

---

# Avaliação de cápsulas manipuladas de sinvastatina por análise térmica (DSC) e CLAE-UV

---

**Blanca Elena Ortega MARKMAN<sup>1</sup>, Paulo César Pires ROSA<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> Núcleo Físico Químico de Medicamentos, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz*

*<sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP*

---

A sinvastatina pertence ao grupo das estatinas conhecidas como inibidores da hidroximetil-glutaril-coenzima (HMG-CoA) reductase, enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol no fígado, apresenta efetividade na redução de níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérides, assim como o aumento do nível de HDL, com diferentes potenciais hipolipêmicos<sup>1</sup>. Entre os efeitos adversos mais sérios estão os riscos para o desenvolvimento de miopatia e rabdomólise ou necrose muscular<sup>1</sup>.

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. A avaliação de formulações magistrais de cápsulas de sinvastatina não é

contemplada com metodologias analíticas em compêndios oficiais nacionais e internacionais. Para as formulações farmacêuticas industrializadas e fluidos biológicos são reportados vários métodos fundamentados em diferentes técnicas analíticas para avaliar a sinvastatina, entre esses, por análise térmica<sup>2</sup> e por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção por espectrometria de massas (CLAE/MS/MS)<sup>3</sup> e CLAE acoplada a detector ultravioleta-visível (UV-VIS)<sup>4</sup>, entre outros.

O método por CLAE-UV, da Farmacopeia Americana USP-31, otimizado e validado, utilizado para a execução do estudo sobre verificação da qualidade de cápsulas manipuladas de sinvastatina provenientes de farmácias magistrais da cidade de São Paulo e Campinas<sup>5</sup>, não era indicativo para avaliar a estabilidade da sinvastatina. Os resultados

apresentados para o teor, a uniformidade de conteúdo e o ensaio de dissolução refletiram diferenças nas formulações, podendo ser atribuídas ao processo de manipulação, às características físico-químicas da sinvastatina e/ou dos excipientes<sup>5</sup>.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a estabilidade da sinvastatina sob a forma de cápsulas manipuladas por análise térmica e comparar os resultados com os resultados obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção na região do ultravioleta.

A análise térmica é um termo que abrange um grupo de técnicas, nas quais uma propriedade física ou química de uma substância ou de seus produtos de reação é monitorada em função do tempo ou da temperatura. Algumas das principais técnicas termo-analíticas são: termogravimetria (TG), que avalia a alteração de massa devido à interação com a atmosfera por vaporização e decomposição; análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), em que os processos físicos e químicos envolvem variação de energia. As técnicas de análise térmica também identificam o polimorfismo ou as alterações na estrutura cristalina das moléculas<sup>6</sup>. A tendência de uma molécula cristalizar em estruturas cristalinas pode causar alterações nas propriedades físico-químicas e diferenças nas propriedades dos polimorfos, como forma, solubilidade, densidade, faixa de fusão, entre outras consequências<sup>7</sup>. A análise térmica (AT) tem sido utilizada na indústria farmacêutica como uma ferramenta importante na pesquisa de pré-formulação e avaliação da qualidade de fármacos e de interações com excipientes em formulações farmacêuticas<sup>3</sup>.

A amostragem foi representada pelas regiões Central, Leste, Oeste, Sul da cidade de São Paulo e da região Central de Campinas, onde foram elencadas ao acaso três farmácias magistrais de cada região, sendo coletada uma amostra de cada farmácia, fazendo um total de dezoito amostras conforme descrito no estudo<sup>5</sup>.

Para a realização do estudo, foi utilizado equipamento de AT, DSC – METTLER DSC-822e.

Utilizaram-se cadinhos de alumínio com, aproximadamente, 10 mg de amostra, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min) e taxa de aquecimento de 10 °C/min, iniciando o aquecimento em 25 °C até 250 °C. A avaliação foi baseada na curva de energia versus temperatura/tempo para verificar a faixa de fusão e quantidade de sinvastatina presente nas amostras. Os resultados encontrados para cápsulas de sinvastatina 40 mg manipuladas em farmácias magistrais de São Paulo e Campinas encontram-se demonstrados na tabela 1.

**Tabela 1.** Resultados do teor de sinvastatina determinados por CLAE-UV e DSC em cápsulas de 40 mg manipuladas em farmácias magistrais das cidades de São Paulo, grande São Paulo e Campinas

Farmácia*	Teor de Sinvastatina (mg/cápsula) e % do valor declarado	
	Por CLAE-UV	Por DSC**
Cidade/Zona		
A/Campinas	36,73 – 91,83%	36,03 – 90,09%
B/Campinas	34,32 – 85,84%	34,98 – 87,46%
C/Campinas	35,94 – 89,85%	39,07 – 97,68%
D/Caieras-SP/ Norte	34,90 – 87,25%	41,14 – 103,53%
E/Guarulhos	1,75 – 4,37%	1,89 – 4,74%
F/Guarulhos	38,53 – 96,32%	19,92 – 49,80%
G/Guarulhos	34,62 – 86,55%	36,14 – 90,35%
I/Zona Leste	38,06 – 95,15%	24,93 – 62,34%
J/Zona Leste	38,52 – 96,30%	28,34 – 70,87%
K/Lapa/Oeste	Sem resultado	36,26 – 90,65%
L/Vila Madalena/Oeste	36,47 – 91,78%	37,52 – 93,80%
M/Santo Amaro/Sul	36,87 – 92,18%	32,86 – 82,15%
N/Santo Amaro/Sul	31,94 – 79,85%	33,91 – 84,79%
O/Campo Belo/Sul	37,06 – 92,66%	37,28 – 93,02%
P/São Bernardo do Campo	37,73 – 94,32%	37,50 – 93,76%
Q/São Bernardo do Campo	34,71 – 86,77%	Não realizado
R/São Bernardo do Campo	37,73 – 94,32%	39,78 – 99,45%

\* Farmácias identificadas por letras; \*\* Média de três determinações; Valor de Referência para o teor de sinvastatina: entre 90 a 110% do valor declarado, referência Farmacopeia Americana. Ed. 28, 2008

---

O método por análise térmica mostrou ser reprodutível e sensível na determinação de sinvastatina em triplicata para cada amostra. Os resultados obtidos por DSC e CLAE-UV mostraram a mesma variabilidade no conteúdo de sinvastatina nas amostras analisadas, indicando que o controle do processo de manipulação e do produto acabado é falho ou inexistente. Na análise dos excipientes não foi observada interferência dos constituintes das cápsulas de sinvastatina. Comparando a curva de DSC do fármaco puro e das cápsulas, não foram observadas alterações significativas na fusão da sinvastatina que caracterizasse uma alteração polimórfica ou incompatibilidade entre a sinvastatina e excipientes. Os resultados de teor de sinvastatina determinados pelo método por DSC apresentam uma relação significativa com o método CLAE-UV. Na amostra da farmácia E foi observado um pequeno sinal da fusão do fármaco estando de acordo com os resultados do teor e da dissolução. As Agências Reguladoras da área já indicam a importância da caracterização por meio de AT dos polimorfos, assim como os fatores que influenciam a aparição destes na definição de parâmetros de qualidade. Diante disso, é importante caracterizar quanto à estabilidade da sinvastatina, visto que qualquer alteração pode

influenciar diretamente a velocidade de dissolução ocasionando alterações na biodisponibilidade e, portanto, na eficácia terapêutica do fármaco, tendo um efeito antagônico e/ou tóxico.

---

## REFERÊNCIAS

1. 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.set.2005.06.003.
2. Graeser KA, Patterson JE, Rades T. Applying thermodynamic and kinetic parameters to predict the physical stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin. *Curr Drug Deliv.* 2009; 6(4):374-82.
3. Yang H, Feng Y, Luan Y. Determination of simvastatin in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed*
4. *Life Sci.* 2003;785(2):369-75. DOI:10.1016/S1570-0232(02)00800-0.
5. United States. Pharmacopeia. 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Conventions. 2009; p.1770-2.
6. Markman BEO, Rosa PCP, Koschtschak MRW. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(6):1055-62.
7. Lemos AB. Generalidades da análise térmica. *Bol de Tecnol e Desenvol Tec de Embalagens.* 2003; 15 (3):1-4.