



Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina

Marcela M. BARACAT, Cláudia L.S. MONTANHER, Angela C. KUBACKI, Renata M. MARTINEZ, Gabriela A.N. ZONTA, José C. DUARTE, Marlene M.F. NERY, Elisabeth A.S. GIANOTTO, Sandra R. GEORGETTI & Rúbia CASAGRANDE *

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Rod Celso Garcia Cid PR-445, Km 379, Campus Universitário, Caixa Postal 6001, CEP 86051-970, Londrina/Paraná/Brasil.

RESUMO. Medicamentos de uso crônico, como a sinvastatina, podem representar ao usuário um custo elevado, propiciando a utilização de medicamentos manipulados como uma alternativa, no entanto a sua qualidade deve ser assegurada. Assim, o trabalho tem como objetivo verificar a qualidade de comprimidos referência (R), genéricos (G1-2) e similares (S1-2) e cápsulas manipuladas (M1-4) de sinvastatina avaliando-se peso médio, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo. Os resultados da avaliação da qualidade dos comprimidos industrializados e das cápsulas manipuladas 1-3 estão de acordo com os parâmetros especificados nas Farmacopéias. No entanto, os resultados da uniformidade de conteúdo para a formulação M4 indicaram que 3 amostras apresentaram teor inferior a 75% com DPR de 10,30%. Ainda, a quantidade de sinvastatina liberada foi de 63,74% em 30 minutos não atendendo o recomendado pela Farmacopéia Americana. O trabalho mostrou a importância em assegurar a qualidade dos medicamentos comercializados com o interesse em evitar ineficácia terapêutica.

SUMMARY. "Quality Evaluation of Manipulated and Industrialized Simvastatin Formulations". Chronic drug treatments with simvastatin may be expensive to patients, favoring the use of manipulated pharmaceutical forms as an alternative, thus, quality must be ensured. Thus, the study addressed the quality of the reference (R), generics (G1 and G2) and similars (S1 and S2) industrialized tablets, and four pharmacy manipulated capsules (M1-4) of simvastatin by evaluating the average weight, dissolution profile, content of active substance and uniformity of dosage unity. All parameters tested were in accordance with the Pharmacopeias for all dosage forms, except for the uniformity of dosage unity of M4, which presented less than 75% of the expected simvastatin content with relative standard deviation of 10.30 % for three samples. Furthermore, the amount of released simvastatin was 63.74% within 30 minutes, which is below the recommendation of the American Pharmacopeia. Thus, it was shown the importance to ensure the quality of commercially available medicines avoiding therapeutic inefficacy.

INTRODUÇÃO

Com a implantação da Lei nº 9787 de 1999 instituiu-se o medicamento genérico que deve ser similar a um produto de referência, que pretende ser intercambiável produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária, comprovada a eficácia, segurança e qualidade, em concordância técnica e conceitual com normas internacionais ¹. A política de medicamentos genéricos é mais uma aliada para garantir à população o acesso a medicamentos de qualidade,

com preços mais acessíveis à população. Para que diferentes medicamentos com mesma quantidade de fármaco, mesma forma farmacêutica e destinados a serem administrados pela mesma via sejam equivalentes farmacêuticos deve-se cumprir com todos os padrões de qualidade ².

Os estudos de equivalência farmacêutica têm como objetivo proteger o paciente da ineficácia da forma farmacêutica, assegurando um nível correto de qualidade ². Medicamentos de uso crônico, como a sinvastatina, podem representar

PALAVRAS-CHAVE: Avaliação da qualidade, Cápsulas, Comprimidos, Sinvastatina.

KEY WORDS: Capsules, Quality evaluation, Simvastatin, Tablets.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada. E-mail: rubiacasa@uel.br

ao usuário um custo elevado, propiciando a utilização de medicamentos manipulados, similares ou genéricos como alternativas, já que estes apresentam um custo mais baixo, no entanto, a sua qualidade deve ser assegurada ^{3,4}. A sinvastatina é um potente inibidor da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase utilizada no tratamento de hipercolesterolemia. O fármaco apresenta-se como pó cristalino, praticamente insolúvel em água com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal ⁵.

Assim, o objetivo do trabalho foi verificar a qualidade de comprimidos industrializados e cápsulas manipuladas de sinvastatina avaliando-se peso médio, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo com o interesse em assegurar a segurança dos medicamentos comercializados.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Os comprimidos de sinvastatina 20mg referência (R), genérico (G1 e G2) e similar (S1 e S2) foram obtidos em drogarias fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas. As cápsulas manipuladas foram obtidas de 4 diferentes farmácias de manipulação (M1, M2, M3 e M4) do município de Londrina. Dióxido de manganês, fosfato monobásico de sódio e lauril sulfato de sódio foram fornecidos pela Merck S.A., Brasil. Todos os reagentes utilizados são de grau farmacêutico.

Determinação do peso médio

A determinação de peso dos comprimidos e cápsulas foi realizada segundo critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira 4 ed. ⁶. Vinte unidades das diferentes formulações foram pesadas individualmente para a determinação do peso médio e dos desvios individuais em relação ao peso médio. A variação individual permitida é de $\pm 7,5\%$ e 10% em relação ao peso médio para comprimidos e cápsulas testadas, respectivamente. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas.

Pré-lavagem do dióxido de manganês

O dióxido de manganês foi pré-lavado antes da utilização no tratamento das amostras coletadas no teste de dissolução. Amostra de 10 g de dióxido de manganês foi misturada e agitada

por 5 minutos com meio de dissolução (tampão fosfato 0,01M pH $7,0 \pm 0,05$, contendo 0,5% de dodecil sulfato de sódio). Após, a amostra foi centrifugada e o sobrenadante descartado. O procedimento foi repetido substituindo o meio de dissolução por água deionizada. O precipitado obtido foi seco por 1 hora a 100°C ⁷.

Curva padrão

Para obtenção da curva padrão foram preparadas soluções de sinvastatina padrão em solução tampão fosfato 0,01M pH $7,0 \pm 0,05$, contendo 0,5 % de dodecil sulfato de sódio (meio de dissolução) nas concentrações de 3,8; 7,6; 9,5; 19,0; 30,4 e 38,0 $\mu\text{g/mL}$. Em 5mL de cada solução foram adicionados 50 mg de dióxido de manganês pré-lavado. A mistura permaneceu em repouso por 30 minutos e em seguida centrifugada por 10 minutos. O branco foi preparado seguindo o mesmo tratamento realizado com a amostra, utilizando-se o meio de dissolução. As amostras foram analisadas por espectrofotometria a 239 e 248 nm, após análise de varredura, para determinação da absorvância da sinvastatina.

Determinação do perfil de dissolução

As análises foram realizadas pelo teste de dissolução *in vitro*, em equipamento de dissolução (ERWEKA DT-6), baseando-se em indicações da Farmacopéia Americana 31 ed. ⁷ por um período de 105 minutos, $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, utilizando o sistema de agitação pá (Aparato 2) e velocidade de agitação de 50rpm, em meio tampão fosfato 0,01M pH $7,0 \pm 0,05$, contendo 0,5% de dodecil sulfato de sódio. Foram coletadas amostras de 5 mL a cada 5 minutos no primeiro período de 15 minutos e a cada 15 minutos até o término do experimento. Após filtração das amostras foram adicionados 50 mg de dióxido de manganês pré-lavado. A mistura permaneceu em repouso por 30 minutos e em seguida centrifugada por 10 minutos. As amostras foram analisadas por espectrofotometria a 239 e 248 nm, para determinação da absorvância e a concentração de sinvastatina dissolvida foi determinada utilizando-se a curva padrão. Os testes foram realizados em sextuplicata.

Condições cromatográficas

O sistema cromatográfico consistia-se de cromatógrafo Shimadzu LC-10AT, detector SPD-10A UV/VIS e Integrador Chromatopac R6A (Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan). As condições

cromatográficas utilizadas foram: coluna C18 Hypersil® BDS-CPS (5 µm; 250 x 4.6 mm d.i.; Thermo Quest – Hypersil Division, Runcorn, UK), temperatura de forno de 45 °C, fase móvel acetonitrila:tampão fosfato pH 4,5 (65:35, v/v), fluxo de 1,5 mL/min. Cada amostra foi filtrada antes da injeção com filtro Millex LCR de 0,45 µm (Millipore Corporation, Bedford, MA, USA). O volume injetado foi de 10 µL, obtendo-se as áreas dos picos em 238 nm ⁷.

Doseamento

A determinação do teor de sinvastatina foi realizada segundo critérios estabelecidos pela Farmacopéia Americana 31 ed. ⁷.

Primeiramente, a solução padrão de sinvastatina na concentração de 0,1mg/mL foi preparada com auxílio de solução diluente contendo água acidificada com ácido acético pH 4,0:acetonitrila (20:80 v/v). Para realização do método foi homogeneizado o conteúdo de 10 unidades de cada cápsula ou comprimido. Pesou-se exatamente a quantidade equivalente a 20mg de substância ativa em balão volumétrico de 100 mL. Em seguida, adicionou-se 10mL de água purificada e completou-se o volume com solução diluente. Esta solução foi centrifugada, filtrada e o sobrenadante novamente diluído 2 vezes em solução diluente, obtendo-se uma solução de sinvastatina com concentração final de 0,1 mg/mL. As amostras e a solução padrão foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência e as áreas dos picos obtidos utilizadas para cálculo do teor de sinvastatina ⁷.

Uniformidade de conteúdo

Foram separadas 30 unidades de cada produto, das quais foram retiradas aleatoriamente 10 unidades para a análise ⁸. O conteúdo de cada cápsula ou comprimido foi preparado obtendo-se uma solução de sinvastatina com concentração final de 0,1mg/mL como descrito no método acima. As amostras e a solução padrão foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência e as áreas dos picos obtidos utilizadas para cálculo da uniformidade de conteúdo ⁷.

Análise estatística

Os resultados foram avaliados estatisticamente por ANOVA de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Bonferroni entre os medicamentos genéricos e similares e o medicamento referência em cada tempo do perfil de dissolução. Os resultados foram considerados significativamente diferentes para $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sinvastatina é um medicamento utilizado no tratamento crônico de hiperlipidemias. Além disso, têm-se demonstrado experimentalmente que as estatinas apresentam outras atividades farmacológicas, incluindo analgésica e anti-inflamatória ^{9,10}. Caso seja utilizado na clínica, isso acarretará uma nova aplicação terapêutica e conseqüentemente um aumento da utilização desses medicamentos. Contudo, as estatinas apresentam um custo elevado ao paciente. Assim, o consumo do medicamento manipulado torna-se uma alternativa mais econômica para população e dessa forma a avaliação da qualidade destes medicamentos é crucial para garantir a eficácia e segurança para o paciente.

Atualmente as farmácias magistrais tiveram uma expansão rápida aumentando o número de medicamentos dispensados, desta forma os pacientes podem ser prejudicados correndo riscos, caso não sejam cumpridos os requisitos básicos de segurança, qualidade e eficácia ¹¹ no preparo dos medicamentos exigidos na legislação vigente ¹². Os desvios de qualidade mais comuns nesses medicamentos estão relacionados à quantidade de princípio ativo, à falta de análise da matéria-prima, problemas no processo de mistura e a variação granulométrica das matérias-primas, levando a variação na uniformidade de conteúdo que são reconhecidamente variáveis que influenciam nos parâmetros farmacotécnicos de formas farmacêuticas sólidas ^{13,14,15}.

Os resultados da avaliação do peso médio, doseamento e uniformidade de conteúdo para os comprimidos industrializados estão descritos nas Tabelas 1, 2 e 3. Observou-se que todos os produtos obedeceram aos limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 4 ed. ^{6,8}. Avaliou-se também a porcentagem de sinvastatina liberada em função do tempo e os resultados obtidos encontram-se nas Figs. 1 e 2. Os resultados demonstraram que a quantidade liberada está de acordo com as especificações estabelecidas pela USP 31 ed. ⁷, que corresponde a 75% de liberação em 30 minutos (Q). Além disso, os resultados do perfil de dissolução dos medicamentos genéricos e similares foram semelhantes aos obtidos para o medicamento referência com apenas diferenças significativas nos tempos de análise de 5 minutos para G1, G2 e S2, 10 minutos para G2 e 90 e 105 minutos para S1.

Ao avaliar a qualidade das formulações de cápsulas manipuladas por diferentes farmácias magistrais observou-se que os resultados do peso médio (Tabela 1) estão de acordo com os limi-

Amostras	Peso médio (mg)	DPR ^a (%)	Desvio individual (%)	Resultado para o limite de variação
R	206,0	0,76	192,1 – 220,9	De acordo
G1	208,5	2,45	203,0 – 222,6	De acordo
G2	212,4	1,45	198,7 – 225,2	De acordo
S1	209,0	1,20	201,8 – 210,2	De acordo
S2	158,8	2,54	147,5 – 168,7	De acordo
M1	195,7	2,00	178,2 – 200,7	De acordo
M2	192,0	3,51	180,1 – 209,5	De acordo
M3	196,5	3,35	177,3 – 217,1	De acordo
M4	192,2	4,23	173,1 – 202,8	De acordo

Tabela 1. Peso médio de comprimidos e cápsulas de sinvastatina. ^a Desvio padrão relativo.

Doseamento	R	G1	G2	S1	S2	M1	M2	M3	M4
Teor ^a (%)	101,0	102,5	108,5	109,5	101,5	96,5	105,5	103,5	91,0
DPR ^b (%)	0,53	1,37	1,16	0,81	1,68	0,63	0,71	0,69	2,82

Tabela 2. Doseamento de comprimidos e cápsulas de sinvastatina. ^a Média de 3 determinações. ^b Desvio padrão relativo.

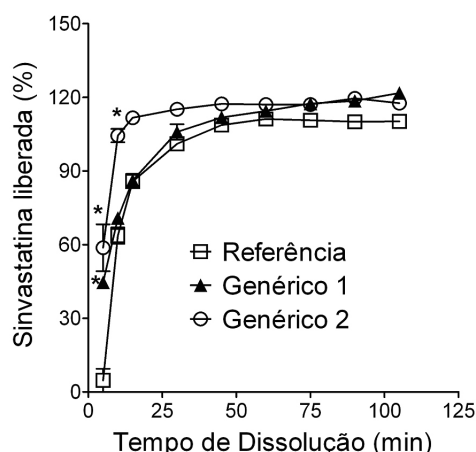


Figura 1. Perfil de liberação de comprimidos de sinvastatina 20 mg referência e genérico 1 e 2. Meio de dissolução - tampão fosfato 0,01M pH 7,0 $\pm$ 0,05, contendo 0.5% de dodecil sulfato de sódio por 12 horas. Os experimentos foram realizados em sextuplicata. ANOVA de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Bonferroni (* p <0,05 comparado ao medicamento referência).

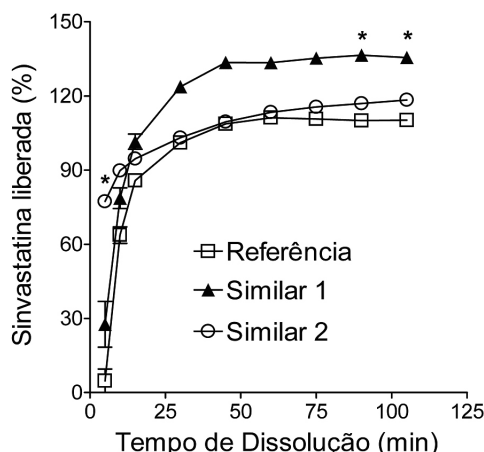


Figura 2. Perfil de liberação de comprimidos de sinvastatina 20 mg referência e similar 1 e 2. Meio de dissolução - tampão fosfato 0,01M pH 7,0 $\pm$ 0,05, contendo 0.5% de dodecil sulfato de sódio por 12 horas. Os experimentos foram realizados em sextuplicata. ANOVA de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Bonferroni (* p <0,05 comparado ao medicamento referência).

tes especificados ⁶ demonstrando homogeneidade de peso. Em relação aos dados obtidos no doseamento verificou-se que as cápsulas cumprem as especificações de teor, compreendidas entre 90 e 110% ⁷, indicando que os parâmetros de qualidade exigidos foram cumpridos (Tabela 2).

Os resultados relativos à uniformidade de

conteúdo das cápsulas M1 a M4 são apresentados na Tabela 3. As formulações M1 a M3 apresentaram teor nos limites de 85% a 115% do valor declarado e desvio padrão relativo (DPR) menor que 6%. Desta maneira, os resultados estão em conformidade com a Farmacopéia Brasileira 4 ed. ⁸. Por outro lado, a análise dos resul-

Amostras	R	G1	G2	S1	S2	M1	M2	M3	M4
1	107,9	113,2	114,2	113,9	110,4	100,6	111,3	113,1	82,0
2	109,2	110,9	110,5	114,5	109,3	99,8	110,1	110,8	72,8
3	110,2	114,0	112,3	113,3	107,7	101,3	114,7	112,6	85,4
4	108,1	114,8	108,4	111,7	108,1	103,1	113,6	112,9	93,3
5	111,4	112,5	113,0	114,4	110,2	99,7	115,0	110,4	71,7
6	108,8	113,3	107,2	112,8	107,5	104,1	110,0	113,0	80,5
7	110,3	111,7	110,9	113,5	112,5	100,8	113,4	109,8	91,3
8	108,1	111,2	111,2	114,5	109,1	103,7	110,8	108,8	70,9
9	109,5	112,7	114,9	113,1	111,3	99,5	109,9	113,5	92,0
10	110,9	113,8	107,4	111,8	108,2	100,5	114,8	110,4	85,2
Média	109,4	112,8	111,0	113,3	109,4	101,3	112,4	111,5	82,51
DPR ^a	1,12	1,12	2,43	0,91	1,51	1,68	1,90	1,50	10,30

Tabela 3. Percentual de sinvastatina das unidades avaliadas no teste de uniformidade de conteúdo. ^a Desvio padrão relativo.

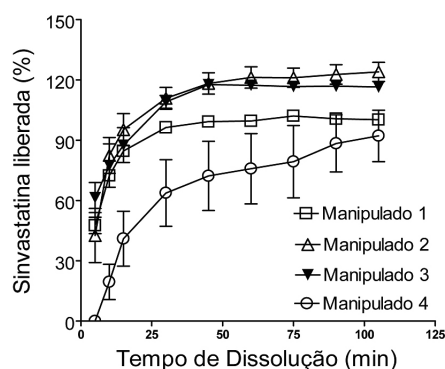


Figura 3. Perfil de liberação de cápsulas de sinvastatina 20 mg manipuladas 1, 2, 3 e 4. Meio de dissolução - tampão fosfato 0,01 M pH 7,0 $\pm$ 0,05, contendo 0.5 % de dodecil sulfato de sódio por 12 horas. Os experimentos foram realizados em sextuplicata.

tados da formulação M4 indicaram que 3 amostras apresentaram teor inferior a 75% com DPR de 10,30%, descartando a possibilidade de reteste. Corroborando com problemas de uniformidade de conteúdo já descritos, observamos que apesar dos valores de doseamento para M4 apresentarem resultados de acordo com o especificado na Farmacopéia (90-110%) ⁷, estes ficaram no limite inferior com um DPR elevado (2,82%). Supõe-se que tenha ocorrido segregação entre os excipientes e a substância ativa durante o processo de mistura. Assim, podemos concluir que o simples uso do peso médio, não conduz a um retrato real do processo de manipulação magistral ¹⁶, uma vez que não traz os reais valores da concentração de substância ativa presente em cada cápsula ¹¹.

As porcentagens de sinvastatina liberadas em função do tempo para as cápsulas M1 – M4 encontram-se na Figura 3. Os resultados do perfil de dissolução das amostras manipuladas 1, 2 e 3 atingiram em 30 minutos de experimento mais de 80% de liberação do fármaco ⁷. No entanto, a quantidade de sinvastatina liberada pela formulação manipulada 4 (M4) não atendeu o recomendado pela Farmacopéia Americana 31 ed. ⁷, atingindo em 30 minutos apenas 63,74% de liberação. Além disso, foram observadas grandes diferenças no Q das replicatas. Uma das possíveis explicações para esse resultado seria a mistura ineficiente dos excipientes ao princípio ativo, ocasionando erros de dosagem e uniformidade de conteúdo num mesmo lote.

O objetivo durante as etapas de formulação e de preparação de um medicamento é o de minimizar possíveis variações na composição de um medicamento até conseguir níveis aceitáveis, considerando para isso a escolha do parâmetro de dose unitária, o procedimento de mistura e o tamanho de partículas adequado para essa finalidade. Nesse sentido, deve-se tomar um cuidado especial para evitar que pós previamente misturados sofram segregação durante o manuseio, podendo causar reprovação do lote no teste de uniformidade de conteúdo ^{13,17}.

A avaliação da qualidade de formas farmacêuticas tem por objetivo proteger os pacientes, assegurando um nível de qualidade e utilizando critérios de aceitação bem definidos, garantindo a eficácia das formulações pela busca de melhoria contínua dos processos de fabricação de medicamentos.

Agradecimentos. Ao programa IC/Uel pela bolsa de iniciação científica concedida à acadêmica do Curso de Farmácia Gabriela Amanda Nogueira Zonta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde (1999) *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*, Lei nº. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, Diário Oficial da União 11.02.1999.
2. Volonté, M.G., M.A. Viñas, P.M. Buschiazzi, M.V. Piersante, M.C. Escalles & C.E. Gorriti (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 391-7.
3. Monteiro, W.M., G.C.De. Melo, G.K. Masunari, D.V. Hübner & R.S. Tasca (2005) *Rev. Bras. Cien. Farm.* **41**: 333-43.
4. Scandolara, N.R., S.L. De Marco, M.T. Knorst & A.I.H. Adams (2008) *Rev. Bras. Farm.* **89**: 18-20.
5. Kang, B.K., J.S. Lee, S.K. Chona, S.Y. Jeong, S.H. Yuk, G. Khanga, H.B. Lee & S.H. Choc (2004) *Int. J. Pharm.* **274**: 65-73.
6. Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) *Determinação de peso em formas farmacêuticas* p. V.1.1 –V1.1.3.
7. USP 31 (2008) Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
8. Farmacopéia Brasileira 4 ed. Fascículo I (1996) Uniformidade de doses unitárias p. V.1.6.
9. Barsante, M.M., E. Roffe, C.M. Yokoro, W.L. Tafuri, D.G. Souza, V. Pinho, M.S. Castro & M.M. Teixeira (2005) *Eur. J. Pharmacol.* **15**: 282-9.
10. Santodomingo-Garzon, T., T.M. Cunha, W.A. JR. Verri, D.A.Valério, C.A. Parada, S. Poole, S.H. Ferreira & F.Q. Cunha (2006) *Br. J. Pharmacol.* **149**: 14-22.
11. Meneghini, L.Z. & A.I.H. Adams (2007) *Rev. Bras. Farm.* **88**: 67-70.
12. Brasil, Ministério da Saúde (2007) Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em Farmácia. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC Nº 67 de 08.10.2007, Diário Oficial da União 09.10.07.
13. Alencar, J.R.B., M.B. JR. Souza, P.J.R. Neto & C.E. Lopes (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 426-35.
14. Léonard, G., F. Bertrand, J. Chaouki & P.M. Gosselin (2008) *Powder Technol.* **181**: 149-59.
15. Marikh, K., H. Berthiaux, C. Gatumel, V. Mizonov & E. Barantseva (2008) *Chem. Eng. Res. Des.* **86**: 1027-37.
16. Ferreira, A.O. (2002) “Controle da qualidade na farmácia magistral”, in “Guia prático da farmácia magistral”, Pharmabooks, Juiz de Fora, pp. 16-86.
17. Twitchell, A. (2005) “Mistura”, in “Delineamento de formas farmacêuticas” (M.E. Auton, ed.) Artmed, Porto Alegre, pp. 192-207.