

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

FLÁVIA LADA DEGAUT PONTES

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE HOMOGENEIZAÇÃO DO
MISTURADOR E TRITURADOR POWDERMIX PARA PÓS
CONTENDO 20 MG DE SINVASTATINA**

CURITIBA

2007

FLÁVIA LADA DEGAUT PONTES

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE HOMOGENEIZAÇÃO DO
MISTURADOR E TRITURADOR POWDERMIX PARA PÓS
CONTENDO 20 MG DE SINVASTATINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação em Gestão da Qualidade na Produção de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista.

ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a Kazuko H. Nascimento

CURITIBA

2007

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado e por me conduzir a mais essa vitória.

Aos meus amados pais Marcelo Degaut e Maristela Lada e pais de coração Laerte de Oliveira e Luciane Degaut por todo amor, paciência, carinho e incentivo ao longo dessa jornada.

Agradeço também aos meus amados avós Eugênio Lada (*in memoriam*) e Salomeia Lada que sempre me ensinaram valores e princípios, fundamentais para a construção da minha vida.

Aos meus irmãos, familiares e amigos também agradeço por todo incentivo e carinho.

Agradeço ao meu querido amigo Aparecido Guedes Ferreira pelo apoio financeiro despendido na realização deste trabalho, proporcionando-me a oportunidade de aperfeiçoamento profissional e acima de tudo pela amizade, respeito, cumplicidade e companheirismo adquiridos ao longo do tempo.

Agradeço à minha estimada orientadora Prof^a. Dr.^a Kazuko H. Nascimento, por toda sua atenção, paciência, dedicação, incentivo, orientação, conselhos, conhecimentos compartilhados durante todo o desenvolvimento do trabalho e acima de tudo pela amizade formada. Também agradeço ao Prof^o Aguinaldo Nascimento pela sua fundamental contribuição no desenvolvimento da análise estatística.

Também agradeço à querida colega Arlete Klafke, que gentilmente me forneceu subsídios científicos e atenção para a realização deste trabalho.

“Só quem faz aprende”
(FRIEDRICH NIETSCHE)

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE HOMOGENEIZAÇÃO DO MISTURADOR E TRITURADOR POWDERMIX PARA PÓS CONTENDO 20 MG DE SINVASTATINA

Flávia Lada Degaut Pontes*

Resumo

A Sinvastatina é uma droga obtida pela fermentação do fungo *Aspergillus terreus*. É utilizada no tratamento de hipercolesterolemia, pois reduz a concentração do colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) no plasma. Este estudo teve por objetivo avaliar a capacidade de homogeneização do Misturador e Triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de sinvastatina. Uma vez que a monografia de produto homogeneizado contendo sinvastatina não consta nas farmacopéias usuais, a qualidade foi avaliada baseando-se nas especificações da Farmacopéia Britânica (2002) que preconiza a determinação quantitativa através de cromatografia líquida e detecção ultravioleta (UV) em 238 nm. De acordo com os critérios estabelecidos pelo FDA para avaliação de processos de mistura de pós, os valores das amostras testadas apresentaram desvio padrão relativo menor do que 5% e não ultrapassaram o limite de $\pm 10\%$ de sua média absoluta. Pelos resultados obtidos o produto homogeneizado cumpre com os requisitos de qualidade farmacopéicas.

Palavras-chave: homogeneização, pós, powdermix, sinvastatina.

*Farmacêutica Responsável – Vico Farma Farmácia de Manipulação Ltda. Email: flaviadegaut@yahoo.com.br

EVALUATION OF THE HOMOGENIZATION CAPACITY OF THE POWDERMIX (GRINDER AND MIXER) FOR POWDER CONTAINING SIMVASTATIN (20 mg)

Flávia Lada Degaut Pontes*

Abstract

The simvastatin is a drug obtained from *Aspergillus terreus* fermentation, and it is used for hypercholesterolemia treatment, because it reduces the total cholesterol, the low density lipoprotein (LDL), and the very low density lipoprotein (VLDL) concentrations in the plasma. The aim of this study was to evaluate the capacity of homogenization of the grinder and mixer Powdermix® for powder containing 20 mg of simvastatin. Since monography for homogenized product containing simvastatin is absent in known pharmacopeias, the quality evaluation was based on the specifications in British Pharmacopoeia (2002) which states the quantitative determination using liquid chromatography and ultraviolet detection (UV) at 238 nm. According to the criteria established by FDA for evaluation of powder mixture, the values for the tested samples showed less than 5% for the relative standard deviations, and didn't surpass the limit of $\pm 10\%$ of their absolute means. Thus, the results obtained showed that the final homogenized product fulfills the pharmacopoeia quality requirements.

Keywords: homogenization, powder, powdermix, simvastatin.

*Farmacêutica Responsável – Vico Farma Farmácia de Manipulação Ltda. Email: flaviadegaut@yahoo.com.br

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	7
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
3.	MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.1	Materiais.....	14
3.2	Métodos.....	15
3.2.1	Escolha da substância ativa e definição da formulação.....	15
3.2.2	Definição do processo de produção e dos parâmetros.....	16
3.2.3	Definição dos métodos de análise.....	17
3.2.4	Definição dos critérios de aceitação para os testes.....	18
3.2.5	Análise estatística.....	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
4.1	Análise das características físico-químicas.....	20
4.1.1	Análise das características físico-químicas dos componentes do excipiente padrão.....	20
4.1.2	Análise das características físico-químicas da sinvastatina.....	22
4.2	Análise dos resultados do doseamento da sinvastatina.....	23
4.2.1	Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Pharma Nostra	24
4.2.2	Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Galena.....	25
4.2.3	Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Gênix.....	26
4.2.4	Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Pharma Nostra.....	27
4.2.5	Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Galena.....	27
4.2.6	Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Gênix.....	28
5.	CONCLUSÕES.....	29
	REFERÊNCIAS.....	30
	ANEXOS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem como tema a avaliação da capacidade de homogeneização do misturador e triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de sinvastatina.

Desenvolveu-se a presente pesquisa na Vico Farma Farmácia de Manipulação (Unidade Franqueada do Boqueirão), através de uma avaliação criteriosa do processo de homogeneização de medicamentos magistrais, demonstrando o aprimoramento das técnicas de preparo.

A mistura de pós é uma das operações mais utilizadas na rotina das farmácias magistrais. Um dos processos citados em literatura é o de pulverização e mistura em almofariz, que reduzem a pó pequenas quantidades de material como também propiciam a obtenção de misturas com grau de homogeneidade aceitável. No entanto, a maior parte dos estabelecimentos não faz uso desse processo, mas sim de métodos como mistura em sacos plásticos e mistura em frascos de vidro, o que na prática não garante a homogeneidade da mistura e conseqüentemente a uniformidade da dose (PALUDETTI, 2006).

Em escala industrial os pós são homogeneizados em misturadores que permitem a redução do tamanho e a dispersão das partículas, garantindo a qualidade dos medicamentos. Uma mistura de pós sem homogeneidade pode levar a variações na quantidade de princípio ativo e conseqüentemente risco ao usuário (FERREIRA et al., 2003).

A nível magistral a utilização de cápsulas de gelatina dura para acondicionamento de pós representa uma das formas farmacêuticas mais aceitáveis, pois são facilmente deglutidas e mascaram o sabor desagradável de alguns fármacos, promovendo a adesão do tratamento (MORSCH et al., 2006).

As Boas Práticas de Fabricação são fundamentais para implementação de um Sistema de Qualidade, que por sua vez permite a validação de processos garantindo que o método aplicado é apropriado e que os resultados obtidos são confiáveis, assegurando a qualidade dos medicamentos produzidos.

Este trabalho busca aprofundar o conhecimento do processo de fabricação magistral de medicamentos, a partir da avaliação da capacidade de homogeneização do misturador e triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de

sinvastatina, visando a otimização do tempo de preparo dos medicamentos, padronização do tamanho de partículas, redução do risco de contaminação cruzada, redução de perdas de matérias primas, redução de custos no preparo, homogeneidade da formulação e conseqüentemente garantir a qualidade do produto final.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O desenvolvimento de produtos requer o uso de técnicas adequadas para verificar ou validar os resultados de um projeto, incluindo-se os métodos estatísticos e as ferramentas para detectar a possibilidade de falhas, entre outros. Portanto o planejamento do processo produtivo é também decisivo para um bom desempenho em termos de qualidade (MAYNARD, 1970).

A qualidade dos produtos é influenciada por uma série de fatores que se relacionam com a identificação das expectativas e necessidades dos clientes, o projeto e desenvolvimento do produto, a aquisição de matérias-primas, o desenvolvimento do processo produtivo, o planejamento da qualidade, a produção as inspeções e os ensaios, a embalagem, o armazenamento, a entrega e o acompanhamento do desempenho durante todo o ciclo de vida do produto para fazer as correções que eventualmente não tenham sido identificadas nas fases anteriores (PALMER, 1974).

Para tal é necessário que sejam selecionados os processos, identificados os pontos críticos e selecionados equipamentos adequados, capazes de atingir o nível de qualidade requerido. As atividades de inspeção devem ser planejadas levando em consideração as características críticas para o funcionamento dos produtos e a capacidade dos processos. Neste sentido é conveniente o uso dos métodos estatísticos para avaliar a capacidade dos processos e técnicas para o desdobramento da qualidade nos diversos estágios e planejamento dos meios para monitoramento dos parâmetros do processo e das características do produto (LOURENÇO FILHO, 1984).

A qualidade dos produtos é também influenciada pelo desempenho dos fornecedores. Para tal é necessário avaliar e selecionar fornecedores cuja capacidade seja compatível com a necessidade de suprimento e comunicar de forma clara os requisitos para os materiais adquiridos (ISHIKAWA, 1993).

Para compreender a avaliação da capacidade de homogeneização do misturador e triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de sinvastatina a pesquisa tem como referencial teórico trabalhos realizados sobre a importância e os diversos processos de mistura de pós.

A maioria dos princípios ativos utilizados na farmácia magistral para

a produção de medicamentos apresenta-se na forma de pó. No entanto, o acondicionamento de pós em cápsulas requer uma etapa prévia de preparo, a pulverização. O processo de pulverização consiste na fricção do pistilo contra o almofariz resultando na redução de tamanho das partículas. Após a etapa de pulverização existe um segundo processo conhecido por tamisação, que permite a padronização do tamanho das partículas. O instrumento utilizado para fazer uma tamisação denomina-se tamis e apresenta como parte fundamental uma malha em aço inoxidável que permite a passagem e padronização granulométrica do pó (PRISTA, 1995).

Um dos métodos de mistura citado em literatura é o de diluição geométrica, que consiste em tomar uma quantidade definida dos princípios ativos e misturá-los em almofariz com igual quantidade de excipiente. Após a mistura uma nova quantidade de excipiente é acrescentada e novamente homogeneizada. O procedimento deve ser repetido até que todo o excipiente seja misturado. Porém, uma das dificuldades dessa técnica é determinar a homogeneidade da mistura. Para resolver este problema sugere-se a adição de corante inerte como indicador da homogeneidade (PALUDETTI, 2006).

Na prática a maioria das farmácias magistrais não faz uso de um método padronizado para a preparação de uma mistura de pós. Entre os métodos empregados estão: mistura em sacos plásticos, mistura em frascos de vidro e tamisação através de peneiras e coadores culinários (FERREIRA et al., 2003).

A absorção de um medicamento é influenciada pelas propriedades físicas e químicas do fármaco e excipiente, portanto uma mistura de pós sem homogeneidade pode levar a variações na quantidade de princípio ativo, resultando em um produto de baixa qualidade que oferecerá risco ao usuário do medicamento (KWAN et al., 2001; FERREIRA et al., 2003).

Durante o processo de mistura de pós alguns fundamentos devem ser levados em consideração, como as variáveis dos pós, as forças atuantes nas partículas, os mecanismos de mistura, os mecanismos de segregação e o equipamento utilizado. As partículas sólidas tendem a segregar-se em virtude das diferenças de tamanho, densidade, forma e outras propriedades das quais as partículas são compostas. Os pós que não escorrem facilmente ou que apresentem forças elevadas de coesão ou adesão entre as partículas são frequentemente difíceis de misturar devido a aglomeração. No entanto é possível selecionar

excipientes que apresentem afinidade pelo princípio ativo, facilitando o processo de mistura e aumentando a homogeneidade e estabilidade (RIPPIE, 2001; FERREIRA et al., 2003).

Com relação as propriedades físicas, as cápsulas necessitam ter uma boa taxa de dissolução para liberação do princípio ativo e estabilidade, que por sua vez influenciam diretamente na biodisponibilidade. Os principais excipientes utilizados incluem diluentes, desintegrantes, tensoativos e lubrificantes (SCHWARTZ, 2000).

Os diluentes são os adjuvantes adicionados em maior proporção na formulação. Podem ocasionar a formulação de complexos que diminuem a velocidade de dissolução. Portanto, cada formulação deve ser previamente estudada com relação a dissolução para que se possa antecipar os problemas de biodisponibilidade decorrentes da utilização desses adjuvantes. Entre os diluentes estão o amido de milho, lactose, talco, manitol e celulose microcristalina (FERREIRA, 2002).

Os desintegrantes facilitam a desagregação, aumentam a área superficial e promovem a dissolução do fármaco. Um dos mais utilizados é o glicolato sódico de amido (FERREIRA, 2002).

Os tensoativos aumentam a molhabilidade do fármaco, aumentam a velocidade de dissolução e aumentam o contato do fármaco com os fluídos gastrointestinais. Entre eles estão o lauril sulfato de sódio e o docusato sódico. Já os lubrificantes retardam a molhabilidade e absorção dos fármacos. Um dos mais conhecidos é o estearato de magnésio (FERREIRA, 2002).

O Misturador e Triturador Powdermix® é um sistema de mistura de pó em forma de Y, que promove o choque entre as partículas promovendo a homogeneização da mistura. No entanto a eficiência dos misturadores depende da velocidade de rotação e do tempo de mistura. Uma velocidade de rotação demasiada lenta não produz uma queda de intensidade desejada ou um movimento de cascata adequado. Por outro lado, uma rotação muito rápida tende a produzir uma força centrífuga suficiente para segurar o pó às paredes do misturador e assim reduzir a eficiência (RIPPIE, 2001).

Para desenvolver a avaliação da capacidade de homogeneização do misturador e triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de sinvastatina, a pesquisa teve como principal referencial o trabalho de MORSCH et al. (2006) que

enfoca a otimização do processo de mistura. O estudo desenvolvido envolveu três substâncias ativas classificadas de baixa (Enalapril 5 mg), média (Ranitidina 150 mg) e alta (Metformina 425 mg) dosagem. Os testes foram estabelecidos para as variáveis críticas do processo – rotação e tempo – buscando-se determinar a melhor combinação para cada mistura através do teste de doseamento por espectrofotometria e dos critérios estabelecidos pelo FDA – Food and Drug Administration (2003).

Os resultados apontaram as melhores combinações de tempo e rotação de 5 min e 30 rpm para substâncias de baixa dosagem (Enalapril 5 mg), 8 min e 60 rpm para média dosagem (Ranitidina 150 mg) e 8 min e 60 rpm para alta dosagem (Metformina 425 mg). Desse modo concluiu-se que o processo de homogeneização otimizado para essas substâncias foi eficiente (MORSCH et al., 2006).

Em 2003 o FDA lançou a última versão do Guidance for Industry, que visa orientar os fabricantes de medicamentos quanto aos aspectos de uniformidade de mistura de pós e uniformidade de dose. Segundo esse protocolo para as amostras serem consideradas aprovadas devem apresentar um desvio padrão relativo inferior a 5 % e limite de variação que não ultrapasse 10 % da média absoluta.

A Farmacopéia Brasileira (1988) preconiza que na determinação de uniformidade de conteúdo em dez unidades testadas o lote é considerado aprovado quando todas as unidades apresentarem teor da substância ativa entre 85 a 115 % e desvio padrão relativo menor ou igual a 6 %.

Este trabalho apresenta os resultados da avaliação da capacidade de homogeneização do misturador e triturador Powdermix® para pós contendo 20 mg de sinvastatina.

A sinvastatina é uma droga obtida sinteticamente pela fermentação do fungo *Aspergillus terreus*. É utilizada no tratamento de hipercolesterolemia, pois reduz o colesterol total no plasma, a concentração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL) (MAGALHÃES, 1998).

Esta pesquisa relata um estudo sobre a homogeneização de pós, reunindo argumentos que permitem aprofundar o conhecimento dos produtos e processos de fabricação magistral dos medicamentos, reduzindo tempo e custo de

preparo e adequação a RDC 214/2006 que exige que todo estabelecimento magistral possua Sistema de Garantia de Qualidade, garantindo a qualidade assegurada por processos padronizados e validados.

Sendo assim é indiscutível a necessidade da farmácia magistral garantir a qualidade de seus produtos. É duvidoso garantir a qualidade sem a avaliação e validação de processos. A validação é um processo documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, material, atividade ou sistema esteja realmente conduzindo aos resultados esperados (FDA, 2003).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

As matérias primas e reagentes utilizados no preparo das amostras foram:

- Sinvastatina (C.A.S: 79902-63-9), fornecedor Galena, lote de fabricação KY-SI-M20060604, validade 09/06/2008;
- Sinvastatina (C.A.S: 79902-63-9), fornecedor Genix, lote de fabricação SV109/07/2006, validade 01/06/2009;
- Sinvastatina (C.A.S: 79902-63-9), fornecedor Pharma Nostra, lote de fabricação SV021/02/2006, validade 01/01/2009;
- Amido de milho (C.A.S: 9005-25-8), fornecedor DEG, lote de fabricação IH058, validade 01/09/2007;
- BHT (C.A.S: 128-37-0), fornecedor Via Farma, lote de fabricação 89, validade 01/10/2007;
- Celulose microcristalina (D.C.B: 01505.01-7), fornecedor Henrifarma, lote de fabricação 573, validade 01/10/2010;
- Dióxido de sílicio precipitado (C.A.S: não declarado), fornecedor Gênix, lote de fabricação 080906, validade 01/08/2007;
- Estearato de magnésio (C.A.S: 557-04-0), fornecedor Via Farma, lote de fabricação 1484, validade 01/07/2007;
- Lauril sulfato de sódio (C.A.S: 151-21-3), fornecedor Natural Pharma, lote de fabricação HN6H154482, validade 01/08/2008;
- Talco (C.A.S: 104931-87-5), fornecedor DEG, lote de fabricação N-60959-4, validade 01/09/2011;
- Solvente Acetonitrila – grau HPLC/UV, lote 511139R, marca Tedia;

Os utensílios e equipamentos utilizados no preparo das amostras foram:

- Misturador e triturador Powdermix® – modelo ano 2006;
- Esferas de cerâmica;
- Copos misturadores PET (polietileno) em formato Y;
- Balança digital – marca GEHAKA, modelo BG 440, nº série 010215060010796, sensibilidade 0,001g e cadastro INMETRO 1.143.285-3.
- Espectrofotômetro – marca VARIAN, modelo CARY 50, nº série EL 004027658;
- Exaustor de pós – marca Produlab;
- Papel manteiga;
- Espátulas;

3.2 Métodos

O estudo foi dividido em cinco etapas:

- Escolha da substância ativa e definição da formulação;
- Definição do processo de produção e dos parâmetros;
- Definição dos métodos de análise;
- Definição dos critérios de aceitação para os testes;
- Análise estatística.

3.2.1 Escolha da substância ativa e definição da formulação

Para se obter um produto adequado foi levado em consideração as características físico-químicas tanto da substância ativa quanto dos excipientes.

Segundo a Farmacopéia Britânica (2002), a sinvastatina apresenta-se na forma de um pó cristalino branco a quase branco, praticamente insolúvel em água, muito solúvel em cloreto de metileno e livremente solúvel em álcool.

Levando em consideração as diferenças entre lotes de uma mesma substância, definiu-se para o desenvolvimento deste trabalho o uso de três lotes diferentes de sinvastatina.

Em virtude das variáveis dos pós, das forças atuantes nas partículas, dos mecanismos de mistura, dos mecanismos de segregação e do equipamento utilizado foi selecionado um excipiente padrão (Tabela 1).

Tabela 1: Composição do excipiente padrão

Componente	Concentração
Celulose microcristalina	30%
Dióxido de silício precipitado	1%
BHT	0,05%
Estearato de magnésio	1%
Lauril sulfato de sódio	1,5%
Talco	10%
Amido de milho	56,45%

Fonte: Vico Farma Farmácia de Manipulação Ltda.

3.2.2 Definição do processo de produção e dos parâmetros

Inicialmente preparou-se o excipiente padrão. Na seqüência pesou-se a sinvastatina na quantidade necessária para o preparo de 30 cápsulas de 20 mg, ou seja, 0,6 g de princípio ativo. Posteriormente pesou-se o excipiente padrão na quantidade necessária para completar o volume de 30 cápsulas de tamanho 4, ou seja, 2,4 g de excipiente padrão.

Ambos os pós foram colocados em um copo misturador PET. Em seguida acrescentou-se 3 esferas de cerâmica e o copo foi lacrado e encaminhado para o misturador e triturador Powdermix®.

A definição do parâmetro do processo de produção teve embasamento científico a partir dos resultados obtidos por MORSCH et al. (2006) para substâncias de baixa dosagem.

O parâmetro adotado para homogeneização da sinvastatina foi de 4

min de agitação, com velocidade de rotação de 40 rpm e vibração no tempo 1.

Cada lote de sinvastatina foi testado em duplicata, somando seis amostras por lote, pois o misturador e triturador Powdermix® comporta três cápsulas misturadoras a cada ensaio. Portanto somou-se um total de 18 amostras no final do experimento. A foto do misturador e triturador Powdermix® encontra-se no Anexo A.

3.2.3 Definição dos métodos de análise

Após o término do processo de homogeneização cada amostra foi transferida para um frasco devidamente identificado e encaminhada para o Laboratório de Controle de Qualidade e Pesquisa – LCQPq.

O doseamento do produto homogeneizado baseou-se na monografia descrita pela Farmacopéia Britânica (2002). No entanto, não existe nenhuma metodologia específica e validada para produto homogeneizado contendo sinvastatina. O LCQPq desenvolveu uma metodologia, porém encontra-se em fase de validação e por essa razão não a descreveremos nesse trabalho.

As condições dos ensaios realizados pelo LCQPq foram de amostra preparada na concentração de 0,001 % (p/v) e análise realizada por espectroscopia UV/Visível, em comprimento de onda de 231 nm, absorvância específica $A (1 \%, 1 \text{ cm}) = 516$.

Segundo a Farmacopéia Britânica (2002) o ensaio de doseamento do princípio ativo sinvastatina baseia-se em cromatografia líquida (HPLC) e espectrofotometria UV com comprimento de onda de 238 nm.

3.2.4 Definição dos critérios de aceitação para os testes

O processo magistral é realizado por várias etapas, tais como a solicitação e aprovação da matéria prima, escolha dos excipientes, pesagem, homogeneização, encapsulação e rotulagem. Entretanto, durante a realização desses processos algumas falhas podem ocorrer, porém devemos minimizar a

possibilidade de erros.

O principal meio de avaliar a uniformidade da mistura baseia-se no desvio padrão obtido, pois a mistura é denominada homogênea quando o desvio padrão atinge um valor mínimo.

Segundo os critérios do FDA (2003) os valores quantitativos individuais podem diferir em $\pm 10\%$ da média absoluta e apresentar desvio padrão relativo menor ou igual a 5% (Figura 1).

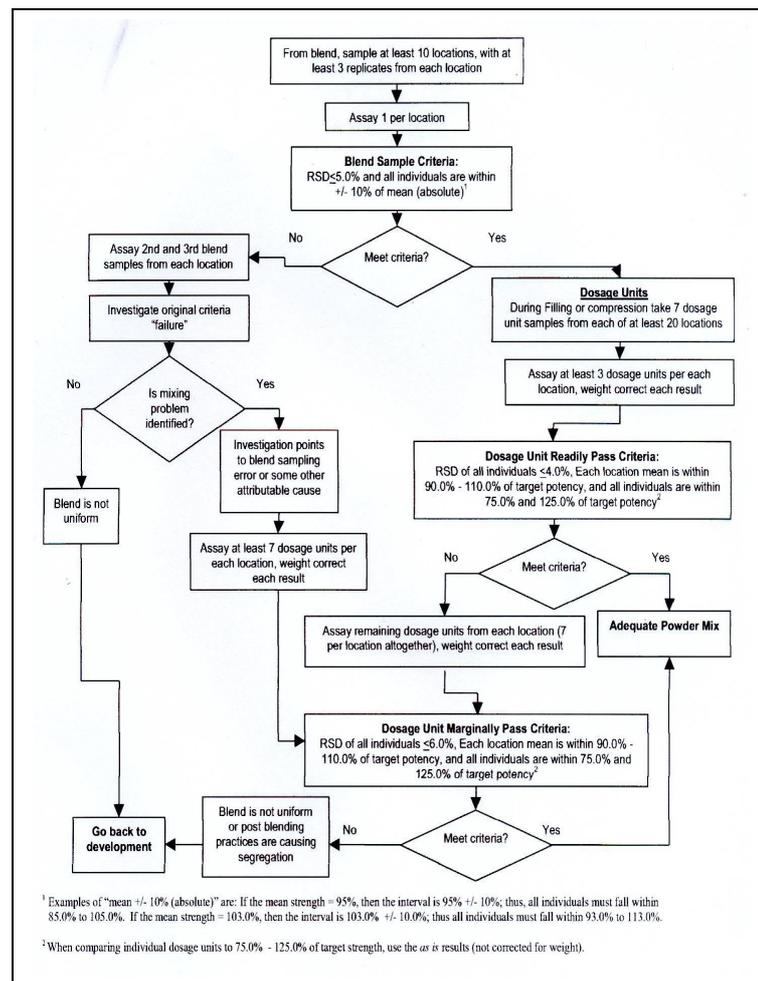


Figura 01. Fluxograma dos critérios de aceitação definidos pelo FDA (2003)

3.2.5 Análise estatística

Os resultados experimentais foram analisados pelo método estatístico ANOVA com dois critérios de aceitação (posição da amostra e repetições), seguido do teste Tukey para classificação de média. A significância estatística é considerada para $p < 0,05$ (VIEIRA, 1988).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise das características físico-químicas

Inicialmente, após o recebimento e conferência das matérias-primas, é feita a análise das características físico-químicas através do comparativo da especificação com o certificado de análise emitido pelo fornecedor.

As amostras utilizadas continham o certificado da análise realizada pelo fornecedor e a análise realizada internamente pela Vico Farma, conforme um modelo mostrado no Anexo B e C.

4.1.1 Análise das características físico-químicas dos componentes do excipiente padrão

Foi selecionado um excipiente padrão, elaborado na Vico Farma Farmácia de Manipulação, que tem por finalidade facilitar o processo de mistura e conseqüentemente a homogeneidade e estabilidade da formulação. Segue abaixo a descrição das características físico-químicas dos componentes do excipiente padrão.

Quadro 1. Características físico-químicas dos componentes do excipiente padrão

	Especificação	Resultados
Amido de milho Lote: IH058 Forn: DEG	Pó branco. PH = 4,5 a 5,5 d = 0,4555 g/ml	Pó quase branco. pH = 4,7 d = 0,4540 g/ml
BHT Lote: 89 Forn: Via Farma	Pó cristalino ou cristais. Cor branco a branco amarelado. Insolúvel em água.	Cristais. Cor branco amarelado. Insolúvel em água.
Celulose microcristalina Lote: 573 Forn: Henrifarma	Pó fino ou granular branco, praticamente inodoro. Praticamente insolúvel em água, em acetona e em álcool. pH = 5,0 a 7,0 d = 0,26 a 0,32 g/ml	Pó fino branco, praticamente inodoro. Praticamente insolúvel em água, em acetona e em álcool. pH = 6,00 d = 0,277 g/ml
Dióxido de silício precipitado Lote: 080906 Forn: Gênix	Pó branco amorfo. pH = 6,0 a 7,0	Pó branco amorfo. pH = 6,09
Estearato de magnésio Lote: 1484 Forn: Via Farma	Pó fino amorfo. Praticamente insolúvel em água, etanol e éter. Cor branco ou quase branco. Ponto de fusão de 120 °C a 145 °C d = 0,1 a 0,4 g/ml	Pó fino amorfo. Praticamente insolúvel em água, etanol e éter. Cor quase branco. Ponto de fusão de 120 °C a 140 °C d = 0,263 g/ml
Lauril sulfato de sódio Lote: HN6H154482 Forn: Natural Pharma	Pó branco a levemente amarelado. pH = 7,0 a 9,0	Pó branco fino. pH = 7,0
Talco Lote: N-60959-4 Forn: DEG	Pó leve, homogêneo, claro, branco ou quase branco, não abrasivo. Praticamente insolúvel em água e álcool. pH = 7,0 a 9,0 d = 0,498 g/ml	Pó leve, homogêneo, quase branco. Praticamente insolúvel em água e álcool. pH = 7,05 d = 0,500 g/ml

Fontes: Laudo analítico interno da Vico Farma e certificados de análise dos fornecedores

No quadro 1 observa-se que todos os componentes do excipiente padrão encontram-se de acordo com as especificações.

4.1.2 Análise das características físico-químicas da sinvastina

Segue abaixo a descrição das características físico-químicas da sinvastatina em diferentes lotes e fornecedores.

Quadro 2. Características físico-químicas da sinvastatina em diferentes lotes e fornecedores

	Especificação	Resultados
L: KY-SI-M20060604 F: Galena	Pó cristalino branco ou quase branco. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em metanol e álcool. d = 0,300 g/ml	Pó cristalino branco. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em metanol e álcool. d = 0,305 g/ml
L:SV109/07/2006 F: Genix	Pó cristalino branco a quase branco. Praticamente insolúvel em água, livremente solúvel em metanol, etanol e clorofórmio. Densidade (d) não declarada.	Pó cristalino quase branco. Praticamente insolúvel em água, livremente solúvel em metanol, etanol e clorofórmio. d = 0,205 g/ml
L: SV021/02/2006 F: Pharma Nostra	Pó branco a quase branco. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em metanol, álcool e clorofórmio. Ligeiramente solúvel em propilenoglicol. d = 0,200 g/ml	Pó quase branco. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em metanol, álcool e clorofórmio. Ligeiramente solúvel em propilenoglicol. d = 0,200 g/ml

Fontes: Laudo analítico interno da Vico Farma e certificados de análise dos fornecedores

No quadro 2 observa-se que os lotes da Galena e Gênix apresentam pó na forma cristalina, diferentemente da Pharma Nostra. Os valores referentes a densidade são semelhantes entre os lotes da Pharma Nostra e Gênix, cerca de 0,2 g/ml. Já o lote da Galena apresenta densidade maior, 0,305 g/ml. Os ensaios referentes a solubilidade encontram-se de acordo com as especificações dos fornecedores.

4.2 Análise dos resultados de doseamento da sinvastatina

A espectrofotometria, também conhecida por espectroscopia de absorção molecular, é um dos métodos mais utilizados na identificação e doseamento de fármacos e medicamentos (FERREIRA, 2002).

Todos os métodos espectrofotométricos são baseados na interação de uma substância química com energia radiante. Os principais tipos de energia radiante são ultravioleta (190-380 nm), visível (370-780 nm) e infravermelho próximo (2500-16000 nm) (FERREIRA, 2002).

A principal vantagem da espectrofotometria na análise de fármacos é a sensibilidade, pois facilmente consegue-se trabalhar com concentrações de 0,001mg/ml. Outra grande vantagem é a conveniência do método, pois as análises são facilmente executadas, são rápidas e de custo acessível (FERREIRA, 2002).

No entanto algumas desvantagens devem ser mencionadas, tais como a falta de especificidade para misturas contendo mais de um fármaco e o uso de padrões de referência, que nem sempre se encontram disponíveis no Brasil (FERREIRA, 2002).

Um modelo do laudo de análise do doseamento da sinvastatina encontra-se no Anexo D.

4.2.1 Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Pharma Nostra

Após análise por espectrofotometria UV os seguintes resultados foram obtidos:

Tabela 2: Valores médios do doseamento da sinvastatina (Pharma Nostra)

Posição	Rep 1	Rep 2	Média (posição)	dp (posição)	Tukey* (posição)
I - Central	0,580	0,580	0,580	0,000	A
II - Lado esquerdo	0,580	0,600	0,590	0,014	A
III - Lado direito	0,600	0,580	0,590	0,014	A
Média repetição	0,587	0,587			
Desvio padrão (repetição)	0,012	0,012			
Tukey* (repetição)	A	A			

* Médias com letras iguais não são estatisticamente diferentes;

dp – desvio padrão.

Na tabela 2 observa-se valores de doseamento estatisticamente idênticos tanto para a posição das amostras quanto para as repetições ($p > 0,05$). A variabilidade avaliada pelo desvio padrão é insignificante. Os valores médios de concentração de sinvastatina, na análise de espectrofotometria UV, variaram de 0,580 a 0,590g para o lote SV021/02/2006.

4.2.2 Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Galena

Após análise por espectrofotometria UV os seguintes resultados foram obtidos:

Tabela 3: Valores médios do doseamento da sinvastatina (Galena)

Posição	Rep 1	Rep 2	Média (posição)	dp (posição)	Tukey* (posição)
I - Central	0,590	0,560	0,575	0,021	A
II - Lado esquerdo	0,590	0,600	0,595	0,007	A
III - Lado direito	0,580	0,590	0,585	0,007	A
Média repetição	0,587	0,583			
Desvio padrão (repetição)	0,006	0,021			
Tukey* (repetição)	A	A			

* Médias com letras iguais não são estatisticamente diferentes;

dp – desvio padrão.

Na tabela 3 observa-se valores de doseamento estatisticamente idênticos tanto para a posição das amostras quanto para as repetições ($p > 0,05$). A variabilidade avaliada pelo desvio padrão é insignificante. Os valores médios de concentração de sinvastatina, na análise de espectrofotometria UV, variaram de 0,575 a 0,595g para o lote KY-SI-M20060604.

4.2.3 Resultado do doseamento das amostras do fornecedor Gênix

Após análise por espectrofotometria UV os seguintes resultados foram obtidos:

Tabela 4: Valores médios do doseamento da sinvastatina (Gênix)

Posição	Rep 1	Rep 2	Média (posição)	dp (posição)	Tukey* (posição)
I - Central	0,630	0,620	0,621	0,007	A
II - Lado esquerdo	0,600	0,630	0,615	0,021	A
III - Lado direito	0,630	0,630	0,630	0,000	A
Média repetição	0,620	0,627			
Desvio padrão (repetição)	0,017	0,006			
Tukey* (repetição)	A	A			

* Médias com letras iguais não são estatisticamente diferentes;

dp – desvio padrão.

Na tabela 4 observa-se valores de doseamento estatisticamente idênticos tanto para a posição das amostras quanto para as repetições ($p > 0,05$). A variabilidade avaliada pelo desvio padrão é insignificante. Os valores médios de concentração de sinvastatina, na análise de espectrofotometria UV, variaram de 0,615 a 0,630g para o lote SV109/07/2006.

4.2.4 Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Pharma Nostra

Tabela 5: Análise ANOVA Pharma Nostra

Fonte de variação	GL	SQ	QM	F	p*
Posição	2	0,00013333	0,00006667	1,00	0,5000
Repetição	1	0,00006667	0,00006667	1,00	0,4226

*p > 0,05 para o teste F – não apresentam médias estatisticamente diferentes
GL – grau liberdade (n-1); SQ – soma dos quadrados; QM – quadrado médio;
F – teste de distribuição F (Fisher); p - probabilidade

Na tabela 5 observa-se o valor de $p > 0,05$, indicando que as médias não são estatisticamente diferentes.

4.2.5 Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Galena

Tabela 6: Análise ANOVA Galena

Fonte de variação	GL	SQ	QM	F	p*
Posição	2	0,000040000	0,00020000	0,75	0,5714
Repetição	1	0,00001667	0,00001667	0,06	0,8259

*p > 0,05 para o teste F – não apresentam médias estatisticamente diferentes
GL – grau liberdade (n-1); SQ – soma dos quadrados; QM – quadrado médio;
F – teste de distribuição F (Fisher); p - probabilidade

Na tabela 6 observa-se o valor de $p > 0,05$, indicando que as médias não são estatisticamente diferentes.

4.2.6 Análise de variância dos resultados das amostras do fornecedor Gênix

Tabela 7: Análise ANOVA Gênix

Fonte de variação	GL	SQ	QM	F	p*
Posição	2	0,00023333	0,00011667	0,54	0,6500
Repetição	1	0,00006667	0,00006667	0,31	0,6349

*p > 0,05 para o teste F – não apresentam médias estatisticamente diferentes
GL – grau liberdade (n-1); SQ – soma dos quadrados; QM – quadrado médio;
F – teste de distribuição F (Fisher); p - probabilidade

Na tabela 7 observa-se o valor de $p > 0,05$, indicando que as médias não são estatisticamente diferentes.

De acordo com os critérios estabelecidos pelo FDA para avaliação de processos de mistura de pós os valores das amostras testadas apresentaram desvio padrão relativo menor do que 5% e não ultrapassaram o limite de $\pm 10\%$ de sua média absoluta. Portanto, a combinação de 4 minutos de homogeneização com 40 rpm e vibração no tempo 1 demonstrou ser eficiente para a homogeneização de sinvastatina 20 mg.

5 CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos neste trabalho, podem-se inferir algumas conclusões de que a utilização de homogeneizador e triturador permite a:

- Eliminação dos processos de diluição e pulverização;
- Redução do tempo de preparo de medicamentos;
- Redução de perdas de matéria-prima, excipientes e medicamento;
- Redução do risco de contaminação cruzada, pois consiste em um sistema fechado que diminui o contato manipulador-medicamento e faz uso de embalagens descartáveis (copos PET);
- Homogeneização de produto de forma similar, visto que para uma mesma substância foram utilizados três lotes diferentes;
- Garantia da qualidade do medicamento, atendendo a RDC 214/2006.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias e seus anexos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2006/rdc/214_06rdc.htm>. Acesso em: 02 mar. 2007.

BRITISH pharmacopoeia. London: The Stationery Office, 2002.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002. 845p.

FERREIRA, A. M. N. *et al.* Validação do processo de mistura e armazenamento de pós para preparo de cápsulas de hidroxizine de 25 mg. **Revista Anfarmag**, São Paulo, ano IX, n. 44, p. 88-91, jun./jul., 2003.

FOOD and Drug Administration. Guidance for industry. Powder blends and finished dosage units – stratified in-process dosage unit sampling and assessment. 2003.

ISHIKAWA, K. **Controle de qualidade total: à maneira japonesa**. Rio de Janeiro: Campus, 1993. 221 p.

KWAN, K. C. *et al.* Biofarmácia. In: LACHMAN, L. *et al.* **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1. p. 341.

LOUREIRO FILHO, R. C. B. **Controle estatístico de qualidade**. Rio de Janeiro: LTC -Livros Técnicos e Científicos, 1984. 223 p.

MAGALHÃES, L. B. N. C. Drogas hipocolesterolêmicas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 617-622.

MAYNARD, H. B. **Manual de engenharia de produção**. São Paulo: Edgard Blücher, 1970. 389p.

MORSCH, L. M. *et al.* **Validação do processo de homogeneização de pós para manipulação de cápsulas de gelatina dura.** Santa Cruz, 2006. 15p. Pesquisa. Universidade de Santa Cruz do Sul.

MORSCH, L. M. *et al.* Validação do processo de homogeneização de pós para manipulação de cápsulas de gelatina dura. **Revista Pharmécum**, Santa Catarina, 10. ed. p. 16-17, out./nov., 2006.

PALMER, C. F. **Controle total de qualidade.** São Paulo: Edgard Blücher, 1974. 122p

PALUDETTI, L. A. Manipulação de cápsulas: perguntas e respostas. **Revista RX**, São Paulo, n. 1, p. 22-28, mar./abr., 2006.

PRISTA, L. N. *et al.* **Tecnologia Farmacêutica.** 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

RIPPIE, E. G. Mistura. In: LACHMAN, L. *et al.* **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** 1. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1. p. 27-29.

SCHWARTZ, J. D. *et al.* Oral solid dosage forms. In: REMINGTON, J. P. *et al.* **Remington: the science and practice of pharmacy.** 20. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 860-863.

VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística.** 5. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1988.

ANEXO

ANEXO A

Foto do Misturador e Triturador Powdermix

ANEXO B

Certificado de Análise do Fornecedor

ANEXO C

Laudo Analítico Interno da Vico Farma

ANEXO D

Laudo de Análise do Doseamento da Sinvastatina

