

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS**

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO NA FORMA  
DE SOLUÇÃO ORAL DE SILDENAFIL PARA USO NA  
DISFUNÇÃO ERÉTIL**

*Daniel Jesus de Paula*

**Goiânia - GO  
2010**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS**

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO NA FORMA  
DE SOLUÇÃO ORAL DE SILDENAFIL PARA USO NA  
DISFUNÇÃO ERÉTIL**

*Daniel Jesus de Paula*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, oferecido numa associação entre Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás e Centro Universitário de Anápolis, como requisito para obtenção do título de mestre em Tecnologia Farmacêutica.

Área de concentração: Tecnologia Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral  
Co-Orientador: Prof. Farm. Edilson Pinheiro Peixoto

**Goiânia - GO  
2010**

P324d Paula, Daniel Jesus de.  
Desenvolvimento de formulação na fórmula de solução oral de sildenafil para uso na disfunção erétil / Daniel Jesus de Paula. 2010.  
98 f.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, 2010.

“Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral”.

“Co-orientador: Prof. Farm. Edilson Pinheiro Peixoto”.

1. Sildenafil – solução oral – disfunção erétil – tratamento.  
2. Tecnologia farmacêutica. 3. Disfunção erétil – medicamento – tecnologia. I. Título.

CDU: 616.69-008.1:615.2(043.3)



PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Av. Universitária, 1069 - Setor Universitário  
Caixa Postal 88 - CEP 74605-010  
Goiânia - Goiás - Brasil  
Fone: (62) 3946.1071 - Fax: (62) 3946.1073  
www.ucg.br - prope@ucg.br

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,  
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA  
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELO MESTRANDO DANIEL JESUS DE PAULA, EM  
26 DE JANEIRO DE 2010, CONSIDERADO APROVADO PELA  
BANCA EXAMINADORA.

1) Dr. Lucio Mendes Cabral / UFRJ (Presidente)

2) Dr. Edemilson Cardoso da Conceição / UFG

3) Dr. Ricardo Neves Marreto/UFG

Para Geisla e Daniela, meus grandes  
amores e razão da minha luta.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Cândida C. de Paula e Mário Mendonça de Paula (*in memoriam*), a quem eu devo tudo e sempre confiaram em minha integridade e caráter. Ao meu irmão Mario César, pelo apoio e por sempre estar ao meu lado me ajudando em tudo. A minhas irmãs, Virgínia, Tânia e Lia, pelo o amor incondicional. Ao amigo Fritz pelo companheirismo e pela grandiosa contribuição para realização deste trabalho. Ao professor Dr. Lúcio pela paciência e hospitalidade no Rio de Janeiro, ao professor Edilson pela paciência e compreensão, ao prof. Hamilton pela incansável paciência, a IQUEGO e sua diretoria pelo apoio e financiamento, a Poliana pela ajuda na escrita do abstract e a todos que, direta ou indiretamente, acreditaram em mim, contribuíram para a realização e concretização deste estudo.

**Em especial, a Deus por me fazer um homem de Fé e pelo cuidado especial para comigo!**

Eu tenho uma espécie de dever, dever de sonhar, de sonhar sempre, pois sendo mais do que um expectador de mim mesmo, eu tenho que ter o melhor espetáculo que posso.

Fernando Pessoa

## RESUMO

O surgimento do citrato de sildenafil (CSLD) apresentou-se como uma terapêutica oral efetiva para o tratamento da Disfunção Erétil (DE), no entanto o sildenafil, na forma de comprimidos, tem um período de latência de 30 a 40 minutos, podendo se prolongar mais se for tomado com alimentos. As formulações líquidas apresentam vantagens quanto ao período de latência em relação às formulações sólidas, além de ser uma alternativa viável para o uso pediátrico na Hipertensão Pulmonar, por ser mais fácil de ser administrado e por permitir o ajuste da posologia. O presente trabalho desenvolveu formulações farmacêuticas na forma de solução oral e as submetem a testes em condições não controladas (de prateleiras) e Estabilidade Acelerada descritos na Resolução RE nº 1 de 29 de julho de 2005. Usou-se como metodologia de análise para doseamento do princípio ativo, a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A metodologia foi submetida à validação, obedecendo a resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Foram desenvolvidas inicialmente soluções em três concentrações (7,5, 5,0 e 3,33%) e com diferentes proporções de solvente Soluphuor®. As soluções de CSLD na concentração de 3,33% foram submetidas aos testes de estabilidade uma vez que as nas outras concentrações (5 e 7,5 %) houve precipitação do princípio ativo por problemas na solubilidade a temperatura ambiente. A metodologia analítica foi aprovada nos testes de validação descritos na RE nº 899 de 29 de maio de 2003 e se mostrou um método seguro e eficaz para dosear CSLD em solução. As soluções com maior concentração de Solufuor mantiveram ao longo do tempo as características de estabilidade física, química e microbiológica, simulando as condições de uso em temperatura ambiente e através de estudo de estabilidade acelerado conduzido conforme Resolução RE nº 1 de 29 de julho de 2005 bem como em condições não controladas. Enquanto a solução com menor concentração do solvente se demonstrou instável quanto a solubilidade devido a menor proporção de Soluphuor® na fórmula, sendo portanto, considerada inadequada. As soluções de CSLD na concentração 3,33% quando veiculadas em diferentes líquidos (água, cerveja, uísque e refrigerante) não tiveram alterações significantes quanto as suas características organolépticas e nem interferiram na estabilidade fisicoquímica quanto ao teor de princípio ativo. Concluindo, as duas soluções na concentração de 3,33% formuladas com maior concentração de 2-pirrolidona apresentaram boa estabilidade física, química e microbiológica e possivelmente tenham fácil aplicação industrial e comercial pois podem ter o tempo de latência na Disfunção Erétil diminuído.

**Palavras-chave:** Sildenafil. Farmacotécnica. Tecnologia Farmacêutica. Formulações Líquidas. Solução Oral. Disfunção Erétil.

## ABSTRACT

The sprouting of sildenafil citrate (CSLD) was presented as an oral therapeutical form effective for Erectile Dysfunction Treatment, however, sildenafil, in the tablet form, has a period of latency of 30 to 40 minutes, being lengthened if administrated with foods. Liquid formulations present advantages regarding latency period when comparable to solid formulations, beyond being also a viable alternative for pediatric use in Pulmonary hypertension, for being easier to be administrated and for allowing dosage adjustment. The present work had developed pharmaceutical formulations like oral form of solution and had submitted them to tests in not controlled conditions and Accelerated Stability Test described in the Resolution RE no 1, July 29<sup>th</sup> of 2005. It was used as methodology of analysis for dosing of the active ingredient High pressure liquid chromatography (HPLC). The methodology was submitted to validation, obeying resolution RE no 899, May 29<sup>th</sup> of 2005. The solutions were tested initially in three concentrations (7,5, 5,0 and 3.33%). The development of CSLD solutions was made in the 3,33% concentration, since in the other concentrations (5 and 7.5%), the active ingredient precipitated due to solubility problems in ambient temperature. The analytical methodology passed in the described tests of validation in the RE no 899 of May 29<sup>th</sup> of 2003 and showed a safe and efficient method to dosing CSLD in solution. The solutions with higher concentration of Soluphuor solutions kept throughout the time the characteristics of physical, chemical and microbiological stability, simulating the conditions of use in ambient temperature and through Accelerated Stability Test lead as Resolution RE no 1, July 29<sup>th</sup> of 2005 as well as in not controlled conditions (in use). While the solution with lower concentration of solvent demonstrated unstable regarding to the solubility due the lesser ratio of Soluphuor in the formulation, being therefore considered inadequate. Solutions when propagated in different liquids (water, beer, soda, whiskey) didn't have significant alterations regarding its organoleptics characteristics and nor had intervened with the physico-chemical stability concerning to the concentration of active ingredient. Concluding, the two solutions in the concentration of 3,33% formulated with bigger concentration of Soluphuor had presented good physical, chemical and microbiological stability and they possibly have easy industrial and commercial application therefore they can have lower time of latency in the Erectile Dysfunction.

**Keywords:** : Sildenafil. Pharmaceutical technology. Liquid formulations. Oral solution. Erectile Dysfunction.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                    | 21 |
| 1.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL – HISTÓRICO .....                        | 21 |
| 1.2 DISFUNÇÃO ERÉTIL E TRATAMENTOS .....                      | 23 |
| 1.3 SILDENAFIL .....  | 26 |
| 1.3.1 Informações Gerais .....                                | 26 |
| 1.3.2 Nomenclatura .....                                      | 27 |
| 1.3.3 Estrutura .....   | 27 |
| 1.3.4 Propriedades Físico-Químicas .....                      | 27 |
| 1.3.5 Metodologias Analíticas.....                            | 28 |
| 1.3.6 Características Farmacológicas .....                    | 28 |
| 1.4 FORMAS FARMACÊUTICAS .....                                | 32 |
| 1.4.1 Formas Farmacêuticas Líquidas .....                     | 33 |
| 1.5 2-PIRROLIDONA (SOLUPHOR P <sup>®</sup> ) .....            | 35 |
| 1.5.1 Características Físioquímicas.....                      | 35 |
| 1.5.2 Estrutura Química .....                                 | 36 |
| 1.6 ESTABILIDADE FARMACÊUTICA .....                           | 37 |
| 1.7 OBJETIVOS .....   | 38 |
| 1.7.1 Objetivo Geral .....                                    | 38 |
| 1.7.2 Objetivos Específicos .....                             | 38 |
| <br>  |    |
| <b>2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL</b> .....                       | 39 |
| 2.1 MATERIAIS .....   | 39 |
| 2.2 EQUIPAMENTOS.....   | 39 |
| 2.3 MÉTODOS .....   | 40 |
| 2.3.1 Formulação das soluções de sildenafil.....              |    |
| 2.3.2. Procedimento para o Desenvolvimento das Soluções ..... | 40 |

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| 2.3.3     | Preparação das soluções .....  | 42 |
| 2.3.4     | Procedimento e Critérios de Avaliação das Soluções .....   | 42 |
| 2.3.5     | Estudos de Estabilidade das Soluções.....  | 43 |
| 2.3.6     | Procedimento de avaliação físico-química e estabilidade das soluções de citrato de sildenafil em diferentes bebidas..... | 43 |
| 2.4       | <b>METODOLOGIAS ANALÍTICAS</b> .....   | 43 |
| 2.4.1     | Condições Cromatográficas .....  | 43 |
| 2.4.2     | Validação da Metodologia de Análise por CLAE do teor de citrato de sildenafil na solução .....                           | 45 |
| 2.4.3     | Doseamento por CLAE do citrato de sildenafil na solução .....  | 55 |
| 2.4.4     | Aspectos Organolépticos.....   | 56 |
| 2.4.5     | Verificação da Solubilidade (formação de precipitado).....   | 56 |
| 2.4.6     | Determinação do pH .....   | 56 |
| 2.4.7     | Avaliação Microbiológica .....   | 56 |
| <b>3.</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....   | 58 |
| 3.1       | <b>PRÉ-FORMULAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE SILDENAFIL</b> .....   | 58 |
| 3.1.1     | Avaliação da Solubilidade .....  | 58 |
| 3.1.2     | Análises de identificação da matéria prima .....   | 59 |
| 3.1.3     | Escolha da concentração da solução.....  | 60 |
| 3.4       | <b>VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA DE ANÁLISE POR CLAE DO TEOR DE CITRATO DE SILDENAFIL NA SOLUÇÃO</b> .....                    | 61 |
| 3.4.1     | Resultados da Seleção de Filtros.....  | 61 |
| 3.4.2     | Resultados da Estabilidade da Solução .....  | 62 |
| 3.4.3     | Resultados da Especificidade .....   | 63 |
| 3.4.4     | Resultados da Linearidade .....  | 67 |
| 3.4.5     | Resultados da Precisão.....  | 68 |
| 3.4.6     | Resultados da Exatidão .....   | 72 |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.4.7 Resultados da Robustez .....   | 73        |
| 3.4.8 Resultados da Faixa.....   | 77        |
| 3.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DO TEOR DA MATÉRIA-PRIMA CSLD .....  | 78        |
| 3.6 RESULTADOS DA ANÁLISE DO TEOR DE CSLD NAS SOLUÇÕES<br>SCDS3I, SCDS3II, SCDS3III POR CLAE.....                                    | 78        |
| 3.6.1 Resultados do teor de CSLD nas soluções em condições não controladas.....  | 78        |
| 3.6.2 Resultados do teor de CSLD em câmara climática a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$<br>UR (Estabilidade acelerada)..... | 84        |
| 3.7 RESULTADOS DAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS .....  | 87        |
| 3.7.1 Características organolépticas da solução de citrato de sildenafil em<br>condições não controladas.....                        | 87        |
| 3.7.2 Características organolépticas da solução de citrato de sildenafil em<br>estabilidade acelerada.....                           | 88        |
| 3.8 RESULTADOS DOS TESTES DE SOLUBILIDADE (FORMAÇÃO DE<br>PRECIPITADO) NAS SOLUÇÕES.....   | 88        |
| 3.9 RESULTADOS DOS TESTES DETERMINAÇÃO DO PH .....   | 88        |
| 3.10 RESULTADOS DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE.....   | 90        |
| 3.11 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES MICROBIOLÓGICAS .....   | 90        |
| 3.12 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E ESTABILIDADE DAS<br>SOLUÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFIL EM DIFERENTES BEBIDAS .....      | 90        |
| <b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>   | <b>92</b> |
| 4.1 CONCLUSÕES .....   | 92        |
| 4.2. PERSPECTIVAS FUTURAS .....  | 93        |
| <b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>   | <b>94</b> |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|                  |   |
|------------------|---|
| AHFS             | Formulário Hospitalar Americano                   |
| AUC              | Area Under Curve                                  |
| CAS              | Chemical Abstracts Service                        |
| CLAE             | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência          |
| C <sub>máx</sub> | Concentrações Plasmáticas Máximas                 |
| CSLD             | Citrato de Sildenafil                             |
| DE               | Disfunção Erétil                                  |
| EMEA             | European Medicines Agency                         |
| FDA              | Food and Drug Administration                      |
| FT-IR            | Espectrofotometria na região do infra-vermelho    |
| GMP <sub>c</sub> | Guanosina monofosfato cíclica                     |
| GTP              | Guanosina Trifosfato                              |
| HP               | Hipertensão Pulmonar                              |
| K <sub>s</sub>   | Constante de Solubilidade                         |
| PDE5             | Fosfodiesterase 5                                 |
| PEG              | Poli(etil)enoglicol                               |
| PGE1             | Prostaglandina E1                                 |
| RCM              | Resumo das Características do Medicamento         |
| RDC              | Resolução de Diretoria Colegiada                  |
| RMN              | Ressonância magnética nuclear                     |
| RSD              | Coeficiente de variação                           |
| SCD3I            | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 3,33% - I   |
| SCD3II           | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 3,33% - II  |
| SCD3III          | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 3,33% - III |
| SCD5I            | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 5,0% - I    |
| SCD5II           | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 5,0% - II   |
| SCD5III          | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 5,0% - III  |
| SCD7I            | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 7,5% - I    |
| SCD7II           | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 7,5% - II   |
| SCD7III          | Solução de Cloridrato de Sildenafil a 7,5% - III  |

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| SQR | Substância Química de referência |
| UFC | Unidade Formadoras de Colônias   |
| UV  | Ultra violeta                    |
| Vd  | Volume de Distribuição           |

**LISTA DE FIGURAS**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Fármacos usados na DE.....  | 26 |
| Figura 2 – Estrutura Química do Citrato de Sildenafil.....   | 27 |
| Figura 3 – Mecanismo de ação do sildenafil.....  | 29 |
| Figura 4 – Estrutura Química da 2-pirrolidona.....   | 36 |
| Figura 5 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil padrão secundário (Viagra) <sup>a</sup> em DMSO-d <sub>6</sub> e no estado sólido (Wawer, Pisklak e Chilmonczyk, 2005) ..... | 59 |
| Figura 6 - Cromatograma: amostra do branco .....   | 64 |
| Figura 7 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil 100%.....  | 64 |
| Figura 8 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil + placebo .....  | 65 |
| Figura 9 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% estressado com luz solar por 5 horas .....   | 65 |
| Figura 10 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil 100% + placebo estressado com luz solar por 5 horas.....  | 66 |
| Figura 11 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% estressado com calor 60 °C por 5 horas .....  | 66 |
| Figura 12 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo estressado com calor 60 °C por 5 horas .....  | 67 |
| Figura 13 - Curva de calibração do citrato de sildenafil.....  | 68 |
| Figura 14 - Curva padrão para teste de Exatidão.....   | 73 |
| Figura 15 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 35 °C .....  | 74 |
| Figura 16 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 30 °C .....  | 74 |
| Figura 17. Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 40 °C.....  | 75 |
| Figura 18 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 1,0 mL/min .....   | 75 |
| Figura 19 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 0,8 mL/min .....   | 76 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 20 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 1,2 mL/min .....          | 76 |
| Figura 21 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 240 nm..... | 76 |
| Figura 22 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 238 nm..... | 77 |
| Figura 23 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 242 nm..... | 77 |
| Figura 24 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em condições não controladas..... | 83 |
| Figura 25 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em Estabilidade Acelerada.....    | 86 |

**LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Fármacos correlacionados ao desenvolvimento de disfunção erétil .....   | 24 |
| Tabela 2 - Classificação por modo e local de ação dos tratamentos para disfunção erétil .....  | 25 |
| Tabela 3 - Arsenal terapêutico atualmente utilizado para o tratamento da DE.....   | 25 |
| Tabela 4 - Características físico-químicas do citrato de sildenafil .....  | 26 |
| Tabela 5 - Metodologias analíticas para matéria prima e comprimidos contendo CSDL.....   | 28 |
| Tabela 6 – Características Fisioquímicas do 2-pirrolidona .....  | 36 |
| Tabela 7 - Tabela de equivalência entre a quantidade de gotas necessárias para atingir a dose por concentração da solução de CDSL, considerando 1mL=20gotas..... | 41 |
| Tabela 8 – Resumo de todas as Formulação de CDSL .....   | 41 |
| Tabela 9 - Condições cromatográficas do método desenvolvido .....  | 44 |
| Tabela 10 - Solução Placebo .....  | 48 |
| Tabela 11 - Preparo das amostras para linearidade .....  | 49 |
| Tabela 12 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 25% .....   | 50 |
| Tabela 13 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 75% .....   | 51 |
| Tabela 14 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 125% .....  | 51 |
| Tabela 15 - Preparo das soluções estoque para exatidão 25% .....   | 54 |
| Tabela 16 - Preparo das soluções estoque para exatidão 75% .....   | 54 |
| Tabela 17 - Preparo das soluções estoque para exatidão 125% .....  | 55 |
| Tabela 18 – Solubilidade do CLSD em direntes solventes.....  | 58 |
| Tabela 19 - Ligações químicas de H <sup>1</sup> para Sildenafil base e citrato em DMSO-d <sub>6</sub> (Wawer, Pisklak e Chilmonczyk, 2005) .....                 | 59 |
| Tabela 20 - Ligações químicas para C <sup>13</sup> (δ, ppm) para sildenafil base e citrato.....  | 60 |
| Tabela 21- Escolha da concentração da solução de CDLS .....  | 61 |
| Tabela 22 - Resultado das amostras para teste de Filtro .....  | 61 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 23 - Resultado para teste de Estabilidade da Solução – Ativo 100%.....   | 62 |
| Tabela 24 - Resultado para teste de Estabilidade da Solução – Ativo 100% +<br>Placebo .....   | 62 |
| Tabela 25 - Resultados do branco para especificidade do método em condições<br>normais.....   | 63 |
| Tabela 26 - Resultados do ativo 100% para especificidade do método em<br>condições normais .....  | 64 |
| Tabela 27 - Resultados do ativo 100% + placebo para especificidade do método<br>em condições normais.....   | 64 |
| Tabela 28 - Resultados do ativo 100% estressado com luz solar por 5 horas<br>(fotólise) para especificidade do método.....                                    | 65 |
| Tabela 29 - Resultados do ativo 100% + placebo estressado com luz solar por 5<br>horas (fotólise) para especificidade do método .....                         | 66 |
| Tabela 30 - Resultados do ativo 100% estressado com calor 60° C por 5 horas<br>(pirólise) para especificidade do método.....                                  | 66 |
| Tabela 31 - Resultados do ativo 100% + placebo estressado com calor 60° C por<br>5 horas (pirólise) para especificidade do método .....                       | 67 |
| Tabela 32 - Resultado das amostras para teste de Linearidade .....  | 68 |
| Tabela 33 - Resultados das amostras para precisão do método nas<br>concentrações 25%, 75% e 125%.....   | 69 |
| Tabela 34 - Resultados dos padrões para o teste de Precisão Intermediária –<br>Analistas 1 e 2.....   | 69 |
| Tabela 35 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão<br>intermediária da solução preparada a partir do produto SCDS3III – Analista 1 ..... | 70 |
| Tabela 36 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão<br>intermediária da solução preparada a partir do produto SCDS3III – Analista 2 ..... | 70 |
| Tabela 37 - Resultado para o teste de Precisão Intermediária da solução<br>preparada a partir do produto SCDS3III.....  | 70 |
| Tabela 38 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão<br>intermediária da solução preparada a partir da matéria prima – Analista 1.....     | 70 |
| Tabela 39 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão<br>intermediária da solução preparada a partir da matéria prima – Analista 2.....     | 71 |
| Tabela 40 - Resultado para o teste de Precisão Intermediária da solução<br>preparada a partir da matéria prima .....  | 71 |

|  |    |
|--|----|
| Tabela 41 - Resultados do teste de Precisão do Sistema.....  | 72 |
| Tabela 42 - Resultados para o teste de Exatidão.....   | 72 |
| Tabela 43 - Resultados da recuperação para o teste de Exatidão.....  | 73 |
| Tabela 44 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método –<br>Variação de temperatura do forno.....   | 74 |
| Tabela 45 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método –<br>Variação do fluxo.....  | 75 |
| Tabela 46 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método –<br>Variação do comprimento de onda Tabela 48 - Resultados do teor de CSLD na<br>solução SCDS3I em condições não controladas – Inicial..... | 76 |
| Tabela 47 - Resultados do teor de sildenafil base e citrato de sildenafil na<br>matéria-prima utilizada como padrão secundário.....  | 78 |
| Tabela 48 - Resultados do teor de CSLD na solução <b>SCDS3I</b> .....  | 78 |
| Tabela 49 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não<br>controladas – Inicial.....   | 79 |
| Tabela 50 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não<br>controladas – Inicial.....  | 79 |
| Tabela 51 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3I em condições não<br>controladas – 7 dias .....  | 79 |
| Tabela 52 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não<br>controladas – 7 dias .....   | 79 |
| Tabela 53 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não<br>controladas – 7 dias .....  | 79 |
| Tabela 54 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3I em condições não<br>controladas – 14 dias .....   | 80 |
| Tabela 55 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não<br>controladas – 14 dias .....  | 80 |
| Tabela 56 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não<br>controladas – 14 dias .....   | 80 |
| Tabela 57 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3I em condições não<br>controladas – 30 dias .....   | 80 |
| Tabela 58 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não<br>controladas – 30 dias .....  | 81 |
| Tabela 59 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não<br>controladas – 30 dias .....   | 81 |

|  |    |
|--|----|
| Tabela 60 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não controladas – 60 dias .....                               | 81 |
| Tabela 61 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não controladas – 60 dias .....                              | 81 |
| Tabela 62 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não controladas – 90 dias .....                               | 82 |
| Tabela 63 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não controladas – 90 dias .....                              | 82 |
| Tabela 64 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em condições não controladas – 180 dias .....                              | 82 |
| Tabela 65 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em condições não controladas – 180 dias .....                             | 82 |
| Tabela 66 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em condições não controladas.....                        | 83 |
| Tabela 67 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em Estabilidade acelerada – inicial.....                                   | 84 |
| Tabela 68 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em Estabilidade acelerada – inicial.....                                  | 84 |
| Tabela 69 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em Estabilidade acelerada – 3 meses .....                                  | 85 |
| Tabela 70 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em Estabilidade acelerada – 3 meses .....                                 | 85 |
| Tabela 71 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3II em Estabilidade acelerada – 6 meses .....                                  | 85 |
| Tabela 72 - Resultados do teor de CSLD na solução SCDS3III em Estabilidade acelerada – 6 meses .....                                 | 85 |
| Tabela 73 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em Estabilidade Acelerada.....                           | 86 |
| Tabela 74 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em Estabilidade acelerada para solução SCDS3I.....      | 87 |
| Tabela 75 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em condições não controladas para solução SCDS3II.....  | 87 |
| Tabela 76 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em condições não controladas para solução SCDS3III..... | 88 |
| Tabela 77 - Resultados da análise das características organolépticas - COR –   |    |

|   |    |
|---|----|
| em Estabilidade acelerada para solução SCDS3II.....   | 88 |
| Tabela 78 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em Estabilidade acelerada para solução SCDS3III..... | 88 |
| Tabela 79 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução SCDS3I .....                          | 89 |
| Tabela 80 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução SCDS3II .....                         | 89 |
| Tabela 81 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução CDS3III.....                          | 89 |
| Tabela 82 - Resultados da análise dos teste de pH em condições estabilidade acelerada para solução SCDS3II .....                  | 89 |
| Tabela 83 - Resultados da análise dos teste de pH em condições estabilidade acelerada para solução SCDS3III .....                 | 89 |
| Tabela 84 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3I em diferentes bebidas .....                      | 91 |
| Tabela 85 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3II em diferentes bebidas .....                     | 91 |
| Tabela 86 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3III em diferentes bebidas .....                    | 91 |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL - HISTÓRICO

Durante muitos anos, a sexualidade foi marginalizada no plano da ciência. Nas últimas décadas os interesses sobre os direitos sexuais e a saúde reprodutiva têm crescido significativamente, impulsionado por mudanças sociais, demográficas e epidemiológicas. A dissociação entre sexualidade e reprodução a partir dos anos 60 com os métodos contraceptivos hormonais, permitiu que o exercício da sexualidade, acontecesse em contexto menos rígido (CAVALCANTE, 2006), permitindo assim, um ambiente favorável para a pesquisa e desenvolvimento de drogas que tratam as disfunções sexuais, como por exemplo, a Disfunção Erétil (DE).

A disfunção erétil é definida como a incapacidade (por no mínimo 6 meses) em obter e/ou manter ereção peniana rígida suficiente para uma atividade sexual satisfatória. Disfunção Erétil (DE) passou a ser considerada, a partir de 1992, como um termo mais preciso e atualmente o preferido para a impotência segundo o consenso do Painel de Diretrizes Clínicas sobre Disfunção Erétil da *American Urological Association* (1996) que teve a tarefa de criar recomendações práticas baseadas principalmente nas evidências da literatura sobre os resultados dos diferentes tratamentos (DAMIÃO *et al.*, 1998).

Para Langtry e Markham (1999), o termo impotência foi objeto de interpretações conflitantes (*confused interpretations*) que também apresentavam implicações pejorativas. Recentemente, houve uma tentativa médica de dissociar a aceitação de 'impotência' dos portadores de insuficiência erétil (*erectile failure*). Tenta-se, assim, encontrar um modo politicamente correto e menos preconceituoso para se referir ao sintoma sem que este carregue o estigma cultural e social de 'impotência' que parece atestar a própria sensação subjetiva implicada no sintoma: estado indivíduo impotente; falta de força; falta de poder (KUSNETZOFF, 1997).

O termo, politicamente correto, atualmente utilizado na prática clínica, Disfunção Erétil, situa bem o campo exploratório, diagnosticável e compartimentalizado, de nossa atualidade científica: coloca-se o problema enquanto patologia, isto é, pelo princípio kantiano de instrumentalização, a doença, em seu modelo médico, é vista como uma negação da função (dis-função) ou seja, como um processo que não funciona direito (SHARLIP, 1998). A cura seria, pois, por meio das causas, a restituição ou produção de coisas positivas - formas e funções - que foram

negadas pela doença. Por isso que se fala em 'cura' para a Medicina: a extinção dos sintomas seria a restituição da saúde (BERLINCK, 1998).

O número de homens tratados por DE aumentou a partir da década de 70, o que coincidiu com o desenvolvimento e aparecimento das próteses penianas. Até meados dos anos 80, a avaliação da disfunção erétil era feita apenas de maneira empírica. Com o advento, em 1982 dos fármacos para administração intracavernosos, foi possível estabelecer as bases anatomofuncionais da ereção e da fisiopatologia da disfunção. Isso aumentou o interesse pelo estudo da DE que foi, por muitos anos, subdiagnosticada em razão da relutância dos pacientes e de muitos profissionais em discutir a função sexual (DAMIÃO *et al.*, 1998).

Segundo as bases anatomofuncionais, a tumescência peniana resulta de um complexo mecanismo neurovascular sob influência psicológica e as disfunções decorrem de falhas em um ou mais compartimentos. Considera-se que as causas orgânicas são responsáveis por cerca de 70% dos casos de disfunção erétil, sendo o restante resultado de causas psicológicas ou mistas (LANGTRY e MARKHAM, 1999).

O impulso mais significativo na terapêutica desses distúrbio foi representado pela introdução, em 1998, da terapia oral efetiva, utilizando uma nova classe de drogas, os inibidores da fosfodiesterase, o citrato de sildenafil, comercializado como Viagra®. Os protocolos de pesquisa mostraram o sildenafil como tratamento eficaz para 70 a 90% dos homens com DE. Uma alta resposta ao placebo, da ordem de 20 a 40%, demonstrou o importante componente psicológico da doença (SHARLIP, 1998).

O surgimento do citrato de sildenafil apresentou-se como uma terapêutica oral 'efetiva' para o tratamento da DE. Para Langtry e Makham (1999), os pacientes relatam não somente ereções mais rígidas e freqüentes com o sildenafil em comparação ao placebo, porém registram que uma maior porcentagem de ereções acarretam uma relação sexual bem-sucedida com penetração. Quando de seu lançamento, o Viagra tornou-se um fenômeno cultural na sociedade americana criando um repertório novo e piadas e sendo um novo objeto de discussão na mídia. "A própria palavra Viagra é instantaneamente reconhecida pela maioria dos homens e mulheres americanos. A palavra deixou de ser um substantivo para se transformar também em um adjetivo, verbo e advérbio, com suas respectivas conotações" (SHARLIP, 1998; ALVES, 2001).

Nas mulheres na pós-menopausa com disfunção orgástica o citrato de sildenafil, pode atuar de maneira eficaz na circulação do clitóris levando à diminuição do índice de resistência e ao aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, além de melhorar a resposta sexual, pois, à medida que diminui o índice de resistência e aumenta a velocidade do fluxo sanguíneo do clitóris, há aumento do escore sexual avaliado pelo Inventário de Satisfação Sexual de Griss. (CAVALCANTE, 2006).

## 1.2 DISFUNÇÃO ERÉTIL E TRATAMENTOS

A DE é definida como a incapacidade persistente (por no mínimo 6 meses) de obter e manter uma ereção peniana firme o suficiente para permitir uma performance sexual satisfatória (WESPES *et al.*, 2002). Depois da ejaculação precoce, este é o comprometimento mais comum da função sexual masculina, afetando cerca de 30 milhões de indivíduos apenas nos Estados Unidos. Um estudo realizado em 1994 com homens entre 40 e 70 anos, residentes nos EUA, relatou uma prevalência total de 52% de DE nos seus vários graus de gravidade, distribuídos em prevalências de 17, 25 e 10% para os graus mínimo, moderado e completo, respectivamente. O mesmo estudo apontou a incidência de 24 novos casos a cada 1000 homens por ano (FELDMAN *et al.*, 1994). No Brasil, um estudo realizado no ano de 2000 com homens maiores de 18 anos demonstrou uma prevalência de 46,2%, sendo 31,5% para mínima, 12,1% moderada e 2,6% para DE completa (MOREIRA *et al.*, 2006).

Os casos de DE são geralmente classificados em quatro diferentes tipos, de acordo com sua etiologia: psicogênicos, vasculogênicos ou orgânicos, neurológicos e endócrinos. Por muitos anos acreditou-se que os fatores psicológicos eram os principais causadores deste distúrbio. Porém, sabe-se hoje que a DE originária de problemas vasculares é responsável por cerca de 75% dos casos relatados, enquanto o hipogonadismo e os fatores psicológicos contribuem com 19 e 14%, respectivamente. (ANDERSON, 2001; THOMAS, 2002).

A idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DE e estima-se que aproximadamente 55% dos homens são completamente impotentes aos 75 anos de idade (ANDERSON, 2001). Também são fortemente relacionados ao desenvolvimento de DE a pré-existência de doenças cardíacas, hipertensão, níveis altos de colesterol e triglicérides plasmáticos, aterosclerose,

*Diabetes mellitus*, depressão, hiperprolactinemia e tabagismo. Outro fator que pode desencadear o desenvolvimento de DE é o tratamento contínuo com algumas classes de fármacos (Tabela1) (THOMAS, 2002).

A crescente elucidação das bases fisiológicas e bioquímicas da função erétil, nos últimos anos, possibilitou a evolução das opções de tratamento da DE. As próteses penianas, primeiras opções de tratamento utilizadas que, de forma artificial, fornecem uma ereção rígida, estão sendo reservadas aos casos mais graves de DE, sendo nas demais situações substituídas por agentes farmacológicos planejados para restaurar ou ativar os mecanismos bioquímicos necessários a uma ereção natural. Heaton *et al.* (2000) classificaram os agentes utilizados no tratamento da DE de acordo com seu mecanismo e local de ação. Esta classificação engloba cinco diferentes categorias e pode ser visualizada na Tabela 2. Os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento da DE estão listados na Tabela 3. No mercado, são encontradas formas farmacêuticas de aplicação local (intracavernosa, intrauretral e tópica) e de administração oral. A administração oral é fácil, não-invasiva, facilmente reversível e bem tolerada tanto pelo paciente quanto por sua parceira. Assim, os fármacos de administração oral tornaram-se a terapia de primeira escolha para os mais diversos casos de DE, destacando-se entre eles os inibidores da Fosfodiesterase 5, e o sildenafil como protótipo (THOMAS, 2002). Pode-se notar que não existe, registrado no Brasil e no mundo, formulações líquidas para nenhum medicamento desta classe, as quais podem ser úteis para diminuir o tempo de latência, ajuste de dose e facilidade de deglutição.

Tabela 1 - Fármacos correlacionados ao desenvolvimento de disfunção erétil

| <b>Classe Terapêutica</b>   | <b>Exemplos</b>                        |
|---|--|
| <i>Anti-hipertensivos</i><br>β Bloqueadores<br>Diuréticos Tiazídicos      | Propranolol, atenol, hidroclorotiazida |
| <i>Fármacos de Ação Central</i><br>Antidepressivos ISRS<br>Antipsicóticos | Fluoxetina<br>Tioridazina              |
| <i>Hormônios</i>  | Estrógenos, Antiandrógenos             |
| <i>Outros</i>   | Metoclopramida                         |

Fonte: Thomas, 2002.

Tabela 2 - Classificação por modo e local de ação dos tratamentos para disfunção erétil

| Classe | Denominação              | Definição  |
|--------|--------------------------|--|
| I      | Iniciador central        | Agentes que têm como seu local de ação primário o SNC e agem através da ativação de eventos neurais, que resultam em ereção peniana                                    |
| II     | Iniciador periférico     | Agentes que têm como seu local de ação primário estruturas periféricas e agem através da ativação de diferentes mecanismos periféricos, que resultam em ereção peniana |
| III    | Condicionador central    | Agentes que atuam deslocando o equilíbrio dos fatores presentes no SNC em favor de estímulos pró-eréteis, sem induzir uma ereção per se                                |
| IV     | Condicionador periférico | Agentes que atuam deslocando o equilíbrio dos fatores presentes em estruturas periféricas em favor de estímulos pró-eréteis, sem induzir uma ereção per se             |
| V      | Outros                   | Outros métodos utilizados para promover a rigidez do pênis, incluindo próteses e procedimentos cirúrgicos  |

Fonte: Heaton et al., 2000.

Tabela 3 - Arsenal terapêutico atualmente utilizado para o tratamento da DE

| Fármacos   | Algumas Especialidades Farmacêuticas com Registro na ANVISA   |
|--|---|
| <i>Bloqueadores <math>\alpha</math>-adrenérgicos</i> |   |
| Fentolamina  | (1) Comprimidos 40 mg (Vasomax®, Regitina®)   |
| loimbina   | (2) Comprimidos 5,4 mg (Iomax®)   |
| <i>Prostaglandinas (PGE1)</i>                        |   |
| Alprostadil  | (3) Pó liofilizado para ressuspensão e injeção intracavernosa contendo 5, 10 e 20 $\mu$ g (Caverject®, Aplicav®). Envelopes com 250, 500 e 1000 $\mu$ g para aplicação intrauretral (Muse®) |
| <i>Relaxantes da musculatura lisa</i>                |   |
| Papaverina   | (4) não consta  |
| <i>Agentes dopaminérgicos</i>                        |   |
| Apomorfina   | (5) Comprimidos sub-linguais de 2 e 3 mg (Uprima®)  |
| <i>Doadores de óxido nítrico</i>                     |   |
| L-arginina   | (6) não consta  |
| <i>Inibidores de PDE 5</i>                           |   |
| Sildenafil   | (7) Comprimidos revestidos de 25, 50 e 100 mg (Viagra®)   |
| Vardenafil   | (8) Comprimidos revestidos de 5, 10 e 20 mg (Levitra®)  |
| Taladafil  | (9) Comprimidos revestidos de 20 mg (Cialis®)   |

Fonte: Thomas, 2002.

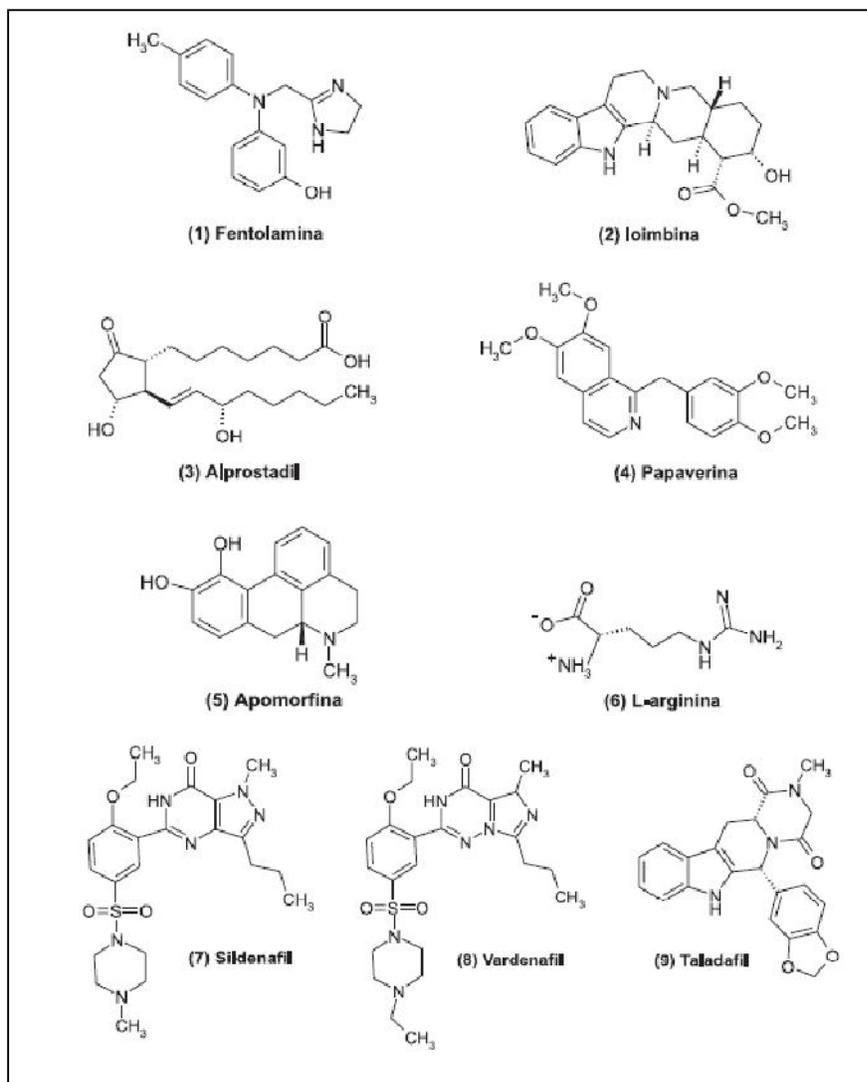


Figura 1 – Fármacos usados na DE  
Fonte: Thomas, 2002.

### 1.3 SILDENAFIL

#### 1.3.1 Informações Gerais

O sildenafil, um composto químico da classe pirazol-pirimidinil-metilpiperazina, é utilizado na forma do seu sal citrato e foi sintetizado por um grupo de químicos farmacêuticos investigadores da Pfizer. Inicialmente foi estudado na hipertensão e na angina de peito. Os estudos clínicos de fase I demonstraram que o fármaco apresentava pouco efeito na angina de peito e induzia ereção do pênis. Tornou-se o primeiro fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento da disfunção erétil. Estudos recentes têm demonstrado eficácia no

tratamento da hipertensão arterial pulmonar (RICACHINEVSKY, 2006; MARGOTTO, 2006) e em 2003 foi aprovado pela EMEA como medicamento órfão para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar e da hipertensão tromboembólica crónica (EMEA/COMP/1572/03)

### 1.3.2 Nomenclatura

DCI: Citrato de Sildenafil.

Nomes químicos – 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-1-metil-3-propilpirazol[4,3-d]pirimidina-7-citrato.

CAS: 139755-83-2 (Sildenafil);171599-83-0 (Citrato de Sildenafil).

### 1.3.3 Estrutura

A fórmula estrutura molecular do Citrato de Sildenafil está apresentada na Figura 2.

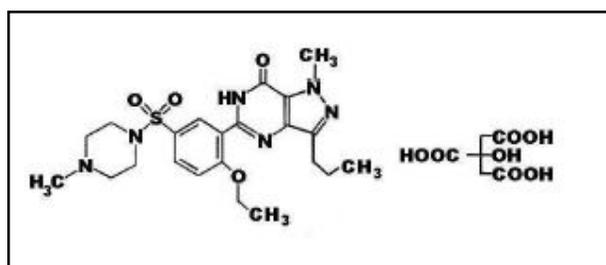


Figura 2 – Estrutura química do Citrato de Sildenafil.  
Fonte: Anderson, 2001.

Fórmula Molecular:  $C_{22}H_{30}N_6O_4S, C_6H_8O_7$

### 1.3.4 Propriedades Físico-Químicas

O citrato de sildenafil, com massa molecular de 666,71, apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro, muito pouco solúvel em metanol, muito pouco solúvel em água e pouco solúvel em etanol (BADWAN *et al.*, 2001).

Tabela 4 - Características físico-químicas do citrato de sildenafil

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Aspecto               | Pó cristalino branco ou quase branco  |
| Solubilidade          | Levemente solúvel em metanol, fracamente solúvel em ácido acético glacial, muito pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona. |
| Ponto de Fusão        | Funde entre 190 e 192°C   |
| Fator de Equivalência | 1,4   |
| Massa Molecular       | 666,71  |

Fonte: BADWAN, 2001.

### 1.3.5 Metodologias Analíticas

Dentre os compêndios oficialmente aceitos (farmacopêicos), nenhum método foi descrito para análise de formulações de citrato de sildenafil. No entanto, alguns artigos já foram publicados descrevendo metodologias desenvolvidas para determinação do citrato de sildenafil como matéria prima, em comprimidos e no plasma (WEINERT, 2001; SEGALL, 2000; DARAGHMEH, 2001; DINESH, 2002). A Tabela 5 apresenta a comparação entre as metodologias analíticas para matéria prima e comprimidos contendo CSDL.

Tabela 5 - Metodologias analíticas para matéria prima e comprimidos contendo CSDL.

| AUTOR          | UV  | CLAE | COLUNA                              | FASE MÓVEL  | FLUXO    | DETECTOR UV |
|----------------|-----|------|-------------------------------------|---|----------|-------------|
| Weinert, 2008  | Sim |      |                                     |   |          | 292 nm      |
| Segall, 2000   |     | Sim  | LiChrospher C18-5 µm (25 x 0,46 cm) | Fosfato de potássio monobásico 70 mM contendo trietilamina 100 mM (pH 3,0) – acetonitrila (70:30 v/v) |          | 225 nm      |
| Daraghme, 2001 |     | Sim  | µBondapak C18-10 µm (3,9 x 300 mm)  | Acetato de amônia (pH 7,0, 0,2 M) – acetonitrila (1:1 v/v)  | 1 mL/min | 240 nm      |
| Dinesh, 2002   |     | Sim  | LiChrospher C18-5 µm (25 x 0,46 cm) | Água e acetonitrila (48:52 v/v)   | 1 mL/min | 245 nm      |

A resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003 dispõe que no caso da metodologia analítica não estar descrita em farmacopéias ou compêndios oficiais, a metodologia deverá ser submetida aos parâmetros de validação (Brasil, 2003). A validação de métodos analíticos é, portanto, um processo pelo qual se estabelece, através de análises experimentais laboratoriais que as características de performance do método, os também denominados parâmetros de validação, apresentam os requisitos necessários para aplicação analítica pretendida, permitindo assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos e assim garantir a qualidade dos produtos.

### 1.3.6 Características Farmacológicas

As descrições que se seguem relativas às propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do sildenafil foram elaboradas com informações retiradas do Formulário Hospitalar Americano (AHFS, 2006) e do

Resumo das Características do Medicamento (RCM) das especialidades farmacêuticas Revatio® e Viagra®.

### Propriedades Farmacodinâmicas

O sildenafil é um potente e seletivo inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da Guanosina Monofosfato Cíclica (GMPc), enzima responsável pela degradação da GMPc. Além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pênis, a PDE5 existe também nos vasos sanguíneos pulmonares. Deste modo, o sildenafil aumenta a GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação sistêmica.

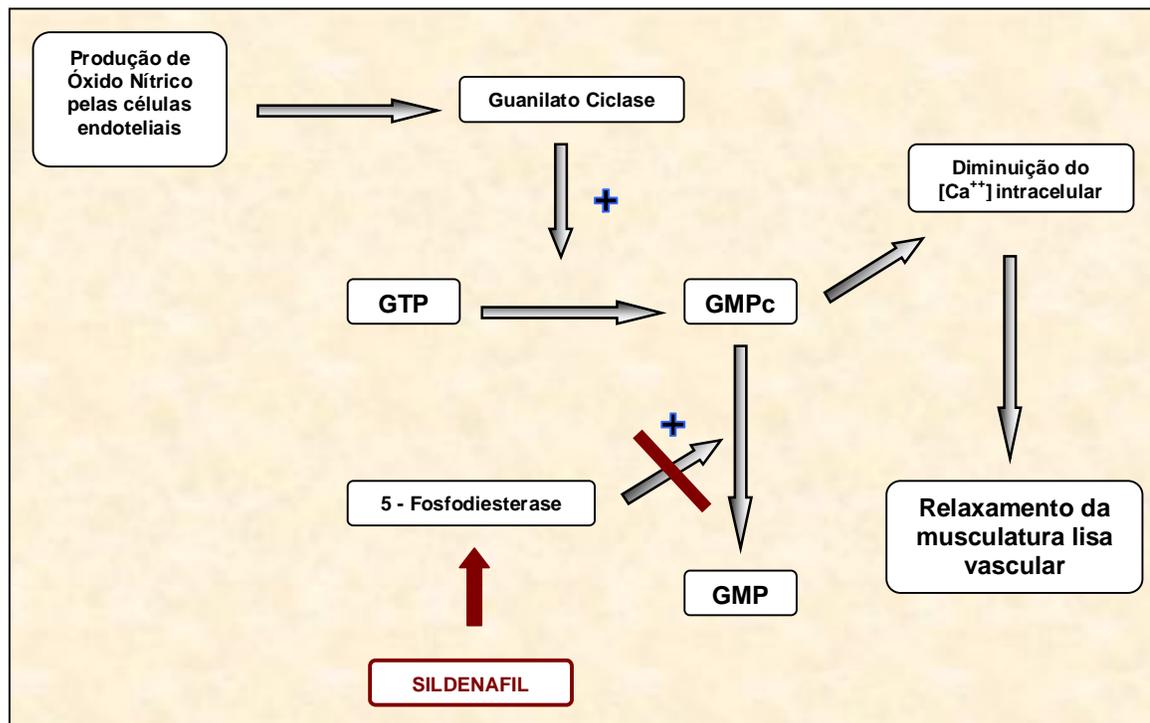


Figura 3 – Mecanismo de ação do sildenafil

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Apresenta uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, envolvida na via da transdução de sinais luminosos na retina e 4000 vezes superior à PDE3, a isoforma da fosfodiesterase envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições rápidas e transitórias na pressão arterial sistêmica, as quais, na sua maioria, não se traduzem em efeitos clínicos. Após administração crônica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistêmica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma diminuição de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respectivamente. Após administração de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Por outro lado, quando o sildenafil foi administrado na dose recomendada de 20 mg três vezes ao dia, não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### Absorção:

O sildenafil é rapidamente absorvido. Em jejum, após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) são atingidas ao fim de 30-120 minutos (em média 60 minutos). A biodisponibilidade oral média absoluta a partir da forma farmacêutica comprimidos é de 41% (entre 25-63%). Após administração oral de várias doses de sildenafil em três tomadas diárias, a área sob a curva dose VS concentração plasmática (AUC) e o C<sub>max</sub> aumentam em proporção com a dose no intervalo de 20-40mg. Após administração de doses orais de 80mg, três vezes ao dia, observaram-se aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil ligeiramente maiores do que os proporcionais às doses administradas.

Quando se administra o sildenafil juntamente com os alimentos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no tempo (t<sub>max</sub>) para o qual atinge a C<sub>max</sub> e uma diminuição média de 29% na C<sub>max</sub>. Contudo, a extensão da absorção não é significativamente afetada (redução de 11% na AUC).

#### Distribuição:

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V<sub>d</sub>) para o sildenafil é de 105L, demonstrando a sua distribuição pelos tecidos. Após doses orais de 20mg em três tomadas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113ng/mL. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma taxa de

ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

#### Metabolismo:

O sildenafil é metabolizado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de selectividade para as fosfodiesterases semelhante ao do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 4h. Em doentes com Hipertensão Pulmonar Primária, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração de sildenafil após a administração de 20mg, três vezes ao dia (contribuindo em 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil).

#### Eliminação:

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma meia-vida terminal de 3-5 horas. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

#### **Características Clínicas:**

Sildenafil mostrou-se eficaz no tratamento de DE de múltiplas etiologias, sendo usado por grande percentagem de homens de meia-idade para tratar DE. Contornando esse problema, melhorou auto-estima, confiança e satisfação com as relações sexuais nos usuários. Grande parte do sucesso e da aceitação foi a possibilidade do uso oral, ao contrário de alternativas medicamentosas prévias. Goldstein e colaboradores realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que avaliou a eficácia de sildenafil em disfunção erétil orgânica, psicogênica e mista. Doses crescentes de sildenafil associaram-se a melhora da função erétil ( $P < 0,001$ ). Nas 4 últimas semanas do estudo, houve ereção em 69% dos intercursos sexuais em homens tomando

sildenafil em comparação com 22% dos que receberam placebo ( $P < 0,001$ ). O benefício atribuído à exposição foi de 47%, isto é, em metade dos casos o sucesso deveu-se ao fármaco. Na segunda parte do estudo, com duração de 3 meses, 329 homens foram alocados para receber placebo ou tratamento. Tentativas de relação sexual com sucesso ocorreram em 65% dos pacientes no grupo do sildenafil, em comparação com 20% no grupo placebo. Não houve diferença nas taxas de abandono de tratamento entre os grupos sildenafil (2,5%) e placebo (2,3%). Estudos com populações específicas (diabéticos, hipertensos, cardiopatas, deprimidos em uso de antidepressivos, pacientes com trauma raquimedular, pacientes submetidos a prostatectomia radical) apresentando DE foram também realizados, verificando-se que sildenafil “melhorou as ereções” nos grupos que o receberam em comparação a placebo. A duração dos estudos, a idade dos pacientes e a etiologia da DE não influenciaram os resultados (ALTHOF *et al.*,2006; GOLDSTEIN *et al.*, 1998).

A hipertensão pulmonar (HP) pode ter causa desconhecida (HP primária) ou dever-se a causa subjacente conhecida (HP secundária), nas quais a vasoconstrição pulmonar arteriolar é a característica mais importante. A ação vasodilatadora de sildenafil tem sido testada na correção do problema. Revisão sistemática Cochrane de 4 estudos, totalizando 77 pacientes, estudou efeitos agudos e de longo prazo de sildenafil nesta condição. Evidenciou-se o efeito vasodilatador do fármaco, bem como a melhora dos sintomas da doença. Sildenafil foi bem tolerado em todos os estudos (GALIE *et al.*,2005; KANTHAPILLAI *et al.*,2004).

## **EFEITOS ADVERSOS**

Os efeitos adversos costumam ser transitórios e de leve intensidade. Os mais freqüentes são: cefaléia, rubor facial, epigastralgia e congestão nasal. O sildenafil é seguro do ponto de vista cardiovascular, não apresentando efeitos negativos sobre a função cardíaca, nem piorando o quadro clínico de pacientes com insuficiência coronariana estável. Também não causam alteração significativa da pressão arterial sistólica e diastólica, nem na freqüência cardíaca. (GALIE *et al.*,2005) (KANTHAPILLAI *et al.*,2004).

### **1.4 FORMAS FARMACÊUTICAS**

Forma farmacêutica é a forma pela qual o fármaco é administrado ao

paciente, ou seja, a forma de apresentação do medicamento (ex: comprimido, xarope, colírio, supositório, injetável, creme). É definida pela via de administração, necessidades do paciente, fórmula e equipamentos disponíveis. Com base na relação paciente-doença define-se a melhor via de administração. A partir desta definição e das características físico-químicas do fármaco, determina-se a melhor forma farmacêutica (PRISTA *et al.*, 1991).

Por sua vez a forma farmacêutica define a fórmula farmacêutica, que se refere à composição da forma farmacêutica, componentes e quantidades, bem como o tipo de acondicionamento ideal e equipamentos de produção a serem utilizados.

Todas as formas farmacêuticas devem atender aos seguintes atributos:

- Ser livre de materiais estranhos (matérias-primas aprovadas de acordo com Conter a quantidade adequada de fármaco;
- Liberar o fármaco na quantidade e com a velocidade adequada;
- Ser formulada de acordo com a via de administração a que se destina;
- Ser bem aceita pelo paciente (ausência de efeitos indesejáveis, sabor agradável, estética);
- Ser adequada à estabilidade do fármaco;
- Fornecer ação farmacológica ótima.

As formas farmacêuticas podem se apresentar nas seguintes formas físicas: sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa.

#### 1.4.1 Formas Farmacêuticas Líquidas

As preparações líquidas podem conter uma ou mais substâncias químicas dissolvidas num solvente adequado ou em uma mistura de solventes mutuamente miscíveis ou dispersíveis. No que diz respeito à preparação de formas líquidas deve-se considerar a solubilidade dos solutos, o solvente empregado, a estabilidade e as compatibilidades. Já o número de operações unitárias e componentes necessários depende da escala de produção, prazo de validade pretendido e via de administração desejada. De modo geral, as formas líquidas podem ser divididas, quanto à complexidade tecnológica, em dois grupos: estéreis e não-estéreis, os quais por sua vez podem ser subdivididos quanto à complexidade técnica em: soluções, suspensões e emulsões (FERREIRA, 2002).

**Soluções:**

São preparações líquidas que contém uma ou mais substâncias dissolvidas em um solvente adequado ou em uma mistura de solventes mutuamente miscíveis (DAR, 1981). A administração de fármacos na forma de solução geralmente implica em absorção no trato gastrointestinal e liberação para a circulação sistêmica, devendo este processo ocorrer mais rapidamente em solução do que em uma suspensão e em qualquer formulação sólida, por não passarem pelo processo de desintegração e dissolução (HAMEL *et al.*, 2003).

As soluções são dispersões moleculares cujas partículas apresentam dimensões menores que  $0,01 \mu\text{m}$ . Interações intermoleculares com tal grau de dispersão requerem alta afinidade entre soluto e solvente. Assim, no desenvolvimento de uma solução medicamentosa, deve-se conhecer previamente a Constante de Solubilidade ( $K_s$ ) de cada componente no veículo proposto (FERREIRA, 2002).

No que diz respeito ao veículo (solvente) a água, seguida pelo etanol, glicerina e óleos vegetais, é o mais utilizado. Dependendo do veículo utilizado as soluções podem ser classificadas em: hidróleos (água), alcoóleos (álcool), glicerina (gliceróleos), éter (eteróleos), cetóleos (acetona) e enóleos (vinho). Um tipo especial de solução são os xaropes (sacaróleos), os quais contêm elevado teor de açúcar (sacarose), valor este que ultrapassa 80%. Tais soluções são excelentes para via oral, uma vez que além do valor energético do açúcar, viabilizam o mascaramento de sabor desagradável. Comparativamente, os elixires apresentam menor viscosidade e sabor menos adocicado que os xaropes. Mas por se tratarem de soluções hidroalcoólicas, quando o valor de álcool ultrapassa 10% estes são autoconservantes. Outrossim, os elixires apresentam possibilidade de dissolução de solutos solúveis em água ou álcool (BRION *et al.*, 2003).

Com relação ao valor da  $K_s$ , quando este é alto a dissolução é obtida facilmente. Assim sendo, do ponto de vista farmacotécnico, estas preparações são as mais simples. Entretanto, para situações em que o fármaco apresenta baixa solubilidade, o conhecimento das técnicas de dissolução é fundamental (FERREIRA, 2002).

Além do fármaco as soluções contêm outros componentes. Estes geralmente são adicionados para corar, aromatizar, edulcorar ou conferir estabilidade. Ao se formular uma solução é preciso ter informações sobre a solubilidade e a estabilidade de cada um dos solutos presentes, em relação ao solvente empregado (GLASS E HAYWOOD, 2006).

Devem-se evitar combinações que ocasionem interações químicas ou físicas que possam afetar a qualidade do ponto de vista terapêutico, segurança do ponto de vista toxicológico e também a estabilidade farmacêutica do produto de modo a garantir a manutenção das características originais do medicamento ao longo do prazo de validade (ANSEL *et al.*, 2000).

As soluções apresentam como vantagens a outras formas farmacêuticas (FERREIRA, 2002):

- Alta estabilidade física - partículas em dispersões moleculares não sofrem ação da gravidade;
- Alta biodisponibilidade - partículas pequenas são mais facilmente absorvidas;
- Alta uniformidade - dispersões moleculares são sistemas uniformes e homogêneos.

Como desvantagens:

- Baixa estabilidade química - reações químicas dependem da colisão intermolecular, favorecida em dispersões moleculares;
- Alta biodisponibilidade - nem sempre se deseja absorção imediata.

## 1.5 2-PIRROLIDONA (SOLUPHOR P<sup>®</sup>)

O 2-Pirrolidona (alfa-pirrolidona ou gama-butirolactama) é um composto orgânico consistindo de uma lactama de cinco átomos no anel. É um líquido incolor que é usado em aplicações industriais como um solvente polar não corrosivo de alto ponto de ebulição para uma grande variedade de aplicações. É miscível com uma grande variedade de outros solventes como água, etanol, éter dietílico, clorofórmio, benzeno, acetato de etila e dissulfeto de carbono.

### 1.5.1 Características Físioquímicas

As características físicoquímicas estão relacionadas na Tabela 6:

Tabela 6 – Características Físioquímicas da 2-pirrolidona (Soluphor P®).

| <b>Aspecto</b>   | <b>Líquido ou massa solidificada incolor – amarelada de odor fraco específico.</b> |
|--|--|
| <b>pH, 100 g/l, 20°C</b>   | 10 - 11.   |
| <b>Temperaturas específicas ou faixas de temperaturas nas quais ocorrem mudança de estado físico</b> |  |
| <b>Faixa de temperatura de ebulição</b>  | 123 - 125.   |
| <b>Faixa de destilação</b>   | não aplicável.   |
| <b>Ponto de fusão</b>  | 25,5°C.  |
| <b>Temperatura de decomposição</b>   | > 240°C  |
| <b>Ponto de fulgor</b>   | 138°C  |
| <b>Temperatura de auto-ignição</b>   | 390°C  |
| <b>Pressão de vapor</b>  | 20 °C  |
| <b>0,04 mbar; 80 °C</b>  | 2 mbar.  |
| <b>Densidade</b>   | 30 °C 1,103g/cm <sup>3</sup>   |
| <b>Solubilidade</b>  | Completamente solúvel em água, solúvel em vários solventes orgânicos.              |
| <b>Coefficiente de partição octanol/água</b>   | -0,71  |
| <b>Taxa de evaporação</b>  | não disponível.  |
| <b>Número CAS</b>  | 616-45-5   |

Fonte: [www.makeni.com.br/Portals/Makeni/prod/boletim/Soluphor%20P.pdf](http://www.makeni.com.br/Portals/Makeni/prod/boletim/Soluphor%20P.pdf)

### 1.5.2 Estrutura Química:

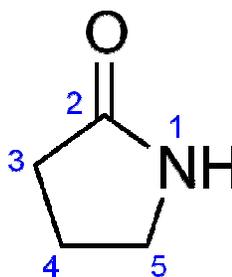


Figura 4 – Estrutura Química da 2-pirrolidona

## 1.6 ESTABILIDADE FARMACÊUTICA:

A estabilidade de um produto farmacêutico pode ser definida como a capacidade de uma determinada formulação em um determinado dispositivo de embalagem, manter, dentro de limites pré-determinados durante seu período de estoque e uso, as mesmas propriedades químicas, físicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas que possuía por ocasião da sua fabricação. O nível mínimo de potência aceitável neste período é de 90%, embora existam exceções (KOMMANABOYNA & RHODES, 1999).

Diversos fatores afetam a estabilidade de um produto farmacêutico. Fatores intrínsecos incluindo a estabilidade do insumo farmacêutico ativo; potencial de interação entre o(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) e os excipientes; forma farmacêutica; processo de produção a constituição e o sistema de fechamento da embalagem e, fatores extrínsecos tais como: condições ambientais durante o transporte, estoque e tempo entre a produção e o uso. Dentre os fatores de maior importância, pode-se citar o aquecimento, luz, o oxigênio ambiente e umidade agentes estes que levam à reações de hidrólise, oxidação, redução e racemização (KOMMANABOYINA E RHODES, 1999).

As alterações que podem ocorrer nos produtos farmacêuticos podem ser classificadas em:

- físicas: aparência, consistência, cor, odor, sabor, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e pH, dependendo da forma farmacêutica;
- químicas: perda de teor e formação de produtos de degradação;
- microbiológicas: proliferação de microrganismos e perda da eficácia do conservante.

## 1.7 OBJETIVOS

### 1.7.1 Objetivo Geral

Tomou-se como objetivo principal deste trabalho o desenvolvimento de soluções de citrato de sildenafil partindo de diferentes concentrações do fármaco, para o tratamento da disfunção erétil e Hipertensão Pulmonar em Crianças, de modo a reduzir o tempo de latência ou início do efeito farmacológico além de permitir ajuste de dose quando comparado à preparação comercialmente encontrada sob a forma de comprimidos.

### 1.7.2 Objetivos Específicos

O presente trabalho teve como Objetivos Específicos:

- Realizar o desenvolvimento farmacotécnico das soluções de citrato de sildenafil;
- Desenvolver e validar metodologia analítica capaz dosear o princípio ativo nas soluções sob análise;
- Determinar a estabilidade do princípio ativo veiculado nas soluções desenvolvidas;
- Determinar a estabilidade das soluções desenvolvidas (e do princípio ativo), quando veiculados nos líquidos de administração propostos (cerveja, uísque e refrigerante);
- Determinação das características organolépticas das soluções após veiculação nos líquidos de administração;

## 2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 2.1 MATERIAIS

Os produtos e reagentes usados no presente trabalho estão listados abaixo:

- Acetato de amônio, fabricante Dinamica ®;
- Acetonitrila, fabricante J.T.Baker ®;
- Água destilada;
- Água grau Milli-Q;
- Brometo de potássio, fabricante Merck®;
- Citrato de sildenafil, fabricante Matrix Laboratories ®;
- Dimetilsulfóxido, fabricante Merck ®;
- Metanol, fabricante Merck ®;
- Metabissulfito de sódio, fabricante Merck ®;
- Soluphor P®, Basf Aktiengesellschaft®
- Sacarina sódica, fabricante, Merck ®
- Cerveja Skol ®
- Whisky Red Label ®
- Refrigerante Coca-Cola®

Para a Substância Química de Referência (SQR) foi padronizada uma matéria prima, utilizada como padrão secundário nas análises.

A matéria-prima citrato de sildenafil (99,2%) utilizada na preparação das soluções foi procedente da Índia, obtido da Matrix Laboratories, lote SDC/0610056, boletim analítico nº SDCD/06003. Fabricada em abril/2006, data de validade: março/2009, e fator de equivalência: 1,4.

Todos os reagentes utilizados foram de grau pró-análise ou cromatográfico.

### 2.2 EQUIPAMENTOS

Os equipamentos utilizados no presente trabalho estão listados abaixo:

- Agitador Ultraturrax;
- Balança Analítica Gehaka modelo BG 200;
- Balança Analítica Mettler e Toledo modelo AB204-S;
- Coluna cromatográfica: LiChrospher 100 RP18 5 µm 250 x 4,6 mm – Part nº: 147419;
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência Knauer Smartline, bomba (N/S:88175), injetor (N/S:85886), forno (N/S:89264), detector (N/S:84994) e Manager (N/S:85491) – EQ088;

- Cromatógrafo líquido de alta eficiência Perkin Elmer, bomba (N/S:12398), injetor (N/S:897132), forno (N/S:89264), detector (N/S:84994) e Manager (N/S:85491) – EQ088;
- Densímetro;
- Espectrometro FT-IR Perkin Elmer modelo 1720X;
- Espectrofotômetro de UV-Visível Biospec;
- Espectrômetro de RMN Varian Gemini 200 MHz;
- Câmara Climática, Mecalor® - IQUEGO – TAG 0545;
- Placa aquecedora com agitação CORNING PC 230;
- Potenciômetro medidor de pH Quimis modelo Q 400A;
- Ultra-som UNIQUE modelo USC 1400;

## 2.3 MÉTODOS

### 2.3.1 Formulação das soluções de sildenafil

#### **Avaliação da Solubilidade**

Baseado nas informações de baixa solubilidade do CLSD em água conforme Tabela 04 procurou-se testar a solubilidade deste em diferentes substâncias que poderiam ser utilizadas como solventes. Foram testadas as solubilidades do sildenafil em Polietilenoglicol 400 (PEG 400<sup>®</sup>), e 2-Pirrolidona (SOLUPHOR P<sup>®</sup>). O Polissorbato 20 (TWEEN 20<sup>®</sup>) foi utilizado como agente molhante procurando melhorar a solubilidade do CLSD em PEG 400<sup>®</sup>.

O primeiro solvente utilizado foi o PEG 400<sup>®</sup>. Foram testadas diferentes concentrações de CLSD.

#### **Análises de Identificação da Matéria-Prima**

O citrato de sildenafil usado como padrão secundário foi qualificado através de análise por espectrofotometria na região do infravermelho (FT-IR) e por espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN H<sup>1</sup> e C<sup>13</sup>) comparando os resultados obtidos com os da literatura (WAWER *et al.*, 2005).

A identificação por infravermelho foi realizada utilizando-se pastilha de citrato de sildenafil e brometo de potássio.

A identificação do citrato de sildenafil por RMN foi realizada através da pesagem de 0,050g de CSLD, dissolução em 6 µL de DMSO e leitura em espectrômetro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 a

temperatura de 25° C.

### Escolha da Concentração das Soluções

Foram propostas três concentrações, 3,3, 5,0 e 7,5%, levando-se em consideração a solubilidade do citrato de sildenafil no grupo solvente e também a racionalização da quantidade de gotas que deverá ser administrada para se conseguir cada uma das dosagens citadas (Tabela 7). Foram preparadas três formulações para cada concentração, usando diferentes proporções de água e 2-pirrolidona, conforme Tabela 8.

Tabela 7 - Tabela de equivalência entre a quantidade de gotas necessárias para atingir a dose para as diferentes soluções de CDSL, considerando 1mL=20gotas

| <b>Solução de Sildenafil</b> | <b>7,5%</b> | <b>5%</b> | <b>3,33%</b> |
|------------------------------|-------------|-----------|--------------|
| 25mg                         | 7 gotas     | 10 gotas  | 15 gotas     |
| 50mg                         | 14 gotas    | 20 gotas  | 30 gotas     |
| 100mg                        | 27 gotas    | 40 gotas  | 60 gotas     |

Tabela 8 – Formulações de CDSL

| <b>Produto</b>          | <b>SCDS7I<br/>7,5%</b> | <b>SCDS7II<br/>7,5%</b> | <b>SCDS7III<br/>7,5%</b> | <b>SCDS5I<br/>5,0%</b> | <b>SCDS5II<br/>5,0%</b> | <b>SCDS5III<br/>5,0%</b> | <b>SCDS3I<br/>3,33%</b> | <b>SCDS3II<br/>3,33%</b> | <b>SCDS3III<br/>3,33%</b> |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Citrato de Sildenafil   | 4,2g                   | 4,2g                    | 4,2g                     | 2,8g                   | 2,8g                    | 2,8g                     | 1,85g                   | 1,85g                    | 1,85g                     |
| 2-pirrolidona®          | 10mL                   | 20mL                    | 30mL                     | 10mL                   | 20mL                    | 30mL                     | 10mL                    | 20mL                     | 30mL                      |
| Sacarina sódica         | 0,1%                   | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                   | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                      |
| Metabissulfito de Sódio | 0,1%                   | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                   | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                    | 0,1%                     | 0,1%                      |
| Água Destilada q.s.p    | 40mL                   | 40mL                    | 40mL                     | 40mL                   | 40mL                    | 40mL                     | 40mL                    | 40mL                     | 40mL                      |

#### 2.3.2. Procedimento para o Desenvolvimento das Soluções

As soluções foram preparadas pela incorporação da matéria-prima citrato de sildenafil em 2-pirrolidona previamente aquecido a 30°C onde em seguida foi adicionada solução de sacarina sódica e metabissulfito ambos a 0,1%. A proposta da composição do veículo tomou como base a restrição de uso de alguns excipientes referentes à estabilidade e solubilidade do fármaco segundo estudos previamente realizados (NAHATA *et al.*, 2006; TESFU, 2004).

### 2.3.3 Preparação das soluções:

Pesou-se o citrato de sildenafil levando-se em conta o fator de correção 1,4 determinado pelo fabricante, a sacarina sódica e o metabissulfito. Transferiu-se o citrato de sildenafil para cálice de vidro e contendo a quantidade especificada de 2-pirrolidona. Homogeneizou-se com bastão de vidro. Levou-se o cálice ao banho-maria a 30°C por 15 minutos até completa solubilização do citrato de sildenafil. Em outro cálice dissolveu-se, com auxílio de bastão de vidro, a sacarina sódica e o metabissulfito em água destilada q.s.p 10mL e adicionou-se aos poucos ao cálice que contém o citrato de sildenafil previamente dissolvido em 2-pirrolidona. Aferiu-se o volume final e acrescentou-se água q.s.p 40mL.

O volume de 40 mL preparado para cada uma das soluções propostas foi envasado em 10 frascos de polietileno de alta densidade, cada um contendo 4 mL, com batoque gotejador GD-20 branco e tampa Inv. SSI-15 branca sem lacre.

### 2.3.4 Procedimento e Critérios de Avaliação das Soluções

Foram escolhidas para seguir o estudo aquelas soluções que apresentaram solubilidade após o resfriamento e sem alteração do aspecto visual da mesma. Para cada uma das soluções cinco frascos foram deixados à temperatura ambiente para avaliação da estabilidade de prateleira ou em condições ambientes normais e cinco frascos foram colocados em câmara climática a 40°C  $\pm$  2°C e 75%  $\pm$  5% de umidade relativa por seis meses seguindo o preconizado pela Resolução RE n° 01 de 29 de julho de 2005, de forma a se avaliar a estabilidade do produto obtido como um medicamento apto a ser utilizado por dois anos de armazenagem entre 15-30 °C em umidade relativa ambiente (Brasil, 2005). O estudo de estabilidade pelo método acelerado é definido como: “Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento”.

As soluções preparadas foram monitoradas quanto às características organolépticas (cor e odor), solubilidade, teor, pH e contaminação microbiana nos meses 0, 3 e 6 a partir da preparação, tanto para as amostras em condições ambientes quanto para as amostras armazenadas em câmara climática.

Considerou-se como valores aceitáveis de teor o intervalo 95,0-105,0% de acordo com a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur. 6ª Ed.) para especialidades farmacêuticas. Seguindo as orientações de Diretrizes Europeias para especialidades farmacêuticas, nomeadamente Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (EMEA/CPMP/ICH/420/02).

### 2.3.5 Estudos de Estabilidade das Soluções

As soluções preparadas foram armazenadas em frascos de polietileno de alta densidade e colocados em câmara climática por 06 (seis) meses a  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  e  $75 \pm 5\%$  UR. As amostras foram monitoradas quanto às suas características organolépticas (cor e odor), solubilidade, teor, pH e contaminação microbiana nos tempos 0, 3 e 6 meses. Ainda se avaliou-se a estabilidade de três amostras armazenadas em condições similares às aquelas observadas no seu ambiente de uso, porém, sendo os parâmetros acima citados monitorados no tempo 0 e após 7, 14, 30, 60, 90 e 180 dias.

### 2.3.6 Procedimento de avaliação físico-química e estabilidade das soluções de citrato de sildenafil em diferentes bebidas

A fim de avaliar formas de administração das soluções sob estudo, propôs-se a diluição das mesmas em bebidas usualmente consumidas nas quantidades usais de dose como: água potável (300 mL), refrigerante (300 mL), uísque (100 mL) e cerveja (350 mL) a  $5^{\circ}\text{C}$  e análise 30 minutos após a diluição. As marcas se encontram citadas em item de materiais. As amostras foram monitoradas quanto às suas características organolépticas (cor e odor), teor e solubilidade (formação de precipitado), na concentração equivalente de 100 mg de Sildenafil.

## 2.4 METODOLOGIAS ANÁLITICAS

### 2.4.1 Condições Cromatográficas

Os métodos de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) desenvolvidos por Dinesh e Daraghmeh para a quantificação do CSLD na matéria-

prima e em formulações farmacêuticas foram escolhidos por serem simples, precisos, sensíveis e preditores de estabilidade (DARAGHMEH, 2001; DINESH, 2002). Foi adaptado um método baseado no trabalhos acima para a análise da solução de sildenafil. As Condições cromatográficas do método estão especificadas na Tabela 9.

### Preparo da Fase Móvel

A fase móvel foi preparada misturando 500 mL de acetato de amônio 0,2M pH 7,0 com 500 mL de acetonitrila grau CLAE, filtrando por membrana 0,45  $\mu\text{m}$  e desaerando por pelo menos 60 minutos, através do ultrassom.

Tabela 9 - Condições cromatográficas do método desenvolvido

| Características   | Descrição  |
|-------------------|--|
| Coluna            | LiChrospher C18 (5 $\mu\text{m}$ ) 25 x 0,46 cm    |
| Fase móvel        | Acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1) |
| Fluxo             | 1,0 mL/min   |
| Detector UV       | comprimento de onda em 240 nm                      |
| Volume de injeção | 20 $\mu\text{L}$                                   |
| Temperatura       | 35° C  |

### Preparo da Solução Padrão

A solução padrão foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 28,0 mg de citrato de sildenafil, padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200 mL e adicionando 160 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. Completou-se o volume com a fase móvel e filtrou-se através de membrana 0,45  $\mu\text{m}$  para vial.

### Preparo da Solução Amostra

A partir da solução de CSLD 1 mg/mL preparada, transferiu-se alíquota de

2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL contendo cerca de 16,0 mL de fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. Completou-se o volume com a fase móvel e filtrou-se através de membrana 0,45 µm para vial.

#### 2.4.2 Validação da Metodologia de Análise por CLAE do teor de citrato de sildenafil na solução

A validação de métodos analíticos integra as boas práticas de laboratório e, segundo a RE nº 899 de 29 de maio de 2003, ela deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (Brasil, 2003). De acordo com a referida resolução devem ser avaliados os seguintes parâmetros na validação em questão classificada de acordo com sua aplicação como pertencente à Categoria I: especificidade, linearidade, exatidão, precisão, robustez e faixa. Além destes parâmetros foram avaliados no presente estudo seleção de filtros e estabilidade da solução.

##### **Seleção de Filtros**

Foram preparadas amostras para o teste de filtro como descrito abaixo e submetidas aos seguintes testes:

- Ativo 100% - Foi comparada a amostra sem filtrar e filtrada em membrana de celulose regenerada de 0,45 µm.
- Ativo 100% + Placebo – Foi comparada a amostra filtrada em membrana de celulose regenerada de 0,45 µm e amostra centrifugada.

##### **Estabilidade da Solução**

As soluções são consideradas estáveis quando a variação obtida entre as áreas dos tempos avaliados for inferior a 2,0% em relação às áreas do tempo inicial.

### Preparo da Solução Amostra Ativo 100%

A solução amostra ativo 100% foi preparada pesando cuidadosamente 27,9 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200,0 mL e adicionando 160,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

### Preparo da Solução Amostra Ativo 100% + Placebo

A solução estoque ativo 100% foi preparada pesando cuidadosamente 28,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

A partir desta solução, transferiu-se alíquota de 2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL contendo cerca de 16,0 mL de fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)) e 2,0 mL de placebo. A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

### **Especificidade**

A especificidade do método foi determinada através do estudo de degradação forçada da solução. Foram submetidas às condições original, pirólise (60° C por 5 horas) e fotólise (luz solar durante 5 horas) as seguintes amostras:

- Branco;
- Ativo 100 %;
- Ativo 100% + Placebo;
- Placebo.

As amostras foram avaliadas quanto a interferência dos produtos de

degradação e dos excipientes a partir da comparação dos resultados de assimetria do pico e do tempo de retenção do ativo nos cromatogramas. O método é considerado específico quando não houver picos no branco e/ou placebo que possam interferir no pico do ativo principal (mesmo tempo de retenção).

#### Preparo da Solução Amostra Ativo 100%

A solução amostra ativo 100% foi preparada pesando cuidadosamente 28,2 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200 mL e adicionando 160 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

#### Preparo da Solução Estoque de Ativo 100%

A solução estoque ativo 100% foi preparada pesando cuidadosamente 28,1 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

#### Preparo da Solução Amostra Ativo 100% + Placebo

A partir da solução estoque de ativo 100% preparada, transferiu-se alíquota de 2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL contendo cerca de 16,0 mL de fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)) e 2,0 mL de placebo. A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

### Preparo da Solução Amostra Placebo

A partir da solução placebo preparada (Tabela 10), transferiu-se alíquota de 2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL contendo cerca de 16,0 mL de fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

Tabela 10 - Solução Placebo

| <b>Produto</b>          | <b>Quant.</b> |
|-------------------------|---------------|
| 2-pirrolidona           | 30mL          |
| Sacarina sódica         | 0,1%          |
| Metabissulfito de Sódio | 0,1%          |
| Água Destilada q.s.p    | 40mL          |

### **Linearidade**

Para verificação da linearidade do método, foram preparadas soluções de citrato de sildenafil nas concentrações 25%, 50%, 75%, 100% e 125% do valor rotulado. A análise foi conduzida em triplicata em cada concentração do ativo.

A linearidade é considerada satisfatória se o coeficiente de correlação calculado pelo métodos mínimos quadrados dos pontos individuais estiver entre 0,999 e 1,000.

### Preparo da Solução Estoque para Linearidade 25%

A solução estoque para linearidade 25% foi preparada pesando cuidadosamente 28,1 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

### Preparo da Solução Estoque para Linearidade 50%

A solução estoque para linearidade 50% foi preparada pesando cuidadosamente 28,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

### Preparo das Amostras para Linearidade

A partir das soluções estoque preparadas, transferiu-se alíquota, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 200,0 mL contendo fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). As soluções amostra para linearidade 75%, 100% e 125% foram preparadas conforme descrito no preparo das soluções estoque para linearidade conforme Tabela 11.

Tabela 11 - Preparo das amostras para linearidade

| Concentração % | Citrato de Sildenafil (mg) | Alíquota de solução estoque de CSLD (mL) | Volume de Diluição (mL) |
|----------------|----------------------------|--|-------------------------|
| 25             | -                          | 5,0                                      | 200,0                   |
| 50             | -                          | 10,0                                     | 200,0                   |
| 75             | 21,2                       | -  | 200,0                   |
| 100            | 28,4                       | -  | 200,0                   |
| 125            | 35,2                       | -  | 200,0                   |

### **Precisão**

A precisão de um método analítico é o grau de concordância entre uma série de medidas, obtidas de repetidas análises de uma mesma amostra, sob condições determinadas.

Avaliou-se este parâmetro através do cálculo do coeficiente de variação percentual das amostras submetidas a ensaios de repetibilidade/repetitividade (precisão do método), precisão intermediária e precisão do sistema.

## Precisão do Método

A precisão do método foi medida em condições repetitivas (mesmo analista, mesmo dia, mesmo equipamento) durante um curto intervalo de tempo, avaliando-se nove amostras contemplando o limite de variação do procedimento, baixa (25%), média (75%) e alta (125%) com três réplicas cada.

### Preparo da Solução

#### Estoque para Precisão do Método 25%

A solução estoque para precisão do método 25% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 28,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial. Realizada nova diluição transferindo alíquota de 5,0 mL, quantitativamente, para balão volumétrico de 20,0 mL e completado volume com a fase móvel (Tabela 12).

Tabela 12 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 25%

| Precisão do Método 25% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da 1ª Diluição (mL) | Alíquota da 1ª Diluição (mL) | Volume da 2ª Diluição (mL) |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1                      | 27,8                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |
| 2                      | 28,3                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |
| 3                      | 28,1                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |

### Preparo da Solução Estoque para Precisão do Método 75%

A solução estoque para precisão do método 75% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 21,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase

móvel e filtrada através de membrana 0,45  $\mu\text{m}$  para vial (Tabela 13).

Tabela 13 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 75%

| Precisão do Método 75% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da Diluição (mL) |
|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1                      | 21,0                       | 20,0                    |
| 2                      | 20,9                       | 20,0                    |
| 3                      | 20,5                       | 20,0                    |

#### Preparo da Solução Estoque para Precisão do Método 125%

A solução estoque para precisão do método 125% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 35,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45  $\mu\text{m}$  para vial (Tabela 14).

Tabela 14 - Preparo das soluções estoque para precisão do método 125%

| Precisão do Método 125% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da Diluição (mL) |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1                       | 34,9                       | 20,0                    |
| 2                       | 35,1                       | 20,0                    |
| 3                       | 34,9                       | 20,0                    |

#### Preparo das Amostras para Precisão do Método

A partir das soluções estoque preparadas, transferiu-se alíquota de 2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL contendo 2,0 mL de placebo e fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)).

O método foi considerado preciso quando o coeficiente de variação (RSD%) for inferior a 2,0% em cada concentração.

#### **Precisão Intermediária**

A precisão intermediária foi verificada no mesmo laboratório em dias diferentes, equipamentos diferentes e com analistas diferentes. Foi conduzida efetuando análise de seis amostras na concentração correspondente a 100% do valor rotulado, com duplicata de injeção através da determinação do teor de CSLD para cada formulação farmacêutica. (solução preparada a partir da matéria prima e solução preparada a partir do produto SCDS3III)

#### Preparo da Solução Padrão para Precisão Intermediária – Analista 1

A solução estoque para precisão intermediária foi preparada pesando cuidadosamente 27,7 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200,0 mL e adicionando 160,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

#### Preparo da Solução Padrão para Precisão Intermediária – Analista 2

A solução estoque para precisão intermediária foi preparada pesando cuidadosamente 28,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200,0 mL e adicionando 160,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

#### Preparo das Amostras para Precisão Intermediária

A partir de cada uma das soluções de CSLD preparadas a partir do produto SCDS3III e da matéria prima, transferiu-se alíquota de 2,0 mL, quantitativamente, para ser diluída em um balão volumétrico de 20,0 mL de fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)).

O método foi considerado com precisão intermediária quando o coeficiente de variação (RSD%) entre os resultados encontrados pelos dois analistas, com análises realizadas em dia diferentes for menor ou igual a 2,0%.

## **Precisão do Sistema**

A precisão do sistema foi medida em condições repetitivas (mesmo analista, mesmo dia, mesmo equipamento) durante um curto intervalo de tempo, avaliando-se dez amostras na concentração correspondente a 100% do valor rotulado.

O sistema é considerado preciso quando o coeficiente de variação (RSD %) entre as áreas da mesma amostra for igual ou inferior a 2,0%.

### Preparo das Amostras para Precisão do Sistema

A solução amostra para precisão do sistema foi preparada pesando cuidadosamente 27,6 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 200,0 mL e adicionando 160,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial.

## **Exatidão**

A exatidão é determinada concomitantemente ao teste de precisão do método. As amostras analisadas no teste de precisão do método devem ter seus valores de teor calculados contra uma curva padrão. Os padrões serão analisados junto à seqüência das amostras do teste de precisão do método.

### Preparo da Solução Estoque para Exatidão 25%

A solução estoque para exatidão 25% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 28,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial. Realizada nova diluição transferindo

alíquota de 5,0 mL, quantitativamente, para balão volumétrico de 20,0 mL e completado volume com a fase móvel (Tabela 15).

Tabela 15 - Preparo das soluções estoque para exatidão 25%

| Exatidão 25% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da 1ª Diluição (mL) | Alíquota da 1ª Diluição (mL) | Volume da 2ª Diluição (mL) |
|--------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1            | 28,0                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |
| 2            | 27,6                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |
| 3            | 28,2                       | 20,0                       | 5,0                          | 20,0                       |

#### Preparo da Solução Estoque para Exatidão 75%

A solução estoque para exatidão 75% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 21,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial (Tabela16).

Tabela 16 - Preparo das soluções estoque para exatidão 75%

| Exatidão 75% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da Diluição (mL) |
|--------------|----------------------------|-------------------------|
| 1            | 20,9                       | 20,0                    |
| 2            | 21,3                       | 20,0                    |
| 3            | 21,0                       | 20,0                    |

#### Preparo da Solução Estoque para Exatidão 125%

A solução estoque para exatidão 125% foi preparada pesando cuidadosamente cerca de 35,0 mg de citrato de sildenafil padrão secundário, transferindo para balão volumétrico de 20,0 mL e adicionando 16,0 mL da fase móvel (acetato de amônio 0,2M pH 7,0 : acetonitrila (1:1)). A solução foi agitada e desaerada através de ultrassom por 2 minutos. A mesma foi avolumada com a fase móvel e filtrada através de membrana 0,45 µm para vial (Tabela 17).

Tabela 17 - Preparo das soluções estoque para exatidão 125%

| Exatidão 125% | Citrato de Sildenafil (mg) | Volume da Diluição (mL) |
|---------------|----------------------------|-------------------------|
| 1             | 35,2                       | 20,0                    |
| 2             | 35,0                       | 20,0                    |
| 3             | 34,8                       | 20,0                    |

O resultado encontrado deve estar na faixa de 98 a 102% do adicionado, com coeficiente de variação menor ou igual a 2,0% em cada faixa de concentração.

A Recuperação é igual a concentração observada sobre a concentração adicionada vezes 100.

### Robustez

Foi analisado o comportamento das amostras submetidas a pequenas variações nas condições experimentais e foi calculado o teor das amostras (ativo 100% + placebo) com os padrões (ativo 100%). Foram utilizadas as seguintes variações na metodologia analítica:

- Alteração no comprimento de onda original ( $\lambda = 240 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ )
- Alteração na temperatura original do forno ( $35^\circ \text{ C} \pm 5^\circ \text{ C}$ )
- Alteração no fluxo original ( $1,0 \text{ mL/min} \pm 0,2 \text{ mL/min}$ )

O método é considerado robusto para a variação que fornecer desvio padrão relativo de no máximo de 2,0% em relação ao teor quando comparado ao teor encontrado no método original.

#### 2.4.3 Doseamento por CLAE do citrato de sildenafil na solução

As condições cromatográficas para análise do teor de CSLD na solução foram descritas na Tabela 15.

O cálculo do teor de sildenafil base por mililitro de solução está demonstrado abaixo (DARAGHMEH, 2001):

$$\frac{A_{am} \times P_{pd} \times T_{pd} \times D_{am}}{A_{pd} \times D_{pd} \times A_{am}} = \text{mg de sildenafil base/ mL}$$

$$A_{pd} \times D_{pd} \times A_{am}$$

Onde,  $A_{am}$  é área da amostra,  $P_{pd}$  é peso do padrão de citrato de sildenafil,  $T_{pd}$  é teor de sildenafil no padrão de citrato de sildenafil em decimal,  $D_{am}$  é diluição da amostra (20,0 mL),  $A_{pd}$  é área do padrão,  $D_{pd}$  é diluição do padrão (200,0 mL) e  $A_{am}$  é a alíquota de amostra (2,0 mL).

#### 2.4.4 Aspectos Organolépticos

A avaliação dos aspectos organolépticos demonstra, preliminarmente, a integridade do medicamento formulado. Os testes foram realizados observando-se as características físicas: odor e cor.

##### **Verificação do Odor**

O odor foi verificado em todos os frascos em cada dia de análise, no momento da abertura dos frascos.

##### **Verificação da Cor**

A verificação da cor foi realizada em todos os frascos em cada dia de análise. A coloração das amostras foi verificada vertendo parte da solução para um tubo de ensaio e analisado através da visualização usando um fundo branco.

#### 2.4.5 Verificação da Solubilidade (formação de precipitado)

A verificação da solubilidade foi feita pela observação pela análise visual de verificação da presença de precipitado.

#### 2.4.6 Determinação do pH

O pH foi verificado em todos os frascos em cada dia de análise, após homogeneização, e deveria apresentar-se próximo de 7,0.

Para determinação do pH foi utilizado um potenciômetro previamente calibrado a 25°C nos pHs 4,01 e 6,86 com biftalato de potássio 0,05 M e fosfato equimolar 0,05 M, respectivamente (F. Bras. IV).

#### 2.4.7 Avaliação Microbiológica

A determinação do número total de bactérias e fungos presentes na

solução foi efetuada através do método de contagem em placa, utilizando diluição que permitisse que o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) se encontrasse dentro dos limites sugeridos para o método escolhido e empregando técnicas assépticas na amostragem e na execução de todos os testes (F. Bras. IV).

#### **Método de Contagem em Placa para Bactérias**

Utilizando-se placas de Petri 100 x 20 mm, adicionou-se a cada um 1 mL da mistura de amostras, 15-20 mL de ágar caseína-soja (Meio I) liquefeito a 45°C. A amostra foi diluída a fim de que o número de colônias não ultrapassasse 100 por placa. Prepararam-se duas placas de Petri para cada diluição e incubou-se a 30-35°C, durante 4 dias. Contou-se o número de colônias desenvolvidas e calculou-se o resultado empregando placas com o maior número delas (F. Bras. IV).

#### **Método de Contagem em Placa para Fungos**

Utilizando-se placas de Petri 100 x 20 mm, adicionou-se a cada um 1 mL da mistura de amostras, 15-20 mL de ágar Sabouraud-dextrose (Meio II) liquefeito a 45°C. A amostra foi diluída a fim de que o número de colônias não ultrapassasse 100 por placa. Prepararam-se duas placas de Petri para cada diluição e incubou-se a 20-25°C, durante 7 dias. Contou-se o número de colônias desenvolvidas e calculado o resultado empregando placas com o maior número delas (F. Bras. IV).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1 FORMULAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE SILDENAFIL

##### 3.1.1 Avaliação da Solubilidade

Testou-se a solubilidade em água, notou-se uma solubilidade muito baixa, menor do que o relatado pelos dados do fabricante. Baseado nas informações de baixa solubilidade do CLSD em água conforme tabela 04 procurou-se testar a solubilidade deste em diferentes substâncias que poderiam ser utilizadas como solventes. Foram testadas as solubilidades do sildenafil em Polietilenoglicol 400 (PEG 400<sup>®</sup>), e 2-Pirrolidona (SOLUPHOR P<sup>®</sup>). O Polissorbato 20 (TWEEN 20<sup>®</sup>) foi utilizado como agente molhante procurando melhorar a solubilidade do CLSD em PEG 400<sup>®</sup>.

O primeiro solvente utilizado foi o PEG 400<sup>®</sup>. Foram testadas diferentes concentrações de CLSD os resultados estão apresentados na Tabela 18:

Tabela 18 – Solubilidade do CLSD em diferentes misturas co-solventes

| Concentração de CLSD | Solvente                           | Solubilidade |
|----------------------|------------------------------------|--------------|
| 1% CLSD              | PEG 400                            | Insolúvel    |
| 0,5 % CLSD           | PEG 400                            | Insolúvel    |
| 1% CLSD              | PEG 400 + TWEEN 20 <sup>®</sup> 2% | Insolúvel    |
| 1% CLSD              | 2-pirrolidona                      | Solúvel      |
| 10% CLSD             | 2-pirrolidona                      | Solúvel      |
| 15% CLSD             | 2-pirrolidona                      | Solúvel      |

De acordo com os dados apresentados evidenciou-se o 2-pirrolidona como o solvente de eleição para o desenvolvimento das soluções de CLSD. Um inconveniente observado com o uso do 2-pirrolidona foi a observação de sabor amargo que deverá ser mascarado durante o desenvolvimento das formulações. Para melhorar esta característica organoléptica foram testados o acréscimo de água para diluição bem como de flavorizantes como a sacarina sódica.

### 3.1.2 Análises de identificação da matéria prima

Os resultados obtidos com a matéria prima citrato de sildenafil nos testes de identificação por espectrofotometria na região do infravermelho (FT-IR) e por espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN  $H^1$  e  $C^{13}$ ), foram analisados e não foram encontradas impurezas (Tabelas 19 e 20). O perfil cromatográfico do citrato de sildenafil usado como padrão secundário se encontra na figura 5.

Tabela 19 - Ligações químicas de  $H^1$  para Sildenafil base e citrato em DMSO- $d_6$  (Wawer, Pisklak e Chilmonczyk, 2005)

| Átomo de Hidrogênio        | Sildenafil base | Sal (citrato) |
|----------------------------|-----------------|---------------|
| 10 (N1-CH <sub>3</sub> )   | 4.16            | 4.17          |
| 11 (CH <sub>2</sub> )      | 2.78            | 2.78          |
| 12 (CH <sub>2</sub> )      | 1.74            | 1.75          |
| 13 (CH <sub>3</sub> )      | 0.94            | 0.94          |
| 15 (CH)                    | 7.85            | 7.87          |
| 17 (CH)                    | 7.82            | 7.84          |
| 18 (CH)                    | 7.37            | 7.38          |
| 20 (OCH <sub>2</sub> )     | 4.22            | 4.22          |
| 21 (CH <sub>3</sub> )      | 1.34            | 1.34          |
| 23, 27 (CH <sub>2</sub> )  | 2.91            | 2.98 (0.07)   |
| 24, 26 (CH <sub>2</sub> )  | 2.37            | 2.56 (0.19)   |
| 28 (N25-CH <sub>3</sub> )  | 2.15            | 2.28 (0.13)   |
| N6-H                       | 12.19           | 12.20         |
| Citrate (CH <sub>2</sub> ) | -               | 2.67          |

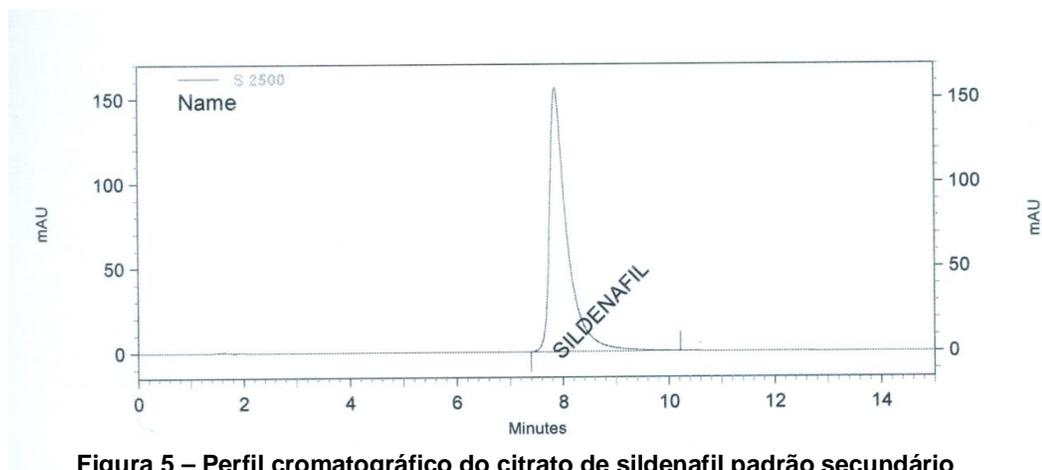


Figura 5 – Perfil cromatográfico do citrato de sildenafil padrão secundário

Tabela 20 - Ligações químicas para C<sup>13</sup> ( $\delta$ , ppm) para sildenafil base e citrato (Viagra)<sup>a</sup> em DMSO-d<sub>6</sub> e no estado sólido (Wawer, Pisklak e Chilmoneczyk, 2005)

| Átomo de Carbono           | Base                                |                               | Sal                                 |                               |                            | $\Delta'$ (ppm) |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------|
|                            | $\delta$ (ppm), DMSO-d <sub>6</sub> | $\delta$ (ppm), estado sólido | $\delta$ (ppm), DMSO-d <sub>6</sub> | $\delta$ (ppm), estado sólido | $\delta$ (ppm), comprimido |                 |
| C3                         | 137.93                              | 137.8                         | 137.89                              | 135.4                         | 135.5                      | 2.5             |
| C5 (NCN)                   | 153.75                              | 153.0                         | 153.92                              | 152.2                         | 151.9                      | 0.7             |
| C7 (C=O)                   | 148.20                              | 144.7                         | 148.24                              | 146.7                         | 146.8                      | -2.0            |
| C8                         | 124.52                              | 123.6                         | 124.51                              | 124.1                         | 124.3                      |                 |
| C9                         | 145.02                              | 144.7                         | 145.07                              | 146.7                         | 146.8                      | -2.0            |
| C10 (NCH <sub>3</sub> )    | 38.15                               | 38.3                          | 37.88                               | 37.1                          | 37.2                       | 1.1             |
| C11 (CH <sub>2</sub> )     | 27.66                               | 30.2                          | 27.12                               | 26.7                          | 26.8                       | 3.5             |
| C12 (CH <sub>2</sub> )     | 21.81                               | 21.3                          | 21.66                               | 26.7                          | 26.8                       | -5.4            |
| C13 (CH <sub>3</sub> )     | 14.10                               | 15.2                          | 13.81                               | 15.8                          | 15.8                       |                 |
| C14                        | 121.18                              | 118.0                         | 123.84                              | 117.6                         | 117.7                      |                 |
| C15 (C-H)                  | 131.20                              | 131.3                         | 130.11                              | 130.0                         | 130.0                      | 1.3             |
| C16                        | 128.80                              | 125.0                         | 126.21                              | 125.8                         | 125.6                      | -0.7            |
| C17 (C-H)                  | 131.70                              | 131.3                         | 131.63                              | 131.1                         | 131.0                      |                 |
| C18 (C-H)                  | 113.08                              | 113.8                         | 113.38                              | 112.2                         | 112.3                      | 1.6             |
| C19                        | 160.01                              | 159.6                         | 160.12                              | 159.4                         | 159.5                      |                 |
| C20 (OCH <sub>2</sub> )    | 64.93                               | 66.9                          | 64.92                               | 65.9                          | <sup>b</sup>               | 1.0             |
| C21 (CH <sub>3</sub> )     | 14.44                               | 15.2                          | 14.24                               | 15.1                          | 15.3                       |                 |
| C23 (CH <sub>2</sub> )     | 45.87                               | 46.0                          | 45.15                               | 46.8                          | 46.9                       | -0.8            |
| C24 (CH <sub>2</sub> )     | 53.68                               | 53.6                          | 53.09                               | 52.4                          | 52.3                       | 1.2             |
| C26 (CH <sub>2</sub> )     | 53.68                               | 53.6                          | 53.09                               | 52.4                          | 52.3                       |                 |
| C27 (CH <sub>2</sub> )     | 45.87                               | 46.0                          | 45.15                               | 46.8                          | 46.9                       |                 |
| C28 (CH <sub>3</sub> )     | 45.64                               | 45.2                          | 44.57                               | 43.6                          | 43.7                       | 1.6             |
| Citrato (CH <sub>2</sub> ) |                                     |                               | 43.10                               | 43.6                          | 43.7                       |                 |
| C                          |                                     |                               | 72.22                               | 75.6                          | <sup>b</sup>               |                 |
| 2 x C=O                    |                                     |                               | 171.47                              | 170.6                         | 170.7                      |                 |
| C=O                        |                                     |                               | 175.32                              | 177.9                         | 178.0                      |                 |

<sup>a</sup> comprimido de 100 mg de citrato de sildenafil triturado; <sup>b</sup> sobreposto com sinais do excipiente;  $\Delta'$  = sólido sal – sólido base

### 3.1.3 Escolha da concentração da solução

As soluções com concentrações 5,0 e 7,5 (SCDS7I, SCDS7II, SCDS7III, SCDS5I, SCDS5II e SCDS5III) foram descartadas, pois apresentaram problemas de

formação de precipitado após resfriamento a temperatura ambiente, demonstrando assim instabilidade inviabilizando testes seguintes para estas soluções.

Na concentração de 3,33% não foi observada em nenhuma das formulações (SCDS3I, SCDS3II e SCDS3III) precipitação mesmo quando a amostra foi colocada em resfriamento em refrigerador, não apresentando assim nenhum problema aparente de solubilidade inicial (Tabela 21).

Tabela 21: Escolha da concentração da solução de CDLS

| <b>Solução de Sildenafil</b> | <b>7,5%</b>                    | <b>5%</b>                      | <b>3,33%</b>   |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Resultado</b>             | Precipitação após resfriamento | Precipitação após resfriamento | Sem precipitação mesmo após resfriamento em refrigerador |

### 3.4 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA DE ANÁLISE POR CLAE DO TEOR DE CITRATO DE SILDENAFIL NA SOLUÇÃO

#### 3.4.1 Resultados da Seleção de Filtros

Os resultados da seleção de filtros estão descritos na tabela 22.

Tabela 22 - Resultado das amostras para teste de Filtro

|                        |         |          |        |       |
|------------------------|---------|----------|--------|-------|
| Ativo 100%             | Área    |          |        | RSD % |
| Ativo 100% sem filtrar | 3538870 |          |        | -     |
| Ativo 100% filtrado    | 3484972 |          |        | 1,09  |
| Ativo 100% + Placebo   | Área    | Teor (%) | Média  | RSD % |
| Amostra centrifugada   | 3547297 | 99,88    | 100,83 | -     |
| Amostra filtrada       | 3559529 | 101,77   | 100,83 | 1,33  |

O filtro de membrana 0,45 µm foi considerado adequado para esta metodologia uma vez que o DPR nos testes com solução contendo ativo 100% e solução contendo ativo 100% + placebo não excedeu 2,0 %. A não retenção do analito no filtro em concentrações significativas, possibilitou o uso da técnica de filtração, mais prática e rápida do que a centrifugação da amostra ou outras alternativas.

### 3.4.2 Resultados da Estabilidade da Solução

Tabela 23 - Resultado para teste de Estabilidade da Solução – Ativo 100%

| Ativo 100%    |         |                         |
|---------------|---------|-------------------------|
| Tempo (horas) | Área    | Desvio em relação a 0 h |
| 0 h           | 3434546 | -                       |
| 2 h           | 3456609 | 0,64                    |
| 4 h           | 3467386 | 0,96                    |
| 6 h           | 3491301 | 1,65                    |
| 8 h           | 3544948 | 3,21                    |
| 10 h          | 3514361 | 2,32                    |
| 12 h          | 3553516 | 3,46                    |
| 24 h          | 3692791 | 7,52                    |

Tabela 24 - Resultado para teste de Estabilidade da Solução – Ativo 100% + Placebo

| Ativo 100% + Placebo |         |                         |
|----------------------|---------|-------------------------|
| Tempo (horas)        | Área    | Desvio em relação a 0 h |
| 0 h                  | 3475299 | -                       |
| 2 h                  | 3505616 | 0,87                    |
| 4 h                  | 3520714 | 1,31                    |
| 6 h                  | 3510300 | 1,01                    |
| 8 h                  | 3534847 | 1,71                    |
| 10 h                 | 3511644 | 1,05                    |
| 12 h                 | 3509647 | 0,99                    |
| 24 h                 | 3611747 | 3,93                    |

As soluções contendo ativo 100% e ativo 100% + placebo em fase móvel foram consideradas estáveis durante 6 horas visto que durante este período o DPR obtido entre as amostras e o resultado inicial foi inferior a 2,0%. Desta forma, pode se considerar como adequadas as condições de análise utilizadas, visto que o tempo de estocagem máximo da solução de analito não supera o tempo médio de análise (Tabelas 23 e 24).

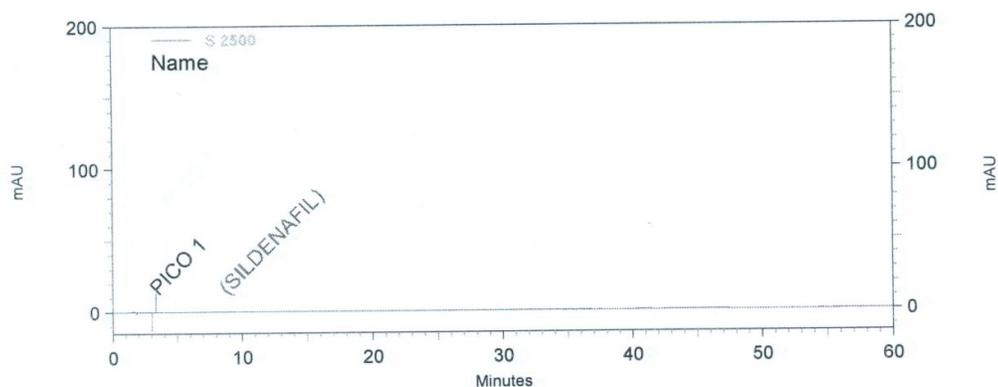
### 3.4.3 Resultados da Especificidade

Ao analisar os cromatogramas do branco, do ativo, do placebo e do ativo com o placebo, verificou-se não haver interferentes na formulação que apresentem picos no mesmo tempo de retenção do ativo, além dos picos destes compostos apresentarem-se distintos um do outro, demonstrando, portanto, que os compostos não interferem na quantificação do sildenafil. Avaliou-se também a especificidade do método ao submeter o CSLD e o placebo da solução à degradação. As amostras submetidas à pirólise por 5 horas a 60 °C e fotólise por 5 horas em luz solar não apresentaram surgimento de picos adicionais referentes a produtos de degradação. Alterações significativas no tempo de retenção e na área do CSLD também não foram observadas. Aumento de 8,99% foi observado na área da amostra de ativo 100% + placebo submetida à pirólise, mantendo o tempo de retenção do CSLD. Desta forma, a especificidade do método foi demonstrada e o mesmo pode ser usado para a avaliação da estabilidade do produto acabado (Solução de CSLD).

Os cromatogramas obtidos com as amostras submetidas às condições normal, fotólise e pirólise foram avaliados e verificado que nenhum dos componentes da formulação, sejam eles produtos de degradação, impurezas ou excipientes da solução, apresenta picos no mesmo tempo de retenção do citrato de sildenafil que possam interferir na sua quantificação.

Tabela 25 - Resultados do branco para especificidade do método em condições normais

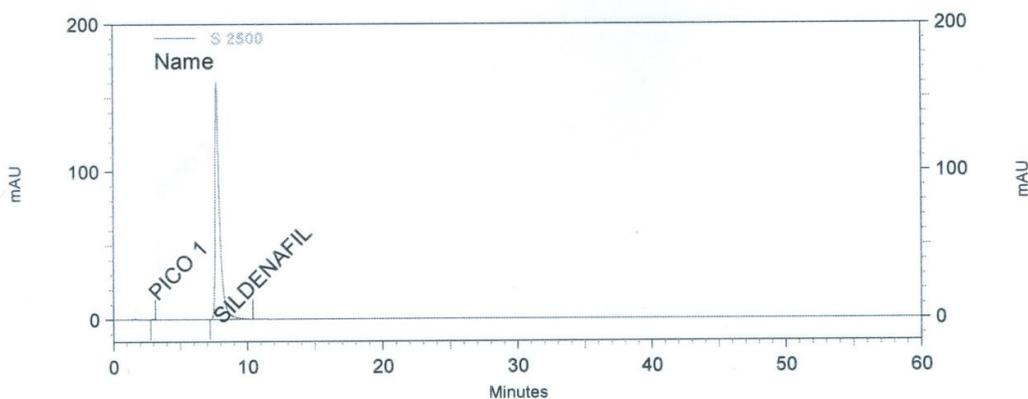
| Parâmetros utilizados | Pico 1(Branco) |
|-----------------------|----------------|
| Nº Pratos Teóricos    | 2213           |
| Resolução > 2,5       | -              |
| Assimetria            | 1,53           |
| Tempo de Retenção     | 3,15           |



**Figura 6 - Cromatograma: amostra do branco**

Tabela 26 - Resultados do ativo 100% para especificidade do método em condições normais.

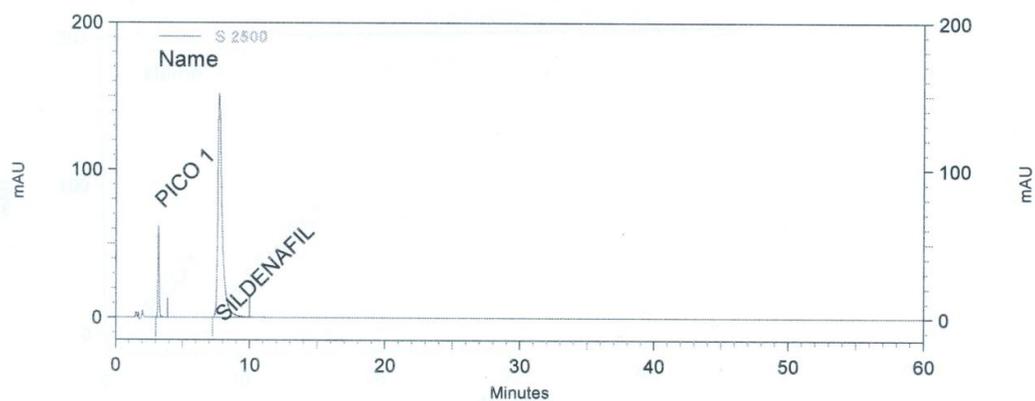
| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % |                       |
|----------------------|-------------|-----------------------|
|                      | Pico 1      | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -           | 3326                  |
| Resolução > 2,5      | -           | 12,65                 |
| Assimetria           | -           | 1,97                  |
| Tempo de Retenção    | 2,92        | 7,72                  |



**Figura 7 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil 100%**

Tabela 27 - Resultados do ativo 100% + placebo para especificidade do método em condições normais.

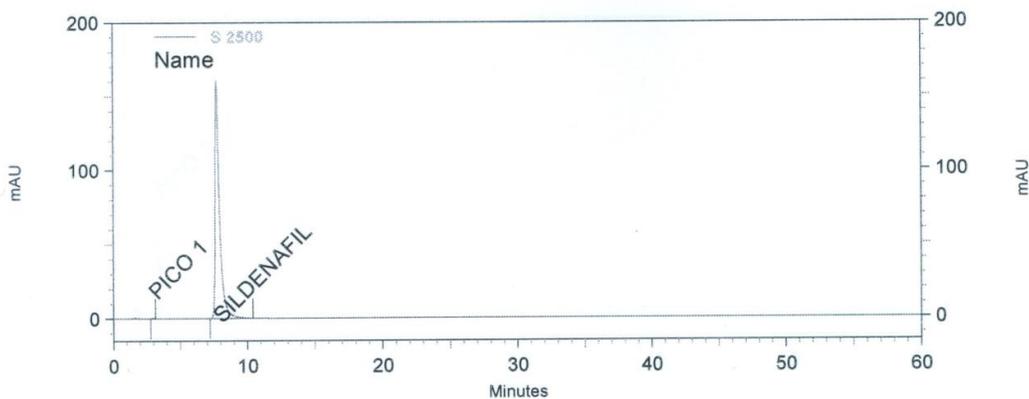
| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % + Placebo |                       |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                      | Pico 1                | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -                     | 3311                  |
| Resolução > 2,5      | -                     | 13,00                 |
| Assimetria           | -                     | 1,94                  |
| Tempo de Retenção    | 3,20                  | 7,73                  |



**Figura 8 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil + placebo**

Tabela 28 - Resultados do ativo 100% estressado com luz solar por 5 horas (fotólise) para especificidade do método.

| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % |                       |
|----------------------|-------------|-----------------------|
|                      | Pico 1      | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -           | 3359                  |
| Resolução > 2,5      | -           | 12,41                 |
| Assimetria           | -           | 2,02                  |
| Tempo de Retenção    | 2,93        | 7,75                  |



**Figura 9 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% estressado com luz solar por 5 horas**

Tabela 29 - Resultados do ativo 100% + placebo estressado com luz solar por 5 horas (fotólise) para especificidade do método.

| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % + Placebo |                       |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                      | Pico 1                | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -                     | 3375                  |
| Resolução > 2,5      | -                     | 13,12                 |
| Assimetria           | -                     | 2,07                  |
| Tempo de Retenção    | 3,22                  | 7,75                  |

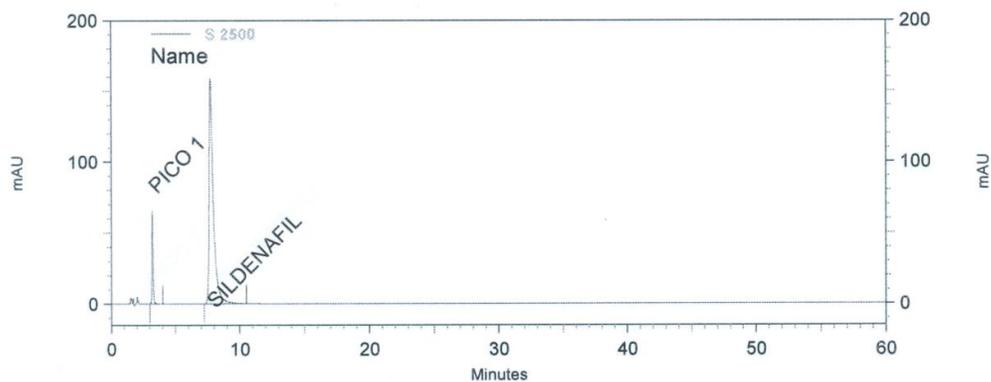


Figura 10 - Cromatograma: amostra de citrato de sildenafil 100% + placebo estressado com luz solar por 5 horas

Tabela 30 - Resultados do ativo 100% estressado com calor 60° C por 5 horas (pirólise) para especificidade do método.

| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % |                       |
|----------------------|-------------|-----------------------|
|                      | Pico 1      | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -           | 3405                  |
| Resolução > 2,5      | -           | 14,55                 |
| Assimetria           | -           | 2,11                  |
| Tempo de Retenção    | 2,50        | 7,75                  |

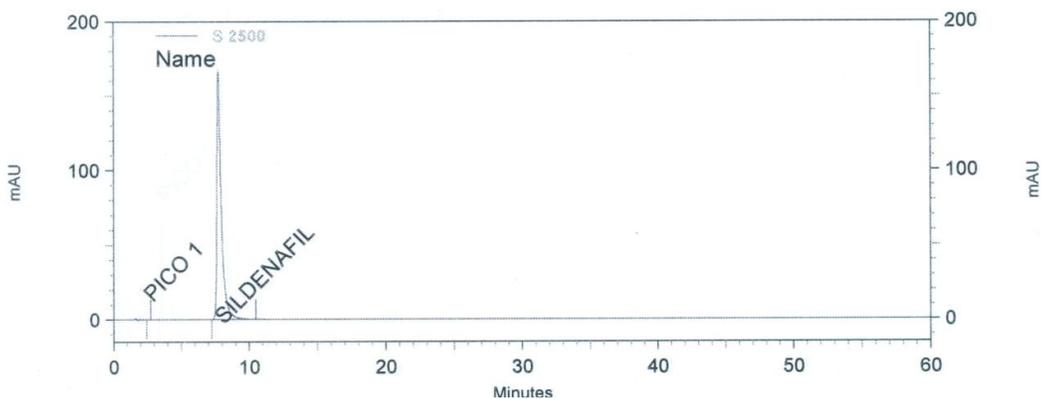


Figura 11 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% estressado com calor 60 °C por 5 horas

Tabela 31 - Resultados do ativo 100% + placebo estressado com calor 60° C por 5 horas (pirólise) para especificidade do método.

| Parâmetros Avaliados | Ativo 100 % + Placebo |                       |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                      | Pico 1                | Citrato de Sildenafil |
| Nº Pratos Teóricos   | -                     | 3370                  |
| Resolução > 2,5      | -                     | 13,12                 |
| Assimetria           | -                     | 2,05                  |
| Tempo de Retenção    | 3,22                  | 7,77                  |

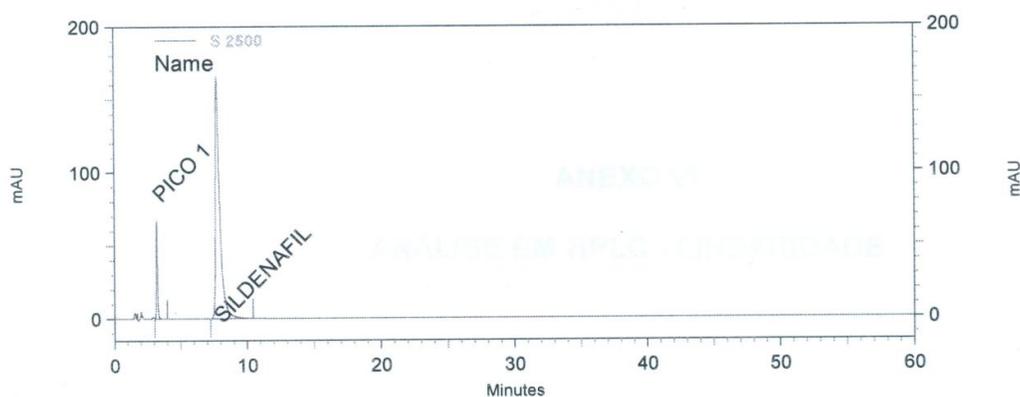


Figura 12 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo estressado com calor 60 °C por 5 horas

#### 3.4.4 Resultados da Linearidade

A linearidade foi avaliada através da construção da curva de calibração concentração da amostra (eixo x) x resposta do sistema – área (eixo y), onde x corresponde à concentração de CSLD e y corresponde à área do CSLD obtido no cromatograma nas cinco concentrações das amostras: 25%, 50%, 75%, 100% e 125% para determinação do coeficiente angular e o coeficiente de correlação para o sistema de detecção. Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 32.

Tabela 32 - Resultado das amostras para teste de Linearidade

| Concentração (%)                  | Concentração da Amostra (mg/mL) | Média das Áreas      |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 25                                | 0,0251                          | 842002               |
| 50                                | 0,0500                          | 1722327              |
| 75                                | 0,0757                          | 2618357              |
| 100                               | 0,1014                          | 3476077              |
| 125                               | 0,1257                          | 4349236              |
| <b>Coefficiente Angular</b>       |                                 | <b>34698322,8756</b> |
| <b>Coefficiente Linear</b>        |                                 | <b>- 21221,94165</b> |
| <b>Coefficiente de Correlação</b> |                                 | <b>0,9999</b>        |

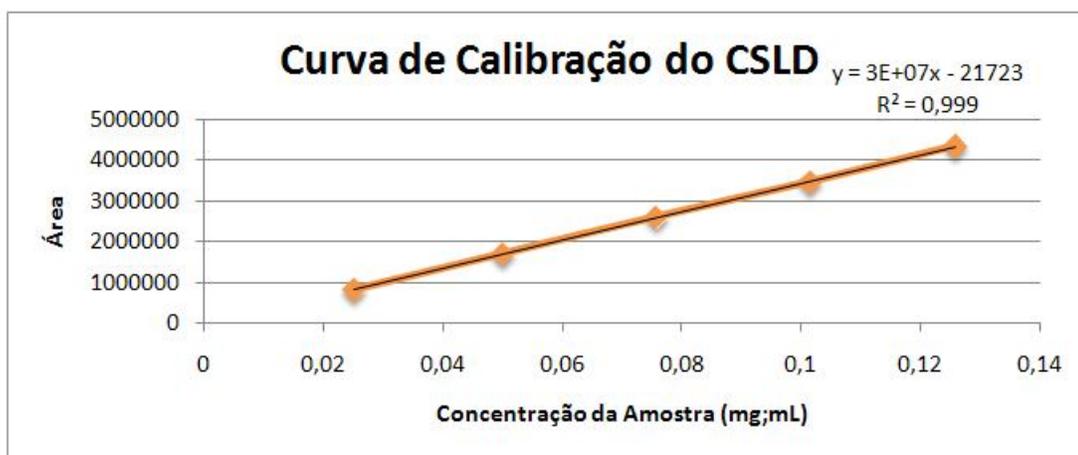


Figura 13 - Curva de calibração do citrato de sildenafil

O método foi considerado linear visto que o coeficiente de correlação (R) encontrado foi de 0,999 para o ativo. Este valor foi calculado considerando a equação da reta ( $y = ax + b$ ), onde x é a concentração teórica em mg/mL e y é o valor da área obtida nas leituras.

#### 3.4.5 Resultados da Precisão

##### Resultados da Precisão do Método

A precisão do método foi verificada em três amostras em três concentrações (25, 75 e 125%), obtendo-se valores experimentais médios de 25,15%, 76,44% e 127,76%, com DPR de 0,76%, 0,57% e 1,50%.

Tabela 33 - Resultados das amostras para precisão do método nas concentrações 25%, 75% e 125%.

| Concentração (%) | Amostra | Área    | Área Corrigida | Concentração (mg/mL) | Média   | RSD % |
|------------------|---------|---------|----------------|----------------------|---------|-------|
| 25 %             | 1       | 850790  | 856910         | 0,0248               | 851585  | 0,76  |
|                  | 2       | 853457  | 844409         | 0,0253               |         |       |
|                  | 3       | 856483  | 853435         | 0,0251               |         |       |
| 75 %             | 4       | 2614135 | 2614135        | 0,0750               | 2631392 | 0,57  |
|                  | 5       | 2628316 | 2640892        | 0,0746               |         |       |
|                  | 6       | 2576312 | 2639149        | 0,0732               |         |       |
| 125 %            | 7       | 4336940 | 4349366        | 0,1246               | 4412143 | 1,50  |
|                  | 8       | 4494271 | 4481466        | 0,1254               |         |       |
|                  | 9       | 4393008 | 4405595        | 0,1246               |         |       |

O método foi considerado preciso, visto que foram observados coeficientes de variação (RSD %) para o citrato de sildenafil inferiores a 2,0% em cada concentração.

### Resultados da Precisão Intermediária

Os resultados da Precisão Intermediária estão apresentados nas tabelas 34 a 40 de resultados com seus respectivos coeficientes de variação (RSD %).

Tabela 34 - Resultados dos padrões para o teste de Precisão Intermediária – Analistas 1 e 2

| Analista 1 |         | Analista 2 |         |
|------------|---------|------------|---------|
| Padrão     | Área    | Padrão     | Área    |
| 1          | 3697986 | 1          | 3652590 |
|            | 3692286 |            | 3658441 |
|            | 3687632 |            | 3511048 |
|            | 3702754 |            | 3664116 |
|            | 3694668 |            | 3644339 |
|            | 3698348 |            | 3670156 |
| Média      | 3695612 | Média      | 3633448 |
| RSD %      | 0,14    | RSD %      | 1,67    |

Tabela 35 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão intermediária da solução preparada a partir do produto SCDS3III – Analista 1

| Solução a partir do produto SCDS3III |                                  |                   |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Analista 1                           | Média da Concentração<br>(mg/mL) | Média do Teor (%) |
| Amostra 1                            | 1,04                             | 103,7             |
| Amostra 2                            | 1,03                             | 102,5             |
| <b>Média</b>                         | <b>1,03</b>                      | <b>103,1</b>      |
| <b>RSD %</b>                         | <b>0,77</b>                      | <b>0,77</b>       |

Tabela 36 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão intermediária da solução preparada a partir do produto SCDS3III – Analista 2

| Solução a partir do produto SCDS3III |                                  |                   |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Analista 2                           | Média da Concentração<br>(mg/mL) | Média do Teor (%) |
| Amostra 1                            | 1,02                             | 101,6             |
| Amostra 2                            | 0,99                             | 99,2              |
| <b>Média</b>                         | <b>1,00</b>                      | <b>100,4</b>      |
| <b>RSD %</b>                         | <b>1,66</b>                      | <b>1,66</b>       |

Tabela 37 - Resultado para o teste de Precisão Intermediária da solução preparada a partir do produto SCDS3III

| Solução a partir do produto SCDS3III<br>Diferença entre os dois Analistas |                      |              |
|---|----------------------|--------------|
| Analista  | Concentração (mg/mL) | Teor (%)     |
| 1   | 1,03                 | 103,1        |
| 2   | 1,00                 | 100,4        |
| <b>Média</b>  | <b>1,02</b>          | <b>101,8</b> |
| <b>RSD %</b>  | <b>1,85</b>          | <b>1,85</b>  |

Tabela 38 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão intermediária da solução preparada a partir da matéria prima – Analista 1

| Solução a partir da Matéria Prima |                                  |                   |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Analista 1                        | Média da Concentração<br>(mg/mL) | Média do Teor (%) |
| Amostra 1                         | 1,02                             | 101,7             |
| Amostra 2                         | 1,1                              | 101,0             |
| <b>Média</b>                      | <b>1,01</b>                      | <b>101,3</b>      |
| <b>RSD %</b>                      | <b>0,46</b>                      | <b>0,46</b>       |

Tabela 39 - Resultados das médias das amostras para o teste de precisão intermediária da solução preparada a partir da matéria prima – Analista 2

| Solução a partir da Matéria Prima |                                  |                   |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Analista 2                        | Média da Concentração<br>(mg/mL) | Média do Teor (%) |
| Amostra 1                         | 1,04                             | 104,0             |
| Amostra 2                         | 1,02                             | 102,4             |
| <b>Média</b>                      | <b>1,03</b>                      | <b>103,2</b>      |
| <b>RSD %</b>                      | <b>1,10</b>                      | <b>1,10</b>       |

Tabela 40 - Resultado para o teste de Precisão Intermediária da solução preparada a partir da matéria prima

| Solução a partir da Matéria Prima<br>Diferença entre os 2 Analistas |                      |              |
|---|----------------------|--------------|
| Analista  | Concentração (mg/mL) | Teor (%)     |
| 1   | 1,01                 | 101,3        |
| 2   | 1,03                 | 103,2        |
| <b>Média</b>  | <b>1,02</b>          | <b>102,3</b> |
| <b>RSD %</b>  | <b>1,27</b>          | <b>1,27</b>  |

A precisão intermediária foi estudada através da análise em dias diferentes e por analistas diferentes, de duas amostras de soluções preparadas a partir do produto SCDS3III e soluções preparadas a partir da matéria-prima. Os valores médios obtidos foram 103,1% e 100,4% com RDS de 0,77% e 1,66% para os dois analistas na solução a partir do produto SCDS3III e 101,3% e 103,2% com RDS de 0,46% e 1,10% na solução a partir da matéria prima. A média dos valores de percentual de teor dos dois analistas foi de 101,8%, RDS de 1,85%, e 102,3%, RDS de 1,27%, para as suspensões a partir matéria-prima. A precisão do sistema foi determinada através da repetitividade, ou seja, submetendo uma amostra preparada na concentração de 1,0 mg/mL, definida como 100%, e submetendo a dez determinações no mesmo dia, sob as mesmas condições experimentais e analista. O valor médio do percentual de teor encontrado foi de 100,84% com RDS de 0,71%. O método foi considerado preciso porque todos RDS dos resultados são menores ou iguais a 2% (Brasil, 2003). O método possui precisão intermediária conforme mostram as tabelas 34 a 40 de resultados com seus respectivos coeficientes de variação (RSD %).

## Resultados da Precisão do Sistema

Tabela 41 - Resultados do teste de Precisão do Sistema

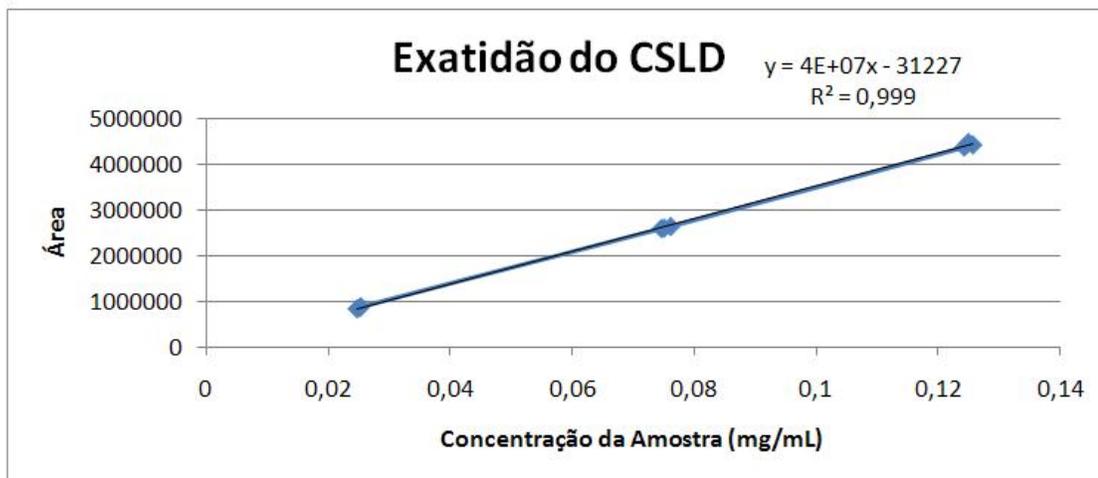
| Amostra      | Área           |
|--------------|----------------|
| 1            | 3451579        |
| 2            | 3455663        |
| 3            | 3460759        |
| 4            | 3442390        |
| 5            | 3475538        |
| 6            | 3478176        |
| 7            | 3506707        |
| 8            | 3499616        |
| 9            | 3506604        |
| 10           | 3503653        |
| <b>Média</b> | <b>3478069</b> |
| <b>RSD %</b> | <b>0,71</b>    |

O sistema foi considerado preciso por ter sido observado um coeficiente de variação (RSD %) entre as injeções da mesma amostra igual a 0,71%, portanto menor do que 2,0%.

### 3.4.6 Resultados da Exatidão

Tabela 42 - Resultados para o teste de Exatidão

| Concentração (%)                  | Amostra | Concentração da Amostra (mg/mL) | Área               |
|-----------------------------------|---------|---------------------------------|--------------------|
| 25                                | 1       | 0,0250                          | 872216             |
|                                   | 2       | 0,0246                          | 844829             |
|                                   | 3       | 0,0252                          | 891201             |
| 75                                | 1       | 0,0746                          | 2599728            |
|                                   | 2       | 0,0761                          | 2644609            |
|                                   | 3       | 0,0750                          | 2607118            |
| 125                               | 1       | 0,1257                          | 4427680            |
|                                   | 2       | 0,1250                          | 4477200            |
|                                   | 3       | 0,1243                          | 4381970            |
| <b>Coefficiente Angular</b>       |         |                                 | <b>35572685,73</b> |
| <b>Coefficiente Linear</b>        |         |                                 | <b>- 31563,52</b>  |
| <b>Coefficiente de Correlação</b> |         |                                 | <b>0,999</b>       |



**Figura 14 - Curva padrão para teste de Exatidão**

**Tabela 43 - Resultados da recuperação para o teste de Exatidão**

| Concentração (%) | Concentração Teórica (mg/mL) | Concentração Obtida (mg/mL) | Recuperação (%) | RSD % |
|------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|-------|
| 25 %             | 0,0248                       | 0,0248                      | 99,9            | 0,8   |
|                  | 0,0253                       | 0,0249                      | 98,5            |       |
|                  | 0,0251                       | 0,0250                      | 99,5            |       |
| 75 %             | 0,0750                       | 0,0744                      | 99,2            | 0,6   |
|                  | 0,0746                       | 0,0748                      | 100,2           |       |
|                  | 0,0732                       | 0,0733                      | 100,1           |       |
| 125 %            | 0,1246                       | 0,1228                      | 98,5            | 1,5   |
|                  | 0,1254                       | 0,1272                      | 101,5           |       |
|                  | 0,1246                       | 0,1244                      | 99,8            |       |
| <b>Média</b>     |                              |                             | <b>100,0</b>    |       |
| <b>RSD %</b>     |                              |                             | <b>1,22</b>     |       |

O método foi considerado exato nas concentrações de 25%, 75% e 125% visto que os resultados de recuperação encontrados ficaram entre 98 a 102%, com variação menor que 2,0% em cada faixa de concentração.

#### 3.4.7 Resultados da Robustez

A robustez do método foi avaliada através de pequenas modificações nos parâmetros de análise, sendo eles: fluxo, temperatura e comprimento de onda. Observou-se que a diminuição do fluxo para 0,8 mL/min aumentou o tempo de retenção do SLD e o aumento da temperatura do forno para 40 °C reduziu a

atenuação. Os resultados estão apresentados nas tabelas 44 a 46. O teor do ativo não apresentou diferença significativa sendo o resultado obtido com a temperatura de 30 °C a maior diferença encontrada, variando em 2,7% do teor obtido com a temperatura original de 35 °C, RDS de 1,90%. Em todas as demais análises, os RDS foram inferiores a 1,07% em relação às condições originais e todos os componentes mantiveram seus picos com uma resolução adequada, comprovando a robustez da metodologia, frente aos parâmetros avaliados.

Tabela 44 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método – Variação de temperatura do forno

| Leituras          | Área Ativo 100% | Área Ativo 100% +<br>Placebo | Teor (%) | RSD (%) |
|-------------------|-----------------|------------------------------|----------|---------|
| Original –        | 3764202         | 3764369                      | 101,1    | -       |
| Temperatura 35° C |                 |                              |          |         |
| Temperatura 30° C | 3553204         | 3458990                      | 98,4     | 1,90    |
| Temperatura 40° C | 3927937         | 3898617                      | 100,3    | 0,53    |

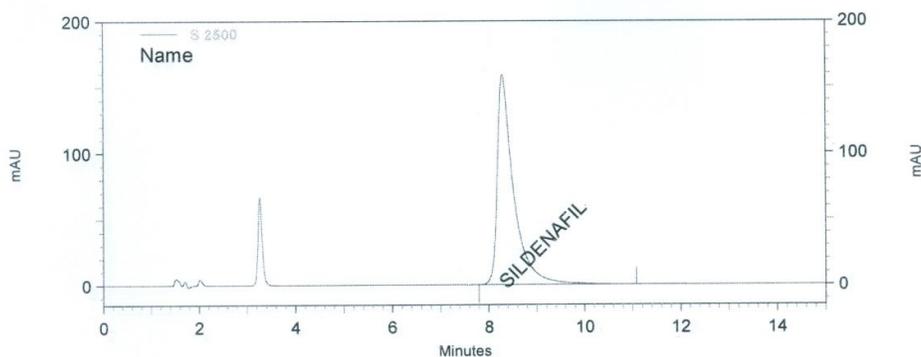


Figura 15 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 35 °C

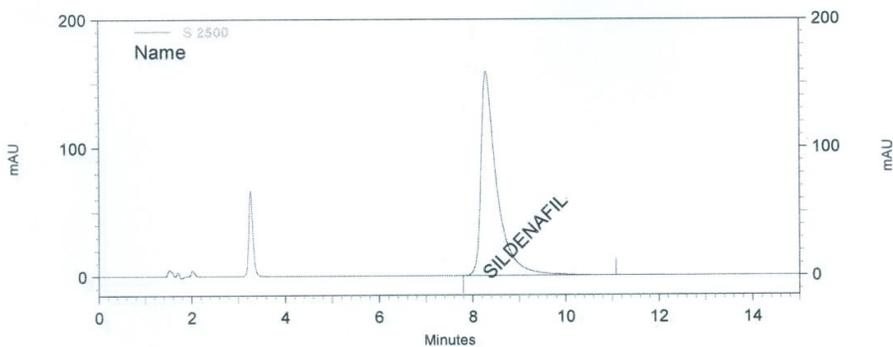
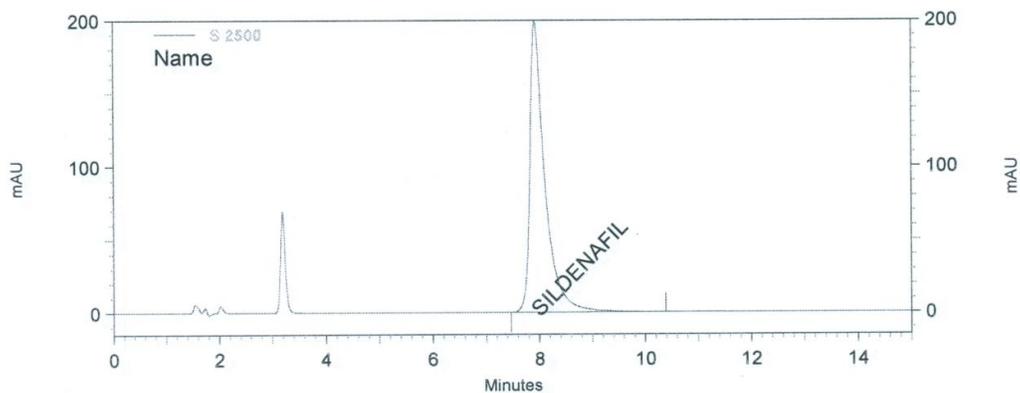


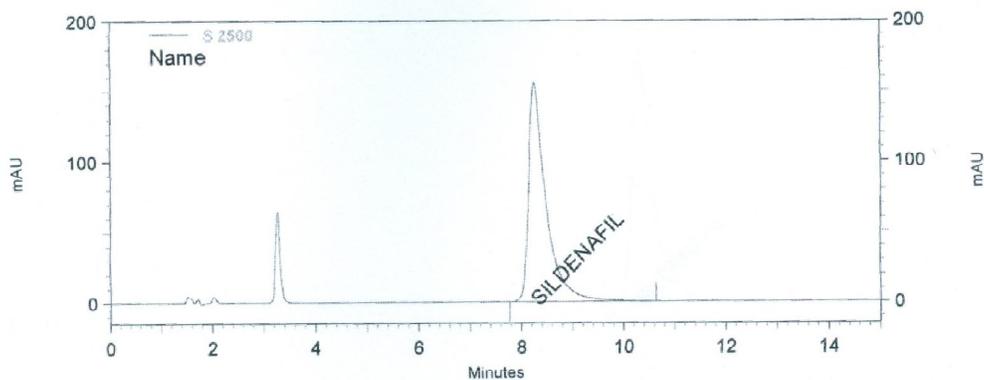
Figura 16 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 30 °C



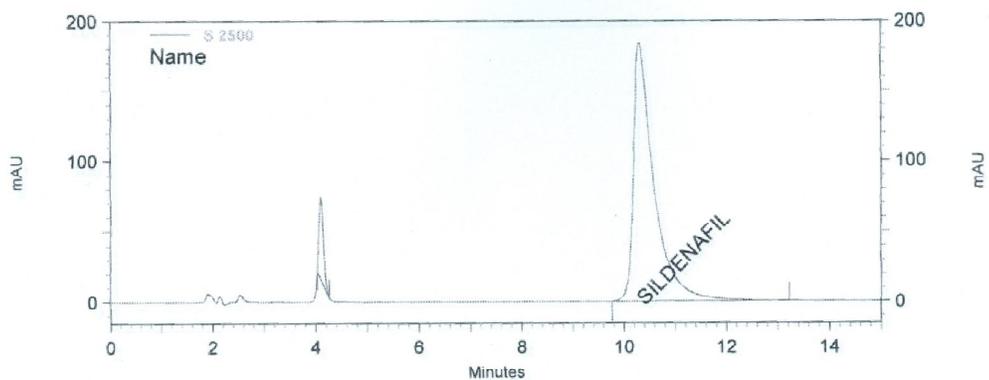
**Figura 17. Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo em temperatura do forno de 40 °C**

**Tabela 45 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método – Variação do fluxo**

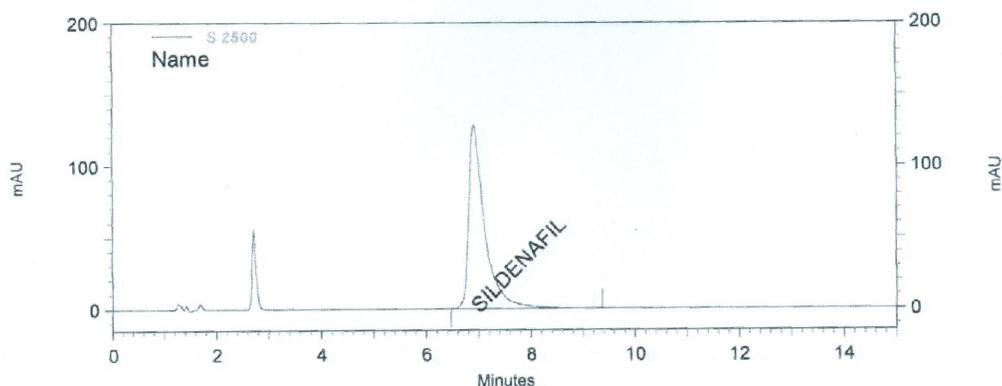
| Leituras                 | Área Ativo 100% | Área Ativo 100% +<br>Placebo | Teor (%) | RSD (%) |
|--------------------------|-----------------|------------------------------|----------|---------|
| Original – 1,5<br>mL/min | 3677353         | 3689025                      | 101,4    | -       |
| (Fluxo – 0,2<br>mL/min)  | 5156107         | 5128601                      | 100,5    | 0,60    |
| (Fluxo + 0,2<br>mL/min)  | 2722909         | 2690614                      | 99,9     | 1,07    |



**Figura 18 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 1,0 mL/min**



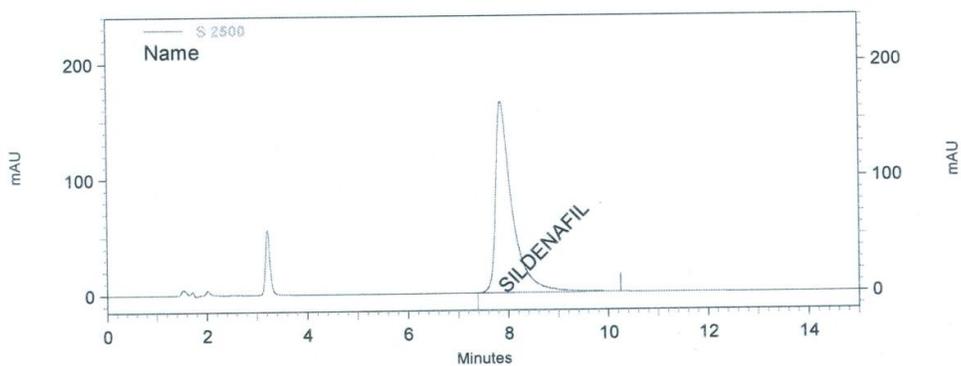
**Figura 19 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 0,8 mL/min**



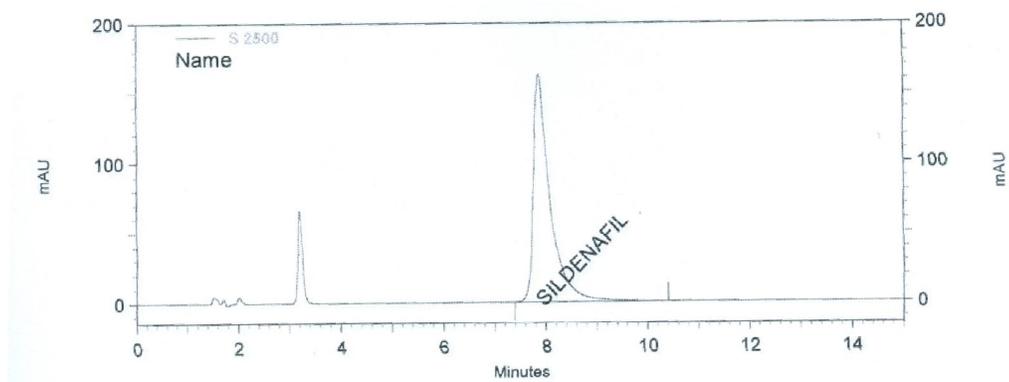
**Figura 20 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com fluxo de 1,2 mL/min**

**Tabela 46 - Resultado das amostras para teste de Robustez do Método – Variação do comprimento de onda**

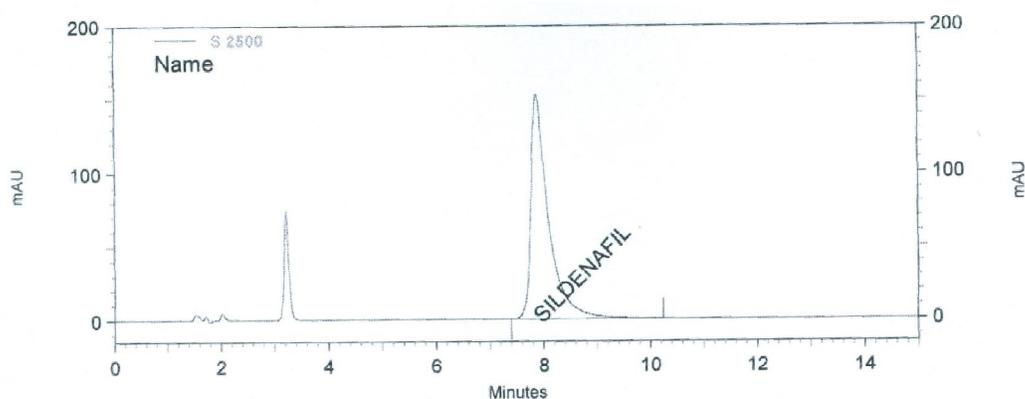
| Leituras          | Área Ativo 100% | Área Ativo 100% +<br>Placebo | Teor (%) | RSD (%) |
|-------------------|-----------------|------------------------------|----------|---------|
| Original – 240 nm | 3701715         | 3692474                      | 100,8    | -       |
| 238 nm            | 3774479         | 3787649                      | 101,4    | 0,42    |
| 242 nm            | 3487443         | 3484222                      | 101,0    | 0,11    |



**Figura 21 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 240 nm**



**Figura 22 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 238 nm**



**Figura 23 - Cromatograma: amostra citrato de sildenafil 100% + placebo com comprimento de onda em 242 nm**

O método foi considerado robusto para as variações testadas nas amostras Ativo 100% e Ativo 100% + Placebo, pois o RSD encontrado foi abaixo de 2,0% em relação ao teor das amostras nas condições originais, para todas as variações.

#### 3.4.8 Resultados da Faixa

A faixa de trabalho determinada para o método analítico para análise do teor do CSLD na solução preparada a partir do produto SCDS3III e na solução preparada a partir da matéria prima foi de 75% a 125% do valor rotulado, uma vez que, este intervalo representa as concentrações estudadas onde a exatidão, precisão e linearidade apresentam-se adequados. Os resultados obtidos se encontravam dentro dos limites previstos pela legislação atualmente vigente no país (RE 899 - 2003).

### 3.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DO TEOR DA MATÉRIA-PRIMA CSLD

Os resultados da Análise do teor da matéria-prima CSLD encontram-se descritos na Tabela 47.

Tabela 47 - Resultados do teor de sildenafil base e citrato de sildenafil na matéria-prima utilizada como padrão secundário

| Matéria-prima  | Média do Teor (%) de sildenafil base | Média do Teor (%) de citrato de sildenafil |
|----------------|--------------------------------------|--|
| Amostra 1      | 70,5                                 | 98,9                                       |
| Amostra 2      | 70,5                                 | 99,0                                       |
| Amostra 3      | 70,8                                 | 99,4                                       |
| <b>Média</b>   | <b>70,6</b>                          | <b>99,1</b>                                |
| <b>RSD (%)</b> | <b>0,28</b>                          | <b>0,28</b>                                |

### 3.6 RESULTADOS DO ESTUDO DE ESTABILIDADE - ANÁLISE DO TEOR DE CSLD NAS SOLUÇÕES SCDS3I, SCDS3II, SCDS3III POR CLAE

#### 3.6.1 Resultados do teor de CSLD nas soluções em condições não controladas

Os teores de CSLD nas soluções SCDS3I, SCDS3II, SCDS3III em condições não controladas estão apresentadas nas tabelas de 48 a 65. Os testes foram realizados nos dias 0, 7, 14, 30, 60, 90 e 180 após a manipulação. A Tabela 66 apresenta a média destes resultados, e o Gráfico 3 demonstram o comportamento das amostras no quesito teor no decorrer dos dias.

Tabela 48 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3I** em condições não controladas – Inicial  
Solução SCDS3I – Condições não controladas D 0

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,24      | 97,30  | 3,29      | 98,80  | 3,27    | 98,05  | 0,77  | 0,77 |
| Amostra 2 | 3,29      | 98,80  | 3,32      | 99,70  | 3,31    | 99,25  | 0,45  | 0,45 |
| Amostra 3 | 3,32      | 99,70  | 3,31      | 99,40  | 3,32    | 99,55  | 0,15  | 0,15 |

Tabela 49 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – Inicial  
Solução SCDS3II – Condições não controladas D 0

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,28      | 98,50  | 3,3       | 99,10  | 3,29    | 98,80  | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2 | 3,29      | 98,80  | 3,31      | 99,40  | 3,30    | 99,10  | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 3 | 3,27      | 98,20  | 3,28      | 98,50  | 3,28    | 98,35  | 0,15  | 0,15 |

Tabela 50 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – Inicial  
Solução SCDS3III – Condições não controladas D 0

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,34      | 100,30 | 3,35      | 100,60 | 3,35    | 100,45 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 2 | 3,32      | 99,70  | 3,34      | 100,30 | 3,33    | 100,00 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 3 | 3,33      | 100,00 | 3,35      | 100,60 | 3,34    | 100,30 | 0,30  | 0,30 |

Tabela 51 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3I** em condições não controladas – 7 dias  
Solução SCDS3I – Condições não controladas D 7

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,28      | 98,50  | 3,27      | 98,20  | 3,28    | 98,35  | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 2 | 3,3       | 99,10  | 3,29      | 98,80  | 3,30    | 98,95  | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3 | 3,31      | 99,40  | 3,31      | 99,40  | 3,31    | 99,40  | 0,00  | 0,00 |

Tabela 52 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 7 dias  
Solução SCDS3II – Condições não controladas D 7

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,3       | 99,10  | 3,31      | 99,40  | 3,31    | 99,25  | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 2 | 3,34      | 100,30 | 3,38      | 101,50 | 3,36    | 100,90 | 0,60  | 0,60 |
| Amostra 3 | 3,35      | 100,60 | 3,32      | 99,70  | 3,34    | 100,15 | 0,45  | 0,45 |

Tabela 53 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 7 dias  
Solução SCDS3III – Condições não controladas D 7

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,36      | 100,90 | 3,37      | 101,20 | 3,37    | 101,05 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 2 | 3,35      | 100,60 | 3,32      | 99,70  | 3,34    | 100,15 | 0,45  | 0,45 |
| Amostra 3 | 3,33      | 100,00 | 3,31      | 99,40  | 3,32    | 99,70  | 0,30  | 0,30 |

Tabela 54 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3I** em condições não controladas – 14 dias  
Solução SCDS3I – Condições não controladas D 14

|            | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|------------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|            | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|            | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1* | 3,11      | 93,39  | 3,18      | 95,50  | 3,15    | 94,44  | 1,11  | 1,11 |
| Amostra 2  | 3,21      | 96,40  | 3,23      | 97,00  | 3,22    | 96,70  | 0,31  | 0,31 |
| Amostra 3  | 3,29      | 98,80  | 3,27      | 98,20  | 3,28    | 98,50  | 0,30  | 0,30 |

\*Presença de precipitado.

Tabela 55 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 14 dias  
Solução SCDS3II – Condições não controladas D 14

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,32      | 99,70  | 3,29      | 98,80  | 3,31    | 99,25  | 0,45  | 0,45 |
| Amostra 2 | 3,34      | 100,30 | 3,38      | 101,50 | 3,36    | 100,90 | 0,60  | 0,60 |
| Amostra 3 | 3,31      | 99,40  | 3,31      | 99,40  | 3,31    | 99,40  | 0,00  | 0,00 |

Tabela 56 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 14 dias  
Solução SCDS3III – Condições não controladas D 14

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,41      | 102,40 | 3,39      | 101,80 | 3,40    | 102,10 | 0,29  | 0,29 |
| Amostra 2 | 3,38      | 101,50 | 3,35      | 100,60 | 3,37    | 101,05 | 0,45  | 0,45 |
| Amostra 3 | 3,34      | 100,30 | 3,31      | 99,40  | 3,33    | 99,85  | 0,45  | 0,45 |

Tabela 57 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3I** em condições não controladas – 30 dias  
Solução SCDS3I – Condições não controladas D 30

|            | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|------------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|            | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|            | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1* | 2,8       | 84,08  | 2,7       | 81,08  | 2,75    | 82,58  | 1,82  | 1,82 |
| Amostra 2* | 2,6       | 78,08  | 2,67      | 80,18  | 2,64    | 79,13  | 1,33  | 1,33 |
| Amostra 3* | 3,00      | 90,09  | 2,9       | 87,09  | 2,95    | 88,59  | 1,69  | 1,69 |

\*Presença de precipitado.

Tabela 58 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 30 dias

| Solução SCDS3II – Condições não controladas D 30 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|--|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|  | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|  | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|  | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1  | 3,32      | 99,70  | 3,31      | 99,40  | 3,32    | 99,55  | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 2  | 3,33      | 100,00 | 3,34      | 100,30 | 3,34    | 100,15 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3  | 3,35      | 100,60 | 3,32      | 99,70  | 3,34    | 100,15 | 0,45  | 0,45 |

Tabela 59 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 30 dias

| Solução SCDS3II – Condições não controladas D 30 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|--|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|  | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|  | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|  | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1  | 3,36      | 100,90 | 3,39      | 101,80 | 3,38    | 101,35 | 0,44  | 0,44 |
| Amostra 2  | 3,34      | 100,30 | 3,38      | 101,50 | 3,36    | 100,90 | 0,60  | 0,60 |
| Amostra 3  | 3,35      | 100,60 | 3,4       | 102,10 | 3,38    | 101,35 | 0,74  | 0,74 |

Tabela 60 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 60 dias

| Solução SCDS3II – Condições não controladas D 60 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|--|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|  | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|  | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|  | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1  | 3,28      | 98,50  | 3,25      | 97,60  | 3,27    | 98,05  | 0,46  | 0,46 |
| Amostra 2  | 3,31      | 99,40  | 3,32      | 99,70  | 3,32    | 99,55  | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3  | 3,29      | 98,80  | 3,27      | 98,20  | 3,28    | 98,50  | 0,30  | 0,30 |

Tabela 61 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 60 dias

| Solução SCDS3III – Condições não controladas D 60 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|---|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|   | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|   | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|   | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1   | 3,32      | 99,70  | 3,34      | 100,30 | 3,33    | 100,00 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2   | 3,34      | 100,30 | 3,35      | 100,60 | 3,35    | 100,45 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3   | 3,28      | 98,50  | 3,34      | 100,30 | 3,31    | 99,40  | 0,91  | 0,91 |

Tabela 62 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 90 dias

| Solução SCDS3II – Condições não controladas D 90 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|--|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|  | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|  | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|  | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1  | 3,3       | 99,10  | 3,32      | 99,70  | 3,31    | 99,40  | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2  | 3,24      | 97,30  | 3,34      | 100,30 | 3,29    | 98,80  | 1,52  | 1,52 |
| Amostra 3  | 3,31      | 99,40  | 3,34      | 100,30 | 3,33    | 99,85  | 0,45  | 0,45 |

Tabela 63 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 90 dias

| Solução SCDS3III – Condições não controladas D 90 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|---|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|   | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|   | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|   | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1   | 3,32      | 99,70  | 3,34      | 100,30 | 3,33    | 100,00 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2   | 3,31      | 99,40  | 3,36      | 100,90 | 3,34    | 100,15 | 0,75  | 0,75 |
| Amostra 3   | 3,31      | 99,40  | 3,32      | 99,70  | 3,32    | 99,55  | 0,15  | 0,15 |

Tabela 64 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em condições não controladas – 180 dias

| Solução SCDS3II – Condições não controladas D 180 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|---|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|   | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|   | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|   | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1   | 3,28      | 98,50  | 3,33      | 100,00 | 3,31    | 99,25  | 0,76  | 0,76 |
| Amostra 2   | 3,31      | 99,40  | 3,27      | 98,20  | 3,29    | 98,80  | 0,61  | 0,61 |
| Amostra 3   | 3,34      | 100,30 | 3,31      | 99,40  | 3,33    | 99,85  | 0,45  | 0,45 |

Tabela 65 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em condições não controladas – 180 dias

| Solução SCDS3III – Condições não controladas D 180 |           |        |           |        |         |        |       |      |
|--|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|  | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|  | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|  | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1  | 3,27      | 98,20  | 3,32      | 99,70  | 3,30    | 98,95  | 0,76  | 0,76 |
| Amostra 2  | 3,35      | 100,60 | 3,34      | 100,30 | 3,35    | 100,45 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3  | 3,34      | 100,30 | 3,31      | 99,40  | 3,33    | 99,85  | 0,45  | 0,45 |

Os resultados das médias do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas, em condições não controladas, são apresentados na Tabela 66 e na Figura 24:

Tabela 66 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em condições não controladas.

| Médias do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em condições não controladas |              |              |               |
|--|--------------|--------------|---------------|
|  | SCDS3I*      | SCDS3II      | SCDS3III      |
|  | Teor %       | Teor %       | Teor %        |
| D0   | 98,95        | 98,75        | 100,25        |
| D7   | 98,90        | 100,10       | 100,30        |
| D14  | 96,55        | 99,85        | 101,00        |
| D30  | 83,43        | 99,95        | 101,20        |
| D60  | -*           | 98,70        | 99,95         |
| D90  | -            | 99,35        | 99,90         |
| D180   | -            | 99,30        | 99,75         |
| <b>Média</b>   | <b>94,46</b> | <b>99,43</b> | <b>100,34</b> |
| <b>RDS</b>   | <b>7,87</b>  | <b>0,57</b>  | <b>0,56</b>   |

\*Estudo descontinuado, pois a solução apresentou precipitação.

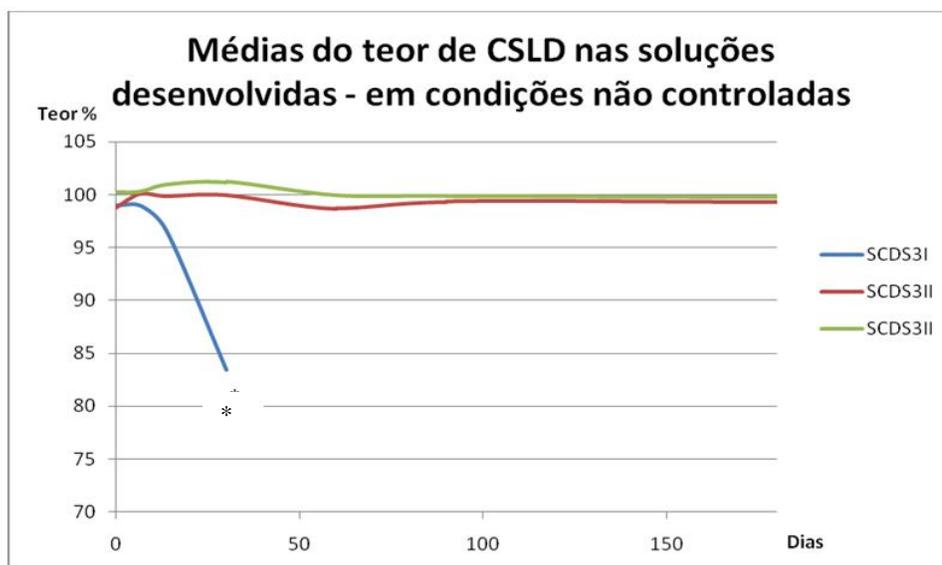


Figura 24 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em condições não controladas

\*Estudo descontinuado, pois a solução apresentou precipitação.

A solução SCD3I apresentou problemas de instabilidade no quesito solubilidade, apresentando no décimo quarto dia (Tabela 54), em uma das amostras, precipitação, sendo que no 30º dia todas as amostras já demonstravam precipitação do CDSL, fato este demonstrado pela diminuição marcante no teor (Tabela 57). Portanto a solução SCD3I foi considerada inadequada sendo excluída dos estudos em condições não controladas e de estabilidade acelerada. Este fato provavelmente aconteceu devido a menor quantidade de 2-pirrolidona nesta solução (10mL),

iminuído a estabilidade da solução no quesito solubilidade.

Nas soluções SCD3II e SCD3III os resultados de doseamento do CSLD mostraram que os teores de CSLD mantêm dentro dos limites previamente estabelecidos 95,0-105,0%, não havendo uma grande variabilidade de concentrações, verificando-se que RSD não ultrapassam os 2% o que demonstra que estas duas soluções são estáveis em condições não controladas relativo a teor de substancia ativa (Tabela 66 e Gráfico 3).

#### 5.6.2 Resultados do teor de CSLD em câmara climática a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75 \pm 5\%$ UR (Estabilidade acelerada)

Os teores de CSLD nas soluções SCDS3II e SCDS3III em condições de Estabilidade Acelerada estão apresentados nas tabelas de 67 a 72. Os testes foram realizados nos meses 0, 3 e 6 após a manipulação conforme descrito anteriormente. A Tabela 73 apresenta a média destes resultados, e o Gráfico 4 demonstram o comportamento das amostras no quesito teor no período estudado.

A solução SCD3I apresentou problemas de instabilidade quanto a solubilidade, sendo descartada deste estudo, conforme descrito no item anterior.

Tabela 67 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em Estabilidade acelerada – inicial  
Solução SCDS3II – Estabilidade acelerada M 0

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,30      | 99,10  | 3,32      | 99,70  | 3,31    | 99,40  | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2 | 3,32      | 99,70  | 3,34      | 100,30 | 3,33    | 100,00 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 3 | 3,33      | 100,00 | 3,32      | 99,70  | 3,33    | 99,85  | 0,15  | 0,15 |

Tabela 68 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em Estabilidade acelerada – inicial  
Solução SCDS3III – Estabilidade acelerada M 0

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,34      | 100,30 | 3,36      | 100,90 | 3,35    | 100,60 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2 | 3,37      | 101,20 | 3,36      | 100,90 | 3,37    | 101,05 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3 | 3,32      | 99,70  | 3,39      | 101,80 | 3,36    | 100,75 | 1,04  | 1,04 |

Tabela 69 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em Estabilidade acelerada – 3 meses  
Solução SCDS3II – Estabilidade acelerada M 3

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,38      | 101,50 | 3,32      | 99,70  | 3,35    | 100,60 | 0,90  | 0,90 |
| Amostra 2 | 3,34      | 100,30 | 3,28      | 98,50  | 3,31    | 99,40  | 0,91  | 0,91 |
| Amostra 3 | 3,34      | 100,30 | 3,31      | 99,40  | 3,33    | 99,85  | 0,45  | 0,45 |

Tabela 70 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em Estabilidade acelerada – 3 meses  
Solução SCDS3III – Estabilidade acelerada M 3

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,41      | 102,40 | 3,34      | 100,30 | 3,38    | 101,35 | 1,04  | 1,04 |
| Amostra 2 | 3,34      | 100,30 | 3,35      | 100,60 | 3,35    | 100,45 | 0,15  | 0,15 |
| Amostra 3 | 3,36      | 100,90 | 3,34      | 100,30 | 3,35    | 100,60 | 0,30  | 0,30 |

Tabela 71 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3II** em Estabilidade acelerada – 6 meses

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,38      | 101,50 | 3,34      | 100,30 | 3,36    | 100,90 | 0,60  | 0,60 |
| Amostra 2 | 3,28      | 98,50  | 3,25      | 97,60  | 3,27    | 98,05  | 0,46  | 0,46 |
| Amostra 3 | 3,26      | 97,90  | 3,29      | 98,80  | 3,28    | 98,35  | 0,46  | 0,46 |

Tabela 72 - Resultados do teor de CSLD na solução **SCDS3III** em Estabilidade acelerada – 6 meses

|           | Média     |        | Média     |        | Média   |        | RSD   |      |
|-----------|-----------|--------|-----------|--------|---------|--------|-------|------|
|           | Amostra 1 |        | Amostra 2 |        |         |        |       |      |
|           | Conc. %   | Teor % | Conc. %   | Teor % | Conc. % | Teor % | Conc. | Teor |
| Amostra 1 | 3,33      | 100,00 | 3,35      | 100,60 | 3,34    | 100,30 | 0,30  | 0,30 |
| Amostra 2 | 3,35      | 100,60 | 3,29      | 98,80  | 3,32    | 99,70  | 0,90  | 0,90 |
| Amostra 3 | 3,31      | 99,40  | 3,36      | 100,90 | 3,34    | 100,15 | 0,75  | 0,75 |

Os resultados das médias do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas, em condições de estabilidade acelerada, são apresentados na tabela 73 e na Figura 25.

Tabela 73 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em Estabilidade Acelerada.

| Médias do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em Estabilidade Acelerada |              |               |
|---|--------------|---------------|
|   | SCDS3II      | SCDS3III      |
|   | Teor %       | Teor %        |
| M0  | 98,75        | 100,25        |
| M3  | 100,10       | 100,30        |
| M6  | 99,85        | 101,00        |
| <b>Média</b>  | <b>99,57</b> | <b>100,52</b> |
| <b>RDS</b>  | <b>0,72</b>  | <b>0,42</b>   |



Figura 25 – Média dos resultados do teor de CSLD nas soluções desenvolvidas em Estabilidade Acelerada.

Nas soluções SCD3II e SCD3III os resultados de doseamento do CDSL mostraram que os teores de CSLD se mantêm dentro dos limites previamente estabelecidos 95,0-105,0%, não havendo uma grande variabilidade de concentrações, verificando-se que RSD não ultrapassa os 2%, o que demonstra que estas duas soluções são estáveis em condições de Estabilidade Acelerada relativo a teor de substancia ativa (Tabela 73 e Figura 25).



### 3.7.2 Características organolépticas da solução de citrato de sildenafil em estabilidade acelerada.

Não houve alterações na cor das soluções durante todo estudo em condições de Estabilidade Acelerada (Tabelas 77 e 78).

Não houve alteração no odor característico em todas as amostras testadas em condições de Estabilidade Controlada no diferentes tempos de amostragens.

Tabela 77 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em Estabilidade acelerada para solução SCDS3II

| Solução SCDS3II – Características organolépticas - COR - condições não controladas |         |         |         |
|--|---------|---------|---------|
|  | 0M      | 3M      | 6M      |
| Amostra 1  | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |
| Amostra 2  | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |
| Amostra 3  | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |

Tabela 78 - Resultados da análise das características organolépticas - COR – em Estabilidade acelerada para solução SCDS3III

| Solução SCDS3III – Características organolépticas - COR - condições não controladas |         |         |         |
|---|---------|---------|---------|
|   | 0M      | 3M      | 6M      |
| Amostra 1   | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |
| Amostra 2   | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |
| Amostra 3   | INCOLOR | INCOLOR | INCOLOR |

### 3.8 RESULTADOS DOS TESTES DE SOLUBILIDADE (FORMAÇÃO DE PRECIPITADO) NAS SOLUÇÕES

A solução SCDS3I apresentou formação de precipitado após décimo quarto dia em condições não controladas, sendo assim excluída dos demais testes por não apresentar estabilidade no quesito em questão.

As demais soluções (SCDS3I e SCDS3II) não apresentaram formação de precipitado aparente em nenhuma das análises tanto em condições não controladas bem como em condições de estabilidade acelerada.

### 3.9 RESULTADOS DOS TESTES DETERMINAÇÃO DO PH

Os valores de pH obtidos foram bastante semelhantes entre todas a

soluções testadas, não variando significativamente entre elas nem em função do tempo, tanto no estudo em condições não controladas quanto no estudo de estabilidade acelerada (Tabelas 79 a 84).

Tabela 79 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução SCDS3I

| Solução SCDS3III - Determinação de pH- condições não controladas |      |      |      |      |     |     |      |       |      |
|--|------|------|------|------|-----|-----|------|-------|------|
|  | 0D   | 7D   | 14D  | 30D  | 60D | 90D | 180D | Média | RSD  |
| Amostra 1  | 4,95 | 4,98 | 4,95 | 4,91 | -   | -   | -    | 4,95  | 0,58 |
| Amostra 2  | 4,86 | 4,86 | 4,9  | 4,81 | -   | -   | -    | 4,86  | 0,76 |
| Amostra 3  | 4,85 | 4,8  | 4,85 | 4,82 | -   | -   | -    | 4,83  | 0,51 |

Tabela 80 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução SCDS3II

| Solução SCDS3II - Determinação de pH- condições não controladas |      |      |      |      |      |      |      |       |      |
|---|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|
|   | 0D   | 7D   | 14D  | 30D  | 60D  | 90D  | 180D | Média | RSD  |
| Amostra 1   | 4,79 | 4,82 | 4,81 | 4,86 | 4,79 | 4,76 | 4,77 | 4,80  | 0,70 |
| Amostra 2   | 4,86 | 4,78 | 4,83 | 4,81 | 4,82 | 4,86 | 4,88 | 4,83  | 0,72 |
| Amostra 3   | 4,85 | 4,81 | 4,85 | 4,82 | 4,89 | 4,85 | 4,85 | 4,85  | 0,53 |

Tabela 81 - Resultados da análise dos teste de pH em condições não controladas para solução SCDS3III

| Solução SCDS3III - Determinação de pH- condições não controladas |      |      |      |      |      |      |      |       |      |
|--|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|
|  | 0D   | 7D   | 14D  | 30D  | 60D  | 90D  | 180D | Média | RSD  |
| Amostra 1  | 4,82 | 4,86 | 4,88 | 4,91 | 4,86 | 4,90 | 4,92 | 4,88  | 0,71 |
| Amostra 2  | 4,86 | 4,86 | 4,9  | 4,81 | 4,82 | 4,86 | 4,88 | 4,86  | 0,65 |
| Amostra 3  | 4,9  | 4,93 | 4,89 | 4,82 | 4,89 | 4,85 | 4,85 | 4,88  | 0,77 |

Tabela 82 - Resultados da análise dos teste de pH em condições estabilidade acelerada para solução SCDS3II

| Solução SCDS3II - Determinação de pH- condições de Estabilidade Acelerada |      |      |      |       |      |
|---|------|------|------|-------|------|
|   | 0M   | 3M   | 6M   | Média | RSD  |
| Amostra 1   | 4,83 | 4,86 | 4,88 | 4,86  | 0,52 |
| Amostra 2   | 4,84 | 4,86 | 4,82 | 4,84  | 0,41 |
| Amostra 3   | 4,88 | 4,82 | 4,89 | 4,86  | 0,78 |

Tabela 83 - Resultados da análise dos teste de pH em condições estabilidade acelerada para solução SCDS3III

| Solução SCDS3III - Determinação de pH- condições de Estabilidade Acelerada |      |      |      |       |      |
|--|------|------|------|-------|------|
|  | 0M   | 3M   | 6M   | Média | RSD  |
| Amostra 1  | 4,87 | 4,79 | 4,82 | 4,83  | 0,84 |
| Amostra 2  | 4,86 | 4,82 | 4,86 | 4,85  | 0,48 |
| Amostra 3  | 4,88 | 4,82 | 4,89 | 4,86  | 0,78 |

### 3.10 RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE

A densidade de todas as soluções não variou significativamente estando sempre entre 1,054 g/mL e 1,056 g/mL a 25 °C.

### 3.11 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES MICROBIOLÓGICAS

Em todas as formulações tanto do estudo em condições não controladas quanto de estabilidade acelerada, foram detectadas colônias de bactérias, sendo que a solução SCDS3II no estudo acelerado após 6 meses, foi o que apresentou maior desenvolvimento bacteriano, com formação de 100 ufc/mL. No entanto este valor é inferior aos limites de aceitação estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (>1.000 UFC/mL)

Não foi observado o desenvolvimento de fungos aeróbios não foram detectados crescimento em nenhuma das formulações analisadas tanto em condições não controladas quanto em estabilidade acelerada.

### 3.12 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFIL EM DIFERENTES BEBIDAS

A fim de avaliar formas de administração das soluções sob estudo, foi realizada a diluição das mesmas em bebidas usualmente consumidas nas quantidades usais de dose como: Água potável (300mL), refrigerante (300mL), uísque (100 mL) e cerveja (350 mL) a 5°C e análise 30 minutos após a diluição. As amostras foram monitoradas quanto às suas características organolépticas (cor e odor), teor e solubilidade (formação de precipitado), na concentração equivalente de 100mg de Sildenafil (60 gotas) e os resultados estão apresentados nas tabelas 84 a 86, e não apresentaram nenhuma instabilidade aparente no quesito teor de princípio ativo nem alteração significativa nas características organolépticas das bebidas em questão.

Não foram avaliados os riscos de interação farmacocinética e farmacodinâmica neste trabalho, porém há relatos que o sildenafil não potencializou

os efeitos hipotensores do álcool em voluntários sadios com níveis médios máximos de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL) (GUIMARÃES, 1999).

Tabela 84 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3I em diferentes bebidas

| Solução SCDS3I – Avaliação em diferentes diluentes |             |              |             |                     |
|--|-------------|--------------|-------------|---------------------|
|  | <b>Teor</b> | <b>Cor</b>   | <b>Odor</b> | <b>Solubilidade</b> |
| Água (300mL)                                       | 99,30%      | Transparente | Inalterado  | Sem precipitado     |
| Refrigerante (300mL)                               | 98,30%      | Inalterada   | Inalterado  | Sem precipitado     |
| Cerveja (350mL)                                    | 98,60%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |
| Uísque (100mL)                                     | 99,10%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |

Tabela 85 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3II em diferentes bebidas

| Solução SCDS3II – Avaliação em diferentes diluentes |             |              |             |                     |
|---|-------------|--------------|-------------|---------------------|
|   | <b>Teor</b> | <b>Cor</b>   | <b>Odor</b> | <b>Solubilidade</b> |
| Água (300mL)  | 100,10%     | Transparente | inalterado  | Sem precipitado     |
| Refrigerante (300mL)                                | 99,30%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |
| Cerveja (350mL)                                     | 98,90%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |
| Uísque (100mL)                                      | 99,70%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |

Tabela 86 - Resultados Avaliação físico-química e estabilidade da solução SCDS3III em diferentes bebidas

| Solução SCDS3III – Avaliação em diferentes diluentes |             |              |             |                     |
|--|-------------|--------------|-------------|---------------------|
|  | <b>Teor</b> | <b>Cor</b>   | <b>Odor</b> | <b>Solubilidade</b> |
| Água (300mL)   | 100,4%      | Transparente | inalterado  | Sem precipitado     |
| Refrigerante (300mL)                                 | 98,70%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |
| Cerveja (350mL)                                      | 99,90%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |
| Uísque (100mL)                                       | 98,70%      | Inalterada   | inalterado  | Sem precipitado     |

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 4.1 CONCLUSÕES

Sobre o presente trabalho conclui-se que:

- O desenvolvimento das soluções de CSLD foi feito na concentração de 3,33%, uma vez que as nas outras concentrações (5 e 7,5 %) houve precipitação do principio ativo por problemas na solubilidade a temperatura ambiente;
- As soluções de CSLD desenvolvidas na concentração de 3,33% possivelmente tem aplicações industriais e comerciais, devido a facilidade de desenvolvimento e menor tempo de latência.
- A metodologia analítica passou nos testes de validação descritos na RE nº 899 de 29 de maio de 2003 e se mostrou um método seguro e eficaz para dosear CSLD em solução.
- As soluções com maior concentração de Solufuor®, SCDS3II e SCD3III apresentaram estabilidade quando submetida a testes em condições não controladas e em condições de Estabilidade Acelerada por seis meses. Enquanto a solução SCDS3I se demonstrou instável quanto a solubilidade devido a menor proporção de Solufuor® na fórmula, sendo portanto considerada inadequada.
- As soluções SCDS3II e SCDS3III quando veiculados em diferentes líquidos (água, cerveja, uísque e refrigerante) não tiveram alterações significantes quanto as suas características organolépticas e nem interferiram na estabilidade fisicoquímica quanto ao teor de principio ativo.
- As soluções SCDS3II e SCDS3III apresentaram igualmente boa estabilidade, mas a solução SCDS3II apresentou melhor perfil organoléptico no quesito sabor, provavelmente por conter menor concentração de Solufuor®, solvente este, de sabor amargo.
- As soluções SCDS3II e SCDS3III mantêm ao longo do tempo as características de estabilidade física, química e microbiológica, simulando as condições de uso em temperatura ambiente e através de estudo de estabilidade acelerado conduzido conforme Resolução RE nº 1 de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005) bem como em condições não controladas (*in use*).

Concluindo, as duas soluções de CSLD na concentração de 3,33% formuladas com maior concentração de 2-pirrolidona apresentaram boa estabilidade física, química e microbiológica e possivelmente tenham fácil aplicação industrial e comercial, pois podem ter o tempo de latência na Disfunção Erétil diminuído e podem também, ser alternativa viável na Hipertensão Pulmonar, em pacientes pediátricos, por permitir ajuste na posologia por peso.

## 4.2. PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente trabalho tem como perspectivas futuras:

- Avaliar a farmacocinética e biodisponibilidade das soluções de CDSL desenvolvidas;
- Promover estudos de ajustes de posologia e dose, e verificar a existência de absorção de CDSL tanto pela via sublingual tanto pela via bucal. Conforme indicam alguns trabalhos (EL-RASHIDY, 2000; NICHOLS, *et al.*, 2002);
- Aprimorar, farmacotecnicamente a formulação de solução de CDSL, voltada para o uso infantil;
- Patentear e registrar preparação comercial de Solução de CDSL 3,33%, realizando os estudos clínicos necessários para tal, como medicamento para Disfunção Erétil e Hipertensão Pulmonar, obedecendo aos critérios internacionais para registro de produto novo, a exemplo da Resolução RDC nº 136, 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLERTON, C. M. N.; BARBER, C.G.; BEAUMONT, K.C. A novel series of potent and selective PDE5 inhibitors with potential for high and dose-independent oral bioavailability *Journal Of Medicinal Chemistry*, n.49, v.12, p. 35-41, 2006.

ALTHOF, S. E.; O' LEARY, M. P.; CAPPELLERI, J. C.; GLINA, S.; KING, R; TSENG L. J.; BOWLER, J. US and International SEAR study group. Self-esteem, confidence, and relationships in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *J Gen Intern Med* v.7, p. 31-48, 2006.

ALVES, A. L. Potência e impotência nos tempos de Viagra. *Gostar de Mulheres*, Rio de Janeiro, Companhia de Freud, Escola Lacaniana de Psicanálise, p. 68, 2001.

AMERICAN SOCIETY HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS (ed), AHFS Drug Information Bethesda, Maryland, p. 510-520, 2005.

ANDERSSON, K. E.; Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev.*, v. 53, p. 417, 2001.

ANSEL, C. H.; POPOVICH, G. N.; ALLEN, V. L. Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, p. 249-259, 2000.

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

BERLINCK, M. T. O que é Psicopatologia Fundamental. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. São Paulo, Escuta, V. 01, n. 01, 1998.

BILLOTTE, A.; DUNN, P. J.; HENRY, B. T.; MARSHALL, P. V.; WOODS, J. J.. Intranasal sildenafil mesylate formulations for treating sexual disorders. *Eur. Pat. Appl.* 7 pp, 1999.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 136, 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos.. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, de 02 de julho de 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7914>>. Acesso em 25/06/2008.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 01, 29 de julho de 2005. Guia para realização de Estudo de Estabilidade. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, de 01 de agosto de 2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>>. Acesso em 25/06/2008.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE no 899, 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003. Disponível em: <[http://legis.anvisa.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word+valida%  
c3a7%c3...](http://legis.anvisa.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word+valida%c3a7%c3...)>. Acesso em 25/06/2008.

BRION, F.; NUNN, A.; RIEUTORD, A., Extemporaneous (magistral preparation of oral medicines for children in European Hospitals, *Acta Paediatric*, v.92 p.33-39, 2003.

BRITISH Pharmacopoeia 1999. London: Her Majesty's Stationary Office, p.1423, 1999.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 3.ed. Strasbourg: Council of Europe, p.1234. (European Treaty Series, n.50), 1996.

BURNETT, A. L. Oral pharmacotherapy for erectile dysfunction: current perspectives. *Urology*, v. 54 p.392-400, 1999.

CAVALCANTE, A.L. Efeitos do citrato de sildenafila na circulação do clitóris em mulheres na pós-menopausa com disfunção orgástica avaliadas por Doppler. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;. pp.143, 2006.

CHEN, L.; TAO, L. I. Sildenafil citrate solid dispersions having high water solubility. *PCT Int. Appl.* v. 3 p.46-49, 2002.

DÄR, A. Tecnologia Farmacêutica. 4ed. Zaragoza :Acribia,1981

DARAGHMEH, N. et al. Determination of sildenafil citrate and related substances in the commercial products and tablet dosage forms using HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 25, p. 483-492, 2001.

DAMIÃO, R.; GLINA, S.; JARDIM, C. R.; TELÖKEN, C. I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil – Sociedade Brasileira de Urologia, São Paulo, BG Cultural, 1998.

DEF 2000/2001: dicionário de especialidades farmacêuticas. 29.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas. p.34, 2000.

DINESH, N. D. et al. Stability indicating RP-LC determination of sildenafil citrate (Viagra) in pure form and in pharmaceutical samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 29, n. 4, p. 743-748, 2002.

EL-RASHIDY, R. Controlled release of sildenafil delivered by sublingual or buccal administration. *PCT Int. Appl.* v.3 p. 24, 2000.

EMEA/COMP/1572/03 – Orphan Designation of Sildenafil Citrate for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/>> Acesso em: 11 dez. 2008.

EMEA/CPMP/ICH/420/02 – ICH Topic Q1 E Evaluation of Stability Data. Step 5. Note for Guidance on Evaluation of Stability Data. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/042002en.pdf>> Acesso em: 11 dez. 2008.

FARMACOPÉIA AMERICANA. USP. 25. Toronto: The United States Pharmacopeial Convention, 2001.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4.ed. Parte II. São Paulo: Atheneu, 2000.

FELDMAN, H. A.; GOLDSTEIN, I.; HATZICHRISTOU, D. G.; KRANE, R. J.; MCKINLAY, J. B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol v. 151 n.1 p.54-61, 1994.

FERREIRA, A.I. Guia prático da Farmácia Magistral. 2.ed. Juiz de Fora, p. 173, 2002.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 25, n. 7, p. 857-868, 1999.

GALIE, N.; GHOFRANI, H. A.; TORBICKI, A.; BARST, R. J.; RUBIN, L. J.; BADESCH, D.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med v.353 n.20 p.48-57, 2005.

GLASS, B. D.; HAYWOOD, A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercial available products. J Pharm Pharmaceut Sci, v.9 n.3 p.398-426, 2006.

GMUNDER, C.; LI, W.; REAM, R.. Sildenafil citrate chewing gum formulations and methods of using the same. PCT Int. Appl. 24 pp. 2002.

GOLDSTEIN, I.; LUE, T. F.; PADMA-NATHAN, H.; ROSEN, R. C.; STEERS, W. D.; WICKER, P. A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, v.338 p.1397–1404,1998.

GUIMARÃES, A.C,. Uso do Sildenafil em Pacientes com Doença Cardiovascular. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, vol. 73, n. 3, p. 516, 1999. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1999/7306/73060006.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2007.

GUPTA, M.; KOVAR, A.; MEIBOHM, B.; The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction Journal Of Clinical Pharmacology., v.45 n.9 p.987-1003, 2005.

HAMEL-DESNOS C.; DESNOS P.; WOLLMANN J.C.; OUVRY P.; MAKO S.; ALLAERT, F. A. Evaluation of the Efficacy of Polidocanol in the Form of Foam Compared With Liquid Form in Sc lerotherapy of the Greater Saphenous Vein: Initial Results; *Dermatologic Surgery*, v. 29, n. 12, p. 1170-1175, 2003.

HEATON, J. P. W. Central neuropharmacological agents and mechanisms of erectile dysfunction: The role of dopamine. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, v.24, p. 561, 2000.

JIANG, G.E.; SULLIVAN, V.; PETTIS, R.; HWANG, R. C. Formulations of phosphodiesterase 5 inhibitors and methods of use. *PCT Int. Appl.* p. 40, 2005.

KANTHAPILLAI P.; LASSERSON, T. J.; WALTERS E. H. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4. n. CD003562, 2004.

KUSNETZOFF, J. C. O Homem Sexualmente Feliz. Do mito à verdade científica. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, p. 16-7, 1997.

LANGTRY, H. ; MARKHAM, A. Sildenafil. A Review of its Use in Erectile Dysfunction. *Drugs*, New Zealand, v. 57 n. 6, p. 967-989, 1999.

LEE, S. W.; KANG, T. M. Effects of nitric oxide on the Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *Urological Research*, v. 29 n.5 p.359-365, 2001.

MERCK index. 12.ed. Withehouse Station, p.980, 1996.

MARGOTO, E. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*, v. 105, p. 2398-2403, 2006.

MOREIRA, E. D.; ABDO, C. H. N.; TORRES, E. B.; LOBO, C. F. L.; FITTIPALDI, J. A. S. Disfunção erétil : resultados do estudo da vida sexual do brasileiro. *Rev. Assoc. Med. Bras.* v. 52, n. 6, pp. 424-429. 2006.

NAHATA, M.C.; MOROSCO, R. S.; BRADY, M. T., Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am J Health-Syst Pharm*, v.63 p254-257, 2006.

NICHOLS, D. J.; MUIRHEAD, G. J.; HARNESS, J. A. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, v. 53 p. 5S-12S Suppl. 1, 2002.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO,R.M.R. Técnica Farmacêutica e farmácia galênica. 4. ed. Lisboa: Edição da Fundação Calouste Gulbenkian, v.I 1991.

RICACHINEVSKY, R. J. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* v. 39, p.1214-1219, 2006

SHARLIP, I. D. 100 Dias com Viagra: O Impacto Médico e Social nos Estados Unidos. **Urologia contemporânea**, vol. iv, n. 4, out/nov/dez, p. 151-155, 1998.

TESFU, M. K. Development and validation of bioanalytical assay methods for sildenafil in human plasma. University of the Free State, 2004. Disponível em < <http://etd.uovs.ac.za/ETD-db/theses/available/etd-05232005-140157/unrestricted/TESISUMK.pdf> >. Acesso em: 24 abr. 2007.

THOMAS, J; NEVES, G; RATES, .SM. K.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E J.. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. **Quím. Nova**, v. 27, n. 6, pp. 949-957, 2002.

TIAN, W; LANGRIDGE, JOHN. Fast dissolving and taste masked oral dosage form comprising sildenafil. *PCT Int. Appl*, p.36 2004.

VALLABHANENI, R. R. Pharmaceuticals containing sildenafil for treating male erectile dysfunction. *PCT Int. Appl*, p. 19, 2001.

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

WEINERT, Patrícia Los; PEZZA, Leonardo and PEZZA, Helena Redigolo. Determinação espectrofotométrica de citrato de sildenafil em formulações farmacêuticas. **Quím. Nova** [online]. 2008, vol.31, n.5, pp. 1112-1116. ISSN 0100-4042.

WESPES, E.; AMAR, A.; HATZICHRISTOU, D.; MONTORSI, F.; PRYOR, J.; VARDI, Y. European association of urology. Guidelines on erectile dysfunction *Eur. Urol.* v.41 p.1–5, 2002