

Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo

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

Dissolução de Formas Farmacêuticas Sólidas contendo Antimaláricos e  
Desenvolvimentos de Comprimidos de Primaquina de Liberação  
Convencional

Letícia Norma Carpentieri Rodrigues

Tese para obtenção do grau de  
DOUTOR

Orientador:  
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo  
2003

17664

---

**DEDALUS - Acervo - CQ**



30100005532

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

**Rodrigues, Letícia Norma Carpentieri**  
**R696d** Dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo  
antimaláricos e desenvolvimento de comprimidos de primaquina  
de liberação convencional / Letícia Norma Carpentieri  
Rodrigues. -- São Paulo, 2003.  
203p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.  
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

I. Formulações farmacêuticas 2. Terapia por drogas :  
Malária I. T. II. Ferraz, Humberto Gomes, orientador.

615.4 CDD

Letícia Norma Carpentieri Rodrigues

Dissolução de Formas Farmacêuticas Sólidas contendo Antimaláricos e  
Desenvolvimentos de Comprimidos de Primaquina de Liberação  
Convencional

Comissão Julgadora  
da  
Tese para obtenção do grau de Doutor

---

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz  
orientador/presidente

---

Prof. Dr. Marco Antônio Segatto Silva

---

Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Vladi Olga Consiglieri

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Sílvia Storpirtis

São Paulo, 26 de agosto de 2003.

---

*A malária é reconhecida como grave problema de Saúde Pública no mundo, atingindo 40% da população de mais de 100 países. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que ocorrem no mundo cerca de 300 a 500 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes ao ano, predominantemente crianças.*

*World Health Organization, 2002.*



## DEDICO

### *A Thaís*

*Que na sua pouca idade aceitou e compreendeu a minha ausência.*

*A você que - pelo exemplo - brincar de escolinha é o passatempo preferido; um estojo, um lápis e uma caneta – presentes favoritos.*

### *Ao Vilmar*

*Pelo carinho, paciência e incentivo inesgotável. Pelas palavras de amigas quando me mostrava exausta. Pelo incentivo sempre mesmo quando tudo parecia despençar.*

### *A meus Pais – Afides e Armênio,*

*"Nunca consideres o estudo como uma obrigação, mas sim como uma oportunidade para penetrar no belo e maravilhoso mundo do saber."*

*Einstein*

*Pai, você se foi antes que pudesse lhe dar esta alegria – perdão, atrasei-me.*

*Mãe – mesmo no pouco tempo juntas segui seus passos.*

*Este é o meu presente para vocês que sempre me ensinaram o valor de estudar.*

*"A sua presença, sempre se fará sentir, pois sou a continuidade do seu brilho."*

## *AGRADECIMENTOS*

*Ao amigo e orientador Humberto,*

*Pela prontidão em aceitar-me para orientação – de olhos fechados – acreditando no meu crescimento científico. Pela dedicação e incentivo – sempre.*

*Provamos por meio da lógica, porém descobrimos por meio da intuição.*

*Henri Poincaré*

*Seu esforço, dedicação e competência cultivaram a minha admiração, sua conduta e grandeza profissional o fazem um exemplo de vida.*

*A Silvia*

*"Quem não compreende um olhar tampouco compreenderá uma longa explicação."*

*Pela compreensão, carinho, incentivo e força em todas as horas.*

*A Cida*

*Minha segunda mãe, minha melhor amiga.*

*A Marlene*

*Pela amizade inabalável, por cuidar da Thais - sua filha, na minha ausência.*

---

## *Aos Amigos*

*“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,  
pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui a outra.  
Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,  
mas não vai só, nem nos deixa só, leva um pouco  
de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.”*

*Antoine Saint-Exupery*

*A Suzane, Charles e Rita (Fuzzi) - Tecnoblister<sup>®</sup> - por nos cederem a emblistadeira manual e, pela confiança e imensa amizade gerada em tão pouco tempo.*

*A Clarice, minha amiga de grupo e, acima de tudo - "de coração" -, que me ajudou quando eu mais precisava.*

*A Kyung e Eunice pelas horas de desabafo, pelas gargalhadas, pela amizade inabalável que construímos durante o concício nos início do Biofar.*

*A Claudinéia, por nunca esquecer de mim nas festas, pela amizade e bate-papo nas horas de cansaço e pela prontidão em atender sempre.*

*A Sayuri, amiga e parceira em todas as fases deste trabalho – pelo esforço, dedicação e empenho em aprender e ensinar.*

*A Kátia e Regiane pela amizade, além de empenho e dedicação na finalização dos trabalhos.*

*A Adriana e Leila, bibliotecárias, pelas aulas e ajuda incansável.*

*Ao Professor Clóvis Ribeiro e a amiga Luiciana Guinesi pela prontidão em me ceder e ensinar a operar o equipamento de DSC.*

*A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.*

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	iii	
LISTA DE TABELAS .....	x	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xviii	
LISTA DE SÍMBOLOS .....	xx	
RESUMO .....	xxi	
ABSTRACT .....	xxii	
I	INTRODUÇÃO .....	01
II	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	05
2.1	MALÁRIA: ASPECTOS GERAIS .....	05
2.1.1	Etiologia e Transmissão .....	09
2.1.2	Ciclo Biológico dos Plasmódios .....	10
2.1.3	Manifestações Clínicas .....	12
2.1.4	Terapêutica da Malária .....	13
2.1.5	Antimaláricos Quinolínicos - Estabilidade <i>in vitro</i> e Efeitos Adversos <i>in vivo</i> .....	30
2.1.6	Profilaxia da Malária .....	37
2.1.7	Pesquisas Recentes e Perspectivas Futuras da Quimioterapia Antimalárica .....	38
2.1.8	Dissolução de Antimaláricos .....	40
2.2	ESTABILIDADE DOS COMPRIMIDOS .....	43
2.2.1	Embalagem e Estabilidade de Comprimidos .....	44
2.3	EMPREGO DAS TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS EM ANÁLISES FARMACÊUTICAS .....	47
III	OBJETIVOS .....	61
IV	MATERIAL E MÉTODOS .....	62
4.1	EQUIPAMENTOS .....	62
4.2	REAGENTES E SOLUÇÕES .....	64



4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	68
4.3.1	Espectro de absorção na região do UV-VIS para fosfato de primaquina .....	68
4.3.2	Curvas de Calibração .....	68
4.3.3	Ensaio de Dissolução .....	69
4.3.4	Metodologia empregada para comparação dos perfis de dissolução .....	71
4.3.5	Ensaio Físico-químico .....	73
4.3.6	Curvas DSC .....	77
4.3.7	Planejamento e Produção dos Comprimidos .....	77
4.3.8	Revestimento das Formulações .....	81
4.3.9	Estudos de Estabilidade Acelerada .....	81
4.3.10	Validação de Método Analítico para Quantificação de Fosfato de Primaquina .....	82
V	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	86
5.1	AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E CURVAS DSC DOS ANTIMALÁRICOS SULFATO DE QUININO, DIFOSFATO DE CLOROQUINA E FOSFATO DE PRIMAQUINA .....	86
5.1.1	Sulfato de Quinino .....	86
5.1.2	Difosfato de Cloroquina .....	99
5.1.3	Fosfato de Primaquina .....	111
5.2	PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE FOSFATO DE PRIMAQUINA .....	133
5.2.1	Estudos usando DSC .....	133
5.2.2	Ensaio Físico-químico e Curvas DSC das Formulações .....	147
5.2.3	Avaliação da estabilidade da formulação eletiva, sob as formas comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER), de liberação convencional .....	164
VI	CONCLUSÃO .....	182
VII	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	183
VIII	ANEXOS .....	184
IX	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	187
	APÊNDICE .....	204

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Incidência da malária no mundo segundo a Organização Mundial de Saúde. A área hachurada representa as áreas endêmicas (WHO, 1977). .....	06
Figura 2.2 Classificação das áreas de risco para malária, segundo a Incidência Parasitária Anual (IPA) e o local provável de infecção (WHO, 2002). .....	07
Figura 2.3 Distribuição da incidência parasitária anual. Região Amazônica, 1962 a 2001 (WHO, 2002). .....	08
Figura 2.4 Ciclo biológico do Plasmodium (US, 2003). .....	11
Figura 2.5 Gênese dos fármacos antimaláricos através de modificação molecular do cloreto de metionínio e da incorporação de grupamento de quinina e de $\alpha$ -dialquilamino-o-cresóis (Korolkovas, 1988). .....	14
Figura 2.6 Representação esquemática do ciclo biológico dos plasmódios e indicação dos alvos de ação dos antimaláricos (Brasil, 2001). .....	17
Figura 2.7 Antimaláricos de importância clínica (Korolkovas, 1988). .....	18
Figura 2.8 Configurações absolutas dos alcalóides da quina. Notem-se as diferenças na configuração nos carbonos 8 e 9 (Korolkovas, 1988). .....	24
Figura 2.9 Esquema proposto para metabolismo da quinina em homem envolvendo a enzima citocromo P450 III na formação do maior metabólito 3-hidroquinina (3-OH). Outros metabólitos incluindo quinina-N-óxido (N-óxido), O-desmetilquinina (O-demetil), 2'-oxoquininone são possíveis e têm sido descritos (Wanwimolruk, 1995). .....	31
Figura 2.10 Padrão de degradação da cloroquina em isopropanol após exposição na luz (240 a 600 nm). Os radicais R <sub>1</sub> e R <sub>2</sub> no composto (2) não foram identificados (Nord <i>et al.</i> , 1991). .....	32

---

---

Figura 2.11 Equilíbrio das formas monocátion-dicátion ( $pK_{GR1} = 8,4$ , $pK_{GR2} = 9,32$ ) e o equilíbrio da molécula monocátion-neutra ( $pK_{R1F} = 10,35$ e $pK_{R2F} = 9,43$ ) da cloroquina (Nord <i>et al.</i> , 1997). .....	33
Figura 2.12 Degradação da cloroquina em solução aquosa <i>in vitro</i> (Nord <i>et al.</i> , 1997). .....	34
Figura 2.13 Destino dos metabólitos da primaquina no homem mostrando caminhos conhecidos ( $\rightarrow$ ) e rotas do metabolismo propostas, mas não identificadas (----) (Mihaly <i>et al.</i> , 1984). .....	35
Figura 2.14 Produtos de degradação da primaquina em tampão fosfato pH 7,4 após exposição à luz (320 a 600 nm). R no composto 7 é $C_9H_{12}NO_4$ (Kristensen, 1993). .....	36
Figura 2.15 – Análise Térmica Diferencial (DTA): (a) Instrumento de DTA clássico: A – amostra; R – referência; (b) Representação de uma curva de DTA. A temperatura é medida no interior da amostra e do referência. (Brown, 1988). .....	49
Figura 2.16 Calorimetria de Exploratória Diferencial (DSC) com compensação de potência: (a) Instrumento clássico de DSC com compensação de potência e, (b) Curva típica de DSC com compensação de potência. A temperatura é medida, através do termopar, na base das cápsulas da amostra e da referência. (Brown, 1988). .....	51
Figura 2.17 Curva DSC para um polímero orgânico de elevada densidade. A área sobre a endoterma (exoterma) é igual à variação de entalpia ( $\Delta H$ ), para o evento térmico (Brown, 1988). .....	52
Figura 2.18 Calorimetria de Exploratória Diferencial (DSC) com fluxo de calor: (a) Instrumento clássico de DSC com fluxo de calor e, (b) Curva típica de DSC com fluxo de calor. A temperatura é medida, através do termopar, na base das cápsulas da amostra e da referência. (Brown, 1988). .....	53
Figura 2.19 Curvas Termogravimétricas: (a) Curva termogravimétrica típica. 1 – massa constante; 2– curva de perda de massa; (b) Curva termogravimétrica derivada, típica. 1 – $dm/dt = 0$ (platô); 2 – $dm/dt =$ pico máximo (perda máxima de massa) (Brown, 1988). .....	58

Figura 2.20 Representação esquemática de uma termobalança. (Brown, 1988).	58
Figura 2.21 Principais tipo de curvas termogravimétricas (TG) (Brown, 1988).	59
Figura 2.22 Curva de TG/DTG (a) e DSC (b) do Ibuprofeno. Decomposição em uma única etapa (Ribeiro <i>et al.</i> , 1996). .....	60
Figura 5.1 Variação dos valores de peso dos lotes A1 e A2. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média $\pm$ 5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999). .....	88
Figura 5.2 Curva de calibração obtida a partir de solução-padrão de sulfato de quinina em HCl 0,01 M. ....	91
Figura 5.3 Perfis de dissolução do sulfato de quinina em comprimidos de 500 mg obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes A1 e A2. ....	94
Figura 5.4 Comparação estatística dos valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) para os lotes A1 e A2. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	97
Figura 5.5 Curvas DSC do sulfato de quinina (substância química de referência) e dos lotes A1 e A2, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> .....	98
Figura 5.6 Variação do peso dos lotes B1, B2 e B3. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância descritos pela Farmacopéia Americana (1999) (média $\pm$ 5%). .....	100
Figura 5.7 Curva de calibração obtida a partir de solução-padrão de difosfato de cloroquina em água. ....	103
Figura 5.8 Perfis de dissolução difosfato de cloroquina em comprimidos de 250 mg obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes B1, B2 e B3. ....	105

Figura 5.9 Comparação estatística dos valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) para os lotes B1, B2 e B3. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	109
Figura 5.10 Curvas DSC do difosfato de cloroquina (substância química de referência) e dos lotes B1, B2 e B3, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . ....	110
Figura 5.11 Espectro de absorção na região do ultravioleta de fosfato de primaquina $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ , em HCl $0,01 \text{ M}$ . ....	112
Figura 5.12 Espectro de absorção na região do ultravioleta de solução placebo preparada como a amostra, em HCl $0,01 \text{ M}$ . ....	113
Figura 5.13 Curva de calibração de fosfato de primaquina obtida por análise espectrofotométrica em $224 \text{ nm}$ , a partir de diferentes diluições em HCl $0,01 \text{ M}$ : coeficiente angular (a) = $0,0509$ ; coeficiente linear (b) = $-0,0007$ ; coeficiente de correlação (r) = $0,9997$ ; erro padrão da regressão (Se) = $0,00507$ . ....	116
Figura 5.14 Variação do peso dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média $\pm 7,5\%$ ) descritos pela Farmacopéia Americana (1999). ....	120
Figura 5.15 Perfis de dissolução de fosfato de primaquina em comprimidos, obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	126
Figura 5.16 Comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	130
Figura 5.17 Curvas DSC dos lotes C1, C9 e C10 e fosfato de primaquina (substância química de referência) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . ....	132

---

Figura 5.18 Curvas DSC do fosfato de primaquina (substância química de referência) e fosfato de primaquina procedente da TAIXING CHEMICAL CO. LTD. obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	133
Figura 5.19 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/celulose microcristalina obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	135
Figura 5.20 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/amido e obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	136
Figura 5.21 Curvas DSC do fosfato de primaquina, dióxido de silício e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/dióxido de silício obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	137
Figura 5.22 Curvas DSC do fosfato de primaquina, crospovidone e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/crospovidone obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	138
Figura 5.23 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/talco obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	139
Figura 5.24 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/ácido esteárico obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	140
Figura 5.25 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/lauril sulfato de sódio obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	141
Figura 5.26 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/lactose anidra obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	142

Figura 5.27 Curvas DSC do fosfato de primaquina, glicolato de amido sódico e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/glicolato de amido sódico obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . .....	143
Figura 5.28 Curvas DSC do fosfato de primaquina e mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/estearato de magnésio obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> .....	145
Figura 5.29 Variação do peso médio das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. A linha cheia representa os pesos teóricos dos comprimidos e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média ± 5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999). .....	148
Figura 5.30 Representação gráfica da relação dureza e friabilidade para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	151
Figura 5.31 Perfis de dissolução de comprimidos de fosfato de primaquina, obtidos para cada intervalo de tempo para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 e lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. . ....	155
Figura 5.32 Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	160
Figura 5.33a Curvas DSC de fosfato de primaquina (substância química de referência) da formulação F1 e F4 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . ....	161
Figura 5.33b Curvas DSC de fosfato de primaquina (substância química de referência) da formulação F4 e F8 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10°C min <sup>-1</sup> . ....	162
Figura 5.34a Peso médio da formulação eletiva não revestida (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses (45°C/75% UR). A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média ± 5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999). ....	166

---

Figura 5.34b Peso médio da formulação eletiva revestida (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses (45°C/75% UR). A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média $\pm$ 5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999). .....	167
Figura 5.35a Perfis de dissolução obtidos para comprimidos não revestidos da formulação eletiva (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses. ....	173
Figura 5.35b Perfis de dissolução obtidos para comprimidos revestidos da formulação eletiva (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses. ....	174
Figura 5.36a Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) da formulação eletiva não revestida (FE) durante estudos de estabilidade acelerada (45°C/65% UR). As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	179
Figura 5.36b Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) da formulação eletiva revestida (FER) durante estudos de estabilidade acelerada (45°C/65% UR). As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas. ....	180



## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Classificação dos esquizotomicidas e seu mecanismo de ação (FUNASA – Manual de Terapêutica da Malária, 2001). .....	19
Tabela 2.2 Critérios de estabilidade estabelecidos pela RDC nº 84, de 19 de Março de 2002 (ANVISA, 2002). .....	43
Tabela 2.3 Propriedades barreira dos laminados (Hanlon, 1971; Forcínio, 1998). .....	46
Tabela 2.4 Principais técnicas termoanalíticas (Brown, 1988). .....	48
Tabela 2.5 Informações farmacêuticas importantes obtidas através de técnicas termoanalíticas (Brown, 1988). .....	48
Tabela 2.6 Fenômenos físicos e químicos detectados por DTA/DSC (Wendlandt, 1985). .....	54
Tabela 4.1 Data de fabricação e validade dos lotes de sulfato de quinino analisados. ....	64
Tabela 4.2 Data de fabricação e validade dos lotes de difosfato de cloroquina analisados. ....	65
Tabela 4.3 Data de fabricação e validade dos lotes de fosfato de primaquina analisados. ....	65
Tabela 4.4 Condições utilizadas para determinação do teste de dissolução do sulfato de quinino em comprimidos (United States Pharmacopeia - Supplement 1, 2000). .....	69
Tabela 4.5 Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução de difosfato de cloroquina em comprimidos (United States Pharmacopeia, 1999). ....	69
Tabela 4.6 – Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução de fosfato de primaquina em comprimidos (United States Pharmacopeia - Supplement 1, 2000). .....	70
Tabela 4.7 Fatores e níveis utilizados no planejamento estatístico utilizando projeto fatorial das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina. ....	78

---

Tabela 4.8 Planejamento estatístico utilizando-se projeto fatorial das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina, com dois níveis (mínimo e máximo) e três variáveis ( $x_1, x_2, x_3$ ).....	78
Tabela 4.9 Composição das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina planejadas segundo projeto fatorial. ....	79
Tabela 4.10 – Composição das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina após estudos de compatibilidade usando calorimetria exploratória diferencial (DSC). ....	80
Tabela 4.11 – Composição do filme pelicular solúvel usado para revestimento dos comprimidos de fosfato de primaquina (FER). ....	81
Tabela 4.12 Preparo de soluções para avaliação da porcentagem de recuperação, utilizando-se metodologia analítica para quantificação de fosfato de primaquina por espectrofotometria em meio HCl 0,01 M e leitura a 224 nm. ....	84
Tabela 5.1 Tolerâncias da variação de peso para comprimidos não revestidos (United States Pharmacopeia, 1999). ....	87
Tabela 5.2 Valores individuais de peso médio, diâmetro, espessura e dureza dos comprimidos de sulfato de quinino 500 mg dos lotes A1 e A2. ....	87
Tabela 5.3 Valores experimentais de friabilidade dos lotes A1 e A2 obtidos a partir da média de 20 comprimidos de sulfato de quinino 500 mg. ....	89
Tabela 5.4 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de sulfato de quinino dos lotes A1 e A2 conforme recomendações da Farmacopéia Americana (1999). ....	90
Tabela 5.5 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes A1 e A2. ....	92
Tabela 5.6 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes A1 e A2 contendo 500 mg de sulfato de quinino obtidos conforme item 4.3.3.2. ....	94
Tabela 5.7 Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi). ....	95
Tabela 5.8 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes. ....	95

---

Tabela 5.9 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os comprimidos dos lotes A1 e A2. ....	96
Tabela 5.10 Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes A1 e A2. ....	97
Tabela 5.11 Valores individuais de peso médio, diâmetro, espessura e dureza dos comprimidos de difosfato de cloroquina 250 mg dos lotes B1, B2 e B3. ....	100
Tabela 5.12 Valores de friabilidade dos lotes B1, B2 e B3, obtidos a partir da média de 20 comprimidos de difosfato de cloroquina 250 mg.. ....	101
Tabela 5.13 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de difosfato de cloroquina dos lotes B1, B2 e B3, conforme recomendações Farmacopéia Americana (1999). ....	102
Tabela 5.14 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes B1, B2 e B3. ....	104
Tabela 5.15 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes B1, B2 e B3 contendo 250 mg de difosfato de cloroquina obtidos conforme item 4.3.3.2. ....	105
Tabela 5.16 Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi). ....	106
Tabela 5.17 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes. ....	106
Tabela 5.18 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os lotes B1, B2 e B3. ....	107
Tabela 5.19 Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes B1, B2 e B3. ....	107
Tabela 5.20 Comparação dos perfis de dissolução dos lotes B1, B2 e B3, usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa. ...	108
Tabela 5.21 Pesquisa de Interferentes pelo método de espectrofotometria na região do ultravioleta ( $\lambda = 224 \text{ nm}$ ). ....	114

---

---

Tabela 5.22 Valores experimentais obtidos para a curva de calibração a partir de análise espectrofotométrica, com leitura a 224 nm de padrão de fosfato de primaquina em HCl 0,01 M. ....	115
Tabela 5.23 Valores experimentais de porcentagem de recuperação de fosfato de primaquina obtidos pelo método de adição de padrão. ....	117
Tabela 5.24 Avaliação da precisão intra-ensaio e inter-ensaio da metodologia analítica empregada para quantificação espectrofotométrica de fosfato de primaquina em HCl 0,01 M com leitura em 224 nm. ....	118
Tabela 5.25 Valores médios de peso médio obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	119
Tabela 5.26 Valores médios de diâmetro obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	120
Tabela 5.27 Valores médios de espessura obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	121
Tabela 5.28 Valores médios de dureza obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	121
Tabela 5.29 Valores de friabilidade dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, obtidos a partir da média de 20 comprimidos de fosfato de primaquina. ....	122
Tabela 5.30 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, conforme recomendações Farmacopéia Americana (1999). ....	123
Tabela 5.31 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	124
Tabela 5.32 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10 contendo 15 mg de fosfato de primaquina obtidos conforme item 4.3.3.2. ....	125
Tabela 5.33 Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi). ....	127

---

Tabela 5.34 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes. ....	127
Tabela 5.35 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	128
Tabela 5.36 Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. ....	129
Tabela 5.37 Comparação dos perfis de dissolução dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 8,52). ....	129
Tabela 5.38 Valores de ( $f_1$ ) e ( $f_2$ ) calculados a partir dos perfis de dissolução obtidos para os lotes C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, tomando como referência o lote C1 (FDA, 1995). ....	131
Tabela 5.39 Valores médios de peso médio dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	147
Tabela 5.40 Valores médios de diâmetro dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	149
Tabela 5.41 Valores médios de espessura dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	149
Tabela 5.42 Valores médios de dureza dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	149
Tabela 5.43 Valores de friabilidade das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8, obtidos a partir da média de 20 comprimidos. ....	150
Tabela 5.44 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 conforme recomendações da Farmacopéia Americana (1999). ....	152
Tabela 5.45 Valores obtidos no teste de dissolução para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	153

Tabela 5.46 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 contendo 15 mg de fosfato de primaquina obtidos conforme item 4.3.3.2. ....	154
Tabela 5.47 Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi). ....	156
Tabela 5.48 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes. ....	157
Tabela 5.49 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	158
Tabela 5.50 Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. ....	159
Tabela 5.51 Comparação dos perfis de dissolução usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa. ....	159
Tabela 5.52 Valores médios de peso médio dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetidos a 45°C/75% UR por seis meses. ....	165
Tabela 5.53 Valores médios de diâmetro dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetidos a 45°C/75% UR por seis meses. ....	168
Tabela 5.54 Valores médios de espessura dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetidos a 45°C/75% UR por seis meses. ....	168
Tabela 5.55 Valores médios de dureza dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetido a 45°C/75% UR por seis meses. ....	169

Tabela 5.56 Valores experimentais de friabilidade dos comprimidos de fosfato de primaquina da formulação eletiva não revestida (FE), submetidas a 45°C/75% UR, obtidos a partir da média de 20 comprimidos de fosfato de primaquina, conforme descrito no item 4.2.2.6.4. ....	169
Tabela 5.57 Teor de fármaco em amostra de comprimidos não revestidos de fosfato de primaquina da formulação eletiva não revestida (FE), submetidos a 45°C/75% UR por seis meses. ....	170
Tabela 5.58 Valores obtidos no teste de dissolução para a formulação eletiva não revestida (FE) e revestida (FER), submetidas a estudo de estabilidade acelerada por seis meses. ....	171
Tabela 5.59 Valores de porcentagem dissolvida obtida para os perfis de dissolução das formulações eletiva não revestida (FE) e revestida (FER), submetidas a estudo de estabilidade acelerada por seis meses. ....	172
Tabela 5.60a Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi) para comprimidos não revestidos da formulação eletiva (FE) submetidos a estudo de estabilidade acelerada por seis meses. ....	175
Tabela 5.60b Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi) para comprimidos revestidos da formulação eletiva (FER) submetidos a estudos de estabilidade acelerada por seis meses. ....	175
Tabela 5.61 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes para as formulações eletivas não revestida (FE) e revestida (FER) submetidas a estudo de estabilidade acelerada por seis meses. ....	176
Tabela 5.62 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) obtidos para as formulações eletivas não revestida (FE) e revestida (FER) submetidas a estudo de estabilidade acelerada. ...	177

Tabela 5.63a Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para a formulação eletiva não revestida (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses. ....	178
Tabela 5.63b Análise da variância (ANOVA) dos valores de eficiência de dissolução (ED) para a formulação FER submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses. ....	178
Tabela 5.64 Comparação dos perfis de dissolução da formulação eletiva não revestida (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada, usando-se modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução (ED), empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 4,63).	181



## ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional da Vigilância Sanitária
(AM)	(Amazonas)
CDC	Center for Disease Control
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CFC ( <i>alu-alu</i> <sup>®</sup> )	Cold Form Foil Laminado Alumínio-Alumínio
COCs	Copolímero de Olefinas Cíclicas
CTFE	Clorotrifluoretileno
DMA	Dynamic Mechanical Analysis Termomecanometria dinâmica
(DPPC)	(Dipalmitoilfofatidilcolina)
DTG	Derivative termogravimetry Termogravimetria derivada
DTA	Differential Thermal Analysis Análise Térmica Diferencial
DSC	Differential Scanning Calorimetry Calorimetria Exploratória Diferencial
ED	Eficiência de Dissolução
EGA	Evolved gas analysis Análise de gás desprendido
EGD	Evolved gas detection Detecção de gás desprendido
FDA	Food and Drug Administration
FE	Formulação Eletiva
FER	Formulação Eletiva Revestida
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GT - Malária	Gerência Técnica da Malária
HCl	Ácido Clorídrico

HSM	Hot Stage Microscopy or Termomicroscopy Termomicroscopia
ICH	International Conference Harmonization
ICTAC	International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry
IPA	Incidência Parasitária Anual
MDS	Mínima Diferença Significativa
MTDSC	Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry Calorimetria Exploratória Diferencial com Temperatura Modulada
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPA	Poliâmida Orientada
PE	Polietileno
PEG	Polioxietilenoglicol
PET	Polietileno Tereftalato
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária
PP	Polipropileno
PS	Poliestireno
PVC	Cloreto de polivinila
PVDC	Cloreto de poliviniledeno
(SEM)	(Scanning Electronic Microscopy)
	Termodilatometry
TD	Termodilatometria
TDR	Tropical Diseases Research
TG	Termogravimetry or thermogravimetric analysis (TGA) Termogravimetria
	Thermomechanical Analysis
TMA	Análise Termomecânica
UV-VIS	Espectrofotometria Ultravioleta-visível
WHO	World Health Organization

## SÍMBOLOS

$(\Delta Q)$	Fluxo de calor diferencial
$\Delta H$	Varição da entalpia
$(f1)$	Fator de diferença
$(f2)$	Fator de semelhança
$k_d$	Constante de velocidade de dissolução
$pK$	Constante de dissociação
$r$	Coefficiente de correlação
$t_{50\%}$	Meia-vida de dissolução
$T_f$	Temperatura máxima de fusão
$T_{onset}$	Temperatura <i>onset</i>
$T_{endset}$	Temperatura <i>endset</i>

## RESUMO

O presente trabalho teve como objetivos, a avaliação das características físico-químicas e parâmetros de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina disponíveis para o tratamento da malária no Brasil, e o desenvolvimento de formulações de comprimidos de fosfato de primaquina de liberação convencional, considerando-se os requisitos de eficácia, segurança e qualidade assegurada.

Comprimidos de sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina utilizados no tratamento de malária no Brasil, foram submetidos aos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, teste e perfil de dissolução e ensaios termoanalíticos.

As amostras de sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina avaliados cumpriram as especificações para o teste de dissolução descrito pela Farmacopéia Americana (1999). Os lotes de sulfato de quinino e difosfato de cloroquina apresentaram perfis de dissolução seguindo cinética de dissolução de primeira ordem, enquanto que, comportamento cinético variado foi observado para lotes de fosfato de primaquina. As curvas DSC dos lotes de difosfato de cloroquina analisados mantiveram as características do fármaco; para sulfato de quinino e fosfato de primaquina, as curvas DSC indicaram que a estabilidade do fármaco pode estar comprometida.

Nos estudos de compatibilidade fármaco e excipiente, interação foi observada para as misturas físicas entre fosfato de primaquina e lactose, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio, sugerindo incompatibilidade entre eles.

Comprimidos de fosfato de primaquina foram preparados baseando-se nos estudos de compatibilidade fármaco e excipiente. Alterações de peso médio, dureza e friabilidade foram observadas durante os estudos de estabilidade. Embora os comprimidos de fosfato de primaquina tenham apresentado uma liberação *in vitro* adequada do fármaco (dissolução) durante estudo de estabilidade, as características físico-químicas observadas tornam visível a dificuldade para a formulação de produtos contendo fosfato de primaquina com estabilidade adequada.

## ABSTRACT

The present work had as objectives the evaluation of the characteristics physical-chemistries and parameters of dissolution of pharmaceutical specialties containing quinine sulphate, chloroquine diphosphate and primaquine phosphate of available for the treatment of the malaria in Brazil and the development of formulations of tablets of phosphate of primaquine of conventional liberation being considered the requirements of effectiveness, safety and insured quality.

Quinine sulphate, chloroquine diphosphate and primaquine phosphate tablets used in the malaria treatment in Brazil they were submitted to the rehearsals of medium weight, hardness, friability, test and dissolution profile and rehearsals termoanalytics.

The samples of quinine sulphate, chloroquine diphosphate and primaquine phosphate of appraised accomplished the specifications for the dissolution test described by United States Pharmacopeia (1999). The lots of quinine sulphate and chloroquine diphosphate presented dissolution profiles following kinetics of dissolution of first order while varied kinetic behavior was observed for lots of primaquine phosphate. The curves DSC of the lots chloroquine diphosphate analyzed maintained the characteristics of the drug; for quinine sulphate and primaquine phosphate the curves DSC indicated that the stability of the drug is committed.

In the studies of compatibility drug and excipient interaction was observed for the physical mixtures between primaquine phosphate and lactose, glycolate of sodic starch, estearate of magnesium and lauryl sulphate of sodium suggesting incompatibility among them.

Primaquine phosphate tablets were prepared basing on the studies of compatibility drug and excipient. Alterations of medium weight, hardness and friability were observed during the studies of stability. Although primaquine phosphate tablets have presented liberation in appropriate vitro of the drug (dissolution) during study of stability the characteristics physical chemistries observed turn visible the difficulty for the formulation of products containing primaquine phosphate with appropriate stability.

---

# *Introdução*

Até o início da década de 60, era comum que se considerasse um medicamento eficaz clinicamente apenas assegurando-se o controle de qualidade, o que incluía somente o conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco. Até então não havia preocupações em relação ao comportamento da forma farmacêutica no organismo. Entretanto, várias evidências demonstraram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação podem dar origem a um medicamento ineficaz ou até mesmo tóxico (Abdou, 1989).

Vários trabalhos descritos na literatura mencionam que, a partir da década de 60, a ineficácia clínica e, em alguns casos intoxicações graves, serviram de alerta para estudos mais profundos sobre os componentes da formulação, processos empregados e características físico-químicas dos fármacos (González *et al.*, 1995; Storpirtis *et al.*, 1993).

Com o avanço das pesquisas científicas, a qualidade dos medicamentos passou a ser associada também aos aspectos farmacotécnicos, denominando-se de qualidade biofarmacêutica ou biofarmacotécnica (Shargel e Yu, 1993; Storpirtis, 1999).

Dentre as formas farmacêuticas de uso oral, as formas farmacêuticas sólidas - particularmente os comprimidos - têm merecido destaque pela possibilidade de apresentarem problemas de biodisponibilidade.

Para obtenção do efeito terapêutico a partir de um medicamento na forma comprimido, quando administrado por via oral, é necessário que o fármaco passe da forma de dosificação em que se encontra para outra em que seja diretamente absorvível. Este processo, chamado de liberação, é anterior a absorção e se desenvolve em duas etapas: (1) a desagregação, em que há um aumento da área superficial do fármaco, em grânulos e partículas menores, seguido (2) da dissolução nos líquidos orgânicos. Considerando-se que a etapa de liberação a partir de uma forma farmacêutica sólida depende necessariamente da sua dissolução, é fácil imaginar a importância de tais testes na avaliação do desempenho deste produto. Embora tais testes não sejam de biodisponibilidade, eles são a informação exata do processo inicial, sem o qual o fármaco não será absorvido. Em outras palavras, um bom resultado de dissolução não é suficiente para se atestar a eficiência de um produto, mas um mau resultado nos dá indícios de sua ineficiência.

O estudo do processo de dissolução *in vitro*, empregando-se o teste de dissolução preconizado em várias farmacopéias, tem sido utilizado como parâmetro crítico para

determinar-se o desempenho e definir-se a qualidade da forma farmacêutica, servindo também como indicador preditivo da velocidade de absorção. A possibilidade de correlacionar dados *in vivo* e *in vitro* é de valor inestimável para definir a qualidade biofarmacotécnica de um medicamento, sendo útil no desenvolvimento de formulações, controle de qualidade e determinação de equivalentes farmacêuticos (Arancibia, 1991; González *et al.*, 1995).

Além disso, no desenvolvimento farmacotécnico, incompatibilidades físico-químicas entre o ingrediente ativo (fármaco) e excipientes podem gerar produtos de degradação responsáveis pela ineficácia terapêutica da forma farmacêutica e, em alguns casos, desenvolvimento de efeitos tóxicos. Procedimentos termoanalíticos, tais como análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG), entre outras, têm sido de grande valor para determinar a pureza do fármaco e estudos de compatibilidade fármaco e excipiente (Guillory *et al.*, 1969; Giron, 1990; Ford e Timmins, 1989).

Neste sentido, atualmente, são considerados fundamentais os requisitos de qualidade biofarmacêutica, relacionados à eficácia, estabilidade e segurança na administração do medicamento, com o objetivo de obter o equilíbrio entre ação farmacológica, duração do efeito terapêutico e mínima toxicidade (Storpirtis e Consiglieri, 1995).

A malária permanece, hoje, como um desafio para a humanidade, especialmente nos países de Terceiro Mundo. Do ponto de vista de saúde pública, é a mais insidiosa das parasitoses. Estas afirmações são fortalecidas pelo fato de os plasmódios encontrarem-se entre os parasitas mais complexos que acometem o homem (Cruz, 1988).

A erradicação da malária parecia ter sido alcançada em meados dos anos 50 com os inseticidas de longa duração – eficazes para o extermínio de vetores em muitos países – e com os quimioterápicos introduzidos durante e após a segunda guerra mundial – úteis no tratamento e na profilaxia da parasitose. Entretanto, nas últimas décadas, o panorama da doença no mundo alterou-se de maneira surpreendente. As mudanças de prioridades nos sistemas de saúde, a movimentação populacional, as variações climáticas, a não-preservação ambiental, o desenvolvimento de atividades em áreas endêmicas, aliadas ao desenvolvimento de resistência tanto do vetor aos inseticidas quanto aos fármacos



disponíveis, resultaram no ressurgimento da moléstia onde estava erradicada e aumento naquelas regiões em que havia sido controlada (Cruz, 1988).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 2,5 bilhões de pessoas (40% da população mundial) vivem em áreas endêmicas para a malária. A situação não foi alterada e estimativas globais indicam que a incidência de malária no mundo será de 300 a 500 milhões de casos clínicos anualmente (WHO, 1999).

No Brasil vem registrando, desde 1987, notificações de mais de quinhentos mil casos anuais de malária, que expressam um nível endêmico próximo de um controle cego da endemia. A subnotificação é expressiva e suas principais causas são: o número elevado de casos, a automedicação, a dificuldade de acesso geográfico e assistencial na Amazônia, e a desinformação sobre a doença. Segundo a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), em 2001 foram registrados 387.330 casos - a grande maioria na Amazônia legal -, mas a identificação de casos, importados e autóctones, em outras regiões também tem sido registrada (Brasil, 1999).

A *quinina*, um produto natural extraído da *Cinchona*, foi o primeiro fármaco para a malária, que apareceu no século XVII. Permanece efetivo e, apesar de sua elevada toxicidade, ainda é empregado na terapêutica antimalárica. Foi utilizada como fármaco de escolha no tratamento e prevenção até 1942, quando surgiu a cloroquina. Com o aparecimento de resistência a cloroquina, a primaquina, a quinina e a *artemeter* têm sido as melhores opções para o tratamento de alguns tipos de malária atualmente (Ferreira e Alvarado, 1991; Tracy e Webster Jr., 1996).

A resistência dos plasmódios – particularmente aos antimaláricos - é um dos mais importantes fatores técnicos que impedem a erradicação do controle da malária humana no mundo (Seydel *et al.*, 1990).

A Organização Mundial de Saúde preconiza a busca de compostos em fontes naturais ou planejamento de novos antimaláricos com estrutura antimalárica totalmente diferente daqueles já existentes. Outra alternativa de prevenção seria a aplicação de vacina contra malária ainda em estudos (Seydel *et al.*, 1990).

O seqüenciamento dos genomas do principal parasita causador da malária, o *Plasmodium falciparum*, e do mosquito que o transmite, o *Anopheles gambiae*, devem

acelerar o desenvolvimento de ferramentas para o controle da malária, embora a solução definitiva possa estar longe (Portillo, 2002).

Dentro deste contexto, dada a complexidade da doença e as dificuldades associadas ao seu tratamento, pesquisas centradas nestas questões são bastante importantes, sobretudo para um país como o Brasil, onde a malária se mostra, ainda, um grave problema.

Com base nestes estudos, o presente trabalho tem como objetivo verificar os parâmetros ideais de dissolução do fármaco em preparações de sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina disponíveis para tratamento da malária no Brasil. Paralelamente, pretende-se desenvolver formulações de comprimidos de fosfato de primaquina com perfis de liberação convencional.

*Revisão*  
*Bibliográfica*

## 2.1 MALÁRIA: ASPECTOS GERAIS

A malária é reconhecida como grave problema de Saúde Pública no mundo, atingindo 40% da população de mais de 100 países. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que ocorrem no mundo cerca de 300 a 500 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes ao ano (WHO, 2002).

Nos últimos anos, a malária, em sua forma hiperendêmica, tem permanecido como uma doença tropical. As campanhas de erradicação felizmente eliminaram a parasitose da maioria dos países de zona temperada, mas, apesar disso em muitos, ela continua sendo diagnosticada, particularmente em pessoas que realizam viagens às áreas endêmicas de países tropicais (Ferreira e Alvarado, 1991).

Sem dúvida, o Continente Africano permanece como o maior foco de malária do mundo, com alta morbidade e mortalidade, particularmente em crianças. No sudeste asiático, países como a Tailândia, Burma, Laos, Cambodja, Vietnã e Malásia, constituem uma das áreas de maior endemicidade do mundo (Figura 2.1).

Nas Américas, a malária tem mostrado uma tendência ascendente. Alguns países como a Argentina, Costa Rica, Panamá e Paraguai, interromperam ou quase eliminaram a transmissão da parasitose. Em contrapartida, outros como Brasil, Equador, México, Bolívia, Haiti, Honduras, Nicarágua e Peru, onde apesar de prosseguirem vigorosamente as campanhas de erradicação, a transmissão persiste em maior ou menor grau, na dependência da área considerada (Ferreira e Alvarado, 1991).

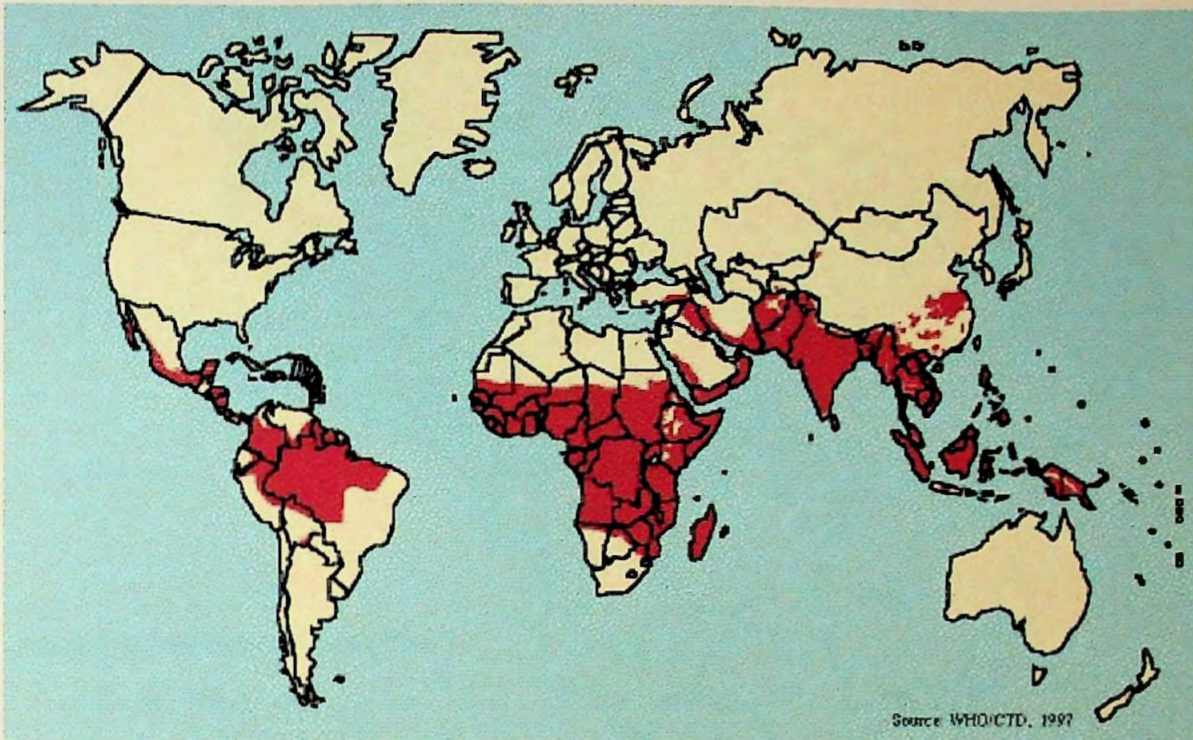


Figura 2.1 Incidência da malária no mundo segundo a Organização Mundial de Saúde. A área hachurada representa as áreas endêmicas (WHO, 1997).

No Brasil, mais de 60% do seu território possui condições de transmissão da malária ou está em franca fase de transmissão da doença, cuja área endêmica original corresponde a 6,9 milhões de km<sup>2</sup> (WHO, 2001). Aproximadamente 99% dos casos se concentram na região Amazônica (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), cujas condições sócio-econômicas e ambientais favorecem a proliferação do mosquito do gênero *Anopheles* - vetor da doença - e, conseqüentemente, a exposição de grandes contingentes populacionais. O risco de contrair a doença não é uniforme nesta região. Este risco é medido pela Incidência Parasitária Anual (IPA), que corresponde à quantidade de lâminas positivas dividido pela população sob risco e multiplicado por uma constante, geralmente 1000. As áreas endêmicas são classificadas como de transmissão alta, média e de baixo risco, de acordo com a IPA (Figura 2.2) (Brasil, 2002b).

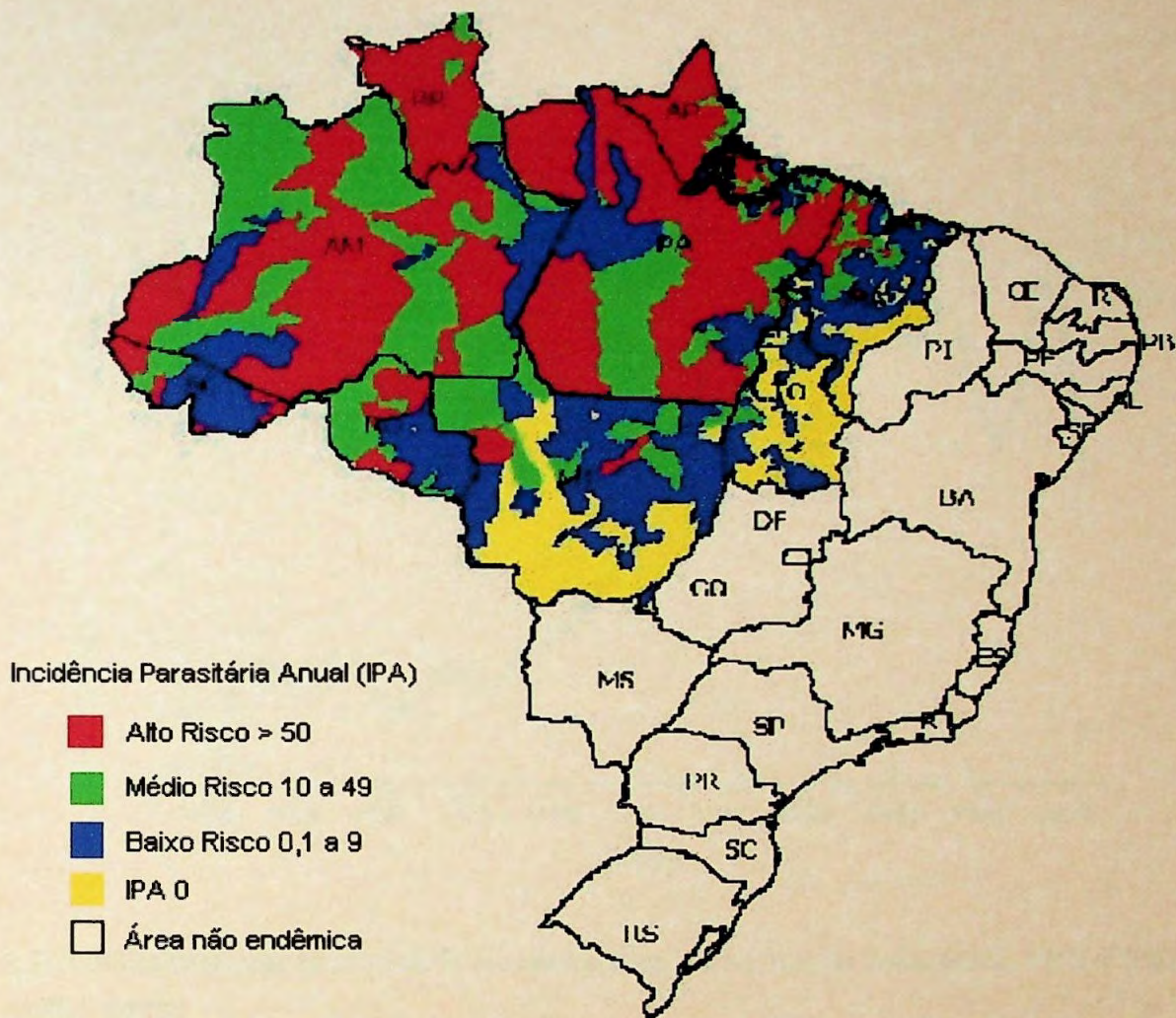


Figura 2.2 Classificação das áreas de risco para malária, segundo a Incidência Parasitária Anual (IPA) e o local provável de infecção (WHO, 2002).

Segundo registros da evolução temporal das doenças de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, o risco de transmissão da malária tem aumentado mantendo-se em níveis muito superiores a 1970, quando foram observados 3,9 milhões casos por mil habitantes, na região Amazônica. Nos anos de 1999, 2000 e 2001 a incidência parasitária anual (IPA) na região foi de 31,9, 30,3 e 18,8 casos por mil habitantes, respectivamente (Figura 2.3).

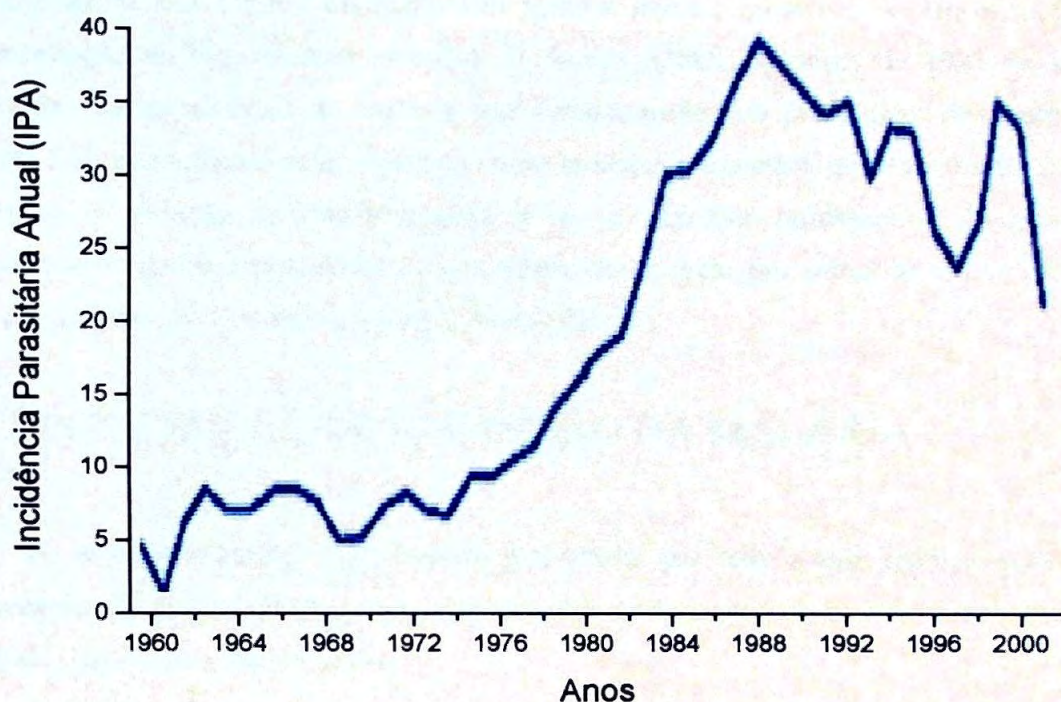


Figura 2.3 Distribuição da incidência parasitária anual (IPA). Região Amazônica, 1962 a 2001 (WHO, 2002).

Na região extra-Amazônica é notificado apenas 1% do total de casos de malária do Brasil. Destes, 92% são importados dos estados da área endêmica e países da África (WHO - FUNASA, 2002).

A partir de 1993, o Brasil vem colocando em prática a estratégia global de controle integrado - “uma ação conjunta e permanente do governo e da sociedade, dirigida para a eliminação ou redução de riscos de adoecer ou morrer de malária” – conforme recomendação da Conferência Ministerial de Amsterdã (Outubro, 1992). Esta estratégia visa prevenir a mortalidade, reduzir a morbidade e aliviar as perdas sociais e econômicas produzidas pela malária, mediante o fortalecimento dos níveis regional e local de atenção à saúde.

Estes objetivos deverão ser alcançados pelo diagnóstico precoce e tratamento imediato dos casos, assim como o uso de medidas seletivas contra vetores, detecção oportuna de epidemia e avaliação regular da situação local da malária através do monitoramento dos fatores de risco. Em muitos países, inclusive no Brasil, seguindo recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir de 1993 os antigos programas de erradicação da malária transformaram-se em programas de controle da doença. Não só mudaram seus objetivos como também a metodologia e a estratégia de sua aplicação. A atenção ao doente passou a ser o objetivo fundamental do programa, procurando-se evitar a letalidade e a gravidade da doença, por meio de ampla oferta de serviços de diagnóstico e de tratamento (Brasil, 2001).

### 2.1.1 ETIOLOGIA E TRANSMISSÃO DA MALÁRIA

A malária humana, uma doença parasitária que tem como agentes etiológicos protozoários do gênero *Plasmodium*, é transmitida ao homem pela picada de um mosquito do gênero *Anopheles* (Brasil, 2001).

Na sistemática zoológica, os parasitas da malária humana estão classificados no *phylum Protozoa*, classe *Sporozoea*, família *Plasmodidae*, gênero *Plasmodium* ao qual pertencem quatro espécies: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale* (Ferreira e Alvarado, 1991).

Em condições naturais, a transmissão da malária requer um vetor específico (mosquitos do gênero *Anopheles*) previamente infectado, com gametócitos maduros em sua circulação periférica. Somente as fêmeas são hematófagas e apenas elas efetuam a transmissão da infecção. Vários fatores influem na longevidade dos anofelinos, principalmente temperatura e umidade, onde a média de vida destas espécies não ultrapassa 40 a 45 dias.

Diversas são as espécies transmissoras, sendo que a distribuição varia conforme as condições climáticas de adaptação do vetor.

No Brasil, o principal vetor da malária é o *Anopheles darlingi*, o qual cria-se em grandes coleções de água como represas, lagos, lagoas e remansos de rios. Encontra-se em



águas profundas, límpidas, pobres de matéria orgânica. Na faixa litorânea, inclusive Rio de Janeiro, predomina o *Anopheles aquasalis*, que prolifera em água salobra, mangues, valas de drenagem, pequenas depressões e sulcos de terreno com pouco volume de água. O *Anopheles cruzii* - comum apenas no território Brasileiro - e o *Anopheles bellator* ocorrem na Mata Atlântica nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo (Malaria Net, 2002).

Dentro dos principais vetores que se distribuem no continente Americano, podemos citar o *Anopheles quadrimaculatus* e o *Anopheles pseudopunctipennis*, no Planalto Mexicano até norte do Chile; o *Anopheles albimanus*, na América Central e Antilhas; e o *Anopheles darlingi*, na maior parte do continente sul-americano.

Nos territórios africanos a malária é transmitida principalmente por *Anopheles gambiae*, comum nas áreas úmidas – considerado um dos melhores vetores de malária do mundo - e o *Anopheles funestus*, em margens de lagos e pântanos (Ferreira e Alvarado, 1991; Malaria Net, 2002).

## 2.1.2 CICLO BIOLÓGICO DOS PLASMÓDIOS

A infecção inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor (1). Estas formas desaparecem da circulação sangüínea do indivíduo suscetível dentro de 30 a 60 minutos, para alcançarem os hepatócitos (2), onde evoluem. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicarão por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos (3). Esta primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual (A) e, portanto, precede o ciclo sangüíneo do parasito (Figura 2.4) (Ferreira e Alvarado, 1991; Brasil, 2001).

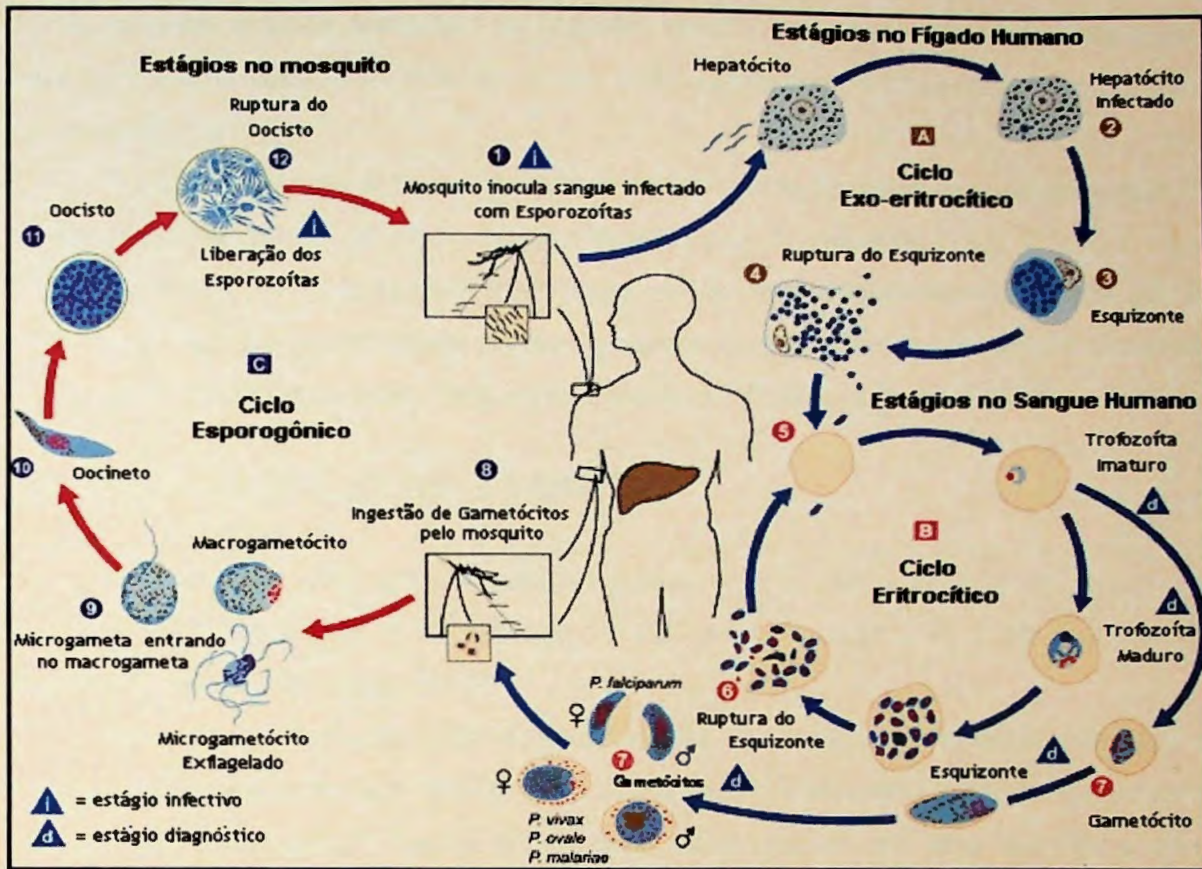


Figura 2.4 Ciclo biológico do Plasmodium (US, 2003).

O desenvolvimento nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax*, e cerca de duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo, por isso, denominadas hipnozoítos (do grego *hypnos*, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação - em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax*.

O ciclo eritrocítico (B) inicia-se quando os merozoítos teciduais invadem os eritrócitos. O desenvolvimento intra-eritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com conseqüente formação de merozoítos, que se multiplicam por divisão binária, até que são liberados na circulação após ruptura do eritrócito (6), para em seguida invadirem novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sangüíneos, algumas formas se

diferenciam em estágios sexuais - os gametócitos (7) - que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor – ciclo esporogônico (C), dando origem aos esporozoítos (12).

O ciclo sangüíneo se repete sucessivas vezes: a cada 48 horas nas infecções pelo *P. falciparum*, *P. vivax* e a cada 78 horas, nas infecções pelo *P. malariae*.

No Brasil o *P. falciparum* e o *P. vivax* são os mais importantes; a malária por *P. ovale*, ocorre apenas no continente africano, podendo ocasionalmente, ser diagnosticada no Brasil, sendo tratada da mesma forma que a malária por *P. vivax* (Brasil, 2001).

### 2.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação da malária varia de acordo com a espécie de plasmódio, sendo de 8 a 12 dias para *P. falciparum*; 13 a 17 para *P. vivax* e 28 a 30 dias para *P. malariae* (Ferreira e Alvarado, 1991).

Uma fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cefaléia, cansaço e mialgia, geralmente precede a clássica febre da malária. O ataque paroxístico inicia-se com calafrios que duram de 15 minutos à uma hora, sendo seguido por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre defervescência da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa.

Após a fase inicial, a febre assume um caráter intermitente, dependente do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio: 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax* (malária terçã) e 72 horas para *P. malariae* (malária quartã). Entretanto, a constatação desta regularidade é pouco comum nos dias atuais, em decorrência de: a) tratamento precoce realizado ainda na fase de assincronismo das esquizogonias sangüíneas; b) infecção por populações distintas de plasmódios e c) infecção em primoinfectados por retardo da resposta imune específica (Tracy e Webster Jr, 1996).

As manifestações clínicas mais freqüentemente observadas na fase aguda são comuns às quatro espécies que parasitam o homem: intensa debilidade física, náuseas, vômitos e anemia - em graus variáveis - são sintomas comuns.

Adultos não imunes, bem como crianças e gestantes, podem apresentar manifestações mais graves da infecção, podendo ser fatal no caso de *P. falciparum* e que freqüentemente é função do nível de parasitemia. Considera-se hiperparasitemia quando

estão mais de 2% das hemácias parasitadas no primoinfectado e mais de 5% das hemácias parasitadas naqueles indivíduos que já tiveram várias malárias no passado. Hipoglicemia, convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbio da consciência, são indicadores que caracterizam a malária grave e complicada (Brasil, 2001).

Devido à diversidade de sintomas, extremamente inespecíficos, o diagnóstico clínico da malária é complexo e difícil. Portanto, o fundamental no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como nas não endêmicas, é sempre pensar na possibilidade da doença. Em áreas endêmicas, por orientação dos programas oficiais de controle, em situações de epidemia e em áreas de difícil acesso da população aos serviços de saúde, indivíduos com febre são considerados portadores de malária (tratamento caso suspeito); em áreas não-endêmicas - como a distribuição geográfica da malária não é homogênea nem mesmo nos países onde a transmissão é elevada - torna-se importante durante a elaboração do exame clínico, resgatar informações sobre a área de residência ou relato de viagens indicativas de exposição ao parasito.

#### 2.1.4 TERAPÊUTICA DA MALÁRIA

Isolada em 1820 por Pelletier e Caventou, a quinina foi o primeiro antimalárico descrito, seguido pelo cloreto de metionínio (azul de metileno) por Ehrlich e Guttman em 1891 (Korolkovas, 1988). A gênese dos antimaláricos, muitos deles empregados até hoje, é mostrada na Figura 2.5.

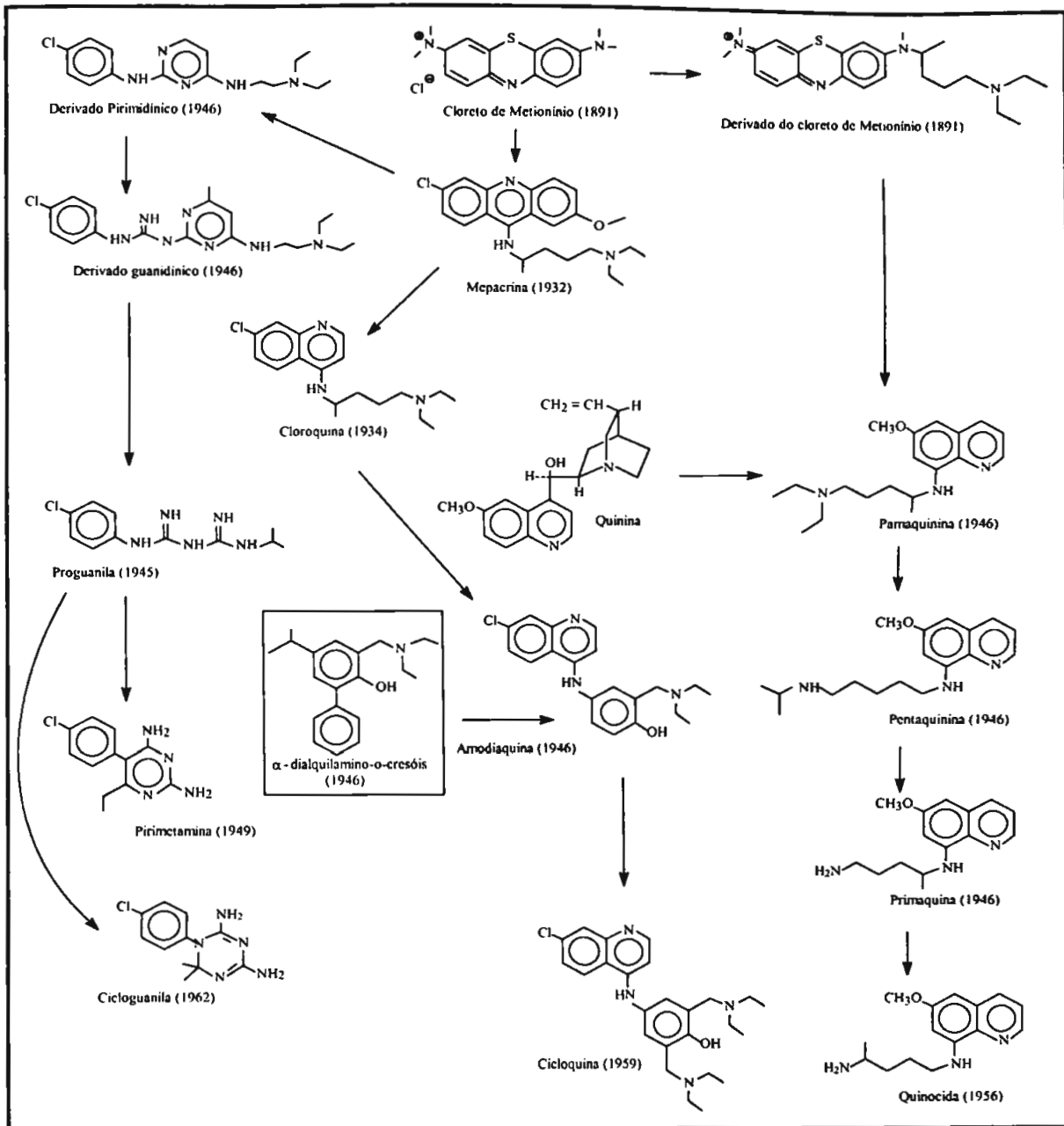


Figura 2.5 Gênese dos Fármacos antimaláricos através de modificação molecular do cloreto de metionínio e da incorporação de grupamento de quinina e de  $\alpha$ -dialquilamino-o-cresóis (Korolkovas, 1988).

Apesar da diversidade de medicamentos disponíveis, o aparecimento da resistência aos fármacos pelos plasmódios dificultou a erradicação e controle da malária no mundo. A

observação mais antiga acerca do fenômeno de resistência foi feita por Elliotson, em 1844, com a quinina. Em 1910, a resistência do parasita à quinina foi detectada no Brasil e, paralelamente na Tailândia. Para cloroquina a resistência foi detectada em 1959 e 1960, na Tailândia e Colômbia, respectivamente. Desde então, a resistência a cloroquina se espalhou rapidamente pelo leste da Ásia, Índia Central e América do Sul (Cruz, 1988).

Embora níveis importantes de resistência do *P. vivax* à cloroquina tenham sido descritos na Oceania, o mesmo não tem sido observado nas demais áreas endêmicas do mundo. Recentemente, pesquisadores de Manaus (AM) relataram, pela primeira vez no Brasil, um paciente com malária causada pelo *P. vivax* que mostrou resistência à cloroquina. Infecções por *P. malariae* permanecem sensíveis às fármacos e assim não vem causando problemas ao controle desta endemia.

Das quatro espécies de plasmódios que parasitam o homem, apenas o *P. falciparum*, ao que parece, mostra realmente diferentes graus de resistência aos medicamentos utilizados. Hoje, além da cloroquina, o *P. falciparum* apresenta resistência a diversos outros antimaláricos.

Diante deste quadro, o tratamento da malária consiste um dilema para o médico e um desafio para as autoridades de saúde responsáveis pelo controle da malária.

O tratamento adequado e oportuno é hoje o principal alicerce para o controle da doença. Atualmente, a terapêutica da malária visa à interrupção da esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo da terapêutica proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) da espécie *P. vivax*, evitando assim as recaídas. Além disso, a abordagem terapêutica de pacientes residentes em áreas endêmicas deve visar também à redução de fontes de infecção, pelo uso de fármacos que eliminam as formas sexuadas dos parasitos (Brasil, 2001).

O emprego de associações de antimaláricos tem uso consagrado na terapêutica, pois proporciona ação sinérgica, diminuindo o desenvolvimento de resistência dos plasmódios (Ferreira, 1982, 1993; Panisko e Keystone, 1990; Wernsdorfer, 1994).

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos (Brasil, 2001):

- (a) *gravidade da doença*: pela necessidade de fármacos injetáveis e com ação mais rápida sobre os parasito, visando-se reduzir letalidade;
- (b) *espécie de plasmódio*: deve ser diferenciada, em face do perfil variado de resposta do *P. falciparum* aos antimaláricos. Caso não seja possível determinar a espécie do parasito, deve-se optar pelo tratamento do *P. falciparum*, pelo risco de evolução grave;
- (c) *idade do paciente*: pelo pior prognóstico da malária na criança e no idoso;
- (d) *história de exposição anterior à infecção*: indivíduos não imunes (primoinfectados) tendem a apresentar formas clínicas mais graves;
- (e) *susceptibilidade dos parasitos aos antimaláricos convencionais*: para indicar-se tratamento com fármacos sabidamente eficazes para a área de ocorrência do caso, evitando atraso no efeito terapêutico e agravamento do quadro clínico.

#### 2.1.4.1 OS FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

Os antimaláricos podem ser classificados de diferentes maneiras: de acordo com suas características químicas, farmacológicas, seu local de ação no ciclo biológico do parasito, as finalidades com que podem ser utilizados, seus modos de obtenção, entre outras.

Em termos práticos, a classificação dos medicamentos antimaláricos segundo suas características químicas e segundo o local de ação no ciclo biológico do parasito, é muito útil, sendo a mais comumente empregada como é mostrada abaixo (Tracy e Webster Jr, 1996):

- a) classificação dos antimaláricos segundo seu grupo químico em arylaminoálcoois (*quinina, mefloquina e halofantrina*), 4-aminoquinolinas (*cloroquina e amodiaquina*), 8-aminoquinolinas (*primaquina*), peróxido de lactona sesquiterpênica (*derivados da artemisinina*), naftoquinonas (*atovaquona*) e antibióticos (*tetraciclina, doxociclina e clindamicina*).

b) classificação dos antimaláricos segundo seu alvo de ação no ciclo biológico do parasito em esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas (cura radical do *P. vivax*), esquizonticidas sangüíneos (promovem a cura clínica), gametocitocidas (bloqueia a transmissão) e esporonticidas (impede a infecção pelos esporozoítos). Infelizmente, até o momento, nenhuma fármaco deste último grupo é disponível para uso em humanos.

A Figura 2.6 esquematiza o ciclo biológico do plasmódio, o alvo de ação das fármacos e os tipos de tratamento que podem ser empregados.

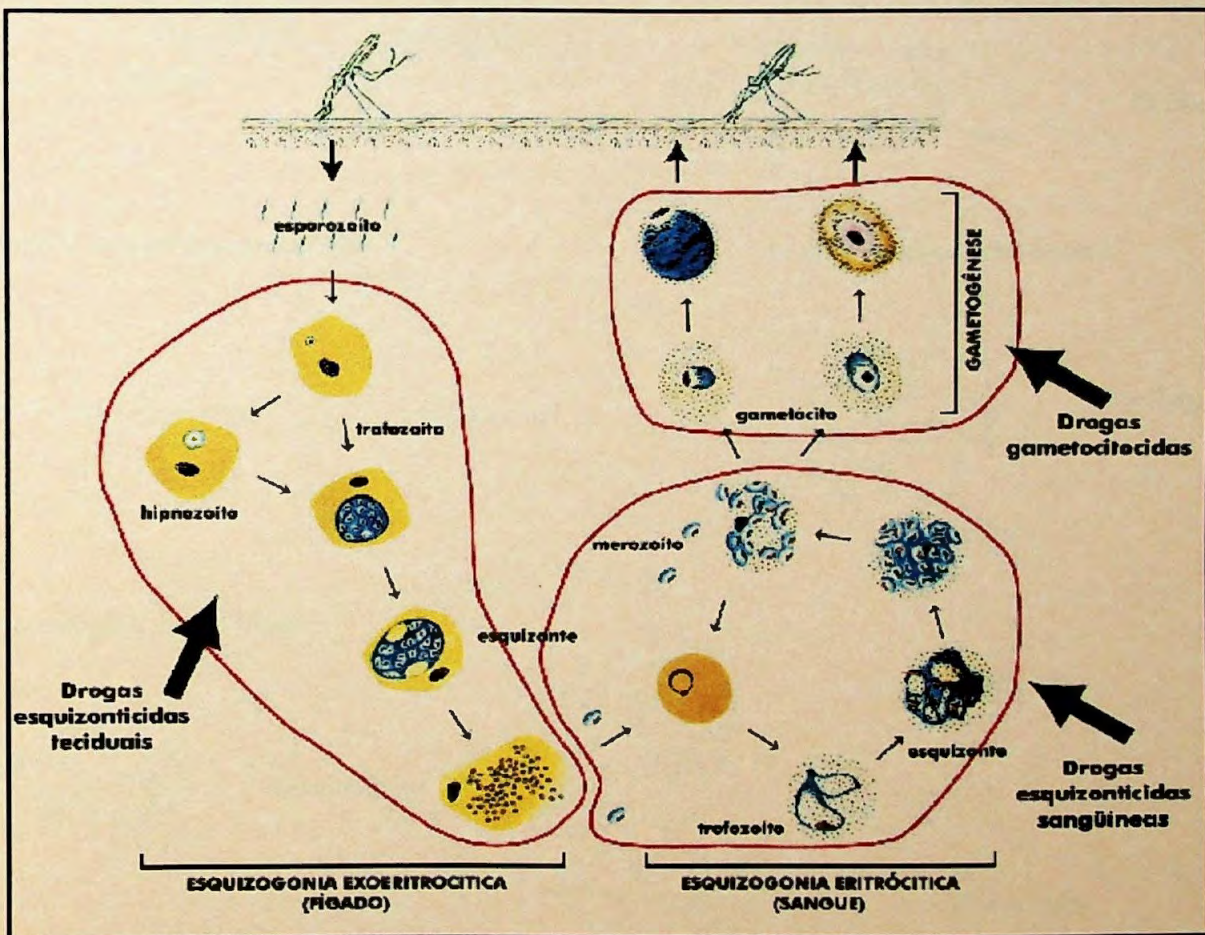


Figura 2.6 – Representação esquemática do ciclo biológico dos plasmódios e indicação dos alvos de ação dos antimaláricos (Brasil, 2001).

A Figura 2.7 mostra a estrutura química de alguns antimaláricos de importância clínica.



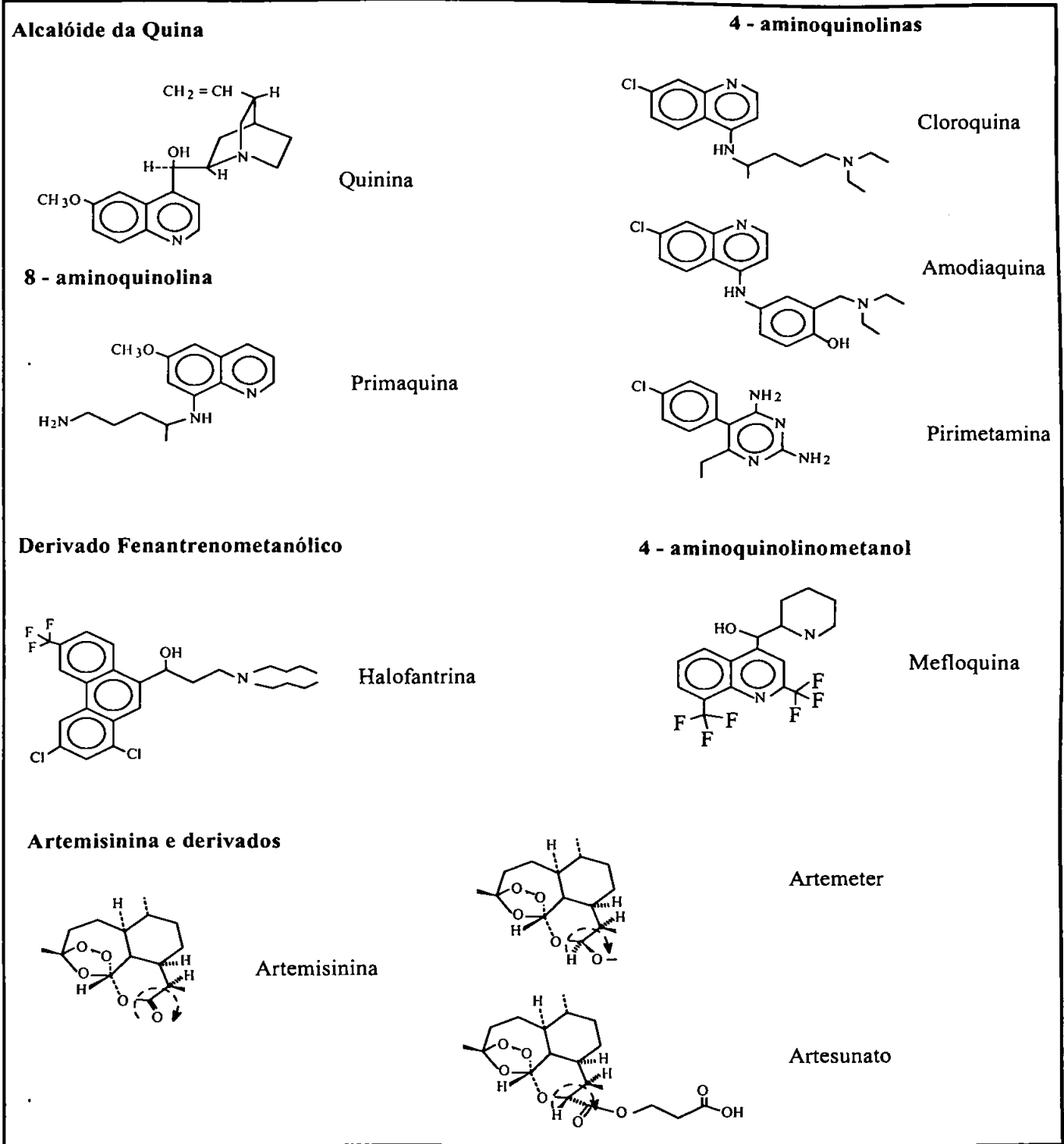


Figura 2.7 Antimaláricos de importância clínica (Korolkovas, 1988).

A Tabela 2.1 mostra uma classificação dos antimaláricos que atuam como esquizonticidas sanguíneos, e seu principal mecanismo de ação no plasmódio (Brasil, 2001).

Tabela 2.1 Classificação dos esquizonticidas e seu mecanismo de ação (Brasil, 2001).

<i>Categoria Química</i>	<i>Composto</i>	<i>Mecanismo de Ação</i>
4-aminoquinolinas	Cloroquina Amodiaquina	Digestão de produtos da hemoglobina.
8-aminoquinolina	Primaquina	Inibe a respiração mitocondrial do parasito.
Quinolinometanóis	Quinina Mefloquina Halofantrina	Digestão de produto da hemoglobina.
Lactona sesquiterpênica	Artemisinina (qinghaosu)	Metabolismo de proteínas.
Éter de lactona sesquiterpênica	Artesunato (derivado hemisuccinil de qinghaosu)	Metabolismo de proteínas.
	Artemeter	Metabolismo de proteínas.
Derivados do naftaceno	Tetraciclina Doxociclina	Inibição da síntese de proteínas.
Lincosaminas	Clindamicina Lincomicina	Inibição da síntese de proteínas.

Mais importante que o simples conhecimento classificatório dos antimaláricos é a necessidade de familiarização com as suas propriedades farmacocinéticas, eficácia, grau de tolerância e sua capacidade de induzir efeitos tóxicos.

A amodiaquina (Figura 2.7) é uma 4-aminoquinolona com estrutura química semelhante à cloroquina. Alguns estudos mostraram que seu efeito esquizonticida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae* é levemente superior ao da cloroquina, eliminando mais rapidamente a parasitemia e a febre. A amodiaquina é eficientemente absorvida quando administrada por via oral. Rapidamente sofre

metabolismo no fígado, formando um metabólito ativo - a desetilamodiaquina. Este metabólito é concentrado nos eritrócitos e lentamente eliminado, com meia vida plasmática de até 18 dias. Seus efeitos colaterais são, em geral, semelhantes aos da cloroquina, sendo os mais comuns: náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia e prurido. A amodiaquina é considerada segura para tratamento da malária durante a gravidez, assim como para crianças de qualquer idade (Tracy e Webster Jr, 1996).

A mefloquina (Figura 2.7) é um 4-quinolinometanol quimicamente relacionado com a quinina. É um potente esquizonticida sangüíneo, de ação prolongada contra o *P. falciparum* resistente às 4-aminoquinolinas. É também altamente ativa contra o *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as fases hepáticas dos parasitos e é eficaz contra os gametócitos de *P. vivax*. A dose de mefloquina recomendada para tratamento de malária não complicada em adultos é de 15-20 mg/kg administrado oralmente. A mefloquina tem elevada capacidade de ligação a proteínas (98% em plasma) e sua meia vida de eliminação é demorada, variando entre 10 a 40 dias (média de 21 dias) em adultos, porém tendendo a ser mais curta em crianças e gestantes. Considerando que a meia vida da mefloquina é muito longa, o seu uso em área endêmica deve ser bastante cauteloso, pois o indivíduo pode reinfectar-se e estar com níveis de mefloquina no sangue muito baixos – subterapêuticos -, podendo favorecer o aparecimento de cepas resistentes à fármaco. A mefloquina pode ser administrada com segurança durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação. É eliminada em pequenas quantidades pelo leite materno e sua toxicidade por esta via é desconhecida. O principal temor com relação ao uso da mefloquina, entretanto, relaciona-se ao seu potencial para induzir manifestações neuropsiquiátricas graves (Tracy e Webster Jr, 1996).

A halofantrina (Figura 2.7) é um metanol de fenantreno com ação esquizonticida sangüínea sobre todas as espécies de plasmódio. É fácil induzir resistência à halofantrina em modelos animais e, o desenvolvimento de resistência cruzada mefloquina e quinina é descrito na literatura. A halofantrina não atua contra gametócitos ou sobre as fases hepáticas dos parasitos da malária. Devido ao seu custo elevado, à variabilidade de sua biodisponibilidade, sua resistência cruzada com a mefloquina e ao fato de haver relatos de cardiotoxicidade em certos grupos de risco após a dosagem padrão, a halofantrina tem sido pouco utilizada em programas de controle da malária. Pode-se porém, empregá-la em base

individual, a pacientes que se saiba não terem cardiopatias, em áreas onde seja prevalente a resistência a múltiplas fármacos e onde não se disponha de nenhum outro antimalárico eficaz. A halofantrina não deve ser usada por gestantes ou lactentes, a não ser que o benefício supere o risco potencial para a mãe, o feto ou o recém-nascido. Não existem informações circunstanciadas sobre a toxicidade da halofantrina em crianças (Tracy e Webster Jr, 1996; Bryson e Goa, 1992).

A artemisinina (*qinghaosu*) (Figura 2.7) é o princípio antimalárico isolado da *Artemisia annua L* por cientistas chineses. Trata-se de uma lactona de sesquiterpeno com um peróxido como ponte de ligação. A porção ligada ao peróxido parece ser responsável pela atividade antimalárica. A artemisinina e seus derivados são esquizonticidas sangüíneos potentes e de ação rápida, provocando a eliminação do parasito e melhora dos sintomas em menos tempo que a cloroquina ou a quinina. Não têm ação hipnozoitícida (Hien e White, 1993; Jungheim e Shepherd, 1994).

A artemisinina é pouco solúvel em óleos ou água e, após derivação do composto precursor, foi possível produzir a diidroartemisinina, os derivados solúveis em óleo (artemeter) e os derivados mais solúveis em água (artesanato de sódio e ácido artelínico). Esses derivados têm ação esquizonticida sangüínea mais potente que o composto precursor e são eficazes contra parasitos resistentes a todos os demais medicamentos antimaláricos.

Sua atividade antimalárica é rápida e a maioria dos pacientes apresentam melhora clínica dentro de 1-3 dias após o início do tratamento. Entretanto, a taxa de recrudescência é alta quando os medicamentos são empregados em monoterapia: deve-se associar sempre um outro antimalárico tal como a mefloquina ou antimicrobianos como doxociclina, tetraciclina ou clindamicina. A fim de preservar sua potente ação antimalárica, o uso de artemisinina e seus derivados deve restringir-se principalmente ao tratamento de malária grave em áreas de multirresistência do *P. falciparum*. A artemisinina e seus derivados podem ser empregados durante o 2º e 3º trimestres de gestação e em áreas de resistência às múltiplas fármacos. As apresentações de uso retal têm um papel potencialmente importante no tratamento de infecções por *P. falciparum* sem complicações, sendo indicadas para crianças que estejam apresentando vômitos. Tanto a artemisinina quanto seus derivados são rapidamente metabolizados em diidroartemisinina. O artesunato oral é rapidamente absorvido, alcançando nível máximo, tanto do composto precursor como da

diidroartemisinina, em cerca de 60 minutos (Brasil, 2001).

A tetraciclina é um antimicrobiano de amplo espectro com ação potente, porém lenta, contra as fases sangüíneas assexuadas dos plasmódios. Tem também ação contra as fases intra-hepáticas primárias do *P. falciparum*. A tetraciclina deve ser empregada apenas em combinação com a quinina ou derivados da artemisinina no tratamento da malária por *P. falciparum* - para reduzir o risco de recrudescência -, sendo contra-indicada na gravidez e em crianças menores de oito anos, pois prejudica a calcificação óssea no feto e pode resultar em osteogênese anormal e hipoplasia do esmalte dentário. A depressão passageira do crescimento ósseo é em grande parte reversível: a descoloração dos dentes e a displasia do esmalte é permanente em crianças, inclusive àquelas expostas *in útero* (Tracy e Webster Jr, 1996).

A clindamicina é um antibiótico semi-sintético derivado do grupo da lincosamina. Como a tetraciclina, é um esquizonticida sangüíneo eficiente, com ação relativamente lenta e espectro de atividade semelhante. Como com a doxociclina e a tetraciclina, a clindamicina é uma opção a ser empregada em combinação com a quinina ou derivados da artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum*. Entretanto, é mais tóxica e mais cara que a doxociclina e a tetraciclina e portanto, deve ser empregada apenas quando as outras forem contra-indicadas ou não estiverem disponíveis. Diferentemente da tetraciclina e da doxociclina, não há relato da clindamicina causar efeitos colaterais durante a gestação, embora atravesse a barreira placentária, nenhum efeito negativo aparente tem sido descrito (Tracy e Webster Jr, 1996).

A doxociclina, como as tetraciclina, deve ser sempre empregada em combinação com antimalárico. A doxociclina administrada como uma dose diária de 200 mg de sal, durante cinco dias, em combinação com quinina, mefloquina ou artesunato, é eficaz para tratar malária por *P. falciparum* sem complicações. A doxociclina é contra-indicada para gestantes e crianças menores de oito anos, já que os riscos de seu uso se assemelham aos da tetraciclina. Como a tetraciclina, a depressão temporária do crescimento ósseo é em grande parte reversível, porém a descoloração dos dentes e a hipoplasia do esmalte são permanentes (Tracy e Webster Jr, 1996).

O tratamento da malária, mesmo em nível periférico, é muito complexo; dificilmente apenas um medicamento é utilizado: freqüentemente duas ou três fármacos são

associadas. A padronização dos esquemas de tratamento tornou-se fundamental não apenas para se obter eficácia no tratamento, mas também para o controle do desenvolvimento da resistência dos parasitas aos medicamentos. O tratamento adequado e oportuno da malária tanto previne a ocorrência de casos graves - conseqüentemente, a morte por malária - como elimina fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença. Visando estes objetivos, o Ministério da Saúde, por intermédio da FUNASA, elaborou onze esquemas terapêuticos antimaláricos (Apêndice 1), constantes no Manual de Terapêutica da Malária (Brasil, 2001).

A observação destes esquemas terapêuticos reforça a importância de antimaláricos consagrados, quinina, cloroquina e primaquina. O maior potencial tóxico e elevado custo dos novos antimaláricos faz desses fármacos medicamentos de primeira escolha no tratamento da malária não grave e complicada.

White (1985) e Wernsdorfer (1991) relataram o emprego da quinina como antimalárico de escolha no sudeste da Ásia, sul da América e leste da África, após o aparecimento de resistência do *P. falciparum* por antimaláricos sintéticos - amodiaquina e mefloquina.

#### 2.1.4.1.1 Farmacologia da Quinina, Cloroquina e Primaquina

##### 2.1.4.1.1.1 Quinina

O uso medicinal da quinina data de 350 anos atrás. A quinina é o principal alcalóide extraído da parte exterior de árvores do gênero *Chinchona* (*officinalis*, *calizava*, *succirubra*, *ledgeriana*). Apesar da quinina ter sido sintetizada, o procedimento é complexo sendo ainda obtida a partir de fontes naturais. A chinchona contém uma mistura de mais de 20 alcalóides, sendo o mais importante deles dois pares de isômeros ópticos: a quinina e a quinidina (Tracy e Webster Jr, 1996).

A quinina (Figura 2.8) é quimicamente denominada (8 $\alpha$ -9R)-6'-metoxicinchona-9-ol, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peso molecular 324,42. Como base livre, apresenta-se como pó cristalino branco, inodoro, levo-rotatório, com pK<sub>1</sub> = 5,07 (nitrogênio quinolinico) e pK<sub>2</sub> = 9,70 (nitrogênio quinuclidínico), e ponto de fusão de 173-177°C (Guilory *et al.*, 1969). A

quinina contém um grupamento quinolinico unido através de uma ligação secundária de álcool a um anel quinuclidina. Uma cadeia lateral metoxi é ligada ao anel quinolina e um vinil ao quinuclidina (Tracy e Webster Jr, 1996). A quinidina - seu isômero óptico dextro-rotatório, tem a mesma estrutura - tanto é mais potente como antimalárico como é mais tóxico que a quinina (White, 1992). Uma vez que a quinina é base biácida, forma dois tipos de sais: sais neutros, formados pela salificação apenas do nitrogênio terciário do núcleo quinuclidínico e, sais ácidos - obtidos da salificação de ambos os nitrogênios básicos dando origem a compostos ácidos. Diversos sais de quinina são ou foram formados: sulfato, cloridrato, dicloridrato, bromidrato, salicilato, fosfato e etilcarbamato. O sulfato de quinina é usado para administração via oral, enquanto dicloridrato é administrado via parenteral (Korolkovas, 1988; United States Pharmacopeia, 1999).

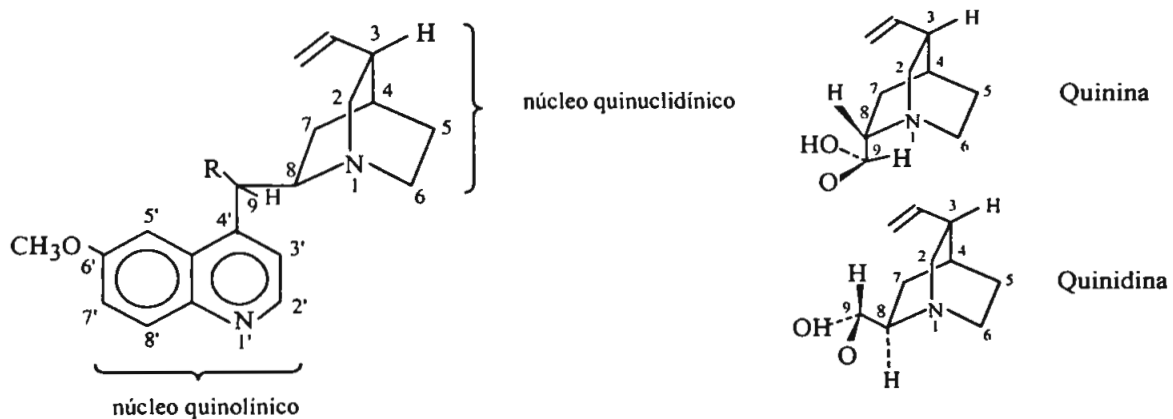


Figura 2.8 Configurações absolutas dos alcalóides da quina. Note-se as diferenças na configuração nos carbonos 8 e 9 (Korolkovas, 1988).

O sulfato de quinina é um sal diidratado da (8 $\alpha$ -9R)-6'-metoxicinchona-9-ol, (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O, peso molecular 782,94. Apenas ligeiramente solúvel em água (1:810), mais solúvel em água quente (1:32), pouco em clorofórmio, éter, mas muito solúvel na mistura clorofórmio-álcool (2:1). A solução aquosa é neutra apresentando pH 6,2 (The Merck Index, 1996).

A quinina é eficaz contra o *P. falciparum*, sendo usada isoladamente em áreas onde

as cepas dessa espécie ainda não desenvolveram resistência, ou em associação com antibióticos para aquelas áreas com comprovada resistência a este antimalárico. Quando em uso isolado, associa-se a baixa adesão, devido à necessidade de medicação por pelo menos sete dias, resultando em tratamento incompleto (Ferreira e Alvarado, 1995).

No Brasil, a quinina continua sendo a fármaco de escolha para a malária por *P. falciparum* não grave ou complicada, em associação com a doxociclina ou tetraciclina. A quinina pode ser administrada por via oral ou endovenosa. Para pacientes com vômitos, a quinina injetável pode ser de grande valia para o tratamento inicial; entretanto, uma vez cessado o vômito, institui-se o tratamento pela via oral (Apêndice 1) (Brasil, 2001).

A quinina é rapidamente absorvida quando tomada oralmente, e o pico da concentração plasmática é alcançado dentro de 1-3 horas. Por ter alta capacidade de ligação às proteínas, distribui-se por todos os fluidos do corpo. Atravessa facilmente a barreira placentária e é encontrada no líquido cefalorraquidiano. Quinina é extensivamente metabolizada por enzimas hepáticas, tem uma meia-vida de 10-12 horas, e muitos metabólitos, produtos de sua oxidação, foram identificados na urina humana após sua administração oral (Brodie *et al.*, 1951; Liddle *et al.*, 1981).

A quinina pode causar o “cinchonismo”, que se caracteriza por zumbido, audição abafada, algumas vezes vertigem e tontura. Os outros efeitos colaterais limitam-se, geralmente, aos sistemas cardiovascular (hipotensão arterial), gastrointestinal e nervoso central. Pode ser usada em gestantes e crianças menores de oito anos. Uma única dose superior a 3 g é capaz de causar intoxicação grave e potencialmente fatal, precedida por depressão do sistema nervoso central e convulsões.

Existem muitas apresentações de sais solúveis de quinina em comprimidos e injetáveis, sendo cloridrato de quinina, dicloridrato de quinina e sulfato de quinina que contêm, respectivamente, 82, 82, e 82,6% de quinina-base, as apresentações mais comuns. Em geral, tanto a apresentação oral quanto a injetável, contêm 500 mg do sal de quinina, equivalendo a 325 mg da base.



### 2.1.4.1.1.2 Cloroquina

A cloroquina (Figura 2.7) é quimicamente denominada 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinolina, fórmula química  $C_{18}H_{26}ClN_3$ , peso molecular 319,88. Como base livre, apresenta-se como pó cristalino amarelo ou branco, inodoro, sendo empregada na forma de fosfato ou cloridrato. Existente em duas formas polimórficas - uma se funde em 193-195°C e a outra se funde em 215-218°C. Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, benzeno, clorofórmio e éter (The Merck Index, 1996).

O difosfato de cloroquina é quimicamente denominada 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinolina difosfato, fórmula química  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2 H_2O$ , peso molecular 515,9. Apresenta-se como pó cristalino branco e inodoro. Muito estável ao aquecimento e umidade, mas muito sensível à luz que sob exposição prolongada assume coloração marron. A solução aquosa apresenta pH 4,5; é estável pelo aquecimento em solução em pH 4,0 a 6,5 (Korolkovas, 1988; United States Pharmacopeia, 1999).

A cloroquina pertence a grande série de 4-aminoquinoloninas investigadas durante a Segunda Guerra Mundial. Tal como os antimaláricos obsoletos 8-aminoquinolinicos - pamaquina e pentaquina -, a cloroquina contém a mesma cadeia lateral da quinacrina, mas difere da última por ter uma quinolina em vez de um núcleo acridina e por não ter a porção metóxi. As formas *d*, *l* e *dl* da cloroquina têm potência igual na terapêutica da malária; entretanto o isômero *d* é menos tóxico (Tracy e Webster Jr., 1996).

Apresenta rápida atividade esquizonticida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as formas hepáticas. Além de seu efeito antimalárico, a cloroquina tem também ação antipirética e antiinflamatória. Poucas cepas de *P. falciparum* são ainda sensíveis à cloroquina.

A dose terapêutica para crianças ou adultos é 25 mg de base/kg, administrada no transcorrer de três dias. É considerada isenta de riscos quando utilizada para tratamento durante a gestação, assim como para crianças de qualquer idade.

Também útil no tratamento contra doenças relativas à sensibilidade à luz como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, erupção polimórfica da luz, entre outras, o mecanismo no qual a cloroquina atua nestas doenças permanece desconhecido (Nord *et al.*, 1997).

A cloroquina é eficientemente absorvida quando administrada por via oral, alcançando-se concentrações máximas no plasma dentro de 3 horas (variando entre 2 a 12 horas). A concentração alcançada no plasma dentro de 30 minutos após a administração de uma única dose de 10 mg/kg é, em geral, bem maior que o nível terapêutico para os parasitos sensíveis a cloroquina. Apresenta uma meia-vida no plasma de 6-7 dias (Fletcher *et al.*, 1981). Tem elevada capacidade de se ligar aos tecidos (50-65%), particularmente tecidos dérmicos e oculares contendo melanina (Tajerzadeh *et al.*, 1995). Acumula-se, preferencialmente, em eritrócitos e esta concentração aumenta em eritrócitos parasitados.

São raros os efeitos colaterais graves da cloroquina em doses antimaláricas normais. Após a administração de cloroquina pode ocorrer, temporariamente, cefaléia, náusea, sintomas gastrointestinais e “visão turva”. O enfraquecimento irreversível da visão, resultante do acúmulo de cloroquina na córnea e retina, levando a retinopatia, é uma complicação rara, porém reconhecida, no tratamento por tempo prolongado (Tanenbaum *et al.*, 1980). Os efeitos colaterais cutâneos e ocular associados com o uso da cloroquina são possivelmente reações fototóxicas (Moore e Hemmens, 1982).

A margem de segurança da cloroquina é baixa. Efeitos tóxicos podem ser observados após a ingestão, por adultos, de uma única dose de 1,5-2,0 g, isto é 2-3 vezes a dose diária para o tratamento.

A cloroquina encontra-se disponível para uso na forma de comprimidos - contendo 50 mg, 100 mg e 150 mg de base (como difosfato ou sulfato) - e na forma injetável, porém de uso não recomendado em virtude do alto risco de efeitos cardiotóxicos agudos e graves (Brasil, 2001).

#### 2.1.4.1.1.3 Primaquina

Primaquina foi sintetizada durante a Segunda Guerra Mundial na tentativa de se obter um composto mais potente e menos tóxico que outro 8-aminoquinolínico usado na época, a pamaquina (Kristensen *et al.*, 1993).

A primaquina (Figura 2.7) é quimicamente denominada 8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-6-meyoxiquinolina, fórmula química  $C_{15}H_{21}N_3O$ , peso molecular 295,35. Apresenta-se como líquido viscoso, ponto de ebulição 175-179°C, solúvel em éter. É

encontrada na forma de fosfato ou oxalato (United States Pharmacopeia, 1999; The Merck Index, 1996).

O fosfato de primaquina é quimicamente denominado  $(\pm)$ -8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-6-meyoxiquinolina fosfato (1:2), fórmula química  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2 H_3PO_4$ , peso molecular 455,34. O isômero (+) apresenta índice quimioterápico pelo menos duas vezes maior que a mistura racêmica  $(\pm)$ , em razão da toxicidade muito menor. Apresenta-se como pó cristalino vermelho-laranja, sabor amargo, moderadamente solúvel em água (1:16), insolúvel em clorofórmio e éter. Apresenta ponto de fusão de 197-198°C. Muito estável ao aquecimento e umidade, mas muito sensível à luz e, sob exposição prolongada assume coloração marrom. A solução aquosa apresenta pH 2,5 a 3,5 (Korolkovas, 1988; United States Pharmacopeia, 1999; British Pharmacopoeia, 1973).

A primaquina é uma 8-aminoquinolina altamente ativa contra gametócitos de todas as espécies de malária humana e contra hipnozoítos do *P. vivax*. Apresenta uso terapêutico como hipnozoiticida, usado nas infecções naturais por *P. vivax*, objetivando-se destruir as formas hipnozoíticas e, como medicamento gametocitocida em infecções por *P. falciparum* (bloqueador de transmissão) (Brasil, 2001).

O uso da primaquina, como gametocitocida, deve ser reservado para a esterilização das infecções por *P. falciparum* em pessoas que se mudam para áreas onde o parasito foi eliminado, mas ainda sejam suscetíveis a sua reintrodução e, para áreas com níveis baixos de transmissão, onde estejam em andamento medidas para a eliminação dessa transmissão. Pode também ser empregada em controle de epidemias, porém sempre em simultaneidade com outras medidas, incluindo-se o controle de vetores. O tratamento antigametócitos não tem indicação onde sabidamente não exista o inseto vetor. No tratamento como medicamento gametocitocida, a dose recomendada de primaquina para adultos e crianças é de 0,5- 0,75 mg de base/kg em uma única dose, seguida de nova administração no 5º dia após início do tratamento.

A primaquina tem ação profilática causal. Entretanto existem divergências sobre seu emprego devido a sua alta toxicidade em uso prolongado. Weiss *et al.* (1995), Fryauff *et al.* (1995) estudaram seu uso como profilático no Kênia e Indonésia, respectivamente, e concluíram que a primaquina pode ser usada com sucesso na profilaxia causal contra *P. vivax* e *P. falciparum* naquelas populações. Soto *et al.* (1998) analisando o uso da

primaquina em soldados colombianos, concluiu que a primaquina tem elevada eficácia e um aceitável nível de toxicidade em doses profiláticas. Schwartz e Regev-Yochay (1999) mostraram que a primaquina é efetiva e segura na profilaxia da malária com *P. vivax* e *P. falciparum* para viajantes não-imunes em uma área de hiperendemicidade da Etiópia.

O efeito hipnozoitíca da primaquina é função da dose total e não da duração do tratamento. No tratamento anti-hipnozoíto, em infecções por *P. vivax*, a primaquina deve ser administrada juntamente com um esquizotíca sangüíneo ativo - tal como a cloroquina - iniciados no primeiro dia de tratamento, na dose de 0,50 mg de base /kg de peso, diariamente, durante sete dias. Em pacientes diagnosticados como tendo, ou suspeitos de ter deficiência de G-6-PD, pode-se administrar um regime de tratamento intermitente de 0,75 mg de base/kg semanalmente, durante oito semanas, sob supervisão médica, a fim de reduzir-se o risco de hemólise. A G-6-PD é parte do sistema de defesa antioxidante humano, responsável pela proteção dos eritrócitos contra oxidação (Chiu *et al.*, 1989).

A primaquina é rapidamente absorvida quando tomada por via oral, mas ocorrem variações individuais no seu perfil farmacocinético. A concentração máxima no plasma ocorre dentro de 1-3 horas, com meia-vida de cerca de cinco horas. É rapidamente metabolizada no fígado, e somente uma pequena porção (< 1%) é excretada inalterada, indicando extensa reciclagem intrahepática. Duas vias metabólicas importantes foram descritas para a primaquina: uma via leva à formação de 5-hidroxiprimaquina e 5-hidroxi-dimetilprimaquina (estas possuem ação antimalárica e ambas causam a formação de metahemoglobina); a segunda via resulta na formação de N-acetilprimaquina e ácido carboxiprimaquina, principal metabólito em seres humanos, parece não ser ativo contra os plasmódios (Mihaly *et al.*, 1984; Brasil, 2001). Somente níveis negligenciáveis de carboxiprimaquina foram recuperados na urina, indicando que o metabólito provavelmente sofre metabolismo antes da excreção (Mihaly *et al.*, 1984).

Anorexia, náusea, vômito, dores abdominais e cólicas são os principais efeitos colaterais e estão relacionados com a dose, sendo relativamente raros com as doses diárias usuais. Sintomas inespecíficos tais como fraqueza e mal-estar, podem também ser relatados pelos pacientes. A terapêutica com primaquina não é recomendada na gravidez e para crianças com menos de seis meses, particularmente pacientes com deficiência de G-6-PD, em virtude do risco de hemólise e ainda, em alguns pacientes, causar hipoplasia ou aplasia

medular.

As reações adversas mais graves, com doses mais elevadas, estão relacionadas com o efeito da primaquina nos elementos formados no sangue e medula óssea, resultando em leucopenia, anemia, supressão da atividade mielóide e meta-hemoglobinemia.

Ainda não há registros de resistência de plasmódios a primaquina (Ferreira e Alvarado, 1991).

A primaquina é disponível na forma de comprimidos contendo 5,0 e 15,0 mg de base como difosfato, equivalendo a 8,8 e 26,4 mg do sal, respectivamente.

### 2.1.5 ANTIMALÁRICOS QUINOLÍNICOS - ESTABILIDADE “IN VITRO” E EFEITOS ADVERSOS “IN VIVO”

Os antimaláricos quinolínicos incluem as 4-aminoquinolinas, cloroquina, hidroxicloroquina e amodiaquina, a 8-aminoquinolínica, primaquina, o 4-aminoquinolinometanol, mefloquina e o alcalóide, quinina. As quinolinas antimaláricas absorvem luz na região do ultravioleta, UV-A (320 – 400 nm) e UV-B (290 – 320 nm), são fotoquimicamente instáveis e devem ser protegidos da luz (Florey, 1985; Kristensen *et al.*, 1997). Efeitos colaterais tóxicos cutâneo e ocular são associados com o uso de antimaláricos quinolínicos os quais podem se induzidos pela luz (Moore e Hemens, 1982). A caracterização das propriedades fotoquímicas dos fármacos e suas formulações são de interesse, visto que permite estabelecer correlação estabilidade *in vitro* e efeitos *in vivo*.

Os fármacos são expostos à luz durante produção, estoque e uso. A exposição à luz pode influenciar a estabilidade das formulações, e produtos tóxicos resultantes da fotodecomposição podem ser formados. Parece haver uma correlação entre fotoinstabilidade da fármaco *in vitro* e reações biológicas adversas do composto *in vivo* (Epstein e Wintroub, 1985).

## 2.1.5.1 QUININA

Wanwimolruk *et al.* (1995), identificou pelo menos sete possíveis metabólitos em urina humana, após a administração oral de 600 mg de sulfato de quinina em voluntários sãos. Três destes metabólitos foram identificados como 2-oxoquininana, glucoronato de quinina e 3-hidroquinina, que parece ser o principal metabólito da quinina em urina humana (Brodie *et al.*, 1951; Liddle *et al.*, 1981; Bolaji *et al.*, 1991) (Figura 2.9).

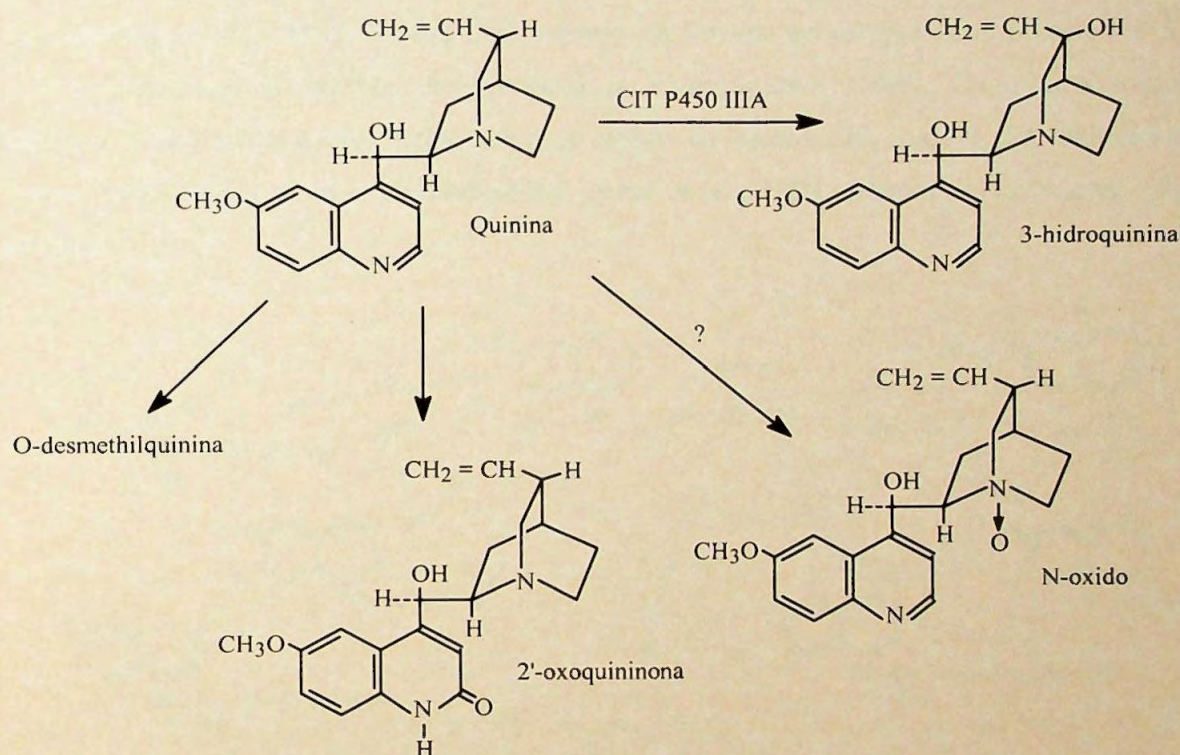


Figura 2.9 Esquema proposto para metabolismo da quinina em homem envolvendo a enzima citocromo P450 III na formação do maior metabólito 3-hidroquinina (3-OH). Outros metabólitos incluindo quinina-N-óxido (N-óxido), O-desmetilquinina (O-desmetil), 2'-oxoquininane são possíveis e têm sido descritos (Wanwimolruk *et al.*, 1995).

## 2.1.5.2 CLOROQUINA

Nord *et al.* (1991) investigou a degradação fotoquímica da cloroquina em isopropanol. A irradiação da cloroquina em isopropanol resultou em 15 produtos de degradação, sendo que sete destes produtos foram isolados e identificados por espectroscopia de massa. A irradiação de cloroquina em meio orgânico contendo oxigênio, causa a clivagem da cadeia lateral da molécula, não alterando a estrutura quinolinica. O átomo de cloro permanece na posição C<sub>15</sub> da molécula em todos os produtos de degradação isolados, em concordância com os resultados obtidos para hidroxicloroquina *in vitro* (Tönnensen *et al.*, 1988). O principal produto da fotodecomposição (compostos 1 e 3) é também formado no metabolismo normal *in vivo* (Salako, 1985). Os efeitos tóxicos, cutâneo e ocular, causados pelo uso prolongado da cloroquina podem ser atribuídos à própria substância ou a seus metabólitos (Nord *et al.*, 1991; Moore e Hemmens, 1982) (Figura 2.10).

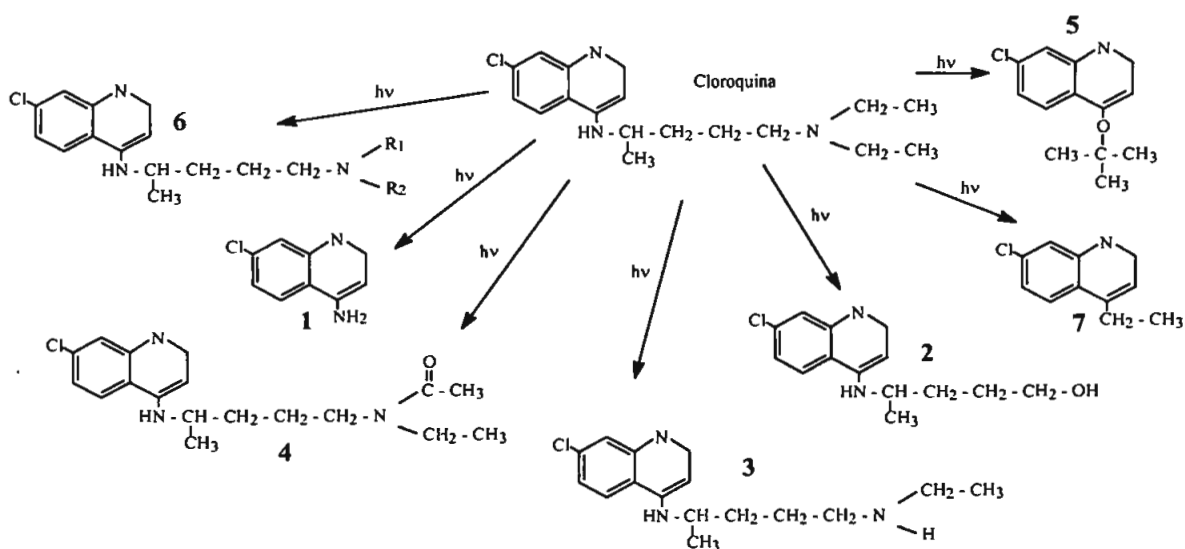


Figura 2.10 Padrão de degradação da cloroquina em isopropanol após exposição à luz (240 a 600 nm). Os radicais  $R_1$  e  $R_2$  no composto (2) não foram identificados (Nord *et al.*, 1991).

A fotoreatividade da cloroquina em solução aquosa *in vitro* também é conhecida (Nord *et al.*, 1997). Em pH fisiológico, a cloroquina existe sob duas formas: forma monocatiônica e forma dicatiônica. A Figura 2.11 mostram o equilíbrio das formas monocátion-dicátion ( $pK_{GR1} = 8,4$ ,  $pK_{GR2} = 9,32$ ) e o equilíbrio da molécula monocátion-neutra ( $pK_{R1F} = 10,35$  e  $pK_{R2F} = 9,43$ ) da cloroquina.

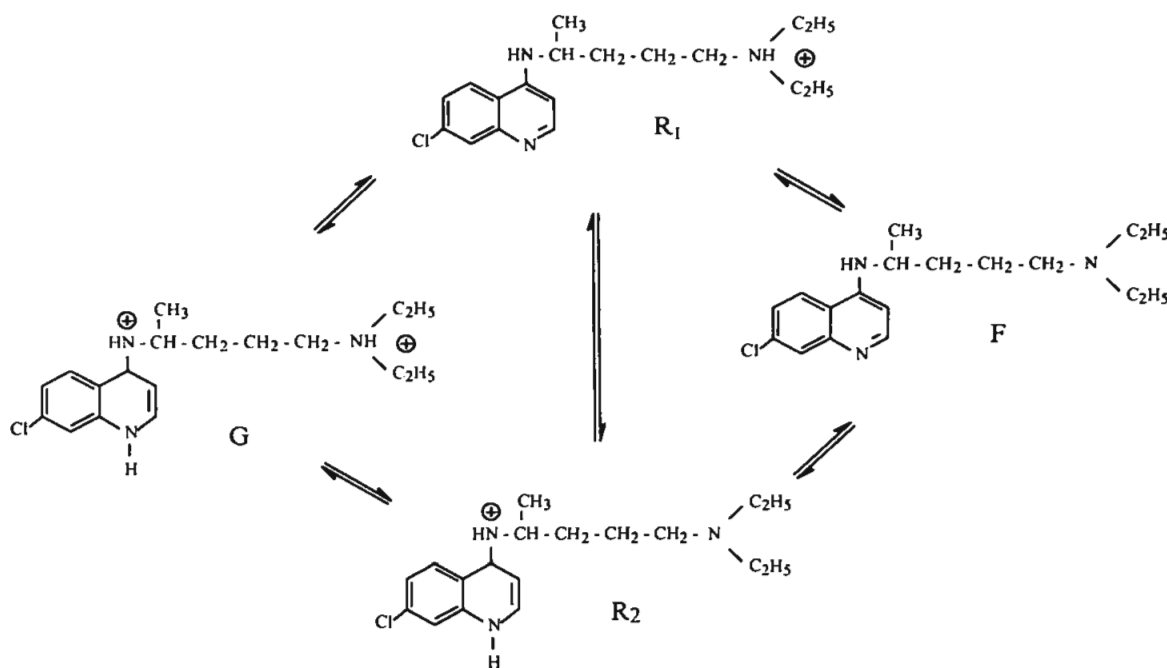


Figura 2.11 Equilíbrio das formas monocátion-dicátion ( $pK_{GR1} = 8,4$ ,  $pK_{GR2} = 9,32$ ) e o equilíbrio da molécula monocátion-neutra ( $pK_{R1F} = 10,35$  e  $pK_{R2F} = 9,43$ ) da cloroquina (Nord *et al.*, 1997).

A fotodegradação é fortemente dependente do estado de ionização da cloroquina. Aminas aromáticas são geralmente fotoestáveis enquanto aminas alifáticas são fotolábeis; a irradiação pode induzir homólise das ligações C-N e/ou  $\alpha$  C-H. O principal produto de degradação formado após a degradação da forma monocátion da cloroquina foi identificado como um produto de dimerização (Figura 2.12). Contudo, a amina secundária, descloroquina (composto R), também é formada. Um produto similar à estrutura do composto K tem sido previamente identificado após irradiação da hidroxicloroquina em meio orgânico (Tönnensen *et al.*, 1988). A produção de íons superóxido e radical hidroxila durante a exposição à luz do monocátion da cloroquina indicam que o potencial fototóxico



da cloroquina aumenta à medida que o pH aumenta; a forma dicatiônica da cloroquina é relativamente fotoestável (Nord *et al.*, 1997).

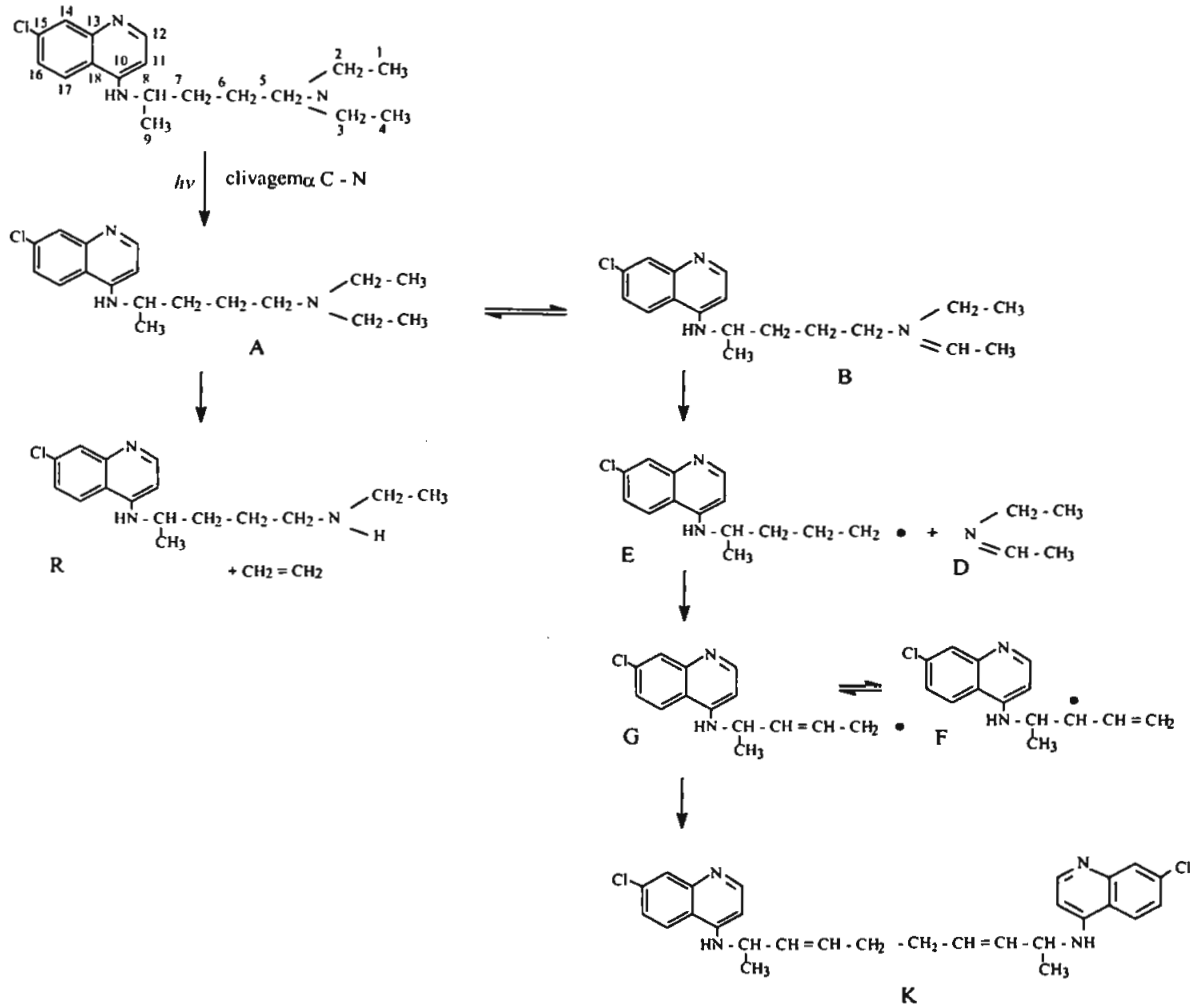


Figura 2.12 Degradação da cloroquina em solução aquosa *in vitro* (Nord *et al.*, 1997).

### 2.1.5.3 PRIMAQUINA

O mecanismo de degradação da primaquina *in vivo* e *in vitro* é conhecido.

A farmacocinética da primaquina no homem foi estudada por Mihaly *et al.* (1984) (Figura 2.13). Após administração oral, a primaquina sofre rápida e extensiva conversão

para carboxiprimaquina, que persiste em elevados níveis no plasma, sofrendo biotransformação anterior à excreção. Pequena quantidade de N-acetilprimaquina também foi encontrada. Estas observações sugerem que a carboxiprimaquina é o maior metabólito da primaquina no plasma.

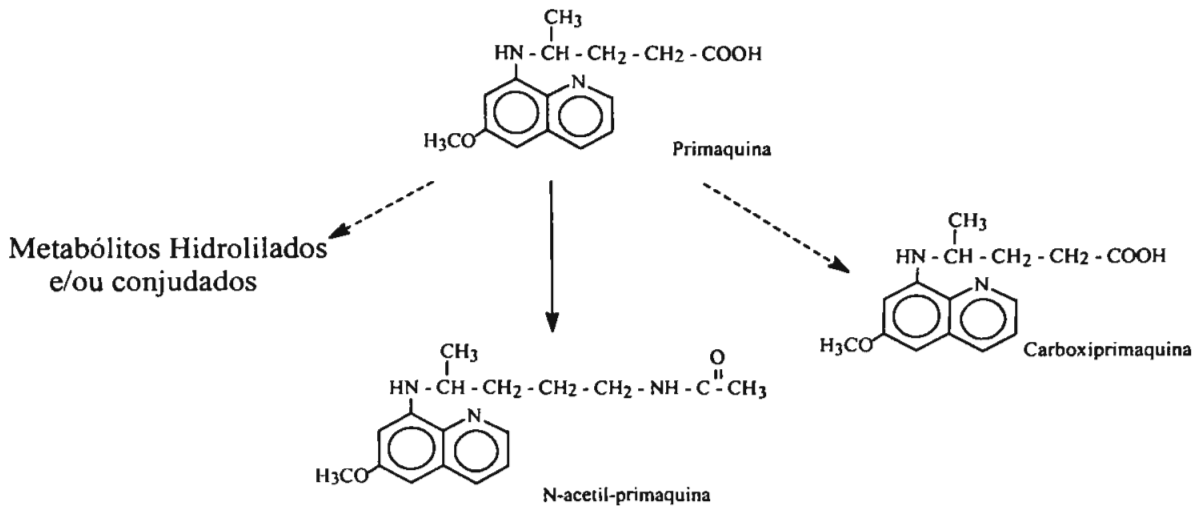


Figura 2.13 Destino dos metabólitos da primaquina no homem mostrando caminhos conhecidos (→) e rotas do metabolismo propostas, mas não identificadas (----) (Mihaly *et al.*, 1984).

Fletcher *et al.* (1981) - estudando o efeito da primaquina e a associação primaquina e cloroquina em pacientes caucasianos sobre os níveis de metahemoglobina em plasma e urina - relatou que a formação de metahemoglobina é provavelmente devido ao efeito oxidante direto da primaquina, ou seus metabólitos, sobre a hemoglobina e, ainda, metahemoglobinemia mais severa pode ser observada pelo uso concomitante de primaquina e cloroquina, provavelmente devido a cloroquina causar variações na quantidade e tipo de metabólitos de primaquina formados. Kristensen *et al.* (1997) - estudando as propriedades redox da primaquina e seus metabólitos sobre hemáceas - concluiu que um dos metabólitos da primaquina, a 6-desmetilprimaquina é potente indutor da formação de radical singlet ( $O_2\cdot$ ) e mais poderoso oxidante de hemoglobina que a primaquina. Contudo o principal

metabólito observado *in vivo*, a carboxiprimaquina, não apresenta propriedade redox.

Kristensen (1993), estudando a degradação *in vitro* da primaquina, demonstrou que a irradiação da primaquina em meio aquoso contendo oxigênio causa várias mudanças na cadeia lateral da molécula. Oito maiores e vários menores produtos de decomposição são formados (Figura 2.14).

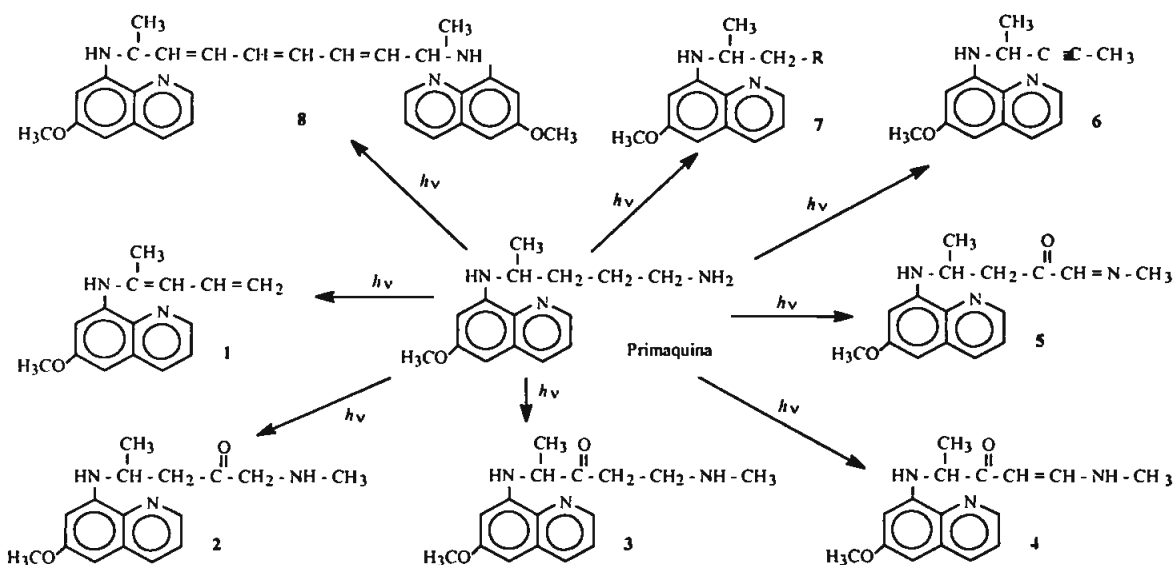


Figura 2.14 Produtos de degradação da primaquina em tampão fosfato pH 7,4 após exposição a luz (320 a 600 nm). R no composto 7 é  $C_9H_{12}NO_4$  (Kristensen, 1993).

Os principais produtos da fotodecomposição (compostos 7 e 8, Figura 6.1) não são formados *in vivo*, mas podem ser facilmente formados *in vitro* pela exposição de formulações farmacêuticas à luz. Os produtos de degradação fotoquímica da primaquina são potentes indutores de radicais livres ( $O_2 \bullet$  e  $OH \bullet$ ); entretanto, outros produtos de degradação indutores destes radicais livres, menos potentes, também são formados na ausência da luz. O conteúdo de oxigênio na amostra afeta a taxa de fotodecomposição (Kristensen *et al.*, 1997). Os produtos de degradação *in vitro* foram indutores de fotohemólise e fotopolimerização de proteína (Kristensen e Tonnensen., 1994 ; Kristensen *et al.*, 1995).

Os produtos de degradação identificados para primaquina *in vitro* são diferentes dos metabólitos deste fármaco (Baty *et al.*, 1975), mas há correlação da estabilidade *in vitro* e os efeitos adversos *in vivo* (Kristensen, 1993).

## 2.1.6 PROFILAXIA DA MALÁRIA

Até há pouco tempo, supunha-se que a quimioprofilaxia contra a malária fosse benéfica e que não apresentava complicações sérias, sendo recomendada a todos os viajantes sob o risco de contrair a doença.

Vários autores são favoráveis ao uso de primaquina na profilaxia da malária em áreas onde *P. vivax* e *P. ovale* (Reynolds, 1989; Mihaly *et al.*, 1984; Kristensen *et al.*, 1997), *P. vivax* e *P. falciparum* são endêmicos (Reynolds, 1989; Weiss *et al.*, 1995; Fryauff *et al.*, 1995; Soto *et al.*, 1998; Schwartz e Regev-Yochay, 1999).

No Brasil, na década de 60, verificou-se o aparecimento de resistência a cloroquina, atribuída em grande parte, à aplicação do método Pinotti (Ferreira, 1982), em que o fármaco era misturado ao sal de cozinha e distribuído à população com fins profiláticos. Ainda que, mediante a aplicação deste método a endemia tenha sido reduzida, a progressiva expansão do *P. falciparum* cloroquina-resistente e o maior potencial tóxico dos antimaláricos disponíveis, fizeram com que a quimioprofilaxia da malária passasse a representar um tema polêmico nos últimos anos.

Dada a diversidade de opiniões sobre a quimioprofilaxia da malária, a política adotada atualmente na aplicação de medidas profiláticas baseia-se na proteção individual e coletiva para prevenir, reduzir ou evitar o contato com mosquitos e outros artrópodes.

Como medida de proteção individual pode-se citar: *evitar o contato do mosquito com a pele do homem* (evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer); *usar repelentes* nas áreas expostas do corpo (medicamentos ou alimentos que promovem sudorese com odor forte - como a tiamina e o alho - têm sido usados para repelir o mosquito); e *telar portas e janelas* (dormir com mosquiteiros) (Brasil, 2001).

Como medidas coletivas, algumas estratégias têm sido consideradas atualmente para reduzir os níveis de transmissão nas áreas endêmicas. Entre elas destacam-se: *medidas de combate ao vetor adulto* (borrifação das paredes dos domicílios com inseticidas de ação

residual e nebulização espacial com inseticidas no peridomicílio); *medidas de combate às larvas*, através de larvicidas (devido ao risco de contaminação ambiental com larvicidas químicos, esta estratégia tem sido pouco aplicada, sendo substituída pelo controle biológico de larvas, utilizando o *Bacillus turigiensis* e *B. sphaericus*); *medidas de saneamento básico* para evitar a formação de criadouros de mosquitos, surgidos principalmente a partir das águas pluviais e das modificações ambientais provocadas pela garimpagem do ouro; *medidas para melhorar as condições de vida*, através da informação, educação e comunicação, a fim de provocar mudanças de atitude da população em relação aos fatores que facilitam a exposição à transmissão.

## 2.1.7 PESQUISAS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS DA QUIMIOTERAPIA ANTIMALÁRICA

A busca de novos antimaláricos, tanto de origem natural como sintética, é crescente em muitos países. Apesar dos esforços nessa área, foram introduzidos em quase 40 anos três fármacos: mefloquina e halofantrina - compostos sintéticos - e artemisinina - principal ativo natural.

Com poucas exceções as fármacos são pesquisadas e desenvolvidas, normalmente, por indústrias farmacêuticas de países industrializados e, portanto, empregadas para doenças predominantes naqueles países. A indústria farmacêutica ocidental, tendo em vista o limitado potencial de lucro que os medicamentos para doenças tropicais oferecem, têm produzido somente um negligenciável número das chamadas “fármacos órfãs” para doenças tropicais (Trouiller e Olliaro, 1999). Visando suprir a falta de medicamentos alternativos e a deficiência de pesquisas para estas doenças, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um programa para Pesquisas de Doenças Tropicais (TDR), cujo objetivo é a pesquisa e desenvolvimento de novas ferramentas de combate à estes males através de parcerias entre setores privados e a indústria farmacêutica, e socorrer os países flagelados por essas patologias (Kanyok, 2003).

De acordo com Pecoul (1999), das 1.233 novas fármacos que alcançaram o mercado farmacêutico de 1975 a 1997, somente treze foram aprovados para as doenças tropicais.

Dessas treze, seis foram desenvolvidas com apoio do programa de Pesquisas para Doenças Tropicais (TDR). Paralelamente, o TDR tem abalizado o registro de sete fármacos ou combinações para uso no controle dessas doenças.

A associação racional de antimaláricos constitui hoje, um dos principais objetivos da estratégia da quimioterapia antimalárica. Experiências mostram que quando duas ou mais fármacos são usadas em combinação e com diferentes alvos bioquímicos no parasita da malária, o desenvolvimento de resistência pode ser retardado. Contudo, a associação é cara (mais que vinte vezes o custo da cloroquina - o mais barato e mais comumente antimalárico usado). A associação de fármacos sintetizados recentemente com aqueles de uso consagrado, tem merecido estudos: mefloquina-anfotericina, mefloquina-pirimetamina, sulfadoxina-pirimetamina e, a mais nova associação, a pironaridina-artesunato, estão em fase de registro, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (Kanyok, 2003).

Entretanto, a pesquisa para uma vacina continua. Uma vacina viável deve ser capaz de fornecer suficiente duração de imunidade e ter custo compatível com seu benefício. Embora seja difícil prever quando tal vacina será disponível, considerável progresso tem sido feito em pesquisas e, mais de doze candidatos à vacina estão em desenvolvimento (Roll Back Malaria, 2003). Cientistas da Índia, Kênia e Estados Unidos desenvolveram uma vacina, a partir de DNA recombinante, que estimula a resposta imune contra os múltiplos estágios do ciclo de vida do parasita da malária (Shi, 1999).

A publicação do seqüenciamento genético do *Anopheles gambiae* (Morel, 2002) e do *Plasmodium falciparum* (Gardner, 2002), descrito como “um extraordinário momento na história da ciência”, foi manchete em todo o mundo, em Outubro de 2002. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2003) o conhecimento dos dois genomas irá, eventualmente, conduzir a novos fármacos, vacinas e outras ferramentas para interromper o mecanismo da malária.

Face à gravidade desta parasitose, é de se esperar que sejam, cada vez mais, estimuladas, as pesquisas na área e concentrados os esforços no sentido de se encontrar alternativas melhores que as disponíveis atualmente, entretanto, a solução definitiva ainda parece estar longe.

## 2.1.8 DISSOLUÇÃO DE ANTIMALÁRICOS

Uma formulação contendo a quantidade correta de substância ativa não garante sua eficácia (Davis, 1972).

O estudo *in vitro* do processo de dissolução, mediante o teste de dissolução, codificado em várias farmacopéias, consiste em uma ferramenta valiosa para avaliar-se, em diferentes etapas, a qualidade dos medicamentos, pois pode fornecer parâmetros preditivos da biodisponibilidade *in vivo* (Arancibia, 1991; González *et al.*, 1995).

Numerosos trabalhos têm utilizado este recurso para avaliar a qualidade biofarmacêutica de formas farmacêuticas sólidas de administração oral (Ayres, 1980; Aboutaleb *et al.*, 1986; Jalal *et al.* 1989; Ferraz *et al.*, 1998, 1999). Vários trabalhos relativos à dissolução da cloroquina são citados na literatura, mas poucos trabalhos relativos aos antimaláricos quinina e primaquina foram encontrados.

Choulis e Papadopoulos (1975) compararam as taxas de dissolução de comprimidos de sulfato de quinina preparados com diferentes excipientes e diferentes forças de compactação. A força de compactação altera a taxa de dissolução. O lubrificante estearato de magnésio, diminui a taxa de dissolução. A quantidade de aglutinante tem efeito significativo sobre a taxa de dissolução do fármaco.

Pilpel *et al.* (1978) estudou a influência da umidade do amido sobre a desintegração e dissolução dos comprimidos de fosfato de cloroquina. O amido pode ser adicionado externamente - atuando somente como um desintegrante nos comprimidos - ou adicionado internamente durante a granulação - atuando com propriedades aglutinante e desintegrante. A adição de amido em comprimidos de cloroquina diminuiu o tempo de desintegração e dissolução dos comprimidos, sendo proporcional ao conteúdo de umidade dos grânulos. O efeito desintegrante do amido, é provável, ocorrer por vários mecanismos. A dissolução da cloroquina é dependente da quantidade e distribuição do amido na formulação.

Adikwu *et al.* (1991) avaliou a capacidade selante da gordura de *dika*, uma gordura sólida extraída das sementes da *Irvingia gabonensis*. Parafina sólida foi usada para comparação. Selantes são aplicados em microcapsulas para prolongar a liberação de algumas fármacos muitos solúveis. *Dika*, bem como parafina, foi efetiva em retardar a liberação do fosfato de cloroquina em microcapsulas. A parafina mostrou melhor

capacidade selante; porém gordura vegetal pode ser usada como substituto da parafina nestas formulações.

Iwuagwu e Aloko (1992) investigaram a interação entre alguns antiácidos e comprimidos de paracetamol e fosfato de cloroquina, bem como as consequências desta interação sobre a dissolução dos comprimidos contendo esses fármacos. Argilas comestíveis são consumidas popularmente entre mulheres nigerianas pela suas propriedades antiadiarreica, antiemética e antiácida. O estudo mostrou que a dissolução de compostos ativos provenientes de comprimidos de paracetamol e cloroquina foram retardados na presença de antiácidos. Para ambas as fármacos, o grau de adsorção obedeceu a seguinte ordem: trissilicato de magnésio > óxido de magnésio > hidróxido de alumínio > argilas comestíveis. As implicações clínicas desta interação sugerem que a concomitante administração de antiácidos e estas fármacos, devem ser desencorajadas.

Henriksen *et al.* (1993) estudou o uso do chitosam e maleato de chitosan como excipiente em granulação úmida para fosfato de cloroquina, salicilato de sódio e teofilina. Chitosan é um polissacarídeo com diferentes aplicações em sistemas de liberação de fármacos: aumenta a dissolução de fármacos pouco solúveis e confere liberação sustentada para outras. O interesse para o uso de polissacarídeos é principalmente devido sua boa biocompatibilidade, propriedades biodegradáveis e baixo custo. As duas diferentes qualidades de Chitosan usadas apresentaram efeitos opostos sobre a taxa de liberação das fármacos: chitosan aumentou e maleato de chitosan retardou a dissolução das três fármacos estudadas. Uma interação entre maleato de chitosan e fosfato de cloroquina foi observada pela aparência física dos grânulos, mas este efeito não teve influência sobre a dissolução da fármaco na formulação.

Abdi *et al.* (1995) investigou a qualidade de nove diferentes marcas de fosfato de cloroquina disponíveis na Tanzânia. O teor de ativo e a taxa de dissolução dos comprimidos foram testados. Somente 39% da fármaco foi dissolvida em 45 minutos. A qualidade dos comprimidos foi relacionada com o aparecimento de resistência do parasita ao fármaco.

A biodisponibilidade de comprimidos revestidos de fosfato de cloroquina foi comparada com o medicamento de referência, Resochin<sup>®</sup> (Bayer, Alemmanha), através de estudos *in vivo* e *in vitro*. Os comprimidos foram achados equivalentes e em conformidade com os critérios da farmacopéia Americana (Tajerzadeh *et al.*, 1995).



Kron (1996) investigou a qualidade dos comprimidos de fosfato de primaquina fornecidos à Namíbia para tratamento da malária, e constatou que os comprimidos continham menos que a metade da dose declarada no rótulo do produto. A pobre qualidade dos comprimidos foi relacionada com o aparecimento de resistência do parasita ao fármaco.

Zhou *et al.* (1996) estudou o efeito de cera microcristalina, amido e maltedextrinas na fabricação de pellets de ibuprofeno, salicilato de sódio, ácido benzóico, benzoato de sódio e fosfato de cloroquina. A menor taxa de dissolução foi obtida para a formulação contendo maltedextrina.

Kennedy *et al.* (1996) investigou o potencial de liberação prolongada obtido da combinação de cloridrato de quinina adsorvida sobre um polifosfato de sódio insolúvel (Fosfato de Maddrell tipo II). Quinina adsorve rapidamente e extensivamente sobre o fosfato de Maddrell tipo II e, a adsorção depende do pH e força iônica do meio. Em baixo pH, a liberação de cloridrato de quinina obedeceu à cinética de ordem zero; em pH neutro a liberação da quinina obedeceu cinética de primeira ordem quando a concentração de sódio foi maior que 0,025 M e ordem zero para concentração de sódio menor que 0,025 M. Conclui-se então, que a dissolução aumenta proporcionalmente com a força iônica do meio.

## 2.2 ESTABILIDADE DOS COMPRIMIDOS

A estabilidade de um produto pode ser definida como sendo o período durante o qual uma preparação farmacêutica mantém certas características inalteradas, como identidade, potência, pureza, inocuidade e manutenção das características organolépticas (Nudelman, 1975).

Segundo Carstensen (1990), quando um fármaco é transformado em forma farmacêutica, ele pode interagir com os excipientes e apresentar alterações mais ou menos profundas no produto. Assim, os componentes da formulação, sejam eles ativos ou inativos terapeuticamente, podem ser afetados por determinados fatores que levam a desestruturação da fórmula, tornando-a instável.

Um medicamento é uma associação de um ou mais fármacos, com um ou mais excipientes e/ou veículos, que apresentam energia interna e estão sujeitos a reagir entre si, mediados ou não, por fatores intrínsecos - relativos à formulação (hidrólise, oxidação, fotólise, pH, tamanho da partícula e incompatibilidade) - e extrínsecos - relativos a fatores ambientais (temperatura, umidade, gases atmosféricos e radiações) (Nudelman, 1975; Celik e Driscoll, 1990; Bos *et al.*, 1991; Otsuka e Matsuda, 1993).

Visando harmonizar os protocolos de estudos de estabilidade de novos fármacos e produtos farmacêuticos, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Resolução nº 84, de 19 de março de 2002, publicou o “Guia para Realização de Estudos de Estabilidade”, que estabelece critérios para os estudos de estabilidade acelerada e estabilidade de longa duração (Brasil, 2002a) (Tabela 2.2).

Tabela 2.2 Critérios de estabilidade estabelecidos pela RDC nº 84, de 19 de Março de 2002 (Brasil, 2002a).

<i>Estudo de Estabilidade (Resolução nº 84, 19/03/02 – ANVISA)</i>		
	<i>Condições</i>	<i>Tempo de mínimo de submissão</i>
Teste Acelerado	40°C ± 2°C / 75% ± 5% UR	6 meses
	50°C ± 2°C / 90% ± 5% UR	3 meses
Teste de Longa Duração	30°C ± 2°C / 60% ± 5% UR	12 meses

Os estudos de estabilidade acelerada são destinados ao aumento da velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características da forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições de armazenamento. Os estudos de estabilidade de longa duração são validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas e biológicas do medicamento, durante e depois do prazo de validade esperado.

O protocolo de estudos de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e biológicas, quando for o caso (Brasil, 2002a). Para se verificar a estabilidade físico-química dos comprimidos, alguns testes são sugeridos como aparência, teor de ativo, uniformidade de conteúdo, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, umidade e dissolução (US, 2002).

### **2.2.1 EMBALAGEM E ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS**

A escolha de uma embalagem adequada para o fármaco não constitui tarefa fácil, pois esta pode ter conseqüências importantes. Um sistema de embalagem tem que proteger o fármaco sem alterar de qualquer forma a composição do produto até que a última dose seja administrada. Assim, a seleção da embalagem começa com a determinação das características físicas e químicas do produto, das suas necessidades de proteção e dos requisitos de marketing. O capítulo geral <671>, "Permeabilidade de Recipientes: Recipientes de Dose Unitária para Cápsulas e Comprimidos" apresentam testes funcionais que determinam proteção contra a umidade (United States Pharmacopeia, 1999).

A transmissão dos gases, vapores, ou líquidos através de materiais de embalagem pode ter um efeito adverso sobre o prazo de validade do fármaco. A permeabilidade do vapor de água ou do oxigênio através do material de embalagem unitarizada para os fármacos, pode constituir um problema se a forma farmacêutica for sensível à hidrólise ou oxidação. A temperatura e a umidade são fatores importantes que influenciam a permeabilidade destas embalagens ao oxigênio e à água. Um aumento da temperatura, por exemplo, traduz-se num aumento da permeabilidade dos gases. Dependendo do gás e do

---

material de embalagem usado, pode-se verificar diferenças importantes na permeabilidade. Uma vez que as moléculas não atravessam as zonas cristalinas, um aumento da cristalinidade do material deve diminuir a permeabilidade, encontrando-se assim valores diferentes à diferentes temperaturas. Diversas configurações para embalagens invioláveis estão disponíveis, sendo a embalagem em blíster e embalagem em "strip" as mais comumente utilizadas para acondicionamento de comprimidos e cápsulas (Lachman *et al.*, 2001).

Há dois tipos básicos de embalagem em blíster para produtos farmacêuticos. Em uma das variedades a cavidade é construída em plástico, termomoldável e o verso é formado por um plástico ou uma combinação de plástico, papel e/ou alumínio; a outra variedade de embalagem contém alumínio em ambos os lados e sua cavidade é formada por alongamento a frio (Pilchik, 2000).

A embalagem em blíster termomoldável, é formada por amolecimento a quente de uma folha de resina termoplástica e sucção à vácuo da folha plástica amolecida para um molde, e finalizando, selada com um material de suporte termosensível. Um fato importante para o sucesso da embalagem é a escolha do filme plástico correto em termos de material, grau e espessura. O material mais frequentemente usado para blísteres termoformados é o cloreto de polivinila (PVC), podendo vir algumas vezes revestido com componentes adicionais que acentuem a barreira ao oxigênio e ao vapor de água: cloreto de polivinilideno - PVDC (PVDC/PVC); clorotrifluoretileno - CTFE (CTFE/PVC - *Aclar*<sup>®</sup>); copolímero de olefinas cíclicas (COCs) (PVC/COC/PVC); poliamida orientada (OPA)/alumínio/PVC ou nylon/alumínio/PVC, entre outras. O uso do PVC tem atraído muitas críticas devido a liberação de toxinas durante sua combustão. Existe uma tendência crescente para o uso do polipropileno (PP) dado à sua fácil reciclagem e suas boas propriedades barreira à umidade, comparável à estrutura PVDC/PVC. Polietileno tereftalato (PET) e poliestireno (PS) podem substituir o PVC; entretanto, a elevada permeabilidade ao vapor de água comparada ao PVC evitará seu uso. A Tabela 2.3 apresenta alguns materiais comuns no fabrico de blísteres termoformados e compara a sua proteção (Forcinio, 1998, 2000; Lachman *et al.*, 2001).

Tabela 2.3 Propriedades de barreira dos laminados (Hanlon, 1971; Forcínio, 1998).

<i>Material</i>	<i>Transmissão de oxigênio*</i>	<i>Transmissão de vapor de água**</i>
0,002 PVDC/0,006 PVC	0,6	0,092
0,0015 <i>Aclar</i> <sup>®</sup> /0,002PE/0,0075 PVC	1,0	0,034
0,0015 <i>Aclar</i> <sup>®</sup> /0,0075 PVC	1,1	0,035
0,002 PE/0,0075 PVC	1,3	0,170
0,0075 PVC	1,9	0,330
0,002 PE/0,005 PVC	2,6	0,200
0,005 PVC	2,7	0,520
0,001 nylon	25,0	19.000
PP/COC/PP	-	0,071

\*cm<sup>3</sup>/24 horas/25 cm<sup>2</sup> a 25°C, 50% UR.

\*\*g/24 horas/25 cm<sup>2</sup> a 35°C, 90% UR.

Laminados alumínio/alumínio (CFC - cold form foil - *alu-alu*<sup>®</sup>) são atualmente empregados para produtos particularmente sensíveis à umidade e/ou luz. Moldados por pressão a frio, oferecem 100% de barreira à umidade, oxigênio e luz. Neste sistema tem-se uma laminação de filme plástico (PVC ou PE), adesivo, alumínio, adesivo e um filme plástico externo (PVC ou PET), que apoia uma fina camada de alumínio. O processo é significativamente mais caro que a termomoldagem, além de que as cavidades devem ser maiores comparada ao sistema de termomoldagem, aumentando assim a área total da embalagem e conseqüentemente o custo (Pilchik, 2000).

Uma embalagem em "strip" é formada por alimentação de duas tiras de uma película flexível e termosselável que através de um rolo ou de uma platina aquecidos, em movimento vai-vém efetuam a selagem. O "strip" isola os comprimidos entre duas folhas de uma película, e normalmente possuem um selo em redor de cada comprimido com

perfurações que separam alvéolos adjacentes. Diferentes tipos de materiais são usados para embalagem em "strips". Para aplicação de barreira elevada é frequente recorrer-se a laminados de papel/polietileno/folha metálica/polietileno. O emprego de folhas de clorotrifluoretileno (CTFE) revestidas também são usados para produtos sensíveis à umidade (Lachman *et al.*, 2001).

## **2.3 EMPREGO DA ANÁLISE TÉRMICA NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS**

Análise térmica inclui todos os métodos nos quais uma propriedade física de uma substância é medida em função da temperatura. Todos os instrumentos de análise térmica têm características em comum: medidas são usualmente contínuas e a razão de aquecimento é frequentemente, mas não necessariamente, linear com o tempo. O resultado de tais medidas é a curva termoanalítica; as características desta curva são os eventos térmicos e refletem o estado da amostra (aspecto e largura do pico, inclinação, temperatura de fusão, etc (Giron, 1990).

As técnicas termoanalíticas são aplicáveis em todos os campos da análise farmacêutica qualitativa e quantitativa: matéria-prima, precursores, intermediários, fármacos e excipientes, controle de processos, estudo de polímeros, etc. É realizada como técnica analítica complementar à outras técnicas como espectroscopia, cromatografia, ponto de fusão, etc. no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, a citar: estudo de estabilidade, reações e cinética de decomposição de fármacos, determinação de pureza, caracterização de sólidos farmacêuticos, caracterização de excipiente, estudos de compatibilidades fármaco-fármaco, fármaco-excipiente, excipiente-excipiente e estudo de estabilidade das formulações.

As principais técnicas termoanalíticas e as informações obtidas a partir delas estão representadas nas Tabelas 2.4 e 2.5.

Tabela 2.4 Principais técnicas termoanalíticas (Brown, 1988).

<i>Propriedade</i>	<i>Técnica</i>	<i>Abreviatura</i>
Massa	Termogravimetria*	TG**
	Termogravimetria Derivada	DTG
Temperatura	Análise Térmica Diferencial*	DTA
Entalpia	Calorimetria Exploratória Diferencial*	DSC
	DSC com Temperatura Modulada	MTDSC
Dimensões	Termodilatometria	TD
Propriedades mecânicas	Análise Termomecânica (Termomecanometria)	TMA
	Análise Mecânica Dinâmica	DMA
Propriedades ópticas	Termomicroscopia	HSM
Detecção de gás desprendido	CG/IV/MS	EGD
Análise de gás desprendido		EGA

\* Podem ser combinadas com EGA/EGD (Análise do gás desprendido/Detecção do gás desprendido).

\*\* O termo *análise termogravimétrica* e a abreviatura *TGA* são comumente empregados, entretanto não são aceitos pela *ICTAC Nomenclature Comittee*.

Tabela 2.5 Informações farmacêuticas importantes obtidas através de técnicas termoanalíticas (Brown, 1988).

<i>REAÇÃO</i>	<i>DSC</i>	<i>DTA</i>	<i>HSM</i>	<i>TG</i>	<i>TMA</i>	<i>DMA</i>
Ponto de fusão	+	+	+	-	+	+
Desolvatação	+	+	+	+	-	-
Transição vítrea	+	+	-	-	+	+
Transição de fase	+	+?	-	-	-	-
Determinação de pureza	+	+?	+?	-	-	-
Compatibilidade	+	+	+?	+?	+	+
Decomposição Térmica	+	+	-	+	-	-
Transição polimorfica	+	+	+	-	-	-

Observação: + aplicável; - não-aplicável; +? Potencial de aplicação.

Na análise farmacêutica de rotina, termogravimentria (TG) (ou análise termogravimétrica - TGA), análise térmica diferencial (DTA) e, calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas termoanalíticas mais comumente usadas (Giron, 1990).

### Análise Térmica Diferencial (DTA)

DTA é a técnica termoanalítica mais simples e largamente empregada. Nesta técnica, a diferença na temperatura,  $\Delta T$ , submetidos ao mesmo programa de aquecimento.

Dentro dos componentes fundamentais do equipamento para análise térmica diferencial temos o forno (bloco de aquecimento), os detectores da temperatura das cápsulas, o termopar (detecta a temperatura do forno) e a atmosfera.

Eventos térmicos endotérmicos ( $\Delta H$  positivo, semelhante à fusão) e/ou exotérmicos ( $\Delta H$  negativo, semelhante à combustão), são registrados quando a amostra é submetida ao aquecimento (Brown, 1988).

O instrumento e curva típica da DTA são mostrados na Figura 2.15.

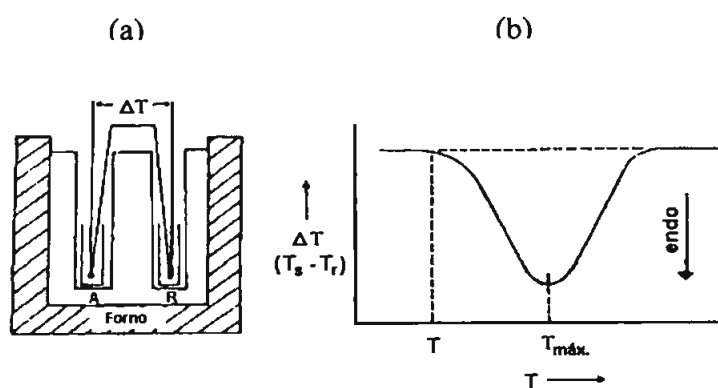


Figura 2.15 – Análise Térmica Diferencial (DTA): (a) Instrumento de DTA clássico: A – amostra; R – referência; (b) Representação de uma curva de DTA. A temperatura é medida no interior da amostra e da referência. (Brown, 1988).



Os resultados da análise térmica diferencial com fluxo de calor são afetados por diversos fatores, entre eles: massa da amostra, dimensões das partículas, razão de aquecimento e atmosfera gasosa, que pode ser variável (nitrogênio, hélio, oxigênio ou ar).

Uma das primeiras referências sobre a aplicação da análise térmica na área farmacêutica foi o estudo de compatibilidade de materiais farmacêuticos feito por Simon (1967), que relatou a incompatibilidade entre triampizine e estearato de magnésio usando-se análise térmica diferencial (DTA) (Ford e Timmins, 1989).

Sekiguchi *et al.* (1964), mostrou que a taxa de dissolução *in vitro* e absorção oral *in vivo* do cloranfenicol poderia aumentar, consideravelmente, pela dispersão da fármaco em uréia (20:80) e, atribuiu tais achados à redução do tamanho da partícula do cloranfenicol na dispersão sólida resultante, provavelmente, da formação de um composto eutético. Chiou (1971) confirmou estes achados usando análise térmica diferencial (DTA).

Guillory *et al.* (1969) observou a formação de um composto eutético entre quinina e fenobarbital usando análise térmica diferencial (DTA).

Jacobson e Reier (1969) observou incompatibilidade severa entre a dicloxacilina e ácido esteárico usando análise térmica diferencial (DTA). Os dados foram confirmados nos estudos de estabilidade acelerada com diminuição acentuada da potência da mistura física (85%) em relação ao fármaco puro (94%).

Lee e Hersey (1977) estudaram a incompatibilidade entre a oxitetraciclina/alginato de sódio e estearato de magnésio, usando análise térmica diferencial (DTA). Óxido de magnésio é um componente do estearato de magnésio. Albert (1953) e Albert e Rees (1956) demonstraram a alta afinidade da oxitetraciclina por íons metálicos; é sabido que a absorção de oxitetraciclina torna-se enfraquecida pela ingestão simultânea de antiácidos ou outras fármacos contendo cálcio ou magnésio (Sweeney *et al.*, 1957).

Ford e Timmins (1989) estudaram as diferentes formas de hidratação da cefalexina usando análise térmica diferencial (DTA).

*Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

Duas variáveis para calorimetria exploratória diferencial (DSC) são descritas na literatura: DSC com fluxo de calor e DSC com compensação da potência.

Na DSC com compensação de potência, amostra e referência são aquecidas em compartimentos separados, individualmente. Assim, se a amostra sofre alterações de temperatura devido a um evento térmico, em função do aquecimento ou resfriamento, ocorre uma modificação na potência de entrada do forno correspondente de modo a se anular esta diferença. Um sinal proporcional ao calor fornecido à amostra e à referência, é registrado em função da temperatura (Brown, 1988; Ford e Timmins, 1989).

Ao surgir uma diferença de temperatura entre a amostra e a referência, durante o aquecimento, aquela é detectado pelo termopar correspondente e, automaticamente o circuito eletrônico produz um incremento no aquecimento do elemento (amostra ou referência) de menor temperatura, suficiente para estabelecer o equilíbrio. A potência elétrica adicional (positiva ou negativa, relativamente à referência), imputada à amostra para manter as condições isotérmicas, é registrada. O equipamento e a curva típica da DSC com compensação de potência são mostrados na Figura 2.16.

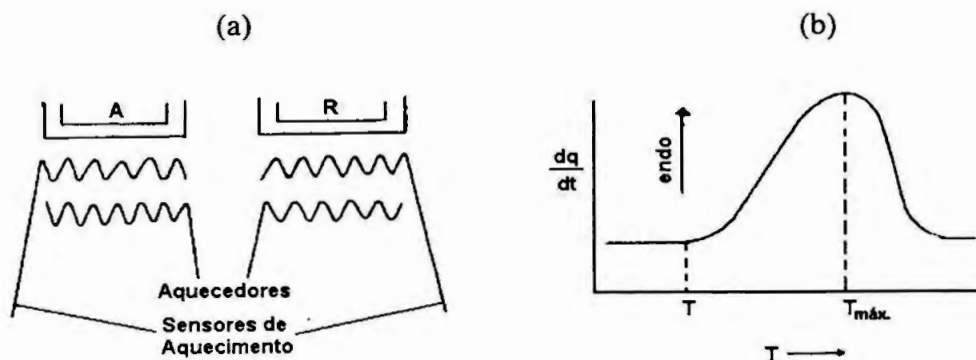


Figura 2.16 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) com compensação de potência: (a) Instrumento clássico de DSC com compensação de potência e, (b) Curva típica de DSC com compensação de potência. A temperatura é medida, através do termopar, na base das cápsulas da amostra e da referência (Brown, 1988)

Na calorimetria exploratória diferencial (DSC) com compensação de potência, a área do pico é representativa da variação da entalpia,  $\Delta H$ , sofrida pela amostra (Figura 2.17).

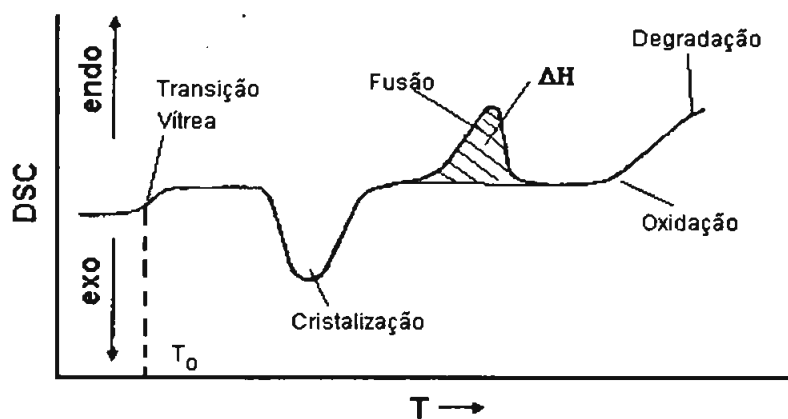


Figura 2.17 Curva de DSC para um polímero orgânico de elevada densidade. A área sobre a endoterma (exoterma) é igual à variação de entalpia ( $\Delta H$ ), para o evento térmico (Brown, 1988).

A DSC com fluxo de calor é similar ao DTA, uma vez que esta técnica foi desenvolvida a partir daquela com o objetivo de contornar a patente da DSC com compensação de potência requerida pela *Perkin Elmer*. A grande diferença em relação a DTA, reside na capacidade de fornecer medidas quantitativas, uma vez que o DSC com fluxo de calor possui uma resistência térmica bem definida, sendo adequado para esse tipo de medida (Canotilho, 1992).

Nesse sistema DSC, amostra e referência são colocados em cadinhos idênticos, localizados sobre um disco termoelétrico e aquecidos por uma única fonte de calor. O calor é transferido através do disco para a amostra e a referência, e o fluxo de calor diferencial ( $\Delta Q$ ) entre os dois é controlado por termopares conectados abaixo dos cadinhos. Dessa forma, a diferença de fluxo de calor da amostra e da referência é diretamente proporcional à diferença de potência das junções dos dois termopares (Ford e Timmins, 1989) (Figura 2.18).

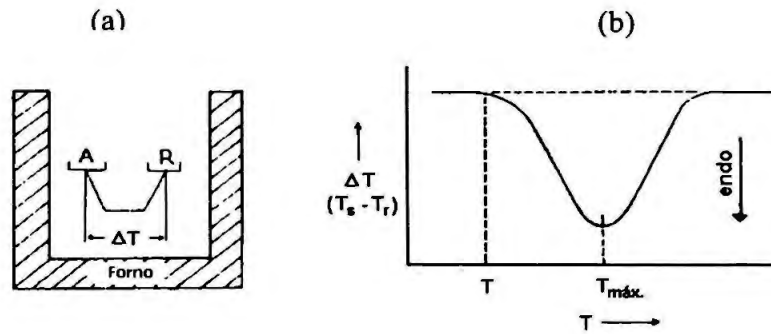


Figura 2.18 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) com fluxo de calor: (a) Instrumento clássico de DSC fluxo de calor e, (b) Curva típica de DSC com fluxo de calor. A temperatura é medida, através do termopar, na base das cápsulas da amostra e da referência. (Brown, 1988).

Os equipamentos de DSC com fluxo de calor apresentam desempenho equivalente ao DSC com compensação de potência.

Os fenômenos físicos e químicos detectáveis pelas curvas DTA e DSC são apresentados na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 Fenômenos físicos e químicos detectados por DTA/DSC (Wendlandt, 1985).

<i>Fenômeno</i>	<i>Variação da entalpia</i>	
	<i>Endotérmico</i>	<i>Exotérmico</i>
Físicos		
Transição cristalina	x	x
Fusão	x	
Vaporização	x	
Sublimação	x	
Adsorção		x
Dessorção	x	
Absorção	x	
Transição ponto curie	x	
Transição cristal-líquido	x	
Transição vítrea	Mudança da linha de base	
Transição capacidade calorífica	Mudança da linha de base	
Químicos		
Quimissorção		x
Desolvatação	x	
Desidratação	x	
Decomposição	x	x
Degradação oxidativa		x
Oxidação em atmosfera gasosa		x
Redução em atmosfera gasosa	x	
Reações redox	x	x
Reações no estado sólido	x	x
Combustão		x
Polimerização		x
Pré-cura (resinas)		x
Reações catalíticas		x

Como exemplos de estudos de compatibilidade durante a pré-formulação, usando DSC, vários trabalhos são citados.

Ford e Timmins (1989) estudaram o efeito das impurezas sobre o aspecto das curvas DSC para o ácido benzóico: depressão e alargamento da faixa de fusão foram observados. Segundo Joy *et al.* (1971), um baixo teor de pureza observado por DSC permite afirmar que o composto não é puro; entretanto, alto teor de pureza obtida por DSC, não permite afirmar que o composto é altamente puro sem evidências de outras técnicas analíticas.

Giron (1990) estudou a influência da massa e razão de aquecimento sobre a resolução de dois polimorfos do Temazepan.

A estabilidade fotoquímica do sulfato de cloroquina e fosfato de cloroquina usando-se DSC foi estudada. A exposição do sulfato de cloroquina ao sol, ou sob aquecimento ou na luz ultravioleta (254 nm), causa a duplicação do pico da endoterma de fusão em 210,3°C. O efeito foi mais pronunciado para amostras expostas ao sol. Os estudos revelaram que o sulfato de quinina existe sobre uma forma cristalina, enquanto duas formas cristalinas, imina e amina, foram observadas para fosfato de cloroquina nas mesmas condições. Medidas da variação da entalpia de fusão de ambos os fármacos mostrou que o sulfato de cloroquina é mais estável à exposição à luz que o fosfato de cloroquina (Edafioغو *et al.*; 1987; Mulokozi *et al.*; 1987).

Lee e Go (1995) investigaram a interação entre halofantrina, mefloquina e quinina com lipossomas de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) usando DSC. O efeito do pH sobre aumento do conteúdo da fármaco foi considerado e comparado com os dados farmacodinâmicos da interação destes fármacos com a membrana lipídica do plasmódio *in vivo*. O aumento da concentração da halofantrina causou o desaparecimento da endoterma de fusão da fármaco e o aparecimento de uma nova endoterma, com mais baixo ponto de fusão e menor entalpia de fusão. Aumentando a concentração de mefloquina e quinina, também foi observado a formação de uma nova endoterma de fusão, mas não houve diminuição da entalpia. Os resultados indicam que halofantrina se intercala de modo diferente no interior do fosfolípido. Segundo os autores a localização da holofantrina no interior do fosfolípido pode levar à mudanças na permeabilidade da membrana e estrutura lipídica, sendo responsável pelo melhor efeito antimalárico do fármaco.

Babu e Pandit (1995) estudaram a formação de complexos de inclusão ciclodextrina-glibenclamida usando DSC; a velocidade de dissolução da substância pura e do complexo de inclusão formado foi comparada.

Nos estudos de pré-formulação de formas farmacêuticas, a compatibilidade entre o ingrediente ativo e excipientes, ou no caso de combinação de substâncias ativas, a compatibilidade entre os fármacos é objeto de preocupação. Incompatibilidades podem levar a diminuir a potência, formação de complexos, interação ácido/base ou formação de composto eutético. Esses diferentes tipos de incompatibilidade podem ter diferentes significados resultando em produtos de pobre estabilidade ou então, alterar a biodisponibilidade. Portanto, é essencial evitá-las (Ford e Timmins, 1989). Informações adicionais com relação a estes efeitos podem ser obtidas usando-se armazenamento a elevadas temperaturas (Venkataram *et al.*, 1995). As técnicas termoanalíticas, análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), têm se mostrado útil nesses estudos dado à elevada rapidez na obtenção dos resultados (Hedge *et al.*, 1996).

Gordon *et al.* (1984) estudou a incompatibilidade entre ibuprofeno e ácido esteárico, álcool estearílico, estearato de cálcio e estearato de magnésio, usando DSC. A formação de compostos eutéticos foi sugerida e diagramas de fase foram construídos para evidenciar a formação desses compostos.

A incompatibilidade entre atenolol e lactose ou ácido esteárico foi observada por Botha e Lötter (1990), usando DSC.

Venkataram *et al.* (1995), usando DSC, estudou a compatibilidade da indometacina com excipientes, e observou a compatibilidade deste fármaco com lactose. Relatou que a incompatibilidade da lactose com aminas ocorra, provavelmente, apenas para aminas primária e secundária, não se observando para amina terciária. A compatibilidade da indometacina com outros excipientes também foi estudada. Avicel<sup>®</sup>, Carbopol<sup>®</sup>, Methocel<sup>®</sup>, Opadry<sup>®</sup>, amido e sucrose apresentaram transições características mostrando-se compatíveis com indometacina. Entretanto, alargamento e mudança do pico de fusão da indometacina, foi observado para mistura física indometacina e estearato de magnésio ou ácido esteárico. Os autores sugeriram a formação de composto eutético *in-situ*.

A compatibilidade entre fosfato de cloroquina e excipientes foi descrita por Hedge *et al.* (1995) usando DSC. Interação entre gelatina e metilparabeno ou propilparabeno foi observada na proporção 1:1, mas nenhuma significativa interação foi observada na razão 1:100.

Mura *et al.* (1998) estudou a compatibilidade entre picotamida e vários excipientes farmacêuticos usando DSC e, microscopia eletrônica exploratória (SEM) e termomicroscopia (HSM), como técnicas complementares. O efeito do envelhecimento em condições de estabilidade acelerada também foi considerado. Foram observadas alterações nas curvas DSC do fármaco nas misturas com ácido palmítico, ácido esteárico, álcool estearílico, polietilenoglicol (PEG) 20.000 e sorbitol. Contudo estudos usando termomicroscopia (HSM) e microscopia eletrônica exploratória (SEM), demonstraram que o comportamento térmico observado em DSC foi, principalmente, devido a dissolução da fármaco no excipiente fundido, descartando a suposição de incompatibilidade fármaco e excipiente.

#### *Termogravimetria (TG)*

Técnica que avalia a mudança de massa na amostra em função da temperatura (T) (aquecimento/resfriamento) ou tempo (t), usando uma termobalança. Por aumento da temperatura (ou tempo) observa-se uma variação de massa da amostra, que é registrada (Figura 2.19 a) (Brown, 1988; Canotilho, 1992).

Artifícios matemáticos permitem obter uma curva derivada (DTG). As vantagens da termogravimetria derivada são: melhor distinção da sobreposição de etapas; determinação da temperatura na qual a mudança de taxa de massa é máxima; a área sobre a curva DTG é proporcional a mudança de massa (Figura 2.19 b).



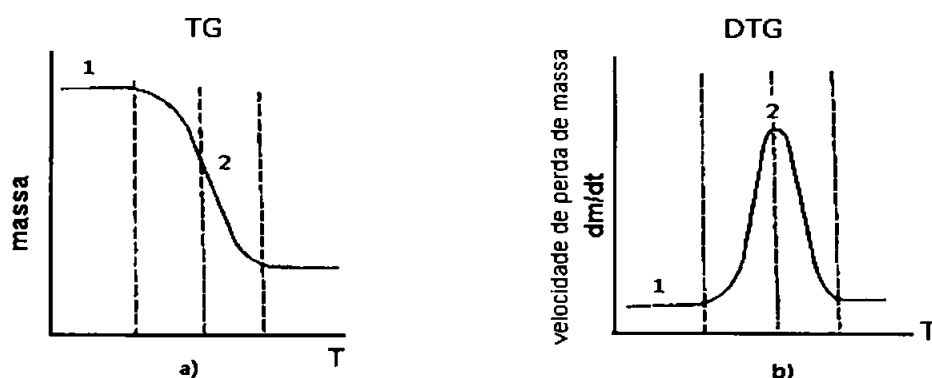


Figura 2.19 Curvas Termogravimétricas: (a) Curva termogravimétrica típica. 1 – massa constante; 2 – curva de perda de massa; (b) Curva termogravimétrica derivada, típica. 1 –  $dm/dt = 0$  (platô); 2 –  $dm/dt =$  pico máximo (perda máxima de massa) (Brown, 1988).

O equipamento de termogravimetria consiste em uma combinação adequada de uma microbalança eletrônica com um forno, associado a um programa de temperatura. A balança é mantida em ambiente fechado tal que a atmosfera possa ser controlada (Figura 2.20).

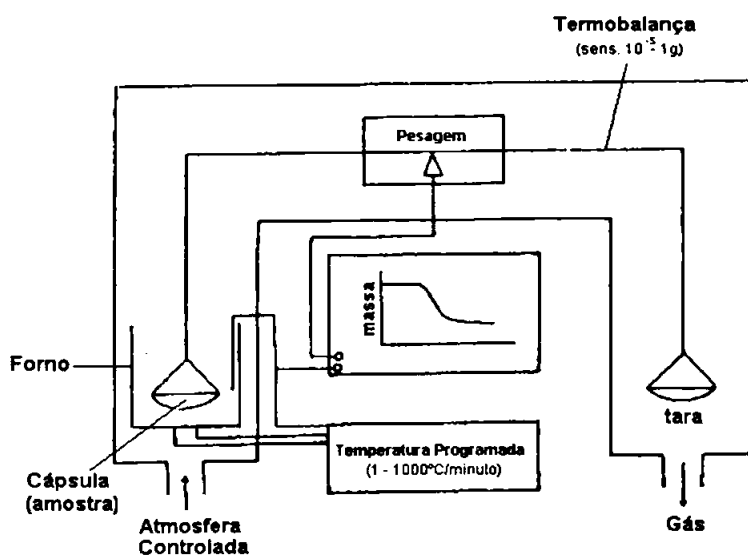


Figura 2.20 Representação esquemática de uma termobalança (Brown, 1988).

Empregada em estudos de desorção, decomposição e oxidação, a termogravimetria requer controle cuidadoso da atmosfera ao redor e devem ocorrer sob pressão reduzida. Mudanças de massa da ordem de  $10^{-12}$  g podem ser observadas.

Os principais eventos térmicos observados por termogravimetria (TG) estão representados na Figura 2.21.

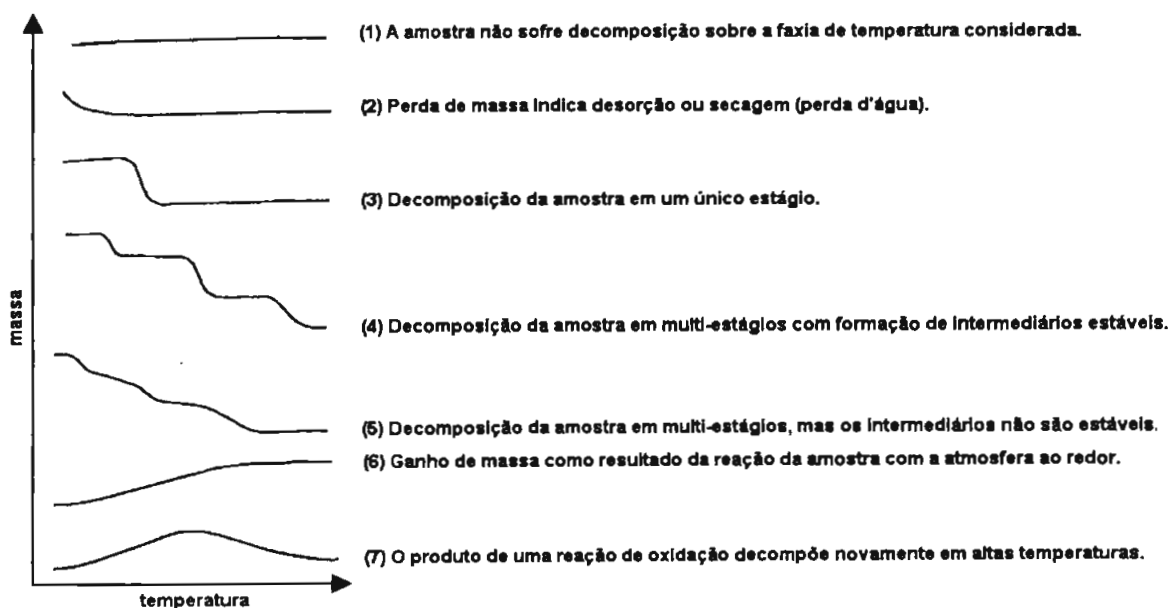


Figura 2.21 Principais tipos de curvas termogravimétricas (TG) (Brown, 1988).

A comparação dos registros dos resultados da TG/DTG e do DSC, obtida em condições simultâneas, pode ajudar na interpretação dos processos térmicos. Ribeiro *et al.* (1996) estudou o comportamento térmico de alguns analgésicos usando TG/DTG e DSC (Figura 2.22).

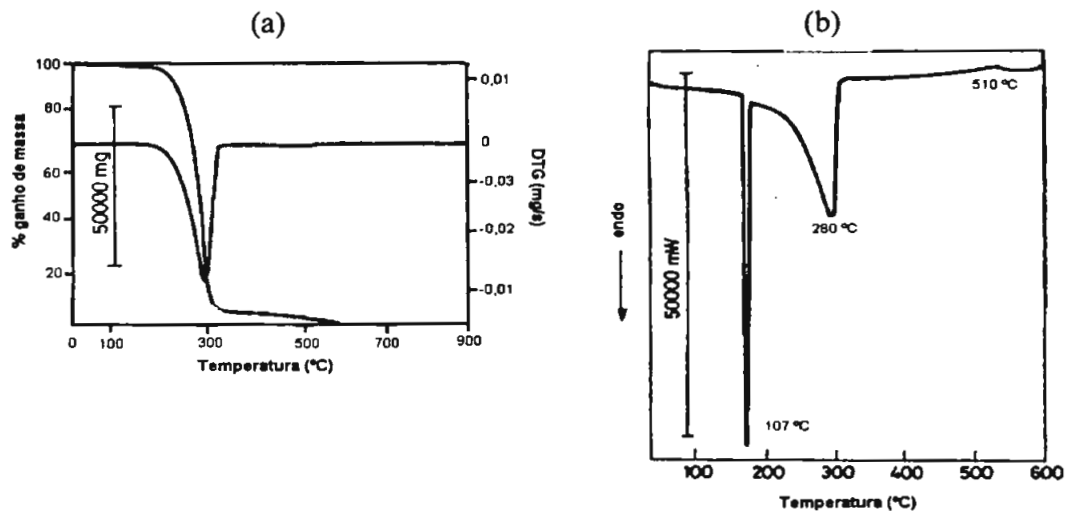


Figura 2.22 Decomposição térmica do Ibuprofeno. Razão de aquecimento  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  e velocidade de aquecimento  $150\text{ mL min}^{-1}$ . (a) Curva TG/DTG – Perda de massa em uma única etapa entre 120 e  $280^{\circ}\text{C}$ . (b) Curva DSC - Pico endotérmico agudo em  $76^{\circ}\text{C}$  referente a fusão do fármaco, seguido de vaporização em  $220^{\circ}\text{C}$  (Ribeiro *et al.*, 1996).

*Objetivo*

### 3.1 OBJETIVOS

- Avaliar as características físico-químicas e cinética de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina disponíveis para o tratamento da malária no Brasil e estudo do comportamento termoanalítico de alguns lotes destas especialidades farmacêuticas.
- Estudar a compatibilidade de excipientes com o fármaco difosfato de primaquina utilizando DSC.
- Desenvolver comprimidos de liberação convencional contendo 15 mg de primaquina base, obedecendo aos requisitos de qualidade biofarmacêutica relacionados à eficácia, estabilidade e segurança na administração do medicamento.
- Avaliar as características físico-químicas e cinética de dissolução das formas farmacêuticas desenvolvidas.
- Avaliar a estabilidade da formulação eletiva através de estudo acelerado de estabilidade por intermédio da análise de parâmetros físico-químicos.

*Material e  
Métodos*

---

## 4.1 EQUIPAMENTOS

### *ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO*

Os ensaios de dissolução foram realizados em aparelho de dissolução Hanson Research® modelo SR II 6.

### *MEDIDAS ESPECTROFOTOMÉTRICAS*

As medidas espectrofotométricas foram realizadas em espectrofotômetro Shimadzu® modelo UV-VIS 1601 e espectrofotômetro Beckman Coulter® UV-VIS modelo DU 640, usando cubetas de quartzo de 1 cm.

### *MEDIDAS DE pH*

As medidas de pH foram realizadas em potenciômetro Digimed® modelo TE-901, com eletrodo de vidro combinado, previamente calibrado.

### *CURVAS DSC*

As curvas DSC foram obtidas em equipamento de calorimetria exploratória diferencial - DSC 2910 TA Instruments®, previamente calibrado com índio. Foram usadas cápsulas de alumínio seladas, aquecidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento constante de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

### *PESO MÉDIO*

O peso médio dos comprimidos foi avaliado usando-se balança analítica Mettler® modelo H15 (sensibilidade 0,1 mg).

### *DUREZA*

A dureza dos comprimidos foi avaliada usando-se durômetro manual Nova Ética®.

### *FRIABILIDADE*

A friabilidade dos comprimidos foi avaliada usando-se friabilômetro Nova Ética® modelo 301.

#### *DIÂMETRO E ESPESSURA*

O diâmetro e espessura dos comprimidos foram avaliados através de paquímetro Mitutoyo®.

#### *MÁQUINA DE COMPRIMIR*

Os comprimidos foram obtidos através de máquina de comprimir excêntrica Fabbe®, com punções planos de 10 mm.

#### *EMBLISTADERIA*

Os comprimidos foram acondicionados em blister PVC/alumínio em emblistadeira manual Tecno Blister®, modelo BT 100.

#### *CENTRÍFUGA*

As amostras coletadas durante os ensaios de dissolução foram centrifugadas em centrífuga Donner® CD 10.

#### *ESTUDOS DE ESTABILIDADE*

Os estudos de estabilidade acelerada foram realizados em câmara climática Marconi® modelo MA 037, com temperatura e umidade controladas.

#### *REVESTIMENTO DOS COMPRIMIDOS*

O revestimento dos comprimidos de fosfato de primaquina foi feito em um sistema de bacia perfurada em aço inoxidável Rama Cota®, pistola Binks® 460.1 alimentado através de bomba peristáltica, por mangueira de 4,8 mm; distância pistola/leito de 16 cm; pressão de ar de atomização de 3 bar; rotação da bacia de 15 rpm e vazão média do processo de 36,8 g min<sup>-1</sup>. A temperatura do ar de entrada foi de 56°C e a temperatura de saída de 38°C. O tempo médio do processo foi de 40 minutos. A temperatura média da sala de revestimento foi de 20°C e umidade relativa de 59%.



## 4.2 REAGENTES E SOLUÇÕES

### *Amostras*

As amostras das especialidades farmacêuticas dos antimaláricos analisados foram gentilmente cedidas pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).

### *Comprimidos de sulfato de quinina*

Foram analisados dois lotes de comprimidos do produto A (Lote A1 e A2), acondicionados em embalagem "strip" papel/alumínio/polietileno (Figura 1a, Anexo 1) contendo 500 mg de sulfato de quinina (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 Datas de fabricação e validade dos lotes de sulfato de quinina analisados.

<i>Sulfato de quinina</i>			
<i>Lote</i>	<i>Lote</i>	<i>Fabricação</i>	<i>Validade</i>
A1	990201	02/99	02/2002
A2	990203	02/99	02/2002

### *Comprimidos de difosfato de cloroquina*

Foram analisados três lotes de comprimidos do produto B (lote B1, B2 e B3), acondicionados em embalagem "strip" papel/polietileno (Figura 1b, Anexo 1) contendo 250 mg de difosfato de cloroquina, equivalente a 150 mg de cloroquina base (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 Datas de fabricação e validade dos lotes de difosfato de cloroquina analisados.

<i>Difosfato de cloroquina</i>			
<i>Lote</i>	<i>Lote</i>	<i>Fabricação</i>	<i>validade</i>
B1	898	07/97	07/2000
B2	452	07/97	07/2000
B3	166	07/97	07/2000

#### *Comprimidos de fosfato de primaquina*

Foram analisados dez lotes de comprimidos do produto C (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10), acondicionados em embalagem blister PVC/alumínio de cor âmbar (Figura 2, Anexo 1) contendo 26,3 mg de fosfato de primaquina, equivalente a 15 mg de primaquina base (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 Datas de fabricação e validade dos lotes de fosfato de primaquina analisados.

<i>Fosfato de primaquina</i>			
<i>Lote</i>	<i>Lote</i>	<i>Fabricação</i>	<i>Validade</i>
C1	960224	02/96	02/2000
C2	960226	02/96	02/2000
C3	960227	02/96	02/2000
C4	960228	02/96	02/2000
C5	960229	02/96	02/2000
C6	960230	02/96	02/2000
C7	960231	02/96	02/2000
C8	960232	02/96	02/2000
C9	960233	02/96	02/2000
C10	960234	02/96	06/2000

### *Substância Química de Referência*

#### *Sulfato de quinina*

Empregou-se padrão de referência primário de sulfato de quinina Fluka Chemical Co., teor de pureza de 99,25 %.

#### *Difosfato de cloroquina*

Empregou-se padrão de referência primário de difosfato de cloroquina Sigma-Aldrich Chem. Co., lote 59H0919, teor de pureza de 99%.

#### *Fosfato de primaquina*

Empregou-se padrão de referência de fosfato de primaquina, Sigma-Aldrich Chem. Co, teor de pureza de 97,44%.

#### *Fosfato de primaquina (matéria-prima)*

O fármaco fosfato de primaquina - matéria-prima para a produção dos lotes -, foi cedida gentilmente pela Taixing Chemical Co., Ltd., Nanging, China; lote nº 000806, fabr. 08/00; teor de pureza = 98,7%.

*Ácido clorídrico fumegante 37% Merck<sup>®</sup>, grau de pureza analítico.*

*Celulose microcristalina 50µ/100µ, Avicel<sup>®</sup> PH 101 e PH102, FMC.*

*Lactose M200*

*Estearato de magnésio Dyne<sup>®</sup>.*

*Dióxido de silício, Aerosil<sup>®</sup> 200.*

*Silicato de alumínio e magnésio, talco farmacêutico.*

*Lauril sulfato de sódio*

*Ácido esteárico tripla pressão*

*Amido de milho*

*Glicolato de amido sódico, Explosol<sup>®</sup>, Blanver Farmoquímica.*

*Crospovidone USP/NF, Kollidon<sup>®</sup> CL, BASF.*

*Solução de HCl 0,01 M*

Solução de HCl 0,01 M foi obtida diluindo-se 0,84 mL de HCl 37% em 1000 mL de água desgaseificada.

*Água Desgaseificada*

Obtida por aquecimento à ebulição por 30 minutos.

*Material de revestimento*

*Opadry<sup>®</sup> YS-1-706, COLORCON do Brasil Ltda.*

*Etilcelulose, Ethocel<sup>®</sup>,Blanver Farmoquímica.*

*Corante amarelo 6 laca, código 5284, COLORCON do Brasil Ltda.*

*Dióxido de titânio*

*Álcool Etilico 90 °GL*

## 4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 4.3.1 Espectro de absorção na região do UV-VIS para fosfato de primaquina

A seleção do melhor comprimento de onda ( $\lambda$ ) para quantificação das amostras de Primaquina foi realizada submetendo-se uma solução-padrão de Fosfato de primaquina  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  à varredura em espectrofotômetro no intervalo entre 400-190 nm, sendo selecionado para execução das análises àquele que apresentou maior sensibilidade e menor risco de interferências no intervalo de comprimento de onda ( $\lambda$ ) avaliado.

### 4.3.2 Curvas de Calibração

#### *Sulfato de quinina*

Solução-padrão de sulfato de quinina  $100 \text{ mg mL}^{-1}$  em HCl 0,01 M foi diluída convenientemente em concentrações de 2-20  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e submetidas à leitura em espectrofotômetro à 248 nm (United States Pharmacopeia, 1999).

#### *Difosfato de cloroquina*

Solução-padrão de difosfato de cloroquina  $100 \text{ mg mL}^{-1}$  em água foi diluída convenientemente em concentrações de 2-30  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e submetidas à leitura em espectrofotômetro à 343 nm (United States Pharmacopeia, 1999).

#### *Fosfato de primaquina*

Solução-padrão de fosfato de primaquina  $100 \text{ mg mL}^{-1}$  em HCl 0,01 M foi diluída convenientemente em concentrações 2-30  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e submetidas à leitura em espectrofotômetro a 224 nm, baseando-se em espectro de absorção do fármaco conforme descrito anteriormente.

### 4.3.3 Ensaio de Dissolução

#### 4.3.3.1 Teste de Dissolução

A metodologia empregada para a realização do teste de dissolução para os fármacos sulfato de quinina, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina, seguiu critérios recomendados pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, 1999; United States Pharmacopeia - Supplement 1, 2000) conforme descritos nas Tabelas 4.4, 4.5 e 4.6, respectivamente.

Tabela 4.4 Condições utilizadas para determinação do teste de dissolução do sulfato de quinina em comprimidos (United States Pharmacopeia - Supplement 1, 2000).

<i>Sistema de agitação</i>	aparato 1: cesta
<i>Velocidade</i>	100 rpm
<i>Meio de dissolução</i>	HCl 0,01 M
<i>Volume do meio</i>	900 mL
<i>Aliquota retirada</i>	5 mL
<i>Quantificação</i>	espectrofotômetro UV 248 nm
<i>Tempo de amostragem</i>	45 minutos

Tabela 4.5 Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução de difosfato de cloroquina em comprimidos (United States Pharmacopeia, 1999).

<i>Sistema de agitação</i>	aparato 2: pá
<i>Velocidade</i>	100 rpm
<i>Meio de dissolução</i>	água desgaseificada
<i>Volume do meio</i>	900 mL
<i>Aliquota retirada</i>	5 mL
<i>Quantificação</i>	espectrofotômetro UV 343 nm
<i>Tempo de amostragem</i>	45 minutos

Tabela 4.6 – Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução de fosfato de primaquina em comprimidos (United States Pharmacopeia - Supplement 1, 2000).

<i>Sistema de agitação</i>	aparato 2: pá
<i>Velocidade</i>	50 rpm
<i>Meio de dissolução</i>	HCl 0,01 M
<i>Volume do meio</i>	900 mL
<i>Aliquota retirada</i>	10 mL
<i>Quantificação</i>	espectrofotômetro UV 224 nm
<i>Tempo de amostragem</i>	60 minutos

#### 4.3.3.2 Perfil de Dissolução

O perfil de dissolução das diferentes especialidades farmacêuticas testadas foi traçado a partir da quantificação dos fármacos nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Os valores obtidos foram corrigidos, considerando-se as alíquotas retiradas (Aronson, 1993) e expressos na forma de gráficos da porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo.

As condições utilizadas para os fármacos estudados são descritas abaixo:

##### *Sulfato de quinina*

Um total de doze comprimidos de cada lote (A1 e A2) contendo 500 mg de sulfato de quinina foi submetido à dissolução sob condições idênticas àquelas descritas para o teste de dissolução (United States Pharmacopeia, 1999). Decorridos 1, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 minutos após o início do ensaio, foram retiradas alíquotas de 5 mL do meio de dissolução, fazendo-se em seguida, a reposição deste com HCl 0,01 M à mesma temperatura. Todas as alíquotas foram diluídas convenientemente com HCl 0,01 M, centrifugadas por 15 minutos a 5000 rpm e posteriormente submetidas à leitura em espectrofotômetro a 248 nm.

#### *Difosfato de cloroquina*

Um total de doze comprimidos de cada lote (B1, B2 e B3) contendo 250 mg de difosfato de cloroquina foi submetido à dissolução sob condições idênticas àquelas descritas para o teste de dissolução (United States Pharmacopeia, 1999). Decorridos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40 e 50 minutos após o início do ensaio, foram retiradas alíquotas de 5 mL do meio de dissolução, fazendo-se em seguida, a reposição deste com água desgaseificada à mesma temperatura. Todas as alíquotas foram diluídas convenientemente com água desgaseificada, centrifugadas por 15 minutos a 5000 rpm e posteriormente submetidas à leitura em espectrofotômetro a 343 nm.

#### *Fosfato de primaquina*

Um total de doze comprimidos de cada lote (C1,C2,C3 , C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10) contendo 26,3 mg de fosfato de primaquina (equivalente a 15 mg de primaquina base) foi submetido à dissolução sob condições idênticas àquelas descritas para o teste de dissolução (United States Pharmacopeia, 1999). Decorridos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 70 minutos após o início do ensaio, foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução, fazendo-se em seguida, a reposição deste com HCl 0,01 M à mesma temperatura. As alíquotas retiradas foram centrifugadas por 15 minutos a 5000 rpm. As alíquotas obtidas no intervalo de 1 a 20 minutos foram submetidas a leitura direta da absorbância em espectrofotômetro, enquanto as alíquotas retirados nos intervalos de tempo de 30 a 70 minutos foram diluídas convenientemente com soluções de HCl 0,01 M e posteriormente submetidas à leitura espectrofotométrica em 224 nm.

#### *4.3.4 Metodologia empregada para comparação dos perfis de dissolução*

A comparação entre os perfis de dissolução é recomendada pela F.D.A. (US, 1997). Três categorias de métodos para comparação dos perfis de dissolução foram utilizadas: ANOVA, modelo independente e modelo dependente de comparação.



O parâmetro eficiência de dissolução (ED) foi calculado a partir das curvas de porcentagem dissolvida do fármaco *versus* tempo, através da razão entre a área sobre a curva (ASC) e a área total do gráfico (superfície), e expresso em porcentagem (Khan e Rodhes, 1975). Os valores de ED obtidos foram submetidos à análise estatística usando-se análise da variância (ANOVA) a fim de se detectar a existência de diferença significativa entre os respectivos lotes. Em seguida, foram aplicados modelos independentes de investigação - teste de Tukey e teste de mínima diferença significativa (MDS), denominados de testes de comparação múltipla -, capazes de determinar, após aplicação de ANOVA, quais são os produtos considerados semelhantes (Bolton, 1990; Vieira, 1980).

Um segundo método de modelo independente, fator diferença ( $f_1$ ) e fator semelhança ( $f_2$ ), foi também avaliado (US, 1997). A determinação desses fatores é obtida usando-se os valores médios de dissolução em cada intervalo de tempo para 12 unidades de um produto de referência e um produto teste. O fator de diferença ( $f_1$ ) calcula a diferença, em porcentagem, entre as duas curvas - padrão e referência -, para cada intervalo de tempo, e é uma medida do erro relativo entre as duas curvas:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (1)$$

onde  $n$  é o número de intervalos de tempo,  $R_t$  é o valor, em porcentagem, da dissolução para o ensaio referência no tempo  $t$ , e  $T_t$  é o valor, em porcentagem, da dissolução para o ensaio teste no tempo  $t$ .

O fator de similaridade ( $f_2$ ) é um logaritmo da raiz quadrada da soma do erro quadrado, e é uma medida da similaridade em porcentagem, de dissolução entre as curvas referência e teste:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

No emprego do modelo independente que emprega fator de semelhança, alguns critérios devem ser considerados: (a) considerar pelo menos cinco pontos; (b) utilizar-se condição idêntica para ambos os produtos, sendo que os três primeiros pontos devem corresponder a até 65% de fármaco dissolvido e o último ponto deve ser relativo a um

tempo de coleta igual a no mínimo o dobro do tempo anterior; (c) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução; e, (d) o coeficiente de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não deve exceder a 20% e no máximo 10% para os demais pontos (US, 1997).

Três modelos dependentes para comparação de perfis de dissolução foram avaliados: modelo cinético de ordem zero, primeira ordem e modelo cinético de Higuchi (pseudo ordem zero). O coeficiente de correlação ( $r$ ) e valor de significância ( $F$ ) determinados na análise estatística da regressão da reta, indicaram o modelo cinético que melhor se ajustou ao perfil de dissolução dos produtos avaliados. Foram considerados o coeficiente de correlação ( $r$ ); constante de velocidade de dissolução ( $k_d$ ) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ).

#### 4.3.5 Ensaios Físico-químicos

Amostras dos produtos disponíveis para tratamento da malária no Brasil, designados A, B e C e amostras de formulações de primaquina desenvolvidas foram submetidas a ensaios físico-químicos, conforme descrito a seguir:

##### 4.3.5.1 Caracteres

A análise das características físicas dos fármacos segue parâmetros descritos em compêndios oficiais.

##### *Sulfato de quinina*

Pó branco cristalino, fino, ligeiramente solúvel em água, fracamente solúvel em água quente e em álcool, praticamente insolúvel em éter (European Pharmacopoeia, 1997).

#### *Difosfato de cloroquina*

Pó branco, cristalino, solúvel em água e em metanol, ligeiramente solúvel em álcool, praticamente insolúvel em éter, ponto de fusão de 208°C (European Pharmacopoeia, 1997).

#### *Fosfato de primaquina*

Pó amarelo alaranjado cristalino, solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol (96%) e em éter, ponto de fusão de aproximadamente 200°C (European Pharmacopoeia, 1997).

#### **4.3.5.2 Diâmetro e Espessura**

Foram avaliados 20 comprimidos através de paquímetro de precisão.

#### **4.3.5.3 Peso Médio**

Os comprimidos foram pesados individualmente em balança analítica. Os resultados expressam a média de 20 determinações.

#### **4.3.5.4 Dureza**

O teste de dureza foi realizado para 20 comprimidos, usando-se Durômetro manual.

#### **4.3.5.5 Friabilidade**

Os comprimidos foram previamente pesados ( $n = 20$ ) e submetidos ao friabilômetro por 4 minutos ( $25 \text{ rpm min}^{-1} = 100$  quedas). Posteriormente, foram novamente pesados e calculada a perda de massa em relação ao peso inicial através da expressão:

$$F = \frac{P_i - P_f}{P_i \times 100} \quad (3)$$

em que  $F$  é a friabilidade expresso em porcentagem,  $P_i$  é o peso inicial da amostra (mg) e  $P_f$  é o peso final da amostra (mg).

#### 4.3.5.6 Teor de Ativo

A análise do teor dos fármacos analisados foi realizada conforme descrito em compêndios oficiais para sulfato de quinina e difosfato de cloroquina (United States Pharmacopeia, 1999) e usando-se espectrofotometria na região do ultravioleta (224 nm), em metodologia previamente validada, para fosfato de primaquina.

##### Preparo da Solução-padrão

Foram pesados cerca de 100 mg de amostra (padrão de referência) e transferidos para balão volumétrico de 100 mL contendo 50 mL de água destilada, e submetido a banho de ultra-som por 15 minutos para facilitar a dissolução. O volume foi então completado com água destilada. Após filtração em papel de filtro, uma alíquota de 10 mL da solução anterior foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com água destilada. Retirou-se então 2 mL da diluição anterior para 3 balões volumétricos de 25 mL e o volume foi completado com HCl 0,01 M para os fármacos sulfato de quinina e fosfato de primaquina e, água destilada para difosfato de cloroquina.

##### Preparo da Solução-amostra

Foram pesados 100 mg de fármaco equivalente em comprimidos triturados e transferidos para balão volumétrico de 100 mL contendo 50 mL de água destilada, e submetido a banho de ultra-som por 15 minutos para facilitar a dissolução. O volume foi então completado com água destilada. Após filtração em papel de filtro, uma alíquota de 10 mL da solução anterior foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com água destilada. Retirou-se então 2 mL da diluição anterior para 3 balões volumétricos de 25 mL e o volume foi

completado com HCl 0,01 M para os fármacos sulfato de quinina e fosfato de primaquina e, água destilada para difosfato de cloroquina.

Procedeu-se então, a leitura de soluções-padrão e soluções amostra em espectrofotômetro, nos comprimentos de ondas especificados anteriormente, utilizando HCl 0,01 M como branco para a análise de sulfato de quinina e fosfato de primaquina e água destilada para análise de difosfato de cloroquina.

O teor de fármaco foi expresso pela média de três determinações.

Cálculo:

$$Q(\text{mg}) = C_p(\text{mg/mL}) \times \frac{A_a}{A_p} \times \frac{pm(\text{mg})}{pa(\text{mg})} \times 100 \quad (4)$$

em que  $Q$  é a quantidade de fármaco por comprimido,  $C_p$  é a concentração de fármaco na solução-padrão,  $A_a$  é a absorbância da solução-amostra,  $A_p$  é o valor da absorbância da solução-padrão,  $pm$  é o peso médio (ou individual) dos comprimidos e  $pa$  é a quantidade pesada da amostra.

#### *4.3.6 Curvas DSC*

A seleção dos excipientes, objetivando-se avaliar a compatibilidade com o fármaco para as formulações propostas, foi realizada usando calorimetria exploratória diferencial (DSC). Amostras do fármaco puro, excipientes, misturas binárias de fármaco-excipiente (1:1), especialidades farmacêuticas e formulações foram pesadas (3-4 mg), seladas em cápsulas de alumínio, aquecidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ), razão de aquecimento constante de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ , e registrados no intervalo de 40-400°C.

#### *Preparo das Amostras*

- As amostras de fármaco puro e excipientes foram pesadas e analisadas.
- As amostras de misturas binárias fármaco-excipiente (1:1) foram pesadas e misturadas em gral de porcelana com pistilo até homogeneização.
- Para estudos das especialidades farmacêuticas e formulações, dez comprimidos foram triturados em gral de vidro, pesados e analisados.

#### *4.3.7 Planejamento e Produção dos Comprimidos*

##### *Planejamento Estatístico das Formulações*

O planejamento das formulações de comprimidos de fosfato de primaquina de liberação convencional foi realizado através de tratamento estatístico usando-se projeto fatorial (Armstrong e James, 1990). Os fatores incidiram sobre três adjuvantes farmacotécnicos, utilizando dois níveis (mínimo e máximo), resultando em quatro preparações. Os dados do planejamento estatístico para elaboração das formulações, podem ser observados nas Tabelas 4.7 e 4.8. As composições das formulações estão representadas na Tabela 4.9.

Tabela 4.7 – Fatores e níveis empregados no planejamento estatístico utilizando projeto fatorial das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina.

<i>Fatores</i> \ <i>Níveis</i>	+	-
Agente de Compressão Direta	Avicel® PH 101	Avicel® PH 102
Desagregante	Explosol®	Kollidon® CL
diluyente	Amido	Lactose

Tabela 4.8 – Planejamento estatístico utilizando-se projeto fatorial das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina, com dois níveis (mínimo e máximo) e três variáveis ( $x_1, x_2, x_3$ ).

<i>Experimentos</i>	<i>Agente de Compressão Direta</i> ( $x_1$ )	<i>Desagregante</i> ( $x_2$ )	<i>Diluyente</i> ( $x_3$ )
1	-	+	-
2	+	+	+
3	+	-	-
4	-	-	+

Tabela 4.9 – Composição das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina planejadas segundo projeto fatorial.

<i>Formulação</i>	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>F3</i>	<i>F4</i>
<i>Composição (mg)</i>				
Fosfato de primaquina	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)
Avicel <sup>®</sup> PH 101	-	140 (40%)	140 (40%)	-
Avicel <sup>®</sup> PH 102	140 (40%)	-	-	140 (40%)
Explosol <sup>®</sup>	17,5 (5%)	17,5 (5%)	-	-
Kollidon <sup>®</sup> CL	-	-	17,5 (5%)	17,5 (5%)
Lactose M 200	159,2 (45,5%)	-	159,2 (45,5%)	-
Amido de milho	-	159,2 (45,5%)	-	159,2 (45,5%)
Aerosil <sup>®</sup> 200	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)
Estearato de Magnésio	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)
TOTAL	350,0 (100%)	350,0 (100%)	350,0 (100%)	350,0 (100%)

### Produção das Formulações

As formulações foram preparadas em quantidade suficiente para obtenção de lote necessário para os ensaios.

O processo utilizado para obtenção dos comprimidos foi o da compressão direta em máquina de excêntrico, usando-se punções planos de 10 mm de diâmetro.

Em cada formulação, o fármaco (fosfato de primaquina), o agente de compressão direta (celulose microcristalina), os desintegrantes (glicolato de amido sódico/crospovidone), o diluente (lactose/amido) e deslizante (dióxido de silício) foram pesados e misturados manualmente por 15 minutos em sacos plásticos. Procedeu-se então, a adição do lubrificante (estearato de magnésio) e misturados por 5 minutos e, em seguida foi feita a compressão.

As incompatibilidades entre fármaco e excipientes observadas nos estudos usando-se DSC para as misturas físicas (1:1) entre fosfato de primaquina e lactose, fosfato de



primaquina e Explosol<sup>®</sup> (glicolato de amido sódico) e, fosfato de primaquina e estearato de magnésio conduziram a seleção da formulação (4) como formulação eletiva fazendo apenas a substituição do lubrificante, estearato de magnésio. Quatro outras formulações (F5, F6, F7 e F8) foram propostas eliminando possíveis incompatibilidades detectadas (Tabela 4.10). Entre as novas formulações, incompatibilidade fármaco e excipiente foi constatada para a mistura física fosfato de primaquina e lauril sulfato de sódio, usando-se DSC. Porém, estes efeitos não ocorreram para a curva DSC da formulação contendo lauril sulfato de sódio, sugerindo interação. Assim, baseando-se nas incompatibilidades observadas nos estudos usando DSC e nos parâmetros físico-químicos das formulações ensaiadas, a formulação F8 foi selecionada como formulação eletiva e um novo lote, em maior escala, foi desenvolvido para estudos de estabilidade.

Tabela 4.10 – Composição das formulações de liberação convencional de fosfato de primaquina após estudos de incompatibilidade usando-se calorimetria exploratória diferencial (DSC).

<i>Formulação</i>	<i>F5</i>	<i>F6</i>	<i>F7</i>	<i>F8</i>
<i>Composição (mg)</i>				
Fosfato de primaquina	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)	26,3 (7,5%)
Avicel <sup>®</sup> PH 102	140 (40%)	140 (40%)	140 (40%)	294 (84%)
Kollidon <sup>®</sup> CL	17,5 (5%)	17,5 (5%)	17,5 (5%)	17,5 (5%)
Amido de milho	159,2 (45,5%)	159,2 (45,5%)	159,2 (45,5%)	-
Aerosil <sup>®</sup> 200	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)	3,5 (1%)
Acido Esteárico	3,5 (1%)	-	-	5,2 (1,5%)
Lauril sulfato de sódio	-	3,5 (1%)	-	3,5 (1%)
Talco Farmacêutico	-		3,5 (1%)	
TOTAL	350,0 (100%)	350,0 (100%)	350,0 (100%)	350,0 (100%)

#### 4.3.8 Revestimento das Formulações

Um novo lote de comprimidos foi obtido a partir da formulação (8), denominada de formulação eletiva (FE). Parte do novo lote foi submetido a revestimento pelicular solúvel (FER). O revestimento foi feito em um sistema de bacia perfurada em aço inoxidável Rama Cota<sup>®</sup>, pistola Binks<sup>®</sup> 460.1 alimentado através de bomba peristáltica, por mangueira de 4,8 mm; distância pistola/leito de 16 cm; pressão de ar de atomização de 3 bar; rotação da bacia de 15 rpm e vazão média do processo de 36,8 g min<sup>-1</sup>. A temperatura do ar de entrada foi de 56°C e a temperatura de saída de 38°C. O tempo médio do processo foi de 40 minutos. A temperatura média da sala de revestimento foi de 20°C e umidade relativa de 59%. A Tabela 4.11 mostra a composição do filme utilizado.

Tabela 4.11 – Composição do filme pelicular solúvel usado para revestimento dos comprimidos de fosfato de primaquina (FER).

<i>Composição</i>	<i>Concentração (g)</i>
Opadry <sup>®</sup>	140,0
Ethocel <sup>®</sup>	21,0
Amarelo 6 laca (código 5284)	16,0
Dióxido de titânio	26,0
Álcool 90 °C	1450,0

#### 4.3.9 Estudos de Estabilidade Acelerada

Os estudos de estabilidade acelerada dos comprimidos de fosfato de primaquina da formulação eletiva, comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER), foram realizados em estufa com circulação de ar e umidade relativa controlada a 40°C/75% UR, por seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90 e 180 dias, conforme condições descritas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 135 de 29/03/2003 (Brasil, 2002a). Após decorrido o tempo pré-estabelecido, as amostras foram submetidas à ensaios físico-químicos, conforme descrito no item 4.3.5.

#### 4.3.10 Validação do Método Analítico para Quantificação de Fosfato de primaquina

A validação da metodologia analítica empregada para quantificação de fosfato de primaquina foi realizada conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Americana (1999) através da determinação dos parâmetros: especificidade, linearidade, exatidão, precisão, limite de quantificação e limite de detecção.

Após varredura de solução-padrão de fosfato de primaquina em espectrofotômetro UV-VIS, o comprimento de onda de 224 nm foi escolhido para leitura das amostras. A quantificação das amostras foi baseada em curva de calibração previamente construída e submetida à análise de regressão linear. Tal metodologia foi empregada na determinação de teor de ativo e ensaios de dissolução de todas as especialidades farmacêuticas e formulações ensaiadas, contendo o fármaco.

##### 4.3.10.1 Especificidade/seletividade

A especificidade do método foi avaliada através das soluções-padrão, soluções-placebo e solução-placebo adicionada de solução-padrão de fosfato de primaquina.

##### *Preparo das Soluções*

###### Solução-Padrão

Solução-padrão de Fosfato de primaquina  $100 \text{ mg mL}^{-1}$  em HCl 0,01 M foi diluída convenientemente, obtendo-se soluções nas concentrações de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e  $20 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ .

###### Solução-Placebo

5 g de formulação básica (formulação 8) isenta de substância ativa foi pesada e transferida para um balão volumétrico de 50 mL contendo 25 mL de HCl 0,01 M. A solução foi então submetida ao banho de ultra-som por 15 minutos para homogeneização. O volume foi completado com HCl 0,01 M. A solução foi então

filtrada em papel de filtro quantitativo e uma alíquota de 1 mL foi transferida para balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com HCl 0,01 M. A solução-placebo obtida foi diluída convenientemente com HCl 0,01 M, obtendo-se soluções-placebo nas concentrações de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 20  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

#### Solução-Placebo + Solução-Padrão

As soluções-placebo adicionadas de solução-padrão foram obtidas através da adição de quantidade igual das soluções e diluídas convenientemente com HCl 0,01 M, obtendo-se soluções nas concentrações de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 20  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

#### 4.3.10.2 Linearidade

Esse parâmetro foi determinado através da construção da curva de calibração com soluções-padrão de fosfato de primaquina nas concentrações de 2-30  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os resultados obtidos representam a média de 3 determinações.

#### 4.3.10.3 Exatidão

A exatidão de um método analítico pode ser determinada pela adição de quantidade conhecidas e crescentes do padrão às soluções-amostra.

Para a realização deste ensaio, avaliou-se a concentração de fosfato de primaquina resultante após a adição de quantidades crescentes de padrão às soluções-amostra (Tabela 4.12). A porcentagem recuperada (%R) foi determinada comparando-se os valores obtidos na análise das soluções-amostra, anterior e posterior à adição de concentração conhecida de padrão, através da seguinte equação:

$$\%R = ((C_x - C_a) / C_p) \times 100 \quad (5)$$

em que %R é a porcentagem de recuperação,  $C_x$  é a concentração, em miligramas por litro, de fosfato de primaquina determinada nas soluções A, B ou C,  $C_a$  é a concentração, em miligramas por litro, de fosfato de primaquina determinada na solução-amostra,  $C_p$  é a

concentração, em miligramas por litro, de solução-padrão de fosfato de primaquina adicionada nas soluções A, B ou C (concentração teórica).

Tabela 4.12 Avaliação da porcentagem de recuperação obtida para quantificação de fosfato de primaquina por espectrofotometria em meio HCl 0,01 M e leitura a 224 nm.

<i>Quantidade de Fosfato de primaquina (<math>\mu\text{g}</math>)</i>			
<i>Soluções</i>	<i>Solução-amostra</i>	<i>Solução-padrão</i>	<i>Quantidade Teórica</i>
<i>Solução-amostra</i>	2	0	2
<i>Solução A1</i>	2	2	4
<i>Solução B1</i>	2	4	6
<i>Solução C1</i>	2	6	8
<i>Solução D1</i>	2	8	10
<i>Solução E1</i>	2	10	12
<i>Solução F1</i>	2	12	14
<i>Solução G1</i>	2	14	16
<i>Solução H1</i>	2	18	20

\* As soluções A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1 e H1 foram preparadas em triplicata.

#### 4.3.10.4 Precisão

Esse parâmetro foi avaliado a partir da análise de três diferentes concentrações, em réplicas de dez, analisadas num mesmo dia (precisão intra-ensaio) e em dias diferentes (precisão inter-ensaios). Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises, segundo a equação:

$$CV(\%) = \frac{DP}{\bar{X}} \times 100 \quad (6)$$

onde,  $CV(\%)$  é o coeficiente de variação em porcentagem,  $DP$  é o desvio-padrão e  $\bar{X}$  é a média.

#### 4.3.10.5 Limite de Quantificação

O limite de quantificação de um método analítico é a medida da magnitude da resposta analítica de fundo analisando um número de amostras de brancos e calculando-se o desvio padrão desta resposta. O desvio padrão multiplicado por um fator, usualmente 10, fornece uma estimativa do limite de quantificação.

$$LQ = \frac{DP \times 10}{IC} \quad (7)$$

em que  $DP$  é o desvio-padrão da corrente de fundo e  $IC$  é a inclinação da curva de calibração.

A avaliação do limite de quantificação foi realizada medindo-se a magnitude da resposta da corrente de fundo analítica analisando-se um número de amostras de brancos e calculando-se o desvio padrão desta resposta. O desvio padrão multiplicado por 10 forneceu uma estimativa do limite de detecção.

#### 4.3.10.6 Limite de Detecção

O limite de detecção de um método analítico, é a medida da magnitude da resposta analítica de fundo analisando-se um número de amostras de brancos e calculando-se o desvio padrão desta resposta. O desvio padrão multiplicado por um fator, usualmente 2 ou 3, fornece uma estimativa do limite de detecção.

$$LD = \frac{DP \times N}{IC} \quad (8)$$

em que  $DP$  é a desvio-padrão da corrente de fundo,  $IC$  é a inclinação da curva de calibração e  $N$  representa o fator 2 ou 3.

A determinação do limite de detecção foi realizada medindo-se a magnitude da resposta da corrente de fundo analítica analisando-se um número de amostras de brancos e calculando-se o desvio padrão desta resposta. O desvio padrão multiplicado por 3 forneceu uma estimativa do limite de detecção.

*Resultados e  
Discussão*

## 5.1 AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E CURVAS DSC DOS ANTIMALÁRICOS SULFATO DE QUININA, DIFOSFATO DE CLOROQUINA E FOSFATO DE PRIMAQUINA.

### 5.1.1 SULFATO DE QUININA

O aspecto e a cor de comprimidos, embora não possam ser caracterizadas como medidas analíticas, contribuem de forma significativa para a garantia de qualidade. Esses critérios são fatores importantes para identificar alterações do produto. A cor deve ser homogênea e não deve variar com o lote ou período de produção.

Os comprimidos de sulfato de quinino apresentaram-se homogêneos na cor e aspecto, estando em conformidade com as características descritas para o fármaco no item 4.3.5.1 e esperadas para comprimidos não revestidos (Figura 1a, Anexo 1).

O peso do comprimido é regulado em função do enchimento volumétrico da câmara de compressão, considerando-se no ajuste, um peso teórico previamente determinado (Ansel *et al.*, 2000; Rudnic e Schwartz, 1995). A uniformidade de peso dos comprimidos, num processo produtivo, constitui um importante parâmetro a ser estabelecido, uma vez que implica na homogeneidade de teor de ativo.

Por mais moderno e automatizado que seja o equipamento de compressão é impossível manter um mesmo peso em todas as unidades produzidas. A variação de massa de comprimido para comprimido deve ser determinada por rotina para garantir-se que o produto final contenha a quantidade adequada de fármaco.

A variação de peso médio permitido pela Farmacopéia Americana (1999) é determinada por pesagem individual de 20 comprimidos, calculando-se o peso médio e comparando-se o peso médio com a média. Os comprimidos estão de acordo com as especificações (United States Pharmacopeia, 1999) se e tão somente, não mais do que dois comprimidos estiverem fora do limite aceitável. A tolerância da massa, para comprimidos não revestidos, varia dependendo do peso médio dos comprimidos (Tabela 5.1).



Tabela 5.1 Tolerâncias da variação de peso para comprimidos não revestidos (United States Pharmacopeia, 1999).

<i>Peso Médio de Comprimidos (mg)</i>	<i>% Tolerância Máxima Permitida</i>
130 ou menos	± 10
130 - 324	± 7,5
Mais do que 324	± 5

A análise dos resultados de variação de peso dos comprimidos (Tabelas 5.2) mostra que os valores de desvio padrão e coeficientes de variação foram relativamente baixos, variando de 0,005 a 0,016 e 0,672% a 2,173%, respectivamente. Tomando como referência os critérios de tolerância recomendados pela Farmacopéia Americana (1999), ou seja, a média  $\pm 5\%$  para comprimidos com peso superior a 324 mg (Tabela 5.1), todos os produtos encontram-se dentro dos limites especificados, conforme mostra a Figura 5.1.

Tabela 5.2 Valores individuais de peso médio, diâmetro, espessura e dureza dos comprimidos de sulfato de quinina 500 mg dos lotes A1 e A2.

<i>Lotes</i>	<i>Peso Médio (g)</i>		<i>Diâmetro(mm)</i>		<i>Espessura (mm)</i>		<i>Dureza (Kgf)</i>	
	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>
<i>Média</i>	0,749	0,745	13,03	13,05	5,23	5,23	7,24	7,4
<i>D.P.*</i>	0,016	0,005	0,01	0,02	0,05	0,05	0,15	0,26
<i>C.V.(%)*</i>	2,173	0,672	0,075	0,17	1,015	1,00	2,073	3,51

\* *D.P.* = desvio-padrão; *C.V.* = coeficiente de variação.

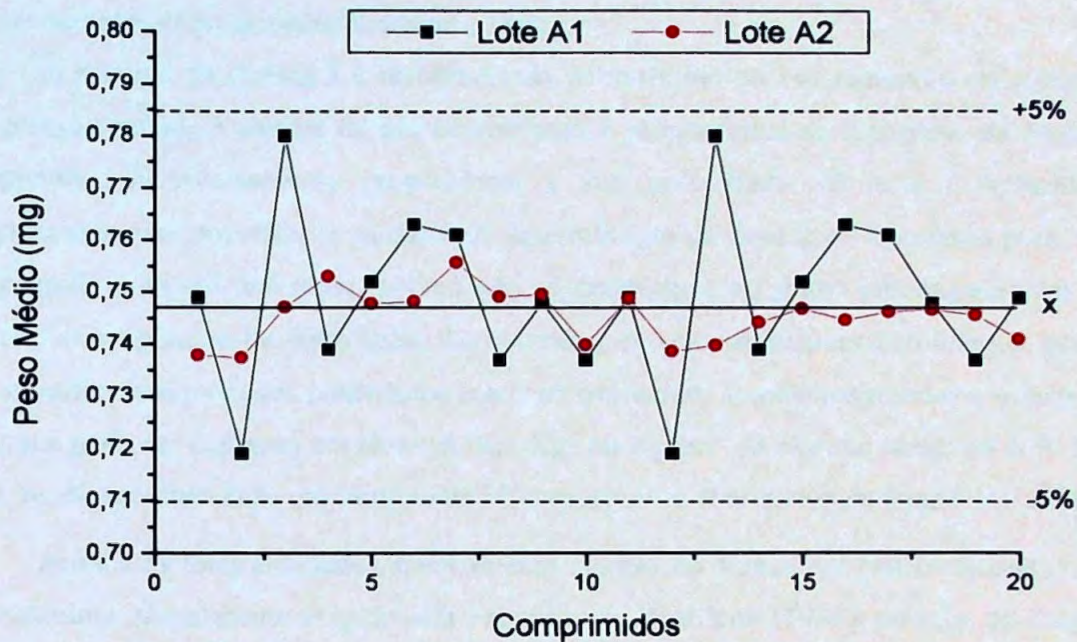


Figura 5.1 Variação de peso dos lotes A1 e A2. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média  $\pm$  5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999).

A espessura e o diâmetro são parâmetros no controle de qualidade de comprimidos e núcleos porque refletem, respectivamente, a força de compressão e a escolha dos punções. Variação acentuada no parâmetro diâmetro, poderá indicar alimentação inadequada da matriz da máquina de compressão; já a variabilidade na espessura (valor padrão  $\pm$  5%), pode ser devida a alterações na pressão e velocidade de compressão. Estas variações podem influir diretamente na dureza e desintegração dos comprimidos (Lachman *et al.*, 2001).

Em relação ao diâmetro e espessura (Tabela 5.2) não foram registradas variações significativas - tal como esperado -, pois estes parâmetros são condicionados pela matriz da máquina de compressão.

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, visam especificamente demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes

ou fricção principalmente durante os processo de revestimento, embalagem, transporte e armazenamento (Farmacopéia Brasileira, 1996).

A medida da dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão, e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste é aplicado a comprimidos não revestidos e núcleos. A determinação da dureza é importante pois, se o comprimido é muito resistente, poderá não se desintegrar no prazo preconizado, ou não cumprir as exigências de dissolução. Ao contrário, se os comprimidos são macios, podem não suportar manipulações posteriores como revestimento, acondicionamento e transporte. A dureza pode ser expressa em Newton, Kp, Kgf ou Kg/cm<sup>2</sup>. O mínimo aceitável é 30 N (3 Kgf), sendo recomendado um mínimo de 10 comprimidos (Farmacopéia Brasileira, 1996).

Ambos os lotes estudados apresentaram valores de dureza em conformidade com o valor mínimo oficialmente exigido pela Farmacopéia Brasileira (1996), ou seja, de 3 Kgf e, os valores de desvio padrão e coeficiente de variação observados foram relativamente baixos, variando entre 0,15 a 0,26 e 2,073% a 3,51%, respectivamente (Tabela 5.2).

Friabilidade é a falta da resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste é aplicado em comprimidos não revestidos e núcleos. O teste de friabilidade avalia a resistência dos comprimidos ao desgaste por rolamento e queda, sendo importante para garantir a integridade do comprimido durante a produção, armazenamento e transporte. A amostra deve conter no mínimo 20 comprimidos e, considera-se aceitável uma perda máxima de 1% para a maioria dos produtos; para novas formulações, este valor corresponde a 0,8% até que sejam obtidos dados suficientes para estender o limite a 1% (United States Pharmacopeia, 1995). Valores elevados de friabilidade foram observados em ambos os lotes analisados (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 Valores de friabilidade dos lotes A1 e A2 obtidos a partir da média de 20 comprimidos de sulfato de quinina 500 mg.

<i>Lote</i>	<i>Friabilidade (%)</i>
<i>A1</i>	1,668
<i>A2</i>	1,535

Com relação de teor de fármaco, os valores médios encontrados foram de 113,56% para o lote A1 e 111,82% para o lote A2, com valores de coeficiente de variação de 2,41% e 2,42%, respectivamente (Tabela 5.4). Ambos os lotes analisados não cumpriram as exigências da Farmacopéia Americana (1999), cujos limites são não menos que 90% e não superior a 110%.

Tabela 5.4 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de sulfato de quinina dos lotes A1 e A2 conforme recomendações da Farmacopéia Americana (1999).

Amostra	Teor (%)	
	Lote A1	Lote A2
1	111,21	114,75
2	116,56	109,43
3	112,91	111,28
Média	113,56	111,82
D.P.	2,73	2,70
C.V.(%)	2,41	2,42

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

A quantificação das amostras foi baseada em curva de calibração previamente construída e submetida à análise de regressão linear. Relações lineares foram obtidas no intervalo de concentração de 2-20  $\mu\text{g mL}^{-1}$  ( $r = 0,9997$ ), segundo a equação  $\text{Abs} = 0,0085 + 0,0696 \times C$  ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), como mostra a Figura 5.2.

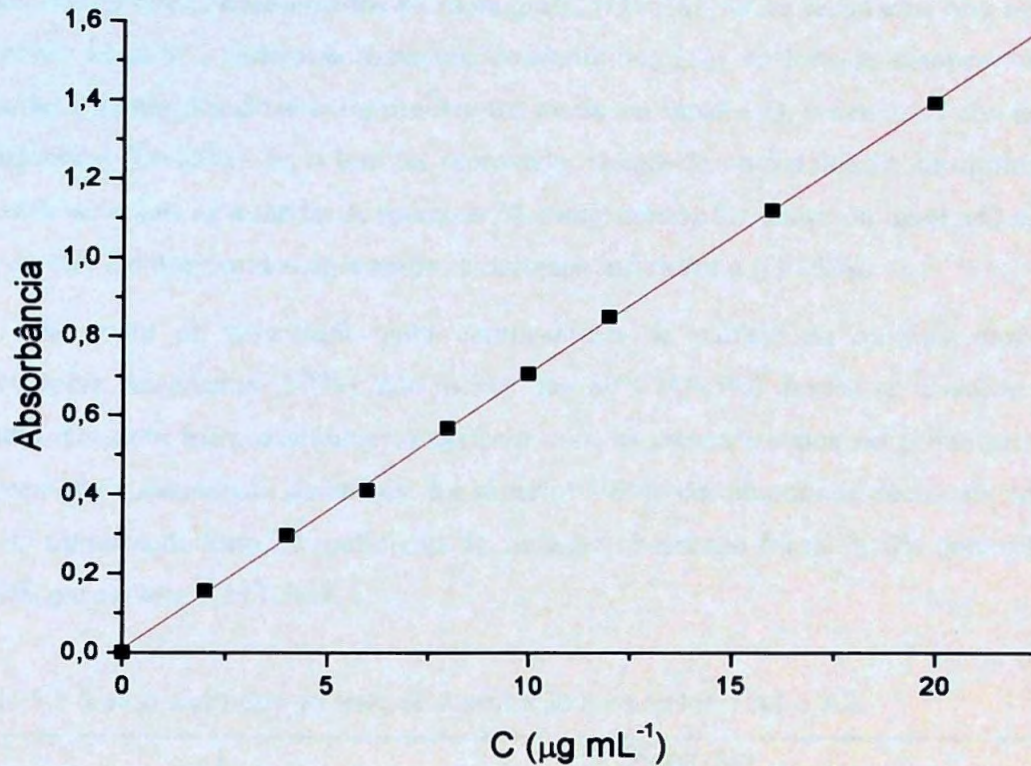


Figura 5.2 Curva de calibração obtida a partir de solução-padrão de sulfato de quinina 100 mcg mL<sup>-1</sup>, em HCl 0,01 M.

Atualmente, o estudo de dissolução *in vitro* é um requisito considerado fundamental na indústria farmacêutica para assegurar-se à qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral: garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento mesmo após modificações. Paralelamente, permite a otimização de formulações na fase de desenvolvimento bem como estudos de estabilidade, monitoramento de processos de fabricação e o estabelecimento de correlações *in vivo/in vitro* (Adams *et al.*, 2001; Dressman *et al.*, 1998; Skoug *et al.*, 1996).

O teste de dissolução, segundo a Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, 1999) deve obedecer ao seguinte critério: no primeiro estágio (S<sub>1</sub>), testam-se

seis comprimidos, devendo-se aceitar o lote se todos os comprimidos estiverem dentro dos limites de tolerância apresentados na monografia ( $Q+5\%$ ). Se os resultados não estiverem de acordo com  $S_1$ , testam-se mais seis comprimidos ( $S_2$ ). O lote de comprimidos será aceito se a média dos doze comprimidos for maior ou igual a  $Q$ , e nenhuma das unidades for inferior a ( $Q-15\%$ ). Se o lote for reprovado, testam-se outros doze comprimidos ( $S_3$ ), aceitando-se o lote se a média de todos os 24 comprimidos for maior ou igual a  $Q$  e, se não mais do que 2 comprimidos apresentam resultados inferiores a ( $Q-15\%$ ).

No teste de dissolução para comprimidos de sulfato de quinino descrito na Farmacopéia Americana (1999), não menos que 80% ( $Q+5\%$ ) devem se dissolver em 45 minutos. Os dois lotes avaliados cumpriram com as especificações no primeiro estágio, uma vez que a dissolução de ambos, foi superior a 80% da quantidade declarada no rótulo após 45 minutos de teste. O coeficiente de variação observado foi de 2,10% para o lote A1 e 3,58% para o lote A2 (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes A1 e A2.

<i>Amostra</i>	<i>% Dissolvida</i>	
	<i>Lote A1</i>	<i>Lote A2</i>
<i>1</i>	112,11	108,49
<i>2</i>	113,92	107,20
<i>3</i>	117,54	109,27
<i>4</i>	117,28	115,99
<i>5</i>	112,37	113,15
<i>6</i>	113,41	116,51
<i>Média</i>	114,44	111,77
<i>Desvio Padrão</i>	2,40	4,00
<i>C. V. (%)</i>	2,10	3,58

\* *C.V.* = coeficiente de variação.

Embora o teste de dissolução seja preconizado por várias farmacopéias, ele não permite avaliar de que modo o fármaco é liberado durante o ensaio, tendo em vista que apenas uma coleta é realizada no final do tempo previamente estabelecido. Ao contrário, o

---

emprego do perfil de dissolução - onde várias alíquotas são coletadas e quantificadas durante o ensaio – torna-se possível construir curvas de “porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo”, que permitem obter uma série de parâmetros de cinética de dissolução úteis em estudos comparativos de desempenho *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas (Ferraz, 1997). Desta forma, a avaliação do perfil de dissolução pode auxiliar na identificação de formulações que apresentem risco potencial em relação a biodisponibilidade do fármaco (Shah *et al.*, 1995), além de ser ferramenta útil no desenvolvimento de formulações, na medida em que é possível selecionar-se aquelas que apresentem um melhor desempenho com relação a liberação do fármaco (Abdou, 1995).

Avaliando-se as curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo (Tabela 5.6 e Figura 5.3), observa-se que os produtos A1 e A2 apresentaram perfis de dissolução próximos, mostrando que a formulação, independentemente do lote, apresentou-se bastante homogênea, com relação à liberação *in vitro* do fármaco.

---

Tabela 5.6 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes A1 e A2 contendo 500 mg de sulfato de quinina obtidos conforme item 4.3.3.2.

Tempo (minutos)	% Dissolvida	
	Lote A1	Lote A2
0	0,00	0,00
1	17,50	20,47
3	89,86	89,88
5	110,39	110,39
7	111,20	111,20
10	113,96	113,23
20	113,89	113,37
30	113,52	113,19
40	113,49	112,61
50	112,66	113,25

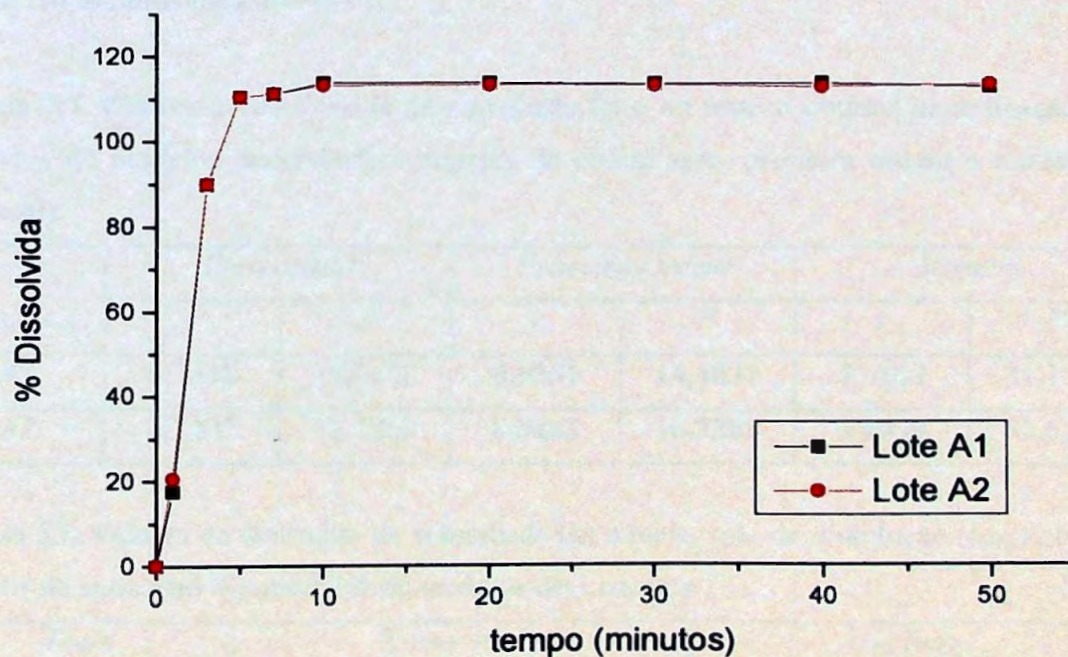


Figura 5.3 Perfis de dissolução do sulfato de quinina em comprimidos de 500 mg obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes A1 e A2.



Três modelos dependentes para comparação de perfis de dissolução foram avaliados: modelo cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo cinético de Higuchi (pseudo ordem zero). Foram considerados o coeficiente de correlação ( $r$ ); constante de velocidade de dissolução ( $k_d$ ) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ).

O modelo cinético de primeira ordem é baseado na relação logaritmo da porcentagem não dissolvida do fármaco com o tempo, e está principalmente relacionado com formulações de liberação convencional (Ishi *et al.*, 1996). De acordo com os dados estatísticos obtidos, os perfis de dissolução de ambos os lotes avaliados seguiram cinética de dissolução de primeira ordem (Tabela 5.7). Os parâmetros  $k$  (constante de velocidade de dissolução), meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) e eficiência de dissolução (ED) refletiram os resultados acima descritos (Tabela 5.8). A meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) corresponde ao tempo necessário para que 50% do fármaco esteja dissolvido. Assim, para produtos de liberação rápida, os valores de  $t_{50\%}$  devem ser relativamente baixos. Nesse caso, ambos os produtos apresentaram desempenho idêntico no que se refere à velocidade de dissolução do fármaco ( $K = 0,3534 \text{ min}^{-1}$ ,  $t_{50\%} = 1,9611$  minutos para o lote A1 e  $K = 0,3744 \text{ min}^{-1}$  e  $t_{50\%} = 1,8510$  minutos para o lote A2).

Tabela 5.7 Valores de coeficiente de correlação ( $r$ ) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi).

Lotes	Zero ordem		Primeira Ordem		Higuchi	
	$r$	$F$	$r$	$F$	$r$	$F$
A1	0,7440	11,6228	<b>0,9351</b>	<b>14,4037</b>	0,8862	31,1572
A2	0,7407	11,4263	<b>0,9423</b>	<b>16,3365</b>	0,8909	32,6547

Tabela 5.8 Valores de constante de velocidade ( $k$ ) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes.

Lotes	$K (\text{mg min}^{-1})$	$t_{50\%} (\text{min})$
A1	0,3534	1,9611
A2	0,3744	1,8510

A comparação dos perfis de dissolução utilizando o modelo independente de comparação no qual os valores de eficiência de dissolução (ED) foram submetidos a tratamento estatístico (Tabela 5.9 e Tabela 5.10), permitiu observar que os lotes A1 ( $90,29 \pm 2,06$ ) e A2 ( $90,05 \pm 0,58$ ), para os parâmetros nível descritivo ( $P = 0,699$ ) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 0,153$ ), são iguais em média e homogêneos entre si (Figura 5.4).

Tabela 5.9 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os comprimidos dos lotes A1 e A2.

Amostras	Eficiência de Dissolução	
	Lote A1	Lote A2
1	89,72	90,52
2	90,52	90,64
3	89,71	89,14
4	90,31	90,28
5	89,87	90,90
6	85,87	90,15
7	90,14	88,88
8	95,31	90,20
9	89,82	89,80
10	90,71	90,07
11	91,08	90,01
12	90,47	90,04
Média	90,29	90,05
Desvio Padrão	2,06	0,58
C.V. (%)	2,28	0,64

\* C.V. = Coeficiente de Variação.

Tabela 5.10 Análise da variância (ANOVA) dos valores de ED para os lotes A1 e A2.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	Valor-P	Nível de Significância (F) *
Entre os Grupos	1	0,3504167	0,3504167	0,6993217	0,1531349
Dentro dos Grupos	22	50,342367	2,2882871		
Total	23				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{crítico}} = 4,30$ .

A Figura 5.4 mostra a comparação estatística dos valores de eficiência de dissolução dos lotes A1 e A2.

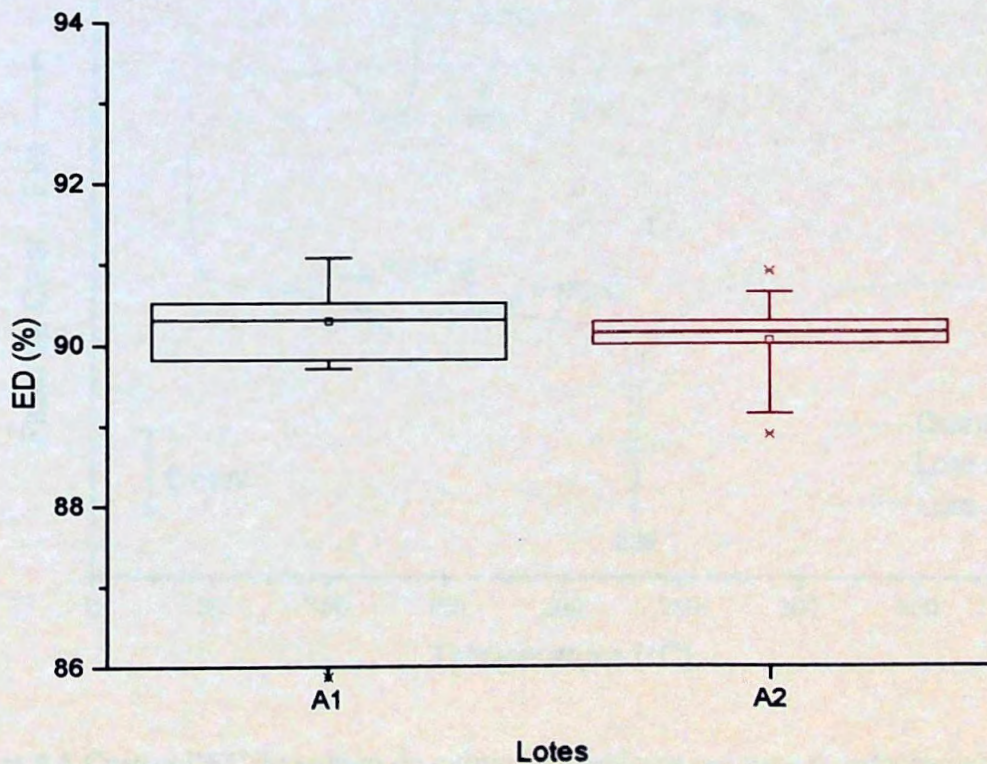


Figura 5.4 Comparação estatística dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes A1 e A2. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

A curva DSC para sulfato de quinino – substância química de referência - revelou evento endotérmico entre 110 e 152°C, característico de desidratação e um evento endotérmico referente ao processo de fusão em 230°C. Acima desta temperatura observa-se eventos endo e exotérmicos associados à decomposição térmica do material. As curvas DSC dos lotes A1 e A2 apresentaram comportamento térmico idêntico: mostraram evento endotérmico ente 92 e 136°C - referente à desidratação, seguido evento endotérmico em 165°C referente, provavelmente a excipientes, e pico endotérmico a 212°C, provavelmente referente à fusão do fármaco sulfato de quinino ou a formação de eutético – seguido de eventos endotérmicos e exotérmicos consecutivos, associados à decomposição térmica do material (Figura 5.5).

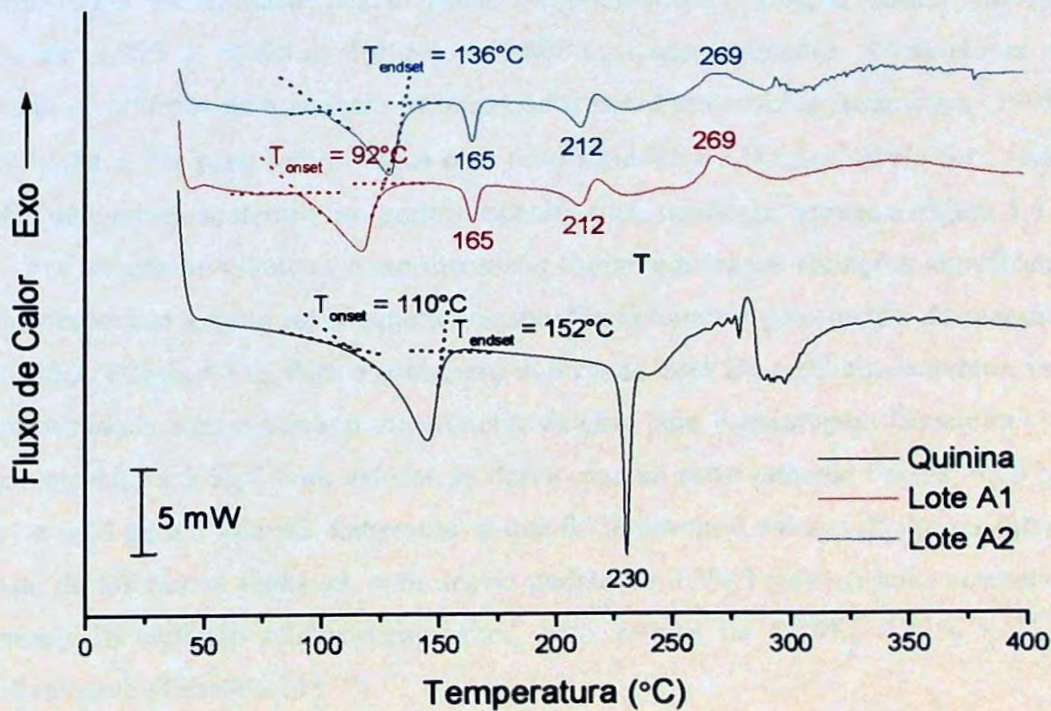


Figura 5.5 Curvas DSC do sulfato de quinina (substância química de referência) e dos lotes A1 e A2, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Embora os lotes A1 e A2 de comprimidos de sulfato de quinino aqui estudados, tenham apresentado uma liberação *in vitro* adequada do fármaco (dissolução), as características físico-químicas e as curvas DSC indicam alteração do fármaco nos comprimidos. Fatores como incompatibilidade fármaco-excipiente e embalagem para acondicionamento devem ser revistos.

### 5.1.2 DIFOSFATO DE CLOROQUINA

Os comprimidos de difosfato de cloroquina apresentaram-se homogêneos na cor e aspecto, estando em conformidade com as características descritas para o fármaco no item 4.3.5.1 e esperadas para comprimidos não revestidos (Figura 1b, Anexo 1).

Na análise dos resultados de variação de peso dos comprimidos (Tabela 5.11) observou-se que os valores de desvio padrão e coeficientes de variação foram relativamente baixos, de 0,005 a 0,008 e 1,063% a 1,806%, respectivamente. Tomando-se como referência os critérios de tolerância recomendados pela Farmacopéia Americana (1999), ou seja, a média  $\pm$  5% para comprimidos com peso superior a 324 mg (Tabela 5.1), todos os produtos encontram-se dentro dos limites especificados, conforme mostra a Figura 5.6.

Em relação ao diâmetro e espessura não foram registradas variações significativas - tal como esperado -, pois estes parâmetros são condicionados pela matriz da máquina de compressão (Tabela 5.11). Para o parâmetro dureza, os lotes B1 e B2 apresentaram valores em conformidade com o mínimo oficialmente exigido pela Farmacopéia Brasileira (1996), ou seja, superior a 3 Kgf, com valores de desvio padrão relativamente baixos, 0,20 para o lote B1 e 0,14 para o lote B2; entretanto, o lote B3 apresentou valores de dureza inferiores ao limite de tolerância aceitável, com desvio-padrão de 0,39. Todos os lotes apresentaram coeficiente de variação relativamente altos, com valores de 5,70%, 4,34% e 12,40%, respectivamente (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 Valores individuais de peso médio, diâmetro, espessura e dureza dos comprimidos de difosfato de cloroquina 250 mg dos lotes B1, B2 e B3.

Lotes	Peso Médio (g)			Diâmetro(mm)			Espessura (mm)			Dureza (Kgf)		
	B1	B2	B3	B1	B2	B3	B1	B2	B3	B1	B2	B3
Média	0,427	0,439	0,4330	10,22	10,21	10,12	4,16	4,40	4,28	3,58	3,21	3,12
D.P.*	0,008	0,005	0,0050	0,05	0,14	0,03	0,02	0,09	0,07	0,20	0,14	0,39
C.V.(%)*	1,806	1,244	1,0630	0,48	1,34	0,30	0,55	1,95	1,53	5,70	4,34	12,40

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

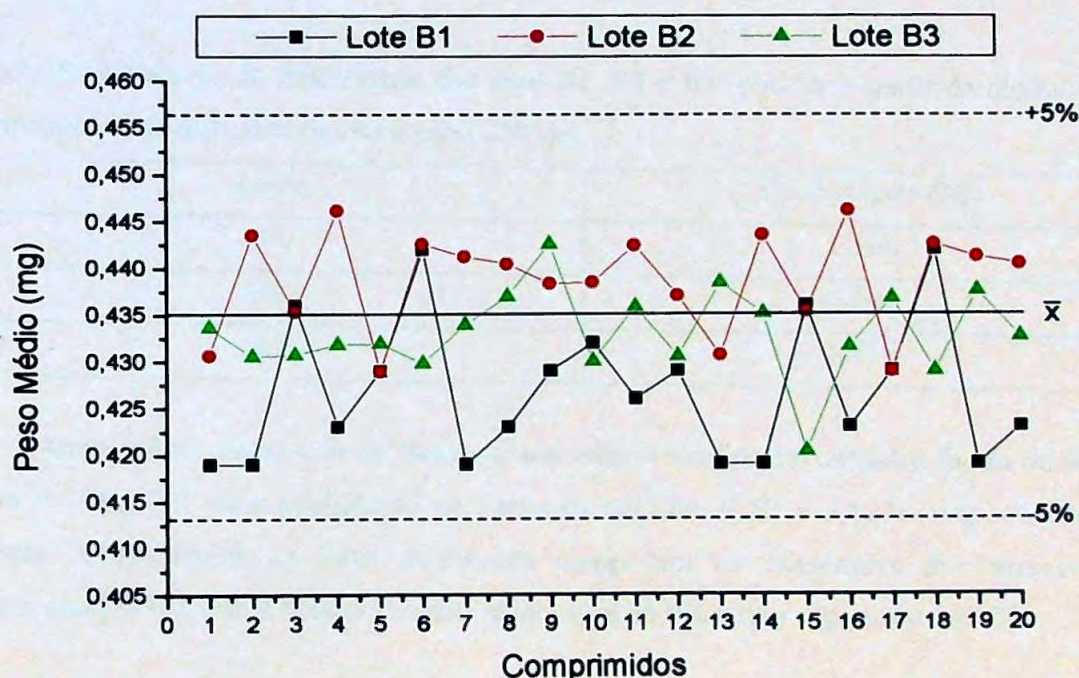


Figura 5.6 Variação do peso dos lotes B1, B2 e B3. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média  $\pm$  5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999).

Em relação aos testes de friabilidade, o lote B2 apresentou valores compatíveis com os limites descritos na Farmacopéia Americana (1995), ou seja, perda inferior a 1% do seu

peso; porém os lotes B1 e B3 apresentaram elevados valores de friabilidade, 1,166% e 1,489%, respectivamente (Tabela 5.12).

Os resultados dos testes de friabilidade e dureza foram comparados e apresentaram valores compatíveis. Prista *et al.* (1992) mencionou que existe uma relação entre a dureza e a força de compressão e entre a dureza e a porosidade. Valores de friabilidade elevados sugere que, nos comprimidos, a aglutinação e compactação do pó seja fraca e, conseqüentemente, contribua para que os valores de dureza sejam baixos - tal como observado para todos os produtos analisados, particularmente o lote B3. Isto se deve possivelmente, a presença de baixas quantidades ou ao tipo de aglutinante usado nas formulações.

Tabela 5.12 Valores de friabilidade dos lotes B1, B2 e B3, obtidos a partir da média de 20 comprimidos de difosfato de cloroquina 250 mg.

<i>Lotes</i>	<i>Friabilidade (%)</i>
<i>B1</i>	1,166
<i>B2</i>	0,601
<i>B3</i>	1,489

Com referência ao teor de fármaco, aos valores médios encontrados foram de 96,09, 96,38 e 100,47%, com coeficiente de variação de 2,04, 2,52 e 2,62%, respectivamente (Tabela 5.13). Todos os lotes analisados cumpriram as exigências da Farmacopéia Americana (1999), cujos limites são não menos que 93,0% e não superior a 107,0%.

Tabela 5.13 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de difosfato de cloroquina dos lotes B1, B2 e B3, conforme recomendações Farmacopéia Americana (1999).

Amostra	Teor (%)		
	Lote B1	Lote B2	Lote B3
1	94,64	97,42	97,84
2	95,32	98,13	100,48
3	98,32	93,60	103,10
Média	96,09	96,38	100,47
D.P.	1,96	2,43	2,63
C.V.(%)	2,04	2,52	2,62

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

A quantificação das amostras foi baseada em curva de calibração previamente construída e submetida à análise de regressão linear. Relações lineares foram obtidas no intervalo de concentração de 2-30  $\mu\text{g mL}^{-1}$  ( $r = 0,9996$ ), segundo a equação  $\text{Abs} = -0,0002 + 0,0387 \times C$  ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), como mostra a Figura 5.7.



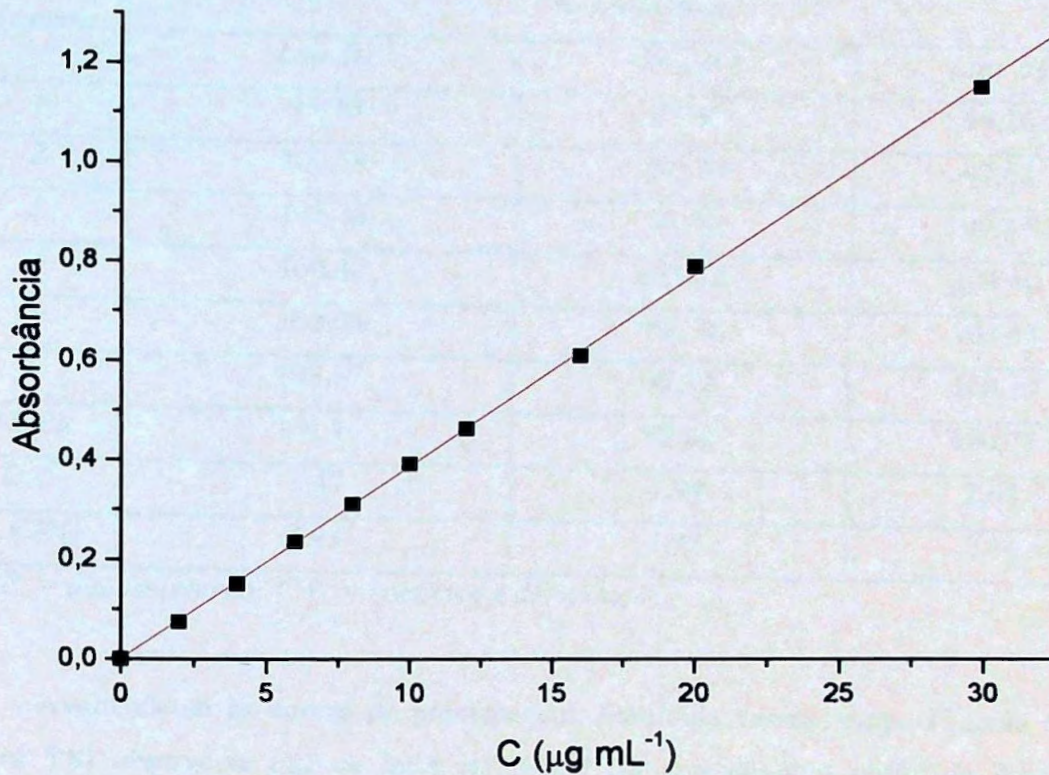


Figura 5.7 Curva de calibração obtida a partir de solução-padrão de difosfato de cloroquina em água.

No teste de dissolução para o difosfato de cloroquina descrito na Farmacopéia Americana (1999), não menos que 80% (Q+5%) deverá ser dissolvido em 45 minutos. Todos os lotes avaliados cumpriram com as especificações no primeiro estágio, uma vez que a dissolução foi superior a 99% da quantidade declarada no rótulo após 45 minutos de ensaio. O coeficiente de variação observado foi de 3,43, 1,95 e 2,66% para os lote B1, B2 e B3, respectivamente (Tabela 5.14).

Tabela 5.14 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes B1, B2 e B3.

<i>Amostra</i>	<i>% Dissolvida</i>		
	<i>Lote B1</i>	<i>Lote B2</i>	<i>Lote B3</i>
<i>1</i>	95,30	97,63	99,26
<i>2</i>	100,19	101,58	97,63
<i>3</i>	105,30	98,56	99,49
<i>4</i>	100,42	101,12	104,60
<i>5</i>	102,05	96,70	103,44
<i>6</i>	103,67	99,72	100,19
<i>Média</i>	101,16	99,22	100,77
<i>D.P.</i>	3,47	1,94	2,68
<i>C.V.(%)</i>	3,43	1,95	2,66

\* *D.P.* = desvio-padrão; *C.V.* = coeficiente de variação.

Avaliando-se as curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo (Tabela 5.15 e Figura 5.8) observa-se que os lotes B1, B2 e B3 apresentaram perfis de dissolução próximos, mostrando que a formulação, independentemente do lote, apresentou-se bastante homogênea.

Tabela 5.15 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes B1, B2 e B3 contendo 250 mg de difosfato de cloroquina obtidos conforme item 4.3.3.2.

Tempo (minutos)	% Dissolvida		
	Lote B1	Lote B2	Lote B3
0	0,00	0,00	0,00
1	16,15	17,40	11,17
3	51,23	56,98	49,86
5	85,77	90,35	89,60
10	100,46	96,35	100,25
20	100,55	95,79	99,40
30	100,84	94,27	99,00
40	101,54	94,10	97,39
50	99,90	93,52	97,39

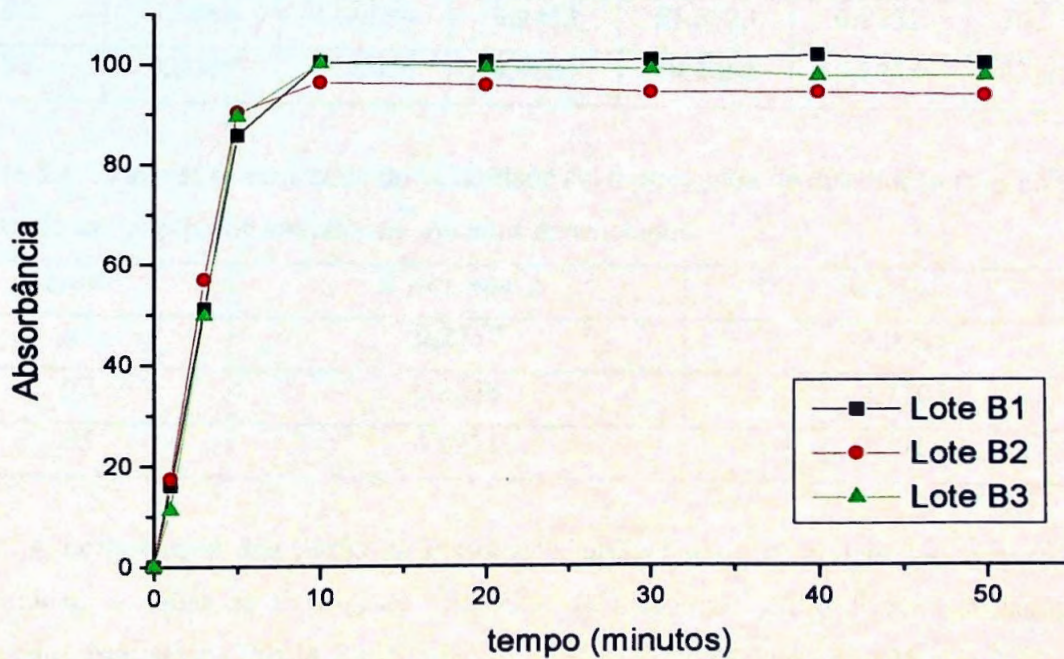


Figura 5.8 Perfis de dissolução difosfato de cloroquina em comprimidos de 250 mg obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes B1, B2 e B3.

De acordo com os dados obtidos a partir da aplicação dos modelos dependentes para comparação de perfis de dissolução, os perfis de dissolução dos lotes avaliados seguiram cinética de dissolução de primeira ordem (Tabela 5.16) em concordância com um perfil de liberação convencional. Os parâmetros K (constante de velocidade de dissolução),  $t_{50\%}$  e ED (eficiência de dissolução) refletiram os resultados acima descritos (Tabela 5.17). Todos os lotes apresentaram desempenho idêntico no que se refere à velocidade de dissolução do fármaco ( $K = 0,2317 \text{ min.}^{-1}$ ,  $t_{50\%} = 2,9905 \text{ min.}$  para o lote B1,  $K = 0,2538 \text{ min.}^{-1}$ ,  $t_{50\%} = 2,7305 \text{ min.}$  para o lote B2, e  $K = 0,2221 \text{ min.}^{-1}$  e  $t_{50\%} = 3,1206 \text{ min.}$  para o lote B3).

Tabela 5.16 Valores de coeficiente de correlação ( $r$ ) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi).

Lotes	Zero ordem		Primeira Ordem		Higuchi	
	$r$	$F$	$r$	$F$	$r$	$F$
B1	0,8719	20,4175	<b>0,9403</b>	<b>31,5198</b>	0,9148	21,4755
B2	0,8085	12,6694	<b>0,9453</b>	<b>51,8723</b>	0,9237	36,3306
B3	0,8085	12,6694	<b>0,9060</b>	<b>19,2662</b>	0,8735	13,8136

Tabela 5.17 Valores de constante de velocidade ( $k$ ) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes.

Lotes	$K \text{ (mg.min}^{-1}\text{)}$	$t_{50\%} \text{ (min.)}$
B1	0,2317	2,9905
B2	0,2538	2,7305
B3	0,2221	3,1206

A comparação dos perfis de dissolução, utilizando-se o modelo independente de comparação no qual os valores de eficiência de dissolução (ED) foram submetidos a tratamento estatístico (Tabela 5.18), permitiu observar que os lotes B1 ( $94,18 \pm 2,38$ ), lote B2 ( $89,76 \pm 0,95$ ) e B3 ( $92,70 \pm 2,55$ ), para os parâmetros nível descritivo ( $P = 0,00004202$ ) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 13,889926$ ), não são iguais em média e homogêneos entre si (Tabela 5.19).

Tabela 5.18 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da Eficiência de Dissolução (ED) para os lotes B1, B2 e B3.

Amostras	Eficiência de Dissolução		
	Lote B1	Lote B2	Lote B3
1	93,96	88,75	97,48
2	94,06	90,22	94,99
3	95,67	89,36	92,25
4	96,48	90,89	89,26
5	94,4	89,23	89,19
6	98,8	90,20	90,53
7	94,72	90,73	93,49
8	94,42	90,31	93,96
9	93,51	90,94	94,64
10	89,57	89,79	89,95
11	90,81	87,93	93,59
12	93,78	88,81	93,12
Média	94,18	89,76	92,70
Desvio Padrão	2,38	0,95	2,55
C.V. (%)	2,53	1,06	2,75

\* C.V. = Coeficiente de Variação.

Tabela 5.19 Análise da variância (ANOVA) dos valores de ED para os lotes B1, B2 e B3.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	Valor-P	Nível de Significância (F)*
Entre os Grupos	2	121,41271	60,706353	4,202E-05	13,889926
Dentro dos Grupos	33	144,22752	4,3705311		
Total	35				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{critico}} = 3,29$ .

Uma análise da variância permite estabelecer se as médias das populações em estudo são, ou não são, estatisticamente iguais. No entanto, esse tipo de análise não permite detectar quais são as médias estatisticamente diferentes das demais. O teste de Tukey permite estabelecer a diferença mínima significativa (MDS), ou seja, a diferença de médias de amostras que deve ser tomada como estatisticamente significante, em determinado nível. De acordo com o teste de Tukey, duas médias são estatisticamente diferentes sempre que o valor absoluto da diferença entre elas for igual ou superior ao valor da mínima diferença significativa (MDS) (Vieira, 1980).

Aplicando o teste de Tukey foi possível observar que, ao nível de significância de 5%, a média dos lotes B1 e B3 são iguais e significativamente maiores do que a média encontrada para o lote B2 (Tabela 5.20 e Figura 5.9).

Tabela 5.20 Comparação dos perfis de dissolução dos lotes B1, B2 e B3, usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 2,11).

<i>Lotes</i>	<i>Grupos Homogêneos/ Teste de Tukey</i>
<i>B1</i>	B3
<i>B2</i>	-
<i>B3</i>	B1

\* MDS – mínima diferença significativa.

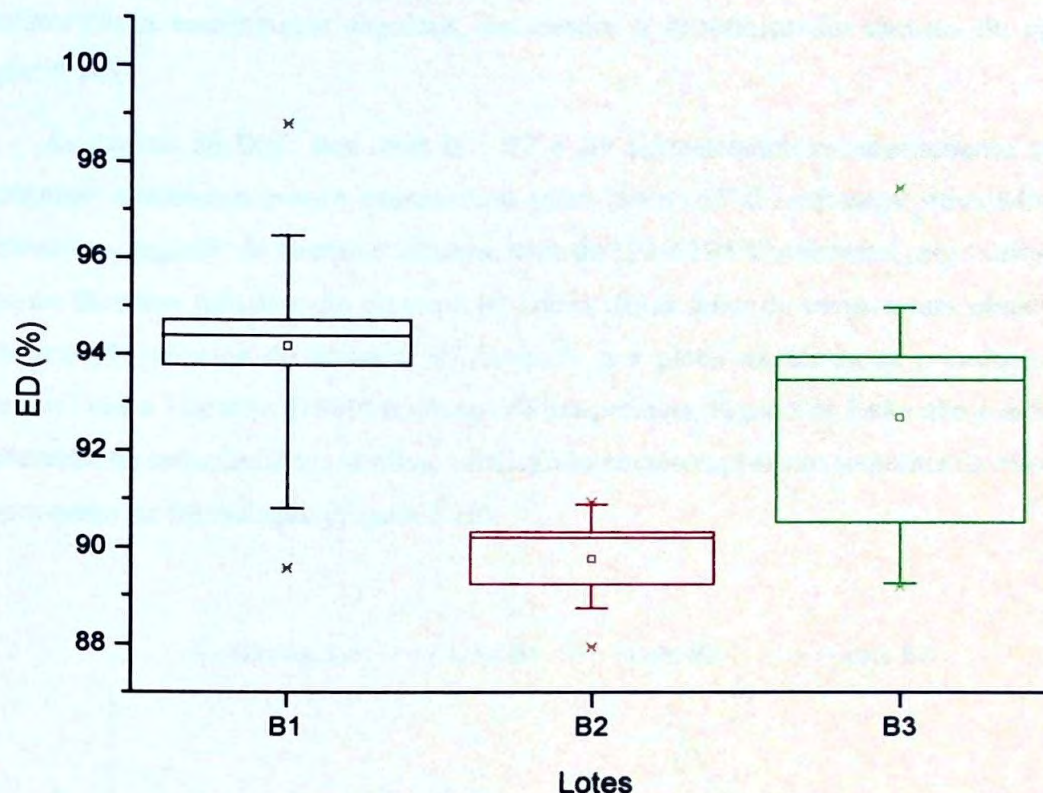


Figura 5.9 Comparação estatística dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes B1, B2 e B3. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

Segundo a literatura, o difosfato de cloroquina é uma mistura de duas formas cristalinas, dando eventos endotérmicos característicos de fusão em 196,5 e 210,3°C, devido ao tautomerismo da função amina-imino (Van Aerde *et al.*, 1984; Edafiofho *et al.*, 1987).

Van Aerde *et al.* (1984) estudou a estrutura cristalina de duas diferentes amostras de difosfato de cloroquina usando DSC e constatou que somente uma das amostras apresentou dois eventos endotérmicos de fusão - referente as duas formas polimórficas -, enquanto a outra apresentou somente uma endoterma de fusão.

A curva DSC do difosfato de cloroquina revelou um evento endotérmico característico de processo de fusão entre 184 e 210°C, acima desta temperatura, a

substância é terminantemente estável até 314°C, e entre 320 e 400°C ocorrem eventos endotérmicos e exotérmicos seguidos, associados à decomposição térmica do material (Figura 5.10).

As curvas de DSC dos lotes B1, B2 e B3 apresentaram comportamento térmico semelhante: mostraram evento endotérmico entre 159 e 165°C - referente provavelmente a excipientes -, seguido de evento endotérmico entre 193 e 195°C referente, provavelmente, à fusão do fármaco difosfato de cloroquina; acima dessa faixa de temperatura observou-se decomposição térmica do material evidenciada por picos exotérmicos e endotérmicos. Segundo Ford e Timmins (1989) mudança de temperatura de pico de fusão não é indicativo de alteração da substância em análise, consistindo em alterações consequente da mistura de componentes na formulação (Figura 5.10).

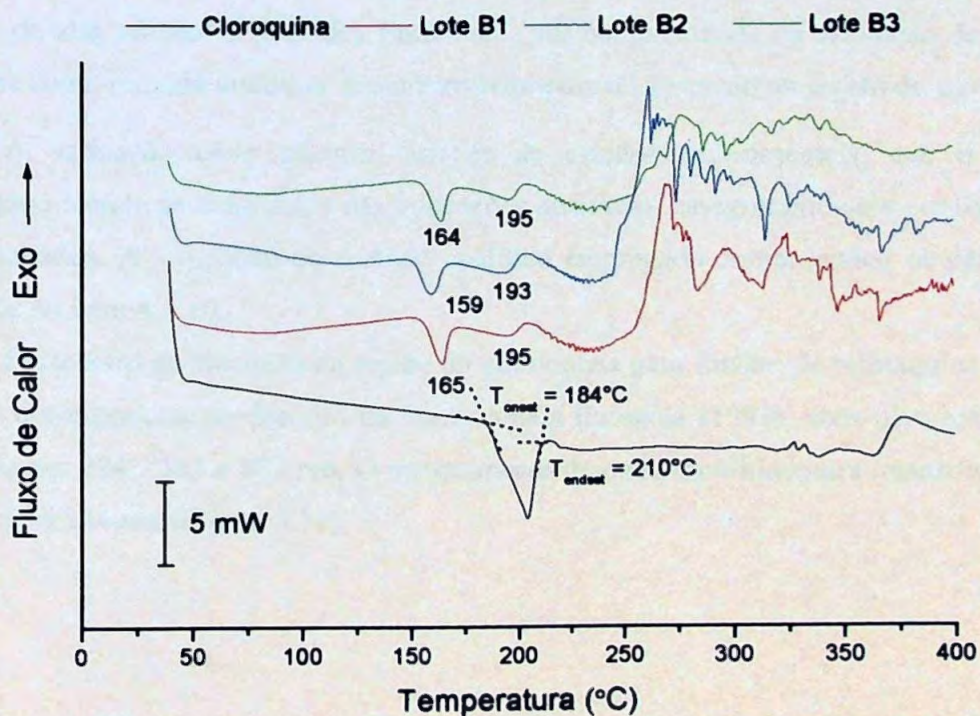


Figura 5.10 Curvas DSC do difosfato de cloroquina (substância química de referência) e dos lotes B1, B2 e B3, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>.



As características físico-químicas e as curvas DSC apresentados pelos lotes B1, B2 e B3 de difosfato de cloroquina indicam integridade do fármaco nas amostras; contudo, a elevada friabilidade apresentada por todos os lotes analisados sugere uma revisão na formulação e/ou processo de compressão.

### 5.1.3 FOSFATO DE PRIMAQUINA

#### *5.1.3.1 Validação de Metodologia analítica para quantificação de fosfato de primaquina “in vitro”*

A metodologia analítica recomendada pela Farmacopéia Americana (1999) para quantificação de fosfato de primaquina em comprimidos é a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Entretanto, por complexidade na execução da técnica, optou-se como método analítico, a espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta.

A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método empregado atende às exigências das aplicações analíticas, assegurando-se a confiabilidade dos resultados. A validação do método analítico empregado compreendeu os parâmetros descritos no item 4.3.10.

O espectro de absorção na região do ultravioleta para fosfato de primaquina em HCl 0,01 M correspondeu ao descrito na Farmacopéia Européia (1997), com pico máximo de absorção em 224 , 265 e 282 nm. O comprimento de onda escolhido para quantificação do fármaco foi 224 nm (Figura 5.11).

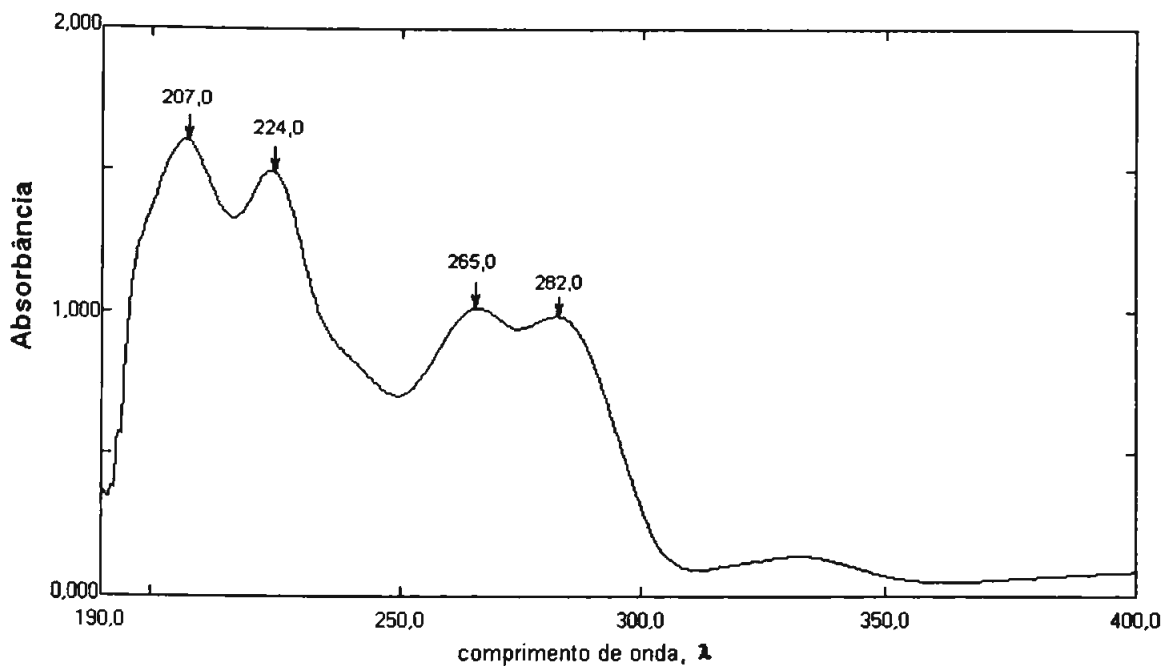


Figura 5.11 Espectro de absorção na região do ultravioleta de fosfato de primaquina  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ , em HCl  $0,01 \text{ M}$ .

A especificidade de um método analítico é a sua habilidade em medir a exatidão e especificamente o analito na presença de outros componentes presentes na amostra - tais como excipientes -, podendo ser determinada pela comparação dos resultados provenientes de análises de amostras contendo impurezas, produtos de degradação ou excipientes, com aqueles obtidos de análises de amostra-padrão (United States Pharmacopeia, 1999).

A Figura 5.12 mostra o espectro de absorção na região do ultravioleta para solução placebo de comprimidos obtida conforme item 4.3.10.1.

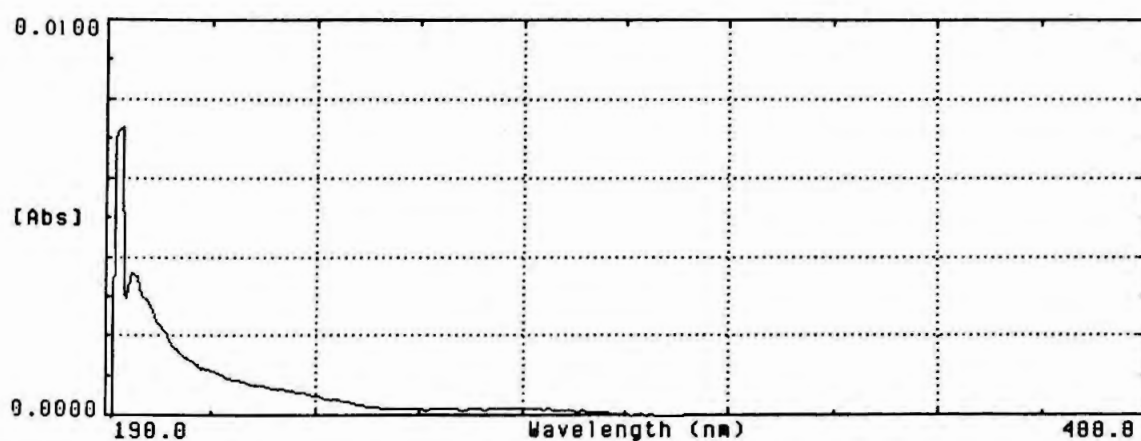


Figura 5.12 Espectro de absorção na região do ultravioleta de solução placebo preparada como a amostra, em HCl 0,01 M.

A Tabela 5.21 mostra os valores de absorbância obtidos para solução padrão de fármaco, soluções placebo e soluções placebo adicionadas de fármaco. Os valores obtidos confirmaram que os excipientes não interferem na quantificação do fármaco (Tabela 5.21).

Tabela 5.21 Pesquisa de Interferentes pelo método de espectrofotometria na região do ultravioleta ( $\lambda = 224 \text{ nm}$ ).

$C (\mu\text{g mL}^{-1})$	<i>Absorbância</i>		
	<i>Solução-padrão</i>	<i>Placebo</i>	<i>Placebo + Solução-padrão</i>
0	0,0000	0,0000	0,0000
2	0,1082	0,0007	0,1180
4	0,2138	0,0005	0,2114
6	0,3078	0,0001	0,3081
8	0,4117	0,0001	0,4083
10	0,5046	0,0017	0,4971
12	0,5998	0,0015	0,6007
14	0,7070	0,0012	0,6979
16	0,8115	0,0003	0,7887
20	0,9975	0,0006	0,9910

\* Valores obtidos para 3 determinações.

A linearidade indica a faixa de concentração do fármaco em que as respostas obtidas pela metodologia são diretamente proporcionais à quantidade de fármaco presente na amostra (United States Pharmacopeia, 1999).

A análise de regressão da curva de calibração demonstrou que o método é linear no intervalo avaliado ( $2 \text{ a } 30 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), apresentando um alto índice de correlação ( $r = 0,9997$ ) (Tabela 5.22 e Figura 5.13).

Tabela 5.22 Valores experimentais obtidos para a curva de calibração a partir de análise espectrofotométrica, com leitura a 224 nm de padrão de fosfato de primaquina em HCl 0,01 M.

<i>C (µg/ml)</i>	<i>Absorbância</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>C.V. (%)</i>
2	0,0980	0,0201	16,9867
4	0,2800	0,0210	9,9135
6	0,2930	0,0249	8,0887
8	0,4140	0,0256	6,2772
10	0,5160	0,0458	9,2154
12	0,5990	0,0270	4,5014
16	0,8240	0,0402	5,7599
20	1,012	0,0643	8,1507
30	1,526	0,0608	6,1336

\* Valores obtidos para 3 determinações.

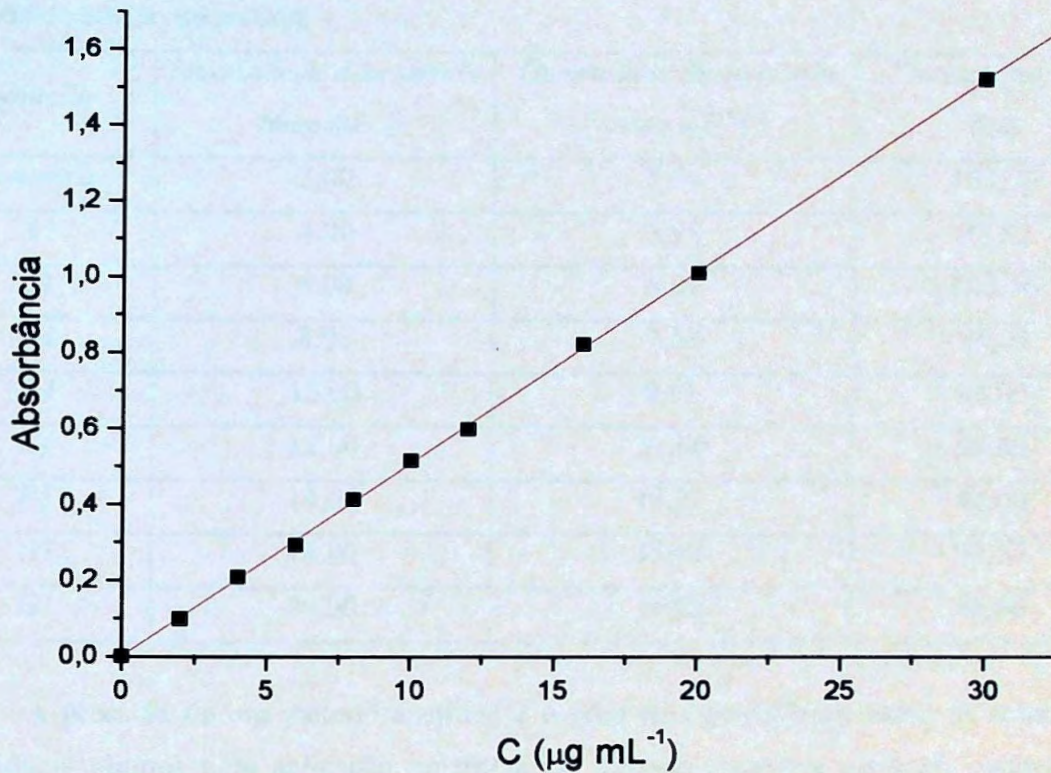


Figura 5.13 Curva de calibração de fosfato de primaquina obtida por análise espectrofotométrica em 224 nm, a partir de diferentes diluições em HCl 0,01 M: coeficiente angular (a) = 0,0509; coeficiente linear (b) = 0; coeficiente de correlação (r) = 0,9997; erro padrão da regressão (Se) = 0,00507.

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos com o método proposto com o valor real. A exatidão pode ser freqüentemente expressa como porcentagem de recuperação do ensaio conhecido, adicionando quantidades do analisado (United States Pharmacopeia, 1999).

A exatidão do método, determinada conforme descrito no item 4.3.10.3, variou entre 95,40 e 101,77%. Os valores de porcentagem de recuperação estão representados na Tabela 5.23.

Tabela 5.23 Valores experimentais de recuperação de fosfato de primaquina obtidos pelo método de adição de padrão.

<i>Solução</i>	<i>Quantidade Adicionada</i> ( <i>mcg mL<sup>-1</sup></i> )	<i>Quantidade Recuperada</i> ( <i>mcg mL<sup>-1</sup></i> )	<i>Recuperação</i> (%)
<i>Amostra</i>	2,00	2,04	101,77
<i>A1</i>	4,00	3,95	98,82
<i>B1</i>	6,00	6,01	100,16
<i>C1</i>	8,00	7,68	96,00
<i>D1</i>	10,00	9,61	96,07
<i>E1</i>	12,00	11,60	96,68
<i>F1</i>	14,00	13,72	98,04
<i>G1</i>	16,00	15,61	97,57
<i>H1</i>	20,00	19,08	95,40

A precisão de um método analítico é o grau de concordância entre os resultados individuais obtidos pela aplicação repetitiva do método à mesma amostra, comumente expressa como desvio padrão relativo (coeficiente de variação). A precisão pode ser uma medida, também, do grau de reprodutibilidade ou repetibilidade do método analítico sobre condições normais operacionais. Neste contexto, reprodutibilidade refere-se ao uso de um procedimento analítico em diferentes laboratórios, em dias diferentes, ou diferentes analistas e equipamentos no mesmo laboratório (United States Pharmacopeia, 1999).

Em relação a precisão do método, os valores revelaram que a análise foi reprodutível, apresentando valores de coeficiente de variação reduzidos. O coeficiente de variação intra-ensaio variou de 1,2489 a 2,0588%, sendo que a maior variação foi observada para a menor concentração analisada. Na precisão inter-ensaios, o coeficiente de variação ficou entre 0,1383 a 0,6790% e, como para precisão intra-ensaio, a maior variação foi observada para a menor concentração analisada sugerindo que há decréscimo da precisão em baixas concentrações (Tabela 5.24).

Tabela 5.24 Avaliação da precisão intra-ensaio e inter-ensaio da metodologia analítica empregada para quantificação espectrofotométrica de fosfato de primaquina em HCl 0,01 M com leitura em 224 nm.

$C$ ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	$C.V.$ (%)	
	<i>Intra-ensaios</i>	<i>Inter-ensaios</i>
2,0	2,0588	0,6790
6,0	1,7404	0,4879
10,0	1,2489	0,1383

\* Os resultados representam a média para 10 determinações.

\*  $C.V.$  = Coeficiente de variação.

O limite de quantificação é a menor concentração de analisado em uma amostra que pode ser determinada com aceitável precisão e exatidão nas condições experimentais estatizadas. O limite de detecção é a menor concentração do analisado em uma amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada nas condições experimentais estabelecidas (United States Pharmacopeia, 1999).

O limite de quantificação, calculado segundo a equação apresentada no item 4.3.10.5, foi de  $0,1179 \mu\text{g mL}^{-1}$ . O limite de detecção determinado segundo a equação apresentada no item 4.3.10.6 foi de  $0,0354 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

O método analítico atendeu a todas as especificações dos parâmetros da validação descritos pela Farmacopéia Americana (1999), sendo adequado para quantificação de fosfato de primaquina nas formulações que se pretendeu analisar.

### 5.1.3.2 Ensaios Físico-Químicos

Com relação ao aspecto, os comprimidos de fosfato de primaquina apresentaram-se homogêneos com cor variável entre alaranjado claro a marrom (Figura 2, Anexo 1). As características descritas não estão em conformidade com aquelas descritas para o fármaco nos compêndios oficiais e esperadas para comprimidos não revestidos.



Na análise dos resultados de variação de peso dos comprimidos (Tabela 5.25) observou-se que os valores de desvio padrão e coeficientes de variação foram relativamente baixos, variando de 0,001 a 0,003 e 0,931 a 2,247%. Tomando como referência os critérios de tolerância recomendados pela Farmacopéia Americana (1999), ou seja, a média  $\pm 7,5\%$  para comprimidos com peso entre 130 a 324 mg (Tabela 5.1), apenas o lote C5 não atendeu aos limites especificados, conforme mostra a Figura 5.14. A variação de peso em lotes de comprimidos é afetada pelo tamanho do grânulos: grânulos maiores irão exibir maiores irregularidades de empacotamento e enchimento não uniforme das matrizes durante a compressão, resultado em não uniformidade do peso dos comprimidos (Rubinstein *et al.*, 1992).

Tabela 5.25 Valores médios de peso médio obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina (15 mg de primaquina base) dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Lotes	Peso Médio (g)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Média	0,144	0,146	0,149	0,147	0,127	0,144	0,147	0,151	0,145	0,149
D.P.*	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	0,003	0,003	0,002	0,003	0,002
C.V.(%)*	1,379	1,573	1,150	0,931	1,524	1,917	2,132	1,048	2,247	1,454

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

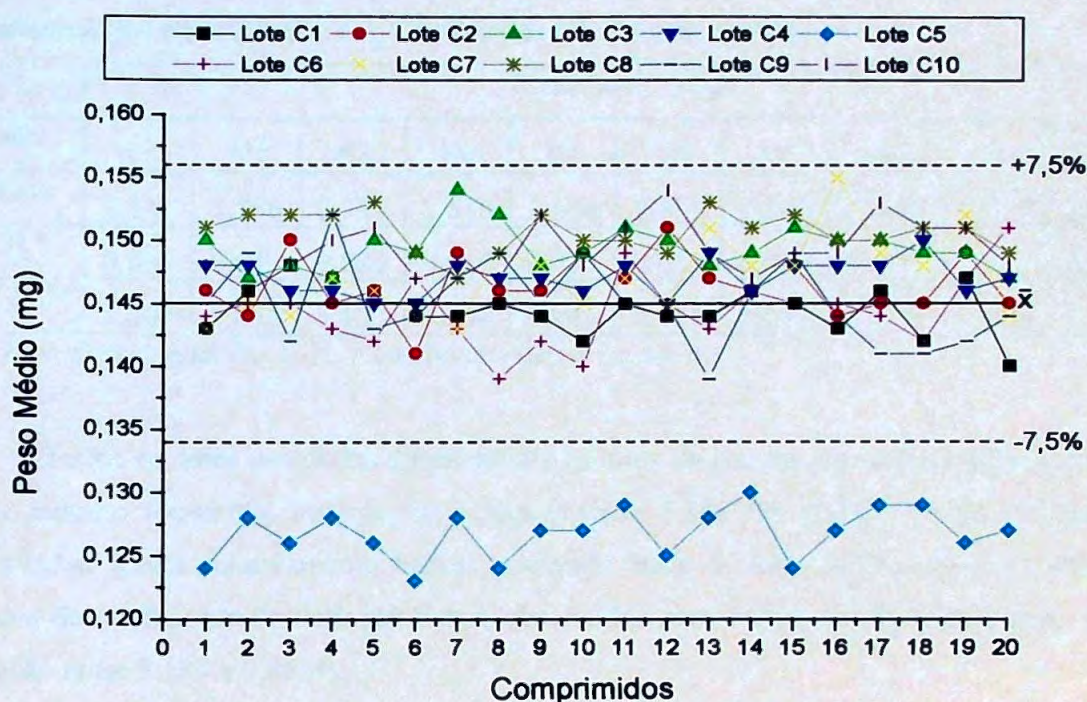


Figura 5.14 Variação do peso dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância (média  $\pm$  7,5%) descritos pela Farmacopéia Americana (1999).

Em relação ao diâmetro e espessura não foram registradas variações significativas (Tabelas 5.26 e 5.27).

Tabela 5.26 Valores médios de diâmetro obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Lotes	Diâmetro (mm)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Média	7,49	7,49	7,53	7,59	7,61	7,55	7,49	7,51	7,53	7,54
D.P.*	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01
C.V.(%)*	0,29	0,35	0,32	0,23	0,35	0,23	0,29	0,30	0,30	0,15

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Tabela 5.27 Valores médios de espessura obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Lotes	Espessura (mm)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Média	2,515	2,556	2,724	2,630	2,636	2,609	2,506	2,648	2,528	2,629
D.P.*	0,032	0,043	0,086	0,016	0,025	0,055	0,052	0,032	0,047	0,050
C.V.(%)*	1,267	1,676	3,175	0,604	0,941	2,114	2,089	1,223	1,840	1,891

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Todos os lotes estudados apresentaram valores de dureza em conformidade com o valor mínimo requerido, ou seja, de 3 Kgf (Tabela 5.28). Os valores de desvio padrão observados foram relativamente baixos, variando entre 0,169 a 0,503; porém elevados valores de coeficiente de variação foram observados para todos os lotes analisados, com variação entre 3,183 a 9,866%.

Tabela 5.28 Valores médios de dureza obtidos para os comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Lotes	Dureza (Kgf)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Média	6,551	5,306	4,237	4,574	4,323	5,636	6,265	6,407	4,920	6,791
D.P.*	0,503	0,169	0,355	0,220	0,427	0,435	0,348	0,310	0,344	0,432
C.V.(%)*	7,672	3,183	8,374	4,811	9,866	7,716	5,554	4,844	6,984	6,368

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Os valores de friabilidade observados para todos os lotes analisados são concordantes com os critérios de aceitação descritos pela Farmacopéia Americana (1995) (Tabela 5.29).

Tabela 5.29 Valores de friabilidade dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, obtidos a partir da média de 20 comprimidos de fosfato de primaquina.

<i>Lotes</i>	<i>Friabilidade (%)</i>
<i>C1</i>	0,0069
<i>C2</i>	0,0482
<i>C3</i>	0,0607
<i>C4</i>	0,1166
<i>C5</i>	0,1365
<i>C6</i>	0,2543
<i>C7</i>	0,0889
<i>C8</i>	0,1389
<i>C9</i>	0,1247
<i>C10</i>	0,1213

Em relação ao teor de fármaco para os valores médios encontrados, somente o lote C5 não atendeu às especificações da Farmacopéia Americana (1999), cujos limites são não menos que 93,0% e não superior a 107,0% de quantidade de fosfato de primaquina (Tabela 5.30). Estes achados são concordantes com os valores de peso médio encontrados para o lote C5 (Figura 5.14), ou seja, com um comprimido concebido para conter uma quantidade de fármaco numa quantidade determinada de pó, a variação da massa indica uma variação no teor de fármaco (Lachman *et al.*, 2001).

Tabela 5.30 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de fosfato de primaquina dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, conforme recomendações Farmacopéia Americana (1999).

Amostra	Teor de Ativo (%)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
1	96,49	99,73	100,56	101,62	91,26	96,59	94,62	99,75	96,44	102,55
2	102,75	101,79	97,94	99,75	90,96	102,16	98,35	100,34	99,31	98,43
3	100,54	100,52	97,96	100,64	89,10	98,72	93,89	103,02	100,05	96,00
Média	99,93	100,68	98,82	100,67	90,44	99,16	95,62	101,04	98,60	98,99
D.P.*	3,18	1,04	1,51	0,93	1,17	2,81	2,40	1,74	1,91	3,31
C.V.(%)*	3,18	1,03	1,53	0,93	1,30	2,84	2,51	1,72	1,93	3,35

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Para o teste de dissolução de comprimidos de fosfato de primaquina descrito na Farmacopéia Americana (1999) não menos que 85% (Q+5%) deverá ser dissolvido em 60 minutos. Todos os lotes avaliados cumpriram com as especificações no primeiro estágio, uma vez que a dissolução foi superior a 90% da quantidade declarada no rótulo após 60 minutos de teste. O coeficiente de variação observado ficou entre 2,682% a 12,875%, indicando elevada variação nos valores obtidos (Tabela 5.31).

Tabela 5.31 Valores obtidos no teste de dissolução para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Amostra	% Dissolvida									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
1	97,72	131,57	106,81	112,17	103,10	105,45	100,75	118,90	94,36	108,48
2	84,61	106,80	112,19	105,45	104,11	104,44	92,34	113,86	95,70	98,39
3	100,07	114,53	105,53	109,15	104,11	107,47	101,42	116,88	102,09	97,05
4	105,45	114,19	107,41	102,76	104,11	111,17	95,70	109,15	100,75	98,73
5	105,45	106,80	111,85	109,49	101,42	92,34	97,05	113,52	96,04	98,39
6	98,06	87,97	106,34	106,12	110,16	109,82	96,71	111,84	102,43	117,55
Média	98,56	110,31	108,36	107,52	104,50	105,12	97,33	114,02	98,56	103,10
D.P.*	7,653	14,203	2,906	3,378	2,964	6,753	3,358	3,485	3,588	8,220
C.V.(%)*	7,765	12,875	2,682	3,141	2,837	6,425	3,450	3,057	3,640	7,973

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Avaliando-se as curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo (Tabela 5.32 e Figura 5.15), observa-se que os lotes analisados não apresentam diferenças significativas consideráveis, mostrando que a formulação, independentemente do lote, apresentou-se bastante homogênea.

Tabela 5.32 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10 contendo 15 mg de fosfato de primaquina obtidos conforme item 4.3.3.2.

<i>Tempo</i> (minutos)	<i>% Dissolvida</i>									
	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>	<i>C6</i>	<i>C7</i>	<i>C8</i>	<i>C9</i>	<i>C10</i>
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	3,59	3,15	3,05	2,38	2,97	2,68	3,02	3,52	2,46	2,94
3	13,75	11,62	10,92	10,15	10,88	10,83	11,70	12,35	10,04	10,81
5	25,12	21,38	18,70	18,36	19,46	20,11	20,48	22,20	17,23	20,26
10	45,10	39,18	32,52	33,21	35,68	35,24	37,21	41,23	33,74	38,76
20	67,85	74,72	73,12	67,60	63,59	57,28	62,19	67,28	57,20	63,22
30	86,34	96,41	98,40	90,10	83,72	77,35	76,76	86,95	79,45	82,65
40	97,22	106,29	103,64	99,56	89,99	97,21	85,38	102,86	92,89	95,08
50	102,05	106,49	103,60	100,87	91,30	103,93	90,69	107,29	99,84	102,89
60	104,57	106,19	103,91	101,84	90,39	104,03	94,58	107,62	100,68	103,43
70	104,48	106,38	103,80	101,48	89,82	103,89	96,05	107,04	99,93	104,02

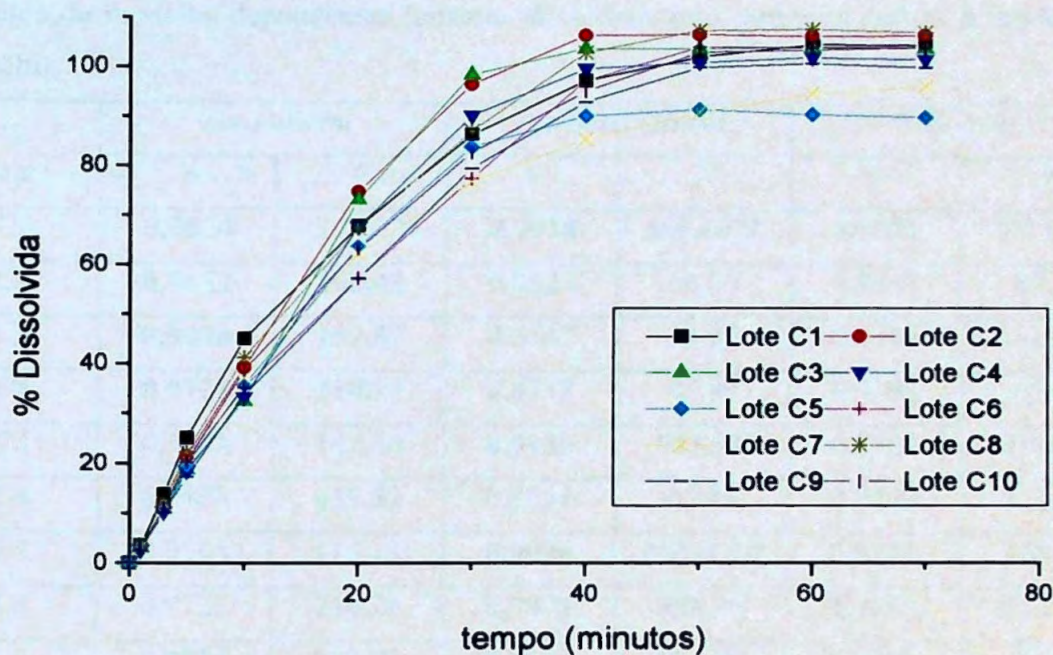


Figura 5.15 Perfis de dissolução de comprimidos de fosfato de primaquina, obtidos para cada intervalo de tempo para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Empregando-se o modelo dependente para comparação dos perfis de dissolução foi possível observar que os lotes C1, C5, C7 e C8 obedeceram à cinética de dissolução de primeira ordem, o que se aplica a formulações de liberação convencional – tal como esperado. Entretanto, os lotes C2, C3, C4, C6, C9 e C10 seguiram cinética de dissolução de zero ordem - modelo cinético ideal para formas farmacêuticas de liberação controlada (Tabela 5.33). Apesar de obedecerem a diferentes modelos cinéticos de dissolução, os parâmetros K (constante de velocidade de dissolução),  $t_{50\%}$  e eficiência de dissolução (ED) não mostraram grandes diferenças entre os perfis de dissolução dos lotes analisados (Tabelas 5.34 e 5.35).



Tabela 5.33 Valores de coeficiente de correlação ( $r$ ) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi).

Lotes	Zero ordem		Primeira Ordem		Higuchi	
	$r$	$F$	$r$	$F$	$r$	$F$
C1	0,9624	127,8224	<b>0,9924</b>	<b>656,6871</b>	0,9801	197,0693
C2	<b>0,9652</b>	<b>166,48</b>	0,9324	68,95	0,9447	85,34
C3	<b>0,9638</b>	<b>159,87</b>	0,8747	34,92	0,9109	51,09
C4	<b>0,9723</b>	<b>210,97</b>	0,8778	43,09	0,9290	65,46
C5	0,9595	142,30	<b>0,9935</b>	<b>911,84</b>	0,9526	100,45
C6	<b>0,9858</b>	<b>417,52</b>	0,8834	45,48	0,9340	133,70
C7	0,9505	115,15	<b>0,9998</b>	<b>20362,20</b>	0,9711	168,30
C8	0,9723	210,24	<b>0,9871</b>	<b>381,27</b>	0,9683	152,96
C9	<b>0,9826</b>	<b>339,73</b>	0,9663	171,98	0,9485	92,15
C10	<b>0,9686</b>	<b>184,86</b>	0,9661	171,20	0,9657	140,62

Tabela 5.34 Valores de constante de velocidade ( $k$ ) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes.

Lotes	$K$ ( $mg\ min^{-1}$ )	$t_{50\%}$ (min)
C1	0,0565	12,2756
C2	0,9936	13,2372
C3	0,9038	14,5513
C4	0,8842	14,8718
C5	0,0451	15,3526
C6	0,7683	17,1154
C7	0,0461	15,0321
C8	0,0511	13,5577
C9	0,9880	13,3077
C10	0,8656	15,1923

A comparação dos perfis de dissolução utilizando-se o modelo independente de comparação, no qual os valores de eficiência de dissolução (ED) foram submetidos a tratamento estatístico (Tabelas 5.35 e 5.36), permitiu observar-se que em relação ao nível descritivo ( $P = 6,504 \times 10^{-6}$ ) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 5,2283754$ ), os lotes de primaquina analisados não são iguais em média e homogêneos entre si. O emprego do teste de Tukey não mostrou grandes diferenças entre as médias (Tabela 5.37 e Figura 5.16).

Tabela 5.35 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Amostra	Eficiência de Dissolução (%)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
1	84,88	79,65	83,14	78,42	56,8	70,63	75,23	82,38	72,5	81,94
2	85,85	78,97	82,94	77,72	55,4	73,48	65,69	76,51	75,63	72,05
3	82,98	79,35	80,37	76,91	62,19	71,01	70,1	75,47	82,34	76,38
4	88,16	86,1	77,04	71,51	60,71	73,08	77,67	87,25	72,79	78,02
5	89,46	83,93	79,25	70,33	62,11	72,45	66,64	88,82	69,03	73,01
6	77,29	83,72	82,09	66,26	66,77	86,92	65,89	74,39	82,34	80,7
7	75,15	83,52	83,53	83,93	83,56	73,51	66,42	82,86	76,84	77,32
8	81,29	80,75	81,62	80,48	74,89	64,8	77,71	86,97	72,47	80,2
9	69,24	83,98	83,06	77,36	83,38	76,85	76,77	76,34	62,17	81,47
10	67,57	86,95	81,9	84,39	92,27	86,38	62,48	81,5	75,07	80,84
11	78,12	84,5	80,22	78,01	78,42	80,05	82,27	75,92	66,22	67,59
12	73,46	85,93	79,82	87,98	79,77	75,59	62,54	83,97	73,3	72,85
Média	79,45	83,11	81,25	77,78	71,36	75,40	70,78	81,03	73,39	76,86
D.P.*	7,19	2,77	1,95	6,19	12,19	6,42	6,79	5,15	5,86	4,58
C.V.(%)*	9,05	3,33	2,40	7,96	17,08	8,51	9,59	6,36	7,99	5,96

\* D.P. = desvio-pradrão; C.V. = Coeficiente de Variação.

Tabela 5.36 Análise da Variância (ANOVA) dos valores de ED para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrados Médios	Valor-P	Nível de Significância (F)*
Entre os Grupos	9	1972,5225	219,16917	6,504 E-06	5,2283754
Dentro dos Grupos	110	4611,1089	41,919172		
Total	119				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{crítico}} = 1,97$ .

Tabela 5.37 Comparação dos perfis de dissolução dos lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 8,52).

Lotes	Grupos Homogêneos/ Teste de Tukey
C1	C2, C3, C4, C5, C6, C8, C9, C10
C2	C1, C3, C4, C6, C8, C10
C3	C1, C2, C4, C6, C8, C9, C10
C4	C1, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, C10
C5	C1, C4, C6, C7, C9, C10
C6	C1, C2, C3, C4, C5, C7, C8, C9, C10
C7	C1, C4, C5, C6, C9, C10
C8	C1, C2, C3, C4, C6, C9, C10
C9	C1, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C10
C10	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9

\* MDS – mínima diferença significativa.

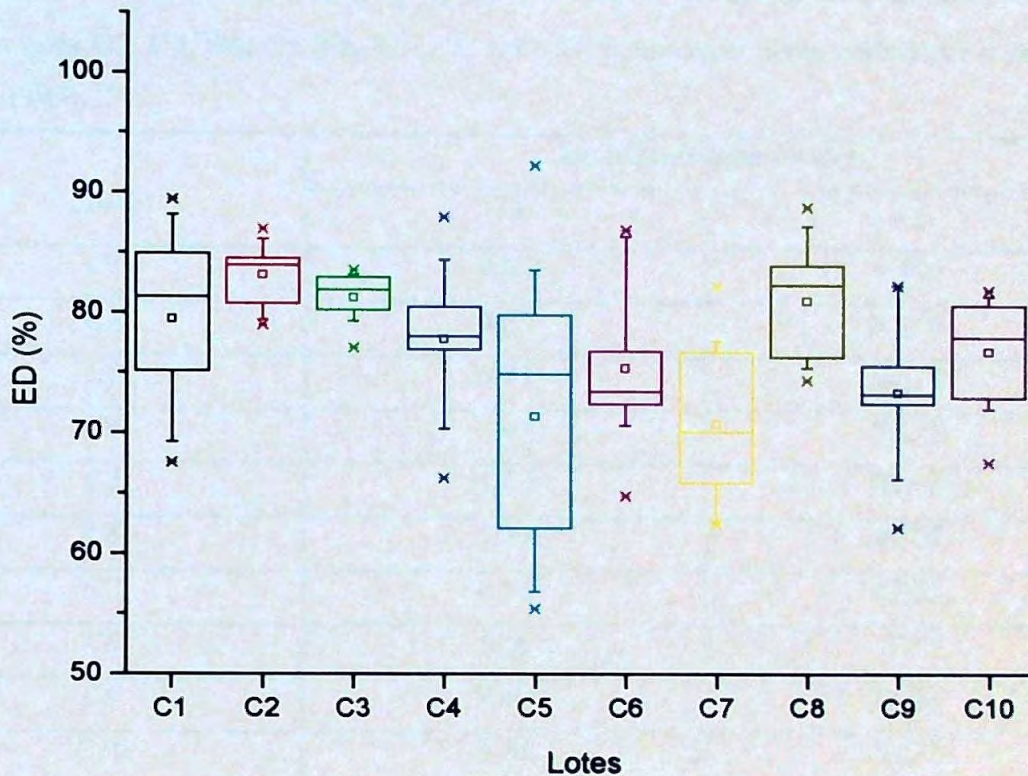


Figura 5.16 Comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED) para os lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

Utilizando-se o modelo independente - que corresponde ao cálculo dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e similaridade ( $f_2$ ) -, os perfis de dissolução apresentados pelos lotes foram comparados. Todos os critérios para aplicação deste modelo independente de comparação, descrito no item 4.3.4, foram respeitados. Para duas curvas serem consideradas similares, valores de ( $f_1$ ) devem ser próximos de zero (0), e valores de ( $f_2$ ) devem ser próximos de 100. Geralmente, valores de ( $f_1$ ) entre 0-15 e valores de ( $f_2$ ) maiores que 50 (50-100) indicam semelhança, e assim, podem garantir equivalência entre os produtos teste e referência (Moore, 1996). Tomando como referência o lote C1, os valores de ( $f_2$ ) encontrados indicaram equivalência entre os perfis de dissolução do lote C1 e os lotes C2, C3, C4, C8 e C10; os valores de ( $f_1$ ) não indicaram diferença significativa entre os lotes analisados (Tabela 5.38).

Tabela 5.38 Valores de ( $f_1$ ) e ( $f_2$ ) calculados a partir dos perfis de dissolução obtidos para os lotes C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10, tomando como referência o lote C1 (FDA, 1995).

Lotes	Modelos Independentes	
	$f_1$	$f_2$
C1	0,00	100,0
C2	0,72	87,30
C3	0,77	86,28
C4	3,07	59,73
C5	5,03	49,19
C6	5,89	45,78
C7	6,50	43,65
C8	1,26	77,77
C9	7,07	41,83
C10	3,88	54,72

\*  $f_1$  = fator diferença;  $f_2$  = fator semelhança.

Fosfato de primaquina – substância química de referência – e os lotes C1, C9 e C10 foram submetidos a ensaios de DSC (Figura 5.17). A curva DSC do fosfato de primaquina mostrou um evento endotérmico em 207°C, referente à fusão do fármaco, acima desta temperatura a substância é termicamente estável até 290°C, e entre 300 a 400°C ocorrem eventos endotérmicos e exotérmicos seguidos, associados à decomposição do material. Para os lotes C1, C9 e C10 observou-se um evento endotérmico característico de processo de fusão em 167°C, seguido de eventos exotérmicos e endotérmicos referentes à decomposição do material. O pico endotérmico de fusão dos lotes C1, C9 e C10 não está sobreposto ao do fármaco - apresenta-se deslocado para temperaturas menores -, sugerindo a interação fármaco-excipiente.

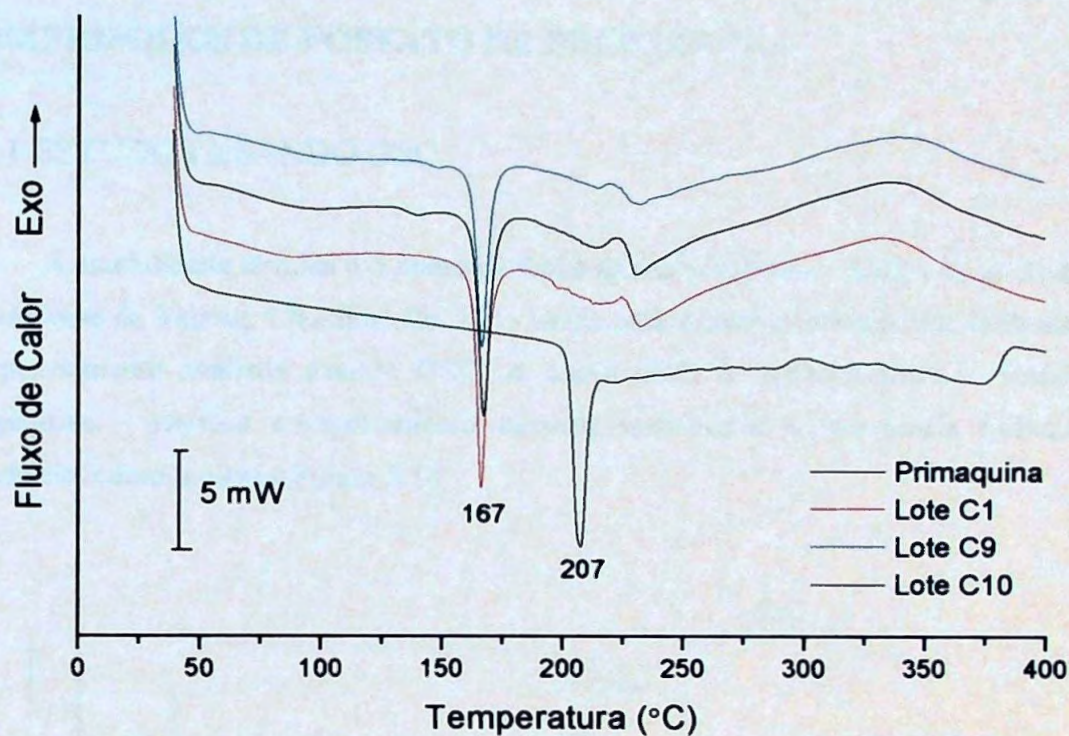


Figura 5.17 Curvas DSC dos lotes C1, C9 e C10 e fosfato de primaquina (substância química de referência) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

As características físico-químicas e os perfis das curvas DSC apresentados pelos lotes contendo fosfato de primaquina indicam possível alteração do fármaco nos comprimidos. A degradação fotoquímica da primaquina em meio aquoso é descrita por Kristensen *et al.* (1993). Tendo em vista que o emprego dos antimaláricos se restringe quase que exclusivamente em regiões de elevada umidade e altas temperaturas, é de se esperar alterações do fármaco nas condições de acondicionamento apresentadas pelo fabricante. Assim, fatores como incompatibilidade fármaco-excipientes e embalagem para acondicionamento devem ser revistos.

## 5.2 PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE FOSFATO DE PRIMAQUINA

### 5.2.1 ESTUDOS USANDO DSC

A estabilidade térmica e o ponto de fusão da matéria-prima - fosfato de primaquina, proveniente da Taixing Chemical Co. Ltd.- usada para desenvolvimento das formulações, foi previamente avaliada usando DSC. A curva DSC da matéria-prima – fosfato de primaquina – revelou comportamento térmico semelhante à substância química de referência, como mostra a Figura 5.18.

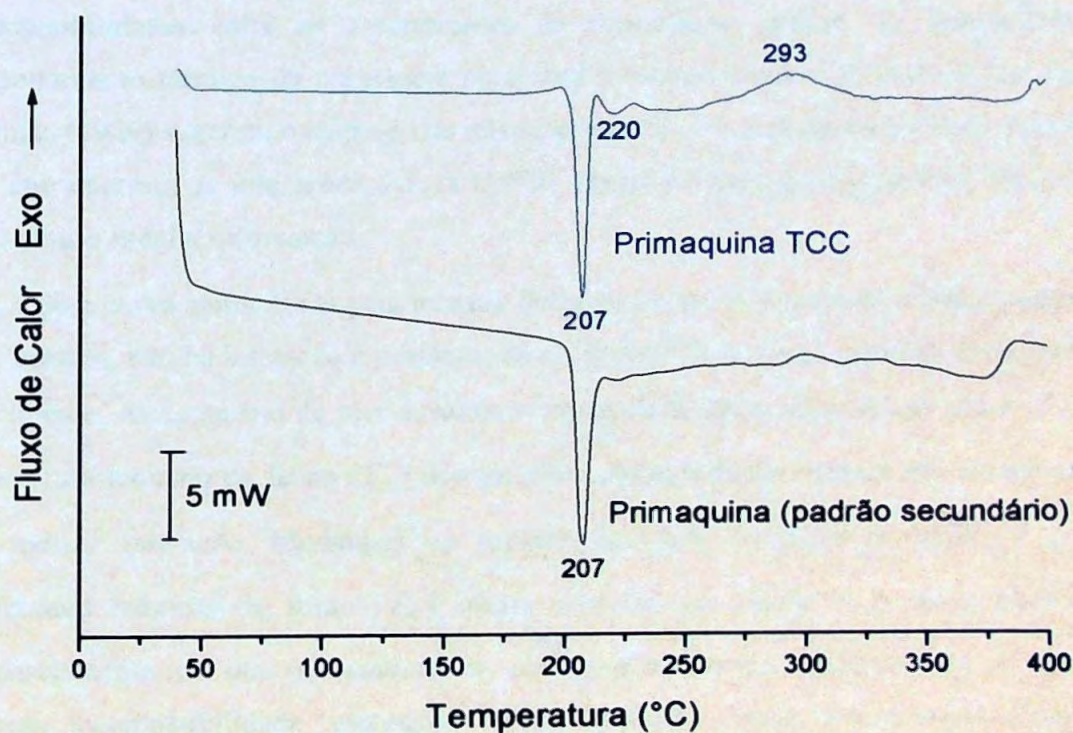


Figura 5.18 Curvas DSC do fosfato de primaquina (substância química de referência) e fosfato de primaquina procedente da Taixing Chemical Co. LTD obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Foram realizados estudos de compatibilidade fármaco-excipiente empregando-se calorimetria exploratória diferencial (DSC). As amostras de fosfato de primaquina e excipientes foram preparadas por simples mistura como descrito no item 4.3.6.

Durante estudos de formulação de novos produtos ou reformulação de produtos existentes, é vantajoso conhecer-se as possíveis interações entre fármacos e excipientes, que podem gerar mudanças na natureza química com perda acelerada da potência, formação de complexos, formação de eutéticos e conseqüente alteração na estabilidade, solubilidade, absorção, e resposta terapêutica dos fármacos. Um comprimido contém aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e diluentes. Os estudos de compatibilidade devem considerar a mistura entre dois ou mais desses componentes (Ford e Timmins, 1989).

DSC tem sido largamente usada para rápida avaliação de possíveis incompatibilidades entre os componentes da formulação através da comparação do comportamento térmico da substância pura com a mistura física 1:1, 1:3 ou 3:1. Ford e Timmins (1989) sugerem o emprego de misturas binárias 1:1 para aumentar a probabilidade para que ocorram as interações. Akers (1975) sugere o emprego de misturas binárias na razão de uso igual à formulação.

Se a curva apresentada pela mistura física se superpõe àquela da substância química de referência, não há interação e portanto, há compatibilidade físico-química entre fármaco e excipiente. Alargamento de pico levando a mudança de área, temperatura *onset* ( $T_{onset}$ ) e temperatura máxima de fusão ( $T_f$ ) dos picos é conseqüente da mistura dos componentes sem indicar interação. Mudanças no aspecto do pico, temperatura *onset* ( $T_{onset}$ ) ou temperatura máxima de fusão ( $T_f$ ), altura relativas dos picos e, o aparecimento ou desaparecimento de um ou mais picos correspondentes aos componentes da mistura sugerem incompatibilidade, entretanto outras técnicas - como microscopia eletrônica exploratória (SEM), termomicroscopia (HSM), termogravimetria (TG/DTG) e outras -, devem ser usadas para complementar os dados obtidos (Ford e Timmins, 1989; Mura *et al.*, 1998).

A curva DSC da celulose microcristalina mostra um evento endotérmico em 110°C - referente a desidratação -, um pico endotérmico em 342°C característico de fusão e,



eventos exotérmicos em 359 e 382°C, referentes a decomposição térmica da substância (Robusti, 2001). O comportamento térmico da mistura celulose microcristalina e primaquina é mostrado na Figura 5.19. A curva DSC resultante da mistura física celulose microcristalina e primaquina revelou um evento endotérmico entre 50 e 15°C - característico de desidratação -, evento endotérmico em 207°C atribuído ao processo de fusão do fármaco, seguido de evento exotérmico em 293°C associado à decomposição térmica do material. Os eventos endotérmicos da mistura são sobreponíveis ao observado em cada substância testada isoladamente.

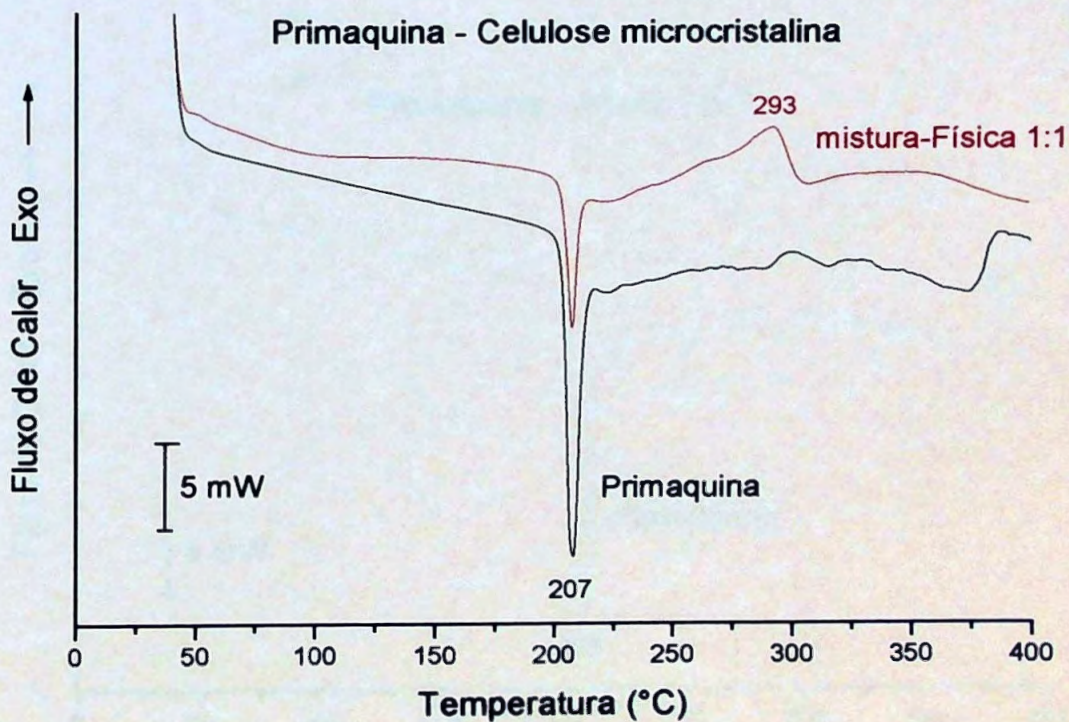


Figura 5.19 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/celulose microcristalina obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>.

A curva DSC do amido revela um evento endotérmico largo entre 40°C e 170°C – característico de desidratação. O mesmo é termicamente estável até 270°C, porém, acima dessa temperatura entre 270°C e 330°C exibe um pico endotérmico referente a decomposição térmica (Robusti, 2001). No caso da mistura amido/primaquina na proporção de 1:1 a curva DSC revelou um evento endotérmico largo entre 45 e 160°C - característico de desidratação; um evento endotérmico em 207°C referente a fusão do fármaco, seguido de eventos endo e exotérmicos seguidos associados à decomposição do material. O pico endotérmico de fusão da primaquina está sobreposto ao da mistura sugerindo compatibilidade entre fármaco-excipiente (Figura 5.20).

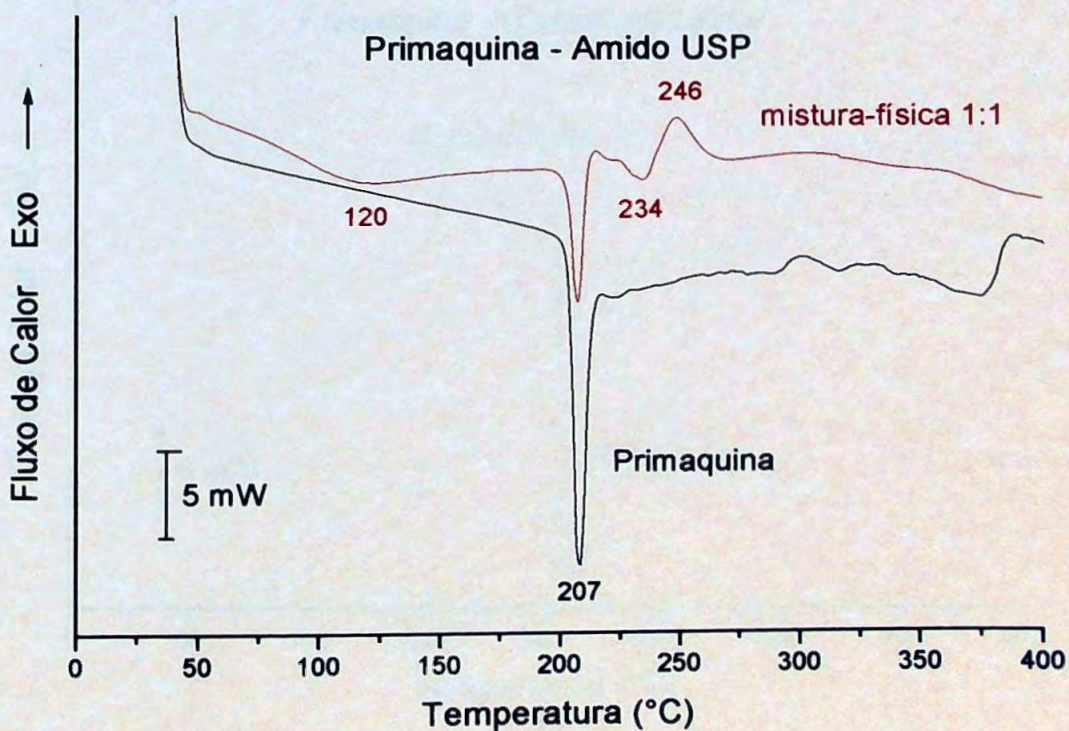


Figura 5.20 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/amido e obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Analisando a curva DSC do dióxido de silício (Aerosil<sup>®</sup>) observou-se um evento endotérmico entre 85 e 170°C – referente a desidratação – sendo que, acima desta temperatura, o mesmo apresenta-se termicamente estável em toda a faixa de temperatura estudada. No caso da mistura dióxido de silício/primaquina, a curva DSC evidenciou um pico endotérmico em 207°C, característico do processo de fusão do fosfato de primaquina, acima dessa temperatura a mistura permaneceu estável até 300°C, seguido de evento endotérmico associado a decomposição térmica do material (Figura 5.21). Os eventos endotérmicos da mistura dióxido de silício/primaquina são sobreponíveis ao observado em cada substância testada isoladamente (Figura 5.22).

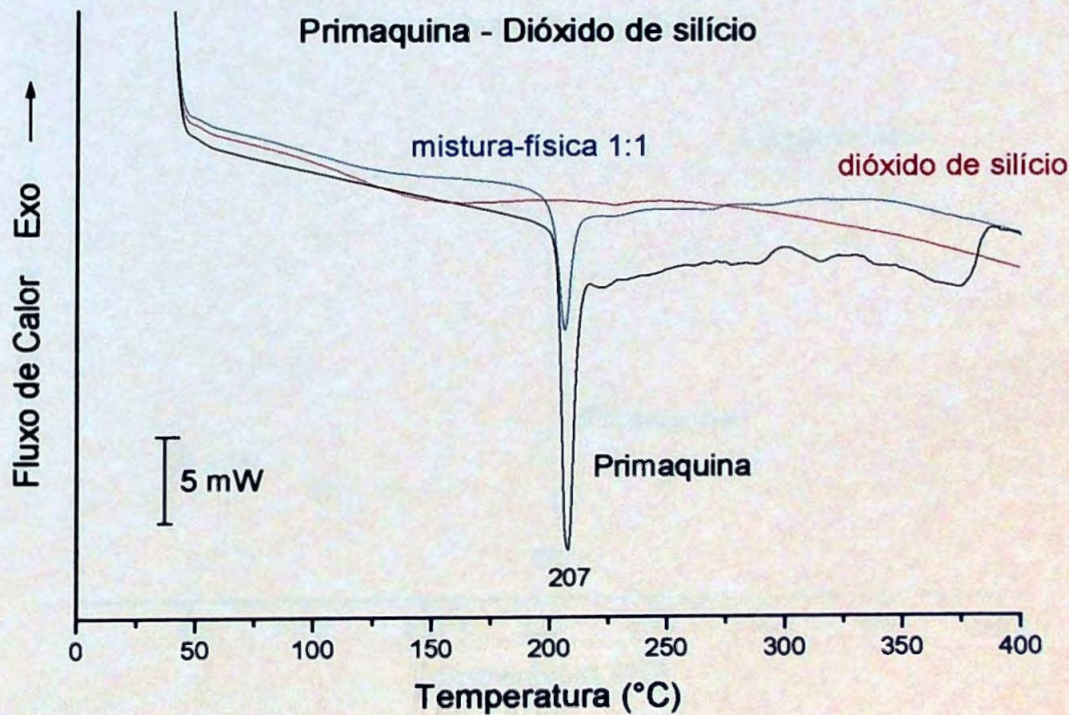


Figura 5.21 Curvas DSC do fosfato de primaquina, dióxido de silício e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/dióxido de silício obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>.

Considerando as curvas DSC relativas ao crosprovidone e primaquina, observou-se para o crosprovidone um evento endotérmico entre 50 e 150°C, característico de desidratação; acima de 200°C observou-se evento endotérmico de pequena amplitude associado à decomposição térmica do material. No caso da mistura crosprovidone/primaquina, a curva DSC evidenciou evento endotérmico entre 50 e 150°C, característico de desidratação; pico endotérmico em 207°C referente à fusão do fosfato de primaquina, seguido de eventos endo e exotérmicos de pequena amplitude associado à decomposição do material. Os eventos endotérmicos da mistura crosprovidone/primaquina são sobreponíveis ao observado em cada substância testada isoladamente.

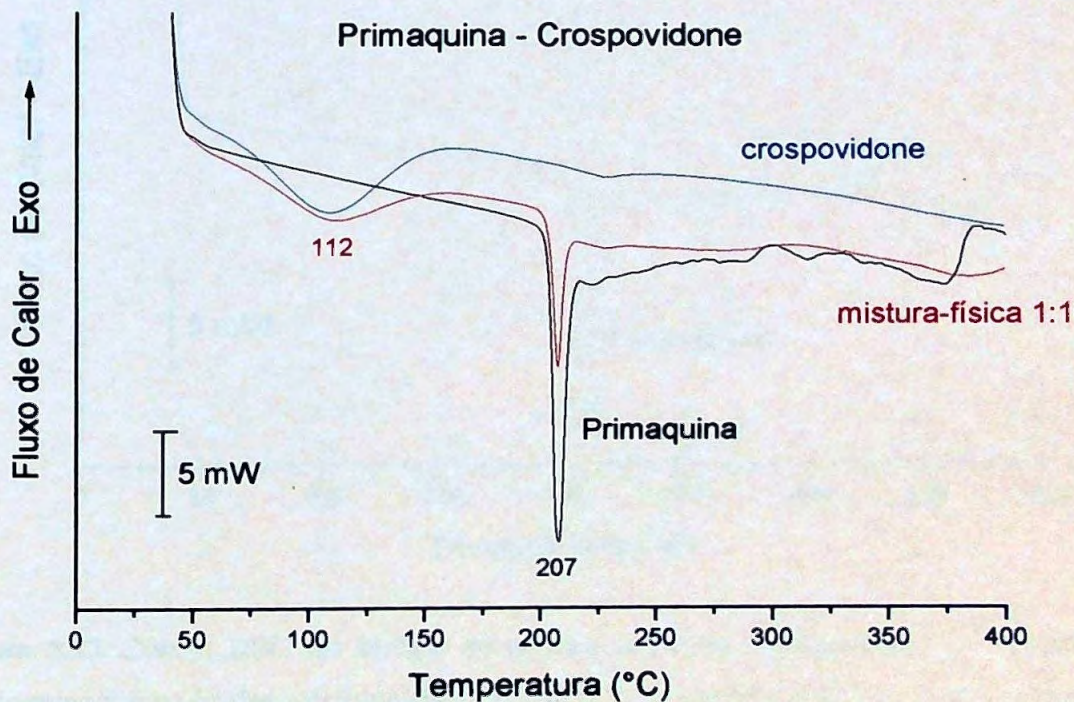


Figura 5.22 Curvas DSC do fosfato de primaquina, crosprovidone e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/crosprovidone obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>.

A Figura 5.23 apresenta as curvas DSC referentes ao talco e fosfato de primaquina. O talco é termicamente estável na faixa de temperatura entre 40 e 400°C (Robusti, 2001). No caso da mistura talco/primaquina, a curva DSC evidenciou um pico endotérmico, característico de processo de fusão do fosfato de primaquina em 207°C. Os eventos endotérmicos da mistura são sobreponíveis ao observado em cada substância testada isoladamente (Figura 5.23).

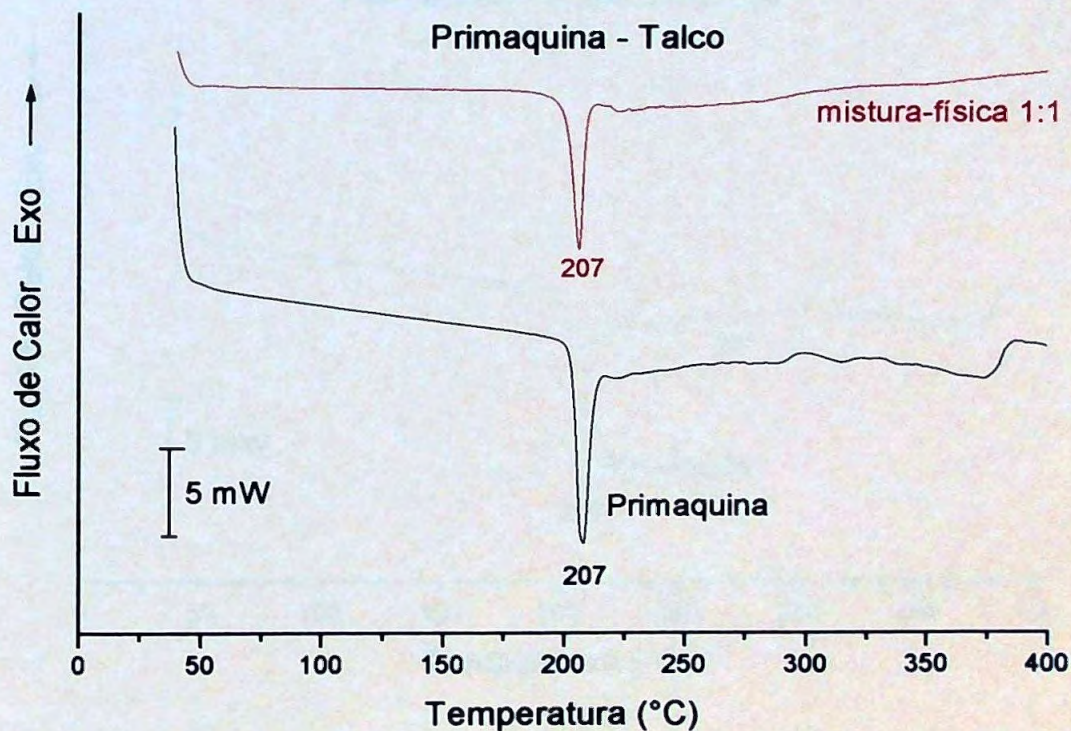


Figura 5.23 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/talco obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A curva DSC do ácido esteárico mostra um evento endotérmico em  $69 \text{ }^\circ\text{C}$  devido ao processo de fusão, seguido de evento endotérmico em  $207 \text{ }^\circ\text{C}$  referente a decomposição térmica do material (Venkataram *et al.*, 1995; Gordon *et al.*, 1984; Mura *et al.*, 1998). No caso da mistura ácido esteárico/primaquina, a curva DSC evidenciou um pico endotérmico

em 65°C referente à fusão do ácido esteárico; um evento endotérmico em 207°C característico do processo de fusão do fosfato de primaquina, seguido de evento endotérmico em 274°C e eventos exotérmicos - referentes à decomposição térmica do material. O pico endotérmico de fusão do fosfato de primaquina sobrepõe ao da mistura, indicando que não há interação entre as espécies (Figura 5.24).

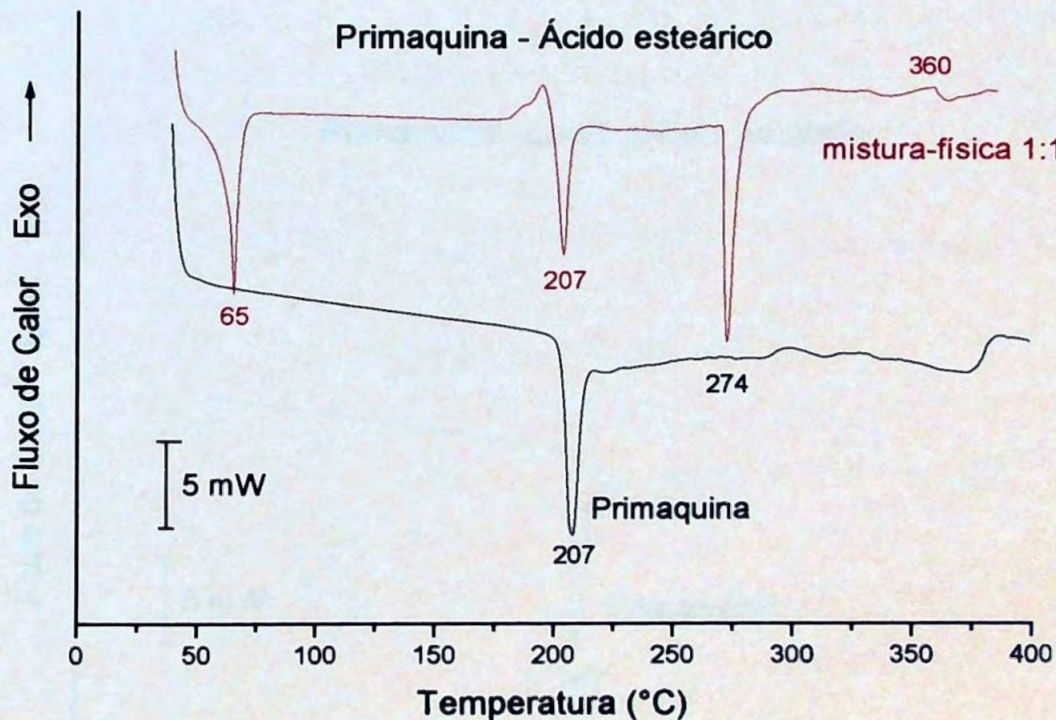


Figura 5.24 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/ácido esteárico obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A curva DSC do lauril sulfato de sódio mostra eventos endotérmicos entre 24 e  $91^\circ\text{C}$  – referente à fusão da substância; acima dessa temperatura a substância mantém-se estável até  $250^\circ\text{C}$ , porém, acima dessa temperatura próximo a  $259^\circ\text{C}$  mostra um evento térmico exotérmico associado à decomposição térmica do material (Robusti, 2001). Na caso da mistura lauril sulfato de sódio/primaquina na proporção 1:1 a curva DSC revelou

eventos endotérmicos entre 50 e 160°C, acima dessa temperatura observa-se eventos exotérmicos e endotérmicos seguidos, associados à decomposição térmica do material. O pico endotérmico de fusão do fosfato de primaquina não está sobreposto ao da mistura sugerindo interação fármaco-excipiente. Pesonem *et al.* (1995) relatou a incompatibilidade entre a clorexidina e lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio. A incompatibilidade do lauril sulfato de sódio e a clorexidina foi atribuída a natureza aniônica do surfactante em contraste com o caráter catiônico da clorexidina.

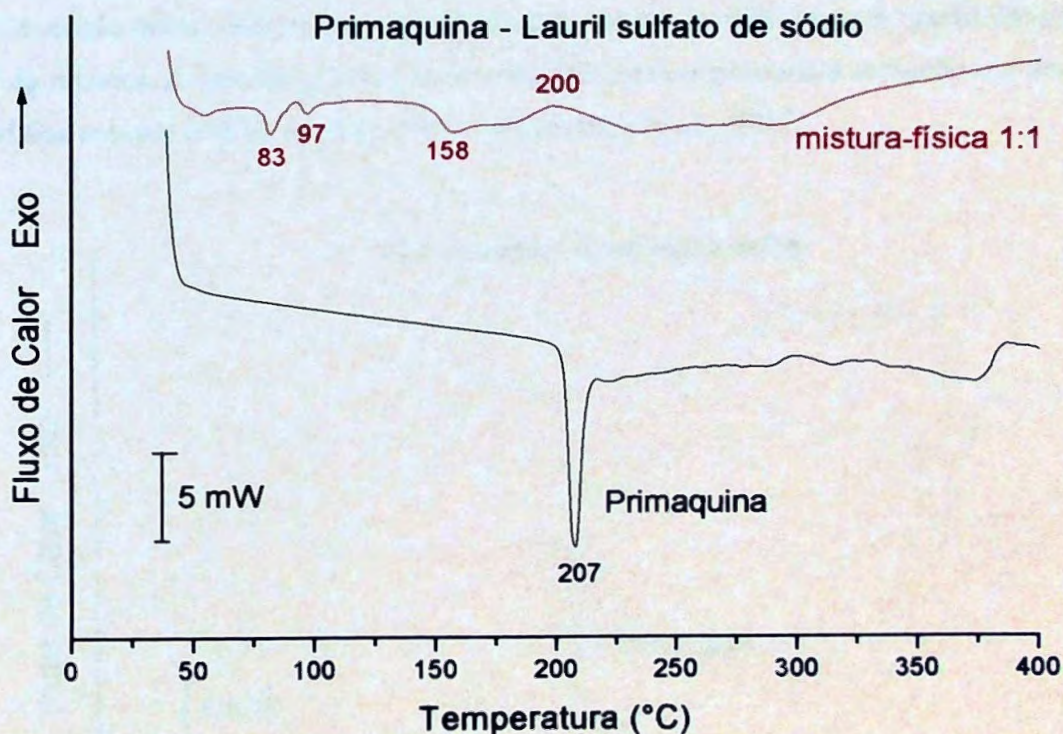


Figura 5.25 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/lauril sulfato de sódio obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A lactose é termoestável até aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , sofre desidratação entre  $100 - 165^\circ\text{C}$  e apresenta uma transição cristalina identificada por um pico exotérmico próximo à temperatura de  $170^\circ\text{C}$ . Esse evento sugere a transformação da forma  $\alpha$  para a forma  $\beta$ .

Funde-se entre 200-220°C e se decompõe termicamente logo em seguida à fusão (Matos, 1998). Nas curvas DSC da mistura lactose/primaquina na proporção 1:1 evidenciou-se a etapa de desidratação entre as temperaturas de 100-165°C - característica da lactose -, porém, foram observados eventos térmicos com perda de massa entre 170-200°C, faixa de temperatura em que não ocorreram eventos térmicos para ambas as substâncias isoladamente. A comparação entre a sobreposição das curvas DSC (Figura 5.26) referente à mistura física e fármaco e os dados relativos ao comportamento térmico da lactose, mostra que os eventos térmicos correspondentes à fusão e decomposição das substâncias individuais foram deslocados na mistura para temperatura mais baixas, indicando algum tipo de reação entre o fármaco e o excipiente que conduz às diferenças no perfil das curvas DSC da mistura. A incompatibilidade da lactose com aminas primária e secundária é descrita por vários autores (Botha e Lötter, 1990; Venkataram *et al.*, 1995).

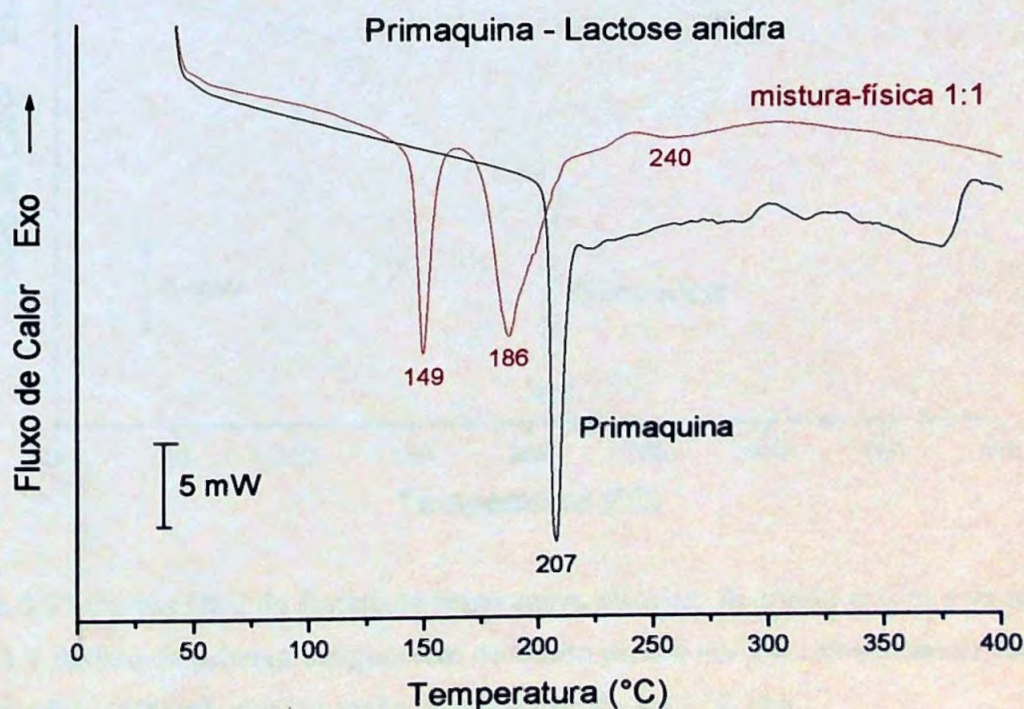


Figura 5.26 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-fisica 1:1 fosfato de primaquina/lactose anidra obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .



Considerando-se as curvas DSC relativas ao glicolato de amido sódico e fosfato de primaquina (Figura 5.27), observa-se para o glicolato de amido sódico um evento endotérmico entre 50 e 180°C, característico de desidratação. O mesmo é termicamente estável até 260°C, porém acima dessa temperatura entre 270 a 340°C exibe um pico exotérmico referente à decomposição do material. No caso da mistura glicolato de amido sódico/primaquina na proporção 1:1, a curva DSC revela um evento endotérmico em 191°C atribuído à interação fármaco-excipiente.

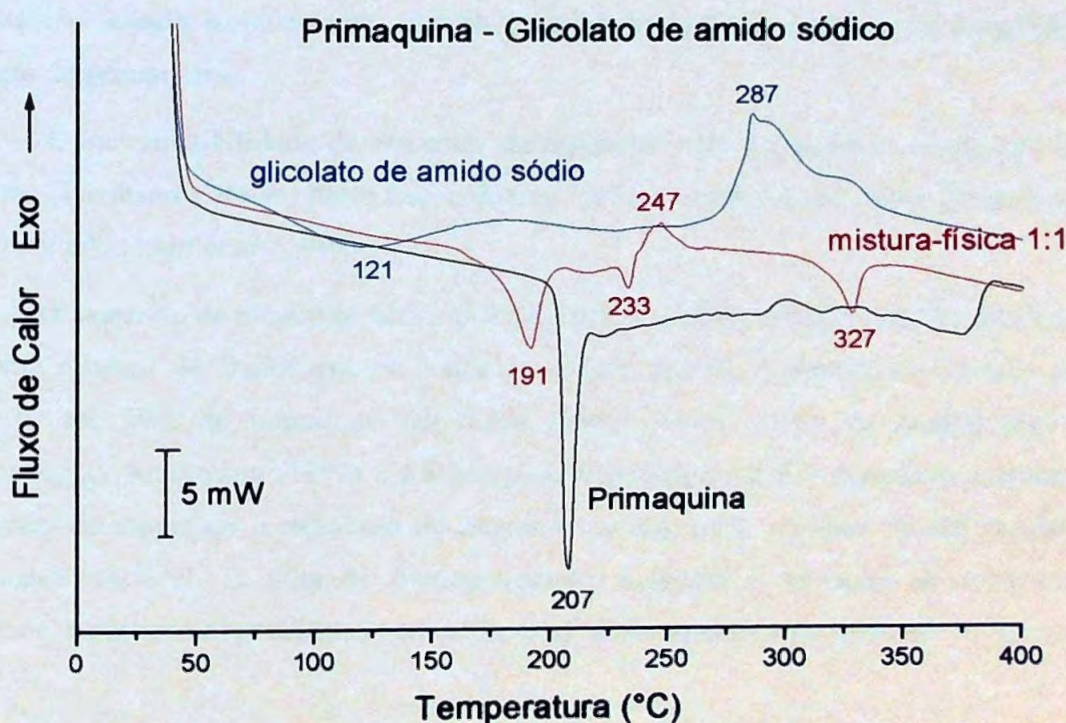


Figura 5.27 Curvas DSC do fosfato de primaquina, glicolato de amido sódico e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/glicolato de amido sódico obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A curva DSC do estearato de magnésio mostra dois eventos endotérmicos ocorrendo em 81 e 110°C referentes à desidratação. O mesmo é termicamente estável entre 130 e 300°C, porém, acima dessa temperatura - entre 300 e 465°C - exibe um pico endotérmico,

devido à decomposição térmica (Robusti, 2001). Miller e York (1985) sugerem picos endotérmicos entre 90 e 132°C, referentes a fusão do estearato de magnésio.

A curva DSC referente à mistura estearato de magnésio/primaquina na proporção 1:1 revelou a etapa de desidratação nas temperaturas de 64 e 117°C, característica do estearato de magnésio (Figura 5.28). Porém revelou eventos exotérmicos entre 165 e 230°C, faixa de temperatura em que não ocorreu eventos térmicos para ambas as substâncias isoladamente. A comparação entre a sobreposição das curvas referentes à mistura física e fármaco, e os dados relativos ao comportamento térmico do estearato de magnésio, mostra que os eventos térmicos observados não são sobreponíveis em cada substância testada isoladamente, sugerindo interação entre o estearato de magnésio e o fosfato de primaquina.

A incompatibilidade de estearato de magnésio com fármacos é citada por vários autores (Jacobson e Reier, 1969; Lee e Hersey, 1977; Gordon *et al.*, 1984; Botta e Lötter, 1990; Venkataram *et al.*, 1995).

O estearato de magnésio não é uma substância simples constituindo frequentemente, de uma mistura de ácidos graxos e sais de ácidos graxos. Amostras comerciais podem conter até 50% de impurezas em ácido graxos livres e sais de ácidos graxos. A Farmacopéia Americana (1999) e a Farmacopéia Britânica (1993) permitem a mistura de estearato de magnésio e palmitato de magnésio, o que pode resultar em um produto de densidade variável. A falta de homogeneidade acoplada à variação de conteúdo de umidade, resultam em problemas para padronizar uma especificação para este excipiente.

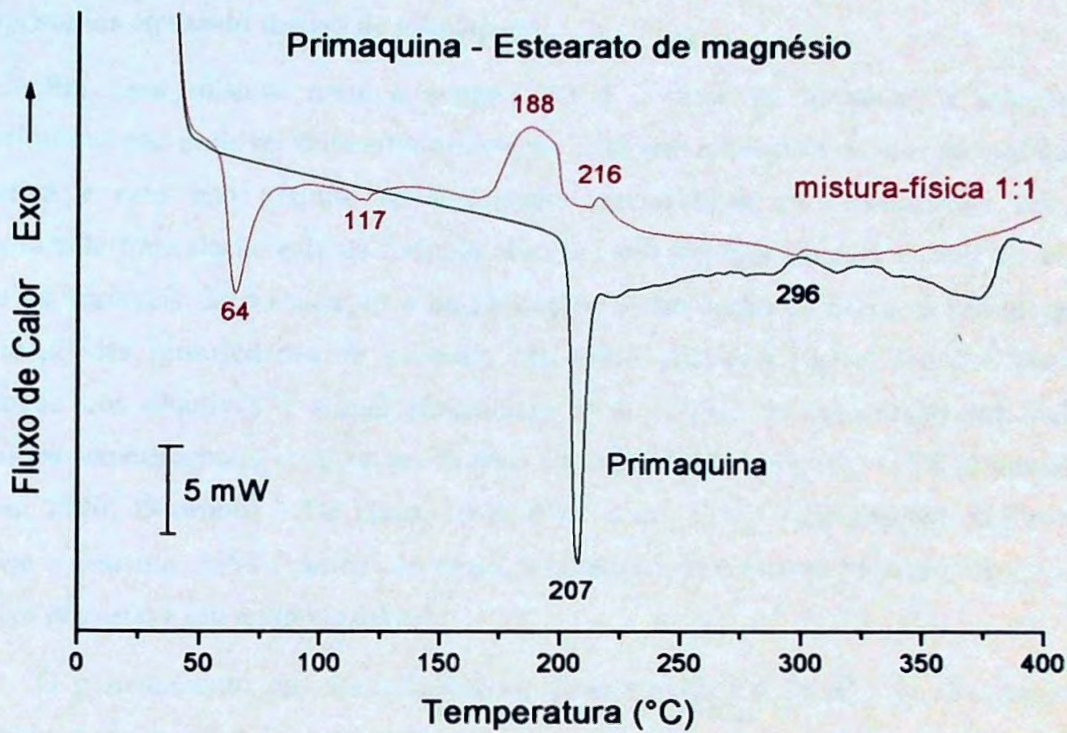


Figura 5.28 Curvas DSC do fosfato de primaquina e da mistura-física 1:1 fosfato de primaquina/estearato de magnésio obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Embora não se conheça a amplitude da interação fármaco-excipiente a nível clínico, deve ser lembrado que o medicamento citado, no mercado brasileiro, apresenta prazo de validade de 4 anos, o que poderia levar a consolidar as reações e para tanto, sendo desaconselhado o emprego desses excipientes na preparação de comprimidos.

Dentre os processos normalmente usados pelas indústrias farmacêuticas, a compressão direta é o mais moderno e vantajoso, permitindo-se a obtenção de comprimidos de excelente qualidade a baixo custo, pois eliminam-se etapas demoradas de fabricação normalmente presentes em outros processos e, a redução das operações unitárias envolvidas conduz a uma menor probabilidade de contaminação microbológica e cruzada.

---

Assim, o processo de compressão direta foi escolhido para desenvolvimento dos comprimidos contendo fosfato de primaquina.

Em uma mistura onde a composição é o fator de interesse, a seleção dos constituintes não pode ser feita arbitrariamente. O desenvolvimento de uma formulação por tentativa e erro não permite ao formulador aperceber-se da proximidade que uma determinada formulação está da fórmula ótima e, sem um modelo para definir as relações entre as variáveis da formulação e da produção, assim como os níveis e valores para a qualidade das propriedades do produto, não serão possíveis tomar decisões quanto à definição dos objetivos a atingir (Lachmann *et al.*, 2001). A otimização por meio de desenhos experimentais - tal como Projeto Fatorial (Wehrle *et al.*, 1989; Armstrong e James, 1990; Doornbos e De Haan, 1995; Ngo *et al.*, 1997) - ou desenho D-Favorável (Bodea e Leucuta, 1997), permitirão então, a obtenção de um modelo para o sistema com relativa precisão e em tempo razoável.

O planejamento das formulações de comprimidos de fosfato de primaquina de liberação convencional foi realizado através de tratamento estatístico usando-se projeto fatorial. Todas as formulações obtidas foram submetidas à ensaios físico-químicos.

## 5.2.2 Ensaio Físico-Químicos e Curvas DSC das Formulações

### 5.2.2.1 Ensaio Físico-Químicos

Na análise dos resultados de variação de peso dos comprimidos (Tabela 5.39) observou-se que os valores de desvio padrão e coeficientes de variação foram relativamente baixos, variando de 0,002 a 0,006 e 0,633% a 1,668%. Tomando-se como referência os critérios de tolerância recomendados pela Farmacopéia Americana (1999), ou seja, a média  $\pm 5\%$  para comprimidos com peso superior a 324 mg (Tabela 5.1), as formulações F4 e F6 não atenderam os limites especificados, conforme mostra a Figura 5.29.

Tabela 5.39 Valores médios de peso médio dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Lotes	Peso Médio (g)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Média	0,365	0,367	0,379	0,389	0,363	0,386	0,375	0,348
D.P.*	0,003	0,004	0,004	0,006	0,004	0,006	0,003	0,002
C.V.(%)*	0,939	1,088	1,027	1,487	0,979	1,668	0,893	0,633

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

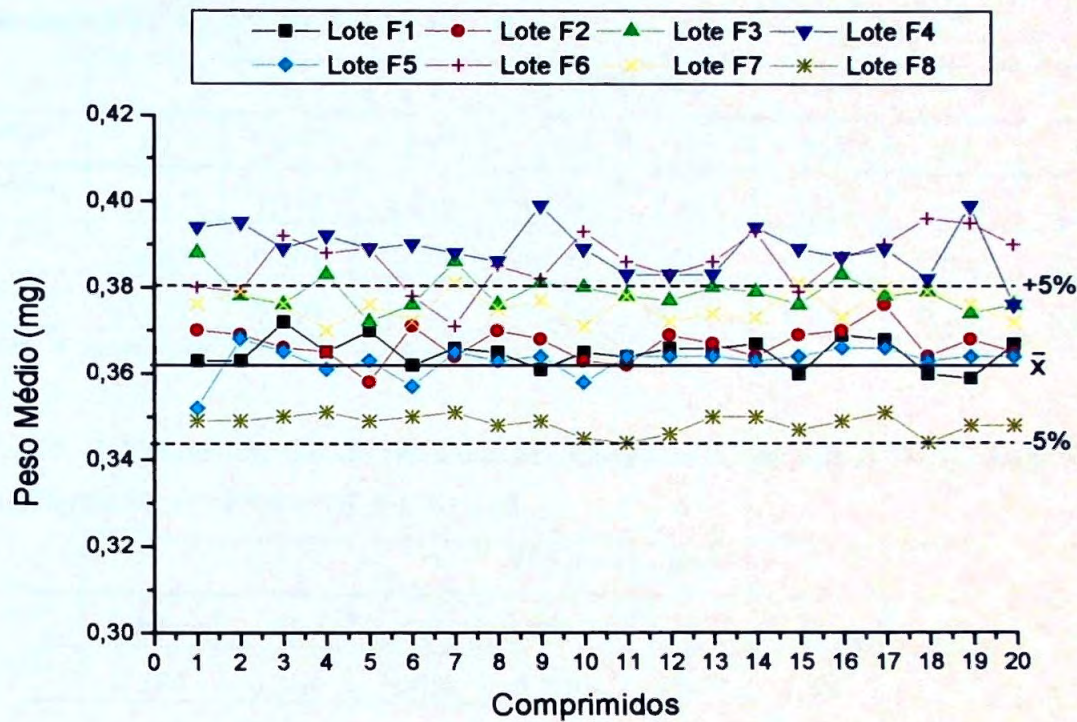


Figura 5.29 Variação de peso das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. A linha cheia representa os pesos críticos dos comprimidos e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância segundo a Farmacopéia Americana (1999) (média  $\pm 5\%$ ).

Em relação ao diâmetro e espessura (Tabelas 5.40 e 5.41), não foram registradas variações significativas; contudo, em relação ao parâmetro dureza (Tabela 5.42), apenas as formulações F6 e F7 apresentaram valores médios de dureza inferiores ao valor mínimo oficialmente exigido, ou seja, de 3 Kgf. Os valores de desvio padrão observados foram relativamente baixos, variando entre 0,12 a 0,50. Entretanto elevados valores de coeficiente de variação foram observados para todos os lotes analisados, com variação entre 4,92 a 11,02%.

Tabela 5.40 Valores médios de diâmetro dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Lotes	Diâmetro (mm)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Média	1,115	1,115	1,116	1,116	1,113	1,112	1,113	1,112
D.P.*	0,002	0,001	0,005	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001
C.V.(%)*	0,177	0,096	0,407	0,153	0,137	0,138	0,148	0,099

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Tabela 5.41 Valores médios de espessura dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Lotes	Espessura (mm)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Média	0,384	0,384	0,408	0,383	0,384	0,382	0,383	0,388
D.P.*	0,007	0,004	0,102	0,003	0,003	0,002	0,002	0,001
C.V.(%)*	1,721	1,081	24,976	0,901	0,722	0,402	0,464	0,212

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Tabela 5.42 Valores médios de dureza dos comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Lotes	Dureza (Kgf)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Média	3,08	3,39	3,38	3,34	4,53	2,21	2,06	4,11
D.P.*	0,29	0,24	0,29	0,18	0,50	0,18	0,12	0,20
C.V.(%)*	9,51	6,99	8,50	5,53	11,02	8,36	5,65	4,92

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Para a friabilidade, apenas as formulações F5 e F8 apresentaram valores concordantes com os critérios de aceitação descritos pela Farmacopéia Americana (1995), ou seja, perda de massa inferior a 0,8% do peso (Tabela 5.43). As demais formulações apresentaram friabilidade variando entre 1,1708% a 3,8085%. Considerando-se o amido uma substância de menor poder aglutinante que a lactose, os elevados valores de friabilidade observados nas formulações F2 e F4 podem ser atribuídos a esta substância.

Os resultados dos testes de friabilidade e dureza apresentaram valores compatíveis, uma vez que mantiveram uma inter-relação de dependência (Figura 5.30). A relação entre friabilidade, dureza, força de compressão e a resistência dos comprimidos é citada na literatura (Prista *et al.*, 1992); entretanto Ferraz (1992) descreve que a relação friabilidade e dureza nem sempre é verificada.

Tabela 5.43 Valores de friabilidade das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8, obtidos a partir da média de 20 comprimidos.

<i>Amostra</i>	<i>Friabilidade (%)</i>
<i>Lote F1</i>	1,1708
<i>Lote F2</i>	3,7243
<i>Lote F3</i>	1,2732
<i>Lote F4</i>	1,4274
<i>Lote F5</i>	0,3258
<i>Lote F6</i>	1,5959
<i>Lote F7</i>	3,8085
<i>Lote F8</i>	0,0259



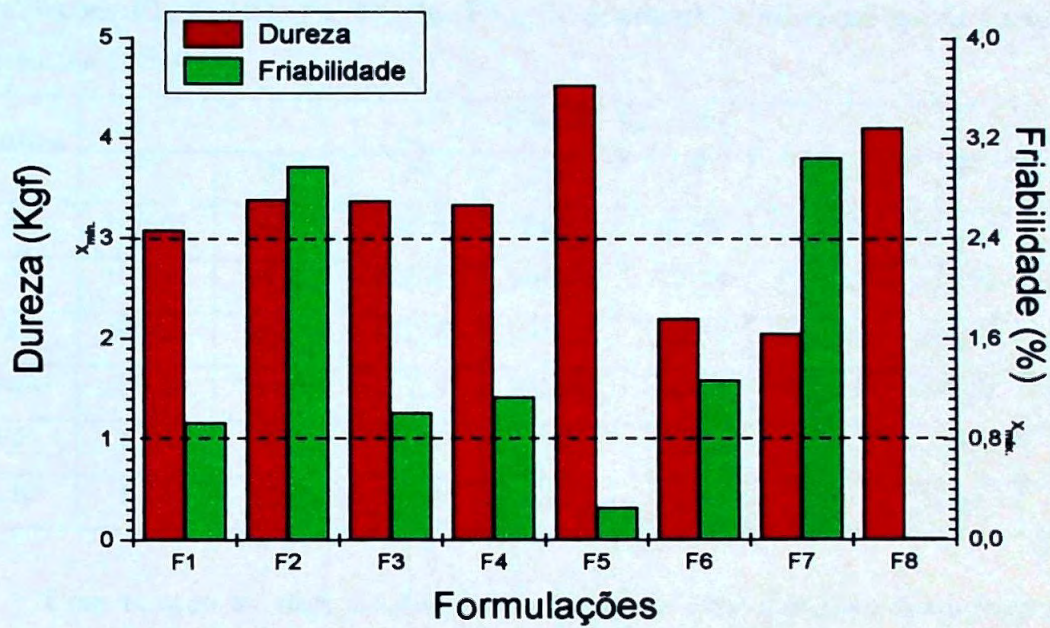


Figura 5.30 Representação gráfica da relação dureza e friabilidade para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Em relação de teor de fármaco, aos valores médios encontrados para todas as formulações atenderam as especificações da Farmacopéia Americana (1999), cujos limites são não inferiores que 93,0% e não superiores a 107,0% de quantidade de fosfato de primaquina (Tabela 5.44).

Tabela 5.44 Teor de fármaco em amostra de comprimidos de fosfato de primaquina das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 conforme recomendações da Farmacopéia Americana (1999).

Amostra	Teor de Ativo (%)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	100,61	102,82	101,35	100,61	98,89	100,12	101,60	99,63
2	101,84	99,63	100,61	101,35	101,35	102,33	102,09	102,33
3	98,40	102,33	102,09	102,82	100,12	101,35	102,58	100,61
Média	100,29	101,60	101,35	101,60	100,12	101,27	102,09	100,86
D.P.	1,74	1,72	0,74	1,13	1,23	1,11	0,49	1,37
C.V.	1,74	1,69	0,73	1,11	1,23	1,09	0,48	1,36

Com relação ao teste de dissolução, todos os lotes avaliados cumpriram com as especificações no primeiro estágio, uma vez que a dissolução de ambos foi superior a 85% (Q+5%) da quantidade declarada no rótulo após 60 minutos de ensaio, conforme recomendado pela Farmacopéia Americana (1999). Os valores de coeficiente de variação observados ficaram entre 0,703 a 3,492%, indicando homogeneidade dos resultados (Tabela 5.45).

Tabela 5.45 Valores obtidos no teste de dissolução para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Amostra	% Dissolvida							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	93,92	91,23	99,97	99,97	99,30	103,74	100,68	88,31
2	93,92	90,56	99,97	100,64	97,96	99,94	92,04	87,74
3	91,23	92,58	100,64	102,66	100,64	98,29	99,54	94,90
4	89,22	89,89	101,32	100,64	107,37	101,38	100,24	93,72
5	87,87	93,92	100,64	106,70	101,99	104,54	95,10	89,15
6	90,56	93,25	99,30	101,99	102,66	101,79	98,53	91,43
Média	91,12	91,90	100,31	102,10	101,65	101,61	97,69	90,87
D.P.	2,458	1,591	0,705	2,458	3,287	2,325	3,412	2,967
C.V.	2,698	1,731	0,703	2,407	3,233	2,288	3,492	3,264

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Avaliando-se as curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo (Tabela 5.46 e Figura 5.31), as formulações analisadas não apresentam diferenças significativas consideráveis.

Tabela 5.46 Valores de porcentagem dissolvida para comprimidos das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 contendo 15 mg de fosfato de primaquina obtidos conforme item 4.3.3.2.

Tempo (minutos)	% Dissolvida							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	50,83	21,92	26,81	19,42	68,86	48,05	33,72	69,53
3	76,08	70,26	65,07	78,02	99,05	89,26	61,78	87,03
5	81,67	84,30	77,83	88,89	102,50	95,76	77,83	88,85
10	86,05	90,03	89,84	94,53	102,68	99,53	87,41	89,99
20	89,60	91,38	96,59	97,01	102,57	100,92	92,66	90,94
30	93,75	91,91	98,86	98,64	101,50	101,63	94,83	93,72
40	95,90	92,20	99,89	99,16	102,62	102,42	95,89	95,82
50	98,32	92,26	99,68	99,56	103,17	101,84	96,57	98,35
60	98,01	92,48	100,46	99,57	103,05	102,20	97,05	99,77
70	98,84	92,09	100,25	99,73	102,18	102,01	96,92	99,88

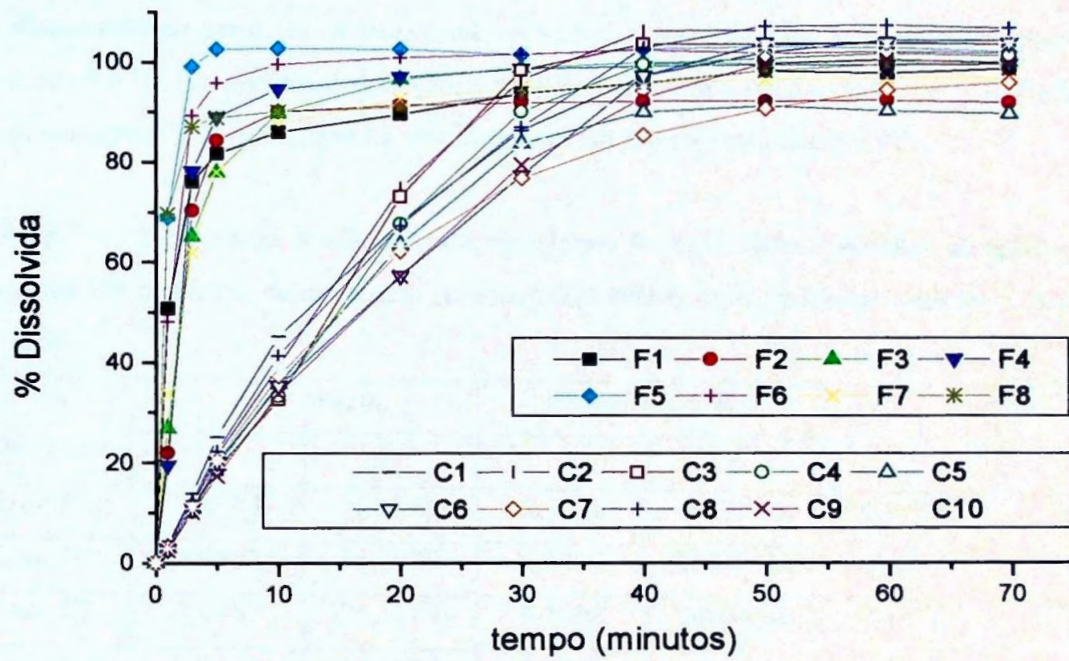


Figura 5.31 Perfis de dissolução de comprimidos de fosfato de primaquina, obtidos para cada intervalo de tempo para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 e lotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10.

Usando-se o modelo dependente para comparação dos perfis de dissolução, foi possível observar que os perfis de dissolução todas as formulações obedeceram a cinética de dissolução de primeira ordem, o que se aplica a formulações de liberação convencional (Tabela 5.47). Os parâmetros K (constante de velocidade de dissolução),  $t_{50\%}$  e eficiência de dissolução (ED) refletiram os resultados acima descritos (Tabela 5.48).

Tabela 5.47 Valores de coeficiente de correlação (r) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes (cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi).

Amostras	Zero ordem		Primeira Ordem		Higuchi	
	r	F	r	F	r	F
Lote F1	0,4163	4,2793	<b>0,9036</b>	<b>84,3866</b>	0,6586	11,5763
Lote F2	0,9462	35,1432	<b>0,9902</b>	<b>201,8424</b>	0,9513	39,0917
Lote F3	0,9357	21,1204	<b>0,9893</b>	<b>184,9846</b>	0,9796	95,9205
Lote F4	0,9261	25,0573	<b>0,9770</b>	<b>85,1434</b>	0,9235	24,1400
Lote F5	0,7296	5,3953	<b>0,9918</b>	<b>121,2849</b>	0,9328	27,7756
Lote F6	0,8440	10,8216	<b>0,9877</b>	<b>160,4349</b>	0,9764	87,7635
Lote F7	0,4628	7,7551	<b>0,7932</b>	<b>34,5185</b>	0,6900	20,0334
Lote F8	0,4322	2,2834	<b>0,8850</b>	<b>69,2426</b>	0,7322	8,2031

Tabela 5.48 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes.

<i>Amostra</i>	<i>K (mg min<sup>-1</sup>)</i>	<i>t<sub>50%</sub> (min)</i>
<i>Lote F1</i>	3,0779	0,2251
<i>Lote F2</i>	2,7733	0,2499
<i>Lote F3</i>	2,8429	0,2438
<i>Lote F4</i>	2,7035	0,2563
<i>Lote F5</i>	2,1347	0,3246
<i>Lote F6</i>	2,5670	0,2700
<i>Lote F7</i>	3,0964	0,2238
<i>Lote F8</i>	2,7516	0,2518

A comparação dos perfis de dissolução - utilizando o modelo independente de comparação no qual os valores de eficiência de dissolução (ED) foram submetidos a tratamento estatístico (Tabela 5.49) - permitiu observar que, em relação ao nível descritivo ( $P = 2,8097 \times 10^{-13}$ ) e valor de F, calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 15,8163$ ), as médias não são iguais entre si (Tabela 5.50). Os resultados obtidos para o teste de Tukey confirmaram estes achados e permitiram verificar que as formulações F5 e F6 são homogêneas entre si mas apresentam diferenças significativas em relação às demais formulações (Figura 5.32 e Tabela 5.51).

Tabela 5.49 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da Eficiência de Dissolução (ED) para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

Amostra	Eficiência de Dissolução (%)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	96,52	76,81	95,16	84,66	100,61	100,20	85,18	91,64
2	93,59	88,63	94,53	89,21	100,79	94,11	79,40	93,88
3	93,87	87,73	95,97	93,88	102,33	97,96	91,52	91,11
4	90,10	81,81	93,54	97,02	102,27	99,92	96,23	90,56
5	91,29	89,33	92,50	94,79	100,46	98,67	93,59	92,95
6	91,36	89,33	93,98	99,49	100,81	94,84	97,10	96,09
7	91,25	98,04	93,51	100,78	101,71	102,13	93,37	98,71
8	89,33	94,35	94,82	101,18	101,14	101,32	94,08	95,87
9	89,33	94,72	97,09	87,87	102,01	101,66	93,18	93,36
10	90,38	89,52	92,95	100,08	101,22	100,97	85,98	91,29
11	89,43	89,90	90,18	99,27	100,08	101,63	88,28	93,72
12	91,40	83,88	92,52	90,64	98,61	95,02	91,79	93,64
Média	91,49	88,67	93,90	94,90	101,00	99,04	90,81	93,57
D.P.	2,18	5,81	1,81	5,65	1,05	2,92	5,16	2,39
C.V.(%)	2,38	6,55	1,93	5,95	1,04	2,94	5,68	2,55

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = Coeficiente de Variação.



Tabela 5.50 Análise da variância (ANOVA) dos valores de ED para as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8.

<i>Fonte de Variação</i>	<i>Graus de Liberdade</i>	<i>Soma dos Quadrados</i>	<i>Quadrados Médios</i>	<i>Valor-P</i>	<i>Nível de Significância (F)*</i>
<i>Entre os Grupos</i>	7	1695,6781	242,2397	$2,8097 \times 10^{-13}$	15,8163
<i>Dentro dos Grupos</i>	88	1347,7952	15,3159		
<i>Total</i>	95				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{crítico}} = 2,12$ .

Tabela 5.51 Comparação dos perfis de dissolução usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 5,02).

<i>Lotes</i>	<i>Grupos Homogêneos/Teste de Tukey</i>
<i>F1</i>	F2, F3, F4, F7, F8
<i>F2</i>	F1, F7, F8
<i>F3</i>	F1, F4, F7, F8
<i>F4</i>	F1, F3, F6, F7, F8
<i>F5</i>	F6
<i>F6</i>	F4, F5
<i>F7</i>	F1, F2, F3, F4, F8
<i>F8</i>	F1, F2, F3, F4, F7

\* MDS – mínima diferença significativa.

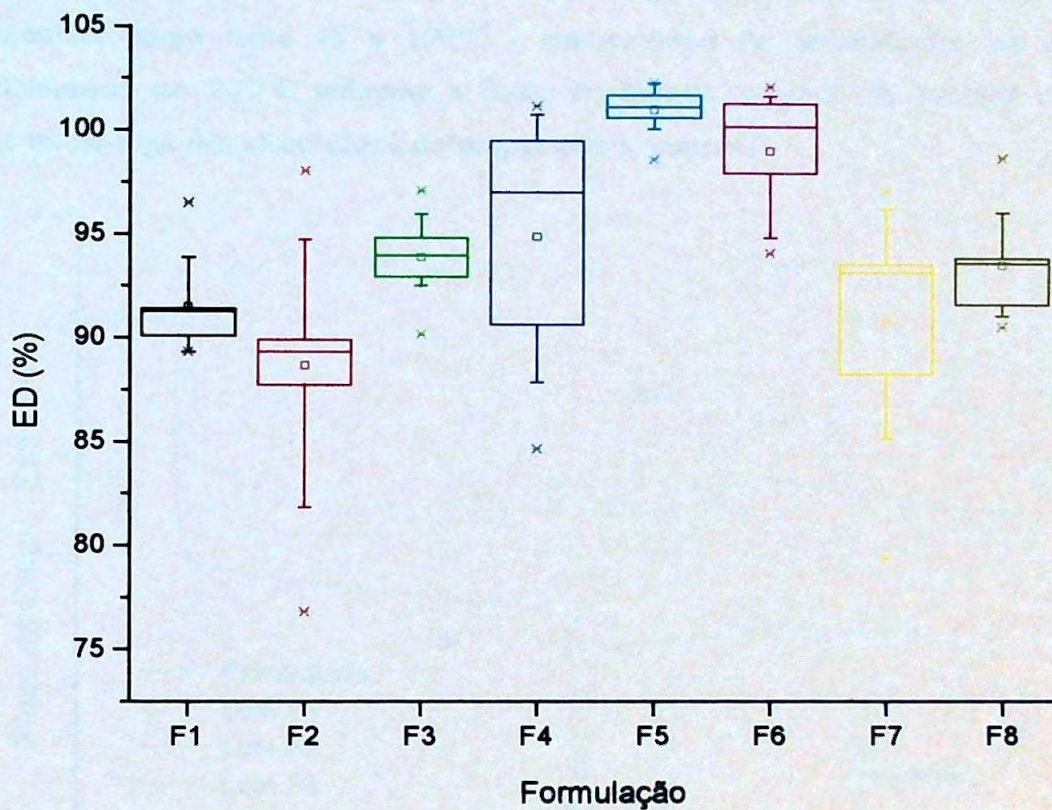


Figura 5.32 Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) das formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8. As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

#### 5.2.2.2 Curvas DSC

Todas as formulações ensaiadas foram submetidas a estudos de análise térmica, empregando-se DSC (Figura 5.33a e 5.33b).

As curvas DSC das formulações F1 e F3 evidenciaram interação observada para a mistura primaquina e lactose, ou seja, etapa de desidratação entre as temperaturas de 100-165°C característica da lactose, seguido de evento endotérmico característico do processo de fusão do fosfato de primaquina. As curvas DSC relativas às formulações F2 e F4

evidenciaram interação observada para a mistura amido/primaquina, com um evento endotérmico largo entre 45 e 160°C - característico de desidratação; um evento endotérmico em 207°C referente a fusão do fármaco, seguido de eventos endo e exotérmicos seguidos associados à decomposição do material.

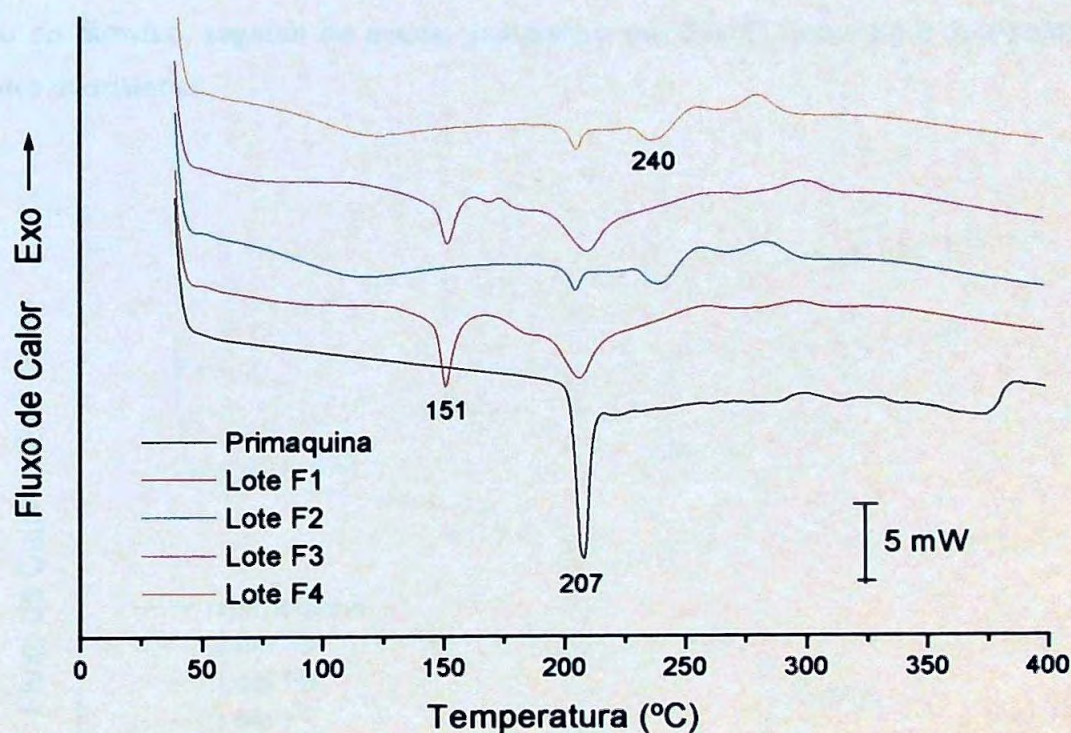


Figura 5.33a Curvas DSC de fosfato de primaquina (substância química de referência) da formulação F1, F2, F3 e F4 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

As curvas DSC das formulações F5, F6 e F7 apresentaram comportamento térmico semelhante à formulação F4. As alterações observadas no estudo de compatibilidade primaquina/lauril sulfato de sódio 1:1 não foram observadas na formulação F6. O emprego de mistura física 1:1 é recomendado por vários autores (Ford e Timmins, 1989; Mura *et al.*, 1998; Botha e Lötter, 1990) pois aumenta a probabilidade que as interações ocorram,

porém Akers (1975) sugere o emprego de misturas binárias na razão de uso igual à formulação.

A curva DSC da formulação F8 apresentou comportamento semelhante à mistura primaquina/celulose microcristalina, ou seja, um evento endotérmico entre 50 e 150°C - característico de desidratação -, evento endotérmico em 207°C atribuído ao processo de fusão do fármaco, seguido de evento exotérmico em 293°C associado à decomposição térmica do material.

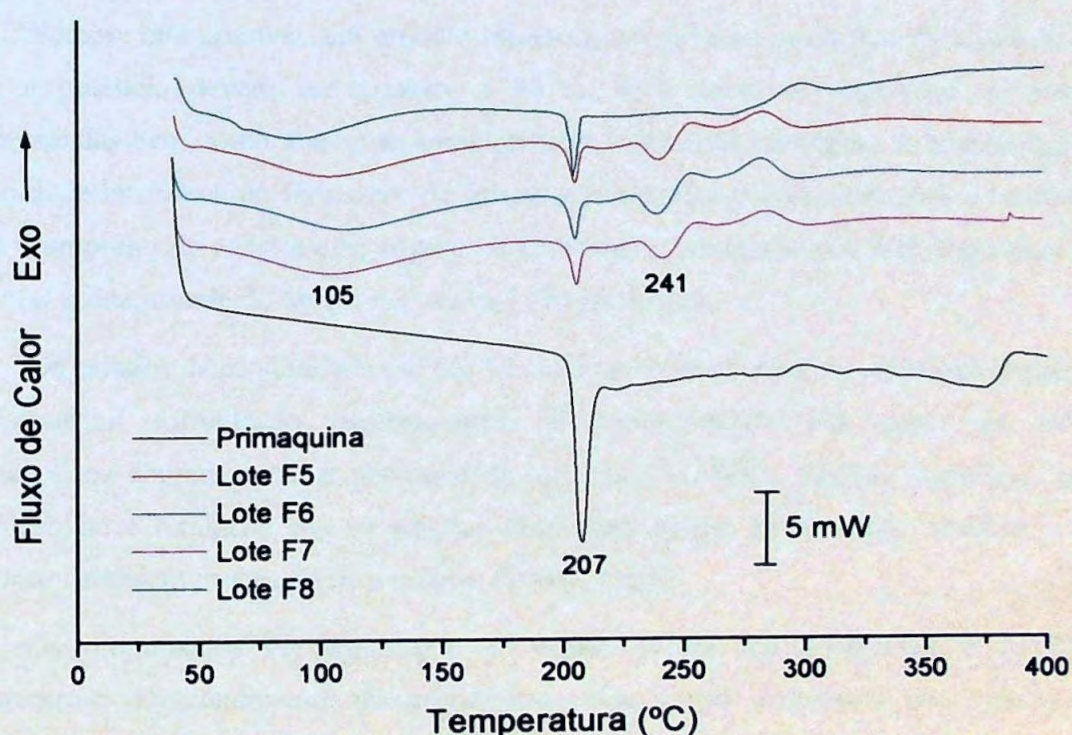


Figura 5.33b Curvas DSC de fosfato de primaquina (substância química de referência) da formulação F5, F6, F7 e F8 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Levy e Gumtow (1963), ao estudarem o efeito dos lubrificantes sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ácido acetilsalicílico, relataram que o lubrificante hidrofóbico (estearato de magnésio) retardava a velocidade de dissolução e, a adição de

surfactantes sintéticos, como lauril sulfato de sódio, à formulação aumenta tal velocidade. Parrot *et al.* (1955) relatou que, quando compostos orgânicos neutros, iônico ou não-iônicos foram empregados como aditivos, a velocidade de dissolução do ácido benzóico era linearmente dependente de sua solubilidade no sistema solvente.

Baseados nos estudos de compatibilidade fármaco e excipiente, e nas características físico-químicas apresentadas pelas formulações ensaiadas, a formulação F8 foi selecionada para estudos de estabilidade.

Sempre que possível, um produto farmacêutico deve ter um tempo de validade de 5 anos; a potência deverá ser superior a 90 ou 95% sobre as condições de estoque recomendadas bem como manter as características iniciais de produção. A investigação da estabilidade intrínseca do fármaco e da formulação permite prever alterações e aconselhar sobre o emprego de excipientes, aditivos e embalagem adequada que irão contribuir para preservar a integridade do fármaco e produto (Wells, 1988).

Os estudos de estabilidade em pré-formulação incluem ensaios em condições típicas de manuseio, formulação, armazenagem e administração. Em geral, os sólidos farmacêuticos degradam como resultado de hidrólise, oxidação, fotólise e pirólise, sendo que hidrólise e oxidação são as reações mais comumente encontradas; fotólise e íons metálicos catalisam processos de oxidação (Wells, 1987).

Os mecanismos de degradação no estado sólido são complexos e de difícil interpretação; o entendimento do mecanismo exato é útil, entretanto não consiste no principal objetivo. Os estudos de estabilidade são elaborados de forma a identificar-se os fatores os quais podem causar a degradação do fármaco como aquecimento, luz, oxigênio e principalmente a umidade. Reações no estado sólido são lentas e o uso de condições de *stress* para estudos de estabilidade torna-se recomendado. Os dados obtidos em estudos de estabilidade acelerada são extrapolados para predição da estabilidade sob condições de estoque apropriadas (Lachman *et al.*, 2001).

Para que um estudo de estabilidade química tenha significado, é necessário que a amostragem seja adequada. Um novo lote de comprimidos de fosfato de primaquina foi obtido para a formulação F8.

Tendo em vista os problemas observados nos lotes de comprimidos de fosfato de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil anteriormente estudados, e os dados de instabilidade fotoquímica citada na literatura para este fármaco, procedeu-se o revestimento pelicular de parte da formulação selecionada (F8) com o intuito de verificar o efeito protetor do revestimento, particularmente com relação à luz.

Todos os comprimidos foram acondicionados em embalagem blister PVC/alumínio, transparente, selados em emblistadeira manual, e submetidos à ensaios de estabilidade acelerada em câmara climática a 40°C/75%UR, conforme descrito no item 4.3.9 (Figura 3, Anexo 1).

*5.2.3 Avaliação da estabilidade da formulação eletiva, sob as formas comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER), de liberação convencional.*

#### *5.2.4.1 Ensaios Físico-Químicos*

Para estudos de estabilidade os comprimidos foram acondicionados em embalagem blister, PVC/alumínio, transparente (Figura 3, Anexo 1).

Inicialmente, os comprimidos não revestidos (FE) apresentaram-se de coloração alaranjada característica, conforme descrito para o fármaco em compêndios oficiais (Merck Index, 1996). Nenhuma alteração de cor foi observada nas formulações FE e FER submetidas à temperatura de 40°C e 75% de umidade relativa (UR) até 90 dias de estocagem, entretanto, ligeiro escurecimento de ambas as formulações, adquirindo coloração marrom claro, foi observada após 180 dias de estocagem (Figura 4a e 4b, Anexo 1).

A mudança de coloração dos comprimidos, de alaranjado para marrom claro durante o armazenamento, sugere a ocorrência de reações intrínsecas na formulação (Figuras 4a e 4b, Anexo 1). Tendo em vista a baixa estabilidade fotoquímica da primaquina, a formação de produtos resultantes de fotodecomposição (Figura 2.14) pode estar envolvida neste processo.

A análise estatística dos valores de peso dos comprimidos de fosfato de primaquina não revestidos (FE) e revestidos (FER) durante o armazenamento em condições de estabilidade acelerada, mostrou valores de desvio padrão e coeficientes de variação relativamente baixos (Tabela 5.52). O ganho de peso teórico dos comprimidos durante o revestimento foi de 3,5%. Um discreto e crescente aumento nos valores de peso médio foi registrado com o aumento do tempo de exposição às condições de armazenamento; entretanto, tomando-se como referência os critérios de tolerância recomendados pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, 1999), ou seja, a média  $\pm$  5% para comprimidos com peso superior a 324 mg (Tabela 5.1), todos os produtos encontraram-se dentro dos limites especificados (Figura 5.34a e 5.34b). O ganho de peso dos comprimidos durante o armazenamento pode ser atribuído à retenção de vapor de água.

Tabela 5.52 Valores médios de peso médio dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetido a 40°C/75% UR por seis meses.

Amostra	Peso Médio (g)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
Média	0,352	0,354	0,355	0,356	0,357	0,367	0,368	0,370	0,372	0,374
D.P.*	0,003	0,005	0,003	0,003	0,004	0,002	0,001	0,003	0,002	0,003
C.V.*	0,726	1,498	0,934	0,891	1,045	0,587	0,350	0,764	0,525	0,684

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

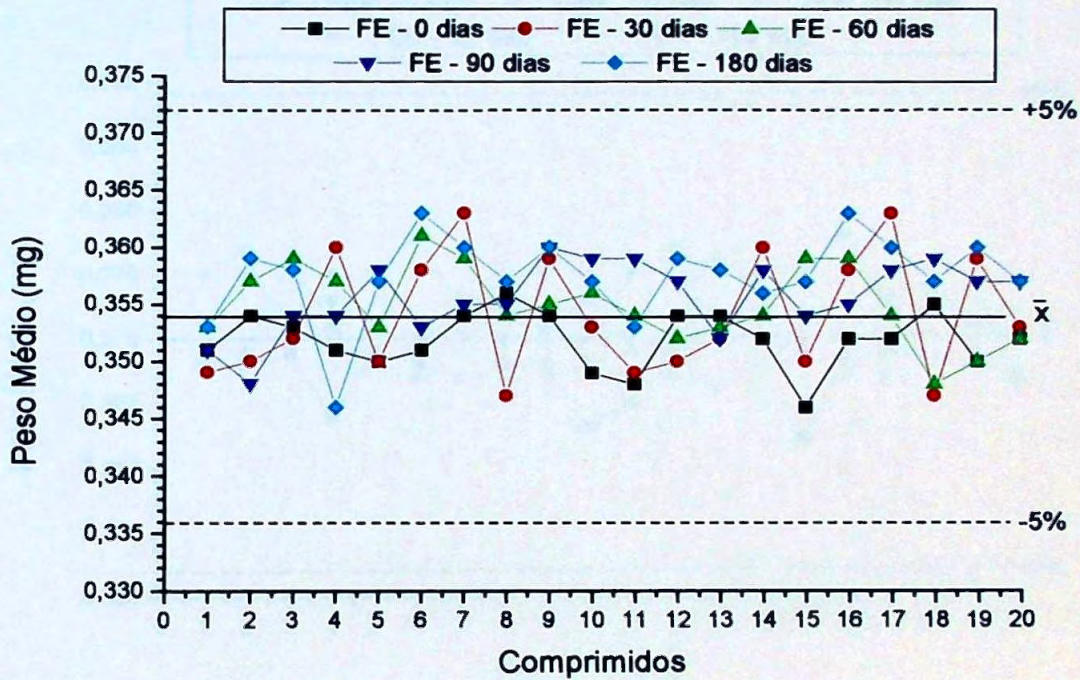


Figura 5.34a Variação de peso da formulação eletiva não revestida (FE) submetida a estudo de estabilidade acelerada por seis meses (40°C/75% UR). A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância segundo a Farmacopéia Americana (1999) (média  $\pm$  5%).



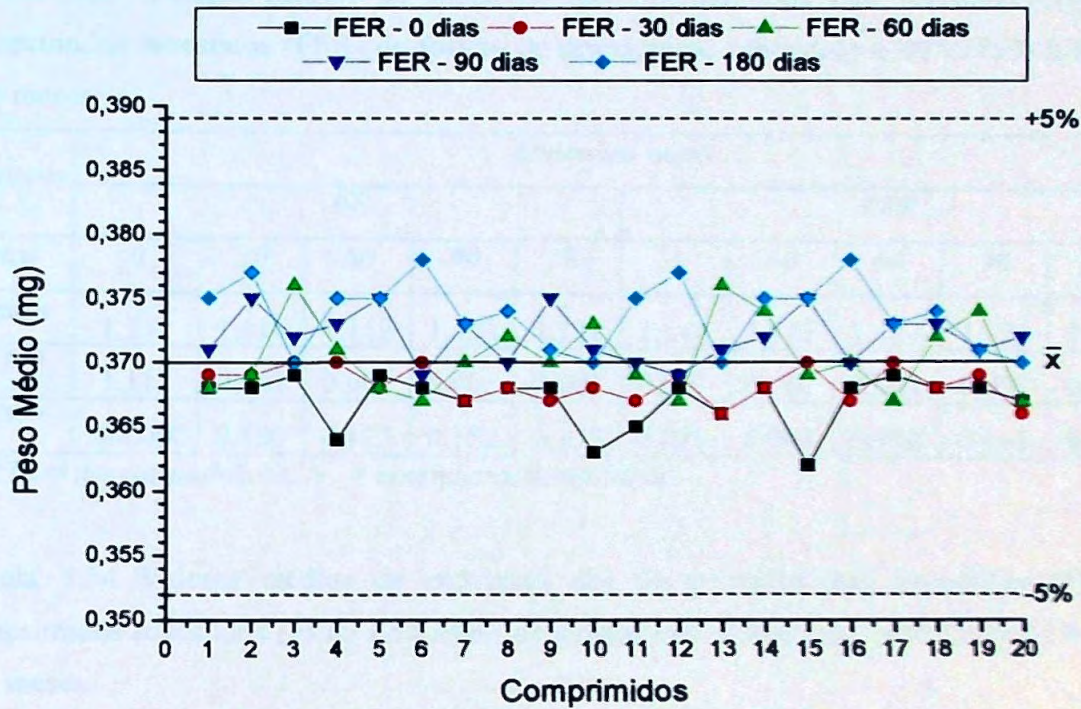


Figura 5.34b Variação de peso da formulação eletiva revestida (FER) submetida a estudo de estabilidade acelerada por seis meses (40°C/75% UR). A linha cheia representa a média dos valores de peso médio e as linhas tracejadas representam os limites de tolerância segundo a Farmacopéia Americana (1999) (média  $\pm$  5%).

Em relação aos parâmetros diâmetro e espessura, discreto aumento foi registrado, tanto na formulação não revestida (FE) como na formulação revestida (FER), como mostra as Tabelas 5.53 e 5.54, respectivamente.

Tabela 5.53 Valores médios de diâmetros dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetido a 40°C/75% UR por seis meses.

Amostra	Diâmetro (mm)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
Média	1,112	1,116	1,119	1,122	1,121	1,114	1,117	1,121	1,126	1,126
D.P.*	1,112	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,002
C.V.*	100,000	0,180	0,123	0,152	0,133	0,080	0,084	0,090	0,195	0,196

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Tabela 5.54 Valores médios de espessura dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetido a 40°C/75% UR por seis meses.

Amostra	Espessura (mm)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
Média	0,382	0,384	0,386	0,393	0,402	0,389	0,392	0,396	0,398	0,410
D.P.*	0,001	0,001	0,002	0,002	0,003	0,002	0,001	0,002	0,002	0,001
C.V.*	0,380	0,280	0,397	0,475	0,816	0,480	0,316	0,559	0,409	0,269

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Uma diminuição nos valores médios de dureza foi observada para ambas as formulações (FE e FER) com o aumento do tempo de exposição às condições de armazenamento (Tabela 5.55), sendo que para comprimidos não revestidos a dureza caiu para limites não aceitáveis (Farmacopéia Brasileira, 1996).

Tabela 5.55 Valores médios de dureza dos comprimidos não revestidos (FE) e comprimidos revestidos (FER) de fosfato de primaquina, submetido a 40°C/75% UR por seis meses.

Amostra	Dureza (Kgf)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
Média	4,77	3,36	3,10	2,55	2,22	7,80	7,60	6,20	5,80	5,52
D.P.*	0,24	0,19	0,21	0,20	0,14	0,33	0,32	0,47	0,25	0,38
C.V.*	5,11	5,66	6,62	7,89	6,47	4,25	4,23	7,58	4,33	6,84

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

A análise dos valores de friabilidade para comprimidos não revestidos (FE) mostrou um aumento significativo da friabilidade (Tabela 5.56).

Tabela 5.56 Valores experimentais de friabilidade dos comprimidos de fosfato de primaquina da formulação eletiva (FE), submetidas a 40°C/75% UR conforme descrito no item 4.3.5.5.

Formulação FE	
Tempo (dias)	Friabilidade (%)
0	0,0619
30	0,1218
60	0,4400
90	0,4344
180	1,3901

Em relação aos valores médios de teor de fármaco, a formulação não revestida (FE) apresentou queda do teor inicial do fármaco nos primeiros trinta dias, seguido de aumento no tempo de 60 dias de armazenamento e, novamente queda das concentrações do fármaco, nos tempos de 90 e 180 dias. Para a formulação revestida (FER) a concentração do fármaco manteve-se estável nos primeiros trinta dias; seguiu-se uma queda gradativa até o tempo de 90 dias e aumento do teor de substância ativa aos 180 dias de armazenamento (Tabela 5.57). A variação de teor observada durante o armazenamento sob condições de

estabilidade acelerada foi indicativa de instabilidade do fármaco na formulação. A formulação revestida (FER) pareceu apresentar maior resistência às alterações quando comparada à formulação não revestida (FE). A elevação dos valores de teor aos 180 dias de armazenamento pode ser resultante da formação de produtos de degradação com absorção de luz ultravioleta no mesmo comprimento de onda que o fármaco íntegro.

Tabela 5.57 Teor de fármaco em amostra de comprimidos não revestidos de fosfato de primaquina da formulação eletiva (FE), submetidas a 40°C/75% UR por seis meses.

Amostra	Teor de Ativo (%)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
1	100,37	94,72	98,16	98,16	95,70	101,35	103,07	95,70	93,25	98,16
2	102,33	95,70	99,63	95,70	94,72	102,82	100,37	96,19	90,79	97,67
3	102,09	96,19	100,86	98,89	95,95	100,86	99,88	95,21	93,74	98,65
Média	101,60	95,54	99,55	97,59	95,46	101,68	101,11	95,70	92,59	98,16
D.P.*	1,07	0,75	1,35	1,67	0,65	1,02	1,72	0,49	1,58	0,49
C.V.*	1,05	0,79	1,36	1,71	0,68	1,01	1,70	0,51	1,71	0,50

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Para o teste de dissoluções, ambas as formulações (FE e FER) cumpriram com as especificações no primeiro estágio (United States Pharmacopeia, 1999), uma vez que a dissolução de ambos foi superior a 80% (Q+5%) da quantidade declarada no rótulo após 45 minutos de teste (Tabela 5.58).

Tabela 5.58 Valores obtidos no teste de dissolução para as formulações FE e FER, submetidas a estudo de estabilidade acelerada por seis meses.

Amostra	% Dissolvida									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
1	99,33	98,26	94,93	97,52	93,65	95,57	89,99	88,01	93,45	105,05
2	96,58	91,94	100,68	93,38	93,32	94,49	95,70	88,21	92,27	91,80
3	93,59	94,69	97,08	95,84	94,59	96,27	93,01	89,79	95,10	93,18
4	97,12	94,90	96,61	93,75	104,48	94,09	94,36	91,84	89,52	95,84
5	95,20	91,60	89,62	92,78	91,64	97,12	90,56	93,99	91,64	98,09
6	91,30	98,09	97,52	93,52	91,70	99,97	92,48	89,32	102,90	96,01
Média	95,52	94,91	96,07	94,47	94,90	96,25	92,68	90,19	94,15	96,66
D.P.*	2,824	2,868	3,676	1,823	4,832	2,136	2,184	2,314	4,673	4,673
C.V.*	2,956	3,022	3,826	1,930	5,092	2,220	2,356	2,566	4,964	4,835

\* D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Avaliando-se as curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo observa-se que os perfis da formulação não revestida (FE) mantiveram-se próximos durante todo o tempo de armazenamento (Tabela 5.59 e Figura 5.35a). Para a formulação revestida (FER), o perfil relativo ao tempo de 90 dias de armazenamento sob condições de estabilidade acelerada mostrou-se distinto dos demais (Tabela 5.59 e Figura 5.35b).

Tabela 5.59 Valores de porcentagem dissolvida obtida para os perfis de dissolução das formulações FE e FER, submetidas a estudo de estabilidade acelerada por 180 dias.

<i>Tempo</i> (minutos)	<i>% Dissolvida</i>									
	<i>FE</i>					<i>FER</i>				
<i>Dias</i>	<i>0</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>180</i>	<i>0</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>	<i>180</i>
<i>0</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>1</i>	50,39	42,66	41,21	41,36	42,54	10,39	12,71	12,32	16,21	16,83
<i>3</i>	74,19	72,07	78,52	75,43	74,91	66,94	72,46	70,10	62,31	71,31
<i>5</i>	85,59	83,17	83,83	85,71	87,59	84,95	86,52	85,98	76,04	86,25
<i>10</i>	91,79	92,15	88,62	93,33	91,98	93,62	94,85	93,16	84,59	96,21
<i>20</i>	96,51	94,23	92,72	96,25	95,11	97,93	97,51	95,78	88,38	97,84
<i>30</i>	98,30	95,16	97,49	97,49	95,90	99,10	98,15	96,48	90,87	98,27
<i>40</i>	99,23	95,65	99,55	97,75	96,25	100,26	99,09	97,43	91,95	98,26
<i>50</i>	100,24	96,66	98,75	98,41	96,21	100,24	99,10	96,69	92,62	98,57
<i>60</i>	100,96	97,08	99,64	98,12	95,68	100,31	99,19	97,11	93,24	97,99
<i>70</i>	100,65	97,12	99,73	98,25	96,01	100,72	99,02	96,84	93,46	98,61

Algumas diferenças foram observadas entre os perfis de dissolução médios das formulações não revestidas (FE) e formulações revestidas (FER). Para a formulação revestida (FER) apenas 10,39% do fármaco foi dissolvido no primeiro minuto, enquanto para a formulação não revestida (FE) houve liberação de 50,39% do fármaco após o mesmo tempo do ensaio. Esta diferença pode ser justificada considerando-se que os comprimidos da formulação revestida (FE) apresentaram maior dureza, possivelmente devido ao fato de possuírem película de cobertura.

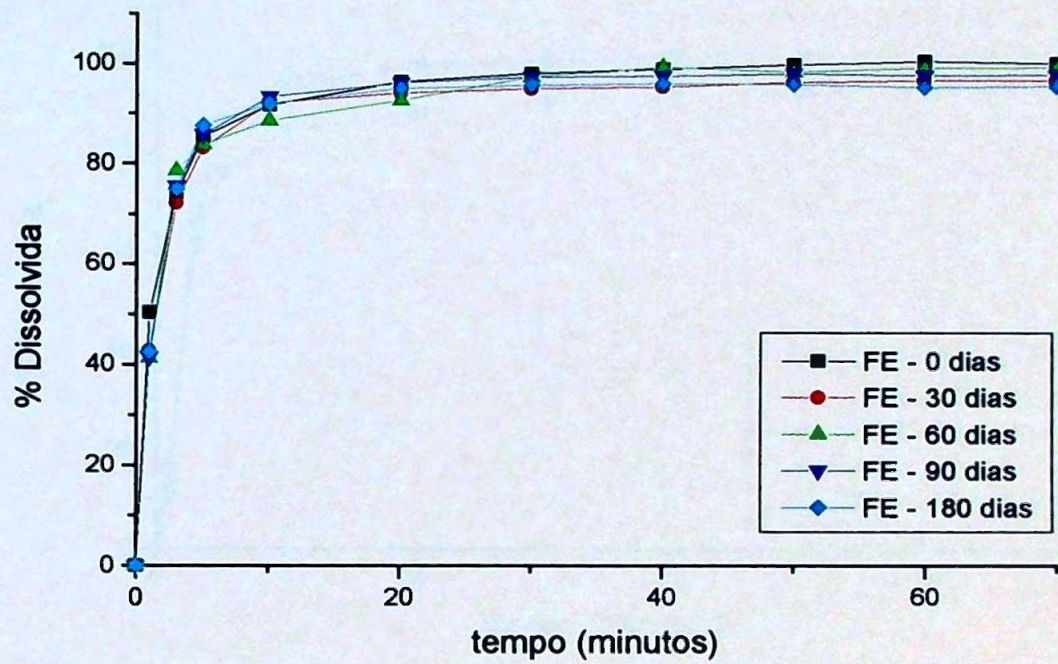


Figura 5.35a Perfis de dissolução obtidos para comprimidos não revestidos da formulação eletiva (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses.

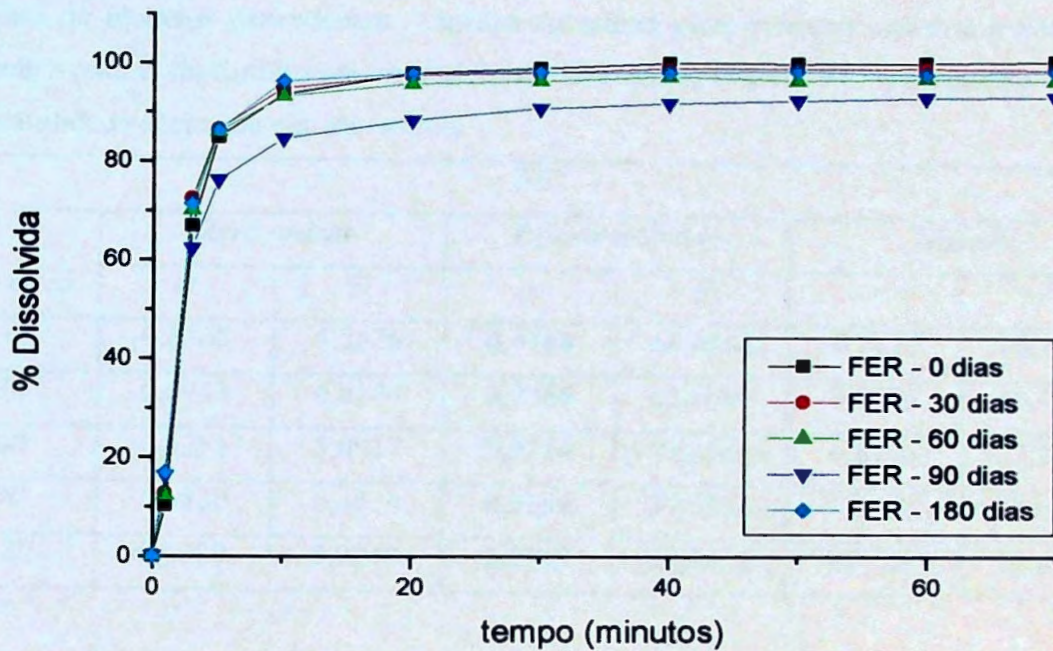


Figura 5.35b Perfis de dissolução obtidos para comprimidos revestidos da formulação eletiva (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses.

De acordo com os dados obtidos a partir da aplicação dos modelos dependentes para comparação de perfis de dissolução, os perfis das formulações avaliadas seguiram cinética de dissolução de primeira ordem (Tabelas 5.60a e 5.60b). Os parâmetros  $K$  (constante de velocidade de dissolução) e  $t_{50\%}$  obtidos refletiram uma pequena retenção do fármaco durante a liberação na presença do revestimento; nenhuma alteração no desempenho no que se refere à velocidade de dissolução do fármaco foi observada durante o armazenamento (Tabela 5.61).



Tabela 5.60a Valores de coeficiente de correlação ( $r$ ) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes - cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi - para comprimidos não revestidos da formulação eletiva (FE) submetida a estudo de estabilidade acelerada por seis meses.

<i>FE</i>						
<i>Amostras</i>	<i>Zero ordem</i>		<i>Primeira Ordem</i>		<i>Higuchi</i>	
	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>r</i>	<i>F</i>
<i>0</i>	0,6365	5,2526	<b>0,9166</b>	<b>65,9058</b>	0,7822	14,3613
<i>30</i>	0,6943	6,8144	<b>0,9360</b>	<b>43,8699</b>	0,9276	38,4386
<i>60</i>	0,6251	5,0017	<b>0,9254</b>	<b>74,4513</b>	0,8796	21,9232
<i>90</i>	0,6830	6,4634	<b>0,9260</b>	<b>37,5336</b>	0,9182	33,6943
<i>180</i>	0,6638	5,9240	<b>0,8747</b>	<b>20,9493</b>	0,7782	14,0330

Tabela 5.60b Valores de coeficiente de correlação ( $r$ ) e do teste F obtidos na aplicação dos métodos de modelos dependentes - cinética de ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi - para comprimidos revestidos da formulação eletiva (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses.

<i>FER</i>						
<i>Amostras</i>	<i>Zero ordem</i>		<i>Primeira Ordem</i>		<i>Higuchi</i>	
	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>r</i>	<i>F</i>
<i>0</i>	0,9523	39,9697	<b>0,9816</b>	<b>106,6266</b>	0,8909	16,3393
<i>30</i>	0,9368	29,6565	<b>0,9785</b>	<b>91,1936</b>	0,8967	17,3644
<i>60</i>	0,9594	34,6540	<b>0,9818</b>	<b>108,0234</b>	0,8986	17,7329
<i>90</i>	0,9513	39,0415	<b>0,9835</b>	<b>118,8794</b>	0,9332	27,9617
<i>180</i>	0,9470	35,7639	<b>0,9862</b>	<b>142,4988</b>	0,9233	24,0826

Tabela 5.61 Valores de constante de velocidade (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50}$ ) obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelos dependentes para as formulações não revestida (FE) e revestida (FER) submetidas a estudo de estabilidade acelerada por seis meses.

Amostra	FE		FER	
	$K$ ( $mg\ min^{-1}$ )	$t_{50\%}$ (min)	$K$ ( $mg\ min^{-1}$ )	$t_{50\%}$ (min)
0	0,5706	1,2145	0,3439	2,0154
30	0,5709	1,2139	0,3453	2,0072
60	0,4613	1,5024	0,3019	2,2957
90	0,4613	1,5024	0,2720	2,5481
180	0,5709	1,2139	0,2883	2,4038

A comparação dos perfis de dissolução - utilizando o modelo independente de comparação no qual os valores de eficiência de dissolução (ED) (Tabela 5.62) foram submetidos a tratamento estatístico - permitiu observar que, a formulação não revestida (FE), ao nível descritivo ( $P = 0,3162$ ) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 1,2120$ ), permaneceu homogênea para todos os tempos de estabilidade acelerada a que foi submetida (Tabela 5.63a e Figura 5.36a). Entretanto, para a formulação revestida (FER), em relação ao nível descritivo ( $P = 0,00001213$ ) e valor de F calculado ao nível de significância de 5% ( $F = 8,9543$ ) as médias não se apresentaram iguais (Tabela 5.63b). Empregando-se o teste de Tukey foi possível observar que, ao nível significância de 5%, as médias são diferentes e os tempos de 0, 30, 60 e 180 dias são significativamente maiores que o tempo de 90 dias (Tabela 5.64, Figura 5.36b).

Tabela 5.62 Valores individuais, média, desvio padrão e coeficiente de variação da Eficiência de Dissolução (ED) obtido para as formulações não revestida (FE) e revestida (FER) submetidos a estudo de estabilidade acelerada por seis meses.

Amostra	Eficiência de Dissolução (%)									
	FE					FER				
Dias	0	30	60	90	180	0	30	60	90	180
1	97,11	82,13	94,06	91,19	94,04	96,49	91,74	91,79	94,53	89,46
2	94,65	82,30	96,49	95,34	88,86	95,67	92,95	93,47	78,84	91,72
3	97,27	83,17	93,92	93,06	86,52	94,62	91,61	94,32	90,21	97,44
4	92,32	92,38	93,85	95,60	93,22	94,47	94,88	90,66	93,88	92,46
5	96,33	95,17	89,01	88,99	91,42	94,14	93,71	90,60	92,73	95,46
6	92,19	94,97	95,25	90,86	90,64	96,60	95,35	89,04	98,18	94,42
7	92,78	95,11	93,19	94,72	91,99	92,76	94,30	89,82	78,43	96,60
8	97,29	93,44	94,11	97,82	99,51	92,62	94,25	93,83	80,92	93,60
9	92,85	95,47	92,40	94,28	94,52	91,43	98,44	92,53	76,92	94,82
10	94,61	96,70	96,00	94,99	98,42	95,22	91,05	93,72	83,22	96,14
11	96,17	96,99	92,49	97,47	90,43	96,94	98,04	96,54	86,68	94,32
12	99,45	100,24	93,31	94,43	91,53	95,75	95,72	94,11	89,04	93,90
Média	95,25	92,34	93,67	94,06	92,59	94,73	94,34	92,54	86,96	94,19
D.P.*	2,37	6,22	1,94	2,60	3,70	1,74	2,36	2,20	7,12	2,22
C.V.(%)*	2,49	6,74	2,07	2,76	3,99	1,84	2,50	2,37	8,19	2,36

\* D.P. = desvio-pradrão; C.V. = Coeficiente de variação.

Tabela 5.63a Análise da variância (ANOVA) dos valores de ED para a formulação não revestida (FE) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses.

<i>Fonte de Variação</i>	<i>Graus de Liberdade</i>	<i>Soma dos Quadrados</i>	<i>Quadrados Médios</i>	<i>Valor-P</i>	<i>Nível de Significância (F)*</i>
<i>Entre os Grupos</i>	4	66,6292	16,6573	0,3162	1,2120
<i>Dentro dos Grupos</i>	55	755,9170	13,7439		
<i>Total</i>	59				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{crítico}} = 2,43$ .

Tabela 5.63b Análise da Variância (ANOVA) dos valores de ED para a formulação revestida (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada por seis meses.

<i>Fonte de Variação</i>	<i>Graus de Liberdade</i>	<i>Soma dos Quadrados</i>	<i>Quadrados Médios</i>	<i>Valor-P</i>	<i>Nível de Significância (F)*</i>
<i>Entre os Grupos</i>	4	502,0086	125,5021	$1,213 \times 10^{-5}$	8,9543
<i>Dentro dos Grupos</i>	55	770,8743	14,0159		
<i>Total</i>	59				

\*nível de significância para  $p < 0,05$ ;  $F_{\text{crítico}} = 2,54$ .

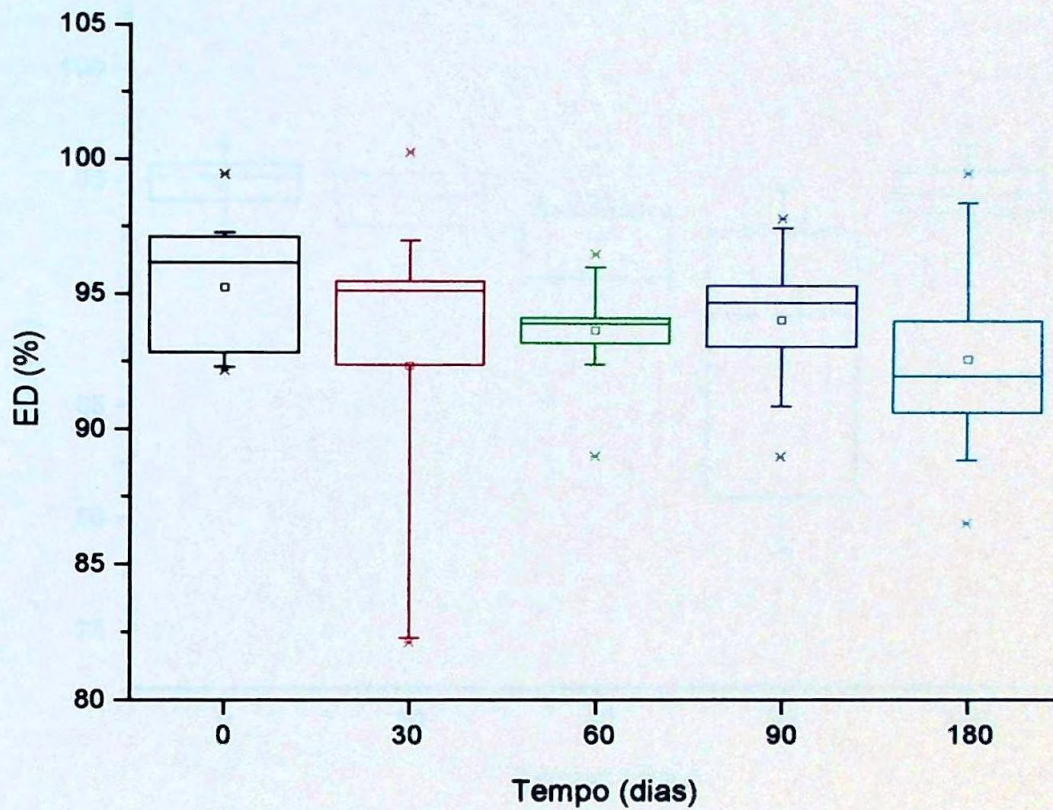


Figura 5.36a Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) da

formulação não revestida (FE) durante estudos de estabilidade acelerada (40°C/75% UR). As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

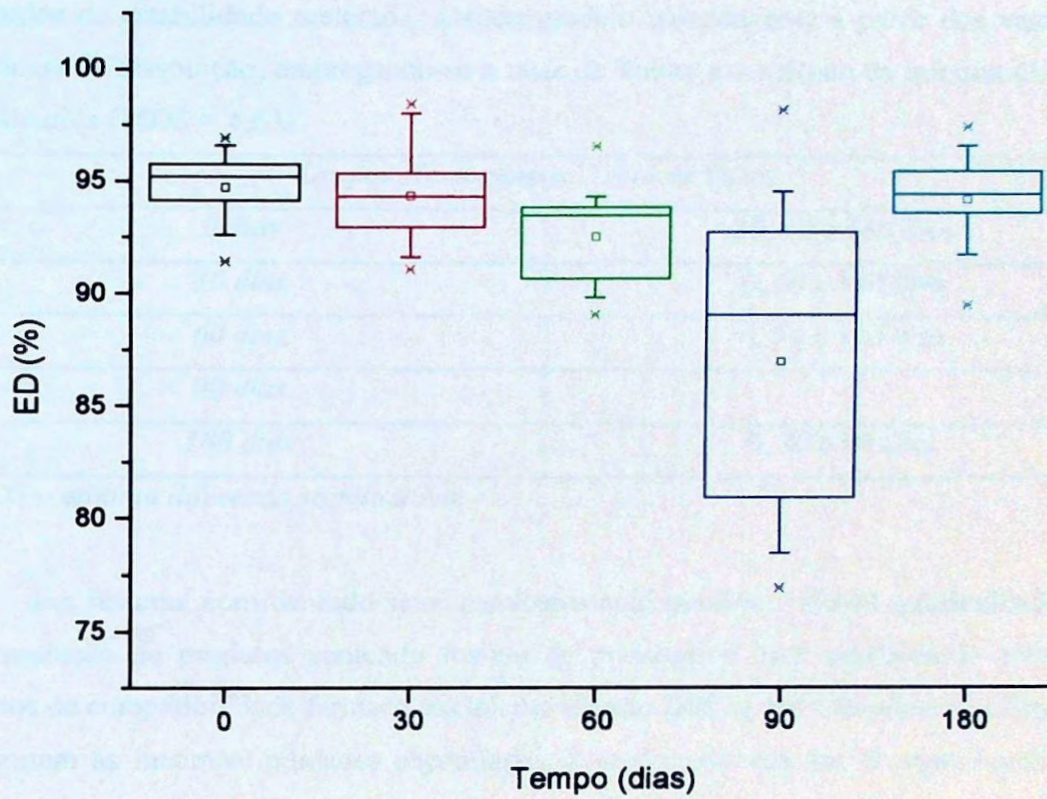


Figura 5.36b Comparação os valores de porcentagem de eficiência de dissolução (ED) da formulação revestida (FER) durante estudos de estabilidade acelerada (40°C/75% UR). As médias são indicadas pelos cilindros nas caixas.

Tabela 5.64 Comparação dos perfis de dissolução da formulação revestida (FER) submetida a estudos de estabilidade acelerada, usando modelo independente a partir dos valores de eficiência de dissolução, empregando-se o teste de Tukey e o método da mínima diferença significativa (MDS = 4,63).

<i>Grupos Homogêneos/ Teste de Tukey</i>	
<i>0 dias</i>	30, 60 e 180 dias
<i>30 dias</i>	0, 60 e 180 dias
<i>60 dias</i>	0, 30 e 180 dias
<i>90 dias</i>	-
<i>180 dias</i>	0, 30 e 60 dias

\* *MDS – mínima diferença significativa.*

Em resumo, considerando-se os resultados aqui obtidos é visível a dificuldade para a formulação de produtos contendo fosfato de primaquina com estabilidade adequada. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente usando DSC usando técnicas auxiliares que confirmem as incompatibilidades encontradas, e análise do sistema de embalagem mais adequado são aconselhados, tendo em vista tratar-se de fármaco com elevada instabilidade fotoquímica e com emprego, predominantemente, em regiões de elevada temperatura e umidade - onde é sabido favorecer a velocidade de reações de decomposição de fármacos mesmo em embalagens com função barreira considerável (Lachman *et al.*, 2001).

*Conclusão*



Os resultados obtidos no presente estudo permitiram as seguintes conclusões:

1. Embora os lotes A1 e A2 de comprimidos de sulfato de quinino aqui estudados, tenham apresentado uma liberação *in vitro* adequada do fármaco (dissolução), as características físico-químicas e as curvas DSC sugerem que a estabilidade do fármaco está comprometida.
2. As características físico-químicas e as curvas DSC apresentados pelos lotes B1, B2 e B3 de difosfato de cloroquina indicam integridade do fármaco nas amostras; contudo, a elevada friabilidade apresentada por todos os lotes analisados sugere uma revisão na formulação e/ou processo de compressão.
3. As amostras contendo fosfato de primaquina estiveram em conformidade com especificações farmacopeicas no que se referiu a dureza, friabilidade, teor e dissolução. Embora as amostras de fosfato de primaquina estudadas tenham sido aprovados pelos critérios propostos Farmacopéia Americana (1999), elas não apresentaram desempenho adequado no teste de dissolução. O perfil de dissolução para as amostras de comprimidos de fosfato de primaquina analisadas mostraram pequena retenção do fármaco durante a liberação, resultado não esperado para fármacos de pronta liberação. Estudos usando calorimetria exploratória diferencial (DSC) sugerem alteração da estabilidade do fármaco.
4. Nos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente usando DSC, alteração foi observada para as misturas físicas na proporção 1:1 entre fosfato de primaquina e lactose, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio, sugerindo incompatibilidade entre eles.
5. Durante os estudos de estabilidade acelerada para os comprimidos de fosfato de primaquina produzidos, mudanças na coloração dos comprimidos - de alaranjado para marrom claro - sugerem a ocorrência de reações intrínsecas na formulação. Os parâmetros peso médio, diâmetro, espessura e friabilidade sofreram ligeiro aumento durante o armazenamento, ao passo que a dureza e teor do fármaco diminuíram, nas mesmas condições. Embora os comprimidos de fosfato de primaquina tenham apresentado uma liberação *in vitro* adequada do fármaco (dissolução) durante estudo de estabilidade, as características físico-químicas observadas tornam visível a dificuldade para a formulação de produtos contendo fosfato de primaquina com estabilidade adequada.

*Perspectivas  
Futuras*

---

Tendo em vista os problemas encontrados nos produtos disponíveis para tratamento da malária no Brasil pretende-se, em etapa posterior:

- Estudar a compatibilidade fármaco-excipiente para sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e completar os estudos com fosfato de primaquina usando DSC e técnicas complementares, como microscopia eletrônica exploratória (SEM), termogravimetria (TG/DTG) e outras.
- Elaborar de formulações com eficácia, segurança e qualidade para os fármacos sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina.
- Avaliar a embalagem adequada para os antimaláricos - sulfato de quinino, difosfato de cloroquina e fosfato de primaquina -, tendo em vista o elevado risco de alteração fotoquímica e formação de compostos tóxicos por estes fármacos.

*Anexos*

---

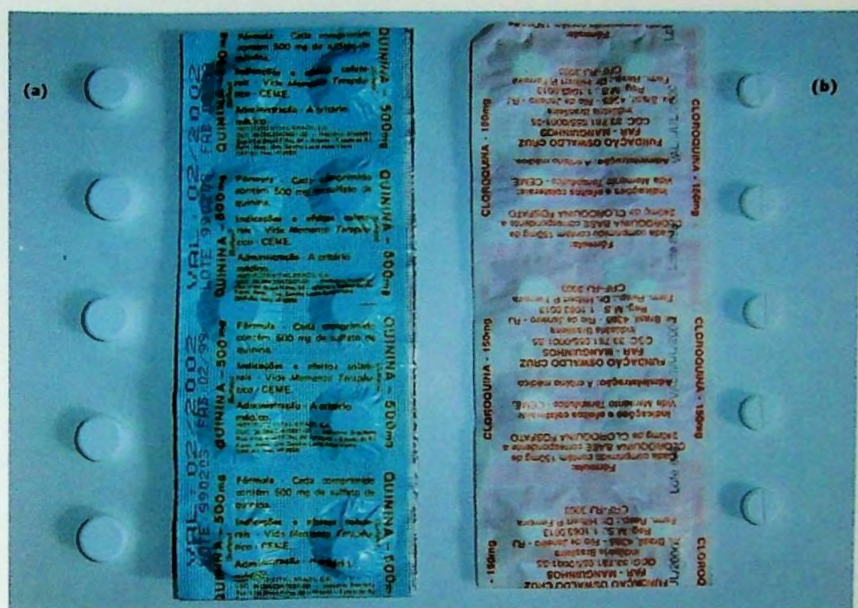


Figura 1 Embalagens em "strip" (a) comprimidos de sulfato de quinino 500 mg e (b) comprimidos contendo 150 mg cloroquina base disponíveis para tratamento da malária no Brasil.

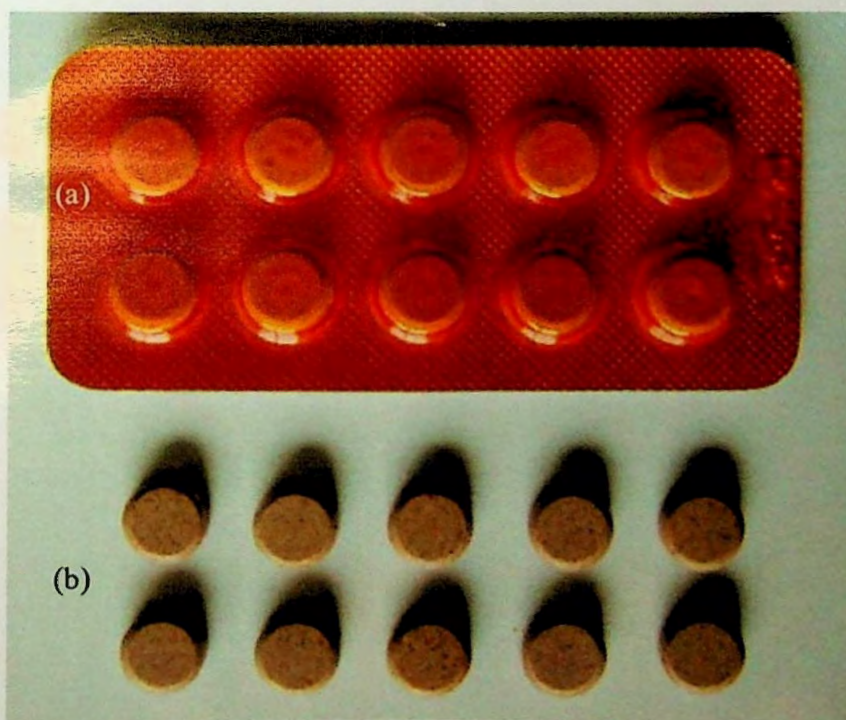


Figura 2 Comprimidos de fosfato de primaquina contendo 15 mg de primaquina base obtidos do Ministério da Saúde – FUNASA: (a) embalagem original, tipo blíster âmbar, contendo 10 comprimidos; (b) comprimidos após simples remoção da embalagem.

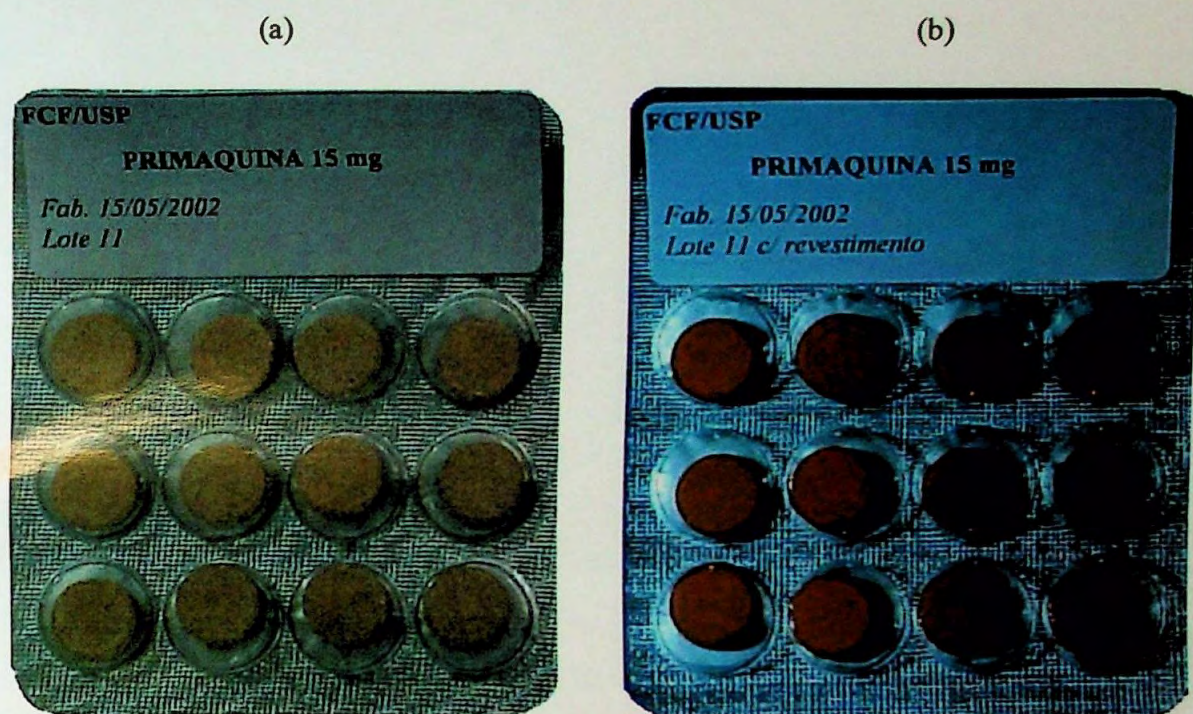


Figura 3 Comprimidos de fosfato de primaquina contendo 15 mg de primaquina base obtidos no laboratório de farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) acondicionados em blíster PVC transparente: (a) comprimidos não-revestidos, formulação FE; (b) comprimidos revestidos, formulação FER.



Figura 4a Comprimidos de fosfato de primaquina contendo 15 mg de primaquina base obtidos no laboratório de farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) submetidos a estudo de estabilidade acelerada: (a) formulação FE após 180 dias de armazenamento; (b) formulação FE recém-preparada.

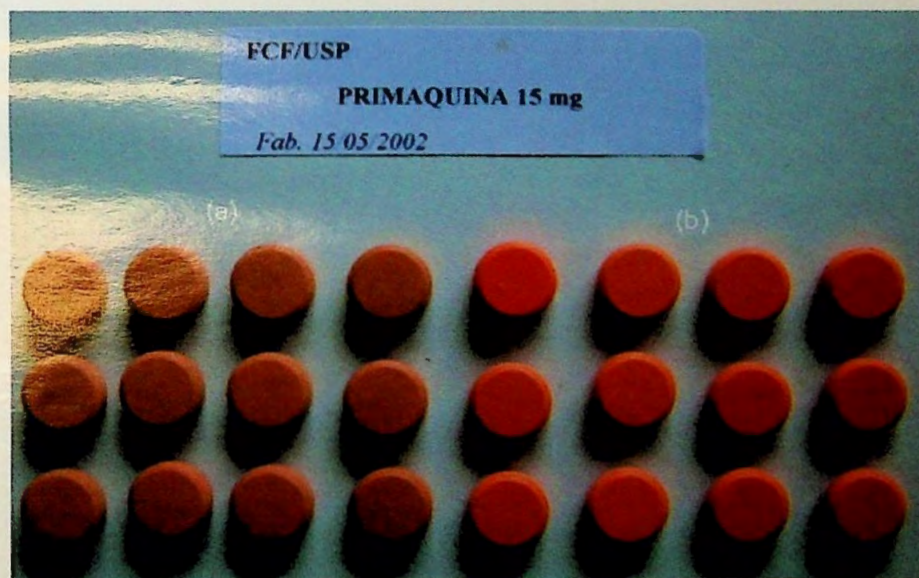


Figura 4b Comprimidos de fosfato de primaquina contendo 15 mg de primaquina base obtidos no laboratório de farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) submetidos a estudo de estabilidade acelerada: (a) formulação FER após 180 dias de armazenamento; (b) formulação FER recém-preparada.

*Referências  
Bibliográficas*



- ABDOU, H.M. *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Easton: Mack Printing, 1989. 554p.
- ABDOU, H.M. Dissolution. *In*: GENARO, A.R. Remington: the science and practice of pharmacy. 19.ed. Easton: Mack publishing, 1995, v.1. 2077p.
- ABDI, Y.A.; RIMONI, G.; ERICSSON, Ö.; A.L.M., C.; MASSELE A.Y. Quality of chloroquine preparations marketed in Dar es Salaam, Tanzania. *Lancet*, London, v.346, n.28, p.1161, 1995.
- ABOUTALEB, A.E.; ABDEL RAHMAN, A.A.; SALEH, S.I.; AHMED, M.O. Preparation and evaluation of directly compressed medazepam hydrochloride tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* New York., v.12, n.11/13, p.2243-2258, 1986.
- ADAMS, E.; DE MAESSCHALCK, R.; DE SPIEGELLER, B.; HEYDEN, Y.V.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.212, p.41-53, 2001.
- ADIKWU, M.; CHUKWU, A; CHIORI, C. Sealant effect of dika fat in the microcapsules of a highly water-soluble drug: chloroquine phosphate. *Acta Pharm. Jugosl.*, Zagreb, v.41, p.61-65, 1991.
- AKERS, M.J. *Can. J. Pharm.*, v. 11, p. 1-10, 1975. *apud*: FORD, J.L.; TIMMINS, P. *Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications*. Chichester: Ellis Horwood, New York, Halsted Press, 1989. 313p. (Ellis Horwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).
- ALBERT, A. *Nature*. v. 172, p. 201, 1953. *apud*: LEE, K.C., HERSEY, J.A. Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.29, p.515-516, 1977.
- ALBERT, A.; REES, C.W. *Nature*, v. 177, p. 433-434, 1956. *apud*: LEE, K.C., HERSEY, J.A. Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.29, p.515-516, 1977.

- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JÚNIOR, L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- ANTUÑANO, F.J.L. ; SCHMUNIS, G. Diagnóstico de malária. *Publicación Científica*, Ginebra, n.512. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/>. Acesso em: 16 jan. 2003.
- ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacéutica estudios *in vitro* e *in vivo*. *Acta Farm. Bonaerense*, La Plata, v.10, n.2, p.123-133, 1991.
- ARMSTRONG, N.A.; JAMES, K.C. *Understanding experimental design and interpretation in pharmaceuticals*. Chichester: Ellis Harwood, 1990. p.7-45. (Ellis Horwood series in pharmaceutical technology).
- ARONSON, H. Correction factor for dissolution profile calculations. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 82, n. 11, p. 1190, 1993.
- AYRES, J.W. Lot-to-lot variation in dissolution of tolbutamide tablets. *Am. J. Hosp. Pharm.*, Washington, v.37, p.1329-1332, 1980.
- BABU, R.J.; PANDIT, J.K. Enhancement of dissolution rate and hypoglycemic activity of glibenclamide with  $\beta$ -cyclodextrin. *S.T.P. Pharma Sci.*, Paris, v.5, n.3, p.196-201, 1995.
- BATY, J.D.; PRICE EVANS, D.A.; ROBINSON, P.A. The identification of 6-methoxy-8-aminoquiniline as a metabolite of primaquine in man. *Biomed. Mass. Spectrom.*, London, v.2, p.304-306, 1975.
- BODEA, A; LEUCUTA, S.E. Optimization of hydrophilic matrix tablets using a D-optimal design. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.153, p.247-255, 1997.
- BOLAJI, O.O.; BABALOLA, C.P.; DIXON, P.A.F. Characterization of the principal metabolite of quinine in human urine by HMNR spectroscopy. *Xenobiotica*, Basingstoke, v.21, p.447-450, 1991.
- BOLTON, S. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. 646p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.44).

- BOS, C.E.; BOLHUIS, G.K.; LERK, C.F. Optimization of tablet formulation based on starch/lactose granulation for use in tropical countries direct. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.17, p.2373-2389, 1991.
- BOTHA, S.A.; LÖTTER, A.P. Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.16, n.12, p.1945-1954, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Boletim Epidemiológico*. Brasília: 1999. Disponível em: [http://www.funasa.gov.br/pub/pdfs/boletim\\_epi\\_edicao\\_especial.pdf/](http://www.funasa.gov.br/pub/pdfs/boletim_epi_edicao_especial.pdf/). Acesso em: 28 abr. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. *Manual de Terapêutica da Malária*. Brasília: junho/2001. Disponível em: [http://www.funasa.gov.br/pub/pdfs/manu\\_terapeutica\\_malaria.pdf/](http://www.funasa.gov.br/pub/pdfs/manu_terapeutica_malaria.pdf/). Acesso em: 28 jan. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução nº 84 de 19 de março de 2002*. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 20 mar 2002a, Seção1, p.75-77. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/index.htm/>. Acesso em: 15 abr. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. *Programa Nacional de Prevenção e Controle da malária*. Brasília: dezembro/2002b. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/epi/malaria/pdfs/pncm.pdf/>. Acesso em: 16 jan. 2003.
- BRITISH Pharmacopoea. London: Her Majesty's Stationary Office, 1993.
- BRODIE, B.B.; BAER, J.E.; CRAIG, L.C. Metabolic products of chincona alkaloids in human urine. *J. Biol. Chem.*, Bethesda, v.188, p.567-581, 1951.
- BROWN, M.E. *Introduction to thermal analysis*. London: Chapman and Hall, 1988. 211p.

- BRYSON, H.M.; GOA, K.L. Halofantrine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, Auckland, v.43, n.2, p.236-258, 1992.
- CANOTILHO, J.; SOUZA, A.T.B.; PINTO, J.A.M.C. Análise Térmica. Interesse em tecnologia farmacêutica. *Rev. Port. Farm.*, Lisboa, v.42, n.4, p.3-12, 1992.
- CARSTENSEN, J.T. *Drug stability: principle and practices*. New York:M. Dekker, 1990. 520p. (Drug and the pharmaceutical sciences, v.43, XY/N-1).
- CELIK, M.; DRISCOLL, C.E. An overview of the effects of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compactation and pos-compactation properties of compacts. *Drug Dev Ind. Pharm.*, New York, v.16, n.17, p.2465-2468, 1990.
- CHIOU, W.L. Mechanism of increased rates of dissolution and oral absorption of chloranphenicol from chloranfenicol-urea solid dispersion system. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.60, n.9, p.1406-1408, 1971.
- CHIU, D.; KUYPERS, F.; LUBIN, B. Lipid peroxidation in human red cells. *Semin. Hematol.*, v. 26, p. 257-276, 1989. *apud*: KRISTENSEN, S.; GRINBERG, L.; TONNENSEN, H. H. Photoreactivity of biologically active compounds. XI. Primaquine and metabolites as radical inducers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Shannon, v. 5, p. 139-146, 1997.
- CHOULIS, N.H.; PAPADOULOS, H. Timed-release tablets containing quinine sulfate. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.64, n.6, p.1033-1035, 1975.
- CRUZ, M.L. *Latenciação de Quimioterápicos*. Preparação de iminas derivadas de polissacarídeos oxidados e antimaláricos. São Paulo, 1988. 238p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- DAVIS, S.S. Scientific Principles in design of drug dosage formulations. *Br. Med. J.*, London, v.8, p.102-105, 1972.

- DOORNBOS, D.A.; DE HAAN, P. Optimization techniques in formulation and processing. *apud*: SWARBRICK, J., BOYLAN, J.C, eds. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 1995, p. 75-160. (Nuclear medicine and pharmacy to permeation enhancement through skin, v.11).
- DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorpt: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.1, p.11-22, 1998.
- EDAFIOGHO, I.O.; MULOKOZIM G.; MULOKOZI, A.M.; DIETESPIFF, S. Differential scanning calorimetry of chloroquine sulphate exposed to sun, heat and ultraviolet radiation. *J. Therm. Anal.*, London, v.32, p.1567-1574, 1987.
- EPSTEIN, J.H.; WINTROUB, B.U. Photosensitivity due to drugs. *Drugs*, Auckland, v.30, p.42-57, 1985.
- EUROPEAN Pharmacopoeia. 3.ed. Strasbourg: Council of Europe, 1997. (European treaty series, n.50).
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1996. pt.2.
- FERRAZ, H.G. *Avaliação biofarmacêutica in vitro e in vivo (bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil*. São Paulo, 1997. 135p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.
- FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; UEHARA, A C.; REIS, M.T.; SIGUENAGA, A M. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo, v.35, n.1, p.95-99, 1999.
- FERREIRA, M.S.; ALVARADO, C. A. Malária. *In*: VERONEZI, R. *Doenças Infecciosas e parasitárias*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.763-785.

- FERREIRA, E.I. *Malária: aspectos gerais e quimioterapia*. São Paulo: Atheneu, EDUSP, 1982. 179p.
- FERREIRA, E.I. Trends in the research for new antimalarial agents. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.29, n.1, p.1-15, 1993.
- FLETCHER, K.A.; EVANS, D.A.P.; GILLES, H.M.; GREAVES, JK.; BUNNAG, D.; HARINASUTA, T. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bull. W. H. O.*, Geneva, v.59, n.3, p.407-412, 1981.
- FLOREY, K. Analytical profiles of drug substances. London: Academic Press, v. 14, p. 162-163, 1985. *apud*: KRISTENSEN, S.; GRISLINGAAS, A.; GREENHILL, J.V.; SKJETNE, T.; KARLSEN, J.; TONNENSEN, H.H. Photochemical stability of biologically active compounds: V. Photochemical degradation of primaquine in an aqueous medium. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 100, p. 15-23, 1993.
- FORCÍNIO, H. Novidade em blister: resina COC: laminados e inovações de revestimento. *Pharm. Technol.*, Ed. Bras., São Paulo, v.5, n.5, p.22-23, 1998.
- FORCÍNIO, H. Criando Alternativas de Embalagem. *Pharm. Technol.*, Ed. Bras., São Paulo, v. 5, n. 5, p.28-44, 2000.
- FORD, J.L.; TIMMINS, P. *Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications*. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halsted Press, 1989. 313p. (Ellis Harwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).
- FRYAUFF, D.J.; BAIRD, J.K.; BASRI, H. Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falsiparum and vivax malaria. *Lancet*, London, v.346, p.1190-1193, 1995.
- GARDNER, M.J. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falsiparum*. *Nature*, London, v.219, p.498-511, 2002.
- GIRON, D. Thermal analysis in pharmaceutical analysis. *Acta Pharm. Jugosl.*, Zagreb, v.40, p.95-157, 1990.

- GENARO, A.R. Remington: the science and practice of pharmacy. 19.ed. Easton: Mack Publishing, 1995, v.1. 2077p.
- GONZÁLEZ, M.; RETACO, P.; PIZZORNO, M.T.; VOLONTE, M.G. Effect manufacturing technology on the dissolution an ampicilin tablets. *Boll. Chim. Farm. Milan*, v. 134, n.8, p.448-453, 1995.
- GORDON, R.E.; VANKOEVERING, C.L.; REITS, D.J. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.21, p.99-105, 1984.
- GORDON, M.S.; RUDRARAJU, V.S.; RHIE, J.K.; CHOWHAN, Z.T. The effects of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super desintegrants. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.97, n.11, p.119-131, 1993.
- GUILORY, J.K.; HWANG, S.C.; LACH, J.L. Interactions between pharmaceutical compounds by thermal methods. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.58, n.3, p.301-317, 1969.
- HANLON, J.F. Handbook of packaging engineering. New York: McGraw Hill, 1971. *apud*: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1517p.
- HARDY, M.J. Proceedings of th 7<sup>th</sup> International Conference on Thermal Analysis. Chichester: John Wiley & Sons, 1982, p. 887-892. *apud*: FORD, J.L.; TIMMINS, P. *Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications*. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halsted Press, 1989. 313p. (Ellis Horwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).
- HEDGE, D.A.; HEDGE, D. D., NAGARSENKER, M. S., TIPNIS, H. P. Application of differential scanning calorimetry (DSC) to preformulation compatibility studies between chloroquine phosphate and tablet excipients. *Indian J. Pharm. Sci.*, Mumbai, v.58, n.2, p.71-76, 1996.
- HENRIKSEN, I.; SKAUGRUD, O.; KARLSEN, J. Use of chitosan and chitosan maleate as an excipient in wet granulation of three water-soluble drugs. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.98, p.181-188, 1993.

- HIEN, T.T.; WHITE, N.J. Quinghaosu. *Lancet*, London, v.341, n.8845, p.603-608, 1993.
- ISHI, K.; SAITOU, Y.; YAMADA, R.; ITAI, S.; NEMOTO, M. Novel approach determination of correlation between in vivo and in vitro dissolution using the optimization technique. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v.44, n.8, p.1550-1555, 1996.
- IWUAGWU, M.A.; ALOKO, K.S. Adsorption of Paracetamol and chloroquine phosphate by some antacids. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.44, p.655-658, 1992.
- JACOB, J.T.; PLEIN, E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness and storage conditions on the dissolution rate of Phenobarbital from tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.57, n.5, p.802-805. 1968.
- JACOBSON, H.; REIER, G. Application of differential thermal analysis to compability and stability problems in penicillin-stearic acid mixtures. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.58, n.5, p.631-633, 1969.
- JALAL, I.; ZMAILY, E.; NAJIB, N. Dissolution kinetics of commercially available controlled-release theophylline preparations. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.52, p.63-70, 1989.
- JOY, E. F., BONN, J. D., BARNARD, A. J. *Thermochim. Acta.*, Amsterdam, v. 42, p. 57-68, 1971.
- JUNGHEIM, L.N.; SHEPHERD, T. Designs of antitumor prodrugs: substrates for antibody targeted enzymes. *Chem. Rev.*, Columbus, v.94, n.6, p.1553-1566, 1994.
- KANYOK, T. *TDR, medicines for malaria venture and shin poong pharmaceuticals sign agreement for development of pyronaridine-artesunate for treatment of malaria*. Geneva: WHO, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/notes/np8/em/>. Acesso em: 20 Jan. 2003.
- KENNEDY, R.A.; STEWART, P.J. The effect of ph and ionic strength on the release of quinine adsorbed on to an insoluble sodium polyphosphate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.22, n.7, p.713-719, 1996.



- KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.27, p.48-49, 1975.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALIER, J.H. Agentes Antimaláricos. In: \_\_\_\_\_. *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1988. p. 492-505.
- KRISTENSEN, S.; GRISLINGAAS, A.L.; GREENHILL, J.V.; SKJETNE, T.; TONNENSEN, H.H. Photochemical stability of biologically active compounds: V. Photochemical degradation of primaquine in an aqueous medium. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.100, p.15-23, 1993.
- KRISTENSEN, S.; TONNENSEN, H.H. Photoreactivity of biologically active compounds: VI. Photohemolytical properties of antimalarial in vitro. *Pharm. Sci. Com.*, Oxford, v.4, p.183-191, 1994.
- KRISTENSEN, S.; WANG, R-H., TONNENSEN, H. H., DILLON, J., ROBERTS, J. E. Photoreactivity of biologically active compounds. VIII. Photosensitized polymerization of lens proteins by antimalarial drugs in vitro. *Photochem. Photobiol.*, Augusta, v.61, p.124-130, 1995.
- KRISTENSEN, S.; GRINBERG, L.; TONNENSEN, H.H. Photoreactivity of biologically active compounds. XI. Primaquine and metabolites as radical inducers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Shannon, v.5, p.139-146, 1997.
- KRON, M.A. Substandard primaquine phosphate for US Peace Corps personnel. *Lancet*, London, v.348, n.23, p.1453-1454, 1996.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *The teory and practice of industrial pharmacy*. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1976. 787p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v., 1517p.
- LEE, K.C., HERSEY, J.A. Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.29, p.515-516, 1977.

- LEE, Y.L.; GO, M. A differential scanning calorimetry study of the interaction of the antimalarial agent halofantrine with dipalmitoyl phosphatidyl choline bilayers. *Chem. Pharm. Bull*, Tokyo, v.43, n.12, p.2226-2231, 1995.
- LEVY, G.; GUMTOWN, R.H. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 52, p.1139, 1963. *apud*: JACOB, J.T.; PLEIN, E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness and storage conditions on the dissolution rate of Phenobarbital from tablets. *J. Pharm. Sci*, New York, v. 57, n. 5, p. 802-805, 1968.
- LIDDLE, C.; GRAHAM, G.G.; CHRISTOPHER, R.K.; BHUWAPATHANAPUN, S.; DUFFIELD, A.M. Identification of new urinary metabolites in man of quinine using methane chemical ionization gas chromatography-mass spectrometry. *Xenobiotica*, Basingstoke, v.11, p.81-87, 1981.
- MALARIA NET. Distribuição geográfica de vetores da malária. Brasília: maio de 2002. Disponível em: <http://www.malarianet.hpg.ig.com.br/3.htm/>. Acesso em: 17 jan. 2003.
- MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; STORPIRTIS, S. PINHO, J.J.R.G. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. *Revista Portuguesa de Farmácia*, Coimbra, v. 51, n. 1, p. 33-41, 2001.
- MIHALY, G.W.; WARD, S.A.; EDWARDS, G.; LEORME, M.L.; BRECKENRIDGE, A.M. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Oxford, v.17, p.441-446, 1984.
- MILLER, T.A., YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 23, p. 55-67, 1985.
- MOORE, D.E.; HEMMENS, V.J. Photosensitization by antimalarial drugs. *Photochem. Photobiol.*, Augusta, v.36, p.71-77, 1982.
- MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, Eugene, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

- MOREL, C. TDR News: An extraordinary moment: mosquito and malaria genomes revealed together. *WHO*, n.69, nov.2002. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news69/genome.htm/>. Acesso em: 20 Jan. 2003.
- MULOKOZI, G.; EDAFIOGHO, I.; MULOKOZI, A. M.; DIETE-SPIFF S. DSC of sun-exposed chloroquine phosphate. *J. Therm. Anal.*, London, v.32, p.113-1143, 1987.
- MURA, P.; FAUCCI, M. T.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.24, n.8, p.747-756, 1998.
- NGO, T.H.; VERTOMMEN, J.; KINGET, R. Formulation of artemisin tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.146, p.271-274, 1997.
- NORD, K.; KARLSEN, J.; TÖNNENSEN, H.H. Photochemical stability of biologically active compounds. IV Photochemical degradation of chloroquine. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.72, p.11-18, 1991.
- NORD, K.; ORSTEEN, A.L.; KARLSEN, J.; TONNENSEN, H.H. Photoreactivity of biologically active compounds, X: Photoreactivity of chloroquine in aqueous solution. *Pharmazie*, Eschborn, v.52, p.598-603, 1997.
- NUDELMAN, N.E.S. *Estabilid de medicamentos*. Buenos Aires: [s.n], 1975.
- OTSUKA, M.; MATSUDA, Y. Effects of environmental temperature and compression energy on polimorphic transformation during tableting. *Drug dev. Ind. Pharm.*, New York, v.19, p.2241-2269, 1993.
- PANISKO, D.M.; KEYSTONE, J.S. Treatment of malaria. *Drugs*, Auckland, v.39, n.2, p.160-89, 1990.
- PARROTT, E.L.; WURSTER, D.E.; HIGUCHI, T. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, v. 44, n. 269, 1955. *apud.*: JACOB, J.T.; PLEIN, E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness and storage conditions on the dissolution rate of Phenobarbital from tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.57, n.5, p.802-805. 1968.

- PECOUL, B. Access to essential drugs in poor countries: A lost battle? *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.281, n.4, p.361-367, 1999.
- PESONEN, T.; KANERVA, H.; HIRVONEN, J.; NUUJA, T.; POHJOLA, J. The incompatibilities between chlorhexidine diacetate and some tablet excipient. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.6, p.747-752, 1995.
- PILCHIK, R. Pharmaceutical Blister Packaging, Part I: rationale and Materials. *Pharm. Technol.*, Eugene, v.24, n.11, p.68-78, 2000.
- PILPEL, N.; OTUYEMI, S.O.; KURUP, T.R.R. Factors affecting the disintegration and dissolution of chloroquine phosphate/starch tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.30, p.214-219, 1978.
- PORTILLO, H.D. As bases da malária. Seqüenciamento dos genomas do causador e do transmissor da doença estimula pesquisa de novas drogas. *Pesqui. Fapesp*, São Paulo, n.81, p.44-45, 2002.
- PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992. v.1. 1134p.
- REYNOLDS, J.E.F. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 29.ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989, p. 506-518. *apud*: KRISTENSEN, S.; GRINBERG, L.; TONNENSEN, H.H. Photoreactivity of biologically active compounds. XI. Primaquine and metabolites as radical inducers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Shannon, v. 5, p. 139-146, 1997.
- RIBEIRO, Y.A.; OLIVEIRA, J.D.S.; LELES, M.I.G.; JUIZ, S.A; IONASHIRO, M. Thermal decomposition of some analgesic agents. *J. Therm. Anal.*, London, v.46, p.1645-1655, 1996.
- ROBUSTI, L.M.G. *Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC*. Araraquara, 2001. 135f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista.
- ROLL BACK Malaria. *Developing new antimalarial drugs*. Geneva: WHO, [2003]. Disponível em: <http://www.who.int/>. Acesso em: 20 Jan. 2003.

- RUBINSTEIN, M.H. Tableting machines: the need for a quantum leap in design. *Pharm. Technol.*, Eugene, v.4, p.42-50, 1992.
- RUDNIK, E., SCHWARTZ, Z.J.B. Oral solid dosage forms. *apud*: GENARO, A.R. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19.ed. Easton: Mack publishing, 1995, v. 2, p. 1615, 1623, 1625.
- SALAKO, L.A. Pharmacokinetics of antimalarial drugs: their therapeutic and toxicological implications. *Ann. Inst. Supper. Sanita*, v. 21, p. 315-325, 1985. *apud*: NORD, K., KARLSEN, J., TÖNNENSEN, H.H. Photochemical stability of biologically active compounds. IV Photochemical degradation of chloroquine. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.72, p. 11-18, 1991.
- SCHWARTZ, E.; REGEV-YOCHAY, G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxyclyne. *Clin. Infec. Dis.*, Chicago, v.29, p.1502-1506, 1999.
- SEKIGUCHI, K., NORBORU, O., UEDA, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 12, p. 134, 1964. *apud*: CHIOU, W.L. Mechanism of increased rates of dissolution and oral absorption of chloranphenicol from chloranphenicol-urea solid dispersion system. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 60, n. 9, 1406-1408, 1971.
- SEYDEL, J.K., WIWSE, M., KANSY, M., SCHAPER, K.L., WALTER, R. Tropical diseases, recent drug developments with special emphasis on antimalarial and antileprosy drugs. *Trends in drug research*, v. 13, p. 109-31, 1990. *apud*.: CRUZ, M. L. *Latenciação de Quimioterápicos*. São Paulo, 1995. 238p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- SHAH, V.P.; NOORY, A.; NOORY, C.; McCULLOUGH, B.; CLARKE, S.; EVERETT, R.; NAVIASKY, H.; SRINIVASAN, B.N.; FORTMAN, D.; SKELLY, J.P. In vitro dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.125, p.99-106, 1995.
- SHARGEL. L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 3.ed. London: Prentice-Hall International, 1993. 625p.
- SHI, Y.P. Immunogenicity and in vitro protective efficacy of a recombinant multistage *Plasmodium falciparum* candidate vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, , v.96, p.1615-1620, 1999.

SKOUG, J.W.; HALSTEAD, G.W.; THEIRS, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHS, B.R. Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms. *Pharm. Technol.*, Eugene, v.20, n.5, p.58-72, 1996.

SOTO, J.; TOLEDO, J.; RODRÍGUEZ, M. Primaquine prophylaxis against malaria in non-immune Colombian soldiers: efficacy and toxicity. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.129, n.4, p.129-241, 1998.

STORPIRTIS, S. Biofarmácia e biofarmacotécnica: ensino e pesquisa. *Infarma*. Brasília, v.2, n.4, p. 19-20, 1993.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.31, n.2, p.63-70, 1995.

STORPIRTIS, S; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUEZ, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

SWEENEY, W.M., HARDY, S.M., DORNBUSH, A.C., RUEGOEGGER, J.M. Antibiot. Med. Clin. Ther., v. 4, p. 642-656, 1957. *apud*: LEE, K.C., HERSEY, J.A. Oxytetracycline tablet formulations: preformulation stability screening using differential thermal analysis. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v. 29, p. 515-516, 1977.

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 1995, p.75-160.

TAJERZADEH, H.; ROUINI, M.R.; GHARECOLCHIAN, A. Relative bioavailability and pharmacokinetic parameters following administration of single oral dose (2x150 mg) of chloroquine tablet in healthy subjects. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.20, p.2393-2402, 1995.

TENENBAUM, L.; DENNY, M.; TUFFANELLI, M.D. Antimalarial agents. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.116, p.587-591, 1980.

THE MERCK index. 12.ed. Whitehouse Station, 1996. p. 2220, 7925, 8244.

TINGSTAD, J.E. Dissolution rate testing for the optimization of formulations and routine control. *Pharm. Ind.*, Aulendorf, v.40, n.7, p.751-757, 1978.

UNITED STATES Pharmacopeia 23.ed.rev. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995. 2391p.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999. 2569p.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP 25. Supplement 1 Rockville: U. S. Pharmacopeial Convention, 2000.

TÖNNENSEN, H.H.; GRISLINGAAS, A.; WOO, S.O.; KARLSEN, J. Photochemical stability of antimalarials. I. Hydroxychloroquine. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.43, p.215-219, 1988.

TRACY, J.W.; WEBSTER JÚNIOR, L.T. Fármacos usados no tratamento das protozooses. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. eds. *GOODMAN & GILMAN as bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. p.709-724.

TROUILLER, P.; OLLIARO, P. Drug development output: what proportion for tropical diseases? *Lancet*, London, v.354, n.9173, p.164, 1999.

UNITED STATES. Center for Disease Control & Prevention. National Center for Infectious Diseases. Division of Parasitic Diseases. *Malaria. Parasites and Health*. Disponível em: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/>. Acesso em: 20 jan. 2003.

UNITED STATES. Department of Healthy and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. Rockville: CMC, 1997. 17p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em 07 Jan 2002.

UNITED STATES. Department of Healthy and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry*.

- Q1A. Stability testing of new drug substances and products*. Rockville: FDA, 2002. Disponível em: <http://www.ich.org/ich5q.html#Stability>. Acesso em: 07 Apr. 2002.
- VAN AERDE, P.; LIMON, J.P.; DE RUDDER, P.; VAN SEVEREN, R.; BRAEKMAN, P. Polymorphic behavior of chloroquine diphosphate. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.36, p.190-191, 1984.
- VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; WALLIS, S.H. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.7, p.847-855, 1995.
- VIEIRA, S. *Introdução à Bioestatística*. 3.ed. Rio de Janeiro: Campus, 1980. 196p.
- WANWIMOLRUK, S.; WONG, S.; ZANG, H.; COVILLE, P. F.; WALKER, R. J. Metabolism of quinine in man: identification of major metabolite, and effects of smoking and rifampicin pretreatment. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.47, p.957-963, 1995.
- WEHRLE, P.; NOBELIS, P.; STAMM, A. Principales methods d'optimization employées en génie pharmaceutique. *S.T.P. Pharma*, Paris, v.5, p.481-489, 1989.
- WEISS, W.R.; OLOO, A.F.; JOHNSON, A.; KOECH, D.; HOFFMAN, S.L. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and hydroxychloroquine plus proguanil. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.171, p.1569-1575, 1995.
- WELLS, J.I. *Pharmaceutical preformulation* the physicochemical properties of drug substances. New York: Ellis Horwood, 1988. 227p. (Ellis Horwood books in biological sciences; series in pharmaceutical technology).
- WENDLANDT, W.W. *Thermal analysis*. 3.ed. New York: Wiley, 1985. 360p. (Chemical analysis, v.19, XY/N-1).
- WERNSDORFER, W.H. The development and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol. Today*, Amsterdam, v.7, p.297-303, 1991.



- 
- WERNSDORFER, W.H. Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop.*, Shannon, v.56, n.2-3, p.143-56, 1994.
- WHITE, N.J. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.10, p.187-215, 1985.
- WHITE, N.J. Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *Br. J. clin. Pharmacol.*, Oxford, v.34, p.1-10, 1992.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Malaria Situation. *World Health Statistics Quarterly*. Geneva, v.40, p. 142-70, 1997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Malaria Situation : malaria: a global crisis. Geneva, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Malaria. Fact Sheet 94. Washington: WHO, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/inf-fs/em/fact094.html/>. Acesso em: 31 out. 2002.
- ZHOU, F.; VERVAET, C.; REMON, J.P. Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.133, p.155-160, 1996.

# *Apêndice*

---

## ESQUEMAS DE PRIMEIRA ESCOLHA

Tabela 1 - Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses							
	1º dia		2º e 3º dias		4º, 5º, 6º e 7º dias			
	Cloroquina Comprimido	Primaquina Comprimido adulto	Cloroquina Comprimido infantil	Cloroquina Comprimido	Primaquina Comprimido Adulto	Primaquina Comprimido Infantil	Primaquina Comprimido Adulto	Primaquina Comprimido Infantil
Menor de 6 meses	¼	-	-	¼	-	-	-	-
6 a 11 meses	½	-	1	½	-	1	-	1
1 a 2 anos	1	-	1	½	-	1	-	1
3 a 6 anos	1	-	2	1	-	2	-	2
7 a 11 anos	2	1	1	1 e ½	1	1	1	1
12 a 14 anos	3	1 e ½	-	2	1 e ½	-	1 e ½	-
15 ou mais	4	2	-	3	2	-	2	-

Primaquina: comprimidos para adultos com 15 mg da base e para crianças com 5 mg da base. A cloroquina e a primaquina deverão ser ingeridas preferencialmente às refeições. Não administrar primaquina para gestantes e crianças com até 6 meses de idade. Ver tabela 10. Se surgir icterícia, suspender a primaquina.

Tabela 2 - Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com quinina em 3 dias + doxociclina em 5 dias + primaquina no 6º dia.

Grupos Etários	Fármacos e Doses				
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias		6º dia
	Quinina Comprimido	Doxociclina Comprimido	Doxociclina Comprimido	Doxociclina Comprimido	Primaquina Comprimido
8 a 11 anos	1 e ½	1	1	1	1
12 a 14 anos	2 e ½	1 e ½	1 e ½	1 e ½	2
15 ou mais anos	4	2	2	2	3

A dose diária da quinina e da doxociclina deve ser dividida em duas tomadas, de 12/12 horas. A doxociclina e a primaquina não deve ser dada a gestantes. Neste caso, usar Tabela 7. Para menores de 8 anos e maiores de 6 meses de idade, usar a Tabela 6.

Tabela 3 – Esquema recomendado para tratamento de infecções mistas por *Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum* com mefloquina em dose única e primaquina em 7 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses				
	Mefloquina Comprimido	1º dia		2º e 7º dias	
		Primaquina Comprimido		Primaquina Comprimido	
		Adulto	Infantil	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	*	-	-	-	-
6 a 11 meses	¼	-	¼	-	1
1 a 2 anos	½	-	¼	-	1
3 a 4 anos	1	-	½	-	2
5 a 6 anos	1 e ¼	-	½	-	2
7 a 8 anos	1 e ½	-	1	1	1
9 a 10 anos	2	-	1	1	1
11 a 12 anos	2 e ½	-	2	1 e ½	-
13 a 14 anos	3	-	2	1 e ½	-
15 ou mais	4	2	-	2	-

\*Calcular 15 a 20 mg/Kg de peso.

A dose diária de mefloquina pode ser dividida em duas tomadas com intervalo de até 12 horas. Não usar primaquina em gestantes e menores de 6 meses. Ver Tabela 10.

Tabela 4 – Esquema recomendado para tratamento de infecções por *Plasmodium malarie* com cloroquina em 3 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses		
	Cloroquina Comprimido		
	1º dia	2º dia	3º dia
Menor de 6 meses	¼	¼	¼
6 a 11 meses	½	½	½
1 a 2 anos	1	½	½
3 a 6 anos	1	1	1
7 a 11 anos	2	1 e ½	1 e ½
12 a 14 anos	3	2	2
15 ou mais anos	4	3	3

OBS: Diferente do *P. vivax*, não se usa primaquina para o *P. malarie*.

## ESQUEMAS ALTERNATIVOS

Tabela 5 – Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* em crianças apresentando vômitos, com cápsulas retais de artesunato em 4 dias, e primaquina por 7 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses			
	1º, 2º e 3º dias	4º dia	5º e 11º dias	
	Artesunato Cápsula retal	Artesunato Cápsula retal	Primaquina Comprimido	
			Adulto	Infantil
1 a 2 anos	1	1	1	-
3 a 5 anos	2 (A)	1	-	½
6 a 9 anos	3 (B)	1	2	-
10 a 12 anos	3 (B)	3 (B)	-	1

Cápsula retal com 50 mg. A cápsula retal pode ser conservada à temperatura ambiente. Primaquina infantil e adulto com 5 mg e 15 mg de primaquina-base, respectivamente. A dose de primaquina é de 0,50 mg/Kg de peso devendo ser ingerida, preferencialmente, às refeições.

(A) Administrar uma cápsula retal de 12 em 12 horas.

(B) Administrar uma cápsula retal de 8 em 8 horas.

Para menores de 1 ano e maiores de 12 anos, usar Tabela 1.

OBS: Não usar este esquema para crianças com diarreia.

Tabela 6 – Esquema alternativo para tratamento de infecções por *Plasmodium falciparum* com mefloquina em dose única e primaquina no 2º dia.

Grupos Etários	Fármacos e Doses		
	1º dia	2º dia	
	Mefloquina Comprimido	Primaquina Comprimido	
		Infantil	Adulto
Menor de 6 meses	*	-	-
6 a 11 meses	¼	1	-
1 a 2 anos	½	-	½
3 a 4 anos	1	-	1
5 a 6 anos	1 e ¼	-	1
7 a 8 anos	1 e ½	-	1 e ½
9 a 10 anos	2	-	1 e ½
11 a 12 anos	2 e ½	-	1 e ½
13 a 14 anos	3	-	2
15 ou mais anos	4	-	3

\*Calcular 15 a 20 mg/Kg de peso.

A dose diária de mefloquina pode ser dada em duas tomadas com intervalo de 12 horas.

Não usar mefloquina se tiver usado quinina nas últimas 24 horas.

Não se deve usar mefloquina em gestantes do primeiro trimestre de gravidez.

Não usar primaquina em gestantes e menores de 6 meses.

Tabela 7 – Tratamento alternativo das infecções por *Plasmodium falciparum* com quinina em 7 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses
	Quinina Comprimido (dose diária durante 7 dias)
Menor de 6 meses	¼
6 a 11 meses	½
1 a 2 anos	¾
3 a 6 anos	1
7 a 11 anos	1 e ½
12 a 14 anos	2
15 ou mais anos	3

A dose diária de quinina deve ser fracionada em 3 tomadas de 8/8 horas.

Tabela 8 – Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* de crianças, com cápsulas retais de artesunato em 4 dias, e dose única de mefloquina no 3º dia e primaquina no 5º dia.

Grupos Etários	Fármacos e Doses			
	1º e 2º dias	3º dia	4º dia	5º dia
	Artesunato cápsula retal	Artesunato cápsula retal	Mefloquina Comprimido	Primaquina (adulto)
1 a 2 anos	1	1	½	½
3 a 5 anos	2 (A)	2 (A)	1	1
6 a 9 anos	3 (B)	3 (B)	1 e ½	1 e ½
10 a 12 anos	3 (B)	3 (B)	2 e ½	2

A cápsula retal pode ser conservada a temperatura ambiente.

A mefloquina pode ser administrada na dose de 15-20 mg/kg, dividida em duas tomadas, com intervalo de 12 horas.

(A) Administrar uma cápsula retal de 12 em 12 horas.

(B) Administrar uma cápsula retal de 8 em 8 horas.

Para menores de 1 ano usar a Tabela 7, e maiores de 12 anos usar a Tabela 2 ou 6.

OBS: Não usar este esquema para criança com diarreia.

Tabela 9 - Esquema alternativo para tratamento das infecções mistas por *Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum* com quinina em 3 dias, doxociclina em 3 dias e primaquina em 7 dias.

Grupos Etários	Fármacos e Doses				
	1º, 2º e 3º dias	4º dia	5º dia	6º ao 11º dias	
	Quinina Comprimido	Doxiciclina Comprimido	Doxiciclina Comprimido	Primaquina Comprimido (adulto)	
8 a 11 anos	1 e ½	1	1	1	
12 a 14 anos	2 e ½	1 e ½	1 e ½	1 e ½	
15 ou mais anos	4	2	2	2	

A dose diária de quinina e de doxociclina deve ser fracionada em duas tomadas de 12/12 horas.

Não usar doxociclina e primaquina em gestantes. Nesses casos, usar Tabela 7 e ver a Tabela 10.

Para menores de 8 anos usar Tabelas 2 ou 6.

Tabela 10 – Esquema de prevenção de recaída da malária por *Plasmodium vivax* com cloroquina em dose única semanal, durante 3 meses\*

Peso (Kg)	Idade	Número de comprimidos (150 mg/base) por semana
5-6	< 4 meses	¼
7-14	4 meses a 2 anos	½
15-18	3-4 anos	¾
19-35	5-10 anos	1
36 e mais	11 e + anos	2

\*Esquema recomendado para pacientes que apresentam recaídas após tratamento correto, e para gestantes e crianças menores de 1 ano. Só deve ser iniciado após término do tratamento com cloroquina em 3 dias.



## TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE E COMPLICADA

Quadro 5 – Esquema recomendado para malária grave por *P. falciparum*.

Fármaco	Observações Importantes
<p><b>1. Primeira escolha</b>  <b>Derivados da Artemisinina</b>  <b>Artesunato endovenoso:</b> 3,2 mg/Kg de peso como dose de ataque e 1,2 mg/Kg de peso nos momentos 4, 24 e 48 horas. Diluir cada dose em 50 ml de solução isotônica (de preferência glicosada a 5% ou 10%), EV em uma hora ou, <b>Artemeter intramuscular</b> aplicar 2,4 mg/Kg de peso, em dose única no 1º dia. Após 24 horas, aplicar 1,6 mg/Kg de peso, a cada 24 horas, por 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento.</p>	<p>Completar o tratamento com: Clindamicina, 20 mg/Kg de peso/dia, por 5 dias, dividida em duas tomadas (12/12 horas), via oral; ou doxociclina, 3,3 mg/Kg de peso/dia dividida em duas tomadas (12/12 horas), por 5 dias, via oral; ou Mefloquina, 15 mg/Kg de peso/dia, em dose única, via oral. Estes medicamentos devem ser administrados ao final do tratamento com os derivados da artemisinina. A doxociclina não deve ser administrada em gestantes e menores de 8 anos. A mefloquina não deve ser usada em gestantes do primeiro trimestre de gravidez</p>
<p><b>2. Segunda escolha</b>  <b>Quinina endovenosa</b>          Infusão de 20-30 mg do sal de dicloridrato de quinina/Kg/dias, diluída em solução isotônica (de preferência glicosada a 5% ou 10%) (máximo 500 ml), durante 4 horas, a cada 8 horas, tendo-se o cuidado para a infusão correr em 4 horas.</p>	<p>Quando o paciente estiver em condições de ingestão oral e a parasitemia estiver em declínio utiliza-se a apresentação oral de sulfato de quinino, nas mesmas dosagens, a cada 8 horas. Manter o tratamento até 48 horas após a negatificação da gota espessa (em geral 7 dias).</p>
<p><b>3. Quinina endovenosa associada à clindamicina endovenosa</b>          A quinina nas mesmas doses do item anterior até 3 dias. Simultaneamente, administrar a clindamicina, 20 mg/Kg de peso, dividida em solução glicosada 5 ou 10% (15 mg/Kg de peso), infundida, gota a gota, em uma hora, por 7 dias.</p>	<p>Esquema indicado para gestantes.</p>

Observação: Os derivados da Artemisinina têm-se mostrado muito eficazes e de ação muito rápida na redução e eliminação da parasitemia. Assim, é necessário que estes medicamentos sejam protegidos do uso abusivo e indicados fundamentalmente para os casos graves e complicados. Em gestantes, o esquema terapêutico específico preferencial é a associação quinina e clindamicina endovenosa (item 3), pela sua eficácia e inocuidade para a mãe e para o feto.