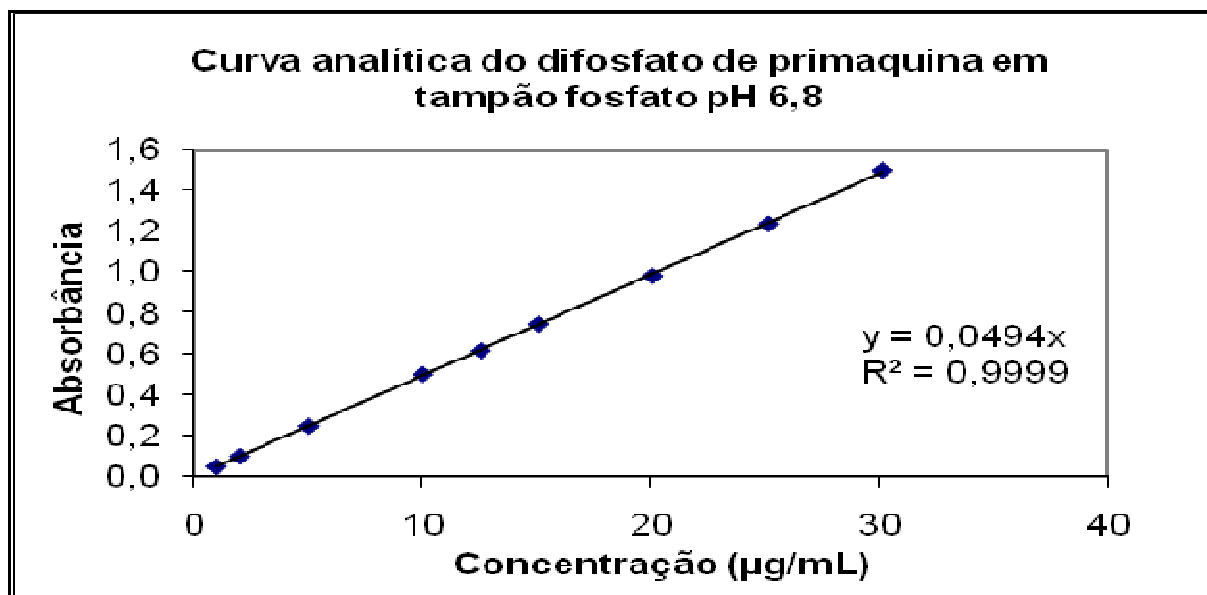


Figura 20 – Curva analítica do difosfato de primaquina em solução tampão fosfato pH 6,8 para validação do método espectrofotométrico para quantificação do fármaco no ensaio de dissolução

A Figura 20 demonstrou que o método apresentou linearidade. Obteve-se uma reta com dez pontos e um coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,9999. Foi verificado que a reta passa pela origem, ou seja, o valor de “a” (interseção da reta) na equação $y = a + bx$ apresentou valor não significativo para $P=95\%$ (teste t de Student) com uma equação de reta igual a $y = 0,0494x$.

5.5.3. Precisão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

As análises seriam executadas no mesmo dia, dessa forma, foram obtidos os valores referentes à repetibilidade do método. Os valores de desvio-padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores de concentração média, desvio-padrão e coeficiente de variação referentes ao método de precisão para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração experimental (µg/mL)	Concentração média experimental (µg/mL)	DP	CV(%)
2,00	2,10	2,10	0,02854	1,36
2,00	2,08			
2,00	2,13			
15,00	15,41	15,26	0,137836	0,90
15,00	15,22			
15,00	15,14			
30,00	30,37	30,40	0,026417	0,08
30,00	30,42			
30,00	30,40			

* Valores de concentração média obtidos em triplicata.

* DP corresponde ao desvio-padrão.

* CV corresponde ao coeficiente de variação.

Valores de coeficiente de variação menores que 5 % são aceitáveis para métodos espectrofotométricos (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009), portanto os valores encontrados (1,36; 0,90 e 0,08%) demonstram a precisão do método.

5.5.4. Exatidão do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009). Esse parâmetro é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13 – Valores de placebo, solução padrão adicionada, volume, concentração final das soluções e porcentagem de recuperação para a exatidão do método de quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.

Soluções	Placebo (mg)	Solução padrão adicionada (mL)	Volume final (mL)	Concentração final ($\mu\text{g/mL}$)	Recuperação (%)
Padrão	-	5,0	50,0	10,00	-
R1	20	5,0	50,0	9,64	96,42
R2	20	5,0	50,0	9,67	96,75
R3	20	5,0	50,0	9,61	96,12
R4	20	5,0	50,0	9,79	97,93
R5	20	5,0	50,0	9,86	98,62
R6	20	5,0	50,0	9,88	98,78

* R1, R2, R3, R4, R5 e R6 correspondem às réplicas de mesma concentração

Os valores de porcentagem de recuperação do fármaco encontram-se próximos de 100,0 % (96,12 a 98,78 %), demonstrando a exatidão do método analítico para quantificar o fármaco no ensaio de dissolução.

5.5.5. Limite de detecção (LD) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

O limite de detecção corresponde à menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009).

A Tabela 14 apresenta o valor de limite de detecção obtido na análise de três curvas analíticas.

Tabela 14 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de detecção.

Intercepto com eixo Y	DP_a	Inclinações	Média das inclinações	LD ($\mu\text{g/mL}$)
0,0057	0,00405	0,049189	0,049043	0,247
0,0138		0,048824		
0,0098		0,049115		

Onde: DP_a corresponde ao desvio padrão do intercepto com o eixo do Y das três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de detecção.

5.5.6. Limite de quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

Esse parâmetro corresponde à menor quantidade do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis. Foi calculado pela análise de três curvas analíticas conforme item 5.5.5. Os resultados encontram-se na Tabela 15.

Tabela 15 - Valores do intercepto com eixo Y, DP_a , inclinação, média das inclinações das três curvas analíticas e limite de quantificação.

Intercepto com eixo Y	DP_a	Inclinações	Média das inclinações	LQ ($\mu\text{g/mL}$)
0,0057	0,00405	0,049189	0,049043	0,825
0,0138		0,048824		
0,0098		0,049115		

Onde: DP_a corresponde ao desvio padrão do intercepto com o eixo do Y das três curvas analíticas construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação.

Os resultados obtidos na determinação dos limites de detecção e de quantificação permitem que o método seja aplicado no ensaio de dissolução do fármaco nos comprimidos obtidos.

5.5.7. Estudo da influência da filtração no método espectrofotométrico UV para quantificação do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução

As Figuras 21, 22 e 23 apresentam os resultados da verificação da influência do processo de filtração na quantificação do fármaco no ensaio de dissolução. Comparando-se com as Figuras 17, 18 e 19, do item 5.5.1 não ocorrem picos interferentes entre as soluções filtradas e sem filtrar.

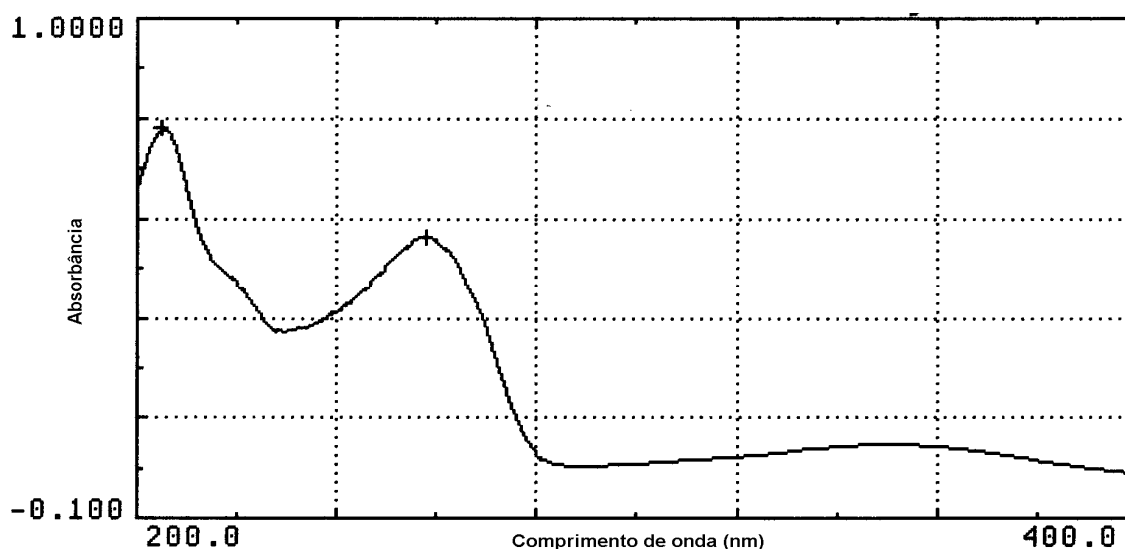


Figura 21 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de padrão 10,0 µg/mL de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8 filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.

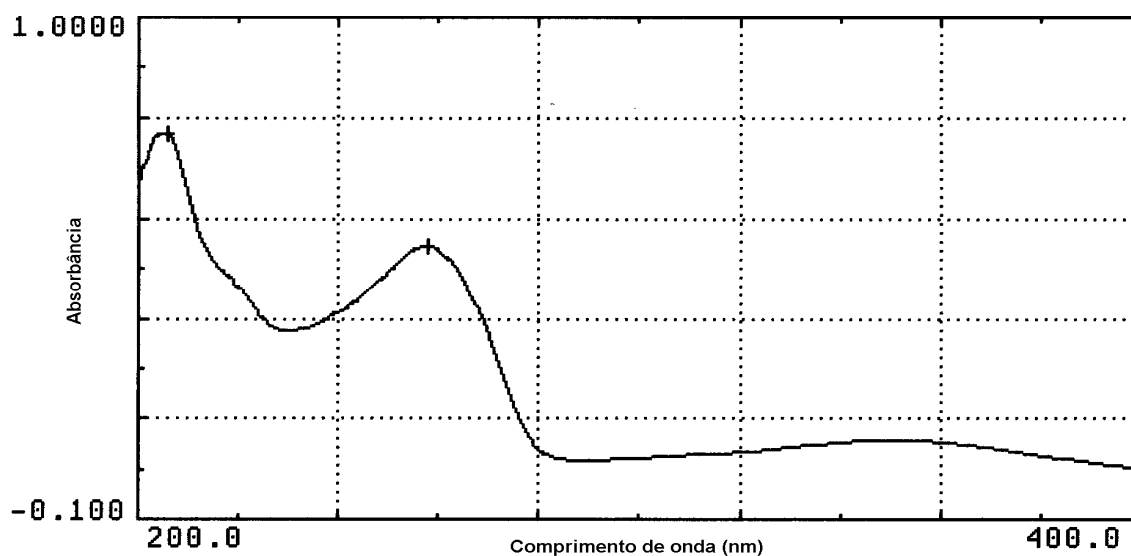


Figura 22 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de amostra 10,0 µg/mL de difosfato de primaquina em tampão fosfato pH 6,8 filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.

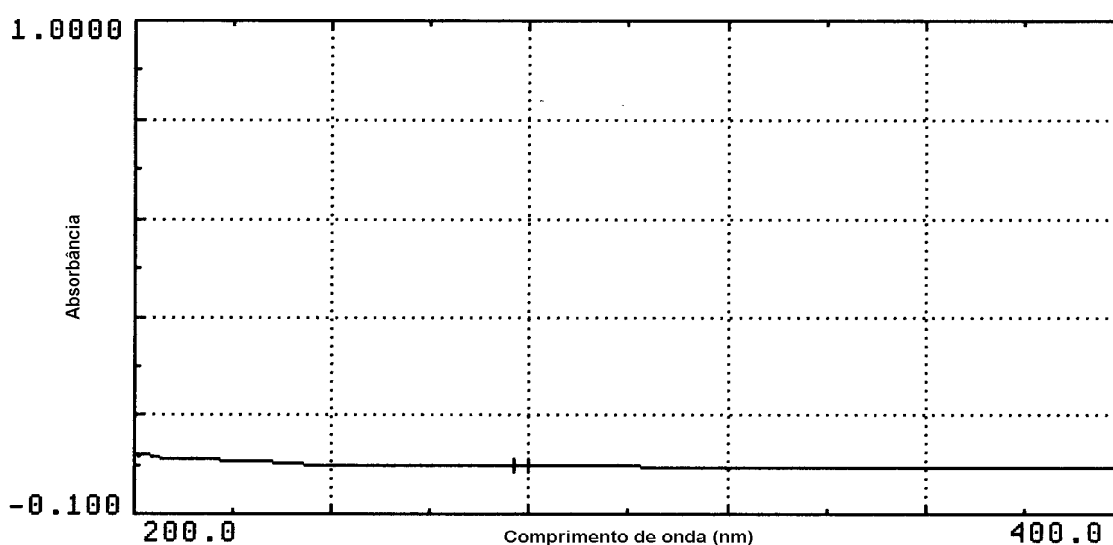


Figura 23 - Espectro de absorção UV obtido com a solução de placebo em tampão fosfato pH 6,8 filtrada com filtro para amostragem Hanson® para validação do método de quantificação por espectrofotometria UV do difosfato de primaquina no ensaio de dissolução.

A intensidade de absorbância no comprimento de onda utilizado nas análises (258 nm), não sofreu modificação importante com o processo de filtração, como indicado na Tabela 16.

Tabela 16 - Intensidade de absorvância no pico (258 nm) de soluções de difosfato de primaquina sem filtrar e filtradas com filtros Hanson®

Processo de filtração	Solução padrão	Solução amostra
Sem filtração	0,52323	0,49618
Com filtro Hanson	0,51668	0,49599
Média	0,51995	0,49608
DP	0,00463	0,0013
CV(%)	0,89	0,03

* CV(%) = Coeficiente de variação, em porcentagem.

Pequenas diferenças entre os valores de absorvância no pico das soluções podem ser atribuídas ao ruído do equipamento de espectrofotometria utilizado, devido aos baixos valores de coeficiente de variação (0,89 e 0,03 %).

5.6. Comprimidos produzidos

Foram produzidos os comprimidos das formulações de matrizes hidrofílicas (F1 a F20), do planejamento estatístico, conforme itens 4.2.6., 4.2.6.1. e 4.2.6.2.

5.7. Avaliação das formulações produzidas

As formulações produzidas foram avaliadas quanto aos ensaios físicos de peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade, além do teor e dissolução.

5.7.1. Peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade

Os resultados referentes aos ensaios físicos de peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade dos comprimidos de matrizes hidrofílicas (F1 a F20) encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17 – Valores de peso médio, dureza, diâmetro e friabilidade dos comprimidos das formulações F1 a F20.

Formulações	Peso médio experimental (mg)	CV (%)	Dureza (N)	CV (%)	Diâmetro (mm)	CV (%)	Friabilidade (%)
F1	253,67	1,70	101,92	8,57	8,99	0,27	0
F2	252,71	1,29	77,33	12,86	9,04	0,65	0
F3	254,50	1,19	89,83	7,00	9,01	0,38	0
F4	253,45	1,39	67,28	15,28	9,00	0,20	0
F5	254,49	1,14	124,64	5,32	8,98	0,19	0
F6	255,08	1,32	136,65	7,14	9,01	0,52	0
F7	252,25	2,03	48,34	33,22	8,99	0,11	0,12
F8	253,34	1,06	80,17	20,98	8,98	0,22	0,01
F9	252,17	2,21	67,00	21,60	8,97	0,22	0
F10	252,13	1,38	60,02	13,57	8,97	0,10	0,11
F11	250,39	1,29	84,39	15,42	8,97	0,18	0,02
F12	254,09	1,35	90,02	18,37	8,97	0,14	0,08
F13	254,77	1,37	109,57	17,95	8,97	0,15	0,06
F14	253,31	1,42	83,95	24,85	8,97	0,22	0,08
F15	254,93	0,97	64,20	11,31	8,97	0,23	0,08
F16	254,36	1,34	67,60	13,70	8,97	0,19	0,17
F17	254,28	1,43	70,02	25,90	8,97	0,08	0,16
F18	254,64	1,63	67,46	10,65	8,97	0,19	0,15
F19	253,27	1,63	67,47	11,02	8,97	0,06	0,16
F20	253,14	1,36	67,90	8,78	8,97	0,12	0,11

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988) e a Farmacopéia Americana (2009), é permitido que comprimidos com peso superior a 250,0 mg apresentem uma variação de peso médio de no máximo 5,0 %. Dessa forma, comprimidos de difosfato de primaquina de peso médio 252,6 mg podem apresentar uma variação de 239,97 a 265,23 mg. Conforme apresentado na Tabela 17, todas as formulações (F1 a F20) encontram-se em conformidade com as especificações farmacopéicas.

A resistência mecânica dos comprimidos inclui os testes de dureza e friabilidade, sendo úteis na avaliação de sua qualidade integral. Um comprimido com resistência à fratura e atrito adequados não deve sofrer qualquer alteração física, como ruptura, lascas durante o processo produtivo e até chegar ao paciente (ALDERBORN, 2005). A dureza de um comprimido, geralmente, é proporcional à força de compressão utilizada no processo (NOKHODCHI *et al.*, 1996). Este teste permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento sob pressão radial. O valor mínimo aceitável é de 30 N (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). As formulações produzidas (F1 a F20) apresentaram valores superiores a 30 N, portanto atendendo à especificação. A grande variação nos valores de dureza obtidos resultou em valores altos de coeficiente de variação, fato a ser considerado

devido à presença de três tipos de HPMC nas formulações os quais apresentam diferentes propriedades de deformação quando submetidas ao processo de compactação (HARDY; COOK; MELIA, 2006; NOKHODCHI *et al.*, 1996)

Durante a produção os comprimidos são expostos a situações que podem provocar a perda de pequenos fragmentos, devido à fricção com as superfícies sólidas. Nesse sentido, o teste de friabilidade consiste em determinar a resistência dos comprimidos ao atrito, quando submetidos à ação mecânica em aparelhagem específica. São consideradas aceitáveis perdas de peso iguais ou inferiores a 1,5 % (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988) ou, no máximo, 1,0 % (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2009). As formulações F1 a F20 apresentaram valores de friabilidade de 0 a 0,17 %, estando de acordo com as especificações.

A escolha de punções é função do peso dos comprimidos. Dessa forma, a avaliação do seu diâmetro constitui uma das características a ser determinada (PRISTA *et al.*, 2003). As formulações apresentaram valores uniformes para esse parâmetro, conforme indicado na Tabela 17, com valores de coeficiente de variação inferiores a 0,66 %, demonstrando uniformidade no enchimento da matriz durante a compressão.

5.7.2. Teor dos comprimidos

Os resultados de teor de difosfato de primaquina nos comprimidos de matrizes hidrofílicas (F1 a F20) encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18 – Valores de teor de difosfato de primaquina nos comprimidos de matrizes hidrofílicas (F1 a F20)

Formulações	Teor (%)*	CV (%)
F1	101,68	0,11
F2	95,21	1,03
F3	90,77	0,72
F4	95,09	5,84
F5	87,77	4,85
F6	102,76	1,48
F7	93,49	0,17
F8	95,81	0,33
F9	98,57	0,14
F10	98,28	1,62
F11	96,95	5,19
F12	97,48	0,74
F13	95,78	3,16
F14	101,24	0,55
F15	95,91	0,49
F16	95,23	0,56
F17	96,38	1,05
F18	97,54	1,69
F19	98,58	1,12
F20	98,61	1,01

* Média de três determinações.

A Farmacopéia Brasileira (1988) e a Farmacopéia Americana (2009) preconizam que o teor de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação convencional deve estar compreendido entre 93,0 e 107,0 %. Esses valores foram adotados para os comprimidos de liberação prolongada produzidos nesse trabalho. Dessa forma, somente as formulações F3 e F5 apresentaram teor de difosfato de primaquina abaixo dos valores especificados.

5.7.3. Ensaio de dissolução

As formulações F1 a F20 foram submetidas ao ensaio de dissolução por 8 horas, tendo sido calculado o percentual de fármaco dissolvido, conforme indicado na Figura 24. As Figuras 25, 26, 27 e 28 apresentam os perfis de dissolução das formulações F1 a F5, F6 a F10, F11 a F15 e F16 a F20, respectivamente.

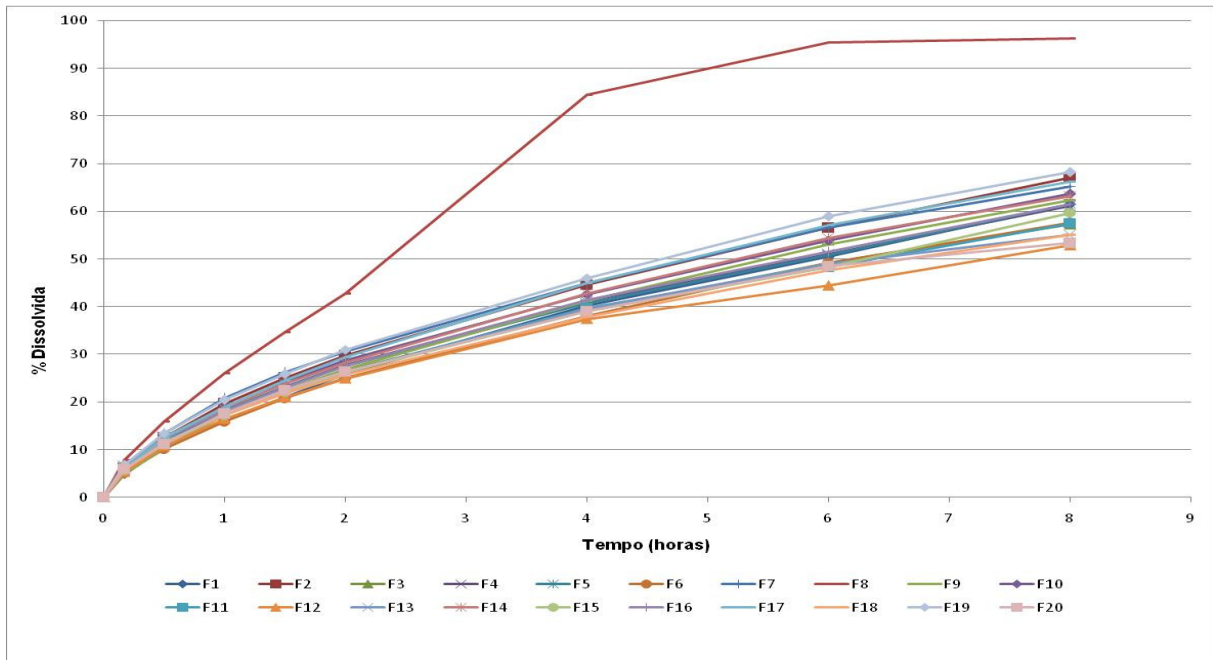


Figura 24 – Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F1 a F20 por 8 horas em solução tampão fosfato pH 6,8, utilizando aparato 2 a 50 rpm.

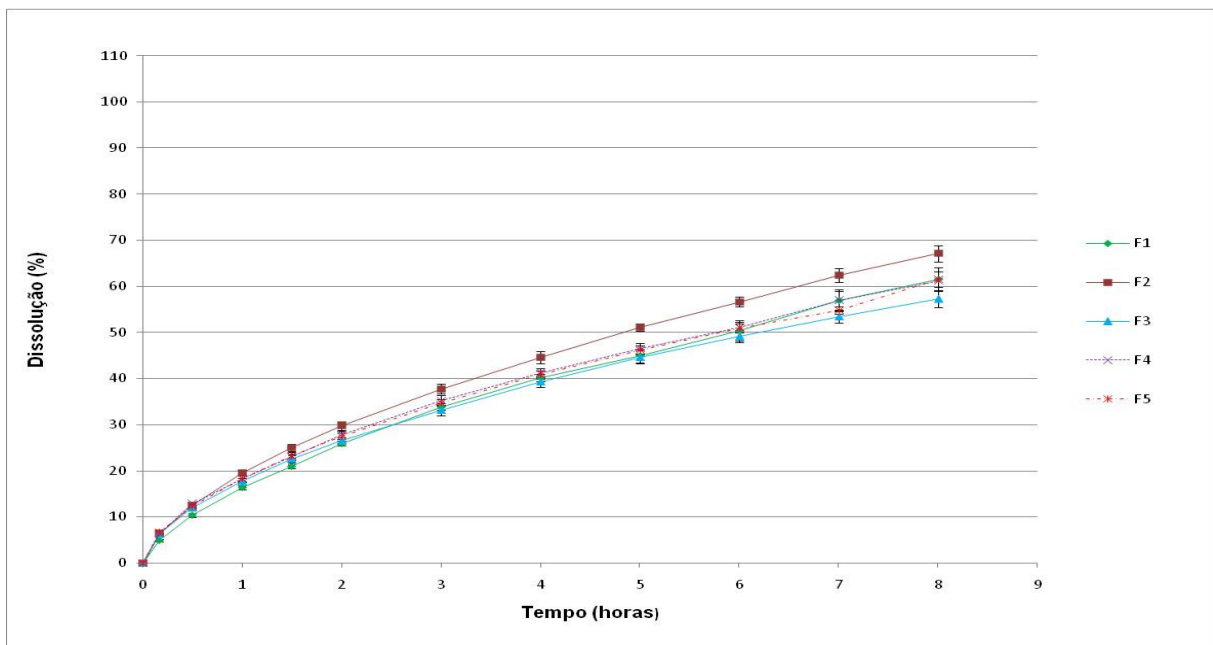


Figura 25 – Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F1, F2, F3, F4 e F5 por 8 horas em solução tampão fosfato pH 6,8, utilizando aparato 2 a 50 rpm.

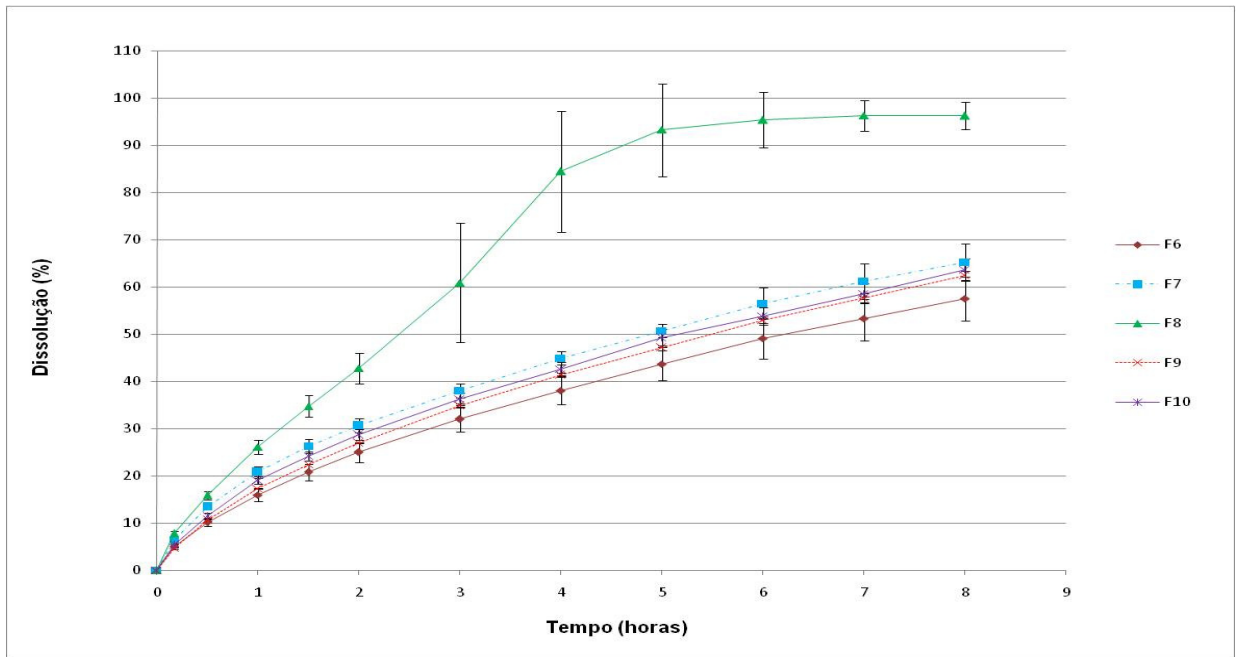


Figura 26 – Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F6, F7, F8, F9 e F10 por 8 horas em solução tampão fosfato pH 6,8, utilizando aparato 2 a 50 rpm.

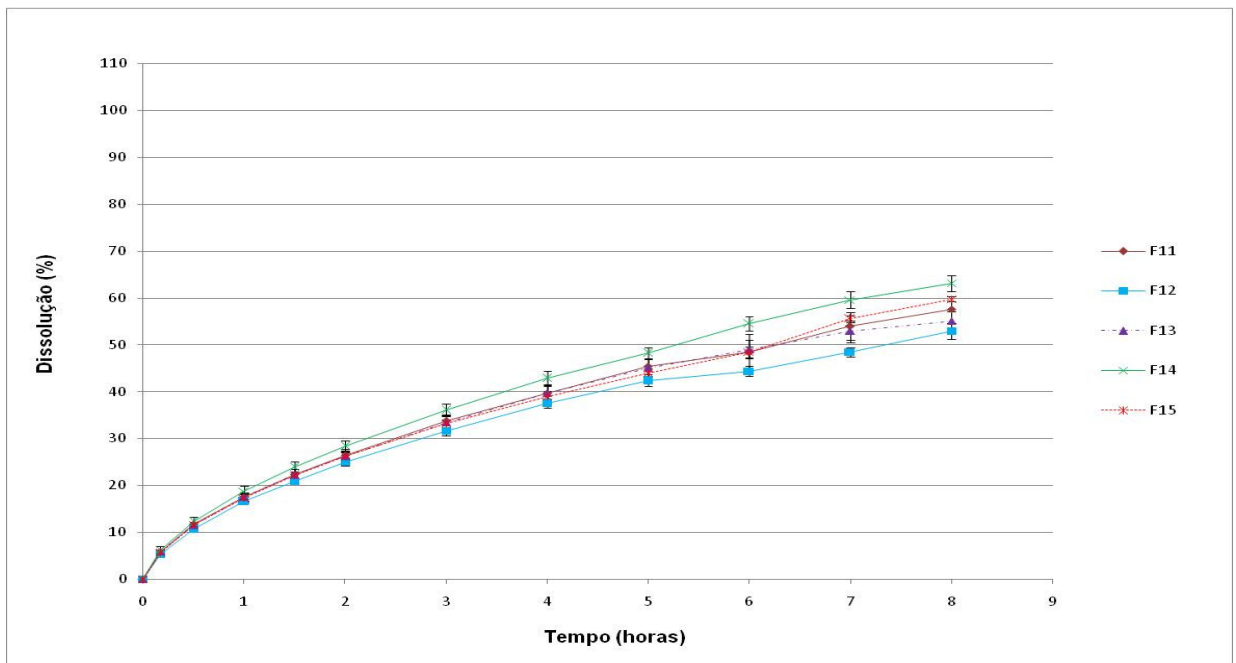


Figura 27 - Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F11, F12, F13, F14 e F15 por 8 horas em solução tampão fosfato pH 6,8, utilizando aparato 2 a 50 rpm.

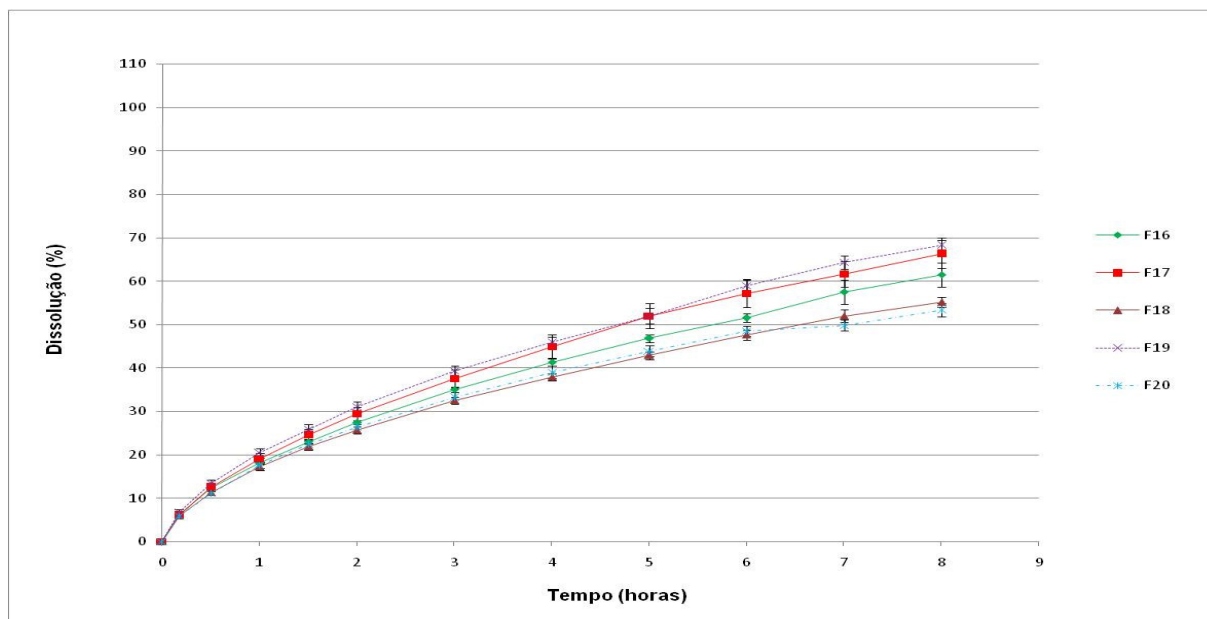


Figura 28 – Perfis de dissolução dos comprimidos de matrizes hidrofílicas F16, F17, F18, F19 e F20 por 8 horas em solução tampão fosfato pH 6,8, utilizando aparato 2 a 50 rpm.

5.7.4. Estudo da cinética de dissolução

A análise de correlação dos dados dos perfis de dissolução das formulações de matrizes hidrofílicas de difosfato de primaquina permitiu obter os valores de coeficiente de correlação (r) para cada formulação.

A Tabela 19 descreve os valores de coeficiente de correlação para as formulações de matrizes hidrofílicas. Os valores de coeficiente de correlação das formulações F1 a F20 foram maiores para os modelos cinéticos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas. A proximidade desses valores demonstra que a liberação do difosfato de primaquina a partir das matrizes, com diferentes proporções de HPMC, não ocorre baseada apenas na difusão segundo a primeira Lei de Fick, conforme modelo de Higuchi. Segundo esse modelo, em matrizes contendo HPMC, a entrada do meio de dissolução no sistema causaria seu intumescimento, aumentando o caminho a ser percorrido pelo fármaco o que levaria a um decréscimo da difusão, ocorrendo segundo a raiz quadrada do tempo (COSTA; LOBO, 2001; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

No entanto, quando se trata da difusão de fármacos através de polímeros que sofrem intumescimento como HPMC, o estudo da cinética de dissolução deve

considerar o fato do aumento da distância a ser percorrida pelo fármaco para ser liberado do sistema e a transição das macromoléculas de um estado vítreo para um estado mais maleável. Essa transição vítrea que ocorre provoca aumento na mobilidade do fármaco, facilitando a sua liberação (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

O modelo cinético de Korsmeyer-Peppas é uma teoria matemática que leva em consideração não apenas a difusão do fármaco, mas o intumescimento da matriz, além da transferência de massa de acordo com as características geométricas da forma farmacêutica, sendo um modelo aplicável aos sistemas contendo HPMC (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008; BIN; JOSHI; LAM, 2009).

Segundo Costa e Lobo (2001), o modelo de Korsmeyer-Peppas deve ser utilizado para analisar a liberação de fármacos de sistemas onde o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando mais de um fenômeno está envolvido. Dessa forma, o referido modelo foi considerado como o mais adequado para explicar o mecanismo de liberação do difosfato de primaquina a partir das matrizes produzidas.

Os valores do coeficiente de liberação de Korsmeyer-Peppas (n) calculados para as formulações F1 a F20 ficaram compreendidos entre 0,50 e 0,63. Esses valores estão relacionados com o mecanismo de liberação do fármaco a partir de uma forma farmacêutica com determinada geometria, conforme descrito na Tabela 20.

Tabela 19 - Valores de coeficiente de correlação (r) calculados por meio da aplicação dos modelos de cinética de dissolução

Formulações	Ordem zero	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Valor de n (Korsmeyer-Peppas)
F1	0,98372	0,99565	0,99968	0,63
F2	0,97954	0,99773	0,99990	0,59
F3	0,97506	0,99893	0,99984	0,54
F4	0,97716	0,99844	0,99985	0,57
F5	0,97722	0,99824	0,99996	0,57
F6	0,98145	0,99687	0,99979	0,59
F7	0,97314	0,99903	0,99970	0,55
F8	0,98468	0,98106	0,99995	0,71
F9	0,98085	0,99679	0,99977	0,62
F10	0,97674	0,99804	0,99946	0,57
F11	0,97446	0,99858	0,99945	0,53
F12	0,96941	0,99859	0,99853	0,50
F13	0,97021	0,99855	0,99828	0,60
F14	0,97854	0,99791	0,99999	0,60
F15	0,98045	0,99715	0,99948	0,57
F16	0,97872	0,99805	0,99986	0,59
F17	0,97832	0,99756	0,99995	0,61
F18	0,97404	0,99897	0,99985	0,56
F19	0,97771	0,99814	0,99983	0,57
F20	0,96413	0,99830	0,99802	0,57

Tabela 20 – Relação entre os valores do coeficiente de liberação n da equação de Korsmeyer-Peppas e o mecanismo de liberação considerando a geometria da matriz

Filme fino	Cilindro	Esfera	Mecanismo de liberação do fármaco
0,5	0,45	0,43	Difusão segundo Fick
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	Intumescimento do polímero

Considerando que a liberação do fármaco ocorre a partir do momento em que a matriz entre em contato com o meio de dissolução e que os comprimidos tomaram o formato esférico devido ao intumescimento dos polímeros, os valores de n utilizados para explicar o mecanismo de liberação do difosfato de primaquina foram os referentes a uma matriz de formato esférico conforme Tabela 20.

Dessa forma, os valores de n das formulações F1 a F20 ficaram compreendidos entre $0,43 < n < 0,85$, representando um mecanismo de liberação do fármaco por transporte anômalo. Nesse tipo de transporte de massa ocorre, ao mesmo tempo, a difusão do fármaco pela matriz e relaxamento dos polímeros (transição das macromoléculas de um estado vítreo para um mais maleável).

5.7.5. Estudo da influência dos componentes das formulações e suas proporções nas características dos comprimidos

5.7.5.1. Influência da composição das formulações nos resultados de ângulo de repouso, dureza, friabilidade e peso médio dos comprimidos

As análises de regressão múltipla realizadas pelo programa estatístico para sugerir um modelo matemático mais adequado para explicar a influência dos resultados obtidos para os parâmetros ângulo de repouso dos pós, dureza, friabilidade e peso médio dos comprimidos não gerou dados estatisticamente confiáveis para que se pudesse determinar tal influência.

Valores baixos de coeficiente de determinação (0,2760), coeficiente de determinação ajustado (- 0,1403) e ANOVA ($p = 0,1497$) obtidos para esses parâmetros permitem concluir que as variações que ocorreram nesses resultados têm a ordem de grandeza do erro e portanto, não podem ser relacionadas com as diferentes proporções de polímeros em cada formulação.

5.7.5.2. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 2 horas

Os parâmetros de regressão múltipla e a análise de variância utilizados para comparar os modelos matemáticos quanto à adequação aos dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 2 horas de ensaio encontram-se descritos na Tabela 21.

Tabela 21 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 2 horas

Modelo	Desvio padrão	R^2	R_A^2	R_{PRESS}^2	PRESS	Resultado
Linear	3,12	0,4466	0,3428	-0,0733	302,71	Sugerido
Quadrático	1,47	0,9230	0,8537	0,5023	140,35	
Cúbico especial	1,58	0,9472	0,8328	-1,9179	822,90	
Cúbico	1,72	0,9477	0,8011	-	-	Não definido

De acordo com os parâmetros de regressão e de análise de variância ($p = 0,0009$), o modelo quadrático demonstrou ser o mais adequado para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 2 horas de ensaio de dissolução. A análise de variância para o modelo quadrático dos valores obtidos encontra-se descrita na Tabela 22.

Tabela 22 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 2 horas.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Razão F	F _{crítico}	Probabilidade F (Prob > F)
Modelo	260,3	9	28,92	13,32	3,02	0,0002
Resíduo	21,72	10	2,17			
Falta de ajuste	6,96	5	1,39	0,47		0,7855
Erro puro	14,76	5	2,95			

A análise de variância permitiu verificar que a razão F apresentou valor maior que F_{crítico} e a Prob > F foi menor que o nível de significância de 0,05. Dessa forma, a hipótese nula de médias iguais foi rejeitada, podendo-se afirmar que a mistura de polímeros das formulações possui influência na porcentagem de difosfato de primaquina dissolvida em 2 horas de ensaio.

A Tabela 23 traz a estimativa do erro nos coeficientes da equação obtida para explicar a magnitude da influência que cada componente da mistura (polímeros) possui na porcentagem de fármaco dissolvido em 2 horas de ensaio de dissolução.

Tabela 23 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 2h

Componente	Coefficiente estimado	Grau de liberdade	Erro padrão	Valor inferior (IC=95%)	Valor superior (IC=95%)
A	34,04	1	4,81	23,32	44,75
B	36,43	1	3,87	27,81	45,06
C	29,82	1	4,22	20,41	39,24
D	44,81	1	5,02	33,64	55,99
AB	- 35,65	1	11,28	- 60,77	- 10,53
AC	- 13,90	1	13,50	- 43,99	16,19
AD	- 58,82	1	15,48	- 93,32	- 24,32
BC	- 25,52	1	12,11	- 52,49	1,45
BD	- 48,47	1	11,70	- 74,53	- 22,41
CD	12,96	1	13,89	- 17,99	43,91

Analisando essa tabela verifica-se que os coeficientes estimados para AC, BC e CD, não apresentaram significância em um intervalo de confiança de 95 %. Dessa forma, tais componentes não fazem parte da equação:

$$D_{2h} = +34,04A + 36,43B + 29,82C + 44,81D - 35,65AB - 58,82AD - 48,47BD \text{ (Equação 16)}$$

Nessa equação, os componentes são: (A) Methocel[®] K15M, (B) Methocel[®] K4M, (C) Methocel[®] K100LV e (D) PEG 4000.

Individualmente, cada polímero utilizado na mistura possui influência no sentido de aumentar a liberação do fármaco durante as primeiras 2 horas do ensaio de dissolução. Ao mesmo tempo, os polímeros Methocel[®] K15M, K4M e PEG 4000 interagem entre si provocando uma diminuição da liberação do fármaco, conforme pode ser verificado na Equação 16, por isso estes componentes não podem ser avaliados individualmente.

Polímeros do tipo HPMC possuem composição química e peso molecular variados, sendo fatores que influenciam em sua capacidade de intumescimento e, conseqüentemente, no controle da liberação de um fármaco (VIRIDÉN; WITTGREN; LARSSON, 2009). Por meio da análise da Equação 16, pode ser observado que a entrada de meio de dissolução na matriz, facilitada pela presença de PEG 4000 (D) gerou intumescimento dos polímeros Methocel[®] K15M e K4M, formando camadas viscosas que retardaram a liberação do difosfato de primaquina durante as primeiras 2 horas de ensaio.

A Figura 29 apresenta as linhas de contorno da superfície de resposta para a porcentagem de difosfato de primaquina dissolvida em duas horas de ensaio.

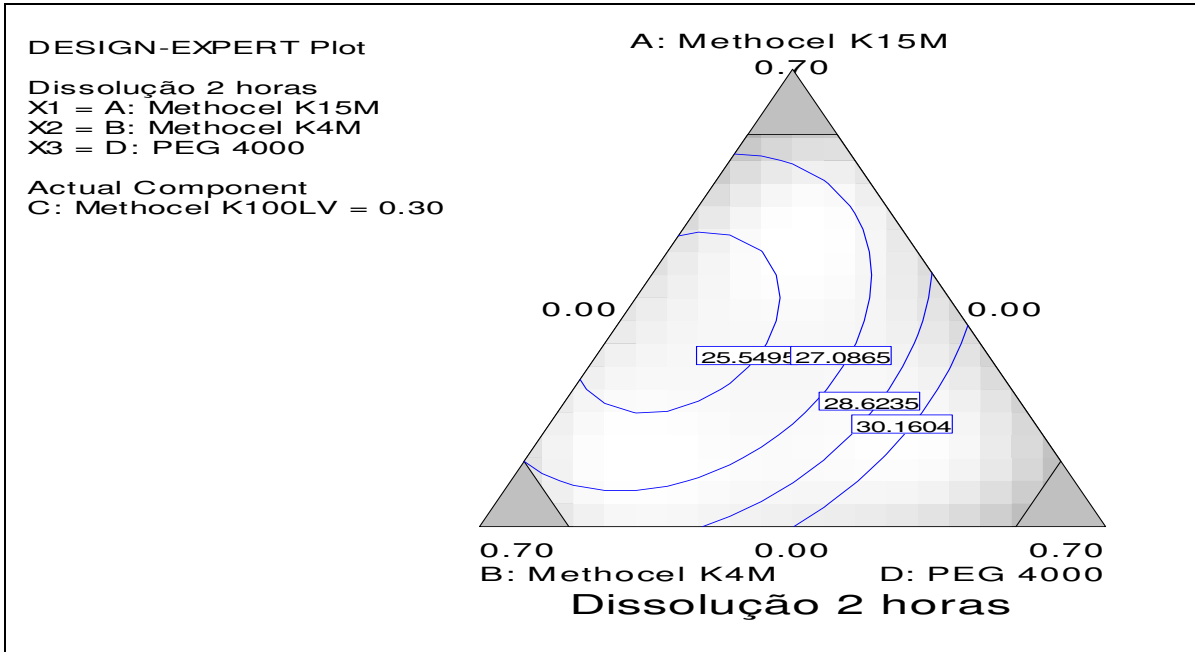


Figura 29 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro de dissolução em 2 horas.

A Figura 29 permite verificar que nas regiões onde há maior quantidade dos componentes A e B ocorre menor liberação do fármaco (25,55%). Além disso, na superfície de resposta há grande interação entre os componentes A, B e D, possuindo efeito negativo na dissolução em 2 horas.

Os resíduos consistem na diferença entre os valores observados em uma resposta e os valores preditos pelo modelo matemático para essa resposta. Se os erros de um ensaio ocorrerem de forma independente e apresentando uma distribuição normal, a plotagem dos resíduos num gráfico em função da probabilidade de uma distribuição normal formará uma reta centralizada no ponto zero (CORNELL, 2002). A análise de resíduos (Figura 30) permitiu verificar que os erros assumem uma distribuição normal, o que indica que os erros ocorrem de forma independente e aleatória.

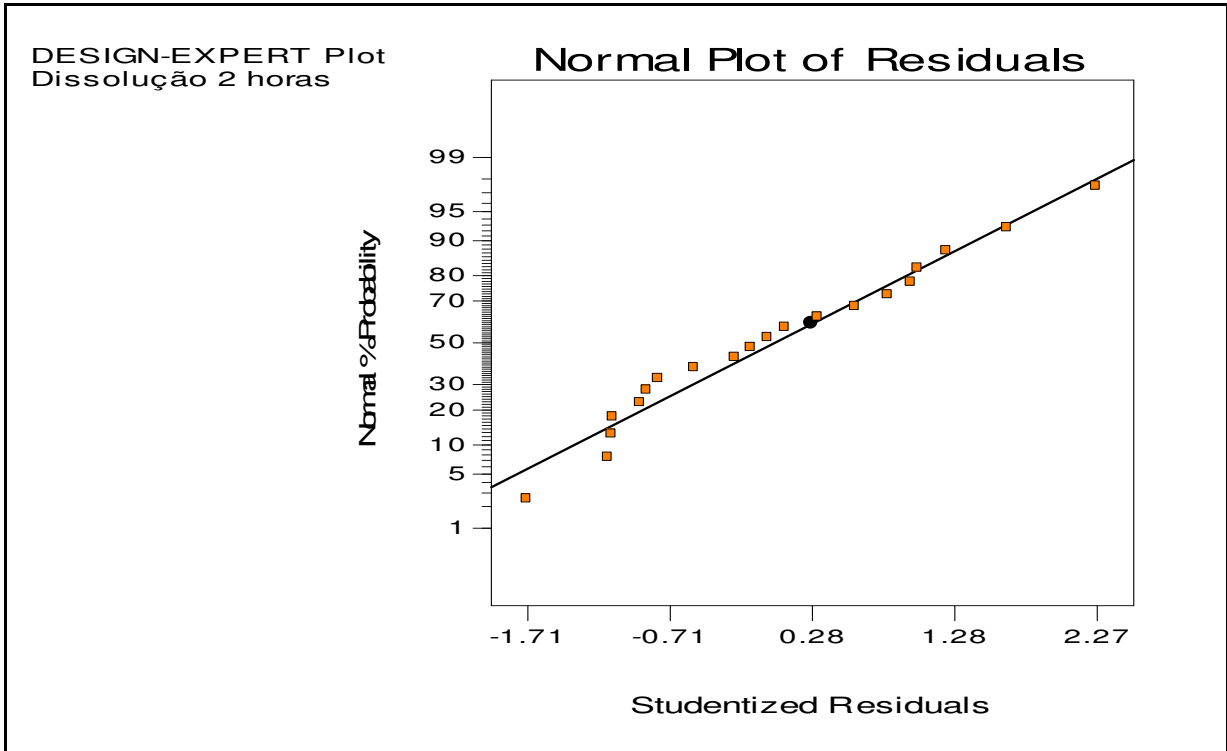


Figura 30 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 2 horas.

5.7.5.3. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 4 horas

Os parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos no que se refere à adequação aos dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio de dissolução encontram-se descritos na Tabela 24.

Tabela 24 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 4 horas

Modelo	Desvio padrão	R^2	R_A^2	R_{PRESS}^2	PRESS	Resultado
Linear	8,40	0,4076	0,2965	- 0,1807	2251,87	
Quadrático	3,89	0,9206	0,8491	0,0872	1740,91	Sugerido
Cúbico especial	2,23	0,9844	0,9507	- 0,8212	3473,49	Sugerido
Cúbico	2,41	0,9847	0,9419	-	-	Não definido

De acordo com os parâmetros de regressão e de análise de variância ($p=0,0007$ e $0,0258$), respectivamente, os modelos quadrático e cúbico especial foram sugeridos pelo programa por se adequarem melhor aos dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio de dissolução. O modelo quadrático foi utilizado para cálculo da análise de variância, conforme descrito na Tabela 25.

Tabela 25 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Razão F	F_{crítico}	Probabilidade F (Prob > F)
Modelo	1755,77	9	195,09	12,88	3,02	0,0002
Resíduo	151,50	10	15,15			
Falta de ajuste	122,37	5	24,47	4,20		0,0707
Erro puro	29,14	5	5,83			

A análise de variância dos resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio de dissolução, por meio do teste F, permitiu verificar que a razão F encontrada foi maior que o valor de $F_{crítico}$ e a $Prob > F$ foi menor que o nível de significância de 0,05. Dessa forma, a hipótese nula de médias iguais foi rejeitada, sendo que há evidências suficientes para afirmar que as diferenças entre as variâncias das médias dos resultados são significativas. A composição da mistura de polímeros utilizada nas formulações possui influência nos resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio.

A Tabela 26 traz a estimativa do erro nos coeficientes da equação obtida para explicar a magnitude da influência que cada componente da mistura (polímeros) possui na porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio de dissolução.

Tabela 26 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 4 horas

Componente	Coeficiente estimado	Grau de liberdade	Erro padrão	Valor inferior (IC=95%)	Valor superior (IC=95%)
A	60.06	1	12.70	31.76	88.35
B	62.83	1	10.22	40.05	85.61
C	37.76	1	11.15	12.91	62.62
D	98.46	1	13.25	68.94	127.98
AB	-88.80	1	29.78	-155.15	-22.45
AC	-23.65	1	35.67	-103.11	55.82
AD	-167.14	1	40.89	-258.25	-76.03
BC	-47.24	1	31.97	-118.47	23.99
BD	-142.85	1	30.89	-211.67	-74.03
CD	27.12	1	36.68	-54.62	108.85

A equação para o modelo quadrático que descreve os resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas (D_{4h}) de ensaio é:

$$D_{4h} = 60,06A + 62,83B + 37,76C + 98,46D - 88,80AB - 167,14AD - 142,85BD \text{ (Equação 17)}$$

Na Equação 17, os componentes são: (A) Methocel[®] K15M, (B) Methocel[®] K4M, (C) Methocel[®] K100LV e (D) PEG 4000.

De acordo com essa equação, todos os componentes da mistura contribuem individualmente para aumentar a liberação do fármaco da matriz, sendo que o PEG 4000 (D) possui o maior coeficiente (98,46), contribuindo de forma mais significativa para tal finalidade. As características hidrofílicas do PEG (JANSSENS *et al.*, 2008) foram utilizadas para aumentar a entrada de água na matriz de HPMC, auxiliando na alteração da estrutura rígida macromolecular em uma estrutura mais maleável, facilitando a liberação do fármaco. Porém, de acordo com a mesma equação, pode ser observado que a interação do PEG 4000 com polímeros que formam camadas de géis mais viscosas fez com que retardasse a liberação do fármaco. Além disso, esses polímeros (A e B) interagem entre si, apresentando um efeito negativo na liberação do difosfato de primaquina durante as primeiras 4 horas de ensaio de dissolução.

A Figura 31 apresenta as linhas de contorno da superfície de resposta para a porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio.

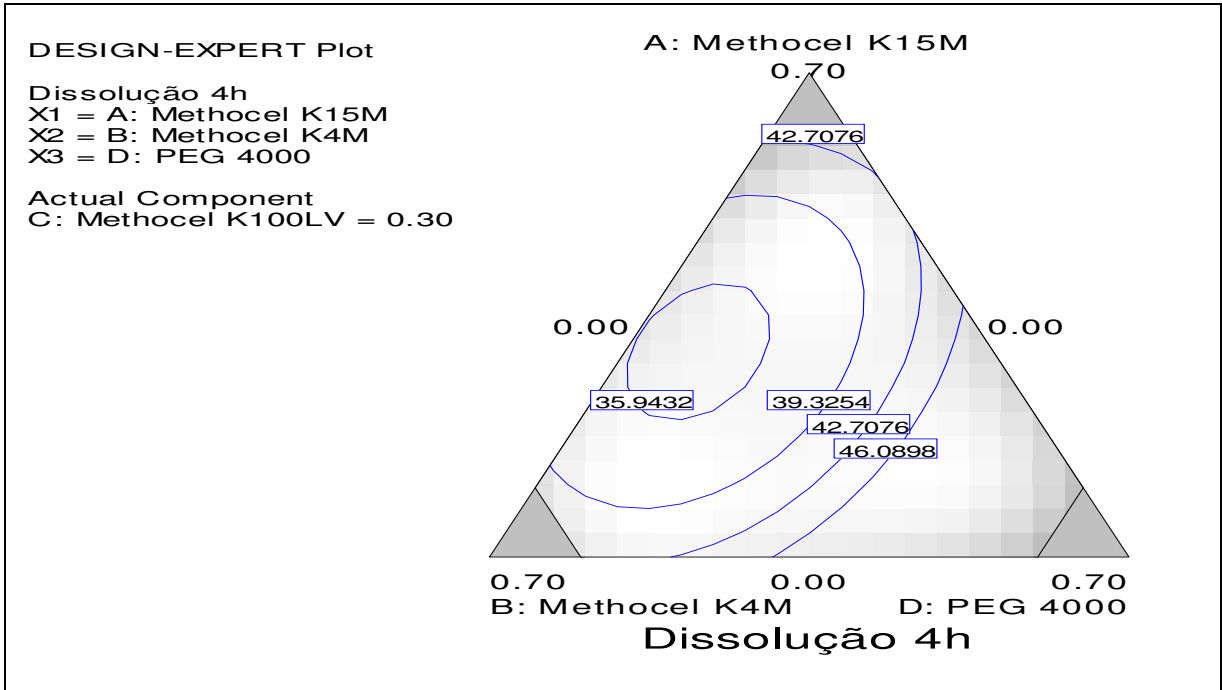


Figura 31 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 4 horas.

De acordo com a Equação 17, o único componente que atua durante as 4 horas de ensaio sem interagir com outros componentes é o C (Methocel® K100LV). Dessa forma, na Figura 31 esse componente foi fixado, verificando-se que nas regiões da superfície de resposta onde há maior quantidade dos componentes A e B há menor liberação do fármaco (35,94%).

A análise de resíduos para porcentagem de fármaco dissolvido em 4 horas de ensaio demonstrou que os erros seguem uma distribuição normal (Figura 32).

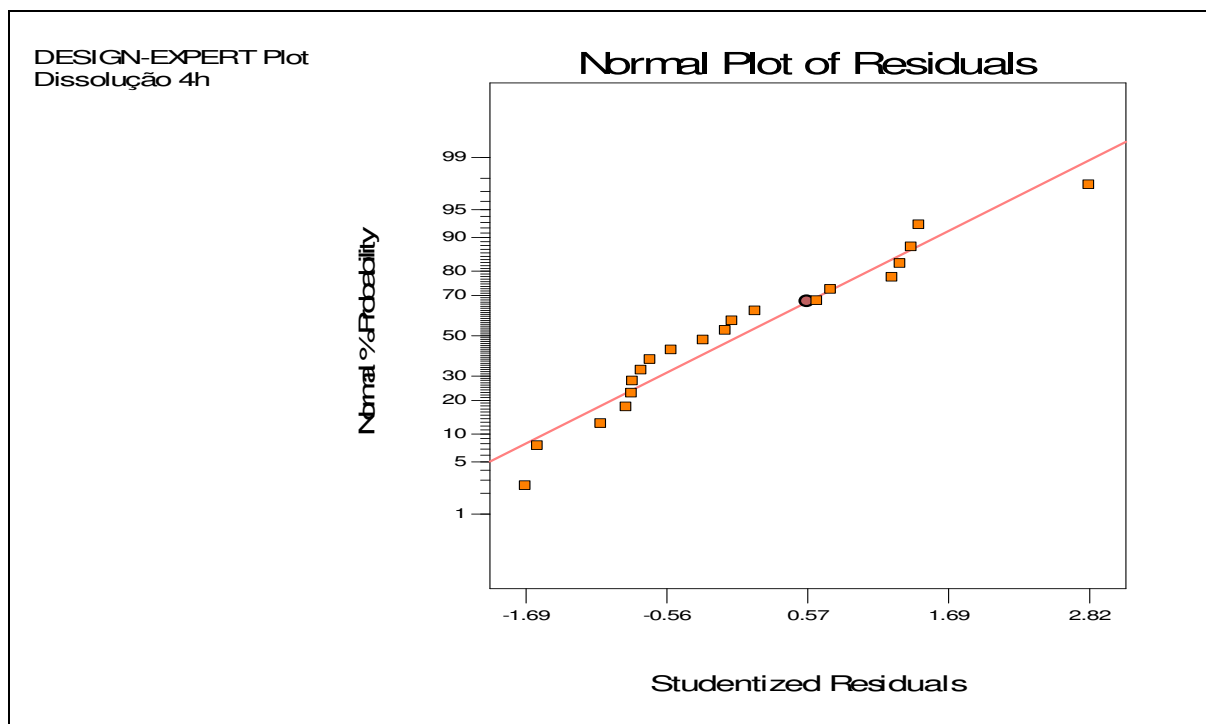


Figura 32 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 4 horas.

5.7.5.4. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 6 horas

Os parâmetros de regressão múltipla utilizados na comparação dos modelos matemáticos no que se refere à adequação aos dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas de ensaio de dissolução encontram-se descritos na Tabela 27.

Tabela 27 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 6 horas

Modelo	Desvio padrão	R^2	R_A^2	R_{PRESS}^2	PRESS	Resultado
Linear	8,43	0,4572	0,3554	-0,0612	2220,55	
Quadrático	3,53	0,9405	0,8869	0,4062	1242,54	Sugerido
Cúbico especial	2,84	0,9768	0,9265	0,7954	428,07	
Cúbico	3,12	0,9768	0,9119	-	-	Não definido

Para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas de ensaio de dissolução, o modelo quadrático demonstrou ser o mais adequado conforme comparação dos parâmetros de regressão e ANOVA ($p=0,0003$). A análise de

variância do modelo quadrático para os dados de dissolução em 6 horas encontra-se descrita na Tabela 28.

Tabela 28 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Razão F	F _{crítico}	Probabilidade F (Prob > F)
Modelo	1967,95	9	218,66	17,55	3,02	< 0,0001
Resíduo	124,6	10	12,46			
Falta de ajuste	76,08	5	15,22	1,57		0,3168
Erro puro	48,52	5	9,70			

A análise de variância dos resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas de ensaio de dissolução, por meio do teste F, permitiu verificar que a razão F encontrada foi maior que o valor de F_{crítico} e a Prob > F foi menor que o nível de significância de 0,05. Dessa forma, a hipótese nula de médias iguais foi rejeitada, sendo que há evidências suficientes para afirmar que as diferenças entre as variâncias das médias dos resultados são significativas. A composição da mistura de polímeros utilizada nas formulações possui influência nos resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas de ensaio.

A Tabela 29 traz a estimativa do erro nos coeficientes da equação obtida para explicar a magnitude da influência que cada componente da mistura (polímeros) possui na porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas de ensaio de dissolução.

Tabela 29 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 6 horas

Componente	Coefficiente estimado	Grau de liberdade	Erro padrão	Valor inferior (IC=95%)	Valor superior (IC=95%)
A	73.55	1	11.52	47.89	99.20
B	75.94	1	9.27	55.28	96.60
C	56.00	1	10.12	33.46	78.54
D	109.04	1	12.01	82.27	135.81
AB	-103.78	1	27.01	-163.95	-43.61
AC	-47.07	1	32.34	-119.14	25.00
AD	-173.83	1	37.08	-256.46	-91.21
BC	-68.25	1	28.99	-132.85	-3.65
BD	-143.41	1	28.01	-205.82	-81.00
CD	19.73	1	33.27	-54.39	93.85

A equação para o modelo quadrático que descreve os resultados de porcentagem de fármaco dissolvido em 6 horas (D_{6h}) de ensaio é:

$$D_{6h} = 73,55A + 75,94B + 56,00C + 109,04D - 103,78AB - 173,83AD - 68,25BC - 143,41BD$$

(Equação 18)

Nessa equação os componentes são: (A) Methocel[®] K15M, (B) Methocel[®] K4M, (C) Methocel[®] K100LV e (D) PEG 4000.

Entre os coeficientes de sinal positivo, o PEG 4000 foi o de maior valor, apresentando maior contribuição no sentido de aumentar a porcentagem de fármaco dissolvida durante as 6 horas de ensaio. Esse fato pode ser explicado pela capacidade do PEG em aumentar a penetração do meio de dissolução nas partes mais internas da matriz, promovendo solubilização do fármaco e, conseqüentemente, sua difusão (SAKO *et al.*, 2002). Porém, esse coeficiente continuou mantendo interação com os polímeros que formam camada de gel de maior viscosidade (A e B) contribuindo para reter o fármaco durante as 6 horas do ensaio de dissolução.

A Figura 33 apresenta as linhas de contorno da superfície de resposta para a porcentagem de fármaco dissolvido em seis horas de ensaio de dissolução.

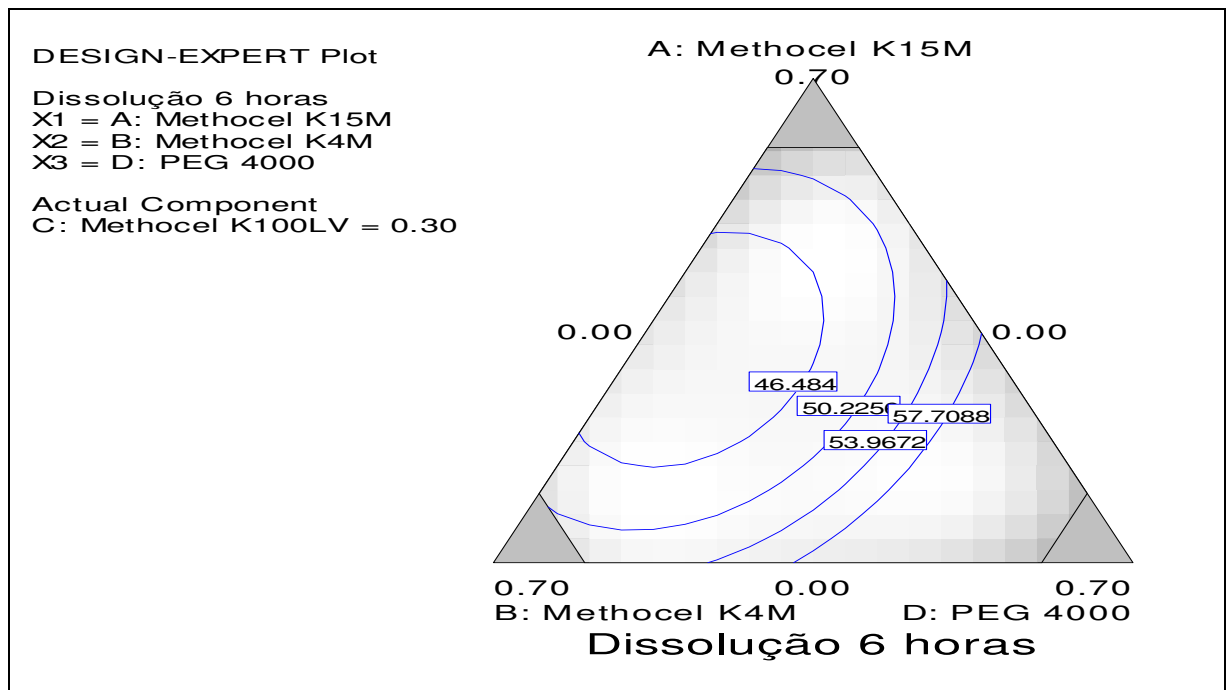


Figura 33 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 6 horas

A análise da Figura 33 permite verificar que a região do gráfico que corresponde aos menores valores de porcentagem dissolvida é a aquela onde ocorre uma combinação dos componentes Methocel[®] K15M (A) e PEG 4000 (D), já descrito na equação utilizada para esse parâmetro como um fator que promove uma diminuição na quantidade de fármaco dissolvido durante as primeiras seis horas do ensaio.

A análise de resíduos (Figura 34) permitiu verificar que os erros inerentes ao ensaio apresentaram distribuição normal.

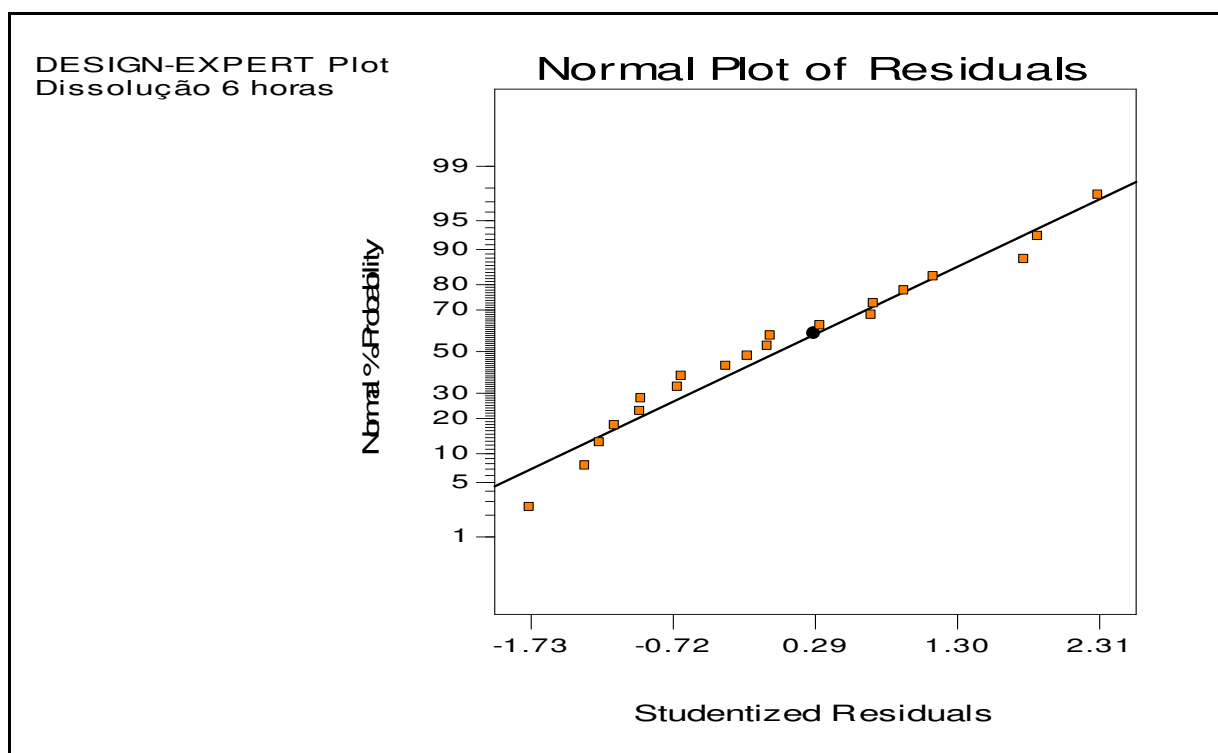


Figura 34 - Análise de resíduos para o parâmetro de dissolução em 6 horas.

5.7.5.5. Influência da composição das formulações para os resultados de dissolução de 8 horas

Os parâmetros de regressão múltipla e ANOVA utilizados na comparação da adequação dos modelos matemáticos aos dados de dissolução em 8 horas encontram-se descritos na Tabela 30.

Tabela 30 - Parâmetros de regressão múltipla utilizados para comparação dos modelos matemáticos em relação aos dados de dissolução em 8 horas

Modelo	Desvio padrão	R^2	R_A^2	R_{PRESS}^2	PRESS	Resultado
Linear	7,12	0,4908	0,3953	0,0464	1518,60	Sugerido
Quadrático	3,37	0,9287	0,8645	0,7107	460,62	
Cúbico especial	4,14	0,9355	0,7957	-12,5421	21565,12	
Cúbico	4,45	0,9378	0,7636	-	-	Não definido

O modelo quadrático foi o mais adequado para explicar os resultados de porcentagem de fármaco dissolvido durante as 8 horas de ensaio conforme a comparação dos parâmetros de regressão e ANOVA ($p=0,0009$). A análise de variância do modelo quadrático para os dados de dissolução em 8 horas encontra-se descrita na Tabela 31.

Tabela 31 - Análise de variância do modelo quadrático para os dados de porcentagem de fármaco dissolvido em 8 horas.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Razão F	$F_{crítico}$	Probabilidade F (Prob > F)
Modelo	1478,86	9	164,32	14,47	3,02	0,0001
Resíduo	113,59	10	11,36			
Falta de ajuste	14,52	5	2,90	0,15		0,9725
Erro puro	99,07	5	19,81			

Os resultados de ANOVA permitem verificar que a razão F foi maior que o valor de $F_{crítico}$ e a Prob > F foi menor que o nível de significância de 0,05. Isso demonstra que a hipótese nula de que as médias são iguais foi rejeitada, havendo evidências suficientes para afirmar que as variâncias das médias são significativamente diferentes. Dessa forma, verifica-se que a composição das formulações possui influência na porcentagem de difosfato de primaquina dissolvida em 8 horas de ensaio.

A Tabela 32 traz a estimativa do erro nos coeficientes da equação obtida para explicar a magnitude da influência que cada componente da mistura (polímeros) possui na porcentagem de fármaco dissolvido em 8 horas de ensaio de dissolução.

Tabela 32 – Estimativa do erro nos coeficientes da equação para dissolução em 8 horas

Componente	Coeficiente estimado	Grau de liberdade	Erro padrão	Valor inferior (IC=95%)	Valor superior (IC=95%)
A	81.06	1	11.00	56.56	105.56
B	83.15	1	8.85	63.42	102.88
C	66.74	1	9.66	45.22	88.26
D	107.67	1	11.47	82.11	133.23
AB	-98.44	1	25.79	-155.89	-40.98
AC	-56.28	1	30.88	-125.09	12.53
AD	-144.28	1	35.41	-223.17	-65.38
BC	-63.17	1	27.68	-124.85	-1.49
BD	-118.89	1	26.74	-178.48	-59.30
CD	16.74	1	31.76	-54.03	87.51

A equação que descreve a influência dos componentes analisados na porcentagem de fármaco dissolvida durante 8 horas (D_{8h}) de ensaio é:

$$D_{8h} = 81,06A + 83,15B + 66,74C + 107,67D - 98,44AB - 144,28AD - 63,17BC - 118,89BD$$

(Equação 19)

Os componentes da equação são: (A) Methocel[®] K15M, (B) Methocel[®] K4M, (C) Methocel[®] K100LV e (D) PEG 4000.

Conforme observado na porcentagem de fármaco dissolvido em 2, 4 e 6 horas de ensaio, o PEG 4000 (coeficiente 107,67D) manteve-se como o componente que mais influenciou favorecendo a dissolução do difosfato de primaquina durante todo o ensaio. Possivelmente, as características hidrofílicas do PEG 4000 levam a uma erosão de camadas da matriz, influenciando positivamente na dissolução do fármaco. No entanto, sua combinação com os polímeros que formam camada de maior viscosidade (Methocel[®] K15M e Methocel[®] K4M) não favorece a dissolução do princípio ativo, mesmo após 8 horas de contato com o meio de dissolução.

A Figura 35 apresenta as linhas de contorno da superfície de resposta para a porcentagem de fármaco dissolvido em 8 horas de ensaio.

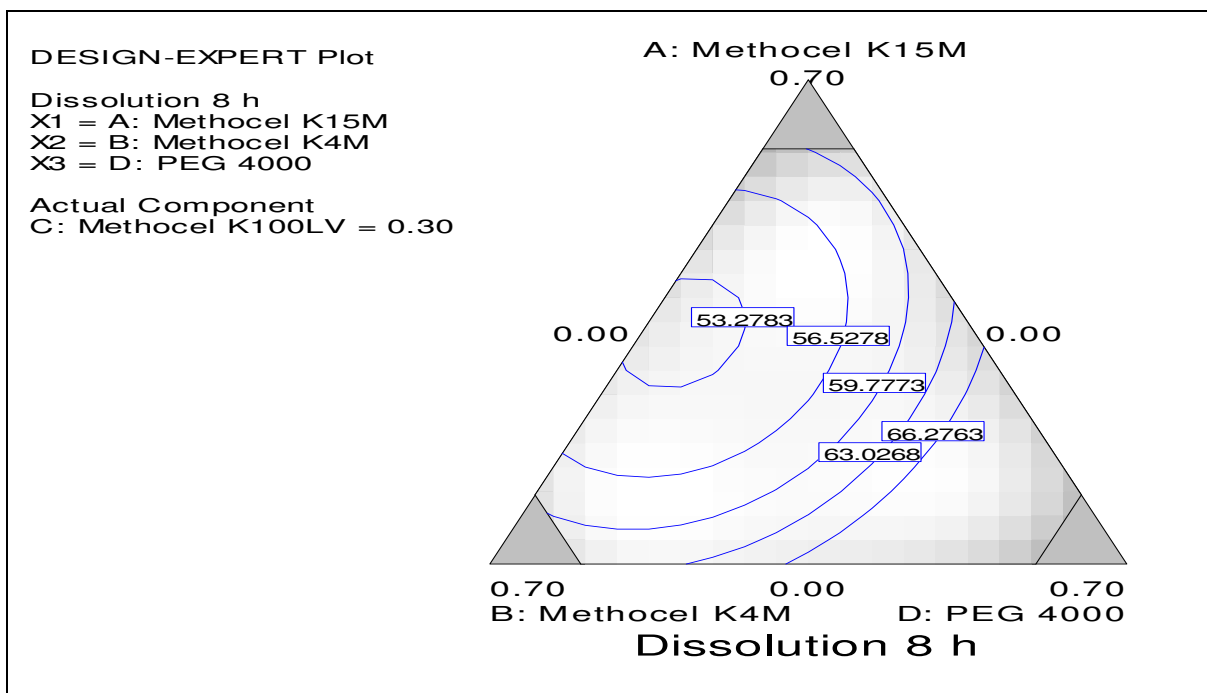


Figura 35 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 8 horas.

As linhas de contorno da superfície de resposta para a porcentagem de fármaco dissolvida em 8 horas continuaram demonstrando a interação negativa entre os polímeros Methocel[®] K15M, K4M com o PEG 4000 que, contribuiu para o controle da liberação do difosfato de primaquina.

A análise de resíduos (Figura 36) permitiu verificar que os erros inerentes ao ensaio apresentam uma distribuição normal.

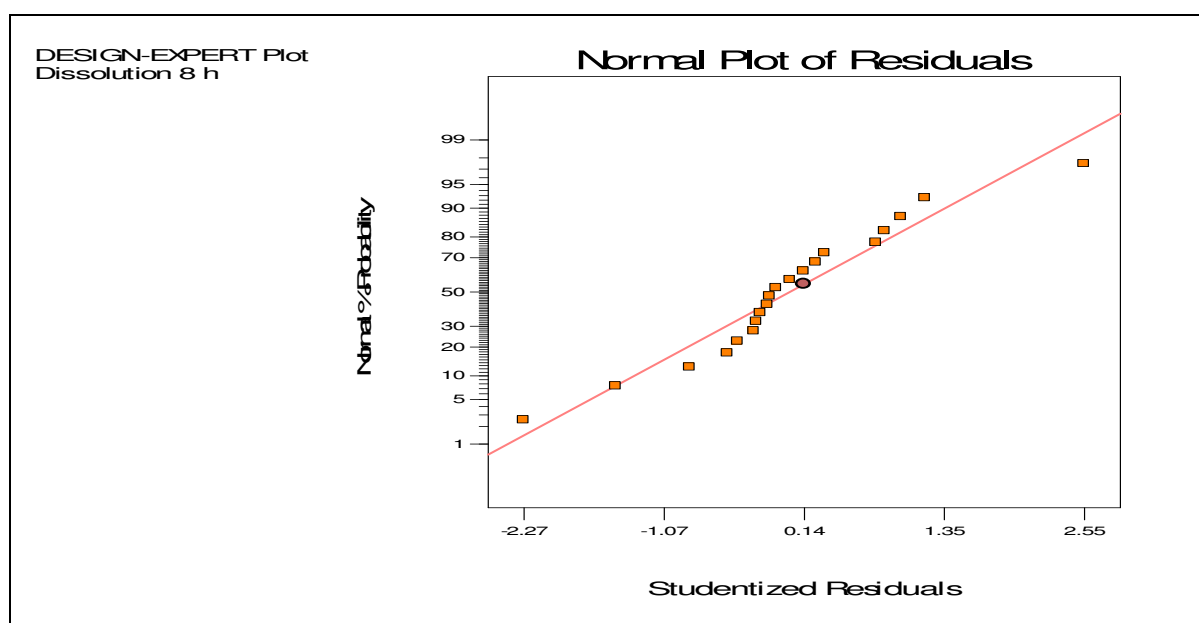


Figura 36 - Análise de resíduos para o parâmetro dissolução em 8 horas

5.7.6. Otimização das formulações

A otimização das formulações de forma a obter uma combinação dos polímeros que resultasse em uma liberação do fármaco que fosse o mais próximo possível de um modelo de ordem zero foi baseada em um ponto preditivo conforme descrito na Figura 37.

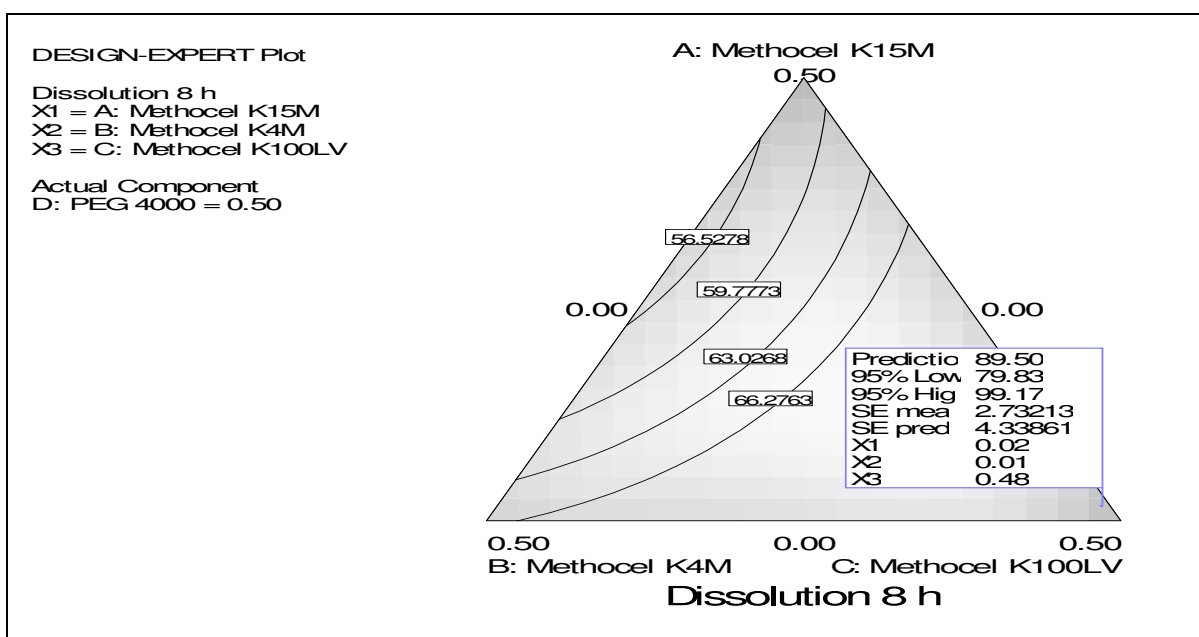


Figura 37 – Linhas de contorno da superfície de resposta para o parâmetro dissolução em 8 horas com valores preditivos para obter uma liberação de 89,5 % do fármaco no ensaio

De acordo com esse gráfico, para obter cerca de 89,5 % de difosfato de primaquina dissolvido em 8 horas de ensaio de dissolução, seria necessário utilizar uma combinação de polímeros contendo Methocel[®] K15M (2,0 %), Methocel[®] K4M (1,0 %), Methocel[®] K100LV (48,0 %) e PEG 4000 (50,0 %). Essa composição é semelhante à da formulação F8, que continha apenas Methocel[®] K100LV (40,0 %) e PEG 4000 (60,0 %), alcançando o maior valor de porcentagem de fármaco dissolvido em 8 horas de ensaio (96,29 %).

Baseado nesses dados, foram produzidos comprimidos de uma formulação contendo Methocel[®] K15M (5,0 %), Methocel[®] K4M (5,0 %), Methocel[®] K100LV (40,0 %) e PEG 4000 (50,0 %), com aumento na quantidade dos polímeros que formam uma camada de maior viscosidade (Methocel[®] K15M e K4M) de forma a obter uma liberação mais uniforme e próxima de um modelo de ordem zero. Esse

aumento na quantidade de Methocel[®] K15M e K4M na formulação otimizada foi baseado na análise estatística das porcentagens de fármaco dissolvido em 2, 4 e 6 horas de ensaio, que demonstraram maior retenção do fármaco devido ao uso desses polímeros em interação com o PEG 4000. Os comprimidos foram produzidos conforme item 4.2.6.2 e submetidos ao ensaio de dissolução conforme item 4.2.6.11.

O perfil de dissolução obtido a partir de formulação otimizada (FO) é apresentado na Figura 38.

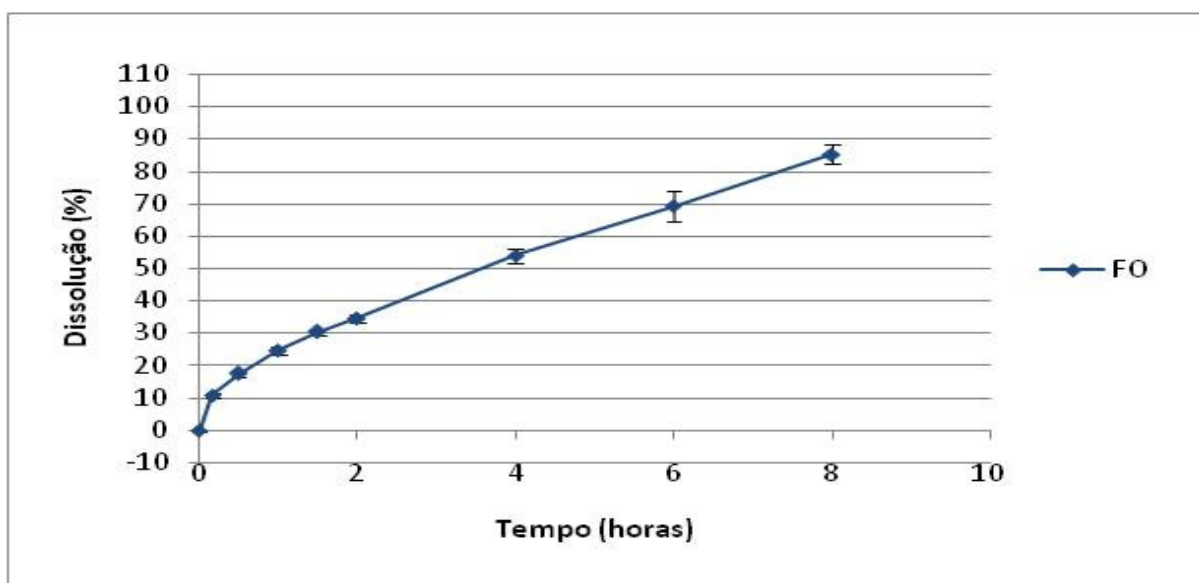


Figura 38 – Perfil de dissolução da formulação otimizada (FO) utilizando aparato 2 a 50 rpm, 900 mL de solução tampão fosfato pH 6,8 por 8 horas. Desvio padrão encontra-se representado pelas barras de erros.

A cinética de dissolução da formulação otimizada foi avaliada aplicando os modelos matemáticos de Higuchi, ordem zero e Korsmeyer-Peppas, sendo calculados os coeficientes de correlação, respectivamente, 0,99476, 0,98295 e 0,99812. A semelhança entre os valores encontrados de coeficientes de correlação demonstra que não se pode afirmar que o processo de dissolução do difosfato de primaquina nessa formulação ocorre apenas segundo um dos modelos cinéticos, mas como uma combinação dos três. O coeficiente de difusão da equação de Korsmeyer-Peppas calculado foi $n = 0,6$, indicando que o mecanismo de liberação do fármaco ocorreu envolvendo transporte anômalo, incluindo difusão do fármaco e liberação facilitada pelo relaxamento dos polímeros.

6. CONCLUSÕES

Foi obtida uma formulação com liberação otimizada de difosfato de primaquina de cinética muito semelhante à ordem zero como resultado dos processos de erosão e intumescimento da matriz. Essa otimização foi possível devido à análise dos gráficos de superfície de resposta, das equações polinomiais geradas pelo planejamento experimental (DOE) e pela verificação dos efeitos que cada polímero possuía na liberação do fármaco. Com essa formulação foi possível obter uma liberação de 85 % do fármaco em 8 horas de ensaio de dissolução.

Os fatores que influenciaram no sentido de aumentar a liberação do difosfato de primaquina pela formulação otimizada foram o Methocel[®] K100LV e PEG 4000, enquanto a presença de apenas 5 % de Methocel[®] K15M e de 5 % de K4M foi decisiva para resultar na adequada retenção do fármaco durante o ensaio.

Foi possível estudar os fatores que influenciaram na liberação do difosfato de primaquina em cada intervalo de tempo nas formulações produzidas. Durante as primeiras 2 horas de ensaio, o Methocel[®] K100LV atuou apenas favorecendo a liberação do fármaco, enquanto os outros polímeros provocaram, simultaneamente, liberação e retenção. Nos intervalos de 4, 6 e 8 horas, o PEG 4000, por dissolver-se e carrear água e/ou solução de fármaco, promoveu maior liberação do fármaco. Por outro lado e ao mesmo tempo, o PEG interagiu com Methocel[®] K15M e K4M, levando a maior retenção do difosfato de primaquina, pois carreando água favorecia a rápida formação da camada de gel que regula a entrada e saída de líquido desse tipo de sistema.

As formulações produzidas cumpriram com as especificações farmacopéicas adotadas no que se refere às características físicas e teor do fármaco. Somente duas formulações (F3 e F5) apresentaram teor abaixo dos valores preconizados.

A maioria das formulações produzidas na primeira fase do planejamento (screening) apresentou retenção muito intensa do fármaco no ensaio de dissolução, sem alcançar 70 % de liberação. Apenas a formulação F8, que não continha Methocel[®] K4M, nem Methocel[®] K15M, alcançou 85 % de difosfato de primaquina dissolvido em 4 horas e 96 % em 8 horas, originando uma liberação muito rápida de fármaco.

Os dados provenientes da análise de regressão referentes aos resultados obtidos dos ensaios de ângulo de repouso e das características físicas dos comprimidos não foram estatisticamente viáveis para estabelecer qualquer influência da mistura de polímeros nesses parâmetros.

Referente à caracterização do fluxo dos pós das formulações produzidas, avaliadas por meio da determinação do ângulo de repouso, pode-se concluir que todas as formulações apresentaram fluxo aceitável, conforme critérios da Farmacopéia Americana, não havendo problema de escoamento durante a produção dos comprimidos ou alterações no peso médio causado por isso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

¹As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR 6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

AÏNAOUI, A.; VERGNAUD, J.M. Effect of the nature of the polymer and of the process of drug release (diffusion and erosion) for oral dosage forms. **Comp. Theor. Polym. S.** v.10, p.383-390, 2000.

AL-BADR, A.A. Primaquine Diphosphate: Comprehensive Profile. **Profiles of Drugs Substances, Excipients and Related Methodology.** v.32, p. 153-208, 2005.

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.27, p. 402-443.

ALLEN Jr., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 8.ed. São Paulo: Artmed. 2005. cap.9, p. 283-298.

ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose.** São Paulo, 2007. 90p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

AMIN, A.S.; ISSA, Y.M. Conductometric and indirect AAS determination of antimalarials. **J. Pharmaceut. Biomed.** v.31, p.785-794, 2003.

ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **J. Pharmaceut. Biomed.** v.17, p.811-822, 1998.

ANDERSON-COOK, C.M.; GOLDFARB, H.B.; BORROR, C.M.; MONTGOMERY, D.C.; CANTER, K.G.; TWIST, J.N. Mixture and mixture-process variable experiments for pharmaceutical applications. **Pharm. Stat.** v.3, p.247-260, 2004.

ARAÚJO, A.A.S.; STORPITIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **Int. J. Pharm.**, v.260, p.303-314, 2003.

ARMSTRONG, N.A. **Pharmaceutical experimental design and interpretation.** 2nded. London: Taylor & Francis, 2006. 229p.

BAIRD, J.K. Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. **Trends Parasitol.** v.23, n.11, p.533-539, 2007.

BAIRD, J.K.; RIECKMANN, K.H. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? **Trends Parasitol.** v.19, n.3, p. 115-120, 2003.

BIN, C.; JOSHI, S.C.; LAM, Y.C. Bio-fluid uptake and release of indomethacin of direct-compressed HPMC tablets. **Carbohydr. Polym.** v.75, p.282-286, 2009.

BHADRA, D.; YADAV, A.K.; BHADRA, S.; JAIN, N.K. Glycodendrimetric nanoparticle carriers of primaquine phosphate for liver targeting. **Int. J. Pharm.**, v. 295, p. 221 – 233, 2005.

BOLTON, S.; BON, C. **Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications.** 4nd ed., v.135, New York: Marcel Dekker, Inc., 2004, 755p.

BRASIL, Resolução RE Nº 899 de 29 de maio de 2003. O adjunto da diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabelece o Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 jun. 2003.

BRASIL, Resolução RE Nº 310 de 01 de setembro de 2004. O adjunto da diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabelece o Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 set. 2004.

BRITISH Pharmacopoeia 2009. London: Her Majesty's Stationary Office, p. 1703.

BRONDZ, I.; MANTZILAS, D.; KLEIN, U.; EKEBERG, D.; HVATTUM, E.; LEBEDEVA, M.N.; MIKHAILITSYN, F.S.; SOULEIMANOV, G.D.; RØE, J. Nature of the main contaminant in the anti malaria drug primaquine diphosphate: a qualitative isomer analysis. **J. Chromatogr. B.** v.800, p.211-223, 2004.

BRONDZ, I.; EKEBERG, D.; BELL, D.S.; ANNINO, A.R.; HUSTAD, J.A.; SVENDSEN, R.; VLACHOS, V.; OAKLEY, P.; LANGLEY, G.J.; MOHINI, T.; AMAURY, CAZENAVE-GASSIOT; MIKHALITSYN, F. Nature of the main contaminant in the drug primaquine diphosphate: SFC and SFC-MS methods of analysis. **J. Pharmaceut. Biomed.** v.43, p.937-944, 2007.

CAO, Q.R.; KIM, T.W.; LEE, B.J. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings. **Int. J. Pharm.** v.339, p.19-24, 2007.

CARLTON, J.M.; ADAMS, J.H.; SILVA, J.C.; BIDWELL, S.L.; LORENZI, H.; CALER, E.; CRABTREE, J.; ANGIUOLI, S.V.; MERINO, E.F.; AMEDEO, P.; CHENG, Q.; COULSON, R.M.R.; CRABB, B.S.; DEL PORTILLO, H.A.; ESSIEN, K.; FELDBLYUM, T.V.; FERNANDEZ-BECERRA, C.; GILSON, P.R.; GUEYE, A.H.; GUO, X.; KANG'A, S.; KOUIJ, T.W.A.; KORSINCZKY, M.; MEYER, E.V.S.; NENE, V.; PAULSEN, I.; WHITE, O.; RALPH, S.A.; REN, Q.; SARGEANT, T.J.; SALZBERG, S.L.; STOECKERT, C.J.; SULLIVAN, S.A.; YAMAMOTO, M.M.; HOFFMAN, S.L.; WORTMAN, J.R.; GARDNER, M.J.; GALINSKI, M.R.; BARNWELL, J.W.; FRASER-LIGGETT, C.M. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. **Nature** v.455, p. 757-763, 2008.

CHAMBEL, P.; CAPELA, R.; LOPES, F.; ILEY, J.; MORAI, J.; GOUVEIA, L.; GOMES, J.R.B.; MOREIRA, R. Reactivity of imidazolidin-4-one derivatives of primaquine: implications for prodrug design. **Tetrahedron**. v. 62, p. 9883 – 9891, 2006.

CHOPRA, S.; PATIL, G.V.; MOTWANI, S.K. Release modulating hydrophilic matrix systems of losartan potassium: optimization of formulation using statistical experimental design. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.66, p.73-82, 2007.

CIDES, L.C.S.; ARAÚJO, A.A.S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v.84 (2), p.441-445, 2006.

CLARK'S isolation and identification of drugs. 2nded. London: Pharmaceutical Press, 1986. p.921-922.

CLAS, S-D; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharm. Sci. Technol. To.** v.2, n.8, p.311-320, 1999.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.20, p. 298-313.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; DE ASCENTIIS, A.; PEPPAS, N.A. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **J. Cont. Release.** v.39, 231-237, 1996.

CONSIGLIERI, V.; RIVAS, P.; LÓPEZ, P.; SAMPAIO, M.; SPRICIGO, R.; MOURÃO, S.; MARTINELLO, V.; FERRAZ, H. Desarrollo de granulados de fluconazol obtenidos em lecho fluido para producción de cápsulas y tabletas. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.26, n.1, p.20-25, 2007.

CORNELL, J.A. **Experiments with mixtures: designs, models, and the analysis of mixture data.** New York: Wiley & Sons, Inc. 3rd ed. 2002, 649p.

COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.** v.220, p.77-83, 2001.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.** v.13, p.123-133, 2001.

DAS, N.G.; DAS, S.K. Controlled-release of oral dosage forms. **Formulation, Fill & Finish** – a Technology Primer 2003 – a supplement to **Pharm. Tech.**, v.27, p.10-16, 2003. Disponível em: <<http://www.pharmtech/232003/59302/article.pdf>> Acesso em: 15 jul. 2008.

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M. **Pharmaceutical Preformulation and Formulation – A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form.** United States of America: Taylor & Francis, 2001. cap.11, p. 379-458.

DOE OVERVIEW: Experiments in Science and Industry. Disponível em: <<http://www.statsoft.com/textbook/stexdes.html>>. Acesso em: 25 jun. 2008.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. **Int. J. Pharm.**, v. 321, p.1-11, 2006.

DOW CHEMICAL. Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. Disponível em: <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL™/English/hydroph_matrix_broch.pdf> Acesso em 27 jul. 2008.

DUA, V.K.; KAR, P.K.; SARIN, R.; SHARMA, V.P. High-performance liquid chromatographic determination of primaquine and carboxyprimaquine concentrations

in plasma and blood cells in *Plasmodium vivax* malaria cases following chronic dosage with primaquine. **J. Chromatogr. B.** v.675, p.93-98, 1996.

DUA, V.K.; SINHA, S.N.; SHARMA, V.P. Chromatographic studies on the isolation of peroxydisulphate oxidation products of primaquine. **J. Chromatogr. B.** v.708, p.316-320, 1998.

EL-MALAH, Y.; NAZZAL, S.; KHANFAR, N. M. D-Optimal mixture design: Optimization of ternary matrix blends for controlled zero-order drug release from oral dosage forms. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.32, p.1207-1218, 2006.

ERIKSSON, I.; JOHANSSON, E.; WIKSTRÖN, C. Mixture design – design generation, PLS analysis, and model usage. **Chemometr. Intell. Lab.**, Amsterdam, v. 43, p. 1-24, 1998.

ESCUADERO, J.J.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: effect of HPMC of different viscosity grades. **Int. J. Pharm.** v.351, p.61-73, 2008.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p.V.1.1 – V.1.4.

FDA. **Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.** Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, 1997a, 11p.

FDA. **Guidance for Industry: SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms – Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation.** Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, 1997b, 36p.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPITIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo.**, v.34, n.2, p.93-99, 1998.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia.** São Paulo: Edusp, 2003. cap. 8, p.413-491.

FORD, J.L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis.** Great Britain: Ellis Horwood Limited, 1989. 313p.

GASPAR, R.; PRÉAT, V.; ROLAND, M. Nanoparticles of polyisohexylcyanacrylate (PIHCA) as carriers of primaquine: formulation, physico-chemical characterization and acute toxicity. **Int. J. Pharm.**, v. 68, p. 111 – 119, 1991.

GOLLER, J.L.; JOLLEY, D.; RINGWALD, P.; BIGGS, B.A. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v.76, n.2, p.203-207, 2007.

GONÇALVES-ARAÚJO, T.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.; CARABALLO, I. Application of percolation theory in the study of an extended release verapamil hydrochloride formulation. **Int. J. Pharm.**, v.361, p.112-117, 2008.

GOODING, O.W. Process optimization using combinatorial design principles: parallel synthesis and design of experiment methods. **Curr. Opin. Chem. Bio.** v.8, p. 297-304, 2004.

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA. **World Health Organization**, Geneva, p. 63 – 65, 2006.

HARDY, I.J.; COOK, W.G.; MELIA, C.D. Compression and compaction properties of plasticised high molecular weigh hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. **Int. J. Pharm.** v.311, p. 26-32, 2006.

HARDY, I.J.; WINDBERG-BAARUP, A.; NERI, C.; BYWAY, P.V.; BOOTH, S.W.; FIZPATRICK, S. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropylmethyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. **Int. J. Pharm.** v.337, p.246-253, 2007.

HARIHARAN, M.; WOWCHUK, C.; NKANSAH, P.; GUPTA, V.K. Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compaction. **Drug Dev. Ind. Pharm.** v.30, n.6, p.565-572, 2004.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.28, p. 444-452.

JANSSENS, S.; DENIVELLE, S.; ROMBAUT, P.; VAN DEN MOOTER, G. Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. **Eur. J. Pharm. Sci.** v.35, p.203-210, 2008.

JANTZEN, G.M.; ROBINSON, J.R. Sustained- and Controlled-release Drug Delivery Systems. *In*: BANKER, G.S.; RHODES, C.T. **Modern Pharmaceutics**. 3. ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1996. v.72, p. 575-610.

KORSMEYER, R.W; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.** v.15, p.25-35, 1983.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMANN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.58, p.265-278, 2004.

LÖBENBERG, R.; KIM, J.S.; AMIDON, G.L. Pharmacokinetics of an immediate release, a controlled release and a two pulse dosage form in dogs. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v. 60, p. 17-23, 2005.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.41, n.2, p.143-154, 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. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.38, n.4, p.375-399, 2002.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. São Paulo, 2003. 127p. Tese de doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

MARTINDALE: The Complete Drug Reference. 35.ed. London: Pharmaceutical Press, 2007. p.551.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**. São Paulo, 2005. 134p. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MARTINELLO, T.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R.; TAQUEDA, M.E.S.; CONSIGLIERI, V.O. Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. **Int. J. Pharm.** v. 322, p. 87 – 95, 2006.

MAYORGA, P.; DEHARO, E.; PUISIEUX, F.; COUARRAZE, G. Interpretation and prediction of plasma levels of primaquine following transdermal delivery in Swiss mice. **Int. J. Pharm.** v.155, p. 99-107, 1997.

MAYORGA, P.; PUISIEUX, F.; COUARRAZE, G. Formulation study of a transdermal delivery system of primaquine. **Int. J. Pharm.** v.132, p.71-79, 1996.

MBELA, T.K.M.; POUPAERT, J.H.; DUMONT, P. Poly(diethylmethyldene malonate) nanoparticles as primaquine delivery system to liver. **Int. J. Pharm.**, v. 79, p. 29 – 38, 1992.

MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments.** 6th ed. New York, USA: John Wiley & Sons, 2005. 643p.

MURA, P.; FAUCCI, M.T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **J. Pharmaceut. Biomed.** v.18, p.151-163, 1998.

NOKHODCHI, A.; FORD, J.L.; ROWE, P.H.; RUBINSTEIN, M.H. The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. **Int. J. Pharm.** v.129, p. 21-31, 1996.

NORIEGA, P.; ROPKE, C.D.; CONSIGLIERI, V.O.; TAQUEDA, M.E.S.; TAVARES, L.C.; WASICKY, A.; BACCHI, E.M.; BARROS, S.B.M. Optimization of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel topical formulations using experimental design. **Int. J. Pharm.** v.353, p.149-159, 2008.

OJOE, E. **Otimização de comprimidos matriciais de liberação prolongada de teofilina aplicando o planejamento estatístico de mistura.** São Paulo, 2008. 100p. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

OLIVEIRA, G.G.G.; FERRAZ, H.G.; MATOS, J.S.R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. **J. Therm. Anal. Calorim.** v. 79, p. 267 – 270, 2005.

OWEN, M.R.; ARMITAGE, M.; CHATFIELD, M.; DAVIES, B.; EMIABATA-SMITH, D.; FREEMAN, S.; HAYES, D.; MANN, I.; RAMSAY, T.; SMITH, L.; SQUIRES, B. A scientist's viewpoint on promoting effective use of experimental design: Ten things a scientist wants to know about experimental design. **Pharm. Stat.** v.2, p. 15-29, 2003.

PEPPAS, N.A. Analysis of Fickian and Non-Fickian drug release from polymers. **Pharm. Acta Helv.** v.60, n.4, p. 110-111, 1985.

PEPPAS, N.A.; SAHLIN, J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **Int. J. Pharm.** v.57, p.169-172, 1989.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.43, n.4, p.491-502, 2007.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco.** v.54, p.1-14; 1999.

PINGALI, K.C.; SHINBROT, T.; HAMMOND, S.V.; MUZZIO, F.J. An observed correlation between flow and electrical properties of pharmaceutical blends. **Powder Technology** (2008), doi: 10.1016/j.powtec.2008.12.012

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. **Tecnologia farmacêutica.** 6.ed. v.1 Porto: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 786p.

RITGER, P.L.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and Non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **J. Control. Release** v.5, p.23-36, 1987.

RODRIGUES, L.N.C. **Dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo antimaláricos e desenvolvimento de comprimidos de primeira geração convencional.** São Paulo, 2003. 203p. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

RODRIGUES, L.N.; WATANABE, S.P.; FERRAZ, H.G. Perfil de dissolução *in vitro* de comprimidos de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.41, n.1, p.41-45, 2008.

ROSCA, I.D; VERGNAUD, J.M. Evaluation of characteristics of oral dosage forms with release controlled by erosion. **Comp. Bio. Med.** v.38, p.668-675, 2008.

SAKO, K.; SAWADA, T.; NAKASHIMA, H.; YOKOHAMA, S.; SONOBE, T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on *in vitro* and *in vivo* drug release. **J. Control. Release** v.81, p.165-172, 2002.

SÁNCHEZ-LAFUENTE, C.; RABASCO, A.M.; ÁLVAREZ-FUENTES, J.; FERNÁNDES-ARÉVALO, M. Eudragit[®] RS-PM and Ethocel[®] 100 Premium: influence over the behavior of didanosine inert matrix system. **II Farmaco.** v.57, p. 649 – 656, 2002.

SERRA, C.H.R.; STORPITIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Rev. Bras. Cien. Farm.** v.43, n.1, p.79-88, 2007.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Adv. Drug Deliver. Rev.** v.48, p.139-157, 2001.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **Int. J. Pharm.** v.364, p.328-343, 2008.

SILVA, M.C.M.; SANTOS, E.B.; COSTA, E.G.; FILHO, M.G.S.; GUERREIRO, J.F.; PÓVOA, M.M. Alterações clínico-laboratoriais em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase tratados com 0,50 mg/kg/dia de primaquina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.37, n.3, p.215-217, 2004.

SINGH, K.K.; VINGKAR, S.K. Formulation, antimalarial activity and biodistribution of oral lipid nanoemulsion of primaquine. **Int. J. Pharm.** v.347, p.136-143, 2008.

SINKO, P.J. **Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.** 5th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 795p.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.14, p. 208-221.

SWEETMAN, S.C. **Martindale: The Complete Drug Reference**. 36 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p.608-609.

THE USE OF ANTIMALARIAL DRUGS. Report of a WHO Informal Consultation. Geneva. p. 80 – 85, 2001. Disponível em: http://rbm.who.int/cmc_upload/0/000/014/923/use_of_antimalarials.pdf. Acesso em 16 maio 2007.

TRACY, J.W.; WEBSTER JR, L.T. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários. In: GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003. cap.40, p. 803 – 821.

TYE, H. Application of statistical 'design of experiments' methods in drug discovery. **Drug Discov. Today**, v.9, n.11, p.485-491, 2004.

UNITED States Pharmacopoeia 32.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2009. p.688-689, 725-727, 733, 3381-3382.

VANGAPANDU, S.; JAIN, M.; KAUR, K.; PATIL, P.; PATEL, S.R.; JAIN, R. Recent advances in antimalarial drug development. **Med. Res. Rev.**, v.27, n.1, p. 65-107, 2007.

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B., LARSSON, A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.** v.36, p.297-309, 2009.

WATKINS, E.R.; MESHNICK, S.R. Drugs for Malaria. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases** v.11, n.3, p.202-212, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate release, solid oral dosage forms. 2005. 45p. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_invivo_bioequiv.pdf> Acesso em 30 jul. 2008.

YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. **Int. J. Pharm.** v.209, p.57-67, 2000.

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9139 - 5771299/2 - Marcelo Dutra Duque

Email: marceloduke@usp.br

Data de Nascimento: 27/06/1979

Cédula de Identidade: RG - 11763367-7 - RJ

Local de Nascimento: Estado do Rio de Janeiro

Nacionalidade: Brasileira

Graduação: Farmacêutico-Bioquímico - Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais -
Brasil - 2005

Curso: Mestrado

Programa: Fármaco e Medicamentos

Área: Produção e Controle Farmacêuticos

Data de Matrícula: 03/07/2007

Início da Contagem de Prazo: 03/07/2007

Data Limite: 03/01/2010

Orientador: Prof(a). Dr(a). Vladi Olga Consiglieri - 03/07/2007 até o presente. E.Mail:
siglieri@usp.br

Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 03/07/2007

Prazo Máximo para Aprovação no Exame de 03/07/2009 (verifique em sua CPG se ela possui
Qualificação: um prazo anterior)

Data de Aprovação no Exame de 12/12/2008
Qualificação: Aprovado em 12/12/2008

Data do Depósito do Trabalho:

Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:

Histórico de Ocorrências: Ingressou no Mestrado em 03/07/2007
Matrícula de Acompanhamento em 25/07/2009

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 25/07/2009

Impresso em: 09/11/09 15:15:05

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 5771299/2 - Marcelo Dutra Duque

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
EDM5791-4/9	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	15/08/2007	06/11/2007	120	0	0.0	-	N	Matrícula cancelada
FBF5751-4/3	Introdução aos Métodos Termoanalíticos	20/08/2007	28/10/2007	150	10	100.0	A	N	Concluída
FBF5731-5/3	Formas Farmacêuticas Sólidas	05/09/2007	13/11/2007	90	6	100.0	A	N	Concluída
FBF5774-1/2	Tecnologias de Peletização para Aplicação Farmacêutica	23/10/2007	29/10/2007	30	2	100.0	A	N	Concluída
FBF5777-1/3	Seminários Gerais	25/02/2008	08/06/2008	45	3	100.0	A	N	Concluída
EDM5791-4/10	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	12/03/2008	03/06/2008	120	8	100.0	A	N	Concluída

Disciplinas:	25	25	29
Atividades			

Programadas:			
Seminários:			
Estágios:			
Total:	25	25	29

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

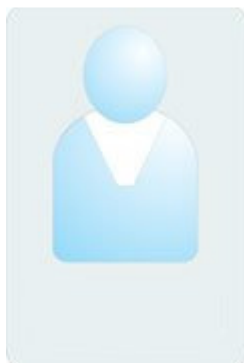
Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 25/07/2009

Impresso em: 09/11/09 15:15:05



Marcelo Dutra Duque

Graduado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Juiz de Fora, tendo atuado na área de farmacotécnica, no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semi-sólidas. Atualmente cursando Mestrado em FÁRMACO e Medicamentos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, trabalhando com desenvolvimento farmacotécnico de formas farmacêuticas sólidas utilizando planejamento experimental, além de atuar como professor assistente no curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista - UNIP.
(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 08/11/2009

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7085580900560038>



**Certificado
pelo autor em
08/11/09**

Dados pessoais

Nome Marcelo Dutra Duque

Nome em citações bibliográficas DUQUE, M. D.

Sexo Masculino

Endereço profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
Av. Prof. Lineu Prestes, 580
Cidade Universitária
05508-000 - Sao Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30913623 (11) 30913623
URL da Homepage: [Obs.: sou aluno de pós-graduação \(mestrado\) neste laboratório](#)

Formação acadêmica/Titulação

- 2007** Mestrado em andamento em FÁRMACO e Medicamentos .
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Otimização da liberação de difosfato de primaquina em comprimidos de liberação controlada, *Orientador:* Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri.
Palavras-chave: primaquina; comprimidos; matrizes hidrofílicas; Liberação controlada; Planejamento experimental de mistura.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica /
Especialidade: Desenvolvimento farmacotécnico.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica /
Especialidade: Planejamento estatístico de formulações.
- 2000 - 2005** Graduação em Faculdade de Farmácia e Bioquímica .
Universidade Federal de Juiz de Fora.

Formação complementar

- 2009 - 2009** Semin. de Tecnologias de Formulação e Revestimento. (Carga horária: 8h).
COLORCON.
- 2008 - 2008** Latin American Modified Release Forum 2008. (Carga horária: 9h).
COLORCON.
- 2006 - 2006** Pharmaceutical Tablet Technology -by Dr. Adel Sakr. (Carga horária: 30h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 2005 - 2005** Extensão universitária em Monitoria em Tecnologia Farmacêutica. (Carga horária: 400h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.

- 2005 - 2005** Assistência e Atenção Farmacêutica. (Carga horária: 30h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2004 - 2005** Extensão universitária em Estágio em Análises Clínicas com plantões. (Carga horária: 450h).
Hospital Universitário/UFJF.
- 2003 - 2005** Extensão universitária em Treinam. Profissional/Farmácia Universitária. (Carga horária: 1260h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2003 - 2003** Introdução à Química Farmacêutica e Medicinal. (Carga horária: 15h).
Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 2003 - 2003** Estrat. Racionais Desenvolv. de Novos Fármacos. (Carga horária: 15h).
Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 2003 - 2003** IX Escola de Verão Quim. Farmacêutica e Medicinal. (Carga horária: 45h).
Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 2003 - 2003** Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada. (Carga horária: 6h).
Conselho Federal de Farmácia.
- 2001 - 2002** Farmácia Hospitalar. (Carga horária: 163h).
Hospital Universitário/UFJF.
- 2001 - 2001** Estágio no Laboratório de Produção Farmacêutica. (Carga horária: 31h).
Faculdade de Farmácia e Bioquímica/UFJF.
- 2000 - 2000** Aplicação de Injetáveis e Aferição de P. Arterial. (Carga horária: 9h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2000 - 2000** Controle da Dor. (Carga horária: 9h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2000 - 2000** Nutrição Parenteral. (Carga horária: 6h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2000 - 2000** Síntese Orgânica. (Carga horária: 2h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2000 - 2000** Compostos Solúveis e Insolúveis. (Carga horária: 2h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 2000 - 2000** Fitoquímica. (Carga horária: 2h).
Universidade Federal de Juiz de Fora.
- 1990 - 1993** Curso básico de língua inglesa. (Carga horária: 400h).
Centro de Cultura Anglo Americana.

Atuação profissional

Universidade Paulista, UNIP, Brasil.

Vínculo institucional

2009 - Atual Vínculo: Professor assistente, Enquadramento Funcional: Professor universitário, Carga horária: 20

Atividades

02/2009 - Atual Ensino, Farmácia e Bioquímica, Nível: Graduação.

Disciplinas ministradas
Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos
Farmacotécnica Especial
Fundamentos de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos
Tópicos de Farmacotécnica

Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, FCF/USP, Brasil.

Vínculo institucional

2008 - Atual Vínculo: Aluno de pós-graduação, Enquadramento Funcional: Aluno de pós-graduação

Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP), FCF - USP, Brasil.

Vínculo institucional

2008 - 2008 Vínculo: Monitor de disciplina - PAE, Enquadramento Funcional: Monitor de Farmacotécnica - PAE, Carga horária: 6

Outras informações Monitor da disciplina de Farmacotécnica pelo programa PAE (Programa de Aperfeiçoamento de Ensino).

Faculdade de Ciências Farmacêuticas - FCF-USP, FCF-USP, Brasil.

Vínculo institucional

2008 - 2008 Vínculo: Monitor de disciplina - PAE, Enquadramento Funcional: Monitor de Manipulação - PAE, Carga horária: 6

Outras informações Monitor da disciplina de Manipulação Farmacêutica pelo programa PAE (Programa de Aperfeiçoamento de Ensino).

Drogaria São Paulo S.A., DSP, Brasil.

Vínculo institucional

2005 - 2007 Vínculo: Farmacêutico substituto, Enquadramento Funcional: Farmacêutico, Carga horária: 40

Faculdade de Farmácia e Bioquímica/UFJF, FFB/UFJF, Brasil.

Vínculo institucional

2005 - 2005 Vínculo: Monitor de disciplina, Enquadramento Funcional: Monitor de Tecnologia Farmacêutica, Carga horária: 10

Outras informações Monitor da disciplina Tecnologia Farmacêutica e de Cosméticos.

Faculdade de Farmácia e Bioquímica/UFJF, FFB/UFJF, Brasil.

Vínculo institucional

2003 - 2005 Vínculo: Monitor / Bolsista, Enquadramento Funcional: Monitor da Farmácia Universitária, Carga horária: 15

Outras informações Monitor em Manipulação Farmacêutica pela Farmácia Universitária / FFB / UFJF.

Vínculo institucional

2002 - 2003 Vínculo: Bolsista Iniciação científica, Enquadramento Funcional: Bolsista do Cnpq, Carga horária: 20

Outras informações Bolsa de Iniciação científica do Cnpq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Áreas de atuação

Idiomas

Inglês Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Espanhol Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.

Produção em C,T & A

Produção bibliográfica

Resumos publicados em anais de congressos

1. ✨ DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; TAQUEDA, M. E. S. ; SERRA, C. H. R. ; PORTA, V. ; KANEKO, T. M. ; VELASCO, M. V. R. ; CONSIGLIERI, V. O. . Optimization of primaquine diphosphate controlled release tablets produced with different viscosity grades of HPMC. In: Simpósio Anual de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas, 2009, São Paulo. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. v. 45. p. 22-22.
Palavras-chave: Liberação controlada; primaquina; Planejamento experimental de mistura.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento farmacotécnico.
Grande área: Ciências Exatas e da Terra / *Área:* Matemática / *Subárea:* Planejamento estatístico.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Regional; Brasil/ Inglês; *Meio de divulgação:* Outro
2. DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; TAQUEDA, M. E. S. ; SERRA, C. H. R. ; PORTA, V. ; KANEKO, T. M. ; VELASCO, M. V. R. ; CONSIGLIERI, V. O. . Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de difosfato de primaquina. In: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia da FCF - USP, 2008, São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo : Hermano Editoração, 2008. v. 44. p. 39-39.
Palavras-chave: liberação prolongada; matrizes hidrofílicas; Planejamento experimental de mistura; primaquina.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento farmacotécnico.
Grande área: Ciências Exatas e da Terra / *Área:* Probabilidade e Estatística / *Subárea:* Estatística.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso; ISSN/ISBN: 15169332.
3. DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; CONSIGLIERI, V. O. ; BOU-CHACRA, N. A. . Desenvolvimento de nanocápsulas contendo nimodipino para formulação de produto inovador. In: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia da FCF - USP, 2008, São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo : Hermano Editoração, 2008. v. 44. p. 64-64.
Palavras-chave: Nimodipino; Nanocápsulas; Espectrofotometria derivada.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento farmacotécnico.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Nanotecnologia.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso; ISSN/ISBN: 15169332.
4. KREIDEL, R. N. ; DUQUE, M. D. ; SERRA, C. H. R. ; PORTA, V. ; TAQUEDA, M. E. S. ; KANEKO, T. M. ; VELASCO, M. V. R. ; CONSIGLIERI, V. O. . Dispersões sólidas de nimodipino, PEG 6000 e poloxamer 407: avaliação das características de solubilidade e dissolução. In: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e

Tecnologia da FCF - USP, 2008, São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo :
Hermano Editoração, 2008. v. 44. p. 30-30.

Palavras-chave: Nimodipino; Dispersões sólidas; Solubilidade.

Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.

Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento farmacotécnico.

Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso; ISSN/ISBN: 15169332.

5. ★ DUQUE, M. D. ; SOUZA, D. H. ; GONÇALVES, L. M. ; BERNARDO, R. S. ; PINHO, J.J.R.G. . Avaliação e estudo da estabilidade físico-química de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico.. In: XIV Congresso Paulista de Farmacêuticos, 2005, São Paulo. Revista Científica. São Paulo : Publicação do CRF-SP, 2005. v. Ano II. p. 65-66.
Palavras-chave: Cetoconazol; Espectrofotometria; Oxidação.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Tecnologia Farmacêutica.
Setores de atividade: Ensaio de materiais e de produtos; análise de qualidade; Fabricação de produtos farmacêuticos; Desenvolvimento de produtos tecnológicos voltados para a saúde humana.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso
6. ★ FABRI, E. S. ; DUQUE, M. D. ; PINHO, J.J.R.G. . Determinação do teor de vitamina C em comprimidos e nos frutos de acerola cultivada no Horto de Plantas Medicinais da Faculdade de Farmácia da UFJF-MG.. In: XIII Congresso Paulista de Farmacêuticos, 2003, São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo : Editora da USP, 2003. v. 39. p. 32-32.
Palavras-chave: Vitamina C; Acerola; Espectrofotometria.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Tecnologia Farmacêutica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Análise e Controle de Medicamentos.
Setores de atividade: Fabricação de produtos farmacêuticos; Ensaio de materiais e de produtos; análise de qualidade.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso
O Orientador, José de Jesus é que apresentou esse trabalho, com o meu nome. Este trabalho foi financiado pelo CNPq/PIBIC/UFJF..
7. ★ DUQUE, M. D. ; GONÇALVES, L. M. ; FERRAZ, M. V. ; FERRAZ, H. G. ; PINHO, J.J.R.G. . Desenvolvimento e avaliação do volume de sedimentação de suspensões pediátricas contendo mebendazol. Estudo comparativo de produtos industrializados.. In: Congresso Brasileiro de Farmácia, 2003, São Paulo. Guia do Congressista/Congresso Brasileiro de Farmácia, 2003. p. 78-78.
Palavras-chave: Mebendazol; Anti-helmíntico; Suspensões; Volume de sedimentação; Espectrofotometria.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Análise e Controle de Medicamentos.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Tecnologia Farmacêutica.
Setores de atividade: Ensaio de materiais e de produtos; análise de qualidade; Fabricação de produtos farmacêuticos.
Referências adicionais: *Classificação do evento:* Nacional; Brasil/ Português; *Meio de divulgação:* Impresso
Este trabalho foi financiado pelo CNPq/PIBIC/UFJF.

Apresentações de Trabalho

1. ★ DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; TAQUEDA, M. E. S. ; SERRA, C. H. R. ; PORTA, V. ; KANEKO, T. M. ; VELASCO, M. V. R. ; CONSIGLIERI, V. O. . Optimization of primaquine diphosphate controlled release tablets produced with different viscosity grades of HPMC. 2009. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
Palavras-chave: Liberação controlada; primaquina; Planejamento experimental de mistura.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento farmacotécnico.
Grande área: Ciências Exatas e da Terra / *Área:* Matemática / *Subárea:* Planejamento estatístico.
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Cidade Universitária - São Paulo; Cidade: São Paulo; Evento: Simpósio Anual de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas; Inst. promotora/financiadora: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
2. DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; TAQUEDA, M. E. S. ; SERRA, C. H. R. ; PORTA, V. ; KANEKO, T. M. ; VELASCO, M. V. R. ; CONSIGLIERI, V. O. . Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de difosfato de primaquina. 2008. (Apresentação de Trabalho/Outra).
Palavras-chave: matrizes hidrofílicas; primaquina; Planejamento experimental de mistura; liberação prolongada.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento

farmacotécnico.

Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Planejamento estatístico de formulações.

Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP; Cidade: São Paulo; Evento: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia; Inst. promotora/financiadora: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

3. DUQUE, M. D. ; KREIDEL, R. N. ; CONSIGLIERI, V. O. ; BOU-CHACRA, N. A. . Desenvolvimento de nanocápsulas de nimodipino para obtenção de produto inovador. 2008. (Apresentação de Trabalho/Outra).
Palavras-chave: Nanocápsulas; Nimodipino; Espectrofotometria derivada.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Desenvolvimento analítico.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Farmacotécnica / *Especialidade:* Nanotecnologia.
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP; Cidade: São Paulo; Evento: XII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia; Inst. promotora/financiadora: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

Eventos

Participação em eventos

1. XIV Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia.Optimization of primaquine diphosphate controlled release tablets produced with different viscosity grades of HPMC. 2009. (Simpósio).
Referências adicionais: Brasil/
tipo de participação: Poster / Painei
forma de participação: Participante.
2. XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia.Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de difosfato de primaquina. 2008. (Seminário).
Referências adicionais: Brasil/
tipo de participação: Poster / Painei
forma de participação: Participante.
3. XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia.Desenvolvimento de nanocápsulas de nimodipino para obtenção de produto inovador. 2008. (Seminário).
Referências adicionais: Brasil/
tipo de participação: Poster / Painei
forma de participação: Participante.
4. XIV Congresso Paulista de Farmacêuticos.Avaliação e estudo da estabilidade físico-química de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico.. 2005. (Congresso).
Palavras-chave: Cetoconazol; Espectrofotometria; Oxidação.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Tecnologia Farmacêutica.
Setores de atividade: Ensaio de materiais e de produtos; análise de qualidade; Fabricação de produtos farmacêuticos; Desenvolvimento de produtos tecnológicos voltados para a saúde humana.
Referências adicionais: Brasil/
tipo de participação: Poster / Painei
forma de participação: Participante.
5. Congresso Brasileiro de Farmácia.Desenvolvimento e avaliação do volume de sedimentação de suspensões pediátricas contendo mebendazol. Estudo comparativo de produtos industrializados.. 2003. (Congresso).
Palavras-chave: Volume de sedimentação; Suspensões; Mebendazol; Espectrofotometria.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Análise e Controle de Medicamentos.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Farmácia / *Subárea:* Tecnologia Farmacêutica.
Setores de atividade: Ensaio de materiais e de produtos; análise de qualidade; Fabricação de produtos farmacêuticos.
Referências adicionais: Brasil/
tipo de participação: Poster / Painei
forma de participação: Participante.