



Revista de Saúde Pública

ISSN: 0034-8910

revsp@usp.br

Universidade de São Paulo

Brasil

Ortega Markman, Blanca Elena; Pires Rosa, Paulo César; Walter Koschtschak, Maria Regina

Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais

Revista de Saúde Pública, vol. 44, núm. 6, diciembre, 2010, pp. 1055-1062

Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=67240188009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Blanca Elena Ortega Markman^I

Paulo César Pires Rosa^{II}

Maria Regina Walter
Koschtschak^I

Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais

Assessment of the quality of simvastatin capsules from compounding pharmacies

RESUMO

OBJETIVO: Validar metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação do teor de sinvastatina em cápsulas manipuladas.

MÉTODOS: Foram avaliadas 18 amostras de cápsulas de sinvastatina 40 mg de farmácias magistrais de São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, prescritas para pacientes fictícios. As análises basearam-se na Farmacopéia Brasileira e no método da cromatografia, otimizado e validado de acordo com as normas nacionais e internacionais, para os ensaios de identificação, e quantificação em cápsulas manipuladas.

RESULTADOS: O peso médio das cápsulas variou de 70 mg a 316 mg; quatro amostras apresentaram variação de peso em desacordo com a especificação. O teor de sinvastatina nas cápsulas estava de acordo com a especificação em 11 amostras; em seis, esse teor variou entre 4% e 87% do valor declarado, descumprindo os requisitos de teor do princípio ativo; a determinação do teor e uniformidade de conteúdo de uma amostra não foram realizadas. No teste de uniformidade de conteúdo, 15 amostras apresentaram valores menores que 85% e com os desvios-padrões relativos maiores que 6%; três farmácias atendiam a especificação desse ensaio. No ensaio de dissolução, oito amostras apresentaram resultados insatisfatórios no primeiro estágio do ensaio e as demais apresentaram resultados inconclusivos.

CONCLUSÕES: O método utilizado mostrou boa adequação para aplicação em controle de qualidade, revelando a falta de qualidade de cápsulas de sinvastatina produzidas por algumas farmácias de manipulação.

DESCRIPTORIOS: Sinvastatina, normas. Cápsulas, química. Composição de Medicamentos. Química Farmacêutica. Qualidade dos Medicamentos.

^I Seção de Antibióticos. Serviço de Medicamentos. Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, SP, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Blanca Elena Ortega Markman
Av. Dr. Arnaldo, 355
Inst. Adolfo Lutz
Prédio Bromatologia e Química
Cerqueira Cesar
01246-902 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: bmarkman@ial.sp.gov.br

Recebido: 6/10/2009

Aprovado: 2/5/2010

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To validate a method for determining the simvastatin content of compounded capsules, using high performance liquid chromatography.

METHODS: Eighteen samples of simvastatin 40 mg capsules from compounding pharmacies in the cities of São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo and Campinas, Southeastern Brazil, prescribed for fictitious patients were assessed. The analyses were based on the Brazilian Pharmacopoeia and on the high performance liquid chromatography method, optimized and validated in accordance with national and international standards for identification and quantification tests on compounded capsules.

RESULTS: The mean weight of the capsules ranged from 70 mg to 316 mg; four samples presented weight variation outside of the specification. The simvastatin content in the capsules was within the specification in 11 samples. In six, the content ranged from 4% to 87% of the declared quantity, thereby not complying with the content requirements for the active agent. For one sample, no content or uniformity determinations were performed. In the content uniformity test, 15 samples presented indices of less than 85%, with relative standard deviations greater than 6%. Three pharmacies had met the specification in this test. In the dissolution test, eight samples presented unsatisfactory results in the first stage of the test, while the remainder presented inconclusive results.

CONCLUSIONS: The method used was shown to be suitable for application to quality control, and it revealed the poor quality of the simvastatin capsules produced by some compounding pharmacies.

DESCRIPTORS: Simvastatin, standards. Capsules, chemistry. Drug Compounding. Chemistry, Pharmaceutical. Drug Quality.

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica é a principal causa básica de mortalidade no Brasil.¹¹ Sendo uma doença multifatorial, sua prevenção passa pela identificação e controle das hiperlipidemias, com o uso de antilipêmicos (entre estes as estatinas), assim como dos fatores de risco decorrentes de dieta alimentar e estilo de vida inadequados e sedentarismo.¹¹

A hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductase é uma enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol no fígado. As estatinas, conhecidas como inibidoras dessa enzima, apresentam efetividade na redução de níveis de triglicérides e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e no aumento do nível de lipoproteínas alta densidade (HDL), com diferentes potenciais hipolipêmicos.²² Estatinas como a sinvastatina apresentam outras atividades farmacológicas: antiinflamatórias,¹⁰ melhoram a função endotelial,⁹ antioxidantes,¹⁸ reduzem a adesividade plaquetária e a formação de trombos,¹⁹ entre outras. Entre os efeitos adversos mais sérios estão o desenvolvimento de miopatia e rabdomiólise ou necrose muscular.¹⁴

A sinvastatina é considerada um pró-fármaco, porque após a absorção sofre hidrólise enzimática do anel lactônico para formar o metabólito ativo β -hidroxiácido de sinvastatina, que age como potente inibidor competitivo e reversível da HMG-CoA reductase.²¹

A sinvastatina foi sintetizada a partir da molécula de lovastatina, produzida por fermentação em culturas de leveduras de *Aspergillus terreus*.^{4,6} A sinvastatina sofre processo de oxidação quando exposta ao ar e/ou altas temperaturas, devendo ser conservada em recipientes bem fechados e temperaturas entre 15°C e 30°C.²⁰

A expiração da patente da sinvastatina reduziu o custo do fármaco, ocasionando aumento de sua prescrição para o tratamento da aterosclerose, sobretudo na forma de cápsulas produzidas em farmácias magistrais. Entre 1998 e 2002, o número de farmácias magistrais passou de 2.100 para 5.200.^a O número das formulações prescritas não pode ser calculado, uma vez que essas não necessitam de registro sanitário.^b

^a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos qualitativos e bioanalíticos. *Diário Oficial União*. 02 Jun 2003[cited 2003 Sep 23];Seção 1:18221. Available from: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm

^b Paumgarten FJ. Papel das farmácias magistrais deve ser complementar. *Bol Inf ANVISA*. 2005;56:4-5.

A possibilidade de as farmácias magistrais oferecerem medicamentos a preços inferiores aos dos produtos industrializados certamente contribuiu para essa expansão, ao obterem vantagem competitiva em relação à indústria em determinados segmentos do mercado.^b

Por outro lado, há registros de queixas encaminhadas à Seção de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz, pelos serviços de Vigilância Sanitária, órgãos de defesa do consumidor ou usuários particulares. Tais queixas incluem suspeita de desvio de qualidade de medicamentos manipulados e relatos de reações adversas, intoxicações e/ou ineficácia terapêutica, confirmados pelos resultados das análises, que caracterizaram sobredoses ou subdoses, distribuição do fármaco de maneira heterogênea e/ou falhas na liberação dele em várias classes terapêuticas manipuladas.¹⁶

Há vários métodos fundamentados em diferentes técnicas analíticas para identificar e quantificar a sinvastatina em formulações farmacêuticas industrializadas e em fluidos biológicos. Entre estes, a espectrofotometria na região do ultravioleta com a determinação dos sinais da primeira derivada,⁷ a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção por espectrometria de massas (CLAE/MS/MS)²³ e CLAE acoplada a detector ultravioleta-visível (UV-VIS).^{2,3,17}

A avaliação de formulações magistrais de cápsulas de sinvastatina não é contemplada com metodologias analíticas em compêndios oficiais. Assim, o objetivo do presente estudo foi validar o novo método para avaliar a qualidade das cápsulas de sinvastatina produzidas em farmácias magistrais.

MÉTODOS

Para testar a hipótese de correlação entre qualidade das cápsulas de sinvastatina e condição socioeconômica da região, em 2007 foram aviadas 60 cápsulas de 40 mg para pacientes fictícios, em 18 farmácias magistrais. Estas foram codificadas por região e por letras: Campinas (A, B, C); São Paulo (zona norte D; leste H, I, J; oeste K, L; sul M e N); Guarulhos (E, F, G); São Bernardo do Campo (O, P, Q, R).

Os padrões de sinvastatina e lovastatina utilizados eram procedentes da Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia²⁰) e o placebo foi constituído de estearato de magnésio 0,5%, dióxido de silício coloidal 1%, lauril sulfato de sódio 1%, talco farmacêutico 30%, amido de milho quantidade suficiente para 100% (Laboratório Baldacci, São Paulo, Brasil).

A avaliação do aspecto das cápsulas (cor e conteúdo) foi realizada visualmente.

O conteúdo médio e a variação de peso das cápsulas foram realizados em balança analítica (marca Precisa,

modelo 205 A SCS) avaliados em 20 unidades por farmácia, conforme procedimentos da Farmacopéia Brasileira.⁸

Para a otimização do método empregou-se o cromatógrafo líquido de alta eficiência (modelo CLASS-VP 10) com detecção em 238 nm (detector ultravioleta-visível SPD-10AV), temperatura de 25°C com utilização de forno (modelo CTO-10 AC-VP), fluxo de 1,5 ml/min (bomba LC-10AV-VP) em sistema isocrático, injetor modelo Rheodyne 7725 com injeção manual e alça de 20 µL. Os cromatogramas foram processados pelo sistema controle SCL-10 AVP. Todos os módulos são da marca Shimadzu. Foi utilizada uma coluna cromatográfica monolítica marca Chromolith RP-18 de 100 mm x 4,6 mm (Merck®). A fase móvel foi constituída de tampão de fosfato dibásico de sódio 27 mM com pH ajustado para 3,0 com ácido fosfórico medido em potenciômetro (marca Denver, model 15) e acetonitrila (adequada para cromatografia líquida de alto desempenho) na proporção (35:65 v/v), preparada no dia de uso, filtrada a vácuo em membrana de celulose regenerada de 0,45 µm (Sartorius®); o diluente empregado na preparação das amostras e padrão foi a fase móvel.

A validação foi efetuada conforme o guia para validação de métodos qualitativos e bioanalíticos^{20,a} e o guia da International Conference on Harmonization¹² para indústria. Os parâmetros determinados foram: seletividade, limites de detecção e quantificação, exatidão, precisão intermediária e curvas analíticas para a sinvastatina e lovastatina.

A seletividade do método para determinação do teor de sinvastatina foi avaliada a partir das injeções do diluente/fase móvel, solução placebo, placebo acrescido de padrão de sinvastatina, padrão de sinvastatina e amostra de cápsulas de sinvastatina, para observar possíveis interferências no tempo de retenção do analito.

O sinal/ruído foi determinado com uma solução de placebo. Os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) para a sinvastatina e lovastatina foram estabelecidos a partir da concentração cuja área foi três vezes e dez vezes a área do sinal/ruído, respectivamente.

A exatidão é calculada como porcentagem de recuperação da quantidade conhecida do analito adicionado ao placebo, ou como a diferença percentual entre as médias e o valor verdadeiro aceito. A Anvisa recomenda a verificação a partir de, no mínimo, nove determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada. A exatidão da recuperação é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente. No presente estudo a exatidão foi determinada mediante a recuperação feita em triplicata de amostras independentes (n = 9) de placebo adicionadas do padrão

de sinvastatina em solução nas concentrações: 49,85; 99,70 e 149,55 µg/ml. Cada amostra da triplicata foi injetada três vezes.

A curva analítica de sinvastatina foi estabelecida a partir da preparação da solução estoque: 100,3 mg padrão de sinvastatina de potência 99,4% solubilizados no diluente em balão volumétrico de 200 ml. Aliquotas foram medidas e diluídas em balões volumétricos adequados para obter as concentrações de: 49,85; 74,77; 99,7; 124,62 e 149,55 µg/ml. As soluções foram filtradas e injetadas em quadruplicata.

No estabelecimento da curva analítica de lovastatina, a preparação da solução estoque, partindo de 25 mg de padrão de lovastatina com potência 100% foram solubilizados no diluente em balão volumétrico de 100 ml. Aliquotas foram medidas e diluídas em balões volumétricos adequados para obter as concentrações de: 0,50; 0,75; 1,00; 1,25 e 1,50 µg/ml. As soluções foram filtradas e injetadas em quadruplicata.

A precisão foi determinada pela repetibilidade, utilizando uma solução-padrão de sinvastatina preparada na concentração de 100,0 µg/ml, filtrada em membrana de 0,45 µm e injetada nove vezes, calculando-se o desvio-padrão relativo (DPR%) desses resultados.

A precisão intermediária foi determinada com a mesma solução conservada em geladeira, filtrada e injetada nove vezes em dois dias consecutivos (n = 18).

A adequação do sistema foi avaliada com uma solução-padrão de sinvastatina na concentração de 99,7 µg/ml, injetada em seis replicatas. Os parâmetros determinados foram: resolução, assimetria, número de pratos teóricos, fator de capacidade e tempo de retenção.

Para determinação da uniformidade de conteúdo, foram preparadas soluções-padrão de sinvastatina e lovastatina. No preparo da solução-padrão de lovastatina, 25 mg foram solubilizados no diluente em balão volumétrico de 500 ml. Para a solução-padrão de sinvastatina, 25,2 mg de sinvastatina solubilizados em balão volumétrico de 250 ml; antes de completar o volume, foi acrescentada uma alíquota de 5 ml da solução-padrão de lovastatina. A mistura de soluções-padrão de sinvastatina e lovastatina resultou nas concentrações de 100,19 µg/ml e 1,0 µg/ml, respectivamente.

As amostras foram preparadas a partir de dez cápsulas, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira,⁸ colocadas individualmente em balões volumétricos de 200 ml, sendo adicionados 100 ml de diluente, levados à agitação mecânica por 15 minutos e submetidos a banho de ultra-som (marca Unique) por 20 minutos, resfriados e completados aos volumes indicados. Dessas soluções foram tomados 5,0 ml de cada, diluídas em balão volumétrico de 10 ml.

As soluções das amostras e a mistura de padrões de sinvastatina e lovastatina foram filtradas, sendo injetados 20 µl duas vezes no sistema cromatográfico.

O teor de sinvastatina foi determinado pelo cálculo da média dos dez resultados da uniformidade de conteúdo de cada amostra.

A determinação de lovastatina como contaminante foi realizada mediante o ensaio limite de lovastatina, baseando-se nas áreas dos picos de lovastatina obtidos nas injeções do ensaio de uniformidade de conteúdo das cápsulas. A percentagem de lovastatina foi determinada em relação à quantidade encontrada de sinvastatina em cada amostra, e não deve exceder o valor de 1%, segundo a referência da Farmacopéia Americana.²⁰

O ensaio de dissolução determina a porcentagem do princípio ativo liberado no meio de dissolução em relação ao valor declarado no rótulo do produto, dentro do período especificado na monografia. Cada cápsula deve liberar no primeiro estágio não menos que 80% ($Q = 75\% + 5\%$) de sinvastatina.²⁰

O teste de adequação química do dissolutor (marca Erweka modelo DT 800) foi realizado previamente à execução do ensaio de dissolução com os comprimidos calibradores de prednisona e ácido acetilsalicílico de procedência da mesma farmacopéia.²⁰ O ensaio de dissolução de comprimidos de sinvastatina utilizou aparato 2 (pás), rotação de 50 rpm, temperatura de 37°C, tempo de 30 minutos e empregou *sinker* para evitar a flutuação das cápsulas. O meio de dissolução foi preparado com 30 g de dodecil sulfato de sódio (Merck®) e 8,28 g de fosfato monobásico de sódio (Merck®), dissolvidos em 6.000 ml de água, ajustando-se ao pH 7 com solução de hidróxido de sódio a 50%.

Seis cápsulas de cada amostra e uma cápsula vazia (para determinação da interferência e considerada como branco) foram colocadas individualmente em cada cuba contendo 900 ml do meio de dissolução.

A solução do padrão para leitura da absorbância no espectrofotômetro (UV-Vis modelo UV-1700 Pharmaspec, Shimadzu) foi preparada a partir da solução estoque do padrão de sinvastatina na concentração 450 µg/ml, diluída para obter 9 µg/ml, e a solução da amostra ajustada à mesma concentração, utilizando o meio de dissolução como diluente. A quantidade de sinvastatina liberada no ensaio de dissolução foi determinada pela diferença entre as leituras das absorbâncias a 247 e 257 nm, respectivamente, para as amostras e padrão. A absorção da solução do branco foi usada para correção das leituras de padrão e amostra.

Para o método ser considerado validado, os valores encontrados para os parâmetros de seletividade, linearidade, limites de detecção, quantificação, exatidão, precisão intermediária no processo de validação devem atender aos valores estabelecidos nas normas.^{12,20,a}

RESULTADOS

As cápsulas de gelatina eram duras, bicolores ou de uma única cor, contendo pó homogêneo e de coloração branca.

Os conteúdos médios das cápsulas variaram de 70 mg a 316,73 mg, para a mesma prescrição de 40 mg de sinvastatina (Tabela 1). A Tabela 1 ainda apresenta os valores da variação de peso e o número de unidades em desacordo com a referência. As quatro amostras das farmácias A, B, D e G apresentaram mais de duas unidades com a variação máxima e ou mínima, indicando falta de homogeneidade nessas cápsulas. Além disso, a insuficiência do número de cápsulas dessas amostras impossibilitou o prosseguimento da determinação do segundo e ou terceiro estágio, conforme determina a referência.

As condições cromatográficas resultantes da otimização foram: coluna monolítica da Cromolith RP 18 de 100 mm x 4,6mm, fase móvel constituída de tampão fosfato dibásico de sódio 27 mm com pH 3 e acetonitrila (35:65) v/v, detecção em UV a 238 nm, temperatura de 25°C, fluxo de 1,5 ml/min.

O método otimizado por CLAE-UV foi validado e teve como resultados para sinvastatina e lovastatina, respectivamente: LD 0,07 µg/ml e 0,03 µg/ml; LQ 0,41 µg/ml e 0,4 µg/ml; linearidade 0,9997 e 0,9998. Para

sinvastatina a exatidão ficou entre 101% e 103%, e a precisão (n = 9) calculada pelo DPR% 0,37%.

Os valores dos parâmetros cromatográficos determinados pela aplicação do teste de adequabilidade do sistema aos cromatogramas do padrão de sinvastatina foram: fatores de capacidade 2,21 e 3,1; assimetria 1,45 e 1,0; eficiência (nº de pratos teóricos) 6.229 e 2.648 para sinvastatina e lovastatina, respectivamente, e com resolução de 3,3. Esses valores indicam boa performance do sistema cromatográfico otimizado e compatibilidade com os valores dos parâmetros recomendados para métodos cromatográficos.

Os resultados para uniformidade de conteúdo das cápsulas de sinvastatina estão apresentados na Tabela 2.

As farmácias A, B, C, D, E, G, H, L, N e Q apresentaram mais de uma unidade com valores fora da faixa de 85% a 115% e o DPR% maior que 6%, resultados insatisfatórios para o ensaio, pois somente uma unidade pode estar fora dessa faixa. As farmácias E e N apresentaram todas as unidades fora do valor de referência. As farmácias F, J, M e O deveriam ser retestadas com mais 20 unidades, o que não foi possível devido à insuficiência de amostras. Apenas as farmácias I, P e R apresentaram a uniformidade de conteúdo com valores que atendiam a referência. Para a farmácia K, problemas técnicos do cromatógrafo durante a execução do ensaio levaram a invalidar os resultados dessa amostra.

Tabela 1. Conteúdo médio das cápsulas de sinvastatina 40 mg, variação de peso e o número de cápsulas fora da especificação produzidas em farmácias magistrais. São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, 2007.

Farmácia	Peso médio (mg)	Variação de peso (%)		Nº de cápsulas fora da especificação
		Máxima	Mínima	
A	114	11	12	3
B	11	12	18	3
C	116	9	10	2
D	70	17	13	4
E	142	8	8	0
F	265	5	8	0
G	129	5	10	3
H	113	4	6	0
I	115	4	6	0
J	130	7	11	1
K	317	8	7	0
L	153	4	6	0
M	242	3	5	0
N	88	5	9	0
O	172	9	10	0
P	133	4	7	0
Q	165	3	3	0
R	195	3	3	0

Tabela 2. Uniformidade de conteúdo das cápsulas de sinvastatina 40 mg produzidas em farmácias magistrais. São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, 2007.

Farmácia	Uniformidade de conteúdo		
	Máxima	Mínima	DPR%
A	105	84	8
B	94	67	9
C	94	84	4
D	95	73	7
E	5	4	10
F	105	84	7
G	93	75	7
H	97	75	8
I	98	90	2
J	111	83	8
L	99	79	7
M	107	86	7
N	85	75	5
O	100	80	7
P	99	90	3
Q	90	79	7
R	97	92	2

As cápsulas de todas as farmácias apresentaram valores de teor de sinvastatina inferiores a 100% do valor declarado. As farmácias B, D, E, G, M, P apresentaram valores entre 4% e 87% do valor declarado, indicando grande flutuação nas quantidades de sinvastatina (Figura). Esses resultados não cumprem com os requisitos para o teor de sinvastatina, e o valor de 4% caracteriza uma subdose terapêutica.

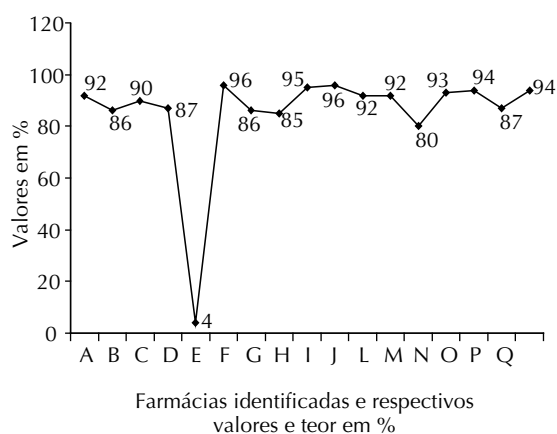


Figura. Valores encontrados para o teor em percentagem de sinvastatina com relação ao declarado nas cápsulas produzidas em farmácias magistrais. São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, 2007.

A determinação do ensaio limite para lovastatina como contaminante de sinvastatina apresentou resultados entre 0,4% e 1% em todas as cápsulas, atendendo aos requisitos deste ensaio.

No ensaio de dissolução, a flutuação das cápsulas de gelatina acarreta sua solubilização parcial, podendo formar ligações cruzadas e impedindo a liberação da sinvastatina para o meio de dissolução. Na execução do ensaio, as cápsulas não flutuaram devido à utilização dos *sinkers*. Os resultados do ensaio de dissolução reprovaram as cápsulas de sinvastatina das farmácias A, C, E, G, H, I, N e P no primeiro estágio. As amostras das farmácias B, D, F, J, K, L, M, O, Q e R apresentaram resultados inconclusivos no primeiro estágio, e o ensaio não pôde ser concluído devido à insuficiência das amostras (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos de validação do método mostraram sensibilidade, especificidade, exatidão, precisão e linearidade. A otimização do método cromatográfico da USP-31²⁰ visou obter um sistema no qual os tempos de eluição fossem menores, com boa resolução e mantendo a simetria dos picos cromatográficos. Para tanto, os ajustes realizados incluíram diminuição do pH do tampão fosfato de sódio para 3,0, a troca da coluna empacotada com partículas de 30 cm de comprimento

Tabela 3. Ensaio de dissolução das cápsulas de sinvastatina de 40 mg. São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, 2007.

Farmácia	% liberada		Nº de cápsulas fora da especificação
	Máxima	Mínima	
A	59	40	6
B	84	72	6
C	70	28	6
D	74	60	6
E	8	2	4
F	95	74	6
G	86	49	5
H	69	43	6
I	77	43	6
J	87	65	3
K	81	65	5
L	81	55	4
M	95	75	1
N	63	49	6
O	78	60	6
P	75	47	6
Q	86	75	2
R	85	72	4

por coluna monolítica (em bloco) de 10 cm comprimento, e da temperatura para 25°C. As modificações resultaram em um novo sistema cromatográfico, com redução em torno de 60% dos tempos de eluição, sendo de 2,61 para lovastatina e 3,28 minutos para sinvastatina, com excelente eficiência cromatográfica pelo número de pratos teóricos, proporcionando economia dos solventes e do tempo de execução das análises.

Com o método otimizado e validado, as 18 formulações avaliadas apresentaram algum desvio de qualidade, independentemente da localização das farmácias onde foram produzidas. Isso mostra descumprimento das boas práticas de manipulação. Não houve relação entre as condições socioeconômicas das regiões em que as farmácias estavam localizadas e a qualidade das cápsulas produzidas.

A variação na quantidade de excipiente utilizada nas formulações analisadas pode ter interferido na solubilidade do fármaco e na sua equivalência farmacêutica, alterando o seu desempenho.

A forma cristalina da sinvastatina, a granulometria dos insumos e o tipo dos excipientes presentes na formulação determinam a solubilidade do fármaco. Esses fatores podem influenciar na baixa quantidade de fármaco solubilizado e determinado no ensaio de dissolução, modificando a quantidade absorvida e portanto a atividade farmacológica.

A avaliação da uniformidade de dosagem determinada pela uniformidade de conteúdo expressa a distribuição do fármaco na dose unitária.⁸ Esse é um dos ensaios que melhor avalia as condições em que foi realizado o processo de manipulação.^{1,c} As formulações estudadas apresentaram uma distribuição heterogênea do

princípio ativo em cada dose unitária do mesmo frasco, confirmando estudos anteriores⁵ de outras formulações manipuladas em farmácias magistrais.

Os desvios de qualidade encontrados se relacionaram a: menor quantidade do princípio ativo do que as declaradas no rótulo, subdoses terapêuticas; problemas no processo de encapsulamento; e distribuição heterogênea do fármaco em cada dose unitária do mesmo frasco. Tais inadequações refletem problemas no processo de mistura dos insumos, na variação granulométrica dos excipientes e dos fármacos, o que altera a farmacotécnica das formulações e afeta a liberação do princípio ativo das cápsulas na maioria das amostras no ensaio de dissolução.^{13,15}

Os resultados sugerem que o controle das matérias-primas, do processo de manipulação e qualidade do produto acabado é falho ou inexistente nas farmácias em que foram avaliadas as formulações e que elas não seguem as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano, segundo a Resolução RDC nº 67 de 08/10/2007.^c Essa Resolução também estabelece a manipulação de fármacos com doses individualizadas e não contemplados pela indústria farmacêutica. Portanto, as farmácias estudadas infringiram a legislação vigente, ao manipularem formulações de sinvastatina 40 mg, visto que a indústria farmacêutica contempla essas doses na forma de comprimidos.

A manipulação correta de cápsulas de sinvastatina 40 mg evita riscos sanitários ao tratamento das dislipidemias e subsidia medidas sanitárias regulatórias no estabelecimento do uso racional do medicamento. Isso possibilita ao Núcleo de Farmacovigilância do Estado de São Paulo monitorar a qualidade, eficácia e segurança de uso dos medicamentos durante sua fase de comercialização, a fim de proteger a saúde dos usuários.

REFERÊNCIAS

1. Alencar BRJ, Souza Jr BM, Neto RJP, Lopes EC. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. *Acta Farm Bonaerense*. 2005;24(3):426-35.
2. Alvarez-Lueje A, Valenzuela C, Squella JA, Nunez-Vergara LJ. Stability study of simvastatin under hydrolytic conditions assessed by liquid chromatography. *J AOAC Int*. 2005;88(6):1631-6.
3. Andelija M, Darko I, Mirjana M, Biljana J, Slavko M. Influence of structural and interfacial properties of microemulsion eluent on chromatographic separation of simvastatin and its impurities. *J Chromatogr A*. 2006;1131(1-2):67-73. DOI:10.1016/j.chroma.2006.07.020
4. Askin D, Verhoeven TR, Liu TMH, Shinkai J. Synthesis of synoviolin: extremely high conversion alkylation of an ester enolate. *J Org Chem*. 1991;56:4929-36. DOI:10.1021/jo00016a023
5. Baracat MM, Montanher LSC, Kubacki CA, Martinez MR, Zonta ANG, Duarte CJ, et al. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. *Lat Am J Pharm*. 2009;28(3):427-32.
6. Ellison DK, Moore WD, Petts CR. Simvastatin. *Anal Profiles Drug Subst Excip*. 1993;22:359-88. DOI:10.1016/S0099-5428(08)60246-4
7. Erk N. Rapid spectrophotometric method for quantitative determination of simvastatin and fluvastatin in human serum and pharmaceutical formulations. *Pharmazie*. 2002;57(12):817-19.

^c Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2008. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinas para uso humano em farmácias. *Diário Oficial Uniao*. 09 Oct 2008[cited 2008 Jul 28];Seção1:29-58. Available from: <http://www.e-legis.br/leis>

8. Ministério da Saúde. Farmacopéia Brasileira. Uniformidade de Doses Unitárias. Parte II. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
9. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, Barros MR, de Matos Barreto RB, Pontes Jr SC, et al. One-month therapy simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(1):8-13. DOI:10.1007/s00246-005-1304-x
10. Ghayour-Mobarhan M, Lamb DJ, Taylor A, Vaidya N, Livingstone C, Wang T, et al. Effect of statin therapy on serum trace element status in dyslipidaemic subjects. *Trace Elem Med Biol.* 2005;19(1):61-7. DOI:10.1016/j.jtemb.2005.06.003
11. Giannini SD, Santos RD, Fonseca FH, Moriguchi EH, Maranhão RC, Da Luz PI, et al. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(Suppl 3):1-165. DOI:10.1590/S0066-782X2001001500001
12. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for human Use. Q2b: Text on Validation of analytical procedures methodology. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for human Use, Geneva, Switzerland, March 1979. *Fed Regist.* 1997;62(96):27463-7.
13. Leonard G, Bertrand F, Chaouki J, Gosselin PM. An experimental investigation of effusive as an indicator of power blend uniformity. *Powder Technol.* 2008;18:149-59. DOI:10.1016/j.powtec.2006.12.007
14. Magalhães CME. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Suppl 5):1-6. DOI:10.1590/S0066-782X2005002400011
15. Marikh K, Berthiaux H, Gatamel C, Mizonov V, Barantseva E. Influence of stirrer on mixture homogeneity in continuous power mixing: A model case and a pharmaceutical case. *Chem Eng Res Des.* 2008;86(9):1027-37. DOI:10.1016/j.cherd.2008.04.001
16. Markman BEO, Koschtschak MRW, Auricchio MT. Otimização e validação de método farmacopeico para verificar possíveis desvios de qualidade de matérias primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoidianos. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2007;66(3):268-74
17. Pasha MK, Muzeeb S, Basha SJ, Shashikumar D, Mullangi R, Srinivas NR. Analysis of five HMG-CoA reductase inhibitors- atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin: pharmacological, pharmacokinetic and analytical overview and development of a new method for use in pharmaceutical formulations analysis and in vitro metabolism studies. *Biomed Chromatogr.* 2006;20(3):282-93. DOI:10.1002/bmc.561
18. Pereira EC, Bertolami MC, Faludi AA, Sevanian A, Abdalla DS. Antioxidant effect of simvastatin is not enhanced by its association with alpha-tocopherol in hypercholesterolemic patients. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(9):1440-8. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.019
19. Reinhardt SC, Vaughan CJ. Statins in acute coronary syndromes. *Drugs Today (Barc).* 2002;38(5):339-50. DOI:10.1358/dot.2002.38.5.677135
20. United States. Pharmacopeia. 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Conventions; 2008. p.1770-2.
21. Vickers S, Duncan CA, Vyas KP, Kari PH, Arison B, Prakash SR, et al. In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG CoA reductase. *Drug Metab Dispos.* 1990;18(4):476-83.
22. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Dose-response effects of atorvastatin and simvastatin on high-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolaemic patients: a review of five comparative studies. *Inter J Cardiol.* 2002;84(1):53-7. DOI:10.1016/S0167-5273(02)00118-3
23. Yang H, Feng Y, Luan Y. Determination of simvastatin in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;785(2):369-75. DOI:10.1016/S1570-0232(02)00800-0