

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE CÁPSULAS DE  
SINVASTATINA**

**PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SIMVASTATIN CAPSULES**

**Vagner Rogério Sant'Anna<sup>1</sup>; Paulo Cesar Pires Rosa<sup>2</sup>; Iara Lúcia Tescarollo Dias<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Aluno do Curso de Farmácia, USF, Bragança Paulista

<sup>2</sup>Graduado do Curso de Farmácia, USF, Campinas

<sup>3</sup>Professor Orientador de Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Farmácia, USF, Bragança Paulista

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

**Palavras-chave:** simvastatina, cápsulas, controle de processo

**Keywords:** simvastatin, capsules, process control

**RESUMO**

A simvastatina corresponde a um dos fármacos mais usados para tratamento das hiperlipidemias. No Brasil, é comercializada sob as formas farmacêuticas de comprimidos e comprimidos revestidos em doses que variam de 5 mg a 80 mg por comprimido. O elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas tem tornado o tratamento excessivamente caro para a população. A manipulação de cápsulas de simvastatina abre a possibilidade de aquisição do medicamento por um custo menor. Apesar das vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e avaliação de cápsulas de simvastatina obtidas em pequena escala, empregando-se a diluição geométrica como regra de mistura. As cápsulas produzidas foram avaliadas em relação ao peso médio, desintegração, doseamento, dissolução e ao controle de processo. As cápsulas se apresentaram dentro dos limites farmacopeicos preconizados.

## **ABSTRACT**

Simvastatin is one of the most popular drugs used to treat hyperlipidemias. In Brazil it is marketed in dosage forms tablets and coated tablets in doses ranging from 5 mg to 80 mg per tablet. The high value of pharmaceutical products, making the treatment is too expensive to be supported by the population. The manipulation of simvastatin capsules opens the possibility of acquiring drug cheaply. Despite the advantages that the compounded drug product offers in relation to manufactured, there are numerous obstacles that hinder the growth of the sector, the largest being the lack of credibility of the product by the alleged absence of a rigid quality control. This work aimed at the development and evaluation of simvastatin capsules obtained on a small scale, using geometric dilution and mixing rule. The capsules produced were evaluated in relation to average weight, disintegration, assay, dissolution and process control. The capsules were inside the limits recommended by Pharmacopeia.

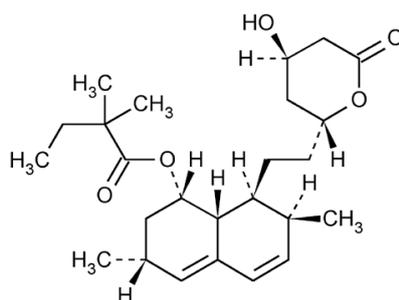
## **INTRODUÇÃO**

As dislipidemias caracterizam-se por alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas (Brasil, 2002). Numerosos estudos experimentais, epidemiológicos e ensaios clínicos estabeleceram claramente a associação entre dislipidemia e aumento do risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-C), a redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também o aumento de triglicerídeos (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte no mundo (Campo e Carvalho, 2007). O Brasil acompanha este fenômeno internacional, apresentando estatísticas que demonstram que as principais causas de morte são as doenças cardiovasculares, com valores percentuais em torno de 25%, responsáveis por cerca de 250.000 mortes ao ano (Brasil, 2002). Vários ensaios clínicos, tanto de prevenção primária quanto secundária, evidenciam que a redução do LDL-C diminui a taxa de eventos cardiovasculares e os tratamentos usados podem reduzir a incidência de doença isquêmica do coração e o risco de morte (SBC, 2001). Entretanto, e o uso de fármacos hipolipemiantes, como os da classe das estatinas, ainda constituem a melhor estratégia para reduzir o LDL-C (Brasil, 2002).

As estatinas correspondem a uma classe de fármacos mais usada para tratamento das hiperlipidemias, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doença arterial coronariana. Estes efeitos são resultantes da atividade inibidora das estatinas sobre 3-hidroxi-3-metil-glutaril-

coenzima A (HMGCoA) redutase, que tem a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese de colesterol (Brasil, 2002; Campo e Carvalho, 2007). No Brasil, cinco estatinas são comercializadas sob a forma farmacêutica comprimidos, sendo relacionados os seguintes fármacos e doses: lovastatina de 20 mg a 80 mg; sinvastatina de 10 mg a 80 mg; pravastatina de 20 a 40 mg; fluvastatina de 10 a 80 mg e atorvastatina de 10 mg a 80 mg. Dentre as estatinas relatadas, merecem destaque a sinvastatina e a lovastatina, por produzirem um maior nível de HDL-colesterol e maior diminuição de triglicérides séricos, triglicérides VLDL e colesterol VLDL. Além disso, a sinvastatina e a lovastatina apresentam atividade antiaterogênica relacionada à melhora da disfunção endotelial e vasomotora, diminuição da formação de trombos plaquetários e modulação na atividade fibrinolítica em pacientes hipercolesterolêmicos (Brasil, 2002). Estes efeitos contribuem para redução de quadros de isquemia do miocárdio e incidência de infarto, com conseqüente diminuição do índice de mortalidade total causado por doenças cardiovasculares (Brasil, 2002).

A sinvastatina (Figura 1) é um derivado metilado da lovastatina que inibe competitivamente a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMGCoA) redutase, a qual catalisa a biossíntese do colesterol nas etapas iniciais. Como resultado, reduz as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), aumentando o colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzindo os triglicérides plasmáticos (Franz, 2000; Brasil, 2002; USP, 2008).



**Figura 1.** Fórmula estrutural da sinvastatina (USP, 2008).

É indicada na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica, tratamento adjuvante de hiperlipidemias em pacientes não-responsivos à dieta

exclusivamente, tratamento de hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (Franz, 2000; Brasil, 2002).

No Brasil, é comercializada sob as formas farmacêuticas de comprimidos e comprimidos revestidos em doses que variam de 5mg a 80 mg por comprimido (DEF 2010/2011). O fármaco apresenta-se como um pó branco. Seu peso molecular é de 418,6 g/mol. Praticamente insolúvel em água, a sinvastatina é solúvel em álcool, clorofórmio e álcool metílico, moderadamente solúvel em propilenoglicol e muito ligeiramente solúvel em éter de petróleo. Sofre oxidação e deve ser estocada em atmosfera de nitrogênio. Os comprimidos devem ser armazenados em recipientes herméticos e à temperatura entre 5 e 30° C (USP, 2008).

Os excipientes usados para produção de sinvastatina em formas farmacêuticas de via oral variam em relação ao fabricante. Geralmente, estão descritos a celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado, hidroxpropilmetilcelulose, hidroxianisol butilado (BHA) como antioxidante, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo, indigotina e quinolina amarela em substrato de alumina (Rudnic e Sschuartz, 2000; DEF 2010/2011). Por outro lado, a produção de formas farmacêuticas sólidas contendo sinvastatina apresenta limitações em virtude das inadequadas propriedades de fluxo, da baixa estabilidade apresentada pelos mesmos e elevada propensão ao processo oxidativo (Franz, 2000; ENSP, 2002) o que tem levado ao desenvolvimento de estratégias tecnológicas para a produção de medicamentos contendo este fármaco (Franz, 2000; ENSP, 2002). Tais considerações repercutem no elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas, tornando o tratamento excessivamente caro para a população. Neste sentido, a manipulação de cápsulas de sinvastatina abre a possibilidade de aquisição do medicamento por um menor custo. Porém, apesar das inúmeras vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade. De forma geral, a literatura destaca questões relevantes na qualidade de produtos manipulados, principalmente no que tange a produção de cápsulas de sinvastatina (Baracat et al, 2009). Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho consistiu-se no desenvolvimento de cápsulas de sinvastatina em pequena escala, empregando-se a regra de mistura por diluição geométrica, avaliação da qualidade e controle de processo.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

As amostras de cápsulas de sinvastatina 10 mg foram produzidas com as seguintes matérias-primas: sinvastatina; lactose; dióxido de silício coloidal e cápsula de gelatina dura n. 4, todos com de grau de pureza farmacêutico. Além dos equipamentos normalmente utilizados em laboratório de desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos, foram empregados os seguintes: Encapsulador Manual Marca Ideal; Balança analítica - Bioprecisa modelo FA2104N; Desintegrador - Nova Ética modelo 301-3 AC; Dissolutor - Nova Ética modelo 299-3; Banho de Ultra-som - Unique modelo USC-800. As determinações quantitativas foram efetuadas em Cromatógrafo – HPLC MERCK HITACHI Modelo Bomba L 7.100, Auto Samples L 7.200; Detector 7.400; Forno 7.300, empregando-se coluna L1, de 4,6mm x 25cm, fase móvel constituída por acetonitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35) e detecção a 238 nm.

### **Desenvolvimento farmacotécnico**

A partir das densidades aparente e compactada, obtidas para as matérias-primas propostas, determinou-se o tamanho da cápsula e a quantidade total de excipiente a ser usada. Os cálculos foram efetuados adotando-se a tabela da capacidade média das cápsulas, proposta por Prista et al (1995), Allen Jr et al (2007), a qual relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros. Foi preparado um lote de 240 cápsulas de sinvastatina 10 mg (escala de bancada), segundo procedimentos farmacotécnicos descritos na produção de cápsulas (Prista et al, 1995; Allen Jr et al, 2007). A mistura foi efetuada empregando-se a diluição geométrica para garantir homogeneidade. As formulações foram preparadas com encapsulador manual, acondicionadas em frascos opacos, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente. As amostras foram analisadas em relação ao aspecto, peso médio, desintegração, teor e à dissolução, seguindo metodologias da Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) e Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008). Os excipientes foram selecionados de acordo com a revisão da literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. As quantidades utilizadas nas formulações foram baseadas nas descrições de Allen Jr et al (2007), Thompson (2006) e Kibbe (2000) estando apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes utilizados no preparo das cápsulas de sinvastatina.

<b>Componentes</b>	<b>Quantidades/ cápsula</b>	<b>Quantidades/ 240 cápsulas</b>
sinvastatina	0,010 g	2,4 g
lactose	0,100 g	24 g
dióxido de silício coloidal	0,003 g	0,72 g
cápsula n.4	1 unidade	240 unidades

### **Peso médio**

As determinações do peso médio foram efetuadas de acordo com o método e critérios preconizados na Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988). Por meio da pesagem individual de 20 cápsulas, foram calculados o peso médio, o desvio-padrão (DP) e o desvio padrão relativo (DPR %). De acordo com a especificação farmacopeica, os resultados devem estar dentro de um desvio permitido de  $\pm 7,5$  %. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas.

### **Tempo de desintegração**

O teste para determinação do tempo de desintegração das cápsulas foi realizado conforme método descrito na Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988), utilizando-se 06 cápsulas de cada amostra para o teste, água a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  como líquido de imersão, usando aparelho desintegrador, observando-se ao longo de 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

### **Doseamento**

O teste para determinação do teor de sinvastatina nas cápsulas foi realizado conforme método descrito na Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008). Para determinação do teor removeu-se e homogeneizou-se todo o conteúdo de 10 cápsulas, pesou-se e transferiu-se, a seguir, para balão volumétrico de 250 mL. Completou-se o volume com a fase móvel constituída por acetonitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35). Esta solução foi centrifugada e diluída para obter a concentração de leitura de 0,1 mg por mL. Injetou-se separadamente volumes iguais (10  $\mu\text{L}$ ) da solução padrão e da

solução da amostra no cromatógrafo empregando-se coluna L1, de 4,6mm x 25cm, fase móvel constituída por acetoneitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35) e detecção a 238 nm e velocidade de fluxo de 1,5 mL por minuto. A partir dos cromatogramas, calculou-se a quantidade, em mg de sinvastatina a partir da fórmula:  $(L / D)C(r_U / r_S)$  em que L é a quantidade rotulada, em mg de sinvastatina em cada cápsula, D é a concentração, em mg / mL, da sinvastatina na amostra, C é a concentração, em mg / mL, sinvastatina padrão, e  $r_U$  trata-se da área do pico de sinvastatina amostra e  $r_S$  trata-se da área do pico do padrão, ambas obtidas a partir do ensaio.

### **Teste de dissolução**

O teste de dissolução das amostras foi realizado conforme condições descritas na Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008), empregando-se como meio de dissolução, 900 mL de uma mistura de tampão fosfato pH 7,0 com 0,5% de lauril sulfato de sódio, rotação 50 rpm, aparato 2 e tempo de coleta 30 minutos. O fármaco foi dosado segundo metodologia empregada para a verificação do teor.

### **Controle de processo**

Foi determinado a partir do peso médio (gramas) de 20 unidades, selecionadas aleatoriamente (Ferreira, 2002). O tabelamento dos dados e a elaboração do gráfico de controle foram realizados utilizando o programa Microsoft Excel<sup>®</sup>. A Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) aceita uma variação individual de  $\pm 7,5\%$  para o peso das cápsulas estudadas, sendo assim, o gráfico de controle foi elaborado empregando-se a linha central, referente ao Peso Médio Teórico (PMT) da formulação e as linhas intermediárias de controle foram determinados como + 7,5% Limite Superior de Controle (LSC) e - 7,5% Limite Inferior de Controle (LIC).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em virtude do elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas contendo sinvastatina, o que causa um impacto na saúde pública pela não aderência à terapia medicamentosa decorrente ao valor do tratamento, a manipulação de cápsulas de sinvastatina abre a possibilidade da aquisição medicamento por um custo menor. Desta forma, fatores relacionados ao processo produtivo e à avaliação da qualidade de produtos manipulados tornam-se relevantes. Ressaltamos ainda que a produção em pequena escala concentra-se nas farmácias de manipulação a qual segue as recomendações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 067/07 da ANVISA (Brasil, 2007).

A RDC estabelece que as farmácias devam assegurar a qualidade de todos os produtos reembalados, diluídos, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação. No caso da forma farmacêutica cápsula, os testes que garantem a qualidade das mesmas são: peso médio, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução e teor. A não conformidade de qualquer destes parâmetros prejudica a biodisponibilidade dos princípios ativos (Brasil, 2007).

Embora o processo magistral seja regulamentado e fiscalizado, ainda há descrédito quanto à qualidade do medicamento manipulado, uma vez que estudos demonstram que há falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (Caiaffa et al, 2002; Marcatto et al, 2005; Pissato et al, 2006; Meneghini e Adams, 2007). Para a produção de cápsulas, é desejável a análise prévia e determinação das principais características dos excipientes, fármacos e etapas de produção das cápsulas. As operações unitárias como pesagem, trituração, mistura e encapsulamento, também são bastante importantes. As características da formulação, as mudanças provocadas pelos excipientes e fatores como uso de doses muito altas ou baixas de fármacos, fluxo pobre, falta de lubrificação, adesividade de componentes no encapsulador, higroscopicidade e falta de uniformidade podem ser usados como ferramentas para proposta de formulações mais robustas.

Os principais fatores que influenciam escolha dos excipientes para o preparo das cápsulas são: fluidez, tamanho, distribuição das partículas, umidade, densidade, compatibilidade, solubilidade, efeito na bioequivalência, abrasividade, estabilidade, custo, disponibilidade e aceitação governamental. Neste trabalho, foram selecionados misturas de excipientes que conferissem as melhores propriedades farmacotécnicas de produção, sendo que os dados levantados sobre os mesmos não demonstraram relatos de incompatibilidades com a sinvastatina (Kibbe, 2000).

Na preparação de cápsulas, normalmente são empregados diluentes para completar o volume de acordo com a capacidade de enchimento, lubrificantes para evitar a aderência e facilitar o fluxo do pó na encapsuladora. Para este trabalho, foram selecionados como excipientes a lactose e o dióxido de silício coloidal. A lactose foi usada como excipiente diluente (Kibbe, 2000; Thompson, 2006; Allen et al, 2007). O dióxido de silício coloidal foi empregado como um otimizador de fluxo, com características deslizantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas impedindo que ocorram aglomeração e segregação do material, devido ao seu reduzido tamanho de partícula, também apresenta efeito adsorvente

(Kibbe, 2000; Thompson, 2006; Allen et al, 2007). Neste trabalho, optou-se pela produção, em pequena escala, de cápsulas de sinvastatina. A produção em pequena escala permite uma análise primária em relação às perdas de cada etapa do processo de preparação e, se necessário, correções prévias de não-conformidades e ajustes. A técnica da diluição geométrica para a mistura entre os excipientes e o princípio-ativo foi escolhida com o objetivo de se obter maior homogeneidade, minimizando possíveis artefatos técnicos na uniformidade de conteúdo.

Os testes farmacopeicos foram realizados para avaliar a qualidade das cápsulas de sinvastatina 10 mg produzidas. As determinações da variação de peso e dados do Desvio-padrão e Desvio-padrão relativo da amostra produzida estão representadas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Valores dos pesos médios das cápsulas contendo sinvastatina 10 mg.

<b>Itens avaliados</b>	<b>Resultados</b>
Peso médio (mg)	151,0
DP	6,3
DPR (%)	4,2
Variação média (%)	7,5
Limite superior (mg)	161,5
Limite inferior (mg)	138,7

Observa-se que os resultados foram satisfatórios e mantiveram-se dentro dos limites superiores e inferiores, o que pode ser indicativo de que o processo de encapsulação foi realizado corretamente. O ensaio de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas desintegram-se dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas ao teste. A Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) preconiza que após 45 minutos as cápsulas devam estar totalmente desintegradas. No ensaio, as cápsulas de sinvastatina se apresentaram dentro desta faixa sendo o tempo máximo de desintegração de 11 minutos. Os resultados da determinação do teor revelaram-se dentro dos parâmetros farmacopeicos, ou seja, de no mínimo 90% e no máximo 120% (Tabela 3).

**Tabela 3** - Resultados da determinação do teor das cápsulas de sinvastatina.

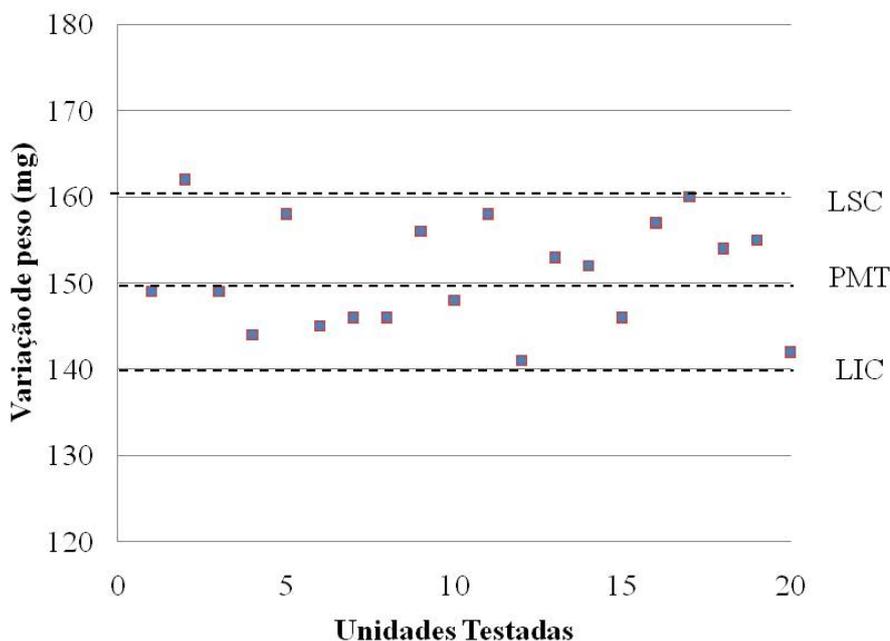
Teste	Resultados teor (%)
1	103,45
2	101,46
3	102,81
<b>Média</b>	102,6
<b>DP</b>	1,02
<b>DPR (%)</b>	0,9

O teste de dissolução envolve a quantificação do fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica, por unidade de tempo, em condições padronizadas de temperatura, agitação, meio e interface sólido/líquido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 4. Todas as unidades testadas apresentaram resultados dentro dos parâmetros especificados.

**Tabela 4** - Resultados no teste de dissolução das cápsulas de sinvastatina 10 mg.

Cubas	Resultados (%) liberação
1	93,7
2	97,9
3	108,9
4	102,0
5	90,2
6	83,0
<b>Média</b>	95,9
<b>DP</b>	9,12
<b>DPR (%)</b>	9,50

O controle de processo foi efetuado a partir da determinação dos pesos individuais (Figura 2) obtidos durante a produção das cápsulas, sendo considerados satisfatórios os resultados apresentados dentro dos limites de especificação de  $\pm 7,5\%$  em relação ao peso teórico. De acordo com os dados apresentados na Figura 2, é possível observar que a maioria dos resultados (95%) está dentro da faixa compreendida entre  $PMT \pm 7,5\%$  de variação e apenas 5% na faixa entre  $PMT \pm 10\%$ .



**Figura 2.** Controle de processo obtido através da determinação dos pesos individuais das cápsulas de sinvastatina 10 mg, sendo LSC o Limite Superior de Controle, PMT o Peso Médio Teórico e LIC o Limite Inferior de Controle.

## CONCLUSÃO

De acordo com as condições experimentais utilizadas neste trabalho, foi possível concluir que as cápsulas de sinvastatina foram obtidas com êxito. O trabalho desenvolvido demonstrou, de forma simples e objetiva, a importância da escolha correta dos excipientes e técnica adequada de preparo para a obtenção das melhores propriedades farmacotécnicas de produção e qualidade de medicamentos magistrais.

Os resultados dos ensaios de peso médio, teor, tempo de desintegração e dissolução das cápsulas mostraram-se satisfatórios e dentro das especificações. A qualidade dos produtos obtidos só pôde ser avaliada e comprovada por meio dos resultados das análises físico-químicas realizadas, demonstrando, portanto, a importância da sua execução nas farmácias de manipulação, de forma a garantir total qualidade ao paciente.

## REFERÊNCIAS

- Ansel HC, Popovick NC, Alen Jr LV. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8. ed. São Paulo: Artmed Editora S.A, 2007, 776 p.
- Baracat MM, Montanher CLS, Kubacki AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC, Nery MMF, Gianotto EAS, Georgetti SR, Casagrande R. Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. *Lat. Am. J. Pharm.* 28(3): 427-32, 2009.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 10 de out. 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Consulta Pública SAS/MS nº 13, de 12 de novembro de 2002. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>> [2010 set. 23].
- Caiaffa MC, Oliveira DL, Pinheiro VA, Guerra MO, Pinho JJRG. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. *Cinética de dissolução*. *Revista Lecta*, 20(1): 77-90, 2002.
- Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. Nova*. 30: 425-430, 2007.
- DEF 2010/2011: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: EPUC, 2010. 1081p.
- ENSP. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002. Rio de Janeiro: ENSP, 2002. Livro Eletrônico. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/INDEX.HTM](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM)> [2011 mar. 10].
- Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 2.ed. Juiz de Fora: Oesp Gráfica, 2002, p.1-86; p.440-53.
- Franz ND. Medicamentos Cardiovasculares. In: Remington JR, Genaro AR. *Remington: A ciência e a prática da farmácia*. 20. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2000, p.1325-56.
- Kibbe AH. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2000, 651p.
- Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin, TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 26(3): 221-225, 2005.
- Meneghini LZI, Adams AIH. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. *Revista Brasileira de Farmácia*. 88(2): 67-70, 2007.
- Pissatto S, Prado JN, Moraes E, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farm. Bonaerense*, 25(4): 550-554, 2006.

- Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, 1450p.
- Rudnic E, Sschoartz JD. Formas farmacêuticas sólidas por via oral. In: Remington JR, Genaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2000, p.885-914; p.1347.
- SBC. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol.77 (suppl III):1-48, 2001.
- Thompson, JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- USP. United States Pharmacopeia, 31. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.