

Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil

Quality of sibutramine capsules manipulated by three compounding pharmacies in Belo Horizonte, MG, Brazil

Recebido em: 16/09/2015

Aceito em: 25/11/2015

Grazielle Heloiza SANGUINETE; Isaias de Paula CAMPOS NETO; Ivanete Aparecida Rodrigues GONÇALVES; Maria Betânia de Freitas MARQUES

Faculdade Pitágoras. Rua Timbiras, nº 1.375, Funcionários. CEP 30.160-041, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: betaniaff@hotmail.com

ABSTRACT

Sibutramine is indicated as an anorectic drug of choice for the treatment of obesity. Due to lack of pharmacopoeia monographs for analysis and quality control of this drug and that sibutramine has classification biopharmaceutical I, the authors of this study proposed physical-chemical tests of quality and evaluation of the influence of excipients in dissolving sibutramine capsules 10 mg manipulated in three compounding pharmacies of Belo Horizonte, MG. The general methods described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th ed were applied and was made co-validation of UV spectrophotometric method. The results indicate that only one of the three samples fulfilled all quality specifications

Keywords: sibutramine; quality control; compounding pharmacy

RESUMO

A sibutramina é um anorexígeno indicada como fármaco de primeira escolha para o tratamento da obesidade. Devido a inexistência de monografia farmacopeica para análise e controle de qualidade deste fármaco e que a sibutramina apresenta classificação biofarmacêutica I, os autores desse trabalho propuseram ensaios físico-químicos de qualidade e avaliação da influência dos excipientes na dissolução de cápsulas de sibutramina 10 mg manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte – MG. Foram aplicados os métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira 5 ed e foi feita validação parcial de método espectrofotométrico UV. Os resultados indicam que das três amostras somente uma cumpriu com todas as especificações de qualidade.

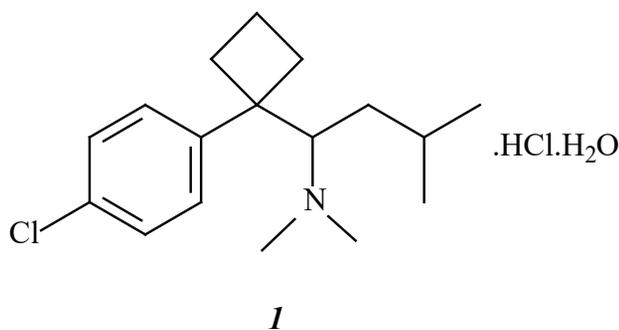
Palavras chave: sibutramina; controle da qualidade; farmácia de manipulação

INTRODUÇÃO

A qualidade comprovada de medicamentos refere-se à aproximação entre os resultados encontrados na análise dos produtos farmacêuticos e parâmetros estabelecidos bem como especificações descritas em compêndios oficiais ou estudos cientificamente comprovados objetivando garantir a segurança e eficácia desses produtos, que destinados à promoção e proteção à saúde não podem ser considerados como uma mercadoria comum (1,2).

No Brasil as atividades magistrais das farmácias são normatizadas pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007 com alguns itens alterados pela RDC 87/2008, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, que dispõem sobre boas práticas de manipulação de produtos farmacêuticos, bem como, parâmetros de qualidade a serem comprovados e periodicidade de análises (3,4).

Dentre os fármacos amplamente procurados na forma de cápsulas manipuladas destaca-se a sibutramina 10 mg indicada para o tratamento da obesidade (5). Disponível na forma de cloridrato monoidratado, a sibutramina (I) inicialmente foi desenvolvida como fármaco antidepressivo, sendo atualmente de primeira escolha para o tratamento da obesidade, devido a diminuição dos efeitos colaterais quando comparados às anfetaminas. Age como um inibidor da recaptação de aminas biogênicas como, noradrenalina e serotonina (5-HT), fazendo com que essas fiquem disponíveis por mais tempo levando ao aumento da saciedade e consequente redução de peso (6).



No mercado brasileiro esse fármaco encontra-se disponível na forma de medicamento industrializado referência, genérico, similar e manipulado pelas farmácias. As principais apresentações farmacêuticas disponíveis no comércio são cápsulas de 10 e 15 mg, sendo a dose diária máxima permitida 15mg (7).

A sibutramina (I) identificada quimicamente como uma mistura racêmica dos enantiômeros do cloridrato de N-(1-(4-cloro-fenilciclobutil)-3-metilbutil)-N,N dimetilamina, é uma amina terciária pertencente à classe dos derivados de cicloalquilaminas. É um pó branco de odor característico, apresenta solubilidade de 2,9 mg/mL em água (pH 5,2) e faixa de fusão de 193,0 °C a 195,5 °C. Esse

fármaco apresenta classe I no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), portanto muito solúvel e muito permeável, características que favorecem a sua biodisponibilidade, 77% (8,9).

Devido ao alto índice de prescrição da sibutramina como primeira opção para o tratamento da obesidade (5) e à procura por cápsulas manipuladas, faz-se necessária a realização de um estudo que avalie a qualidade da sibutramina nessa apresentação com o intuito investigativo, uma vez que qualidade de medicamentos manipulados tem relevância para a saúde pública, sendo preditiva da competência magistral que envolve aspectos técnicos, padronização de excipientes e/ou concentrações utilizados (10).

Vale ressaltar que apesar da sibutramina ser um fármaco aprovado por agências reguladoras, inclusive a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), até o momento não foi encontrada uma monografia farmacopeica, nacional ou internacional, que descreva procedimentos validados a serem seguidos para o controle da qualidade de formas farmacêuticas contendo sibutramina. Alguns estudos têm sido publicados com essa finalidade (11-13), assim o desenvolvimento de metodologias analíticas alternativas pode ser relevante em análises de rotina para indústrias farmacêuticas, farmácias que manipulam e laboratórios de análise.

Diante do exposto, os autores desse trabalho propuseram a avaliação da qualidade de cápsulas de sibutramina 10 mg manipuladas em três farmácias na cidade de Belo Horizonte, MG, sendo um estudo de avaliação da competência magistral.

MÉTODOS

Foi utilizada substância química de trabalho (SQT) de sibutramina devidamente caracterizada e identificada utilizando método espectrofotométrico na região ultravioleta (UV). Amostras de cápsulas de sibutramina 10 mg manipuladas por três diferentes farmácias de Belo Horizonte, foram adquiridas anonimamente e codificadas nesse estudo por formulações A, B e C. Os reagentes utilizados foram metanol e ácido clorídrico (HCl) 0,1 M ambos de grau espectroscópico. Para a realização dos ensaios de qualidade foram utilizados os equipamentos: espectrofotômetro UV-Vis (FEMTO®, modelo Cirrus 80 ST), desintegrador (Nova Ética®, modelo 301/01), dissolutor (Nova Ética®, modelo 299/3) e balança analítica (Marte®, modelo AY220).

Validação parcial. Diante da inexistência de metodologia analítica oficial para análise da sibutramina na forma farmacêutica cápsulas, foi feita uma validação parcial do método proposto por Diefenbach (2007) bem como foi adotada a norma Resolução (RE) 899/2003, Anvisa, e guia da International Conference on Harmonization (ICH) Guideline for Industry Q2(R1) que definem os parâmetros para validação analítica (9,14,15). Inicialmente foi avalia-

da a seletividade do método por meio da varredura espectral de soluções contendo os excipientes de cada formulação em metanol. Para obtenção da curva analítica foi utilizada uma solução metanólica de sibutramina SQT a 300 µg/mL. Com auxílio de bureta, foram transferidas alíquotas de 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; e 3,5 mL para balões volumétricos de 50 mL. Os volumes foram completados com água, sendo obtidas soluções com concentrações 9, 12, 15, 18, e 21 µg/mL, de forma que a faixa linear dinâmica teve alcance de 60% a 140% da concentração de trabalho (15 µg/mL). As soluções foram preparadas em triplicata. As leituras foram feitas a 223 nm, utilizando água como branco. A regressão linear simples foi calculada por meio das absorvâncias de sibutramina pelo método dos mínimos quadrados ($y = ax + b$). Foram avaliados os parâmetros de linearidade (coeficiente de correlação, r), coeficiente de determinação (R^2), sensibilidade (a), intercepto da curva (b), normalidade, homocedasticidade dos resíduos e ajuste dos dados ao modelo de regressão linear com o auxílio do software Microsoft® Excel 2007. Foi calculada a precisão do método a partir do desvio padrão relativo da curva analítica. Para o cálculo da exatidão foram adicionadas quantidades conhecidas de sibutramina às soluções contendo excipientes correspondentes a cada uma das três formulações, em triplicata, em três níveis de concentração do intervalo linear dinâmico e, calculou-se a porcentagem de recuperação da quantidade adicionada. A especificidade (seletividade) do método foi demonstrada por meio da comparação das varreduras espectrais das amostras, na região UV, e das soluções contendo os excipientes de cada formulação, porém sem o analito de interesse.

Determinação de peso. A determinação de peso foi realizada segundo o Método Geral descrito pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (FB 5ed), volume I (16). Amostras de 20 cápsulas obtidas das Farmácias A, B e C, foram pesadas individualmente e, após remoção do conteúdo, foram novamente pesadas. Foi determinado o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, o peso médio do conteúdo e os desvios individuais em relação ao peso médio foram determinados.

Teste de desintegração. O teste de desintegração para as cápsulas das formulações A, B e C foi feito segundo Método Geral descrito pela FB 5ed, volume I (16). Foram utilizadas 6 unidades de cada formulação, em meio constituído de água destilada com temperatura de 37 ± 1 °C. Foi registrado o tempo de desintegração da última cápsula para cada formulação testada.

Doseamento. O ensaio de doseamento foi adaptado a partir do método proposto por Diefenbach (2007) e o método validado parcialmente foi utilizado (9). Para o preparo das soluções das amostras A, B e C, a partir de 10 cápsulas de cada amostra, foi pesado o equivalente a 10 mg de sibutramina, que foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com metanol. A solução foi homogeneizada, e transferidos 4,0 mL para balão volumé-

trico de 50 mL, completando o volume com água. A leitura espectrofotométrica dessas soluções foi feita em 223 nm.

Uniformidade de doses unitárias. Conforme preconizado pela FB 5ed, volume I, para cápsulas com dose inferior a 25 mg e proporção do fármaco inferior a 25% do peso médio, como a sibutramina nas amostras A, B e C, o teste de uniformidade de doses unitárias deve ser conduzido por meio da determinação de Uniformidade de Conteúdo (UC) (16). Para isso foi feito o doseamento individual de 10 cápsulas de cada amostra A, B e C. Cada unidade foi pesada e após a remoção do conteúdo, o invólucro das cápsulas foi novamente pesado. Foi determinado o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Individualmente o conteúdo de cada cápsula foi transferido para balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com metanol; a mistura foi homogeneizada e filtrada. Do filtrado, foram transferidos 2,0 mL para balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com água. A análise ocorreu por espectrofotômetro em 223 nm. A partir do teor encontrado foi calculado o valor de aceitação por meio da fórmula:

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Onde:

VA: valor de aceitação

M: valor de referência

\bar{X} : média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada

k: constante de aceitabilidade

s: desvio padrão da amostra

Perfil de Dissolução. O perfil de dissolução das cápsulas de sibutramina 10 mg (porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo) foi determinado conforme descrito por Diefenbach (2007) (9). Foram utilizadas seis unidades de cada formulação A, B e C, nas seguintes condições: 500 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução ($37 \pm 0,5$ °C), cestas como dispositivo de agitação e velocidade de 75 rpm. A partir da coleta manual, alíquotas de 16 mL foram retiradas do meio nos intervalos de tempo de 5, 10, 15, 20 e 45 minutos, com reposição imediata do volume do meio com o mesmo solvente a $37 \pm 0,5$ °C. As alíquotas coletadas foram filtradas em papel de filtro quantitativo. A determinação da porcentagem de fármaco dissolvido foi realizada a partir das leituras obtidas por espectrofotometria em 223 nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Validação parcial. O método mostrou-se seletivo em relação aos excipientes utilizados nas formulações, pois as varreduras espectrais das soluções contendo os excipientes não indicaram sinal de absorvância. Esse parâmetro é de

fundamental importância, pois garante que a resposta obtida seja exclusivamente do analito de interesse, caso contrário, parâmetros como linearidade, exatidão e precisão estarão seriamente comprometidos (17-19).

A curva analítica obtida (Figura 1) indicou que os sinais de absorvância encontrados foram diretamente proporcionais à concentração do analito, o que pode ser confirmado a partir do coeficiente de correlação (r) 0,9997, maior que 0,99, conforme preconizado pela RE 899/2003 e ICH Q2(R1), demonstrando linearidade adequada (14,15).

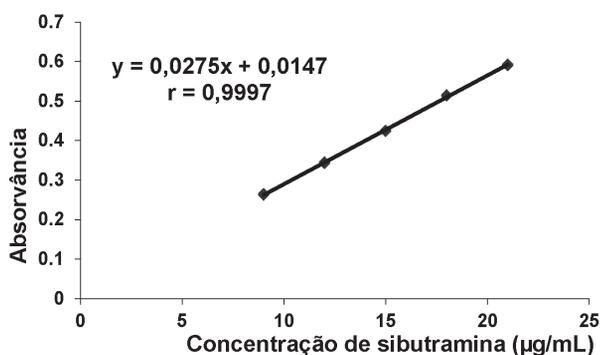


Figura 1. Representação gráfica da curva analítica e da equação da reta da sibutramina SQT obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta.

O coeficiente de determinação (R^2), 0,9994, mostrou-se adequado e, indica apropriada proporção da variância total dos sinais de absorvância, pelo modelo de regressão linear, independente da variável “x” (18). O método apresenta sensibilidade satisfatória para a análise de sibutramina em cápsulas, uma vez que, o ângulo formado entre a reta e o eixo x encontra-se $\geq 45^\circ$ conforme preconizado por Gil (2010) (20). O intercepto da curva foi estatisticamente igual a zero ($p < 0,05$) o que indica ruído insignificante no equipamento utilizado. Os resíduos apresentaram-se aleatórios com distribuição normal e homocedasticidade. A faixa linear dinâmica de trabalho foi satisfatória para determinação da sibutramina em todas as amostras. A precisão do método foi calculada a partir do desvio padrão relativo da curva analítica, sendo obtidos 0,72 %, ou seja, menor que o preconizado pela RE 899/2003, que é 5% (14). Os resultados da avaliação da exatidão mostram que o método apresenta recuperação adequada das quantidades de sibutramina adicionadas às formulações branco, cujos valores médios encontrados foram 98,5% (DPR 1,25%), 102,3% (DPR 0,96%) e 100,07% (DPR 1,13%). O método mostrou-se seletivo para a sibutramina, uma vez que, não foram observados sinais de absorção pelos excipientes das formulações na região de interesse (200 – 400 nm). Foi possível obter um método espectrofotométrico parcialmente validado para controle de qualidade de cápsulas de sibutramina 10 mg assim como Maluf e cols (2007) propuseram (11).

Determinação de peso. As cápsulas em análise foram obtidas por processo magistral, cujo teste de determinação de peso descrito pela FB 5 ed, apesar de ser destrutivo, preconiza maior número amostral e, portanto, sugere maior representatividade, bem como reflete a quantidade pesada de modo mais fidedigno. Os resultados do peso médio das cápsulas de sibutramina, DPR, limites de variação permitidos ($\pm 10\%$, peso médio das cápsulas inferior a 300 mg) e limites de variação encontrados correspondentes às formulações A, B e C, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados do peso médio das cápsulas de sibutramina, desvio padrão relativo (DPR), limites de variação permitidos ($\pm 10\%$, peso médio das cápsulas inferior a 300 mg) e limites de variação encontrados correspondentes às formulações A, B e C.

Amostra	Peso médio (mg)	DPR (%) n=20	Limites de variação permitidos (mg)	Limites de variação encontrados (mg)
A	173,9	3,02	156,51-191,29	163,0-180,0
B	112,9	3,17	101,61-124,19	106,0-117,0
C	112,2	4,94	100,98-123,42	98,0-122,0

Foi possível observar que uma cápsula da formulação C, 98 mg, apresentou peso abaixo do limite inferior permitido, 100,98 mg, mas a variação excedida encontrava-se dentro do dobro do limite especificado, conforme preconizado pela FB 5ed. As amostras A e B apresentaram DPR inferior a 4% conforme preconizado pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (21). Entretanto a amostra C que apresentou DPR superior ao permitido. Mesmo que próximo ao limite estabelecido, pode representar desvios na qualidade, no que se refere à homogeneidade de sibutramina nas cápsulas. Vale destacar que o valor declarado nas três formulações era o mesmo (a mesma dose de ativo, 10 mg), e o peso médio encontrado para a formulação A foi superior às demais em $\sim 54\%$, o que sugere que a quantidade de excipientes utilizados pelas manipulações não é harmônica como esperado. O processo magistral deve contemplar propriedades biofarmacêuticas do ativo, o que implica em padronização de excipientes; mas assim como na indústria farmacêutica, não há obrigatoriedade de se declarar no rótulo ou bula as quantidades utilizadas (1,3).

Tabela 2. Tempos de desintegração da última cápsula das formulações A, B e C.

Formulações	Tempo de desintegração
A	4 min 33 s
B	3 min 36 s
C	3 min 22 s

Testes de Desintegração. Todas as cápsulas das três farmácias estavam completamente desintegradas ao final de 45 minutos, conforme especificação farmacopeica. Na Tabela 2 estão descritos os tempos de desintegração da última cápsula.

Doseamento. As amostras foram analisadas por espectrofotometria de absorção na região UV em 223 nm e para o cálculo da concentração de sibutramina, foi utilizada a curva analítica obtida pela validação parcial do método. Os resultados descritos na Tabela 3 indicam que somente a formulação B encontrava-se dentro da faixa de 98-102% da quantidade declarada do fármaco conforme proposto por Diefenbach (2007) (9).

Tabela 3. Teor de sibutramina obtido nas formulações A, B e C.

Formulações	Teor (%)
A	71,89
B	101,20
C	65,29

Alguns aspectos podem estar associados aos valores encontrados no teor das formulações A e C, como o processo de preparo magistral inadequado; a ausência da aplicação do fator de equivalência, etc, pois a sibutramina está disponibilizada na forma de cloridrato; e a utilização de balanças descalibradas ou de precisão insuficiente para a quantidade necessária a ser pesada (3,21). Esses resultados são relevantes para a saúde pública uma vez que indicam subdose de sibutramina encontrada nas cápsulas, o que compromete a eficácia farmacoterapêutica, além de indicar a não-conformidade das Farmácias com a normatização vi-

gente, como as boas práticas de manipulação e o código de defesa do consumidor (3,22).

Uniformidade de doses unitárias. O ensaio foi conduzido por Uniformidade de Conteúdo (UC). De acordo com os critérios estabelecidos pela FB 5ed, somente a formulação B cumpriu com o teste de uniformidade de conteúdo, pois o valor de aceitação (VA) calculado para um N=10 cápsulas foi 6,09, menor que $L_1 = 15$. As formulações A e C não cumpriram com o teste pois apresentaram $VA > L_1$ (Tabela 4).

Diante dos resultados obtidos foi feito o reteste da uniformidade de conteúdo, conforme preconizado pela FB 5ed com mais 20 unidades de cada amostra, totalizando N=30 cápsulas (Tabelas 5 e 6). Ainda assim as formulações A e C não cumpriram com o teste, pois o novo valor de aceitação calculado para um N=30 foi de 23,29 e 34,53, respectivamente, formulações A e C, maiores que $L_1=15$.

Os resultados encontrados no teste de UC foram coerentes com o encontrado no ensaio de doseamento, cujos valores de teor individuais encontravam-se baixos e, mais uma vez, indicam descumprimento das boas práticas de manipulação e consequente comprometimento da qualidade das cápsulas de sibutramina.

Na RDC 67/2007 no item relativo ao Monitoramento do Processo Magistral, está estabelecido que devam ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, como nas amostras em estudo, cápsulas de sibutramina 10 mg (3). Nota-se que essa premissa deverá ser observada com maior cuidado pelas farmácias responsáveis pelas amostras A e C.

Tabela 4: Teor individual e média expressos em porcentagem obtidos na avaliação da uniformidade de conteúdo das cápsulas, desvio padrão (dp) e valor de aceitação calculado para as formulações A, B e C.

Cápsula	Farmácia A (%)	Farmácia B (%)	Farmácia C (%)
1	79,5	105	60,6
2	76,5	107,4	62,3
3	74,46	101,8	63,44
4	74,9	107,9	75,26
5	72,9	106,6	62,53
6	75,3	109,5	57,07
7	80,14	108	56,17
8	74,12	103,8	62,48
9	74,57	107,3	67,30
10	73,89	93,20	59
Média (%)	75,62	105,05	62,62
dp	0,79	1,06	0,61
VA	24,77	6,09	37,34
Situação	Reprovado	Aprovado	Reprovado

dp: desvio padrão; VA: Valor de Aceitação

Tabela 5. Teor individual e média expressos em porcentagem obtidos no reteste da uniformidade de conteúdo das cápsulas, desvio padrão (dp) e valor de aceitação calculado para a formulação A.

Cápsula	Farmácia A (%)	Cápsula	Farmácia A (%)
1	79,5	16	76,20
2	76,5	17	74,6
3	74,46	18	73,21
4	74,9	19	75,36
5	72,9	20	76,4
6	75,3	21	79,3
7	80,14	22	75,22
8	74,12	23	74,3
9	74,57	24	73,88
10	73,89	25	76,42
11	73,4	26	75,26
12	75,20	27	72,4
13	72,20	28	75,30
14	74,57	29	78,7
15	80,2	30	74,12
Média (%)		75,42	
dp		0,106	
VA		23,29	
Situação		reprovado	

dp: desvio padrão; VA: Valor de Aceitação

Tabela 6. Teor individual e média expressos em porcentagem obtidos no reteste da uniformidade de conteúdo das cápsulas, desvio padrão (dp) e valor de aceitação calculado para a formulação C.

Cápsula	Farmácia C (%)	Cápsula	Farmácia C (%)
1	60,6	16	60,42
2	62,3	17	63,53
3	63,44	18	76,27
4	75,26	19	62,40
5	62,53	20	68,5
6	57,07	21	64,45
7	56,17	22	65,30
8	62,48	23	66,4
9	67,30	24	65,96
10	59	25	56,18
11	61,20	26	63,7
12	62,4	27	62,3
13	73,05	28	66,3
14	63,4	29	62,26
15	68,30	30	65,30
Média (%)		64,13	
dp		0,083	
VA		34,53	
Situação		reprovado	

dp: desvio padrão; VA: Valor de Aceitação

Perfil de dissolução. O perfil de dissolução é um ensaio *in vitro* que permite a avaliação da porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. Fármacos administrados por via oral que apresentam problemas na solubilidade em meio aquoso podem ter a biodisponibilidade comprometida. Assim a avaliação do perfil de dissolução é aplicável para o delineamento dessas formulações (16). Apesar de a sibutramina apresentar SCB classe I, por opção, foi avaliada a influência dos excipientes na solubilidade do fármaco, por meio do perfil de dissolução, uma vez que as três formulações apresentavam composição qualitativa e quantitativa diversas (Tabela 7).

A avaliação dos perfis de dissolução obtidos para os produtos magistrais indicou que as amostras A, B e C mostravam similaridade parcial no perfil quando comparados entre si, o que sugere que não há interferência dos excipientes na dissolução de sibutramina nas três diferentes formulações, apesar de somente a formulação B ter apresentado teores adequados de sibutramina dissolvida, coerente aos ensaios de doseamento e UC (Figura 2).

Tabela 7. Composição das cápsulas de sibutramina 10 mg nas amostras A, B e C. Excipientes, função farmacotécnica e concentração usada (%).

Excipientes	Função Farmacotécnica	A	B	C
Amido de milho	Diluyente, Desintegrante	-	88,6%	-
Celulose microcristalina	Diluyente	24,87%	-	49,25%
Estearato de Magnésio	Lubrificante	0,5 %	0,6%	-
Lactose	Diluyente	74,62%	-	49,25%
Lauril sulfato de sódio	Lubrificante, Molhante	-	2%	-
Sílica coloidal	Deslizante	-	1%	1,05%
Talco farmacêutico	Deslizante	-	7,8%	-

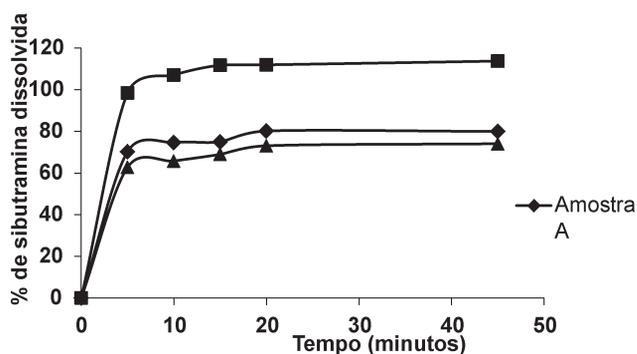


Figura 2. Representação gráfica do perfil de dissolução de cápsulas de sibutramina 10 mg, amostras A, B e C. % de sibutramina dissolvida em função do tempo (minutos).

CONCLUSÃO

Tendo em vista a importância da avaliação da qualidade de um produto magistral, os resultados encontrados nesse trabalho sugerem a necessidade de fiscalização frequente do processo, pois das três amostras analisadas, somente uma apresentou teor de sibutramina satisfatório. Os resultados obtidos nesse estudo indicam descumprimento das boas práticas de manipulação por duas farmácias envolvidas, o que pode levar a danos à saúde humana, fato que se agrava quando envolve um fármaco sujeito ao controle especial. O perfil de dissolução obtido indicou que não há influência dos excipientes na dissolução das cápsulas de sibutramina 10 mg, por se tratar de um fármaco com SCB classe I, ou seja, de alta solubilidade e alta permeabilidade. Consequentemente, como dissolução é rápida a composição das cápsulas não compromete a biodisponibilidade desse ativo.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, nº 73, 19 de abril de 2010. Seção 1. p. 97-147.
- Pianetti GA. O controle de qualidade na vigilância sanitária brasileira. O papel dos laboratórios universitários. *Infarma*, 1995; 4(1/6):25-7.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, nº 73, 09 de outubro de 2007. Seção 1. p. 01-144.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância sanitária. Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da União, nº 228, 24 de novembro de 2008. Seção 1. p. 58-9.
- Gonzaga JB, Siqueira FS, Zamprone JT, Franco B, Constantino SKC, Silva EAJ, Oliveira RG. Análise das prescrições de sibutramina dispensadas em drogarias no município de Cuiabá-MT, Brasil. *Infarma*, 2015; 27(1):33-7. DOI 10.14450/2318-9312.v27.e1.a2015.pp33-37
- Mancini, Mc, Halpern A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(5):497-513. DOI 10.1590/S0004-27302002000500003
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União, nº 186, 26 de setembro de 2014. Seção 1. p. 66-7.
- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceut Res*. 1995. 12(3):413-20. DOI 10.1023/A:1016212804288
- Diefenbach ICF. Sibutramina: Validação de metodologia e avaliação Biofarmacotécnica. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- ANFARMAG. Estudo Anfarmag de Competência Magistral demonstra a qualidade dos produtos manipulados. [citado em 04 de abril de 2014]. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/ler-comunicado/estudo-anfarmag-de-competencia-magistral-demonstra-a-qualidade-dos-produtos-manipulados>.
- Maluf DF, Farago PV, Barreira SMW, Pedroso CF, Pontarolo R. Validation of an Analytical Method for Determination of Sibutramine Hydrochloride Monohydrate in Capsules by Uv-Vis Spectrophotometry. *Lat Am J Pharm*. 2007; 26(6):909-12. DOI 10.1080/00032719.2010.500760
- Diefenbach ICF, Friedrich M, Bittencourt, CF, Santos MR, Escarrone, ALV. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento de Sibutramina em cápsulas. *Lat Am J Pharm*. 2008; 27(4): 612-7.
- Maluf DF, Pontarolo R, Cordeiro GA, Nagata N, Peralta-Zamora P. Determinação de sibutramina em formas farmacêuticas através de espectroscopia no infravermelho com refletância difusa e métodos de calibração multivariada. *Quim Nova*. 2010; 33(3):649-52. DOI 10.1590/S0100-40422010000300031
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, 02 de junho de 2003. Seção 1. p. 56-9.
- ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1) International Conference On Harmonization. 2005, 17 p.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5 ed. volume I. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010. 523 p.
- Rozet E, Ceccato A, Hubert C, Ziemons E, Oprean R, Rudaz S, Boulanger B, Hubert P. Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation. *J Chromatogr A*. 2007; 1158:111-25. DOI 10.1016/j.chroma.2007.03.111
- USP. United States Pharmacopeia 38 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2015.
- Camacho-Sánchez, MA. et al. Validation protocol of analytical methods for finished pharmaceutical products. *Sci Tech Prat Pharm*. 1993; 3(3):197-202. DOI 35400003466456.0060
- Gil, ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª ed. Brasília (DF); 2012.
- BRASIL. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Diário Oficial da União, 12 de setembro de 1990. Seção 1. p. 1-25.