

ASPECTOS ATUAIS DA BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE: UM ENFOQUE SOBRE A SINVASTATINA

DENISE DOS SANTOS LACERDA¹
MARIA LIONZO^{2*}

1. Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Metodista Ipa
2. Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Metodista Ipa

AUTOR RESPONSÁVEL: Maria Lionzo, Rede Metodista de Educação do Sul, Centro Universitário Metodista do IPA. Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80 – Porto Alegre – RS, Brasil, 90420-060. Tel: 51 3316 1233

*Endereço eletrônico: maria.lionzo@metodistadosul.edu.br

RESUMO

No âmbito farmacêutico, é necessário um profundo conhecimento sobre as características moleculares dos fármacos, uma vez que essas propriedades influenciam diretamente a eficácia terapêutica dos medicamentos, a partir deles produzidos. Nesse contexto, esta revisão pretende abordar os aspectos biofarmacêuticos, apresentando conceitos clássicos e novas abordagens utilizadas para aprimorar a biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade em meio aquoso.

O enfoque será dado ao fármaco sinvastatina, cuja absorção pode ser fortemente influenciada pelos excipientes presentes na formulação, devido à sua baixa solubilidade. Este fármaco antilipêmico representa uma terapia bastante empregada na atualidade e cuja demanda magistral é crescente. Dessa forma, reflexões sobre a escolha de excipientes empregados na produção magistral de cápsulas de sinvastatina são necessárias para que se garanta a qualidade terapêutica dessas preparações.

PALAVRAS-CHAVE: biofarmácia, características físico-químicas de fármacos, biodisponibilidade, sinvastatina, manipulação de cápsulas.

INTRODUÇÃO

Para que um fármaco possa exercer sua atividade no organismo, ou seja, para que seja biodisponível, ele deve chegar ao local de ação em quantidades adequadas. Para isso, é necessário que a substância ativa sofra, primeiramente, liberação de sua forma farmacêutica e, em segui-

da, atravesse as membranas celulares, atingindo assim a circulação sistêmica. No caso de medicamentos utilizados pela via oral, é reconhecido que a taxa de extensão de absorção depende de dois parâmetros fundamentais, a solubilidade em água e a permeabilidade gastrointestinal do fármaco (HARDMAN & LIMBIRD, 2006; AMIDON et al., 1995; WENLOCK et al., 2003).

Ao longo do desenvolvimento de medicamentos, estudos relacionados à biodisponibilidade e características físico-químicas de produtos farmacêuticos têm sido conduzidos a fim de esclarecer episódios de intoxicações e ineficácia clínica observados após seu uso (DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006). Esses estudos vêm demonstrando que variações nas formulações ou nas técnicas de fabricação de medicamentos podem gerar diferenças substanciais na absorção e, conseqüentemente, na resposta terapêutica. É possível, contudo, monitorar essas diferenças através da avaliação preliminar *in vivo* e da determinação dos perfis de dissolução *in vitro*, garantindo a segurança no uso desses produtos (SOUZA et al., 2006).

A avaliação da liberação do fármaco a partir da sua forma farmacêutica depende, dentre outros fatores, das características físico-químicas da molécula. Com o intuito de categorizar fármacos de acordo com a sua solubilidade e permeabilidade, foi criado um modelo denominado Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), que agrupou os fármacos em quatro classes, como pode ser observado na Figura 1 (FDA, 2000). O objetivo do SCB é prever o desempenho farmacocinético *in vivo* de medicamentos a partir de medidas de permeabilidade e solubilidade. Uma substância é considerada de alta solubilidade quando sua dose mais alta for completamente solúvel em até 250

mL de meio aquoso, na faixa de pH entre 1,0 e 7,5 e a 37 °C. Uma substância é considerada de alta permeabilidade quando a extensão de sua absorção em humanos for $\geq 90\%$ da dose administrada, comparando-se com uma dose referência, pela via endovenosa (LINDENBERG et al., 2004; WU & BENET, 2005).

Classe 1 <i>Alta solubilidade</i> <i>Alta permeabilidade</i>	Classe 2 <i>Baixa solubilidade</i> <i>Alta permeabilidade</i>
Classe 3 <i>Alta solubilidade</i> <i>Baixa permeabilidade</i>	Classe 4 <i>Baixa solubilidade</i> <i>Baixa permeabilidade</i>

Figura 1. Sistema de Classificação Biofarmacêutico, como definido pela FDA.

Dentre as características moleculares que implicam na solubilidade do fármaco estão fatores físicos, como a massa molar; o ponto de fusão; a cristalinidade e o tamanho de partícula, fatores químicos, como o calor de solvatação; o calor de fusão; a constante de dissociação (pKa) e o coeficiente de partição LogP, fatores fisiológicos, como tempo de esvaziamento gástrico; motilidade intestinal e diferentes rotas de eliminação ou ainda, fatores bioquímicos como metabolismo e a interação dos fármacos com transportadores celulares de efluxo (HORTER & DRESSMAN, 1997; WU & BENET, 2005).

Paralelamente à determinação da solubilidade do fármaco, cuja execução caracteriza-se por ser bastante simples, a permeabilidade pode ser acessada através de estudos *in vitro* que se propõem a mimetizar a complexidade do processo de absorção *in vivo*. Dentre esses estudos, destacam-se aqueles baseados em modelos de membranas artificiais; os modelos de células intestinais isoladas; os métodos que empregam sacos de intestino invertidos; os sistemas compostos por células Caco-2 (enterócitos).

Também, podem ser feitos ensaios empregando modelos *ex vivo* como as câmaras de Ussing de difusão e a perfusão intestinal *in situ*, as quais apresentam maior proximidade com o modelo *in vivo* (DEFERME et al., 2008). Outra forma de se determinar a classificação de um fármaco é utilizando uma regra na qual, o fármaco que apresentar em sua molécula mais do que 5 doadores de H para ligação de hidrogênio; 10 receptores para H em ligação de hidrogênio; massa molar maior do que 500 e LogP maior do que 5, apresenta baixa permeabilidade (LIPINSKI et al., 1997).

Atualmente, os avanços obtidos na busca por uma categorização de fármacos mais refinada, passam pelo uso de modelos computacionais também denominados *in silico*. Estes métodos empregam as características molecu-

lares para aumentar a exatidão na classificação de compostos, especialmente aqueles pertencentes às classes 1 e 2 (KHANDELWAL et al., 2007).

AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE EM MEIO AQUOSO

Estima-se que em torno de 40% das substâncias ativas recentemente descobertas apresentam baixa solubilidade em água, ou seja, concentrações menores do que 10 μM em solução. Essa característica leva a uma biodisponibilidade errática (LIPINSKI, 2002), a qual pode ser contornada empregando-se alguns artifícios químicos, tecnológicos e farmacotécnicos.

Modificação química, através do uso de sais solúveis de fármacos que originalmente apresentam baixa biodisponibilidade, é uma das formas mais simples de garantir melhores perfis plasmáticos (STAHL, 2003), no entanto, este artifício nem sempre é possível devido à necessidade da criação de um grupamento ionizável na faixa de pH fisiológico. A conversão da molécula em um pró-fármaco solúvel, contendo um grupamento éster fosfato ou através da formação de um conjugado com polietilenoglicol (PEG) são outras maneiras de aumentar a solubilidade, mas requerem uma ou mais etapas de síntese e podem apresentar custo elevado (HEIMBACH et al, 2007).

Inúmeros estudos baseados em melhorias nos processos de obtenção de fármacos cuja solubilidade é baixa, a fim de torná-los mais solúveis vêm sendo conduzidos. SHARMA e colaboradores (2009) verificaram que o emprego de moagem a úmido altera o estado sólido de fármacos, tornando um fármaco inicialmente cristalino, amorfo. Essa modificação torna a substância mais solúvel e pode resultar em melhores perfis de absorção. No entanto, a estabilidade da forma amorfa deve ser acompanhada durante a sua estocagem devido à conversão que pode ocorrer para a forma cristalina, em especial devido à presença de água. O emprego da técnica de secagem por nebulização, utilizando adjuvantes de secagem como o dióxido de silício coloidal e a polivinilpirrolidona (PVP) demonstrou ser uma forma alternativa à obtenção de fármacos na forma amorfa. Esta transformação física da substância tem levado a um aumento na liberação do fármaco, bem como melhoria na eficácia terapêutica, em modelos animais (AMBIKE et al., 2005).

O uso de novas formas farmacêuticas, denominadas sistemas de liberação de fármacos também é uma estratégia bastante empregada para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. É o caso da incorporação da substância ativa em uma base lipofílica, seguida de homogeneização em altas pressões, fornecendo uma dispersão nanoparticulada (SURESH et al., 2007). As partículas obtidas apresentaram alta taxa de encapsulação na base composta por triglicerídeos e demonstraram serem

estáveis em estudo de estabilidade acelerada. Os perfis plasmáticos obtidos, após administração intraduodenal em ratos, demonstraram um aumento de 173% a 324% na biodisponibilidade do fármaco modelo lovastatina. Os autores atribuíram esse resultado surpreendente à capacidade das partículas de desviar o metabolismo hepático via transporte linfático intestinal.

A escolha de excipientes de uma formulação é de importância fundamental para que se possa aprimorar a capacidade de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. Para fármacos de baixa solubilidade em água existem, na literatura, inúmeras soluções farmacotécnicas. O emprego de lipídeos justifica-se pelo seu envolvimento no processo digestivo e no transporte celular. É sabido que a ingestão de uma refeição contendo gorduras resulta na estimulação das secreções biliar e pancreática e no prolongamento do tempo de resistência no trato gastrointestinal, havendo um estímulo ao transporte linfático.

Além desses aspectos, também, há mudança no fluxo sanguíneo mesentérico e hepático, aumento da permeabilidade da parede intestinal, bem como redução do metabolismo e da atividade de efluxo. Todos esses aspectos podem contribuir para aumentar a biodisponibilidade (DAHAN; HOFFMAN, 2006). Basicamente, as preparações contendo lipídeos podem ser feitas por micro-emulsificação com lipídeos líquidos ou, ainda, utilizando-se ceras, nas quais o fármaco é disperso a quente e, após o resfriamento, a mistura é submetida à moagem, granulação, *pelletização* ou micronização. Essa mistura de lipídeo e fármaco pode, subsequentemente, ser empregada no enchimento de cápsulas ou, dependendo das propriedades do produto obtido, ser utilizada na preparação de comprimidos (CHAKRABORTY et al., 2009; LAND et al., 2005).

O uso de ciclodextrinas como promotores da solubilização e estabilizadores de fármacos é vasto. São muitos os exemplos onde há um aumento na biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água quando complexados com ciclodextrinas (LANGER & PEPPAS, 2003). No entanto, através de modelagens matemáticas, é possível verificar-se que quando fármacos-modelo são misturados fisicamente com ciclodextrinas, pode haver aumento, diminuição ou até mesmo nenhum efeito sobre a absorção de tais substâncias.

As interações envolvidas são complexas e dependem das características físico-químicas dos fármacos, do tipo de dispositivo de liberação empregado e das condições do ambiente fisiológico (GAMSIZ et al., 2009). Em geral, os excipientes não constituem a principal fonte de preocupação em relação à segurança e a toxicidade de um medicamento. Entretanto, estudos relatam a ocorrência de reações adversas e até mesmo acidentes fatais associados com excipientes farmacêuticos, fato este que tem lançado luz sobre a importância desses componentes secundários da formulação (OLIVEIRA & STORPIRTIS, 1999).

O polietilenoglicol tem sido empregado com sucesso como excipiente para aumentar a solubilidade de fármacos. Ele pode agir como co-solvente de substâncias que são insolúveis em água. As abordagens atuais vêm utilizando modelos computacionais de Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade Biológica (QSAR) que consideram dados de co-solvência do PEG400 em diversas proporções PEG400:água e predizem com bastante acurácia os efeitos desses sobre a solubilidade de inúmeras moléculas (RYTTING et al., 2005).

Uma estratégia que vem se afigurando como promissora, mas que carece de maiores pesquisas, é o emprego simultâneo do fármaco e de substâncias que interajam com transportadores intestinais a fim de aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (BHARDWAJ et al., 2008). Proteínas transportadoras são proteínas integrais que medeiam o efluxo transcelular de xenobióticos e nutrientes. As proteínas facilitam tanto a difusão passiva, quanto o efluxo energia-dependente para o meio extracelular. Um grupo importante dessas proteínas é o das P-glicoproteínas ou P-gp que interagem com diversas classes de fármacos e também de excipientes farmacêuticos. Interações fármaco-fármaco ou fármaco-excipiente, resultantes da co-administração de substratos para a P-gp ou seus inibidores podem resultar em um aumento na absorção de um dos fármacos, levando a efeitos adversos em virtude do aumento das concentrações plasmáticas (HAMMAN et al., 2001).

ESTRATÉGIAS DE AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DA SINVASTATINA

As estatinas representam uma classe de drogas que efetivamente podem baixar os níveis séricos de colesterol, por meio da inibição da síntese do colesterol no fígado e outros tecidos. Estudos experimentais mostram que essas drogas diminuem efetivamente processos inflamatórios, têm efeito inibitório na multiplicação celular e modulam negativamente a proliferação endometrial e a angiogênese (NETO et. al, 2007).

Representam os fármacos mais usados para tratamento das hiperlipidemias em prevenção primária e secundária, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doença arterial coronariana (DAC). Estas substâncias, são capazes de mimetizar o substrato natural da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, podendo ser divididas em naturais e sintéticas e diferindo fundamentalmente em termos de potência, perfil farmacocinético, interação farmacológica e efeito indesejado relacionado à miotoxicidade (CAMPO & CARVALHO, 2007).

A sinvastatina é um antilipêmico da classe das estatinas cuja ação é devida à inibição da HMG-CoA redutase reduzindo o LDL colesterol, VLDL e triglicéridos.

diplasmáticos, inibindo a colesterogênese no fígado, aumentando a expressão do gene receptor de LDL (BARACAT, et al., 2009). Em resposta ao conteúdo reduzido de colesterol livre, os fatores de transcrição aumentam a síntese de receptores de LDL, assim como reduzem sua degradação. Um número maior de receptores na superfície dos hepatócitos resulta em remoção aumentada de LDL do sangue, diminuindo seus níveis séricos. Apresenta uma ligação protéica muito alta, da ordem de 95% (CAMPO & CARVALHO, 2007).

A sinvastatina é considerada um pró-fármaco, administrado sob a forma de uma lactona farmacologicamente inativa, devendo ser hidrolizada principalmente no fígado, para o β -hidróxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG CoA redutase. (MALENOVIC et al., 2008). Esta conversão à forma ativa ocorre pela ação de enzimas carboxiesterases inespecíficas presentes no fígado, intestino e em menor concentração no plasma. O extenso metabolismo oxidativo da sinvastatina no fígado humano é mediado por enzimas do citocromo P450 (CYP) principalmente pela CYP 3A (CYP 3A4 e CYP 3A5) (TUBIC-GROZDANIS et al., 2008). As concentrações plasmáticas da sinvastatina, após a administração de doses terapêuticas orais, são muito baixas, em torno de 5%, devido à ação enzimática mediada, no fígado e intestino, pelo citocromo P450 (MALENOVIC et al., 2008).

A sinvastatina é pouco solúvel em água, possui grupos lipofílicos ligados a uma cadeia lateral comum, conforme a Figura 2. Por isso, possui baixa penetração em células não hepáticas, produzindo assim uma maior seletividade para inibição de HMG-CoA redutase hepática e início de ação mais rápido, atingindo picos de concentração em apenas uma hora (CAMPO & CARVALHO, 2007). Este fármaco possui uma tendência a oxidação, significando a perda de um hidrogênio da molécula, iniciada pela união do oxigênio com o fármaco, formando um radical livre oriundo da molécula oxidada, que provoca a destruição de outra molécula do fármaco, caracterizando uma reação em cadeia podendo ser considerada uma das vias mais importantes de oxidação de fármacos, acarretando problemas de estabilidade (FEREIRA, 2008; TOPORISIC et al., 2010).

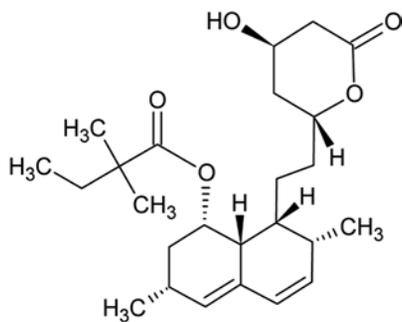


Figura 2. Estrutura química da sinvastatina.

Algumas patentes da última década tem sido depositadas, especialmente nos Estados Unidos, reivindicando a invenção de novas composições farmacêuticas contendo sinvastatina, visando melhorar suas propriedades farmacológicas. Uma dessas patentes propõe a utilização simultânea da sinvastatina e do ácido acetilsalicílico, este último na forma de acetato e micronizado, visando a minimizar os efeitos adversos causados pelo emprego desses dois fármacos separadamente (ULLAH & JAIN;2002).

Outra proposição envolve o retardo da liberação da sinvastatina a fim de evitar o metabolismo no trato gastrointestinal pelo sistema citocromo P450 3A, liberando o fármaco nas regiões do íleo e cólon a fim de que este seja capturado pela veia porta, visando a distribuição direta aos hepatócitos, onde a atividade da HMG-CoA redutase pode ser inibida, minimizando efeitos adversos (BUTLER et al., 2004).

Uma forma alternativa de aumentar a biodisponibilidade da sinvastatina pela via oral foi proposta por VANDERBIST e colaboradores (2004) através do emprego de uma formulação oral líquida contendo óleos como excipientes de uma suspensão do fármaco. Em outra patente, a proposta inovadora propõe a utilização de cápsulas duras ou moles de composição diversa como amido, pectina, derivados de celulose, caseína, bem como gelatina para encapsular estatinas em presença de veículos oleosos, como ácidos graxos dos tipos "ômega-3, 6 e 9", que podem chegar a 90% da formulação (FAWZY & BOBOTAS, 2007). Essa proposta apresenta-se bastante interessante, uma vez que os ácidos graxos do tipo ômega são indicados para o tratamento e prevenção da aterosclerose por reduzir a síntese hepática de triglicerídeos e aumentarem discretamente o HDL-C (SPOSITO, 2007)

No Brasil, os medicamentos contendo sinvastatina são apresentados nas dosagens de 5, 10, 20, 40 e 80 mg por comprimido. A composição da forma farmacêutica varia pouco, apresentando os seguintes excipientes: ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, hidroxianisol butilado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hiprolose, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo.

A presença de ácido ascórbico pode ser devida ao fato de a sinvastatina ser degradada em meios cujo pH seja alcalino. No entanto, a sua presença dificulta o doseamento da sinvastatina através de métodos de espectroscopia na região do UV por apresentar absorvância na mesma faixa de comprimentos de onda (MILLERSHIP & CHIN, 2010). Além da presença desse adjuvante ser um empecilho à determinação, os autores verificaram que o produto de degradação da sinvastatina, um β -hidróxiácido, apresenta espectro de varredura quase sobreponível ao do fármaco inalterado, o que pode levar a ensaios de quantificação

incorretos. Isso pode ser contornado através do uso de técnicas de separação e quantificação como é o caso da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

PREPARAÇÃO DE CÁPSULAS CONTENDO SINVASTATINA EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS: A RELEVÂNCIA DA ESCOLHA DOS EXCIPIENTES

Tendo em vista a importância do acesso aos medicamentos pelo maior número de pacientes, a farmácia magistral é um segmento bastante difundido na terapêutica. Sendo o Brasil um país com diversas carências na área da saúde, inúmeros tratamentos são garantidos aos pacientes através dos medicamentos manipulados, que são ofertados em doses ou associações nem sempre disponíveis comercialmente (LEAL et al., 2007). A manipulação magistral de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral geralmente é feita sob a forma de cápsulas, preparações que, além de permitirem uma dosagem personalizada, garantem a aquisição de um medicamento com um custo inferior ao produzido industrialmente (AZEVEDO et al., 2008).

Dessa forma, a Anvisa promove intensas discussões através de consultas públicas a fim de definir diretrizes para o setor. A RDC 67/2007 é a legislação em vigor que rege as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, as quais são seguidas no país (BRASIL, 2007). Apesar de garantir de forma bastante clara a qualidade das preparações feitas no estabelecimento magistral, não há normas sobre o emprego de excipientes para os medicamentos manipulados. A escolha da melhor formulação para cada fármaco deve ser definida criteriosamente, com base na literatura especializada e a partir de reflexão profunda por parte do profissional farmacêutico. Dentro desse contexto, é importante que os excipientes empregados na preparação de medicamentos – especialmente aqueles mais suscetíveis à alteração da biodisponibilidade – sejam padronizados.

Os excipientes podem auxiliar a liberação do ingrediente ativo, afetando sua biodisponibilidade, eficácia e tolerabilidade (FERREIRA, 2008). Embora os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco, retardando ou promovendo seu efeito farmacológico (CAIAFFAET et al., 2002).

A qualidade de formulações manipuladas de sinvastatina foi avaliada por BACARAT e colaboradores (2008), que mensurou o peso médio das cápsulas, o perfil de dissolução das mesmas, o doseamento e a uniformidade de conteúdo da sinvastatina. Os autores evidenciaram que as cápsulas manipuladas passaram aos testes de peso médio e doseamento. Entretanto, uma dentre as quatro for-

mulações preparadas em diferentes farmácias magISTRAIS apresentou valores de uniformidade de conteúdo abaixo do especificado pela Farmacopéia Brasileira, apresentando valor médio de 82,51%.

Nesse estudo, os autores não relacionaram os resultados de controle de qualidade com a composição de cada formulação, mas caso tenha havido diferença no uso de excipientes, esse fato poderia explicar os resultados observados. De qualquer maneira, cabe destacar a importância do processo de mistura dos adjuvantes com o fármaco na etapa que precede a encapsulação. Uma adequada mistura, empregando técnicas de diluição geométrica, trituração em gral e tamisação, pode garantir a adequada uniformidade de conteúdo (LLOYD et al. 2007).

Além do processo produtivo, a escolha de adjuvantes deve ser racionalizada. Segundo FERREIRA (2008) no SCB o fármaco sinvastatina está classificado como classe II, possuindo alta permeabilidade e baixa solubilidade (0,01 mg/mL) em meio aquoso. A indicação de dosagem máxima é de 80 mg/dia, e, por essa razão, entende-se como necessária à padronização de excipientes para este fármaco. Uma sugestão de excipientes para a preparação de cápsulas de sinvastatina, proposta por esse autor, propõe o uso de antioxidante (BHT – 0,02 a 0,03%); molhante (Laurilsulfato de sódio – 1,0 a 1,5%); desintegrante (Glicolato sódico de amido – 4,0 a 8,0%); deslizante (Dióxido de silício coloidal – 0,2 a 0,4%) e diluente (Celulose microcristalina, Lactose monohidratada malha 200, Manitol e/ou Amido pré-gelatinizado).

A padronização de excipientes conduz a melhores respostas terapêuticas pelos usuários de medicamentos manipulados. No entanto, o controle de qualidade das preparações permanece sendo imprescindível. Na farmácia, a determinação do peso médio de cápsulas é um requisito legal e deve ser sempre realizado, além da descrição, aspecto e caracteres organolépticos (BRASIL, 2007). Porém, é possível que o profissional farmacêutico entenda como necessários também outros ensaios como o doseamento, a avaliação do perfil de dissolução, a identificação de impurezas, análises microbiológicas, dentre outros (MALENOVIC et al., 2008; MILLERSHIP & CHIN, 2010; TOPORISIC et al., 2010) e, para tal, deverá buscar um laboratório credenciado à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS).

A garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos produzidos magistralmente é de responsabilidade do profissional farmacêutico, cabendo a ele, a adequação das técnicas de produção baseadas nas Boas Práticas de Fabricação (BRASIL 2003), para garantir a segurança, eficácia e a confiabilidade das preparações magISTRAIS (MARCATTO et al., 2006). Dessa forma, é importante o estímulo à reflexão sobre aspectos que visem à melhoria da qualidade dos medicamentos manipulados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento da área farmacêutica sempre vem acompanhado pelo aprimoramento das técnicas e dos cuidados na preparação de medicamentos. Assim, o profissional farmacêutico deve estar constantemente atento às novas possibilidades a fim de oferecer medicamentos que representem melhores respostas terapêuticas aos usuários. A preparação magistral de medicamentos empregando fármacos de baixa solubilidade deve ser encarada sistematicamente, mediante o uso criterioso de excipientes padronizados, levando-se em conta a classificação biofarmacêutica da substância ativa. Devido à elevação dos níveis séricos de colesterol na população, sinvastatina tem sido uma terapia muito empregada na atualidade. Por essa razão, deve-se ter cuidado redobrado na manipulação dos medicamentos que a contenham a fim de garantir a eficácia e a segurança terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBIKE, A. A.; MAHADICK, K. R.; PARADKAR, A.. Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Simvastatin, a Low Tg Drug: In Vitro and in Vivo Evaluations. *Pharmaceut. Res.* v. 22, n. 6, p. 990-998.
- AMIDON G. L.; LENNERNAS H. ; SHAH V. P.; AND CRISON J. R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceut. Res.* n. 12, v. 3, p. 413-420, 1995.
- AZEVEDO, R.; RIBEIRO, G. P.; ARAÚJO, M. Desenvolvimento e validação do ensaio de captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* v. 44, n. 2, pp. 261-269, 2008.
- BARACAT, M.; MONTANHER, C.; KUBACKI, A.; MARTINEZ, R.; ZONTA, G.; BATISTUZZO, J. A.O.; MOSAYUKI I.; YUKIKO, E. *Formulário Médico Farmacêutico*. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006, 670 p.
- BHARDAWAJ, R. K.; HERRERA-RUIZ, D. R.; XU, Y.; CARL, S. M.; COOK, T. J.; VORSA, N.; KNIPP, G. T. Intestinal Transporters in Drug Absorption. In: KRISHNA, R.; YU, L. *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. New York:Spring, 2008, 396 p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. DOU, Brasília, 09 de outubro de 2007.
- BUTLER, J.; DEVANE, J.; STARK, P.. Pharmaceutical Formulations and Methods for Modified Release of Statin Drugs. US 2004/0132802A1, July, 8, 2004.
- CAMPO, V.L.; CARVALHO, I.; Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. nova*, v.30, n.2, 2007.
- CAIAFFAL, M.; OLIVEIRA, D.; PINHEIRO, V.; GUERRA, M.; PINHO, J. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. *Rev. Lecta.* v. 20, n. 1, p. 77-90, 2002.
- CHAKRABORTY, S.; SHUKLA, D., MISHRA, B.; SINGH, S. Lipid – An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* n. 73, p. 1-15, 2009.
- DAHAN, A.; HOFFMAN A. Enhanced gastrointestinal absorption of lipophilic drugs, in: *Enhancement in Drug Delivery*, Florida: CRC Press, 2006, p. 111-127, 656 p.
- DEFERME, S.; ANNAERT, P.; AUGUSTIJNS, P. In Vitro Screening Models to Assess Intestinal Drug Absorption and Metabolism. In: *Drug Absorption Studies In situ, In vitro and In silico Models*. New York: Springer, 2008, Cap. 8.
- DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. *Int J Pharm.* v. 321, p. 1-11, 2006.
- DUARTE, J.; NERY, M.; GIANOTTO, E.; GEORGETTI; CASAGRANDE, R. Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. *Lat. Am. J. Pharm.* v. 28, n.3, p. 427-432, 2009.
- FAWZY, A.; BOBOTAS, G.. Coating Capsules with Active Pharmaceutical Ingredients. US2007/0212411A1, September, 13, 2007.
- FERREIRA, A. O. *Guia Prático da Farmácia Magistral*. V.1, 3ª ed., Pharmabooks, p. 43-47; 69-72, 2008, 836 p.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. Food and Drug Administration, Rockville, MD, 2000. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- GAMSIZ, E. D.; MILLER, L.; THOMBRE, A. G.; AHMED, I.; CARRIER, R. L. Modeling the Influence of Cyclodextrins on Oral Absorption of Low-Solubility Drugs: I. Model Development. *Biotechnol. Bioeng.* v. 105, n. 2, 2009.
- GROZDANIS, M.; HILFINGER, J.; AMIDON, G.; KIM, J.; KIJEK, P.; STAUBACH, P.; LANGGUTHI, P. Pharmacokinetics of the CYP 3A Substrate Simvastatin following Administration of Delayed Versus Immediate Release Oral Dosage Forms. *Pharmaceut. Res.* V. 25, n. 7, p. 1591-1600, 2008.
- HAMMAN, M.A., BRUCE, M.A., HAEHNER-DANIELS, B.D., HALL, S.D.. The effect of rifampin administration on the disposition of fexofenadine. *CPT*, n. 69, v. 3 p. 114-121, 2001.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 3-25.
- HEIMBACH, T.; FLEISHER, D.; KADDOUMI, A.. Overcoming Poor Aqueous Solubility of Drugs for Oral Delivery. In: STELLA, Valentino. *Prodrugs: Challenges and Rewards*. Springer New York, 2007, Capítulo 5.

- HORTER, D.; DRESSMAN, J.B., Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliver. Rev.* n. 25, p. 3–14, 1997.
- KHANDELWAL, A.; BAHADDURI, P. M.; CHANG, C.; POLLI, J. E.; SWANAN, P. W.; EKINS, S.. Computational Models to Assign Biopharmaceutics Drug Disposition Classification from Molecular Structure. *Pharmaceut. Res.*, v. 24, n. 12, 2249-2262, 2007
- LAND, L. M.; LI, P.; BUMMER, P. M. The Influence of Water Content of Triglyceride Oils on the Solubility of Steroids. *Pharmaceut. Res.* v. 22, n. 5, p. 784-788, 2005.
- LANGER, R.; PEPPAS, N. A. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *AIChE Journal.* n. 49, v. 12, p. 2990–3006, 2003.
- LEAL, L. B.; SILVA, M. C. T.; SANTANA, D.P. Preços x qualidade e segurança de medicamentos em farmácias magistrais. *Infarma*, v. 19, n. 1, 2007.
- LIPINSKI, C.A., LOMBARDO, F., DOMINY, B.W., AND FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliver. Rev.* n. 23, p. 3–25, 1997.
- LIPINSKI, C. A. Poor Aqueous Solubility—An Industry Wide Problem in Drug Discovery. *Am. Pharm. Rev.* n. 5, v. 3, p. 82–85, 2002.
- LLOYD, A. J.; NICHOLAS G. P.; HOWARD C. A. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed., 2007, 776 p.
- MARCATTO, A.; LAMIM, R.; BLOCK, L.; BRESOLIN, T.. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* v. 26, n.3, p. 221-225, 2005.
- MALENOVIC1, A.; JANCIC-STOJANOVIC1, B.; MEDENICA M.; IVANOVIC1, D.. Microemulsion Liquid Chromatographic Screening of Simvastatin and its Active Metabolite in Human Plasma. *Acta Chromatogr.* v. 20, n.4, p. 595-607, 2008.
- MILLERSHIP, J. S.; CHIN, J.. Determination of Simvastatin in Tablet Formulations by Derivative UV Spectrophotometry. *J. Anal. Chem.* V. 65, n. 2, p. 164–168, 2010.
- NETO, J. N.; TORRES, O. J.M.; BORGES, M. O.R.; COELHO, T. M.; CORTES, A. G.P.; ESTEVES, G. L.; Modificações do volume e da histologia de focos de endometriose em ratas tratadas com sinvastatina. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v.29, n.8, 2007.
- OLIVEIRA, P. G.; STORPIRTIS, S.. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. *Rev. Bras.Ciênc Farm*; 35 (supl. 1) p. 71, 1999.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica*, Lisboa: Calouste-Gulbekian, vol. 3, 5ª edição, 2008, 2257 p.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K.; *Farmacologia*, 5ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 829 p.
- SHARMA, P.; DENNY, W. A.; GARG, S. Effect of wet milling process on the solid state of indomethacin and simvastatin. *Int. J. Pharm.* n. 380, p. 40-48, 2009.
- SILVA, A. V.A.; FONSECA S. G.C.; ARRAIS, P. S.D.; FRANCELINO, E. V. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* v.44, n.3, 2008.
- SOUZA, J.; FREITAS, Z.; STORPIRTIS, S.. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* v.43, n.4, p. 515-527, 2007
- SPOSITO, A. C.; CAMARELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M.. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.* V. 88, Supl. I, p. 1-19, 2007
- STAHL, P. H.. Preparation of Water-Soluble Compounds through Salt Formation. In: WERMUTH, C. G. *Practice of Medicinal Chemistry*, 2ª Ed. Illkirch: Academic Press, p. 601–615, 2003.
- SURESH, G.; MANJUNATH, K.; VENKATESWARLU, V.; SATYANARAYANA, V.. Preparation, Characterization, and In Vitro and In Vivo Evaluation of Lovastatin Solid Lipid Nanoparticles. *AAPS PharmSci-tech*, n. 8, v. 1, p. E1-E9.
- RYTTING, E.; LENTZ, K.; CHEN, X-Q.; QIAN, F; VENKATESH, S. *AAPS J.* n.7 v. 10, p. E79-E105.
- TOPORISIC, Rebeka; MLAKAR, Anita; HVALA, Jernej; PRISLAN, Iztok; ZUPANCIC-KRAJL, Lucija. Identification of new impurities of enalapril maleate on oxidation in the presence of magnesium monoperoxyphthalate. *J. Pharm. Biomed. Anal.* v. 52, p. 294–299, 2010.
- ULLAH; I.; JAIN, N. B. Pharmaceutical Composition Containing a Combination of a Statin and Aspirin and Method. US2002/0034546 A1, Mar. 21, 2002.
- VANDERBIST, F.; SERENO, A. M.; BAUDIER, P. U. Oral Pharmaceutical Composition Containing a Statin Derivative. US2004/0235935 A1 November, 25,2004.
- WENLOCK, M. C.; AUSTIN, R. P.; BARTON P.; DAVIS A. M.; AND LESSON P. A comparison of physicochemical property profiles of development and marketed oral drugs. *J. Med. Chem.* v. 46, p. 1250–1256, 2003.
- WU, C-Y.; BENET, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceut. Res.* v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.