



Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de farmácia

Fármacos armazenados em porta-comprimidos de uso cotidiano: análises qualitativas e quantitativas

Autor: Pedro Henrique Felizardo Silva
Curso/Semestre: Farmácia - 2/2025
Matrícula: 200026135

Brasília - DF, dezembro, 2025

PEDRO HENRIQUE FELIZARDO SILVA

Fármacos armazenados em porta-comprimidos de uso cotidiano: análises qualitativas e quantitativas

Monografia submetida como um dos requisitos para conclusão do curso, de Farmácia, Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Barreto de Sousa

Coorientadora: Profa. Dra. Náira da Silva Campos

Brasília - DF, dezembro, 2025

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que foram meu suporte emocional e financeiro incondicional. Agradeço profundamente por todo o incentivo à busca pela educação e ao ensino superior, valores que me trouxeram até aqui. Obrigado por todo o esforço para me manter em Brasília e por me proporcionarem as condições necessárias para que eu pudesse me dedicar a este sonho. Vocês são a base de tudo.

À minha esposa, que trilhou exatamente o mesmo caminho que eu, dividindo a mesma faculdade, o mesmo turno e o mesmo curso. Sem o seu apoio constante, sua parceria e compreensão eu realmente não sei se teria concluído esta etapa. Agradeço por tornar a caminhada mais leve com certeza, tudo teria sido infinitamente mais difícil sem você ao meu lado.

Ao Professor Doutor João, a minha sincera gratidão por ter escutado uma simples curiosidade minha e me guiado para transformá-la em uma resposta através da ciência. Obrigado por acreditar nesta ideia, por tornar este trabalho uma realidade e por toda a paciência e ajuda durante a confecção e estruturação desta pesquisa.

À Professora Naira e a toda a equipe do Laboratório de Farmacognosia, agradeço imensamente pela generosidade em ceder o espaço e as ferramentas essenciais para o desenvolvimento deste estudo. Mas, acima de tudo, obrigado por me acolherem e me auxiliarem em diversas etapas, desde a pesquisa de dados até a utilização do CLAE e outros aspectos técnicos.

Aos meus amigos da UnB, que foram essenciais para que eu estivesse aqui hoje. Agradeço não apenas pelo compartilhamento de estudos e materiais, mas principalmente pelos momentos de descontração e pelos laços que cultivamos. Vocês me deram ânimo nos dias difíceis e transformaram essa jornada acadêmica em uma memória feliz que levarei com carinho para o futuro.

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo testar se porta-comprimidos são um fator de risco na utilização de medicamentos, aliada a uma análise crítica baseada nos resultados obtidos quanto aos aspectos regulatórios da farmacopeia brasileira e as concentrações aceitáveis presentes nos medicamentos. Dessa forma, três medicamentos de uso contínuo foram selecionados: Losartana potássica, Glifage® e simvastatina. Este estudo foi feito utilizando um roteiro de inspeção baseado na legislação vigente, a análise buscou primeiro formar uma base sólida para construção de curvas analíticas, utilizando-se de padrões que passaram por ressonância magnética nuclear para atestar sua pureza e por cromatografia líquida de alta eficiência, tanto para quantificação quanto para atestar por meio de dois métodos a qualidade dos padrões. Com efeito, foram realizados experimentos em sequências de 7 em 7 dias, para aferir as respectivas concentrações dos princípios ativos dos medicamentos (Losartana potássica, Glifage® e simvastatina). Quanto ao porta-comprimidos ser ou não um fator de risco, temos que os resultados apontaram para um uso majoritariamente seguro em 7 dias, onde os 3 medicamentos não apresentaram variação significativa em suas concentrações. Para usos de 14 dias até um mês os resultados foram mistos, a simvastatina se manteve estável em concentrações dentro do permitido durante 1 mês dentro do porta-comprimidos, já para a metformina e losartana observamos resultados mistos, mas que apontavam para uma queda significativa ao longo do tempo em suas concentrações. Concluímos que o porta comprimidos pode ser usado com segurança para os 3 fármacos em um período de 7 dias, mas que seu uso deve ser evitado em relação a losartana e metformina em períodos superiores a 7 dias.

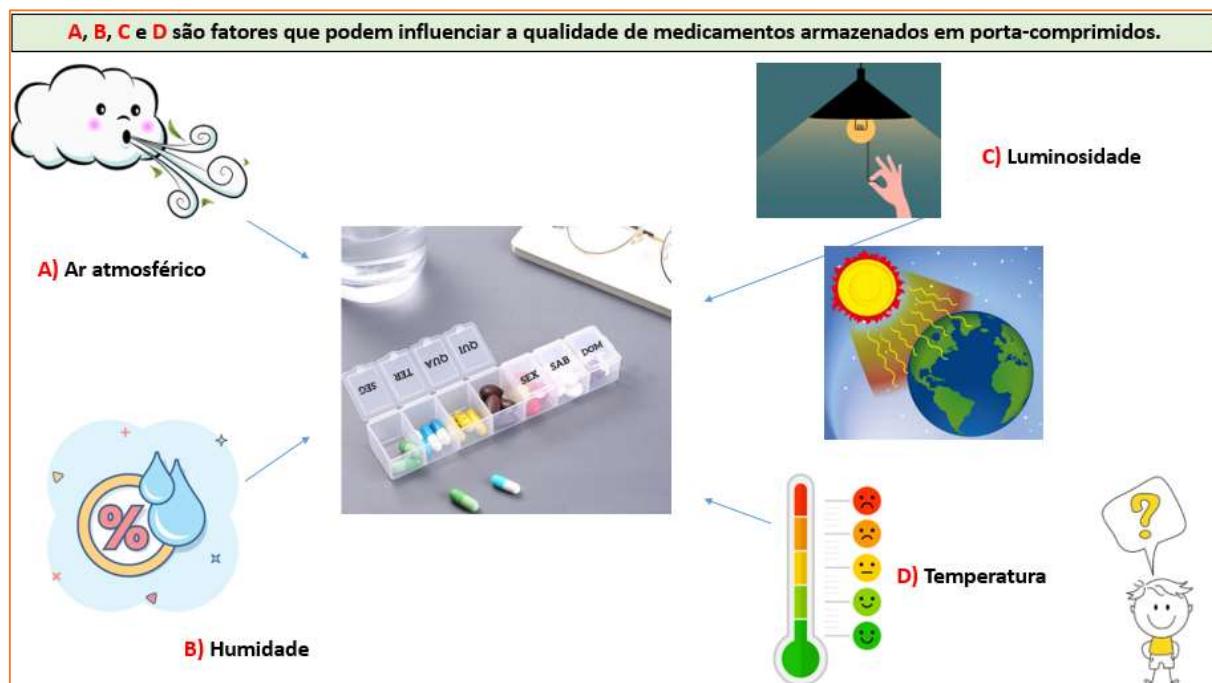
Palavras-chave: Porta-comprimidos. Sistemas analíticos. Medicamentos. Cromatografia líquida de alta eficiência, RMN.

Abstract

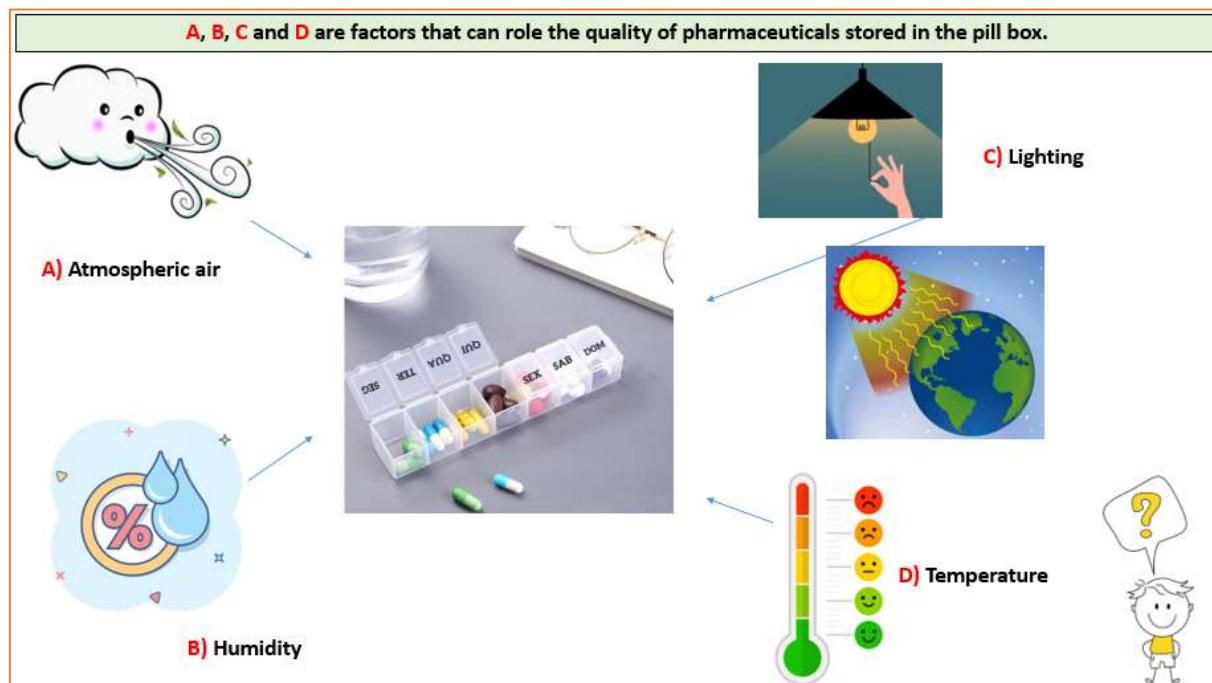
This study aimed to test whether pill organizers are a risk factor in medication use, coupled with a critical analysis, based on the obtained results, of the regulatory aspects of the Brazilian Pharmacopeia and the acceptable concentrations in medicines. Thus, three continuous-use medications were selected: losartan, metformin, and simvastatin. This study was conducted using an inspection protocol based on current legislation. The analysis first sought to establish a solid foundation for the construction of an analytical curve, using standards confirmed for purity by nuclear magnetic resonance (NMR) and for quality by high-performance liquid chromatography (HPLC), which was also used for quantification. Experiments were conducted in 7-day intervals to measure the respective active ingredient concentrations of the drugs (losartan, metformin, and simvastatin). Regarding whether the pill organizer is a risk factor, the results indicated a mostly safe use for 7 days, where all 3 drugs showed no significant variation in their concentrations. For use from 14 days up to one month, the results were mixed, simvastatin remained stable within permitted concentrations for 1 month inside the pill organizer, whereas for metformin and losartan, mixed results were observed, but they pointed to a significant decrease in their concentrations over time. We concluded that the pill organizer can be safely used for all 3 drugs for a 7-day period, but that its use should be avoided for losartan and metformin in periods exceeding 7 days.

Keywords: Pill organizers. Analytical systems. Pharmaceuticals. High-performance liquid chromatography. NMR.

Resumo Gráfico



Graphical Abstract



Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 A saúde pública e o consumo de fármacos.....	10
1.2 A diabetes.....	11
1.3 A hipertensão arterial.....	13
1.4 O colesterol.....	15
1.5 O armazenamento de fármacos.....	17
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1 Amostras e insumos gerais.....	19
3.2 Preparos analíticos das amostras.....	20
3.3 Equipamentos analíticos.....	21
3.4 Parâmetros gerais de análises.....	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	25
4.1 Estudos por ressonância magnética nuclear – RMN.....	25
4.2 Dados cromatográficos.....	30
4.3 Seletividade.....	35
4.4 Linearidade.....	38
4.5 Limites operacionais de detecção e quantificação (Estudo inicial com as condições analíticas de trabalho).....	45
4.6 Ensaios de quantificações em tempo zero e após armazenamento em portacomprimidos.....	49
4. CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Padrões de metformina, simvastatina e losartana usados neste estudo.....	19
Figura 2 – Fármacos de uso contínuo utilizados neste estudo.....	19
Figura 3 – Porta comprimidos utilizado e com os fármacos acondicionados.....	20
Figura 4 – Cromatógrafo de fase líquida de alta eficiência usado para a maioria das análises.....	22
Figura 5 – Espectrômetro Bruker Ascend Avance III HD de 600 MHz IQ-UnB.....	22
Figura 6 – Comprimidos armazenados em porta-comprimidos dentro do Laboratório de Farmacognosia - UnB.....	24
Figura 7 – Exemplos de como foram planejados: armazenamentos/análises.....	25
Figura 8 – Espectro de RMN de 1H da simvastatina em DMSO-d, 600 MHz.....	26
Figura 9 – Espectro de RMN de 13C da simvastatina em DMSO-d, 150 MHz.....	27
Figura 10 – Espectro de RMN de 1H do cloridrato de metformina em DMSO-d, 600 MHz.....	27
Figura 11 – Espectro de RMN de 13C do cloridrato de metformina em DMSO-d, 150 MHz.....	28
Figura 12 – Espectro de RMN de 1H da losartana em DMSO-d, 600 MHz.....	28
Figura 13 – Espectro de RMN de 13C da losartana em DMSO-d, 150 MHz.....	29
Figura 14 – Análise do padrão de metformina por CLAE.....	31
Figura 15 – Análise do padrão de losartana por CLAE.....	32
Figura 16 – Análise do padrão de simvastatina por CLAE.....	34
Figura 17 – Perfil cromatográfico por CLAE da mistura de padrões.....	35
Figura 18 – Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Glifage®, Merck.....	36
Figura 19 – Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Losartana potássica, Medley.....	36
Figura 20 – Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Simvastatina, Novartis.....	36
Figura 21 – Curva analítica obtida com o padrão de metformina.....	40
Figura 22 – Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da metformina.....	40
Figura 23 – Curva analítica obtida com o padrão de losartana.....	42
Figura 24 – Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da losartana.....	42
Figura 25 – Curva analítica obtida com o padrão de simvastatina.....	44
Figura 26 – Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da simvastatina.....	44
Figura 27 – Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a metformina.....	45

Figura 28 – Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a losartana.....	46
Figura 29 – Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a simvastatina.....	47
Figura 30 – Gráfico da concentração do Glifage® ao longo do experimento.....	52
Figura 31 – Gráfico da concentração da losartana potássica ao longo do experimento..	52
Figura 32 – Gráfico da concentração da simvastatina ao longo do experimento.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Gradiente de eluição da fase móvel de análise.....	22
Tabela 2 – Quantificação por RMN de ^1H usando o ácido maleico como padrão externo..	29
Tabela 3 – Dados de seletividade para os padrões em estudo.....	37
Tabela 4 – Dados de regressão obtidos para a metformina.....	38
Tabela 5 – Dados de regressão obtidos para a losartana.....	41
Tabela 6 – Dados de regressão obtidos para a simvastatina.....	43
Tabela 7 – Quantificação em tempo zero, t-0.....	50
Tabela 8 – Quantificação após 7 dias de armazenamento.....	51
Tabela 9 – Quantificação após 14 dias de armazenamento.....	51
Tabela 10 – Quantificação após 21 dias de armazenamento.....	52
Tabela 11 – Quantificação após 28 dias de armazenamento.....	52

1. INTRODUÇÃO

1.1 A saúde pública e o consumo de fármacos

Segundo Paim *et al.* (2011), o Sistema Único de Saúde (SUS) representa um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, fundamentado nos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conforme aponta o Ministério da Saúde (BRASIL, 2024), a assistência farmacêutica entra na parte de aquisição e distribuição de medicamentos, mas também se impõe como parte estratégica da política de saúde para garantir a continuidade do tratamento de doenças crônicas. No Brasil, o acesso a medicamentos essenciais para o controle de comorbidades de alta prevalência como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus e as dislipidemias é facilitado por programas governamentais, como o programa farmácia popular (BRASIL, 2023; MENGUE *et al.*, 2016).

De acordo com os dados do Ministério da Saúde (2023), o cenário atual da epidemiologia no Brasil é marcado por uma transição demográfica e pelo envelhecimento populacional, o que resulta no aumento expressivo de doenças crônicas como HAS, diabetes e dislipidemias. Temos que segundo dados recentes da pesquisa de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico a hipertensão arterial atinge aproximadamente 27,9% da população adulta nas capitais brasileiras, com prevalência acentuada entre idosos chegando a superar 60% nesta faixa etária. Paralelamente, a diabetes afeta cerca de 10,2% dos adultos, um número que tem demonstrado tendência de crescimento na última década. Para o manejo destas condições, fármacos como a losartana potássica, o cloridrato de metformina e a simvastatina constituem a primeira linha de tratamento farmacológico (BRASIL, 2020; BRASIL, 2023b), sendo distribuídos gratuitamente (BRASIL, 2024a).

Porém, a gratuidade e o acesso ao medicamento embora muito importantes, não garantem isoladamente o sucesso terapêutico. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2003) estima que em países desenvolvidos, a taxa de adesão a tratamentos de longo prazo para doenças crônicas gira em torno de apenas 50%, sendo este percentual ainda menor em países em desenvolvimento como o Brasil. A não adesão ao medicamento pode acarretar graves consequências clínicas e econômicas. Do ponto de vista clínico a interrupção ou o uso incorreto da medicação leva ao descontrole dos níveis de pressão e da glicemia do paciente, aumentando drasticamente o risco de eventos agudos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e nefropatias (BARROSO *et al.*, 2021). Financeiramente falando, o impacto para o

SUS é alto, o custo do tratamento das complicações decorrentes da falta de controle dessas doenças supera os custos do fornecimento da medicação preventiva. Estudos apontam que bilhões de reais são gastos anualmente no Brasil com internações por condições sensíveis a atenção primária, muitas das quais poderiam ser evitadas com a farmacoterapia adequada (NILSON *et al.*, 2020) e aderente acendendo debates sobre medicina preventiva e curativa no Brasil.

Um dos fatores determinantes para a baixa adesão é a complexidade dos regimes terapêuticos, especialmente nos idosos que frequentemente convivem com a polifarmácia (EL HORR *et al.*, 2025). Para gerenciar essa complexidade, pacientes e cuidadores recorrem a estratégias de organização, sendo os porta-comprimidos (*pill organizers*) uma das ferramentas mais difundidas para tentar garantir que o medicamento correto seja tomado na hora correta (SCHWARTZ, 2017). O uso destes dispositivos busca mitigar os erros de medicação ao combater o esquecimento e a confusão na administração das doses (GARGIONI; FOGLI; BARONI, 2024).

1.2 A diabetes

A diabetes *mellitus* é uma desordem metabólica que envolve a hiperglicemia crônica por causa de defeitos na secreção de insulina, ou na ação da insulina, ou em ambas (MOURI; BADIREDDY, 2023). Atualmente a doença representa um dos maiores desafios globais de saúde pública, principalmente pelo número crescente de indivíduos afetados, mas também pela complexidade das comorbidades associadas. O Brasil ocupa uma posição de destaque negativo nesse cenário, estamos frequentemente entre os países com maior número de pessoas vivendo com diabetes no mundo, o que gera um impacto econômico considerável ao SUS e também financeiramente devemos citar a previdência social devido às incapacitações precoces e mortalidade que a doença pode gerar (NILSON *et al.*, 2020).

Devemos lembrar também que a doença vem em duas formas, o diabetes *mellitus* tipo 1 e 2 (DM1 e DM2), sendo que o tipo 2 corresponde pela vasta maioria dos casos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023). A diabetes tipo 1 é autoimune e acomete principalmente crianças e jovens, enquanto o tipo 2 está ligado ao estilo de vida da pessoa, envelhecimento populacional, obesidade e sedentarismo. Em questão de fisiopatologia da DM2 temos que, fundamentalmente, acontece uma resistência periférica à ação da insulina nos tecidos-alvo, como por exemplo o músculo e fígado da pessoa, seguida por uma falência progressiva das

células beta pancreáticas em secretar o hormônio em quantidades suficientes para compensar essa resistência (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024).

Conforme a *International Diabetes Federation* (2021), a diabetes frequentemente tem diagnóstico tardio, seus sintomas iniciais não são expressivos e normalmente a doença só é notada quando já existem complicações instaladas. A hiperglicemia persistente e não tratada provoca danos a longo prazo em diversos órgãos, resultando em disfunções e falência especialmente dos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) as possíveis complicações incluem a retinopatia diabética, que é a principal causa de cegueira adquirida e a nefropatia, que pode levar à necessidade de hemodiálise. Já as complicações relacionadas aos grandes vasos aumentam significativamente o risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

O tratamento da diabetes apresenta diversos caminhos e exige uma abordagem que vai além da prescrição de medicamentos. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) e da *American Diabetes Association* (2024) preconizam que como medida inicial e contínua, o paciente deve ter a mudança de estilo de vida. Isso engloba a adoção de uma dieta balanceada com restrição de carboidratos simples, a perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade e a prática regular de atividade física. No entanto, devido à natureza progressiva da doença, a intervenção farmacológica é necessária para a grande maioria dos pacientes a fim de atingir os níveis glicêmicos alvo e prevenir as complicações citadas anteriormente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024).

As possíveis terapias para o controle da DM2 evoluíram consideravelmente nas últimas décadas. Além das insulinas, existem diversas classes de antidiabéticos orais e injetáveis disponíveis que atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos. Entre eles, destacam-se as sulfonilureias, exemplificadas pela glibenclamida, que estimulam a secreção de insulina, os inibidores da DPP-4, como a sitagliptina, que prolongam a ação de hormônios incretínicos, os inibidores de SGLT2, representados pela dapagliflozina, que promovem a excreção renal de glicose e os agonistas do receptor de GLP-1 como a semaglutida (BRUNTON; HILAL-DANDAN, 2018).

Apesar da disponibilidade de novos medicamentos o cloridrato de metformina, fármaco pertencente a classe das biguanidas, permanece como a terapia farmacológica de primeira linha para o tratamento do diabetes tipo 2 em praticamente todos os consensos internacionais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024). É normalmente escolhido pela sua eficácia comprovada na redução da hemoglobina glicada, no baixo risco de hipoglicemia, na neutralidade ou leve redução de peso corporal e no seu baixo custo. A metformina atua

primariamente reduzindo a produção hepática de glicose e em menor grau, aumentando a sensibilidade a insulina nos tecidos periféricos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

No contexto do Brasil e do SUS, a metformina é amplamente distribuída pelo programa farmácia popular, sendo um dos medicamentos mais consumidos no país. De acordo com o Ministério da Saúde (2022) a posologia usual envolve a administração diária de comprimidos de 500 mg, 850 mg ou 1000 mg, que normalmente são distribuídos ao longo do dia e junto a refeições, para diminuir efeitos adversos como o desconforto gastrointestinal.

É justamente essa necessidade de tomar todo dia, e diversas vezes ao dia que impõe este desafio para a adesão ao tratamento. A falha em seguir o tratamento compromete o controle da glicemia e pode causar complicações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Dessa forma, o uso de estratégias organizacionais pelos pacientes entra, na forma de por exemplo porta-comprimidos, que é uma prática comum para gerenciar a polifarmácia e evitar esquecimentos.

1.3 A hipertensão arterial

A HAS é uma condição clínica caracterizada pela elevação sustentada dos níveis de pressão arterial, sendo considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública no Brasil e no mundo *World Health Organization* (2023). Similar a diabetes essa também é uma condição silenciosa, a hipertensão evolui na maioria dos casos de forma assintomática, o que normalmente acarreta em diagnósticos tardios e dificulta a percepção da gravidade da condição por parte do paciente. A hipertensão em si é um fator de risco para eventos cardiovasculares maiores, como o acidente vascular cerebral, o infarto agudo do miocárdio, a doença renal crônica e a insuficiência cardíaca (BRANDÃO et al., 2025).

Em relação a epidemiologia, a prevalência da hipertensão é elevada, sendo que estudos populacionais analisados pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2025) indicam que cerca de um terço da população adulta brasileira apresenta níveis pressão acima do recomendado pelas diretrizes vigentes, ou seja, superiores a 120/80 mmHg, em níveis de 140/90 mmHg é o nível onde se recomenda o início imediato e sustentado de medicamentos. O cenário vai se agravando conforme o envelhecimento do indivíduo, já que os dados apontam que a condição atinge mais de 60% da população idosa, justamente a faixa etária que mais utiliza múltiplos medicamentos e que necessita de estratégias organizacionais para garantir a administração correta das suas doses (BRANDÃO et al., 2025).

Conforme descrevem Hall e Hall (2021) a fisiopatologia da hipertensão envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e mecanismos hormonais do paciente. Dentre estes, o sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel central na regulação da pressão sanguínea e no equilíbrio eletrolítico do corpo. A ativação desse sistema resulta na produção de angiotensina II, substância vasoconstritora que também estimula a secreção de aldosterona, levando a uma retenção de sódio e água pelos rins. Dessa forma, o desequilíbrio desse sistema é um alvo terapêutico crucial na farmacologia cardiovascular moderna.

O tratamento da hipertensão arterial não é só sobre a redução dos valores da pressão, mas principalmente a proteção dos órgãos principais do corpo humano como o coração, cérebro e rins. As diretrizes brasileiras de hipertensão arterial preconizam que a abordagem inicial deve incluir modificações no estilo de vida, como controle de peso, redução da ingestão de sódio, prática regular de atividade física e moderação no consumo de álcool. Porém, a intervenção farmacológica é necessária para a grande maioria dos pacientes diagnosticados (BRANDÃO et al., 2025).

Diversas classes de anti-hipertensivos são disponibilizadas gratuitamente ou a baixo custo pelo SUS, conforme consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2022). Nela vemos os diuréticos como a hidroclorotiazida, os betabloqueadores como o atenolol, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, representados pelo enalapril e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II como a losartana potássica.

Conforme Brunton e Hilal-Dandan (2018) temos que o mecanismo de ação a losartana atua bloqueando seletivamente os receptores AT1 da angiotensina II impedindo as ações vasoconstritoras e de retenção de sódio desencadeadas por esse hormônio, sem inibir a síntese da angiotensina II ou degradar a bradicinina. Essa especificidade da Losartana para um perfil de tolerabilidade superior quando comparada aos inibidores da ECA, como o captopril ou enalapril, apresentando menor incidência de tosse seca, um efeito adverso comum que frequentemente leva ao abandono do tratamento em outras classes terapêuticas.

Apesar da eficácia comprovada e da disponibilidade da losartana na rede pública, a adesão ao tratamento anti-hipertensivo permanece um desafio crítico. Dados da Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2025) indicam que uma parcela significativa dos pacientes abandone a terapia ou utilize os medicamentos de forma irregular. A ausência de sintomas físicos imediatos quando a pressão está elevada cria uma falsa sensação de cura como visto em pacientes que deixam de tomar a medicação para conferir se a pressão subitamente voltou ao normal sem o medicamento, o que também leva o paciente a negligenciar a tomada diária dos

comprimidos por não ver esse efeito imediato. Além disso, esquemas de terapia mais complexos com mais medicamentos ou o simples esquecimento do paciente são barreiras constantes na rotina de quem convive com a doença. Novamente a lógica de utilizar porta-compridos entra para remediar a utilização irregular do medicamento na esperança de evitar que o paciente tenha o descontrole de sua pressão arterial e gere mais custos ao sistema de saúde e prejudique ainda mais sua própria saúde (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

1.4 O colesterol

O colesterol é frequentemente associado a doenças pela população, a conotação negativa até tem sentido prático, mas em essência o colesterol trata-se de um tipo de lipídeo fundamental para a homeostase do organismo humano. Segundo Hall e Hall (2021), ele desempenha funções tais como participar da constituição das membranas celulares e atua também como precursor na síntese de hormônios esteroides no corpo, também servindo como precursor para vitamina D e ácidos biliares. Dito isso, o problema de saúde relacionado ao colesterol não diz respeito somente a presença ou não presença da substância, mas no desequilíbrio de suas frações no sangue, que clinicamente leva o nome de dislipidemia. Sendo considerada um distúrbio metabólico a dislipidemia é majoritariamente, caracterizada pela elevação dos níveis de lipoproteína de baixa densidade, o colesterol LDL-c e triglicerídeos, que em exames é frequentemente acompanhada pela redução da lipoproteína de alta densidade o colesterol HDL-c (RACHED et al., 2025).

As dislipidemias representam um dos principais fatores de risco que tem tratamento para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares que continuam sendo a principal causa de morte no Brasil e no mundo (RACHED et al., 2025). Olhando mais a fundo a dislipidemia contribui para esse processo por meio da aterosclerose, uma condição inflamatória crônica onde o excesso de partículas de LDL se infiltra na parede das artérias sofrendo oxidação e gerando a formação de placas de ateroma. Com o tempo, essas placas podem entupir os vasos e prejudicar o fluxo sanguíneo podendo chegar até a romper o vaso com a pressão exercida sobre as paredes, com consequências podemos observar eventos trombóticos agudos, sendo os dois principais exemplos novamente, o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023).

Assim como a hipertensão arterial e a diabetes a hipercolesterolemia é uma doença silenciosa. Temos novamente a ausência de sintomas clínicos evidentes até que se tenha um evento cardiovascular grave, contribuindo para a baixa noção de risco do paciente e para

diagnósticos tardios. Dados epidemiológicos apontam que uma parcela considerável da população adulta do Brasil apresenta algum grau de dislipidemia, cenário que é agravado devido a hábitos do paciente como sedentarismo e sua alimentação (RACHED et al., 2025).

O manejo terapêutico das dislipidemias se baseia no risco cardiovascular do paciente. As Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias (2025) preconizam que a primeira linha de intervenção seja sempre a mudança no estilo de vida, focada na dieta e na educação alimentar do paciente e na prática regular de exercícios físicos, de forma muito semelhante as outras condições citadas anteriormente. Entretanto, para pacientes com risco cardiovascular moderado a alto ou naqueles onde as medidas comportamentais não foram suficientes para atingir as metas lipídicas, o tratamento farmacológico é necessário.

Nesse contexto, as estatinas consolidaram-se como a classe de fármacos de primeira escolha, devido a sua robusta evidência científica na redução de morbimortalidade (RACHED et al., 2025). O mecanismo de ação desses medicamentos envolve a inibição competitiva e reversível da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase, a enzima limitante na via de biossíntese do colesterol no fígado. Segundo Brunton e Hilal-Dandan (2018), ao inibir essa enzima, as estatinas reduzem a produção endógena de colesterol o que leva a um aumento compensatório na expressão de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, promovendo assim uma maior remoção dessas partículas da circulação sanguínea.

Dentre as opções disponíveis no SUS e na lista de medicamentos essenciais, a simvastatina se destaca pelo seu amplo uso e acessibilidade (BRASIL, 2022). Frequentemente prescrita em doses que variam de 20 a 40 mg, a simvastatina é um profármaco, na forma de lactona, que é hidrolisado *in vivo* para sua forma ativa. Devido ao ritmo circadiano da síntese do colesterol, que é predominantemente noturna, a recomendação posológica usual é que o medicamento seja administrado à noite (BRUNTON; HILAL-DANDAN, 2018).

Dessa maneira vemos que a simvastatina, além de ter que ser tomada em um horário específico do dia, ela também deve ser administrada diariamente pelo paciente. Fatores como o esquecimento, e a confusão entre 1 ou mais medicamentos em horários diferentes e várias vezes ao dia entram na equação, novamente temos o porta-comprimidos como uma das possíveis escolhas para contornar o problema da adesão ao medicamento em vista de evitar complicações com o descontrole da dislipidemia do paciente (RACHED et al., 2025).

1.5 O armazenamento de fármacos

Os porta-comprimidos, também chamados de “*pill organizers*” ou “*pill box*”, foram criados com o intuito de aumentar a adesão do paciente ao tratamento farmacológico. O produto naturalmente tenta mitigar a baixa adesão ao tratamento farmacológico, que é uma das principais falhas na farmacoterapia ao associar o tempo que deve ser tomado com o medicamento, seja de dia ou de noite, nas refeições como no café da manhã ou no almoço ou em divisórias que dividem por dias que podem chegar até um mês (BORJA-OLIVEIRA, 2013).

Nos principais *marketplaces* que operam no Brasil podemos facilmente encontrar diversos anúncios de porta-comprimidos, com estimativas de vendas atreladas aos anúncios é possível observar que alguns anúncios chegam a mais de 10 mil unidades vendidas, sendo um produto difuso e comum no país, reforçando a necessidade de estudos sobre aspectos e interações com medicamentos (AMAZON, 2025; MERCADO LIVRE, 2024; SHOPEE, 2025).

Diversos estudos são realizados na indústria a fim de desenvolver embalagens que garantam a estabilidade do fármaco, e o porta-comprimidos em sua essência vai diretamente contra a recomendação original tanto da indústria quanto das resoluções emitidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2022). O produto melhora a questão organizacional da administração de diversos fármacos, pensado principalmente para a população idosa que frequentemente necessita consumir diversos comprimidos em diferentes dias ou em diferentes horas do dia, porém, devemos nos atentar que a garantia da qualidade do medicamento é perdida no momento em que ele é acondicionado fora do blister, já que os estudos da indústria não garantem que no recipiente em que o paciente deixar o comprimido as condições serão as mesmas do blister. Invariavelmente os 3 medicamentos utilizados no estudo apresentavam em suas bulas na seção 5: “ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?”, a informação clara de armazenamento do comprimido onde diziam: “Guarde-o em sua embalagem original” (MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA., 2021; MERCK S.A., 2021; NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A., 2022). Novamente atestando que ao retirarmos o comprimido de sua embalagem original, estamos indo contra as recomendações da indústria e da própria ANVISA já que é a mesma que aprova os textos das bulas.

Dessa forma a escolha de fármacos foi feita baseada em alguns critérios: ele deveria ser um medicamento de uso contínuo já que esse seria o exemplo perfeito de simular a vida real de um paciente que estaria utilizando o porta-comprimidos para armazenar comprimidos que serão administrados a cada dia. Também sendo medicamentos de fácil acesso no Brasil de preferência

sendo alguns dos mais vendidos. Com esses critérios em mente a losartana, a metformina e a sinvastatina foram escolhidos. Todos agem em diferentes setores da saúde do corpo, losartana sendo um medicamento para pressão relacionado a saúde cardiovascular, metformina sendo um medicamento para combater a diabetes, e sinvastatina sendo um medicamento utilizado para triglicerídeos.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Nas indústrias farmacêuticas os fármacos e insumos são submetidos à diferentes estudos de estabilidades visando atingir diferentes informações como a determinação dos prazos de validades, avaliar as possíveis reações de degradação e simular as possíveis durabilidade de matérias-primas ao longo do uso em rotina. Contudo, mesmo com essa abrangência de estudos uma dúvida pertinente envolve o comportamento destes fármacos quando estão armazenados em porta-comprimidos convencionais. Existem outras variáveis como número de comprimidos armazenados, tempo de armazenamento, manipulação diária, presença de produtos estranhos e fatores inerentes, tais como níveis de temperaturas em diferentes localidades, composição do ar atmosférico, teores de humidades e a incidência ou permanência de luz. Neste contexto, o **objetivo geral** do presente trabalho foi realizar uma simulação em rotina de fármacos de uso contínuo armazenados em porta-comprimidos, determinando a qualidade e quantidade dos respectivos princípios ativos.

Objetivos específicos:

- Avaliar os teores de purezas dos padrões estudados;
- Planejar os preparos analíticos das amostras;
- Desenvolver método de análise para os fármacos e padrões em estudo;
- Determinar os parâmetros de seletividade, linearidade, limites operacionais de detecção - LOD e quantificação LOQ;
- Quantificar os princípios ativos de cada fármaco em tempo zero – **t-0** e após o armazenamento em **t-7dias, t-14dias, t-21dias e t-28dias**.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Amostras e insumos gerais

As alíquotas de 1 g, cada, dos padrões de metformina, simvastatina e losartana (Figura 1) com prazo de validade para fevereiro de 2026 foram adquiridos de uma farmácia de manipulação, Avicena Pharmacia, Praça Presidente Getúlio Vargas, 98, Centro, Itajubá – MG. Os fármacos comerciais apresentados na figura 2, Glifage®, losartana potássica e simvastatina foram adquiridos em farmácia local, Asa Norte, Brasília – DF.

Figura 1: Padrões de metformina, simvastatina e losartana usados neste estudo.



Fonte: próprio autor.

Figura 2: Fármacos de uso contínuo utilizados neste estudo. Glifage® (500 mg, Merck, Lote: BR174011, validade: 12/2027). Losartana potássica (50 mg, Medley, Lote: FKP03456, validade: 02/2027). Simvastatina (20 mg, Novartis, Lote: PN5310, validade: 03/2027).



Fonte: próprio autor.

O porta-comprimidos semanal transparente da marca Needs® também foi adquirido em farmácia local, Asa Norte, Brasília – DF, (Figura 3).

Figura 3: Porta comprimidos utilizado e com os fármacos acondicionados.



Fonte: próprio autor.

Os solventes, como metanol e acetonitrila, usados nas análises foram de grau cromatográfico, sendo a água ultrafiltrada por sistema *Milli-Q*. O solvente deuterado, dimetilsulfóxido – DMSO-*d*, foi usado para obter os experimentos de ressonância magnética nuclear – RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2 Preparos analíticos das amostras

Nas análises cromatográficas gerais dos padrões, pesaram-se em média, 10 mg de cada, transferiram-se para balões volumétricos de 10 mL. Adcionaram-se cerca de 5 mL de metanol:água na proporção de 6:4 *v/v*, mantendo-se em banho de ultrassom por 10 minutos em temperatura ambiente. Posteriormente, aguardaram-se 5 minutos em repouso, completando o volume de cada balão com a mesma proporção de solventes. Nas análises destes padrões por RMN, os procedimentos foram bastante similares, porém com materiais e vidrarias secas sob pressão reduzida e com o uso de DMSO-*d* como solvente, transferindo-se cerca de 600 μL de cada amostra para tubo experimental apropriado para análise de ressonância.

Um comprimido de Glifage® 500 mg foi transformado em pó com uso de almofariz e pistilo. Todo este pó, pesando em média de 734 mg, foi transferido para um balão volumétrico de 1L contendo 500 mL de metanol:água 6:4 v/v. Este sistema foi mantido em banho ultrassom e temperatura ambiente por 20 minutos com agitação a cada 10 minutos. Depois de 5 minutos em repouso completou-se o volume do balão. Em seguida, 1 mL dessa amostra foi filtrada através de membrana de nylon (0,22 µm x 13 mm) para um *vial* (1,5 mL) usado na cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE, descartando o primeiro 1 mL do filtrado. (Concentração final: 0,5 mg/mL).

Um comprimido de losartana potássica 50 mg, com peso médio de 189 mg, foi transferido diretamente para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se 50 mL de metanol:água 6:4 v/v, realizando-se o mesmo procedimento de extração e filtragem analítica como descrito para o Glifage®. Ao final, completou-se o volume do balão obtendo-se a concentração final de 0,5 mg/mL.

Dois comprimidos de simvastatina 20 mg, com peso médio de 438 mg para os dois comprimidos foram submetidos ao procedimento idêntico ao descrito para losartana e extração e filtragem analítica como explicado para o Glifage®, com concentração final de 0,4 mg/mL.

3.3 Equipamentos analíticos

A maior parte das análises foram conduzidas por cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE. O cromatógrafo da marca Waters (Figura 4) apresentava detector UV-DAD modelo 2998, sistema binário de solventes com bombas mod. 1525 e auto injetor mod. 2707. Depois do preparo analítico de cada amostra, 10 µL foram injetados no sistema cromatográfico. A separação dos compostos foi atingida com o uso de fase estacionária reversa C₁₈₍₂₎ em uma coluna cromatográfica Luna® (5 µm, 100 Å 150 x 4,6 mm) e fase móvel composta por acetonitrila:água, ambas contendo 0,1 % de ácido fórmico. A eluição dos compostos foi realizada sob gradiente como apresentado na tabela 1, sob vazão de 1 mL/min, com tempo total de análise de 23 minutos. Todos os perfis cromatográficos foram adquiridos com comprimento de ondas em 240 nm.

Visando avaliar a qualidade dos padrões, bem como determinar os teores de purezas foram realizados experimentos de ressonância magnética nuclear – RMN de ¹H e ¹³C. Após o preparo geral destes padrões, os mesmos foram solubilizados com DMSO-*d*. Para estes experimentos, foi utilizado espectrômetro *Bruker Ascend Avance III HD* de 600 MHz instalado no Instituto de Química - UnB (Figura 5).

Figura 4: Cromatógrafo de fase líquida de alta eficiência usado para a maioria das análises em questão.



Fonte: próprio autor.

Tabela 1: Gradiante de eluição da fase móvel de análise.

Tempo (min.)	Vazão	% Água	% Acetonitrila
Zero/início	1,00	95	5
2,00	1,00	95	5
12,00	1,00	20	80
17,00	1,00	0	100
19,00	1,00	0	100
21,00	1,00	95	5
23,00	1,00	95	5

Fonte: próprio autor.

Figura 5: Espectrômetro *Bruker Ascend Avance III HD* de 600 MHz IQ-UnB.



Fonte: próprio autor.

3.4 Parâmetros gerais de análises

Aos desenvolvimentos, seguiu-se especialmente a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166 de 2017 – ANVISA. Em alguns casos, artigos científicos também foram consultados (AL-MAAIEH; AL-GHARABLI, 2021; CAYMAN CHEMICAL, 2021; KOTHARI; JAIN; MALHOTRA, 2007; MOUNIKA et al., 2019; S., 2015; SHAIK et al., 2019; YU; MA; RIZVI, 2008). A grande maioria das variáveis estudadas foram dadas pelo cálculo do coeficiente de variação (***CV %***), conforme equação a seguir:

$$\mathbf{CV\%} = \frac{(S/X)}{X} \cdot 100$$

Em que, ***CV***: corresponde ao coeficiente de variação, ***S***: é a estimativa do desvio padrão e ***X***: é a média das medidas em replicatas.

A pureza cromatográfica dos padrões foi estabelecida pelos estudos de mapas de contornos de cada pico por CLAE e respectivas lambdas máximas e percentuais de áreas. A pureza por RMN de ¹H foi calculada pelos dados relativos entre os padrões de estudo e o uso de um padrão externo, o ácido maleico.

A seletividade foi determinada pelo estudo comparativo entre os perfis cromatográficos dos padrões com aqueles obtidos para as amostras em estudo, além da avaliação das respostas: tempo de retenção, área do pico, altura do pico e largura de base do pico. As comparações dos espectros de UV entre padrões e amostras também foram monitorados ao longo das análises.

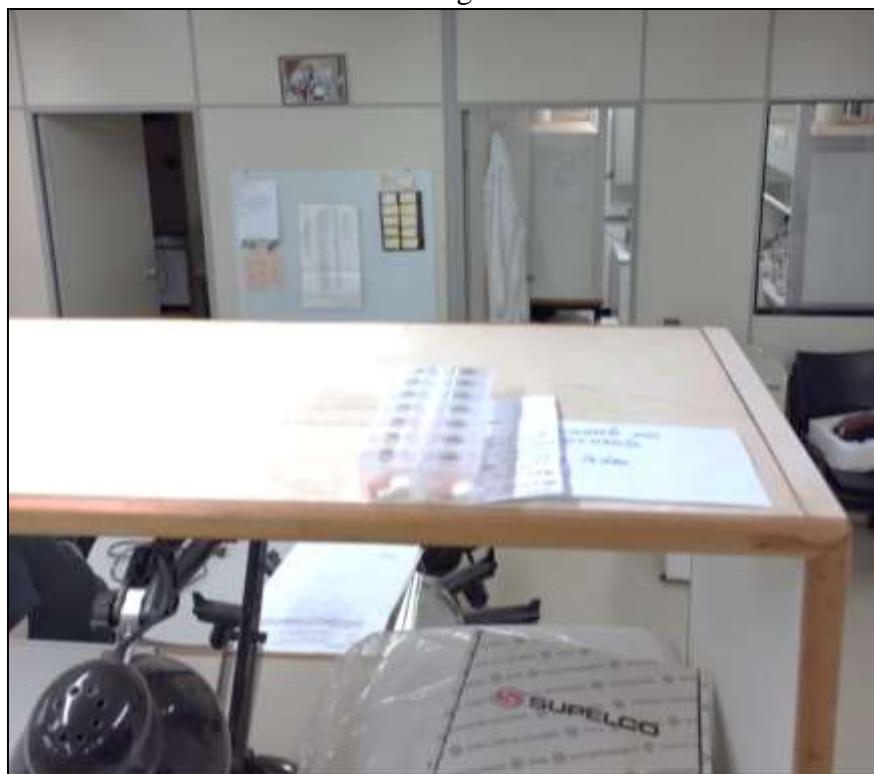
A linearidade foi avaliada por meio da elaboração de curvas analíticas dos padrões. Estas curvas foram obtidas a partir de diluições seriadas de soluções-mãe, com concentrações expressas em µg/mL. As análises estatísticas dos dados foram obtidas pelo método de regressão linear e expressa pela equação de primeira ordem $y = ax + b$, em que, ***y***: corresponde à resposta medida (área do pico), ***x***: concentração (µg/mL), ***a***: corresponde ao coeficiente angular, dado pela inclinação da reta e ***b***: corresponde ao coeficiente linear, dado pelo ponto de interseção da reta com o eixo das ordenadas. Tal modelo de regressão incluiu a obtenção de ***Y*** – previsto e gráficos de resíduos padronizados que permitiram determinar a faixa linear dinâmica.

Os limites operacionais de detecção – **LOD** e de quantificação - **LOQ** foram determinados por procedimentos semelhantes ao processo de linearidade. Para isso, foram elaboradas curvas analíticas com os componentes de interesse respeitando a faixa dinâmica de trabalho próxima ao limite de detecção. Após a elaboração destas curvas, foram obtidas as regressões lineares, determinando, a estimativa do desvio padrão do coeficiente linear e a média

do coeficiente angular. Em seguida, estes dados foram aplicados às seguintes equações: **LOD = 3,3.(s/S)** e **LOQ = 10.(s/S)**, obtendo-se os limites operacionais de detecção e quantificação, respectivamente. Nestas equações, **s** é a estimativa do desvio padrão do coeficiente linear e **S** é a média do coeficiente angular.

As quantificações dos princípios ativos em cada fármaco foram feitas de forma absoluta pelo uso das curvas analíticas estabelecidas pelos estudos de linearidade, levando-se em conta os teores de purezas obtidos por cromatografia e por RMN. Os primeiros comprimidos de cada fármaco foram retirados da embalagem, destacados pela primeira vez dos respectivos blisters e já direcionadas para as análises estabelecendo-se, dessa forma, o tempo zero **t-0**. Em seguida, tais comprimidos foram armazenados ao porta-comprimidos simulando o uso diário, mantendo-se tal sistema livremente dentro do laboratório de farmacognosia - UnB (Figura 6) sujeito às variações comuns do dia-a-dia. Em sequência foram contados 7 dias de armazenamento para as análises em **t-7dias**, reproduzindo assim, para análises em **t-14dias**, **t-21dias** e **t-28 dias** (Figura 7).

Figura 6: Comprimidos armazenados em porta-comprimidos dentro do Laboratório de Farmacognosia - UnB.



Fonte: próprio autor.

Figura 7: Exemplos de como foram planejados: armazenamentos/análises. SAP: série de análises e preparos para cada período.



Fonte: próprio autor.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

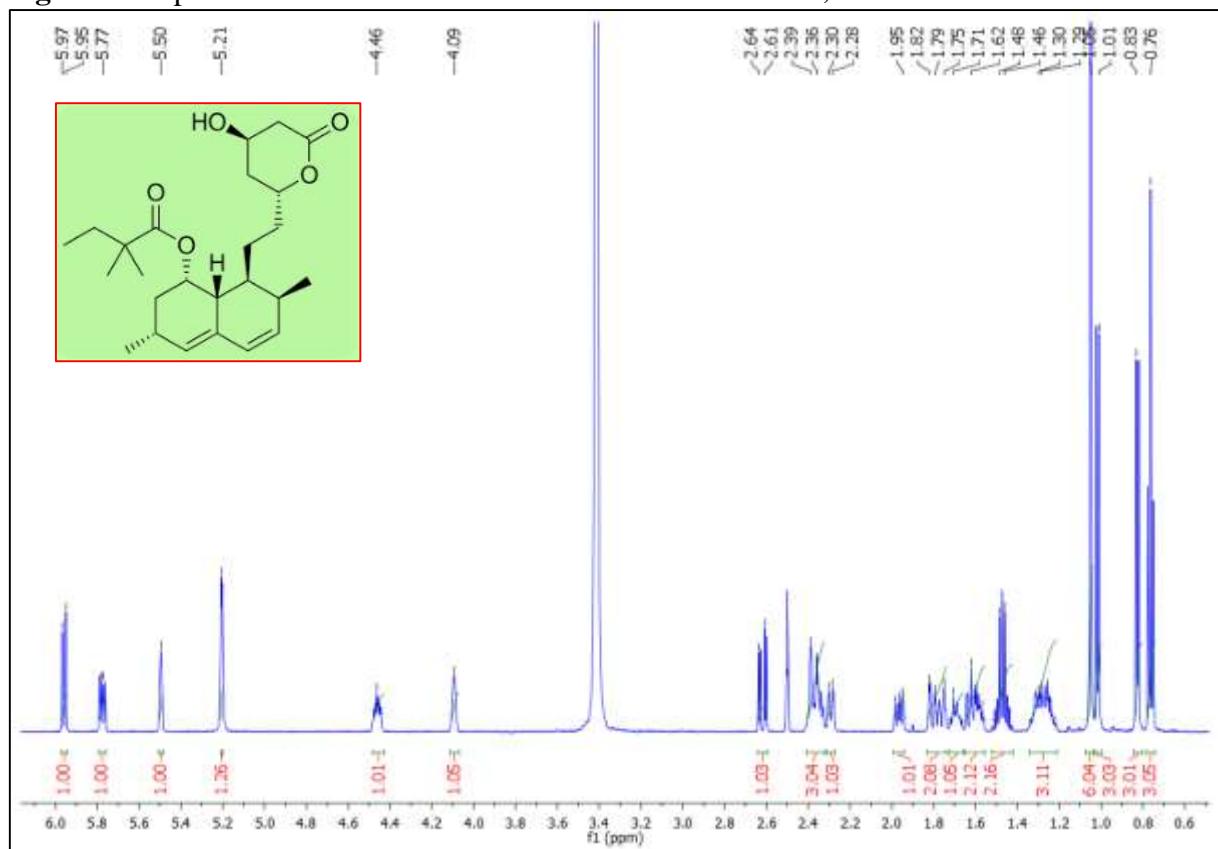
4.1 Estudos por ressonância magnética nuclear – RMN

Os padrões de simvastatina, metformina e losartana foram avaliados por RMN. Os principais objetivos foram verificar a eventual presença de impurezas e determinar os respectivos teores. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C estão apresentados entre as figuras 8 e 13. Na avaliação geral, não foram observados a presença de contaminantes. Nos espectros de ^1H , o sinal intenso com deslocamento químico δ em 3,41 ppm refere-se a presença de água do solvente, DMSO-*d*. Todos os sinais de cada espectro estão condizentes com as respectivas estruturas química. Por exemplo, os sinais com δ entre 5,50 a 5,97 ppm, na figura 8, indicaram os hidrogênios do sistema dieno heteroanular da simvastatina. Nesta figura 8 também existe os sinais com δ de 4,09, 4,46 e 5,21 ppm relacionados aos hidrogênios vicinais aos grupos com oxigênios. Os sinais das cinco metilas da simvastatina apresentaram δ variando entre 0,76 a 1,05 ppm. Já os dados de RMN de ^1H para a metformina (Figura 10) foram relativamente simples, constando três singletos com δ de 2,92 ppm para as duas metilas e 6,72 e 7,20 ppm para os hidrogênios ligados aos nitrogênios do grupo funcional imina. Quanto à losartana (Figura 12), os sinais com δ entre 6,90 a 7,54 ppm representaram os oito hidrogênios distribuídos aos anéis

aromáticos. Os cinco grupos CH₂ apresentaram deslocamento químico entre 1,23 a 5,21 ppm e o sinal da metila foi detectado com δ em 0,81 ppm.

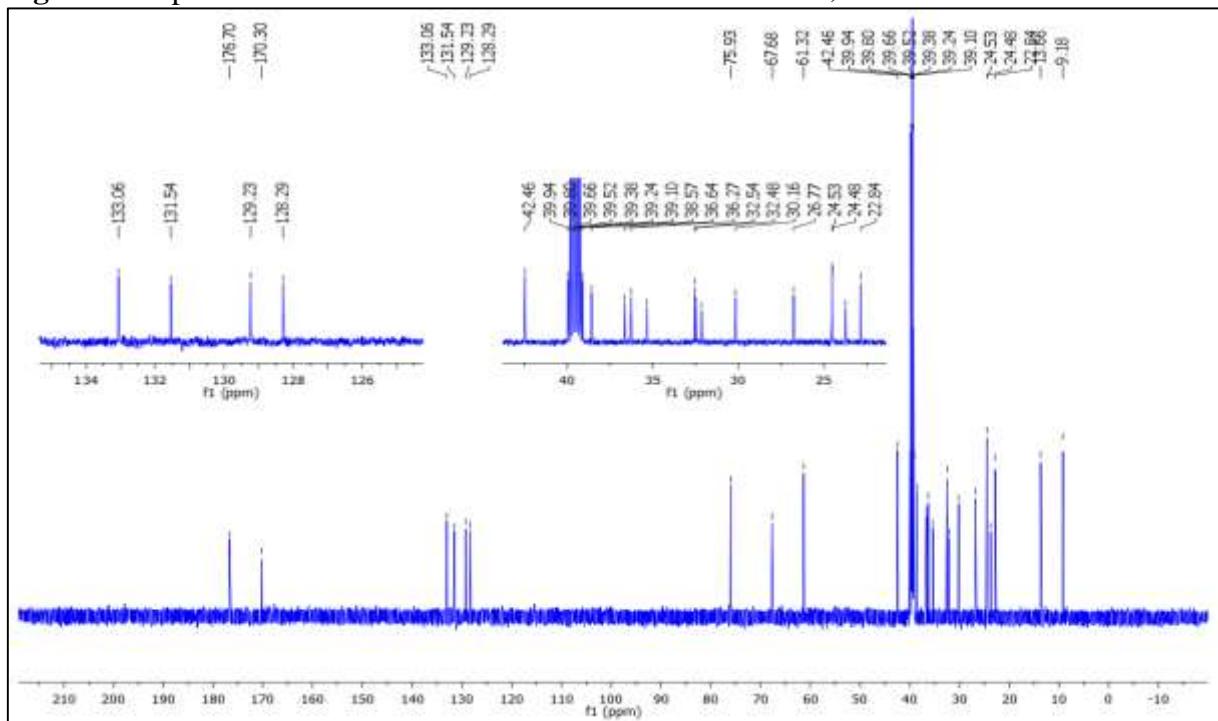
Ao estudo de quantificação, qRMN, o ácido maleico vem sendo amplamente utilizado como padrão externo por apresentar somente um singuleto, integrando para dois hidrogênios com δ em 6,38 ppm. Como pode ser observado nos espectros de RMN de ¹H dos compostos em estudo, estas regiões em 6,4 ppm estão livres de sinais. Assim, considerando-se os parâmetros listados na tabela 2, os valores de teores foram superiores à 93 % e inferiores à 100 %, indicando que os componentes em estudo podem atuar como padrões cromatográficos.

Figura 8: Espectro de RMN de ¹H da simvastatina em DMSO-d, 600 MHz.



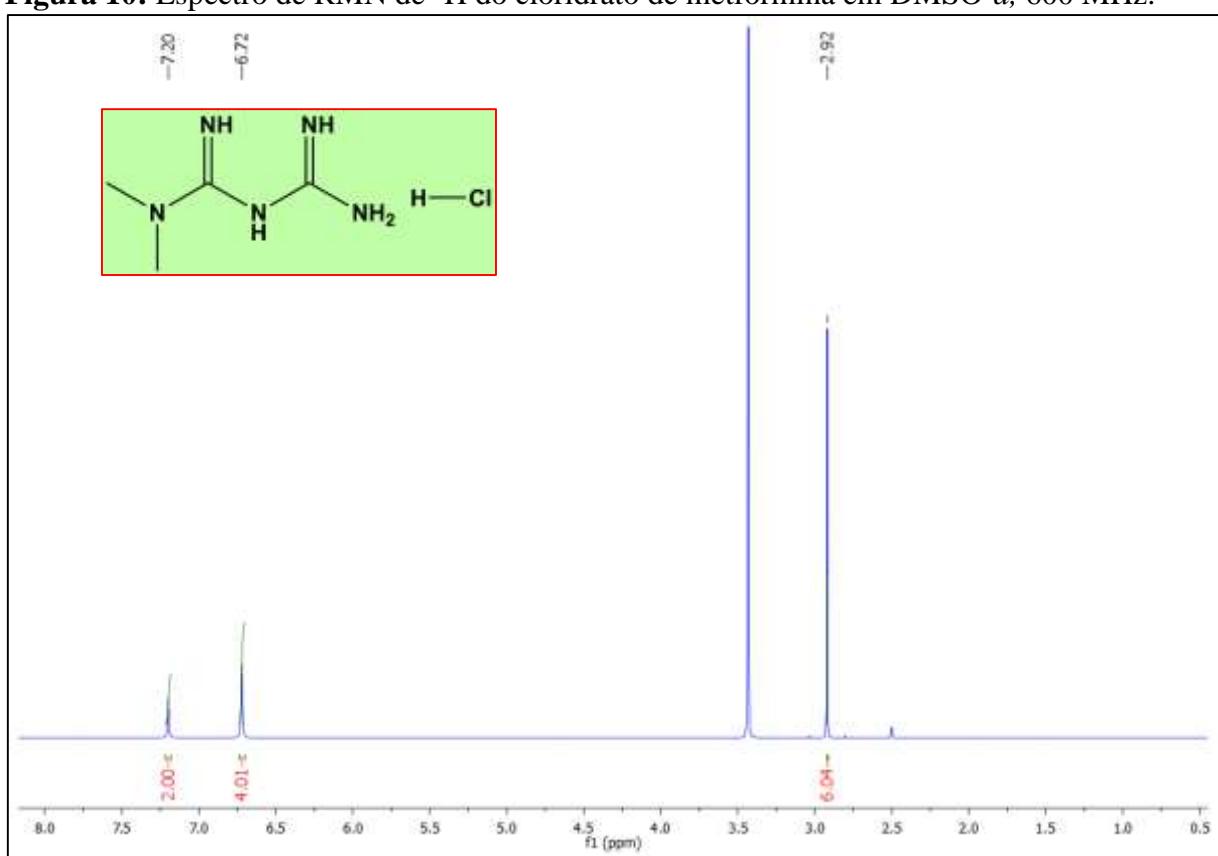
Fonte: próprio autor.

Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C da simvastatina em DMSO-*d*, 150 MHz.



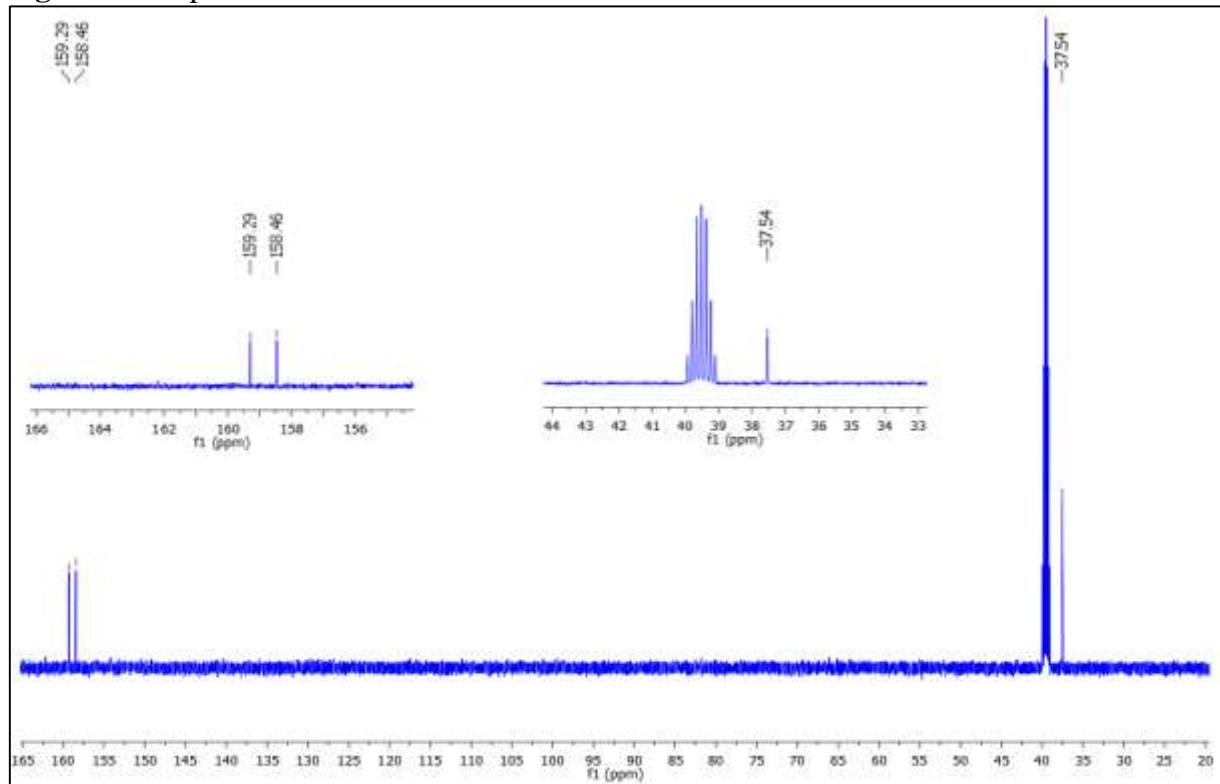
Fonte: próprio autor.

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do cloridrato de metformina em DMSO-*d*, 600 MHz.



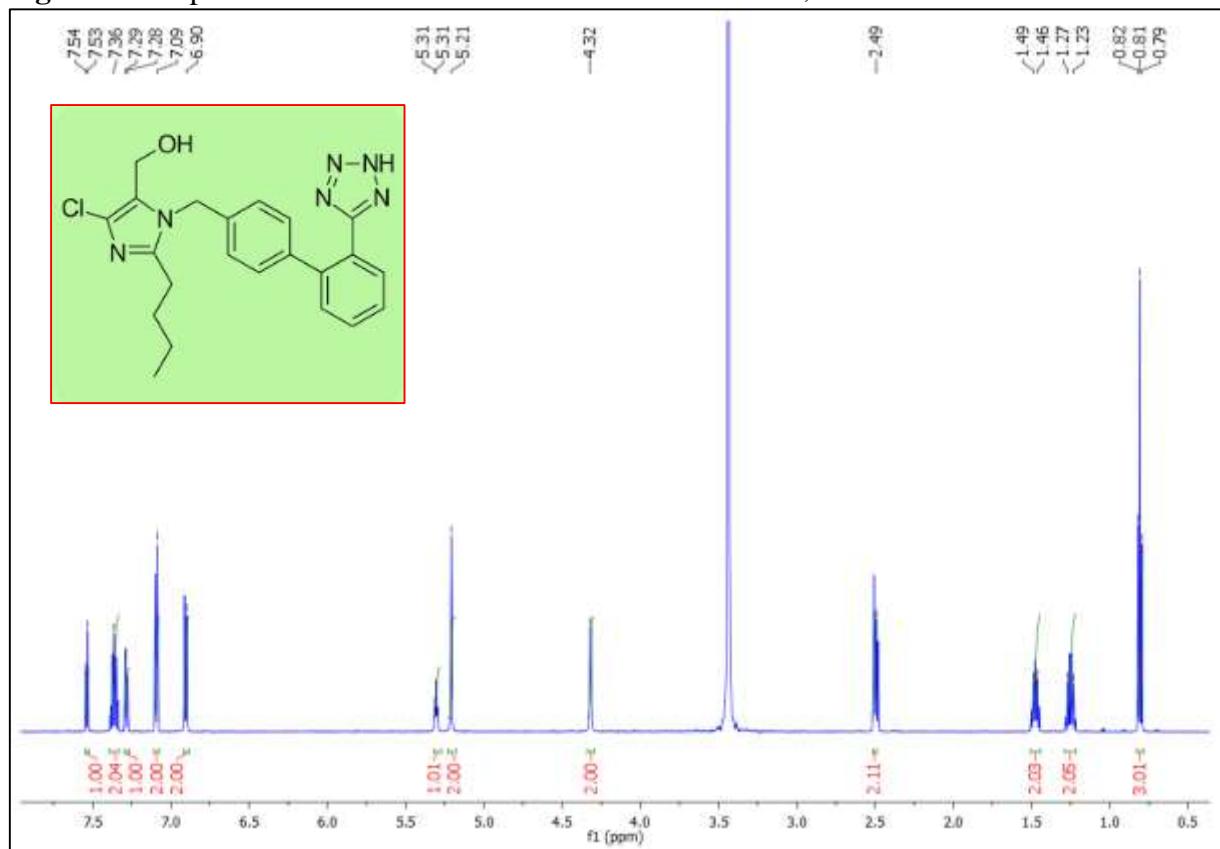
Fonte: próprio autor.

Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do cloridrato de metformina em $\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz.



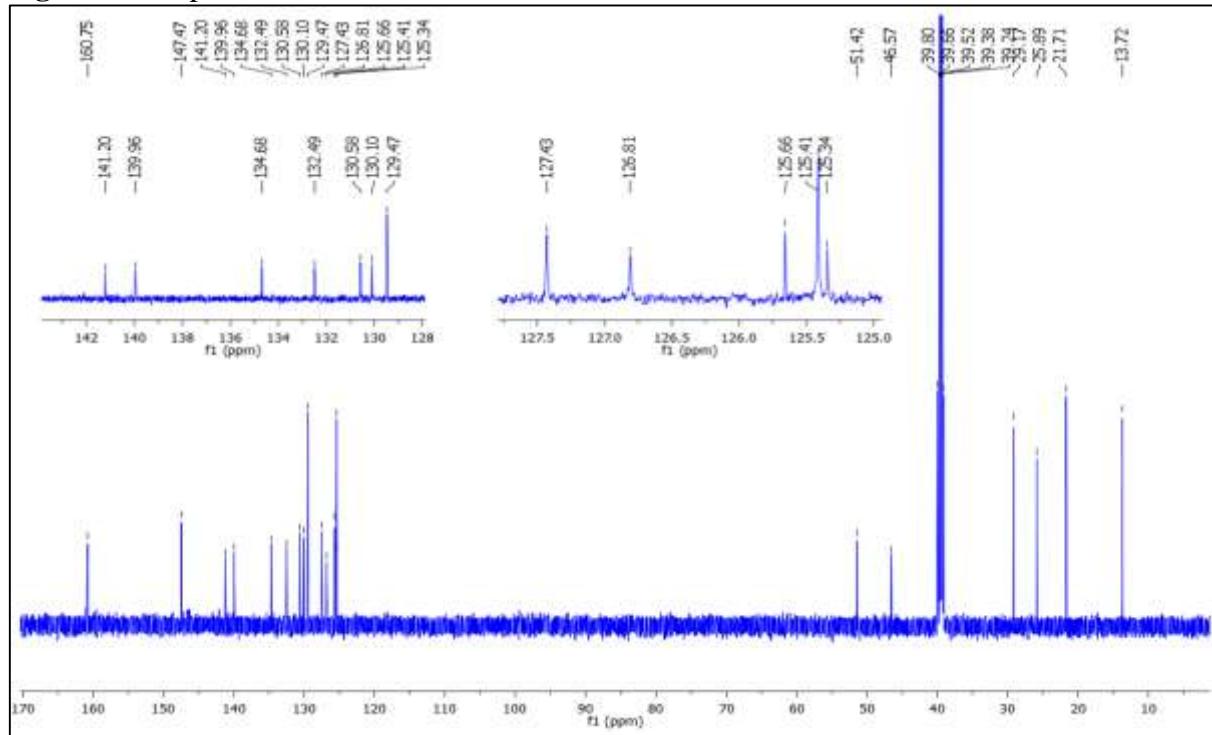
Fonte: próprio autor.

Figura 12: Espectro de RMN de ^1H da losartana em $\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz.



Fonte: próprio autor.

Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C da losartana em $\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz.



Fonte: próprio autor.

Tabela 2: Quantificação por RMN de ^1H usando o ácido maleico como padrão externo.

Substância	Peso, mg	Volume μL	Massa molar g/mol	Nº de H	Área relativa	Teor %
DMSO	15,00	575,40	94,13	6	23138797,46	
Sinvastatina	10,48	577,79	418,60	3	1796439,07	99,24
Metformina	10,17	591,06	165,62	6	8123306,98	93,59
Losartana	10,36	591,22	461,90	2	1019295,62	96,47

Fonte: próprio autor.

Os resultados da tabela 2 indicam a caracterização dos três padrões dos medicamentos adquiridos: losartana, metformina e sinvastatina. Esses dados foram adquiridos por meio da ressonância magnética nuclear quantitativa. Sendo uma etapa de suma importância para garantir a rastreabilidade e confiabilidade nos dados analíticos seguintes.

Na tabela 2 podemos observar que a sinvastatina apresentou maior teor de pureza, valor considerado aceitável dentro dos padrões de qualidade exigidos de insumos farmacêuticos dessa categoria, sendo que para padrões de sinvastatina a farmacopeia brasileira exige: “contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ em relação à substância dessecada”. Já a losartana e a metformina apresentaram teores de 96,47% e 93,59% respectivamente, ambos abaixo do limite exigido para padrões pela farmacopeia. A farmacopeia preconiza que para padrões de losartana potássica tenham teor de no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de

$C_{22}H_{22}ClKN_6O$, em relação à substância anidra. E para o cloridrato de metformina: “Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_4H_{11}N_5.HCl$, em relação à substância dessecada” (BRASIL, 2022).

Apesar dos desvios em relação a farmacopeia quanto ao valor ideal do teor de padrões, temos que a utilização desses insumos para o estudo como padrões analíticos e a caracterização de um padrão de trabalho para fins analíticos foi viável. Conforme estabelecido pela RDC nº 166/2017 da ANVISA, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos, admite-se o uso de padrões de trabalho devidamente caracterizados quando assegurada sua rastreabilidade (BRASIL, 2017), e pela técnica possibilitar cálculos com fator de correção para construção das curvas analíticas no CLAE, eliminando então o erro sistêmico que ocorreria ao assumir a pureza teórica de 100%. Naturalmente em uma situação de indústria o lote passaria por revisões, mas em situação de análise química contornar a situação foi possível.

4.2 Dados cromatográficos

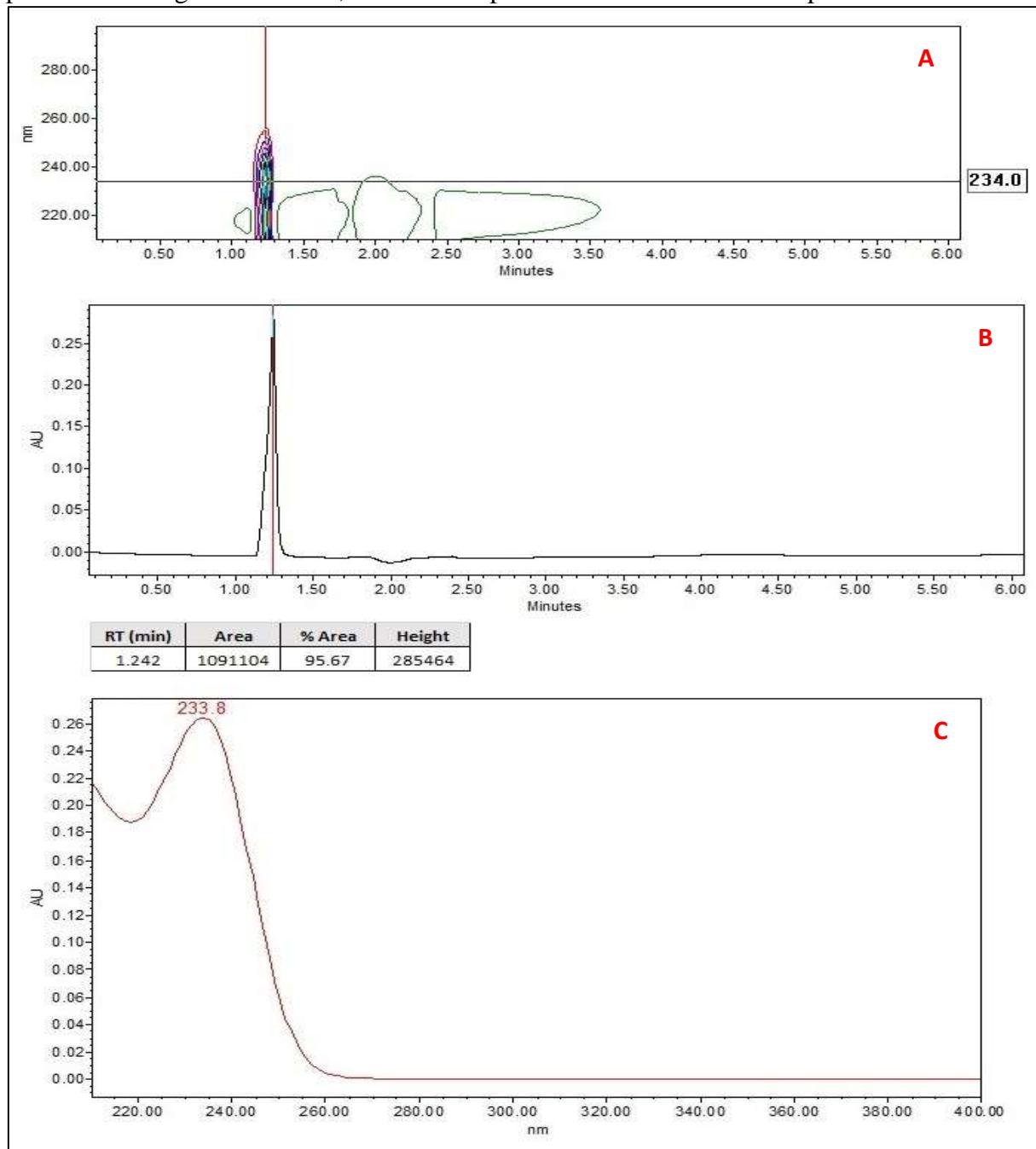
Na figura 14 pode ser observada a análise da pureza cromatográfica para o padrão de metformina. Ao realizarmos a análise conjunta das figuras 14A, 14B e 14C, atestamos no sistema cromatográfico uma identificação satisfatória do analito, cumprindo então os requisitos dispostos na Resolução RDC nº 166/2017 (BRASIL, 2017).

Podemos observar na figura 14C uma banda no espectro com absorção máxima de 233,8 nm. Perfil característico de grupo cromóforo presente na molécula de metformina na ligação π do sistema imino. Para corroborar com a identificação química do pico temos a figura A que por meio do mapa de contornos mostra uma especificidade, já que tem a ausência de impurezas que absorvam na mesma faixa do espectro.

Na figura 14B verificou-se que o tempo de retenção do pico da metformina foi de 1,242 minutos. E que sua pureza cromatográfica foi de 95,67% ao integrar o pico, vemos então uma divergência entre o RMN que foi de 93,59% e a pureza encontrada. As duas medidas estão corretas, o diferencial é o método. No CLAE o detector UV-DAD funciona ao jogar luz na amostra enxergando apenas moléculas que absorvam a luz UV, impurezas como a água que vem pela umidade, os sais inorgânicos e eventuais solventes residuais não absorvem essa luz. Logo ele ignora impurezas e interpreta uma pureza ainda maior na metformina. Porém quando voltamos ao RMN que conta o número de prótons da molécula e compara diretamente com um padrão interno que sabemos exatamente quanto colocamos. Temos que uma relação é feita entre a massa e a quantidade real de moléculas que estavam no composto, logo os 10 mg de pó tinham

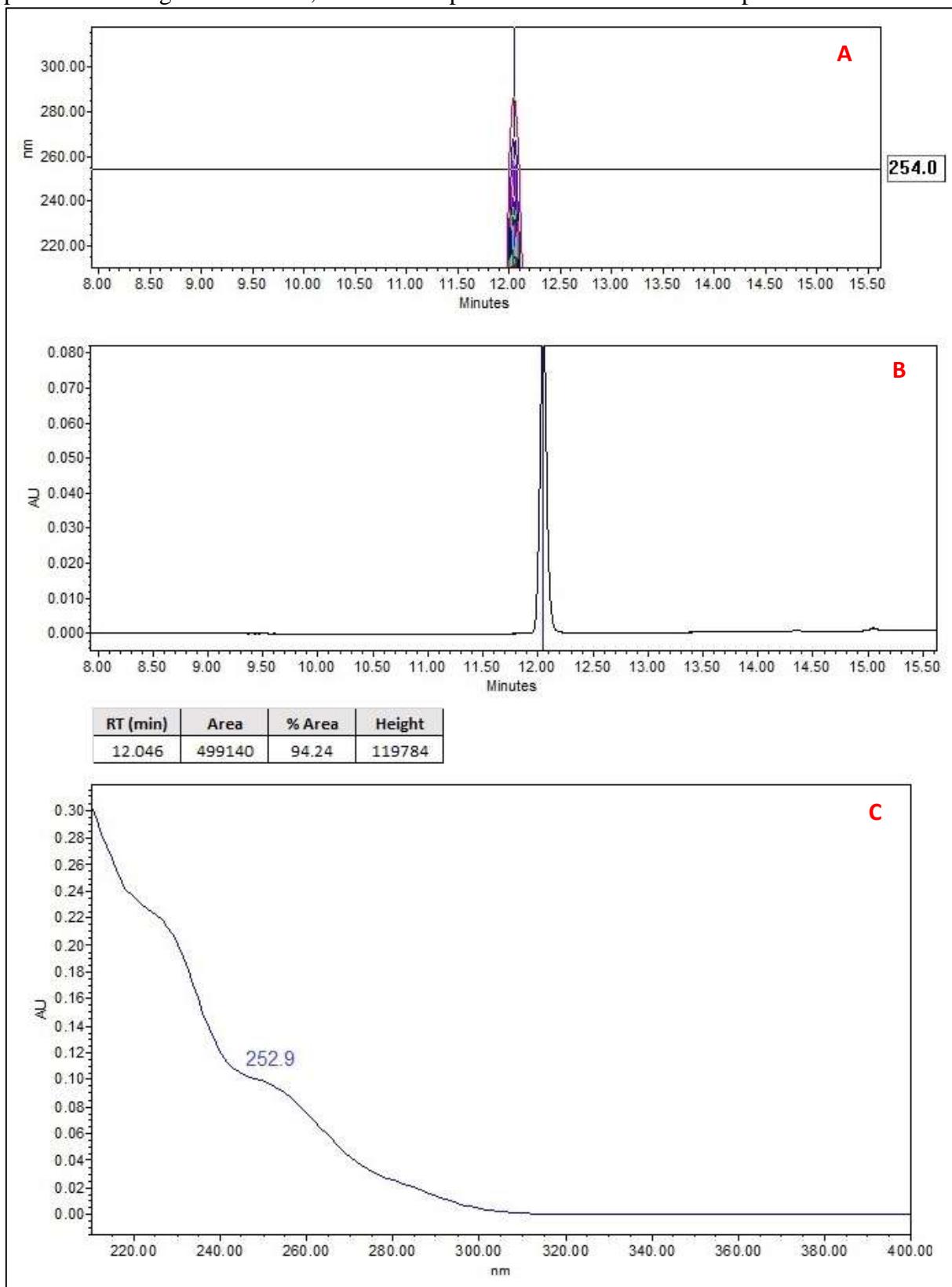
menos hidrogênios do que deveria ter em 10 mg do composto, indicando que tem algo na mistura que não é metformina logo a pureza medida não foi 100%.

Figura 14: Análise do padrão de metformina por CLAE. **A** – Mapa de contornos do pico monitorando o $\lambda_{máximo}$. **B** – Perfil cromatográfico extraído do mapa de contornos e obtenção da pureza cromatográfica com 95,67 %. **C** – Espectro de UV extraído do mapa de contornos.



Fonte: próprio autor.

Figura 15: Análise do padrão de losartana por CLAE. **A** – Mapa de contornos do pico monitorando o $\lambda_{máximo}$. **B** – Perfil cromatográfico extraído do mapa de contornos e obtenção da pureza cromatográfica com 94,24 %. **C** – Espectro de UV extraído do mapa de contornos.



Fonte: próprio autor.

Para a losartana tivemos uma banda máxima de absorção de 252,9 nm evidenciado na figura 15C, caracterizando a estrutura do anel imidazol e dos grupos tetrazóis da molécula. Na figura 15B observamos um pico em 12,046 minutos, sendo significativamente distante do pico de metformina (1,2 min.), comprovando seletividade no método, o sistema foi capaz de diferenciar inequivocadamente a losartana dos outros fármacos estudados, sem risco de um pico se sobrepor ao outro causando algum tipo de interferência.

A pureza cromatográfica encontrada foi de 94,24%, no RMN a pureza encontrada foi de 96,47%, isso pode ter ocorrido por eventuais impurezas no padrão que absorvam no comprimento de onda que possa ter retirado o percentual da área do pico principal.

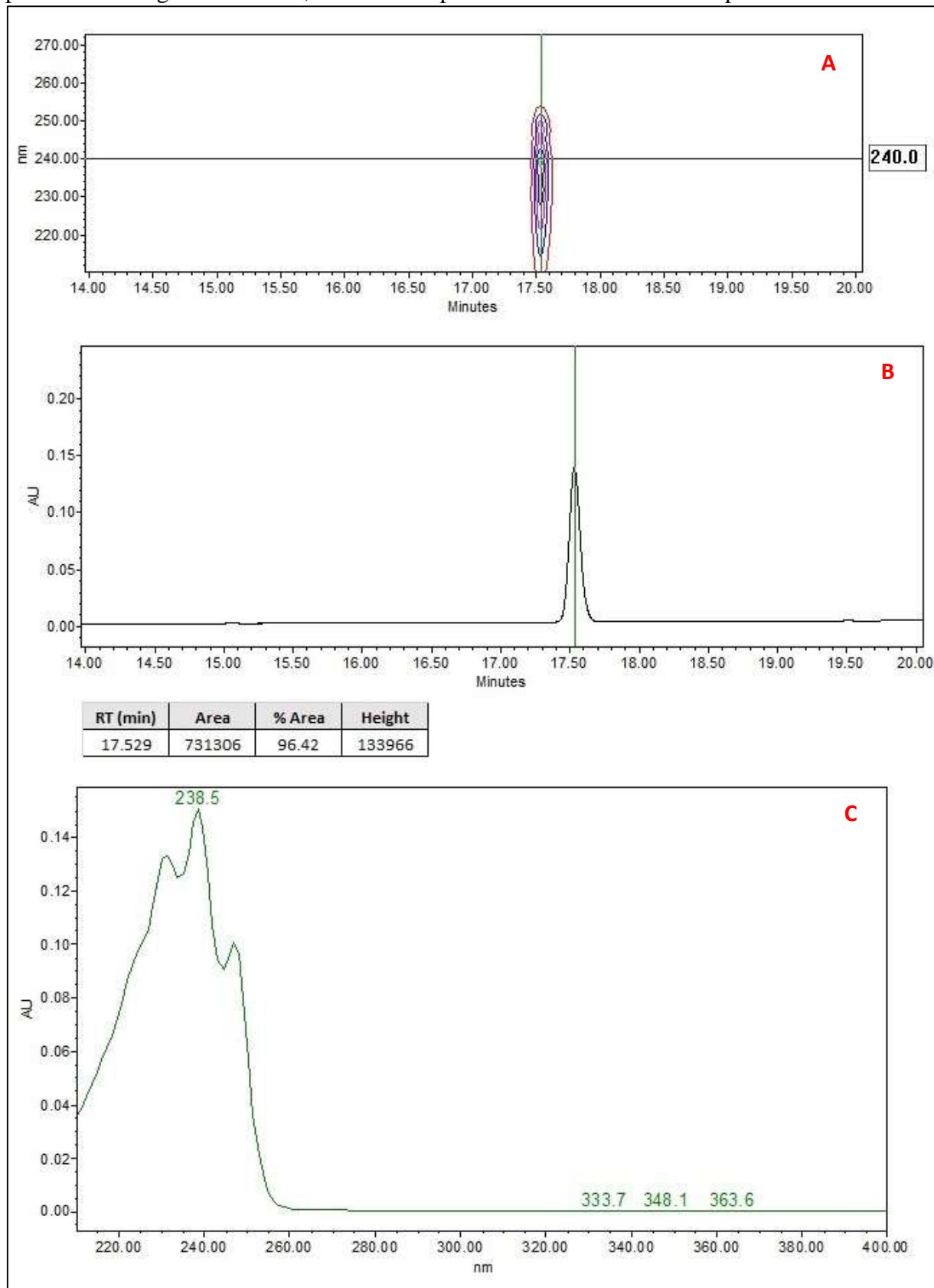
A figura 16 apresenta a análise por meio de cromatografia do padrão de simvastatina, de acordo com e em conformidade com a RDC nº 166/2017 (BRASIL, 2017), os resultados atestam a especificidade do método analítico desenvolvido.

Na figura 16C vemos uma banda máxima de absorção de 238,5 nm, com multiplicidade espetrais, sendo considerado um padrão típico da molécula no sistema cromóforo de simvastatina onde vemos um conjugado presente no anel hexidronftaleno da molécula, dessa forma asseguramos a identidade química da molécula.

No perfil observado na figura 16B tivemos um pico principal em 17,529 minutos. A comparação desse tempo com os outros tempos de retenção da losartana em 12 minutos e da metformina em 1 minuto atesta a seletividade do método e ainda nos indica a alta lipofilicidade da simvastatina que interage mais fortemente com a coluna em fase reversa utilizada no experimento.

Para os dados de pureza observamos uma queda maior em relação ao RMN, isso sugere a existência de impurezas ou substâncias que possuem alta absorvidade no comprimento de onda utilizado, assim a impureza acabou ocupando uma porcentagem da área afetando a leitura da massa real do padrão.

Figura 16: Análise do padrão de simvastatina por CLAE. **A** – Mapa de contornos do pico monitorando o $\lambda_{máximo}$. **B** – Perfil cromatográfico extraído do mapa de contornos e obtenção da pureza cromatográfica com 96,42 %. **C** – Espectro de UV extraído do mapa de contornos.

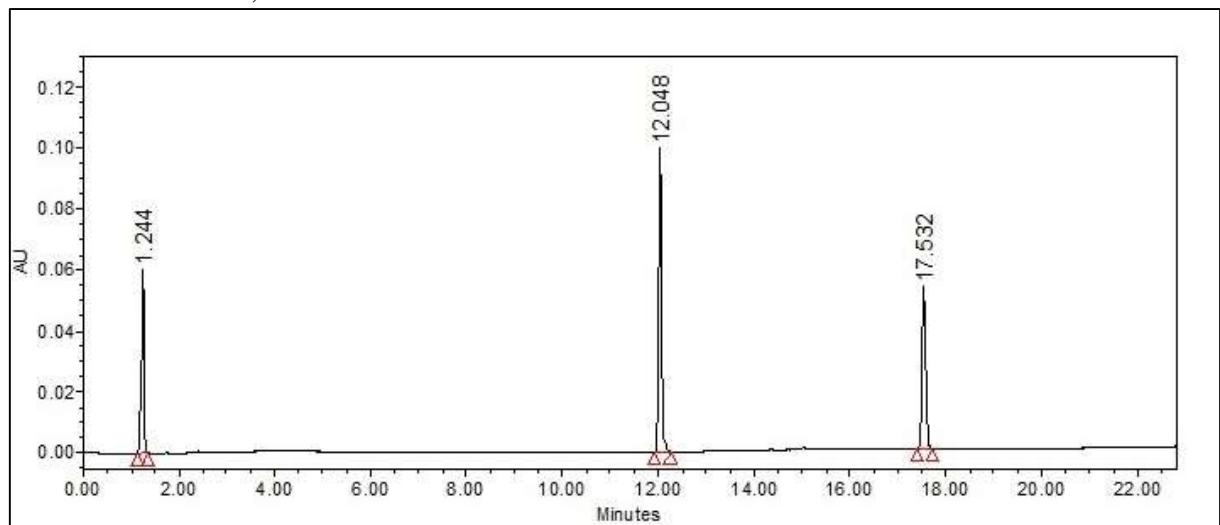


Fonte: próprio autor.

4.3 Seletividade

Na figura 17 verificou-se a seletividade do método no caso da mistura simultânea dos 3 padrões. A Resolução nº 166/2017 define seletividade como a capacidade do método em identificar inequivocamente o analito na presença de outros componentes que possam estar presentes na amostra. Observamos ainda que a eluição da metformina ocorreu em 1,24 min, da losartana em 12,05 min e da simvastatina em 17,53 min sendo realmente excelente para a resolução cromatográfica.

Figura 17: Perfil cromatográfico por CLAE da mistura de padrões, com o tempo de análise em 23 minutos, registrados com 240 nm. Metformina em 1,24 min. Losartana em 12,05 min. Simvastatina em 17,53 min.

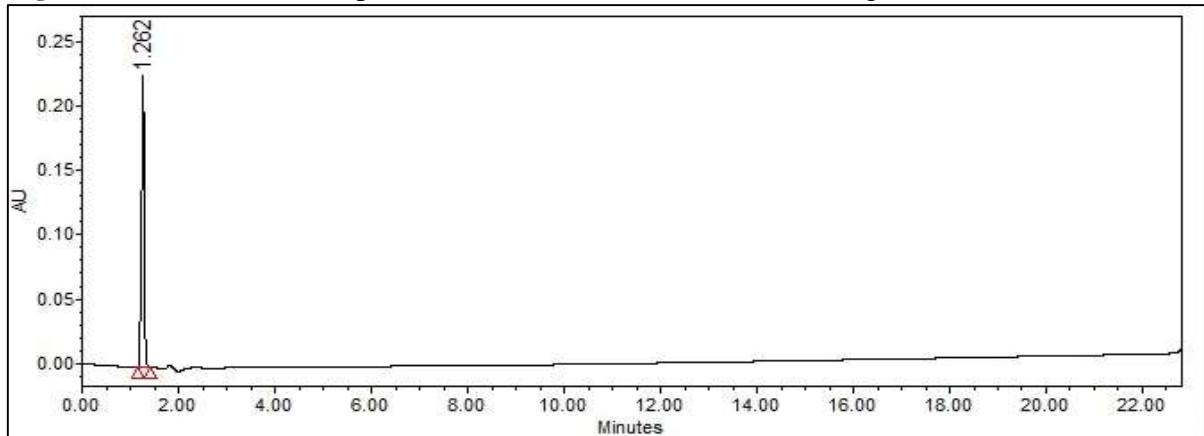


Fonte: próprio autor.

As figuras 18, 19 e 20 apresentam cromatogramas das amostras comerciais compradas, do medicamento em si com toda a sua matriz, para que o mesmo fosse comparado e testado se seus resultados seriam semelhantes aos dos padrões. Como pode ser observado nas 3 figuras os resultados com os padrões e com os comprimidos foram muito similares, o máximo que podemos observar são alguns picos na simvastatina, que muito provavelmente são o solvente ou excipientes da formulação do medicamento.

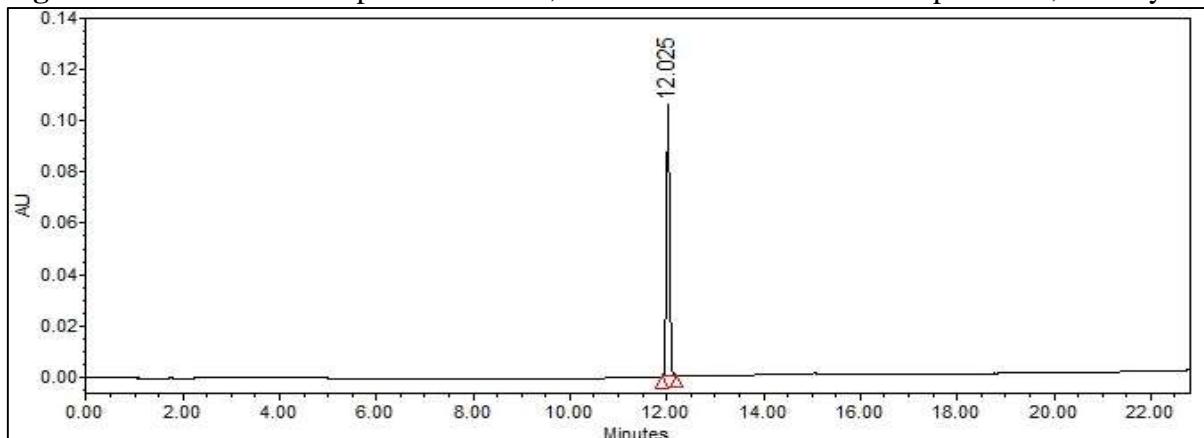
Conforme preconizado pela RDC 166/2017, a ausência de interferentes no tempo de retenção do analito principal comprova que os excipientes não afetam a quantificação. Portanto, o método demonstra ser seletivo e adequado para monitorar a estabilidade, garantindo que qualquer alteração de área futura seja decorrente da degradação do fármaco e não de interferências da formulação.

Figura 18: Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Glifage® , Merck.



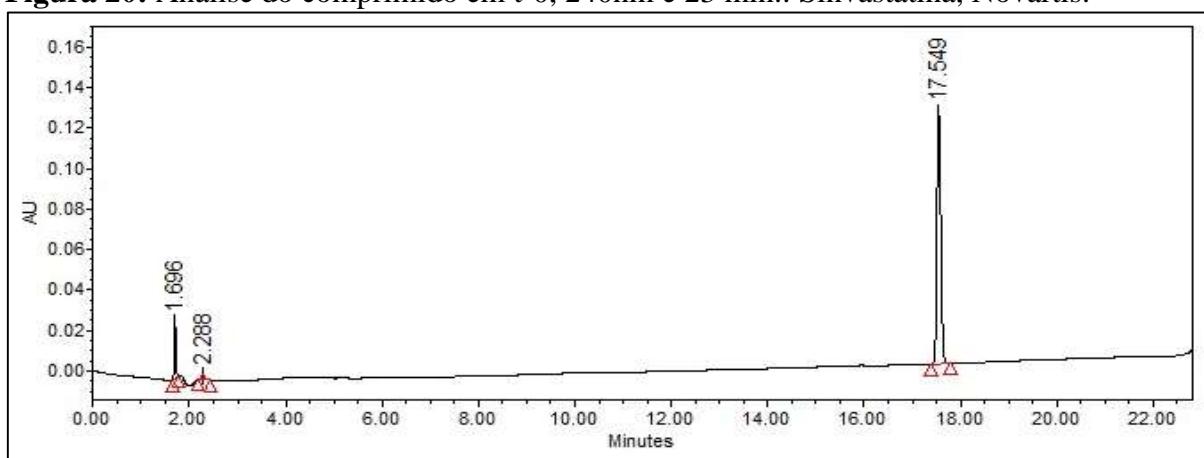
Fonte: próprio autor.

Figura 19: Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Losartana potássica, Medley.



Fonte: próprio autor.

Figura 20: Análise do comprimido em t-0, 240nm e 23 min.: Sinvastatina, Novartis.



Fonte: próprio autor.

Tabela 3: Dados de seletividade para os padrões em estudo.

Dados	Metformina			
	Tr	ArP	AP	LBP
Análise 1	1,30	761742	233789	15,20
Análise 2	1,23	769057	226743	16,40
Análise 3	1,24	708296	216788	15,70
<i>Média</i>	1,26	746365	225773	15,77
<i>DP</i>	0,04	33171	8542	0,60
<i>CV %</i>	2,79	4,44	3,78	3,82
Dados	Losartana			
	Tr	ArP	AP	LBP
Análise 1	12,12	402217	89955	19,00
Análise 2	12,11	422876	86559	18,40
Análise 3	12,05	388060	95022	17,70
<i>Média</i>	12,09	404384	90512	18,37
<i>DP</i>	0,04	17509	4259	0,65
<i>CV %</i>	0,31	4,33	4,71	3,54
Dados	Sinvastatina			
	Tr	ArP	AP	LBP
Análise 1	17,53	608985	97390	23,00
Análise 2	17,32	605856	93617	21,80
Análise 3	17,31	558470	102164	21,10
<i>Média</i>	17,39	591104	97724	21,97
<i>DP</i>	0,12	28305	4283	0,96
<i>CV %</i>	0,70	4,79	4,38	4,37

Tr.: Tempo de retenção (min.); **ArP.:** Área do pico; **AP.:** Altura do pico; **LBP.:** Largura de base do pico; **DP.:** Desvio padrão; **CV.:** Coeficiente de variação.

Fonte: próprio autor.

A tabela 3 indica dados de seletividade do sistema cromatográfico ao passar por sucessivas injeções dos padrões analíticos. A avaliação desses parâmetros estatísticos é fundamental para garantir a confiabilidade do método e dos dados a serem obtidos a seguir conforme preconizado na Resolução nº 166/2017.

Ao analisarmos o tempo de retenção podemos aferir uma estabilidade considerável do método onde losartana CV = 0,31% e para a sinvastatina CV = 0,70%. Os valores encontrados são baixos e indicam que o sistema de bombeamento e o gradiente da eluição funcionaram de maneira consistente e precisa. O dado que destoa foi o da metformina, que teve um resultado ligeiramente superior de 2,79%, na farmacopeia observamos em métodos de doseamento que a exigência normalmente gira em torno de CVs < 2%, para estudos de doseamento, porém para estudos de estabilidade lidando com matrizes complexas como a do comprimido de cloridrato

de metformina de liberação prolongada temos que a variabilidade apresentada teve precisão adequada, garantindo que possíveis variações observadas no estudo de degradação sejam estatisticamente distinguíveis de um eventual erro instrumental.

4.4 Linearidade

Os dados apresentados na tabela 4 detalham a avaliação estatística da curva analítica para a metformina, cobrindo uma faixa de concentração de 217,57 a 761,50 µg/mL. O intervalo foi definido cobrindo uma ampla faixa para englobar diversas concentrações para que mesmo em cenários de degradação significativa ou de concentração alta o método atendesse requisitos de intervalo da RDC 166/2017.

Tabela 4: Dados de regressão obtidos para a metformina.

Parte experimental		Medidas estatísticas				Modelo estatístico			
Análises	µg/mL	Y Exp.	Média	DP	CV %	Y Previsto	Resíduos	RP	Erro %
Curva 1	761,50	1306556				1351266	-44710	-1,99	-3,31
Curva 2	761,50	1396558	1343619	47054	3,50	1351266	45292	2,02	3,35
Curva 3	761,50	1327744				1351266	-23522	-1,05	-1,74
Curva 1	507,66	895173				898699	-3526	-0,16	-0,39
Curva 2	507,66	929709	915899	18277	2,00	898699	31010	1,38	3,45
Curva 3	507,66	922816				898699	24117	1,07	2,68
Curva 1	380,75	661625				672433	-10808	-0,48	-1,61
Curva 2	380,75	674160	667893	6268	0,94	672433	1727	0,08	0,26
Curva 3	380,75	667893				672433	-4541	-0,20	-0,68
Curva 1	304,60	571744				536667	35077	1,56	6,54
Curva 2	304,60	517933	534855	31983	5,98	536667	-18734	-0,83	-3,49
Curva 3	304,60	514888				536667	-21779	-0,97	-4,06
Curva 1	253,83	445091				446150	-1059	-0,05	-0,24
Curva 2	253,83	441835	448025	8067	1,80	446150	-4315	-0,19	-0,97
Curva 3	253,83	457148				446150	10998	0,49	2,47
Curva 1	217,57	375451				381502	-6051	-0,27	-1,59
Curva 2	217,57	375314	376425	1808	0,48	381502	-6188	-0,28	-1,62
Curva 3	217,57	378511				381502	-2991	-0,13	-0,78

Exp.: Experimental; **DP.:** Desvio padrão; **CV.:** Coeficiente de variação; **RP.:** Resíduos padronizados.

Fonte: próprio autor.

Quanto a avaliação em cada nível de concentração tivemos o coeficiente de variação CV% abaixo de 3,5% indicando uma boa repetibilidade no preparo das diluições. Observamos um desvio pontual nas triplicatas de 304,60 µg/mL onde o coeficiente de variação chegou a

5,98% que pode ser explicado por uma eventual variabilidade isolada na diluição manual naquele ponto em específico. Mas ao analisarmos o conjunto em que temos o CV abaixo de 3,5% nessa faixa de concentrações entre extremos da curva, atestamos a qualidade e que o modelo de regressão não foi comprometido.

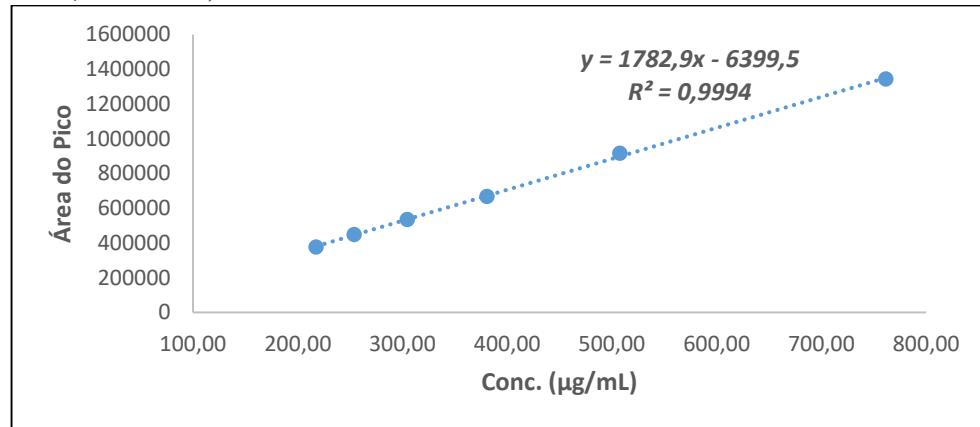
Um parâmetro crítico exigido pela validação é a análise dos resíduos padronizados. Para que o modelo linear, pelo método dos mínimos quadrados ordinários, seja considerado válido, os resíduos devem apresentar uma distribuição aleatória e, idealmente, situar-se entre -5 e +5. Na tabela podemos aferir que a grande maioria das amostras ficou dentro do valor estipulado de forma semelhante o erro percentual tem apenas um valor fora da média de 6,54% (na curva 1, concentração 304,60 µg/mL) é um erro um pouco mais alto que a média dos outros pontos e RP de 2,02 (na curva 2, concentração 761,50 µg/mL) está matematicamente fora do intervalo de confiança de 95%, mas por uma margem ínfima de 0,02. Considerando que a variação foi de baixa magnitude para os resíduos padronizados em uma batelada de 18 pontos experimentais, não foi evidenciado uma falta de ajuste ao modelo, mas tão somente uma variabilidade natural esperada do método e da condição dos ensaios. De forma semelhante o desvio de 6,54% muito provavelmente foi uma variação pontual que refletiu uma variável experimental isolada que provavelmente ocorreu na etapa de diluição, uma vez que nas demais réplicas do ponto o mesmo erro foi consideravelmente menor e dentro dos padrões exigidos.

Na figura 21 é possível observar a representação gráfica dos dados da curva analítica da metformina, a linearidade do método foi confirmada na faixa de 217,6 a 761,5 µg/mL, abrangendo níveis de concentração que eram esperados tanto para amostras degradadas quanto integrais.

O parâmetro estatístico principal indicado é o do coeficiente de determinação que atingiu o valor de 0,9994. Olhando par a legislação, de acordo com a RDC nº 166/2017, recomenda-se que o coeficiente de correlação seja superior a 0,990, temos que o coeficiente superou amplamente o limite mínimo demonstrando que para padrões de agências reguladoras o ajuste linear do método foi robusto.

A equação da reta apresentada na imagem foi posteriormente utilizada para o cálculo convertendo as áreas do pico para concentração real do princípio ativo no medicamento tendo seus resultados apresentados nas tabelas 8 a 11.

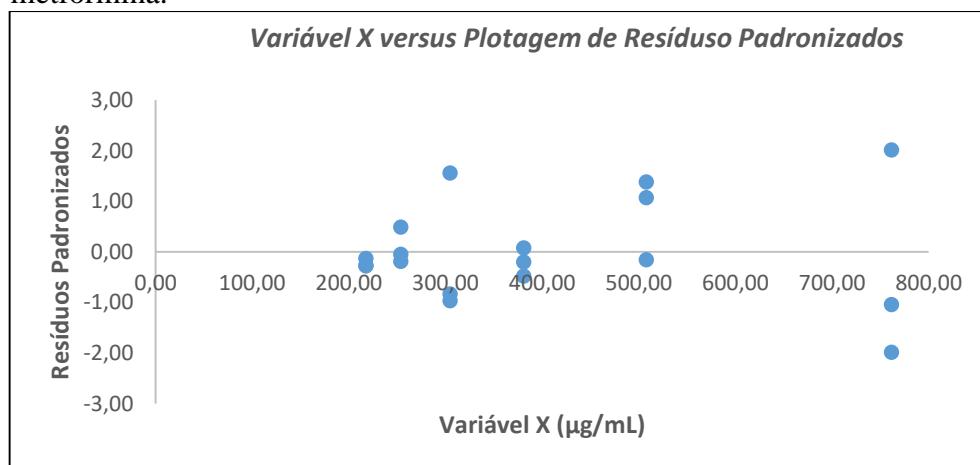
Figura 21: Curva analítica obtida com o padrão de metformina. Faixa linear dinâmica entre 217,6 a 761,5 µg/mL, com equação da reta $y = 1782,9x - 6399,5$ e $R^2 = 0,9994$.



Fonte: próprio autor.

A análise gráfica da figura 22 é exigida pela resolução nº 166/2017 para confirmar o modelo de regressão linear escolhido é estatisticamente adequado para os dados obtidos. Na inspeção visual dos dados obtidos no gráfico, observamos uma distribuição aleatória dos pontos em torno do eixo 0 não sendo possível aferir uma formação de um padrão ou uma curva, confirmando que a homogeneidade de variâncias está adequada para a validação da curva analítica. Podemos ainda confirmar que mesmo com os resíduos chegando perto dos limites estipulados não houve um viés sistemático que confirmasse vício no método.

Figura 22: Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da metformina.



Fonte: próprio autor.

Para o padrão de losartana (Tabela 5) foram avaliadas concentrações na faixa de 205,42 µg/mL a 719,00 µg/mL. Observamos excelentes coeficientes de variação nas concentrações intermediárias e baixas ficando abaixo de 1%, tendo alta repetibilidade do processo de diluição e da leitura cromatográfica na região da curva onde a amostra é encontrada.

Tabela 5: Dados de regressão obtidos para a losartana.

Parte experimental		Medidas estatísticas				Modelo estatístico			
Análises	µg/mL	Y Exp.	Média	DP	CV %	Y Previsto	Resíduos	RP	Erro %
Curva 1	719,00	784934				770966	13968	1,03	1,81
Curva 2	719,00	794368	769245	35658	4,64	770966	23402	1,72	3,04
Curva 3	719,00	728433				770966	-42533	-3,13	-5,52
Curva 1	479,33	518989				511958	7031	0,52	1,37
Curva 2	479,33	517650	516769	2768	0,54	511958	5692	0,42	1,11
Curva 3	479,33	513668				511958	1710	0,13	0,33
Curva 1	359,50	386929				382460	4469	0,33	1,17
Curva 2	359,50	382595	384762	2167	0,56	382460	135	0,01	0,04
Curva 3	359,50	384762				382460	2302	0,17	0,60
Curva 1	287,60	292563				304758	-12195	-0,90	-4,00
Curva 2	287,60	294765	293192	1371	0,47	304758	-9993	-0,73	-3,28
Curva 3	287,60	292249				304758	-12509	-0,92	-4,10
Curva 1	239,66	257810				252950	4860	0,36	1,92
Curva 2	239,66	258205	257684	594	0,23	252950	5255	0,39	2,08
Curva 3	239,66	257037				252950	4087	0,30	1,62
Curva 1	205,42	219252				215948	3304	0,24	1,53
Curva 2	205,42	217537	217389	1942	0,89	215948	1589	0,12	0,74
Curva 3	205,42	215377				215948	-571	-0,04	-0,26

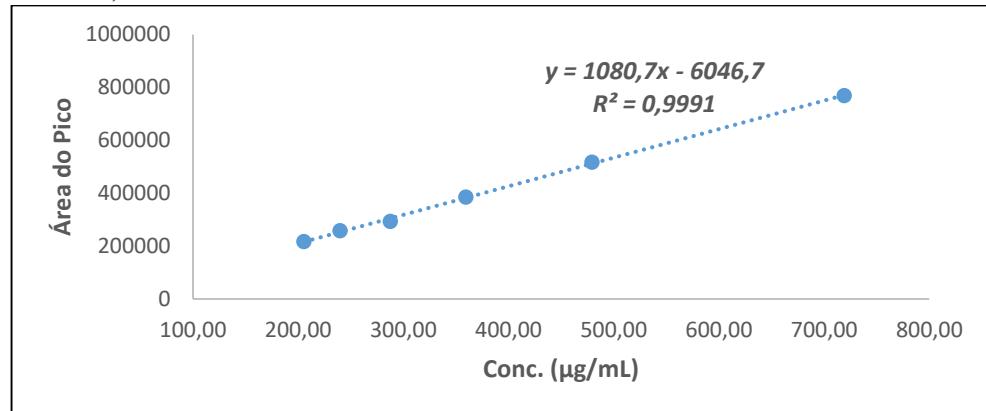
Exp.: Experimental; DP.: Desvio padrão; CV.: Coeficiente de variação; RP.: Resíduos padronizados.

Fonte: próprio autor.

A figura 23 demonstra a curva analítica obtida para a losartana potássica na faixa de 205,4 a 719,0 µg/mL, confirmamos adequação do modelo de regressão linear simples ao atestarmos um alto coeficiente de determinação tendo uma resposta linear mesmo com o aumento da concentração do analito, demonstrando que o valor fora do padrão citado anteriormente não comprometeu a confiabilidade do método.

Ao aplicarmos os critérios da RDC nº 166/2017 o coeficiente de determinação atingiu o valor de 0,9991 estando amplamente acima do limite mínimo da legislação.

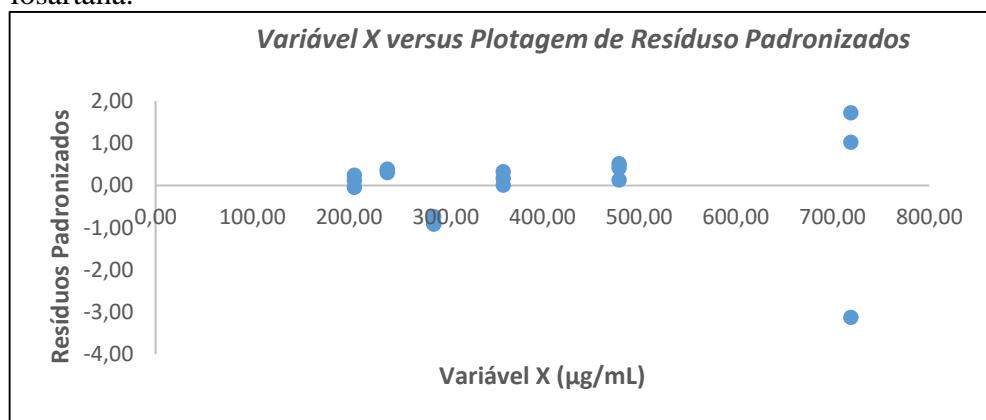
Figura 23: Curva analítica obtida com o padrão de losartana. Faixa linear dinâmica entre 205,4 a 719 $\mu\text{g/mL}$ com equação da reta $y = 1080,7x - 6046,7$ e $R^2 = 0,9991$.



Fonte: próprio autor.

Quanto a análise dos resíduos (Figura 24), nota-se um desvio na terceira réplica da concentração máxima 719,00 $\mu\text{g/mL}$, com um RP de -3,13. Embora o valor exceda matematicamente o limite, temos novamente que ele é um ponto isolado em 18 determinações, situado no extremo superior da curva. Considerando que o objetivo do trabalho é monitorar decaimento gradual da concentração do princípio ativo, a precisão extrema observada em concentrações menores é mais crítica para a confiabilidade do estudo do que a variação na concentração máxima. Dessa forma o modelo linear foi aceito já que aliado a outras estatísticas o método demonstrou robustez na faixa de trabalho.

Figura 24: Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da losartana.



Fonte: próprio autor

Quanto a distribuição gráfica dos resíduos padronizados de losartana, conforme citado anteriormente e de acordo com a RDC 166/2017, não é possível verificar padrões na distribuição dos pontos que acusem um vício no método, a variância constante dos erros ao longo da faixa linear. Dessa forma confirmamos que o método tem a robustez necessária para

ter confiabilidade nos dados nas faixas de concentrações críticas para o monitoramento da estabilidade.

Para os dados de regressão obtidos para a simvastatina (Tabela 6), observamos um excelente coeficiente de variação para concentrações mais baixas, o que colabora com a ideia do experimento ter precisão na medição de eventuais quedas na concentração do princípio ativo.

Tabela 6: Dados de regressão obtidos para a simvastatina.

Parte experimental	Medidas estatísticas					Modelo estatístico				
	Análises	$\mu\text{g/mL}$	$Y_{\text{Exp.}}$	Média	DP	CV %	Y_{Previsto}	Resíduos	RP	Erro %
Curva 1	727,50	1185977					1158630	27347	1,15	2,36
Curva 2	727,50	1191430	1156541	55774	4,82		1158630	32800	1,37	2,83
Curva 3	727,50	1092216					1158630	-66414	-2,78	-5,73
Curva 1	485,00	737232					761390	-24158	-1,01	-3,17
Curva 2	485,00	786707	764096	25010	3,27		761390	25317	1,06	3,33
Curva 3	485,00	768348					761390	6958	0,29	0,91
Curva 1	363,75	579072					562769	16303	0,68	2,90
Curva 2	363,75	572511	575792	3281	0,57		562769	9742	0,41	1,73
Curva 3	363,75	575792					562769	13022	0,55	2,31
Curva 1	291,00	415970					443597	-27627	-1,16	-6,23
Curva 2	291,00	425280	421568	4933	1,17		443597	-18317	-0,77	-4,13
Curva 3	291,00	423454					443597	-20143	-0,84	-4,54
Curva 1	242,50	367083					364149	2934	0,12	0,81
Curva 2	242,50	364540	368113	4184	1,14		364149	391	0,02	0,11
Curva 3	242,50	372715					364149	8566	0,36	2,35
Curva 1	207,85	313233					307389	5844	0,24	1,90
Curva 2	207,85	311864	311815	1443	0,46		307389	4475	0,19	1,46
Curva 3	207,85	310348					307389	2959	0,12	0,96

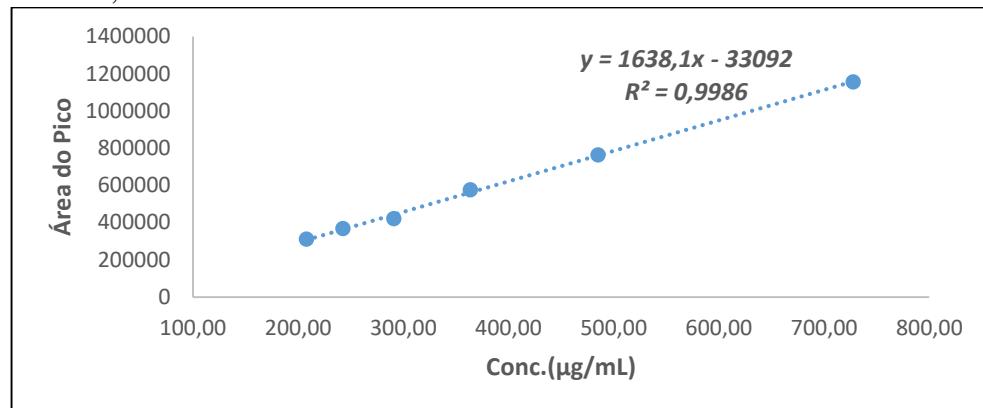
Exp.: Experimental; **DP.:** Desvio padrão; **CV.:** Coeficiente de variação; **RP.:** Resíduos padronizados.

Fonte: próprio autor.

De forma semelhante aos outros medicamentos um dos pontos dos dados ficou fora do padrão, na terceira injeção da concentração máxima tivemos um erro de -5,73% em paralelo com resíduos padronizados de -2,78. Aliado a esse dado na concentração de 291,00 $\mu\text{g/mL}$ tivemos um erro no primeiro ponto de -6,23.

Novamente, o método tem sua robustez comprovada e esse ponto é apenas um de 18 pontos, ao contarmos o erro a média entre eles fica dentro do intervalo de confiança aceitável para um método de estudo nas condições do experimento.

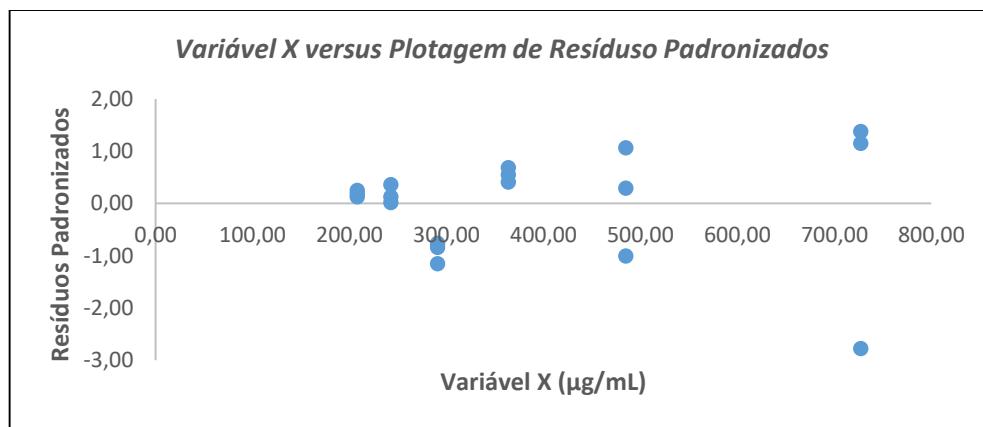
Figura 25: Curva analítica obtida com o padrão de simvastatina. Faixa linear dinâmica entre 207,9 a 727,5 µg/mL com equação da reta $y = 1638,1x - 33092$ e $R^2 = 0,9986$.



Fonte: próprio autor.

Confirmando a robustez do método temos que a figura 25 apresenta um coeficiente de correlação dentro do que é preconizado pela RDC n° 166/2017, aqui temos o valor de $R^2 = 0,9986$ o limite mínimo é $R^2 = 0,99$, o resultado está dentro do limite com folga, atestando que os pontos de resíduos padronizados e de erro levemente elevado não comprometeram a confiabilidade do método.

Figura 26: Gráfico de resíduos padronizados obtidos da regressão da simvastatina.



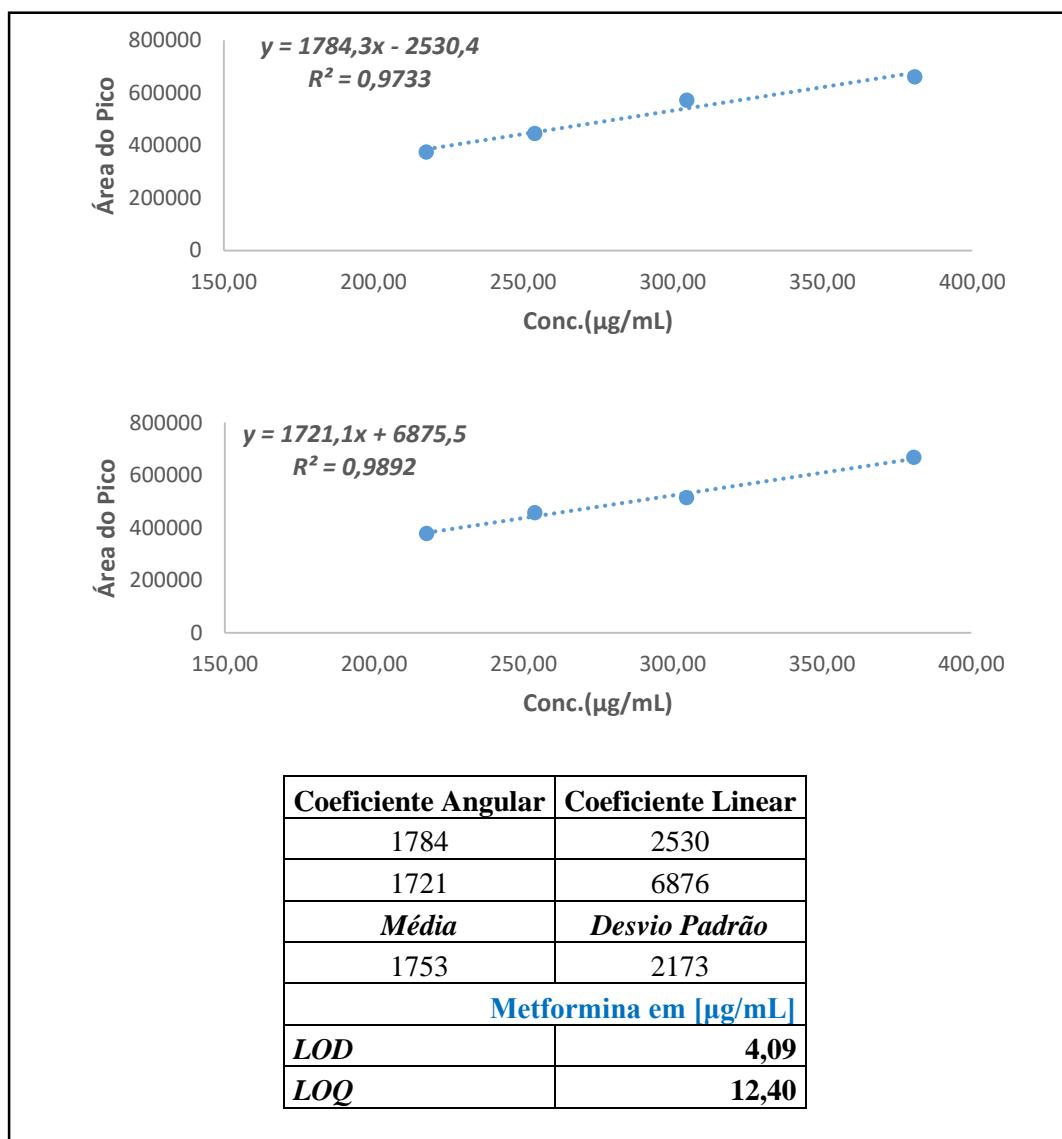
Fonte: próprio autor.

Podemos ver uma distinção entre duas áreas entre 200 e 500 µg/mL vemos resíduos extremamente baixos e distribuídos próximos de 0 indicando que o método tem alta precisão e exatidão nessa faixa de trabalho, agora na concentração mais alta em 727,5 µg/mL vemos o ponto fora da curva citado anteriormente, porém é essencial perceber que nenhum padrão ou tendência seja em formato de “u” ou curva foi visto. Logo pelo padrão de distribuição atestamos que a curva foi confeccionada de forma adequada para a simvastatina (Figura 26).

4.5 Limites operacionais de detecção e quantificação (Estudo inicial com as condições analíticas de trabalho)

As figuras 27, 28 e 29 indicam os limites de detecção e quantificação para os padrões. Considerando a faixa estabelecida, que no caso da metformina foi de 217,6 µg/mL, temos que o limite de quantificação encontrado foi de 12,40 µg/mL que é aproximadamente 17 vezes menor do que a concentração esperada da amostra. Temos então atestada a segurança analítica nessa margem de degradação, mesmo em casos de degradação severa ainda seria possível identificar a quantidade do princípio ativo.

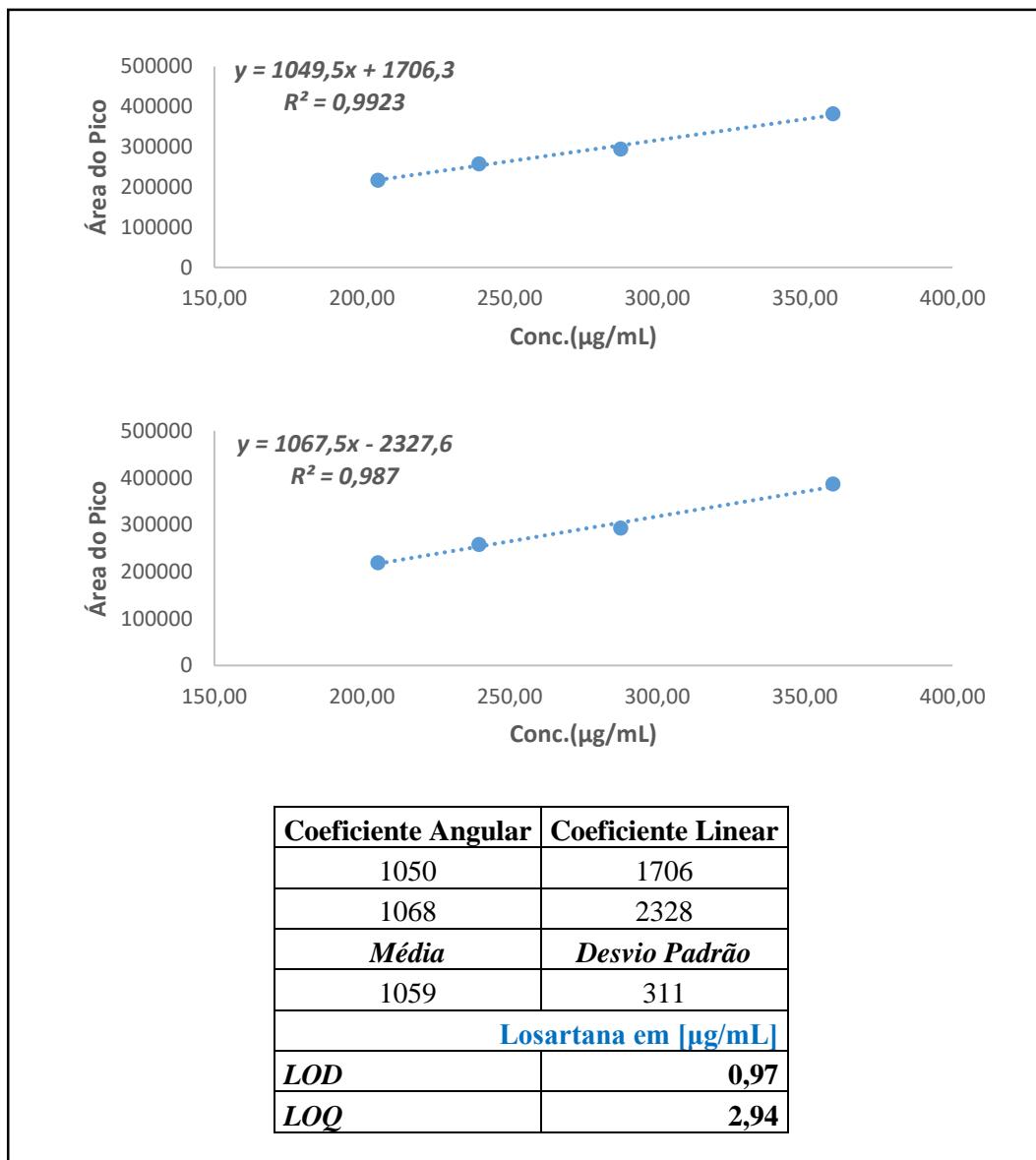
Figura 27: Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a metformina. Faixa linear dinâmica entre 218 a 381 µg/mL.



Fonte: próprio autor.

Para a losartana encontramos o limite de detecção de 0,97 µg/mL e de quantificação de 2,94 µg/mL indicando valores baixos, na ordem de que o método consegue quantificar uma concentração 170 vezes menor do que a concentração esperada. Essa ampla faixa de trabalho assegura que o método consegue medir qualquer diminuição da concentração observada nos outros testes de estabilidade não sofrendo limitações de sensibilidade.

Figura 28: Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a losartana. Faixa linear dinâmica entre 205 a 360 µg/mL.

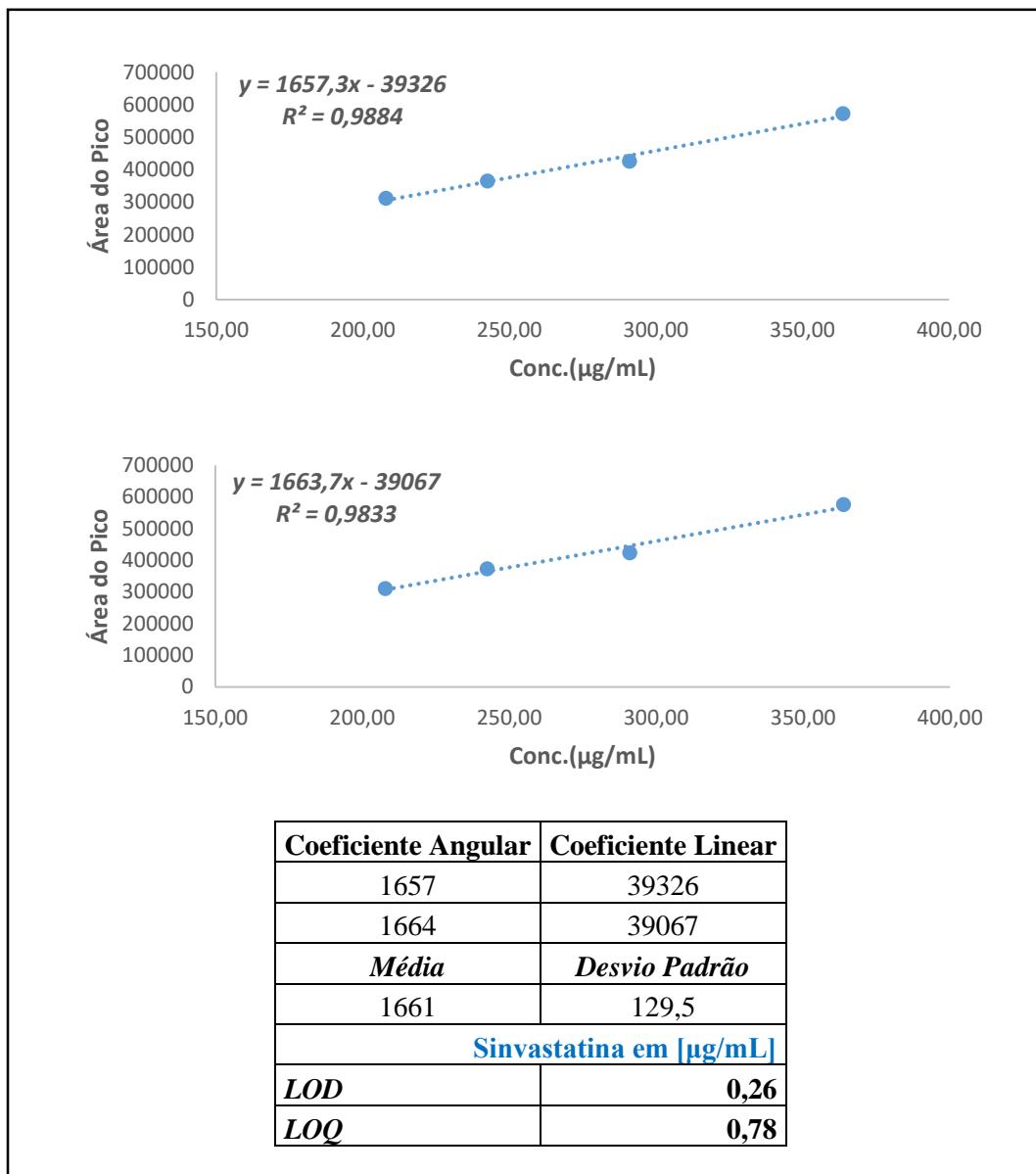


Fonte: próprio autor.

A figura 29 demonstra os resultados do limite de quantificação e detecção da simvastatina. Para o limite de quantificação obtivemos o valor de 0,78 µg/mL, sendo um valor

500 vezes menor do que é esperado ser medido na amostra, o método não sofre interferência por causa da sensibilidade e consegue medir mudanças mínimas na concentração do princípio ativo, obtivemos aqui a maior sensibilidade dos 3 fármacos LOD de 0,26 µg/mL e LOQ de 0,78 µg/mL. O teste garantiu que os resultados das tabelas 8 a 11 para a simvastatina sofreram um efeito ínfimo de ruído instrumental.

Figura 29: Limites operacionais de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para a simvastatina. Faixa linear dinâmica entre 208 a 364 µg/mL.



Fonte: próprio autor.

4.6 Ensaios de quantificações em tempo zero e após armazenamento em porta-comprimidos.

Todos as quantificações estão listadas entre as tabelas 7-11 e figuras 30-32. Conforme descrito na seção anterior, os espectros de RMN atestaram a identidade estrutural e a ausência de contaminantes significativos nos padrões de simvastatina, cloridrato de metformina e losartana. Além disso, a quantificação por qRMN demonstrou teores superiores a 93% para todos os padrões, indicando que os mesmos possuíam pureza adequada para atuar como padrões cromatográficos

Subsequentemente, o método de CLAE foi validado seguindo as diretrizes da RDC 166/2017, demonstrando ser seletivo e linear para os três analitos. Com a confirmação da pureza dos padrões e a validação do método quantitativo, foi possível realizar o estudo de estabilidade para aferir com segurança as concentrações dos fármacos ao longo dos 28 dias.

Para análise das concentrações é necessário consultar a faixa de teor exigida pela ANVISA, o teor aceitável de losartana potássica em relação a substância anidra é, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0%. Ao consultar a farmacopeia americana (USP) a especificação padrão de losartana comprimidos é de 95,0% a 105,0% (THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2011). Para o cloridrato de metformina comprimidos temos no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada. Para a simvastatina comprimidos temos no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada. Logo para estar dentro dos padrões a losartana deve estar entre 47,5 mg a 52,5 mg, a simvastatina deve estar entre 18,0 mg e 22,0 mg e o cloridrato de metformina entre 475,0 mg e 525,0 mg (BRASIL, 2022).

A metformina apresentou uma queda no teor. Ela iniciou com 98,5% (492,61 mg) e caiu para 91,1% (455,54 mg) em 28 dias. O dado de t-21dias apresenta uma subida repentina na concentração indo contra a tendência de queda observada em outras medições. Muito provavelmente por ser um resultado improvável o mesmo deve ser originado de um erro analítico, talvez o balão utilizado que foi o mesmo dos outros dias poderia ter resquícios de usos passados, o próprio equipamento CLAE utilizado tinha indicado em sua lateral que sua última manutenção foi anos atrás. Partindo da segunda semana o medicamento está em risco dentro do porta-comprimidos apresentando quedas abaixo do teor permitido pela farmacopeia.

Para a simvastatina o teor inicial era 102,9% (20,58 mg) e o teor final em 28 dias foi 101,45% (20,29 mg) tivemos resultados com alta reprodutibilidade e baixíssima variação, o

comprimido manteve a concentração em níveis aceitáveis dentro do padrão farmacopeico não apresentando variações significativas em sua concentração.

A losartana também apresentou queda em seu teor. Iniciou com 100,0% (50,01 mg) e caiu para 87,9% (43,97 mg) em 28 dias. A queda apresentada pelos dados é relevante, ficando abaixo do teor considerado aceitável pela farmacopeia brasileira.

O risco representado pelo armazenamento dos comprimidos no porta-comprimidos é justamente o da subdose. Podemos inferir que a metformina tomada em subdose pode causar no paciente diabético o comprometimento do seu controle glicêmico, podendo acarretar em um episódio de hiperglicemia, que apresenta sintomas leves como aumento da frequência urinária e sede excessiva, mas pode evoluir para um quadro grave com náuseas vômitos e confusão mental, caso não seja controlada por períodos prolongados.

De forma semelhante a losartana quando tomada em subdose, pode comprometer o controle da pressão arterial do paciente, com a pressão alta devido ao comprometimento da eficácia do tratamento o paciente apresentaria risco aumentado de eventos cardiovasculares agudos como infarto e acidente vascular cerebral (AVC).

Tabela 7: Quantificação em tempo zero, t-0.

Ensaios tempo-0	Glifage®	Losartana pot.	Sinvastatina
	890402	534527	656281
Experimento 1, AP	900195	568362	656347
	935611	556127	649162
	968978	560480	671270
Experimento 2, AP	910175	562887	677263
	919700	576023	648398
	920998	560282	640426
Experimento 3, AP	939742	565624	666347
	909711	562760	639261
<i>Média AP</i>	<i>921724</i>	<i>560786</i>	<i>656084</i>
<i>Desvio Padrão</i>	<i>22304</i>	<i>10713</i>	<i>12560</i>
<i>CV %</i>	<i>2,42</i>	<i>1,91</i>	<i>1,91</i>
[$\mu\text{g/mL}$]	520,57	524,50	420,72
PPC %	95,67	94,24	96,42
PPR %	93,59	96,47	99,24
<i>Média PP %</i>	<i>94,63</i>	<i>95,36</i>	<i>97,83</i>
t-0 [$\mu\text{g/mL}$]	492,61	500,14	411,59
t-0 mg/Comprimido	492,61	50,01	20,58

AP: Áreas dos picos; **CV:** Coeficiente de variação; **PPC:** Pureza do padrão por cromatografia; **PPR:** Pureza do padrão por ressonância.

Tabela 8: Quantificação após 7 dias de armazenamento.

Ensaio após 7-dias	Glifage®	Losartana pot.	Sinvastatina
Experimento 1, AP	919351	554483	641809
	932017	552658	651125
	920075	559929	645214
	935291	559711	643052
	906149	567430	637393
	898994	555460	630394
	Média AP	558279	641498
<i>Desvio Padrão</i>	12915	4873	6444
<i>CV %</i>	1,41	0,87	1,00
[$\mu\text{g/mL}$]	518,84	522,18	411,81
PPC %	95,67	94,24	96,42
PPR %	93,59	96,47	99,24
Média PP %	94,63	95,36	97,83
t-7d [$\mu\text{g/mL}$]	490,98	497,93	402,88
t-7d mg/Comprimido	490,98	49,79	20,14

AP: Áreas dos picos; **CV:** Coeficiente de variação; **PPC:** Pureza do padrão por cromatografia; **PPR:** Pureza do padrão por ressonância.

Fonte: próprio autor.

Tabela 9: Quantificação após 14 dias de armazenamento.

Ensaio após 14-dias	Glifage®	Losartana pot.	Sinvastatina
Experimento 1, AP	866737	523493	642757
	876254	530491	655999
	885157	529559	648004
	892614	520720	634653
	908129	534606	640118
	882631	529731	640887
	Média AP	528100	643736
<i>Desvio Padrão</i>	12963	4628	6749
<i>CV %</i>	1,46	0,88	1,05
[$\mu\text{g/mL}$]	500,11	494,26	413,18
PPC %	95,67	94,24	96,42
PPR %	93,59	96,47	99,24
Média PP %	94,63	95,355	97,83
t-14d [$\mu\text{g/mL}$]	473,26	471,30	404,21
t-14d mg/Comprimido	473,26	47,13	20,21

AP: Áreas dos picos; **CV:** Coeficiente de variação; **PPC:** Pureza do padrão por cromatografia; **PPR:** Pureza do padrão por ressonância.

Fonte: próprio autor.

Tabela 10: Quantificação após 21 dias de armazenamento.

Ensaio após 21-dias	Glifage®	Losartana pot.	Sinvastatina
	920540	562209	651220
	928240	515265	643201
Experimento 1, AP	940246	517648	637133
	952864	526664	644565
	942858	521364	644279
	974426	513412	639266
<i>Média AP</i>	943196	526094	643277
<i>Desvio Padrão</i>	17390	16715	4465
<i>CV %</i>	<i>1,84</i>	<i>3,18</i>	<i>0,69</i>
[$\mu\text{g/mL}$]	532,61	492,40	412,90
PPC %	95,67	94,24	96,42
PPR %	93,59	96,47	99,24
Média PP %	94,63	95,355	97,83
t-21d [$\mu\text{g/mL}$]	504,01	469,53	403,94
t-21d mg/Comprimido	504,01	46,95	20,20

AP: Áreas dos picos; **CV:** Coeficiente de variação; **PPC:** Pureza do padrão por cromatografia; **PPR:** Pureza do padrão por ressonância.

Fonte: próprio autor.

Tabela 11: Quantificação após 28 dias de armazenamento.

Ensaio após 28-dias	Glifage®	Losartana pot.	Sinvastatina
	840356	487331	646220
	857004	494023	651644
Experimento 1, AP	854304	496804	647703
	846786	490810	640778
	857616	491350	648346
	855207	493190	642968
<i>Média AP</i>	851879	492251	646277
<i>Desvio Padrão</i>	6256	2940	3566
<i>CV %</i>	<i>0,73</i>	<i>0,60</i>	<i>0,55</i>
[$\mu\text{g/mL}$]	481,39	461,09	414,73
PPC %	95,67	94,24	96,42
PPR %	93,59	96,47	99,24
Média PP %	94,63	95,355	97,83
t-28d [$\mu\text{g/mL}$]	455,54	439,67	405,73
t-28d mg/Comprimido	455,54	43,97	20,29

AP: Áreas dos picos; **CV:** Coeficiente de variação; **PPC:** Pureza do padrão por cromatografia; **PPR:** Pureza do padrão por ressonância.

Fonte: próprio autor.

Figura 30: Gráfico da concentração do Glifage® ao longo do experimento.

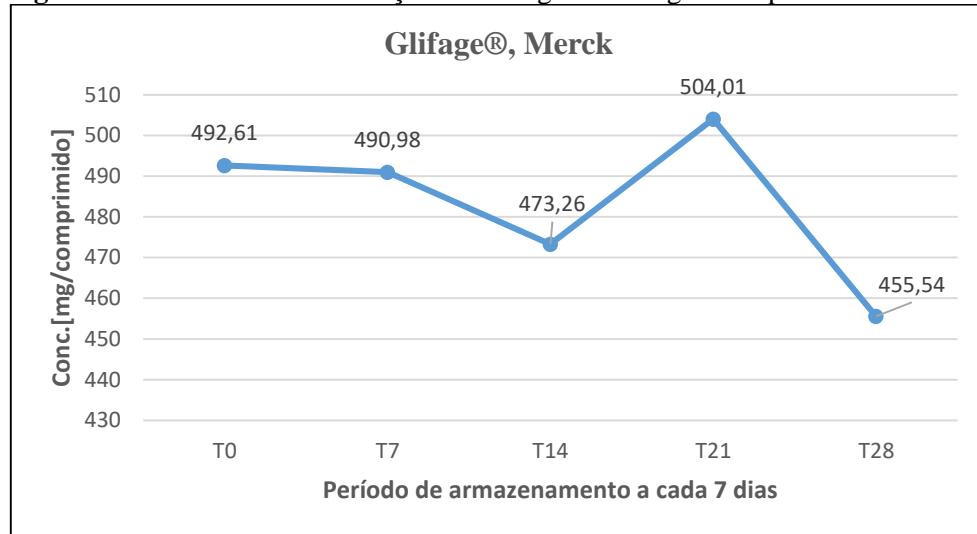


Figura 31: Gráfico da concentração da losartana potássica ao longo do experimento.

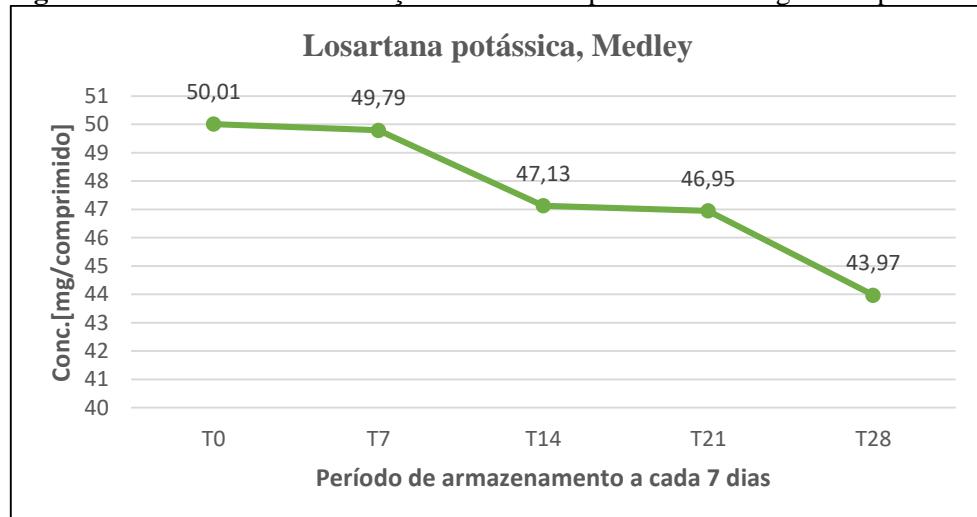
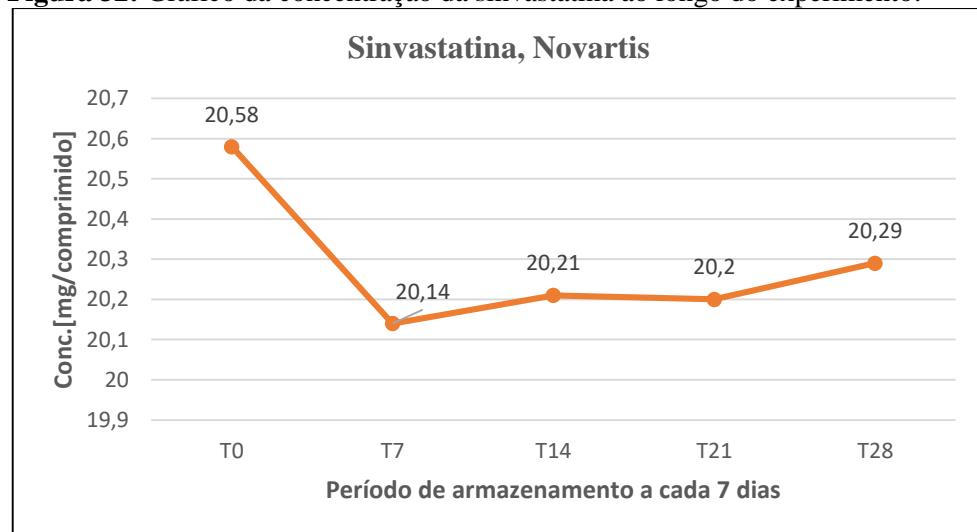


Figura 32: Gráfico da concentração da simvastatina ao longo do experimento.



Fonte: próprio autor.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como objetivo analisar a estabilidade dos fármacos, bem como avaliar o porta-comprimidos como um possível fator de risco na utilização de medicamentos. O estudo permite concluir que este dispositivo apresenta potencial para comprometer a qualidade farmacêutica, dependendo do tempo de exposição, do princípio ativo e da composição da forma farmacêutica.

No que tange à validação analítica, as técnicas de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) demonstraram robustez satisfatória. Os padrões dos três medicamentos foram devidamente caracterizados e o método cromatográfico desenvolvido foi validado, atendendo a todos os parâmetros da RDC nº 166/2017 da Anvisa, incluindo linearidade, precisão, seletividade e limites de detecção.

Os dados demonstraram que a simvastatina se manteve estável durante os 28 dias de análise. Em contrapartida, a losartana potássica e o cloridrato de metformina apresentaram decréscimo no teor do princípio ativo, ficando abaixo do limite inferior especificado pela farmacopeia. Em um contexto de controle de qualidade industrial, estes lotes seriam reprovados por não conformidade de dosagem.

Estes resultados extrapolam a análise numérica e indicam um risco terapêutico potencial. A subdosagem decorrente do armazenamento inadequado pode levar à ineficácia do tratamento, resultando no descontrole da pressão arterial e da glicemia. Tais achados reforçam as recomendações dos fabricantes e da Anvisa sobre a importância de manter os medicamentos em suas embalagens primárias (blisters), que atuam como barreiras efetivas contra a fotodegradação e a umidade.

É imperativo, contudo, reconhecer as limitações do escopo deste estudo, especialmente no que tange à representatividade da amostragem. As análises restringiram-se a um único lote de uma marca comercial específica para cada princípio ativo, testados sob condições experimentais fixas. Visto que medicamentos de diferentes laboratórios podem variar significativamente em seus excipientes e processos de revestimento fatores que influenciam diretamente a estabilidade físico-química, os resultados aqui obtidos são pontuais e não podem ser extrapolados para todas as marcas ou formulações genéricas e similares disponíveis no mercado.

Embora os resultados analíticos tenham demonstrado a manutenção do teor dos princípios ativos por até 7 dias para os medicamentos testados e por até 28 dias para a simvastatina é imperativo ressaltar que estes dados se restringem às condições controladas deste

experimento. A estabilidade química observada não deve ser interpretada como uma validação para o uso irrestrito do porta-comprimidos na rotina dos pacientes, uma vez que o estudo não abrangeu todas as variáveis ambientais (como flutuações extremas de temperatura e umidade em banheiros ou cozinhas) a que estes dispositivos podem ser submetidos no uso doméstico real.

Dessa forma, sugerem-se estudos futuros que abranjam uma gama mais ampla de classes farmacológicas e diferentes modelos de porta-comprimidos, submetendo-os a condições de estresse ambiental variadas, submetendo diversas amostras de diversos laboratórios. Somente com dados mais abrangentes seria possível elaborar diretrizes seguras sobre a viabilidade do fracionamento e armazenamento nestes dispositivos, visando mitigar a degradação do princípio ativo e garantir a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS:

- 1- **AMAZON.COM.BR.** Porta-comprimidos [Internet]. Brasil: Amazon Serviços de Varejo do Brasil Ltda.; [citado 2025 out 28]. Disponível em: <https://www.amazon.com.br/porta-comprimidos/s?k=porta+comprimidos>
2. **AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.** 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S20–S42, 2024.
3. **BARROSO, W. K. S. et al.** Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.
4. **BORJA-OLIVEIRA, C. R.** Pill organizers and pill cutters: risks and limitations. **Rev Saude Publica**, 2013 Feb;47(1):123-7. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102013000100016. PMID: 23703138.
5. **BRANDÃO, A. A. et al.** Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 9, e20250624, 2025. Disponível em: <https://abccardiol.org>. Acesso em: 23 nov. 2025.
6. **BRASIL.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. Volume II: Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Brasília: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/7a-edicao>. Acesso em: 23 nov. 2025.

7. **BRASIL.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 166**, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União [Internet]. 25 jul 2017 [citado 2025 out 28]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0166_24_07_2017.pdf
8. **BRASIL.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 658**, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União [Internet]. 4 abr 2022 [citado 2025 out 28]. Disponível em: https://anvisalegis.datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000658&sgl_tipo=RDC&sgl_orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2022&seq_ato=000&cod_modulo=134&cod_menu=1696
9. **BRASIL.** Ministério da Saúde. **Eenco de medicamentos e insumos do Programa Farmácia Popular do Brasil**: gratuidade e copagamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seccions/daf/farmacia-popular>. Acesso em: 23 nov. 2025.
10. **BRASIL.** Ministério da Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**: diabetes mellitus. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36). Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
11. **BRASIL.** Ministério da Saúde. **Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB)**. Brasília, DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seccions/daf/farmacia-popular>. Acesso em: [23/11/2025].
12. **BRASIL.** Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Sistêmica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
13. **BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: RENAME 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
14. **BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Vigitel Brasil 2023**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf. Acesso em: 23 nov. 2025.
15. **BRASIL.** Ministério da Saúde. **Sistema Único de Saúde (SUS)**: estrutura, princípios e como funciona. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024b. Disponível em:

- <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>. Acesso em: 23 nov. 2025.
16. **BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.** As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2018. E-book. ISBN 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556155/>. Acesso em: 23 nov. 2025.
 17. **BRUNTON, L. L. et al.** As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
 18. **CAYMAN CHEMICAL.** Metformin (hydrochloride) (CRM) [Bula de Produto, Internet]. Ann Arbor (MI): Cayman Chemical; 2021 [citado 2025 out 31]. Disponível em: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/10006594.pdf>
 19. **COELHO, Juliana Chaves et al.** Adesão ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo no Brasil: revisão sistemática e meta-análise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, p. e19282022, 2024.
 20. **EL HORR, H. et al.** Assessing the efficacy and risks of pill organizers for medication management in the elderly in Morocco: A one-week study on water content and microbiological contamination. **Le Pharmacien Clinicien**, 2025. ISSN 2772-9532. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phacli.2025.05.003>.
 21. **GARGIONI, Luigi; FOGLI, Daniela; BARONI, Pietro.** A Systematic Review on Pill and Medication Dispensers from a Human-Centered Perspective. **J Healthc Inform Res**, 2024 Feb 22;8(2):244-285. doi: 10.1007/s41666-024-00161-w. PMID: 38681758; PMCID: PMC11052969.
 22. **HALL, John E.; HALL, Michael E.** Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. E-book. p.106. ISBN 9788595159518. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159518/>. Acesso em: 23 nov. 2025.
 23. **INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION.** IDF Diabetes Atlas. 10. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>.
 24. **KOTHARI, S.; JAIN, R.; MALHOTRA, G., inventores.** Methods for stabilizing simvastatin. Estados Unidos Pedido de Patente US 2007/0026026 A1. 2007 Fev 1 [citado 2025 out 31]. Disponível em:

- <https://patentimages.storage.googleapis.com/30/72/10/9785383860f312/US20070026026A1.pdf>
25. **KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças.** 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. E-book. ISBN 9788595159174. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159174/>. Acesso em: 23 nov. 2025.
26. **MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. Losartana Potássica:** Bula para o Paciente [Internet]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2021 dez 23 [citado 2025 out 28]. Disponível em: https://sm.far.br/pdfshow/bula_183260155_0686983254_1.pdf
27. **MENGUE, S. S. et al.** Acesso e utilização de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil: Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). **Revista de Saúde Pública**, v. 50, supl. 2, p. 1-12, 2016.
28. **MERCADO LIVRE.** Porta-comprimidos mais vendidos. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.mercadolivre.com.br/blog/mais-vendidos/portacomprimidos>. Acesso em: 21 out. 2025.
29. **MERCK S.A. Glifage® XR:** Bula para o Paciente [Internet]. Rio de Janeiro: Merck S.A.; 2021 ago 27 [citado 2025 out 28]. Disponível em: https://www.merckgroup.com.br-pt/bulario/Glifage%20XR_Bula%20Paciente_270821.pdf
30. **MOUNIKA, B. et al.** Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of Simvastatin in bulk and pharmaceutical dosage form. **Indo Am J Pharm Sci** [Internet]. 2019 [citado 2025 out 31];06(01):1529-34. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/330703233_DEVELOPMENT_AND_VALIDATION_OF_RP-HPLC_METHOD_FOR_THE_ESTIMATION_OF_SIMVASTATIN_IN_BULK_AND_PHARMACEUTICAL_DOSAGE_FORM
31. **MOURI, Michelle; BADIREDDY, Madhu.** Hyperglycemia. In: **StatPearls** [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.
32. **NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound Summary for CID 679, Dimethyl sulfoxide** [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 out 31]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-Sulfoxide>

33. NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. A review of the mechanism of action of DPP-4 inhibitors. **Diabetes Obes Metab** [Internet]. 2013 Feb [citado 2025 out 31];15(Suppl 1):1-8. Disponível em: <https://PMC3584570/>
34. NILSON, E. A. F. et al. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, e32, 2020.
35. NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A. **Sinvastatina**: Bula para o Paciente [Internet]. São Paulo: Novartis Biociências S.A.; 2022 nov [citado 2025 out 28]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2022/11/Bula-SINVASTATINA-Comprimido-revestido-Paciente.pdf>
36. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Adherence to long-term therapies**: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>. Acesso em: 23/10/2025.
37. OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N Engl J Med**. 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100. PMID: 16079372.
38. PAIM, Jairnilson et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.
39. RACHED, F. H. et al. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 9, e20250640, 2025. Disponível em: <https://abccardiol.org>. Acesso em: 23 nov. 2025.
40. S., S. D. Metformin Best Solvent Water or DMSO? [Fórum na Internet]. San Francisco (CA): ResearchGate; 2015 [citado 2025 out 31]. Disponível em: https://www.researchgate.net/post/Metformin_Best_Solvent_Water_or_DMSO
41. SCHWARTZ, Jaclyn K. Pillbox use, satisfaction, and effectiveness among persons with chronic health conditions. **Assistive Technology**, v. 29, n. 4, p. 181-187, 2017.
42. SHAIK, S. J. et al. Quality Assessment and Comparative Study of Different Marketed Brands of Simvastatin in Malaysia. **Int J Pharm Sci Res** [Internet]. 2019 [citado 2025 out 31];10(7):3355-63. Disponível em: <https://ijpsr.com/bft-article/quality-assessment-and-comparative-study-of-different-marketed-brands-of-simvastatin-in-malaysia/>
43. SHOPEE. Porta Comprimidos [Internet]. [S.I.]: Shopee Brasil; [citado em 2025 out 21]. Disponível em: <https://shopee.com.br/search?keyword=porta%20comprimidos>
44. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023-2024**. São Paulo: Clannad, 2023.

45. T., A. A. M.; S., M. Solubility of Losartan Potassium in (Methanol + Water) and (Ethanol + Water) Mixtures: Determination and Correlation. **J Chem Eng Data** [Internet]. 2021 Ago 12 [citado 2025 out 31];66(8):3169-75. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jced.1c00338>
46. **UNITED STATES PHARMACOPEIA. Losartan Potassium Tablets** [Internet]. Rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention; 2011 [citado 2025 out 31]. Disponível em: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/losartan_potassium_tablets.pdf
47. **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Adherence to long-term therapies: evidence for action.** Geneva: World Health Organization, 2003.
48. **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on hypertension: the race against a silent killer.** Geneva: WHO, 2023.
49. YU, B.; MA, C. M.; RIZVI, S. S. H. Solubility of Metformin Hydrochloride (Glucophage) in Different Solvents. **J Chem Eng Data** [Internet]. 2008 Abr 1 [citado 2025 out 31];53(4):912-5. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/je7007236>