

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

BEATRIZ WERNECK LOPES SANTOS

ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS SIMILARES E  
GENÉRICOS DE NIMESULIDA 100 mg E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA  
ANALÍTICA PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS

BRASÍLIA

2014

BEATRIZ WERNECK LOPES SANTOS

ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS SIMILARES E  
GENÉRICOS DE NIMESULIDA 100 mg E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA  
ANALÍTICA PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Eloisa Dutra Caldas, Dra

Co-orientadora: Mônica Valero da Silva, Dra

BRASÍLIA

2014

Beatriz Werneck Lopes Santos

ESTUDO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS SIMILARES E GENÉRICOS DE NIMESULIDA 100 mg E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Eloisa Dutra Caldas – UnB

---

Prof. Dr. Carlos Martin Infante Córdoba – UnB

---

Profa. Dra. Silvia Ribeiro de Souza – UnB

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Geraldo e Terezinha pela dedicação, amor e apoio emocional sem os quais eu não teria chegado até aqui. Ao meu irmão Felipe e todos os familiares que de alguma forma colaboraram e me incentivaram;

À minha orientadora Dra. Eloisa Dutra Caldas e co-orientadora Dra. Mônica Valero Silva pela orientação e ensinamentos;

À professora Adriana Álvares Souza e Silva pelo incentivo e estímulo fundamentais para a busca desta realização;

Às professoras Helen Freitas Torres e Samara Haddad Simões pela parceria e pela disponibilização do laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Católica para a realização dos experimentos;

Aos técnicos do laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Católica Renata Oliveira e Calebe Lima pela paciência e colaboração;

À analista do laboratório de Toxicologia da UnB Mariana Wagner pela ajuda e paciência.

Aos farmacêuticos Breno de Araújo Souza, Jacqueline de Jesus Campos e Janaína Silva pela valiosa colaboração com a doação dos medicamentos magistrais, sem a qual, a realização do trabalho não seria possível;

Ao colega de mestrado Frederico Guimarães pela ajuda e auxílio prestados;

À amiga Fernanda pela amizade e dedicação e por toda a preciosa ajuda nos momentos de sufoco;

Aos amigos de Brasília pela amizade e companheirismo, além da dedicação, paciência e compreensão;

Aos amigos de Patos de Minas que, mesmo com a distância, foram presenças constantes me ajudando e apoiando. E em especial para aqueles que sempre acreditaram na minha capacidade, até quando eu mesma duvidei.

## RESUMO

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) inibidor seletivo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), classificada como um fármaco de classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Existe no mercado uma grande variedade de formas farmacêuticas orais sólidas contendo nimesulida, incluindo comprimidos industrializados genéricos, similares e cápsulas magistrais. No presente trabalho foi realizada a avaliação físico-química dos comprimidos industrializados de sete diferentes laboratórios, sendo três genéricos (G1, G2 e G3), três similares (S1, S2 e S3), o medicamento referência R, além de cápsulas magistrais de cinco farmácias de manipulação de Brasília (M1-M5). O padrão de referência da nimesulida foi caracterizado como puro a partir de testes de ponto de fusão e ao comportamento espectrofotométrico na região do infravermelho e do UV/visível. Um método analítico por espectrofotometria no UV/visível para a determinação do teor de nimesulida e um ensaio de dissolução de cápsulas magistrais foram satisfatoriamente validados. Os perfis de dissolução dos medicamentos em tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% foram realizados com 12 unidades de cada produto, utilizando-se dois aparatos, 37°C, rotação de 75 RPM e coletas de 5 mL de 5 a 45 minutos. Os perfis de dissolução dos comprimidos industrializados foram comparados estatisticamente com a aplicação dos fatores de diferença e semelhança ( $f_1$  e  $f_2$ ), cálculo da eficiência de dissolução (ED%) e cinética de dissolução com modelos de zero ordem, quadrático e Higuchi. Todos os produtos industrializados apresentaram características físico-químicas de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira. As cápsulas magistrais M1, M2 e M4 não apresentaram resultados satisfatórios quanto ao teor de nimesulida, e M1 também foi reprovado em relação à uniformidade de doses unitárias. Todos os medicamentos industrializados exibiram valores de dissolução de mais de 75% dentro do tempo de 45 minutos. Nenhuma das cápsulas atingiu este valor. Com exceção de S3 ( $f_2 = 47,24$ ), os produtos industrializados apresentaram perfis de dissolução similares a R. A ED% média de R comparado com S3, G2 e G3 foi estatisticamente diferente. O modelo Higuchi foi o mais adequado para descrever a cinética de dissolução dos medicamentos industrializados. Os resultados obtidos nesse estudo mostraram a necessidade de uma revisão da legislação atual no que diz respeito às farmácias magistrais, de maneira a garantir qualidade equivalente para todos os tipos de formulações orais sólidas disponíveis ao paciente.

**Palavras-chave:** Nimesulida; cápsulas magistrais; comprimidos; controle de qualidade; testes de dissolução

## ABSTRACT

Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug that selectively inhibits cyclo-oxygenase-2 (COX-2), and a class-II drug according to the Biopharmaceutical Classification System. A great variety of solid oral dosage forms that contain nimesulide is available in the market, including generics and similar medicines, and capsules prepared in magistral pharmacies. In this study, the tablets of seven different laboratories were analyzed for their physical-chemical properties, three generic products (G1, G2 and G3), three similar (S1, S2 and S3); and one reference product (R). Five capsules (M1- M5) were obtained from five different magistral pharmacies from Brasilia. The nimesulide reference standard was considered pure after the determination of melting point and spectrophotometric behavior in infrared and UV/visible regions. An UV/visible spectrophotometric analytical method to determine the content of nimesulide in magistral capsules and a dissolution test for magistral capsules were satisfactorily validated. The dissolution profiles in potassium phosphate buffer pH 7.4 with 2% polysorbate 80 of the products were determined with 12 units, at 37°C, with paddles (tablets) and baskets (capsules), 75 RPM, and 5 mL aliquots withdrawn at 5 to 45 minutes. The difference and similar factors ( $f_1$  e  $f_2$ ) and dissolution efficiency (DE%) and dissolution kinetics were determined by the application of zero order, quadratic and Higuchi models. Tukey t-test was used to compare the mean values of DE%. The physical-chemical properties of all tablet products were in accordance to the Brazilian Pharmacopoeia. Magistral products M1, M2 and M4 did not yield acceptable nimesulide content results, and M1 was disapproved regarding uniformity of dosage units. All tablet products showed more than 75% of dissolution within 45 minutes of process. None of the capsules reached this value. With the exception of S3 ( $f_2 = 47,24$ ), the dissolution profiles of tablet products were similar to product R. DE% between product R and G2, G3 and S3 were statistically different. The Higuchi model was the most suitable to describe the dissolution profiles of the tablet products. The results of this study showed the need of a revision of the Brazilian legislation concerning the magistral pharmacies in order to guarantee products of good qualities of all types of formulations available to the patient.

**Keywords:** Nimesulide; magistral capsules; tablet products; quality control; dissolution tests

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Metabolismo do ácido araquidônico e atuação das enzimas COX.....	6
FIGURA 2 – Estrutura geral dos AINEs.....	8
FIGURA 1 – Representação esquemática da inibição das enzimas COX 1 e 2 por um AINE não seletivo (estrutura azul) e por um AINE COX-2 seletivo (estrutura vermelha).....	9
FIGURA 4 – Estrutura química da nimesulida .....	10
FIGURA 5 – Espectro na região do infravermelho médio do padrão de referência nimesulida.....	40
FIGURA 6 – Espectro na região do UV/visível do padrão de referência da nimesulida em tampão fosfato de potássio e NaOH 0,01 M.....	41
FIGURA 7 – Representação gráfica da linearidade do método de doseamento de nimesulida.....	43
FIGURA 8 – Varreduras espectrofotométricas na região do UV/visível do padrão de referência e excipientes dos produtos M1, M2 e M3 em NaOH 0,01 M.....	44
FIGURA 9 – Resultados da estabilidade da solução de nimesulida em NaOH 0,01M.....	47
FIGURA 10 – Varreduras espectrofotométricas na região do UV/visível do padrão de referência nimesulida e excipientes dos produtos M1, M2 e M3 em tampão fosfato de potássio.....	49
FIGURA 11 – Representação gráfica da linearidade do método de dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg.....	49
FIGURA 12 – Resultados da estabilidade da solução de nimesulida em tampão fosfato de potássio .....	53
FIGURA 13 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos G1 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	67
FIGURA 14 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos G2 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	68
FIGURA 15 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos G3 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	68
FIGURA 16 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S1 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	69
FIGURA 17 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S2 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	70

FIGURA 18 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S3 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades.....	71
FIGURA 19 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto R.....	75
FIGURA 20 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G1.....	75
FIGURA 21 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G2.....	75
FIGURA 22 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G3.....	76
FIGURA 23 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S1.....	76
FIGURA 24 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S2.....	76
FIGURA 25 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S3.....	77
FIGURA 26 – Perfis de dissolução das cápsulas magistrais analisadas.....	78



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Amostras avaliadas, número do lote e datas de fabricação e validade.....	23
TABELA 2 – Composição dos comprimidos industrializados e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg .....	24
TABELA 3 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	34
TABELA 4 – Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo ou de Variação de peso conforme forma farmacêutica.....	36
TABELA 5 – Termos do cálculo do Valor de Aceitação.....	37
TABELA 6 – Valores de desvio padrão e coeficiente de variação das concentrações das curvas de calibração em NaOH 0,01 M (n = 3).....	43
TABELA 7 – Dados obtidos para a avaliação da repetibilidade do método analítico para determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais (n = 6).....	45
TABELA 8 – Dados obtidos para a avaliação da precisão intermediária do método analítico para determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais (n = 12).....	44
TABELA 9 – Valores de recuperação (n = 3) obtidos para a avaliação do parâmetro exatidão avaliando soluções de placebo contaminado com padrão de referência nimesulida em NaOH 0,01 M.....	46
TABELA 10 – Resultados obtidos da avaliação da influência do uso de diferentes gramaturas de papel filtro exercida na detecção de nimesulida.....	47
TABELA 11 – Valores de desvio padrão e coeficiente de variação das concentrações das curvas de calibração em tampão fosfato de potássio (n = 3).....	50
TABELA 12 – Dados obtidos para a avaliação da repetibilidade do método analítico para dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg (n = 6).....	51
TABELA 13 – Dados obtidos para a avaliação da precisão intermediária do método analítico para dissolução de cápsulas magistrais de Nimesulida 100 mg (n = 12).....	51
TABELA 14 – Valores de recuperação (n = 3) obtidos para a avaliação do parâmetro exatidão avaliando soluções de placebo contaminado com padrão de referência nimesulida em tampão fosfato de potássio .....	52
TABELA 15 – Resultados obtidos da avaliação da influência do uso de diferentes gramaturas de papel filtro e diferentes marcas de fosfato de potássio exercida na detecção de nimesulida.....	52

TABELA 16 – Aspecto físico dos comprimidos e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg.....	54
TABELA 17 – Resultados de peso médio $\pm$ desvio padrão e das variações máxima e mínima dos comprimidos industrializados e das cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg (n = 20)....	55
TABELA 18 – Resultados dos valores obtidos de dureza dos comprimidos de nimesulida 100 mg expressos como o valor da média $\pm$ o desvio padrão (n = 10).....	56
TABELA 19 – Resultados da friabilidade dos comprimidos de nimesulida 100 mg.....	58
TABELA 20 – Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos e cápsulas magistrais de Nimesulida 100 mg expressos em minutos e segundos.....	59
TABELA 21 – Resultados do doseamento dos comprimidos industrializados e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg expressos pelo valor médio obtido (n = 3) $\pm$ desvio padrão.....	61
TABELA 22 – Variação do teor unitário dos comprimidos de nimesulida 100 mg.....	62
TABELA 23 – Variação do teor unitário das cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg.....	63
TABELA 24 – Valores médios da quantidade de nimesulida dissolvida a partir das cápsulas magistrais em função do tempo. Resultados expressos como a média de 12 unidades $\pm$ desvio padrão.....	66
TABELA 25 – Resultados dos fatores de diferença e de semelhança entre cada produto similar ou genérico e o produto de referência R.....	72
TABELA 26 – Eficiência de dissolução dos comprimidos de nimesulida em 45 minutos.....	73
TABELA 27 – Matriz de correlação dos dados com as estimativas dos modelos de ordem zero, quadrático e Higuchi.....	74
TABELA 28 – Valores médios da quantidade de nimesulida dissolvida a partir das cápsulas magistrais em função do tempo. Resultados expressos como a média de 12 unidades $\pm$ o desvio padrão.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu\text{g}$  – micrograma  
AAS – ácido acetilsalicílico  
AINE – anti-inflamatório não esteroide  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ASC – área sob a curva  
ATP – adenosina trifosfato  
CIVIV – correlação *in vitro/in vivo*  
COX – ciclo-oxigenase  
CV – coeficiente de variação  
DCB – Denominação Comum Brasileira  
DCI – Denominação Comum Internacional  
DP – desvio padrão  
ED% – percentual de eficiência de dissolução  
 $f_1$  – fator de diferença  
 $f_2$  – fator de semelhança  
ICH – Conferência Internacional de Harmonização  
IPEC – Conselho Internacional de Excipientes  
kDa – quilodalton  
M – molar  
mg – miligrama  
MIR – infravermelho médio  
mL – mililitro  
N – Newton  
NaOH – hidróxido de sódio  
nm – nanômetro  
P.A. – padrão analítico  
PAF – fator de ativação plaquetária  
PG – prostaglandina  
pH – potencial hidrogeniônico  
pKa – constante de dissociação ácida  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RPM – rotações por minuto

TXA – tromboxano

USP – Farmacopeia Americana

UV – ultravioleta

v/v – volume por volume

VP – variação de peso

WHO – Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo Geral.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1 INFLAMAÇÃO E DOR.....	4
3.2 CICLO-OXIGENASES E PROSTAGLANDINAS.....	6
3.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO.....	7
3.4 NIMESULIDA.....	9
3.5 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS – GENÉRICOS, SIMILARES E MAGISTRAIS.....	13
3.6 IMPORTÂNCIA DO PAPEL DESEMPENHADO PELOS EXCIPIENTES.....	15
3.7 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO.....	16
3.7.1 Especificidade.....	17
3.7.2 Linearidade.....	17
3.7.3 Precisão.....	17
3.7.3.1 Repetibilidade.....	17
3.7.4 Exatidão.....	18
3.7.5 Robustez.....	18
3.8 DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.....	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1 AMOSTRAS.....	23
4.2 EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS.....	24
4.3 PADRÃO E REAGENTES.....	25
4.4 PREPARO DA SOLUÇÃO TAMPÃO.....	25
4.5 ENSAIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PADRÃO DE REFERÊNCIA NIMESULIDA.....	26
4.5.1 Espectrofotometria na região do infravermelho médio (MIR).....	26
4.5.2 Espectrofotometria de absorção na região do UV/Visível.....	26
4.5.3 Faixa de fusão.....	27

4.6 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA UV/VISÍVEL PARA A DETERMINAÇÃO DO TEOR DE NIMESULIDA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS.....	27
4.6.1 Especificidade.....	27
4.6.2 Linearidade.....	27
4.6.3 Limite de detecção e quantificação.....	28
4.6.4 Precisão.....	28
4.6.4.1 Repetibilidade.....	28
4.6.4.2 Precisão intermediária (inter-dia).....	29
4.6.5 Exatidão.....	29
4.6.6. Robustez.....	30
4.7 VALIDAÇÃO DE ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg.....	30
4.7.1 Especificidade.....	30
4.7.2 Linearidade.....	31
4.7.3 Limite de detecção e quantificação.....	31
4.7.4 Precisão.....	31
4.7.4.1 Repetibilidade.....	31
4.7.4.2 Precisão intermediária (inter-dia).....	32
4.7.5 Exatidão.....	32
4.7.6. Robustez.....	32
4.8 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DAS APRESENTAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg.....	33
4.8.1 Aspecto.....	33
4.8.2 Determinação do peso médio.....	33
4.8.3 Dureza e friabilidade.....	34
4.8.4 Desintegração.....	35
4.8.5 Doseamento.....	35
4.8.6 Uniformidade de doses unitárias.....	36
4.9 PERFIS DE DISSOLUÇÃO.....	37
4.9.1 Perfis de dissolução dos comprimidos industrializados.....	37
4.9.1.1 Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos industrializados.....	38
4.9.2 Perfis de dissolução das cápsulas magistrais.....	39

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	40
5.1 ENSAIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PADRÃO DE REFERÊNCIA NIMESULIDA .....	40
5.1.1 Características físicas .....	40
5.1.2 Espectrofotometria na região do infravermelho médio (MIR).....	40
5.1.3 Espectrofotometria na região do UV/Visível .....	41
5.1.4 Faixa de fusão.....	42
5.2 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA A DETERMINAÇÃO DO TEOR DE NIMESULIDA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS POR ESPECTROFOTOMETRIA UV/VISÍVEL.....	42
5.2.1. Linearidade .....	42
5.2.2 Limite de detecção e quantificação .....	44
5.2.3 Especificidade.....	44
5.2.4 Precisão.....	45
5.2.5 Exatidão .....	46
5.2.6 Robustez .....	47
5.3 VALIDAÇÃO DE ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg .....	48
5.3.1 Especificidade.....	48
5.3.2 Linearidade .....	49
5.3.3 Limite de detecção e quantificação .....	50
5.3.4 Precisão.....	50
5.3.5 Exatidão .....	51
5.3.6 Robustez .....	52
5.4 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DAS APRESENTAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg .....	53
5.4.1. Aspecto .....	53
5.4.2 Determinação do peso .....	54
5.4.3 Dureza e friabilidade .....	56
5.4.5 Desintegração .....	58
5.4.6 Doseamento .....	60
5.4.7. Uniformidade de doses unitárias .....	62
5.5 PERFIS DE DISSOLUÇÃO .....	65

5.5.1 Perfis de dissolução comparativos dos comprimidos industrializados.....	65
5.5.2 Perfis de dissolução das cápsulas magistrais .....	77
6 CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	81



## 1 INTRODUÇÃO

Existe disponível hoje no mercado farmacêutico, uma ampla variedade de medicamentos direcionados aos mesmos fins terapêuticos, o que pode representar uma dificuldade para os profissionais de saúde que os prescrevem. Uma grande preocupação presente na rotina desses profissionais e ainda dos pacientes consiste em saber se os medicamentos genéricos e similares oferecem a mesma eficácia terapêutica do medicamento de referência.

De fato, a regulamentação dos medicamentos similares e genéricos é relativamente recente, e deu-se a partir da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 133/2003 normatizando o registro dos similares e tornando obrigatório o cumprimento dos requisitos de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa.

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide, amplamente prescrito para o tratamento de diversas patologias associadas à inflamação. O fármaco está disponível no mercado brasileiro em diversas formas farmacêuticas, especialmente formas sólidas de administração oral, como comprimidos similares e genéricos, além do medicamento referência, e ainda cápsulas manipuladas em farmácias magistrais.

As farmácias magistrais tiveram uma grande expansão nos últimos anos, aumentando o número de medicamentos dispensados. Desta forma, caso não sejam cumpridos os requisitos básicos de segurança, qualidade e eficácia no preparo dos medicamentos exigidos pela legislação vigente, os pacientes podem ser prejudicados. Os desvios de qualidade mais comuns nesses medicamentos estão relacionados à quantidade do princípio ativo, à falta de análise da matéria-prima, problemas no processo de mistura e a variação granulométrica das matérias-primas, levando a variação na uniformidade de conteúdo. Essas são variáveis que influenciam largamente os parâmetros farmacotécnicos de formas farmacêuticas sólidas (BARACAT *et al*, 2009).

O controle de qualidade é fundamental para que haja garantia de um produto adequado ao consumo do paciente. Este processo consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde.

A liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida geralmente envolve duas etapas essenciais, a desintegração e a dissolução. A velocidade pela qual o processo de dissolução ocorre determinará a liberação do fármaco e a sua absorção. Em função disso, os

estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se fundamentais para assegurar a qualidade das formulações na forma sólida de uso oral, bem como para permitir sua otimização quando em desenvolvimento.

Como a nimesulida é um fármaco de baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade, a dissolução é a etapa limitante na sua absorção. Logo, é essencial que o desempenho das formas farmacêuticas sólidas orais que contêm esse fármaco seja avaliado, especialmente em relação à sua dissolução. Sejam elas comprimidos similares, genérico, de referência ou cápsulas magistrais, todos os medicamentos disponíveis ao consumo do paciente devem proporcionar a mesma segurança e eficácia, garantindo-se dessa forma a terapêutica adequada e o bem estar do paciente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Realizar estudo de qualidade biofarmacotécnica em formas farmacêuticas orais sólidas industrializadas e magistrais de nimesulida a partir dos ensaios físico-químicos das formulações.

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar comparativamente as características físico-químicas da formulação referência da nimesulida com os genéricos e similares de seis diferentes laboratórios farmacêuticos, e formulações magistrais de cinco farmácias de manipulação;
- Validar método analítico para a determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais;
- Validar método analítico para o ensaio de dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida;
- Obter parâmetros do perfil de dissolução *in vitro* da nimesulida em comprimidos e cápsulas magistrais.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 INFLAMAÇÃO E DOR

Todos os organismos vivos possuem mecanismos adaptativos de defesa para responder a estímulos agressivos e manter o equilíbrio homeostático. Essa sequência de eventos, que envolve uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas, é caracterizada como inflamação (VOLTARELLI, 1994).

A dor e a febre, associadas ou não a processos inflamatórios, têm preocupado a humanidade há muitos séculos. A utilização de infusões de plantas como *Salix alba vulgaris* (casca do salgueiro), como antipirético é citada desde o século XVIII (CARVALHO, 2010). Pereira *apud* Brasileiro Filho (2006) define inflamação como uma reação dos tecidos vascularizados a um agente agressor caracterizada morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício. Apesar de suas causas serem variadas, os mecanismos de aparecimento das inflamações são comuns.

O processo inflamatório ocorre como uma resposta tecidual à lesão celular. É um fenômeno complexo, dinâmico e multimediado, que pode ser desencadeado por numerosos estímulos lesivos tanto físicos como químicos ou biológicos. O agente inflamatório, ou flogógeno, age sobre os tecidos e induz a liberação de mediadores que, ao se ligarem nos receptores das células da microcirculação e nos leucócitos, produzem aumento da permeabilidade vascular e exsudação de plasma e de células sanguíneas para o interstício. Os estímulos que levam à liberação dos mediadores dessa reação levam também, de modo mais lento, à liberação de mediadores com efeitos anti-inflamatórios. Em consequência, a microcirculação recupera o estado hemodinâmico original, e o líquido e as células exsudadas voltam à circulação sanguínea, sobretudo pelos vasos linfáticos. Se há necrose, o tecido destruído é fagocitado e, logo depois, surgem os fenômenos de cicatrização ou de regeneração, tudo dependendo da extensão da lesão e do órgão acometido (CARVALHO, 2010).

Sabe-se que mediadores inflamatórios como histamina, bradicinina, óxido nítrico, serotonina, e quininas desempenham algum papel no surgimento de reações inflamatórias (SÜLEYMAN *et al*, 2004; CARVALHO, 2010). Quantidades substanciais de metabólitos do ácido araquidônico como as prostaglandinas (PGs) estão presentes em exsudatos inflamatórios e comprovadamente contribuem com o desenvolvimento do edema e dor em múltiplas doenças imuno-inflamatórias (PORTANOVA *et al*, 1996).

A primeira fase do processo é uma resposta vascular caracterizada por vasodilatação arteriolar com conseqüente redução na velocidade do fluxo e estase sanguínea, o que contribui para os sinais de calor e vermelhidão. A segunda alteração é a ativação das células endoteliais e dos leucócitos circulantes com extravasamento para os tecidos. A terceira alteração vascular é caracterizada pelo aumento na permeabilidade vascular com exsudação de líquidos para os tecidos resultando em edema e dor. O extravasamento plasmático contribui para a ativação de uma série de cascatas, que por sua vez desencadeiam a liberação dos diversos mediadores inflamatórios (CARVALHO, 2010).

Sob circunstâncias normais, a inflamação é altamente regulada e os mediadores inflamatórios agem localmente reparando o dano tecidual e protegendo contra injúrias posteriores. Entretanto, quando a capacidade homeostática local é excedida, o estímulo agressor é extremo, ou há a insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória extravasa os limites e pode acabar manifestando-se de maneira sistêmica (FIRESTEIN, 2009).

Quando um tecido sofre uma lesão, o rompimento da membrana celular, constituída essencialmente de fosfolípidos, leva à liberação de ácido araquidônico pela ação da enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas. O metabolismo deste leva à produção dos leucotrienos pela ação da enzima lipo-oxigenase, enquanto a enzima ciclo-oxigenase (COX) é responsável pela produção das PGs, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos (TXA) (HILÁRIO *et al*, 2006; KUMMER, COELHO, 2002).

A COX possui dois sítios catalíticos, o sítio COX e o sítio peroxidase. O ácido araquidônico é convertido em PGG<sub>2</sub> no sítio COX, a qual é reduzida a PGH<sub>2</sub> pelo sítio peroxidase, antes da conversão aos derivados biologicamente importantes PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e TXA. Além da PGI<sub>2</sub>, a PGE<sub>2</sub> é um importante mediador da resposta inflamatória, responsável por baixar os limiares nociceptores, potencializando assim os efeitos dos agentes causadores da dor (bradicinina e histamina). A PGE<sub>2</sub> é também um agente pirético que contribui com a febre associada a infecções. A inibição desses eicosanoides é o principal fator responsável pela eficácia clínica dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (BROOKS *et al*, 1999; SMYTH *et al*, 2012). O metabolismo do ácido araquidônico está representado na Figura 1.

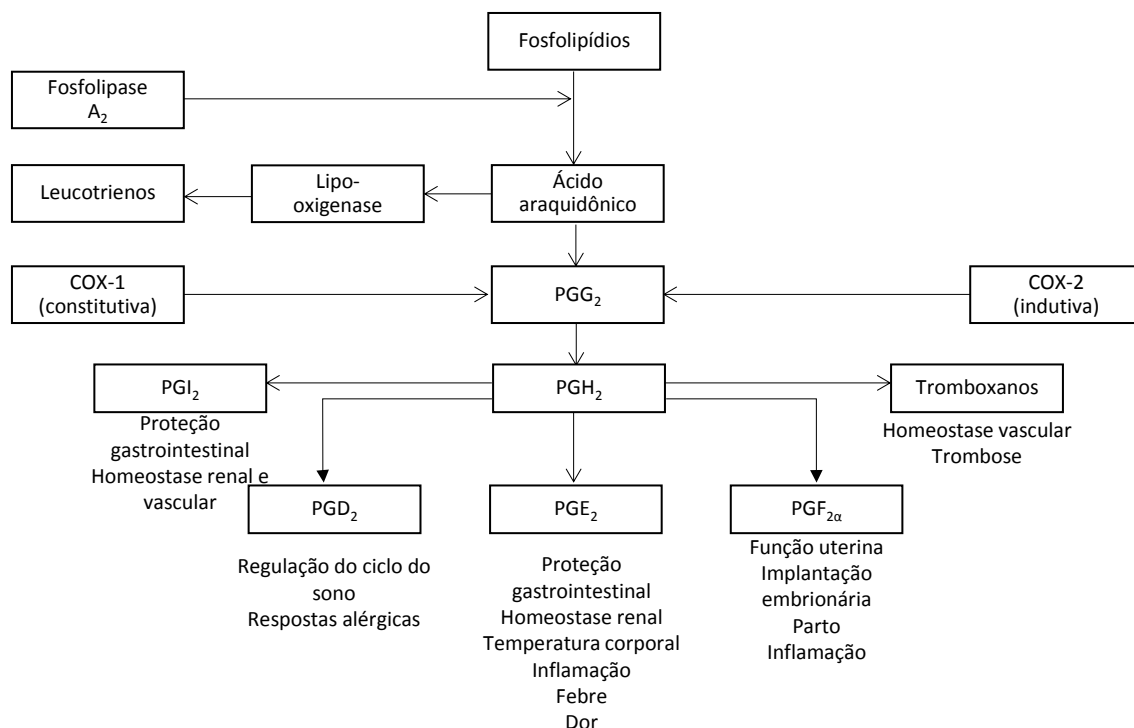


FIGURA 2 – Metabolismo do ácido araquidônico e atuação das enzimas COX (BROOKS *et al*, 1999)

### 3.2 CICLO-OXIGENASES E PROSTAGLANDINAS

A ciclo-oxigenase (COX) é encontrada em duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é uma isoforma constitutiva presente na maioria das células e tecidos em condições fisiológicas, enquanto a COX-2 é expressa por células envolvidas no processo inflamatório. Acredita-se que as PGs produzidas pela COX-1 participem de funções fisiológicas como secreção de muco para proteção da mucosa gástrica, homeostasia e manutenção da função renal (MITCHELL; WARNER, 1999; CARVALHO, 2010; ROBERTS; MORROW, 2005).

A COX-1 e COX-2 têm peso molecular de 70 kDa, estruturas cristalinas bastante semelhantes, são idênticas em extensão e possuem homologia de 61% dos aminoácidos (SMYTH *et al*, 2012). Ambas podem catalisar a formação de PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub> a partir do ácido araquidônico. Estudos de suas estruturas terciárias demonstram que a conformação dos aminoácidos dos sítios de ligação dos substratos é semelhante, porém com importantes diferenças entre essas regiões. A troca de uma isoleucina na COX-1 por uma valina na COX-2 em duas posições da cadeia resulta em um canal mais largo e flexível para o substrato na COX-2, além de um sítio de ligação 25% mais largo em comparação à outra isoforma (MITCHELL; WARNER, 1999).

O sítio de ligação da enzima está situado no final de um canal de caráter hidrofóbico. Para bloqueá-la, os AINEs devem entrar nesse canal formando ligações de hidrogênio com uma arginina (posição 120). Isso previne a entrada de ácidos graxos no domínio catalítico. Um ‘bolso lateral’ proeminente na entrada do túnel hidrofóbico da COX-2, resultante da troca entre isoleucina e valina, permite o reconhecimento de inibidores seletivos, pois fornece um sítio de acoplamento para cadeias laterais comuns em alguns desses inibidores. Tais dados estruturais ajudam a explicar as diferenças entre a cinética inibitória das COX-1 e COX-2. Muitos inibidores da COX-1 são do tipo reversíveis competitivos, enquanto os inibidores da COX-2 são irreversíveis, o que está parcialmente relacionado à ligação do fármaco com o ‘bolso lateral’ da enzima (YAZID *et al*, 2012).

Em 2002 uma variante da COX-1 em altos níveis foi isolada do córtex cerebral e tecido cardíaco canino. A variante foi denominada COX-3 ou COX-1b e também foi encontrada em tecidos humanos. Fármacos como o paracetamol, que exerce potentes efeitos analgésico e antipirético, ainda não têm seu mecanismo de ação completamente elucidado. Como se trata de agentes que não apresentam importante propriedade anti-inflamatória, é possível que a rota da COX-3 seja seu mecanismo primário de ação (KAM; SO, 2009; KIS *et al*, 2005).

Willoughby e colaboradores (2000) sugeriram que a COX 3 pode atuar na resolução da fase aguda da inflamação, separadamente de COX 1 e 2.

### 3.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS INFLAMAÇÕES

Por se tratar de um processo multimediado, diversas etapas do mecanismo fisiopatológico da inflamação podem constituir importantes alvos para a ação de fármacos anti-inflamatórios. Entre os fármacos utilizados no tratamento da inflamação destacam-se os analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estes constituem um grupo heterogêneo de compostos com várias estruturas químicas não relacionadas entre si, mas que compartilham ações terapêuticas e efeitos adversos. Os AINEs são particularmente eficazes no tratamento da dor associada à inflamação e à lesão tecidual. Como anti-inflamatórios, têm sido empregados principalmente no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos como artrite reumatoide, osteoartrite, e espondilite anquilosante. Outras indicações incluem lesão de tecidos moles, cólica renal, dor no pós-operatório e procedimentos dentários. Juntos, os AINEs representam o mais importante grupo de medicamentos utilizados na automedicação

(MITCHELL; WARNER, 1999; CARVALHO, 2010; ROBERTS; MORROW, 2005; VONKEMAN; VAN DE LAAR, 2010).

Apesar de possuírem diferentes estruturas químicas, todos os AINEs apresentam um anel aromático planar, um grupo ácido e um substituinte, assim como representado pela estrutura geral dos AINEs na Figura 2. (SÜLEYMAN *et al*, 2008).

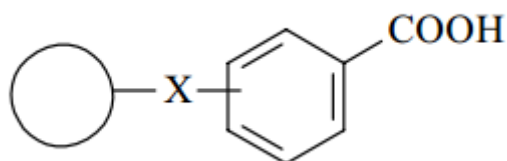


FIGURA 3 – Estrutura geral dos AINEs

Essa classe de medicamentos inclui os derivados do ácido salicílico (AAS), ácido propiônico ou profenos (naproxeno, ibuprofeno), ácido acético (indometacina, diclofenaco, etodolaco), ácido fenólico (piroxicam, fenilbutazona), ácido fenâmico (ácido mefenâmico), alcalonas (nabumetona), compostos diaril-heterocíclicos (celecoxibe, rofecoxibe) e sulfonanilidas (nimesulida) (GROSSER *et al*, 2012; VONKEMAN; VAN DE LAAR, 2010).

Os AINEs têm como mecanismo de ação o bloqueio da síntese de prostaglandinas pela inibição das enzimas ciclo-oxigenases (CARVALHO, 2010; ROBERTS; MORROW, 2005; FAMAHEY, 1997). A maioria desses compostos são ácidos orgânicos com valores de  $pK_a$  relativamente baixos. São, em geral, bem absorvidos por via oral, altamente ligados às proteínas plasmáticas e excretados via filtração glomerular e secreção tubular. Eles se acumulam em locais de inflamação onde o pH é mais baixo e são geralmente fármacos hidrofóbicos (GROSSER *et al*, 2012).

A inibição da síntese de PGs permanece sendo um importante mecanismo de ação dos AINEs, tanto no sistema nervoso periférico como no central. Mas outros mecanismos devem ser levados em conta. Alguns AINEs afetam também a síntese e atividade de outras substâncias neuroativas que parecem representar um papel fundamental no processamento da percepção nociceptiva no corno dorsal da medula. É possível que essas ações, em conjunto com a inibição das PGs, potencialize os efeitos dos AINEs no processamento nociceptivo espinal (MCCORMACK, 1994).

Hoje os AINEs estão entre os fármacos mais utilizados no mundo, e é esperado que seu uso aumente ainda mais devido ao acréscimo na incidência de doenças reumáticas. Seu uso



é mais frequente entre mulheres e aumenta com a idade, com o aumento da incidência de doenças reumáticas. Mais de 90% das prescrições de AINEs são feitas para pacientes com idade superior a 65 anos (SOSTRES *et al*, 2010).

O tratamento com AINEs está associado a efeitos adversos, principalmente relacionado ao aparelho gastrointestinal, e devido ao elevado número de prescrições, existe uma alta ocorrência de episódios. Os AINEs representam um grande risco de morbidade e mortalidade por distúrbios gastrointestinais, perfurações, úlceras e sangramentos (SOSTRES *et al*, 2010).

Devido ao fato de as PGs metabolizadas pela COX-1 estarem ligadas a funções fisiológicas (produção de muco), os inibidores seletivos da COX-2 apresentam efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios semelhantes aos AINEs não seletivos, mas com a vantagem de exibir reduzido efeito adverso sobre o aparelho gastrointestinal (CARVALHO, 2010; ROBERTS; MORROW, 2005; FAMAHEY, 1997).

A maioria dos AINEs seletivos para COX-2 é de compostos que apresentam um grupo lateral relativamente volumoso que se alinha com o ‘bolso lateral’ no canal de ligação de COX-2, mas impede sua orientação ideal no canal de ligação de COX-1 (GROSSER *et al*, 2012). Além disso, esses fármacos seletivos para COX-2 não possuem um grupo ácido carboxílico, ao contrário dos demais AINEs não seletivos (SULEYMAN *et al*, 2008).

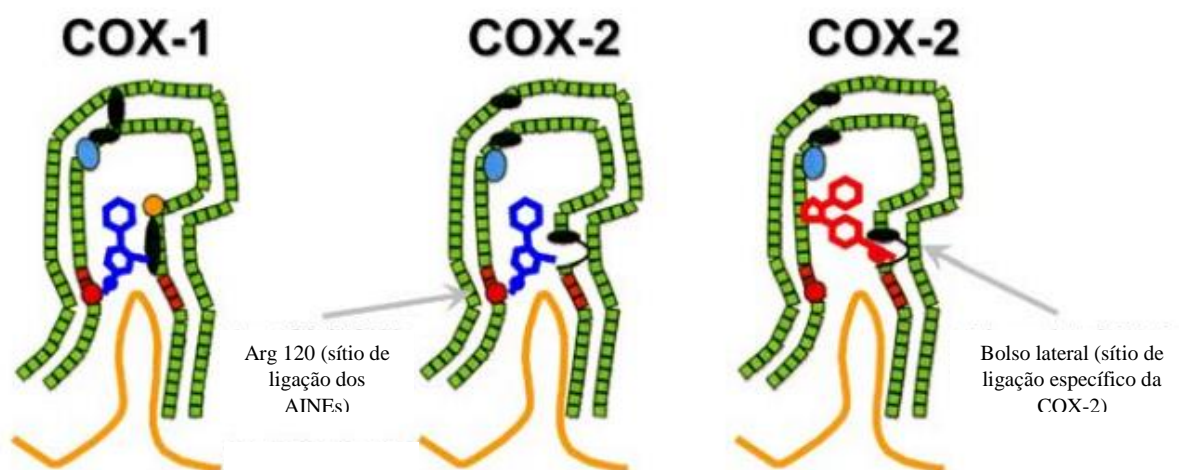


FIGURA 4 – Representação esquemática da inibição das enzimas COX 1 e 2 por um AINE não seletivo (estrutura azul) e por um AINE COX-2 seletivo (estrutura vermelha) (VONKEMAN; VAN DE LAAR, 2010)

A nimesulida, ou 4-nitro-2-fenoximetanossulfanilida (Figura 4), é um AINE COX-2 seletivo derivado da sulfonanilida (CARVALHO, 2010). Consiste de um anel fenil e um nitrofenil que são ligados por um átomo de oxigênio formando um ângulo de 74,69° na estrutura cristalina (FABIOLA *et al*, 1998). Apresenta peso molecular de 308,1 g/mol e seu ponto de fusão está compreendido entre 143,0 e 144,5°C (THE MERCK, 2006). Possui um caráter fracamente ácido com pKa de 6,56 (SINGH; *et al* 1999), baixa solubilidade em água (cerca de 10 µg/mL) (PIEL, 1997) e coeficiente de partição (LogP em n-octanol/água) de 1,788 (RAINSFORD, 2005). É um pó cristalino amarelado e apresenta polimorfismo (SWEETMAN, 2007).

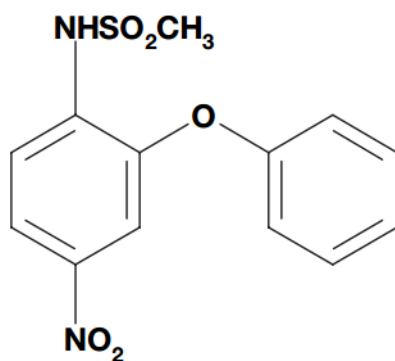


FIGURA 4 – Estrutura química da nimesulida

A nimesulida apresenta um grupo metilsulfonamida, diferente de outros fortes inibidores seletivos da COX-2, que geralmente possuem um grupo sulfonamida. No sítio de ligação da COX-2, o anel nitrofenil da nimesulida interage com os resíduos hidrofóbicos da cadeia de aminoácidos (FABIOLA, *et al*, 1998). Alguns estudos sugerem também que o fármaco pode ter maior seletividade para a COX-2 devido ao maior volume de seu grupo metilsulfonamida, que ajuda a exercer fortes interações com a enzima (MICHAUX, CHARLIER, 2004).

A nimesulida exerce efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético, sendo utilizado principalmente no tratamento de osteoartrite, dor aguda e dismenorreia primária. Atinge o pico de concentração plasmática de 4,5 µg/mL rapidamente, entre 1 e 3 horas, e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. É rapidamente distribuído nos fluidos sinoviais, o que justifica a eficácia do fármaco no controle das reações inflamatórias provenientes da osteoartrite e outras doenças articulares. É metabolizada pelo fígado via citocromo P<sub>450</sub>, principalmente em 4-hidroxi-metabólito, que apresenta propriedades farmacológicas semelhantes à nimesulida, porém com menor potência. Seu tempo de meia-vida no plasma é de 1 a 5 horas e de seu

metabólito, de 3 a 9 horas. Cerca de 98% da dose administrada é eliminada em 24h, principalmente pela urina (73%) (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2009; RAINSFORD, 2006; CARVALHO, 2010).

Além de sua ação inibitória seletiva sobre a enzima COX-2, estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* indicam que a nimesulida exerce outras ações importantes na inibição do processo inflamatório, como a inibição da função e adesão de neutrófilos, atividade antioxidante (ROBERTS; MORROW, 2005[U1]), inibição da liberação de histamina, metaloproteinase e elastase e indução de apoptose de condrócitos e outras células de tecido conjuntivo em casos de osteoartrite. Exibe ainda um efeito de ativação de receptores de glicocorticoides, o que leva a uma maior atividade dos glicocorticoides endógenos (RAINSFORD, 2006).

Tem sido observado que o efeito analgésico da nimesulida está parcialmente relacionado com a inibição de citocinas. O fármaco também exerce seus efeitos pela inibição de leucotrienos B4 e da produção do fator de ativação plaquetária (PAF) em neutrófilos estimulados, elevando a cAMP intracelular. É capaz de induzir o espalhamento de L-selectina em neutrófilos, uma molécula de adesão que exerce um papel essencial na resposta inflamatória que media a adesão de leucócitos a células endoteliais vasculares. A nimesulida inibe a infiltração de leucócitos e a formação de edema (volume exsudado) na área inflamada. Em estudos experimentais, a nimesulida demonstrou supressão das fases aguda e crônica da inflamação, e diminuição da permeabilidade capilar na área da inflamação (SULEYMAN *et al*, 2008).

Outras ações da nimesulida não relacionadas ao tratamento da inflamação incluem a redução dos sintomas da rinite alérgica quando administrada sozinha ou em associação com cetirizina; efeitos supressores em algumas células cancerígenas; inibição da proliferação celular no câncer de pulmão; efeitos protetores contra câncer de cólon, vesícula, mama, língua e fígado; efeito antimutagênico em células cancerígenas no pâncreas; bloqueio da liberação de superóxido pelos leucócitos; inibição da fosfodiesterase tipo IV, prevenção da liberação de TNF- $\alpha$ ; aumento dos níveis de glutathiona na mucosa gástrica; e inibição do fator de ativação de plaquetas (PAF) (SULEYMAN *et al*, 2008)

De acordo com Rainsford (1999), a segurança da nimesulida em relação a sua farmacocinética e o tipo de reações adversas são, em geral, semelhantes àquelas comumente associadas a outros AINEs em testes clínicos e relatos espontâneos. Os relatos de toxicidade renal e gastrointestinal graves relacionados ao fármaco são pouco frequentes. De acordo com o

autor, um dos fatores que pode estar relacionado a essa baixa ocorrência de relatos é o curto tempo de meia-vida da nimesulida no plasma.

O desenvolvimento da nimesulida surgiu de investigações por pesquisadores dos laboratórios Riker, a partir das evidências que apontavam a importância de radicais livres em doenças inflamatórias. Fármacos que pudessem eliminar esses radicais poderiam ser potenciais alternativas no controle da inflamação crônica. A descoberta deste fármaco ocorreu pouco antes da descoberta das ciclo-oxigenases e do papel que as prostaglandinas desempenham no processo inflamatório (RAINSFORD, 2005).

A nimesulida foi primeiramente aprovada na Itália em 1985 e está disponível hoje em mais de 50 países. Alguns países, como Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Japão, Austrália e Nova Zelândia, nunca aprovaram seu uso. Outros, como Finlândia, Espanha, Irlanda, Portugal, Argentina, Uruguai e Singapura, retiraram o fármaco do mercado devido a apreensões em relação à relatada hepatotoxicidade relacionada a seu uso. O fármaco continua sendo largamente prescrito e comumente utilizado em diversos países. Relatórios epidemiológicos não confirmaram um risco aumentado de hepatotoxicidade quando comparado com o uso de outros AINEs. Um grupo de consenso sobre a nimesulida em 2005 encontrou uma relação risco-benefício positiva em termos de efeitos adversos gastrointestinais e hepatotoxicidade. Porém, em 2007, a Agência Europeia de Medicamentos emitiu restrições para a prescrição de nimesulida como uma terapia de segunda linha. Em 2011, novas restrições europeias limitaram a nimesulida para uso em dor aguda e dismenorrea primária devido a preocupações com possível aumento do risco de dano hepático pelo uso a longo prazo (UNZUETA; VARGAS, 2013).

A nimesulida pode ser administrada por via oral em doses de 100 mg duas vezes ao dia para tratamento de inflamação, dor e febre. Também é utilizada com aplicação via retal, 200 mg duas vezes ao dia ou aplicada topicamente como gel 3%. A nimesulida complexada com betaciclodextrina também tem sido utilizada (CARVALHO, 2010; SWEETMAN, 2007)

Sabe-se que a associação entre betaciclodextrinas e fármacos aperfeiçoa alguns parâmetros relacionados ao fármaco como a sua taxa de dissolução e solubilidade em água. Essa melhoria nos aspectos hidrofílicos é obtida por meio da formação de complexos de inclusão ou misturas homogêneas das duas substâncias (MONEGHINI, 2004).

A nimesulida é encontrada no mercado em diversas formas farmacêuticas, incluindo cápsulas, supositórios, suspensões, granulados, gotas e comprimidos. Formulações de referência, genéricos e similares são produzidos por diferentes laboratórios. Atualmente

estão registrados na ANVISA 11 medicamentos genéricos na forma farmacêutica comprimidos de liberação imediata contendo nimesulida (RAINSFORD, 2006; CARVALHO, 2010; BRASIL, 2013)

### 3.5 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS – GENÉRICOS, SIMILARES E MAGISTRAIS

A administração oral de formas farmacêuticas sólidas tem sido a via de administração mais utilizada durante muitos anos, pois leva a uma maior adesão do paciente ao tratamento além de ser bastante versátil em relação às condições de posologia (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006; PURCARU, 2010; RAINSFORD, 2006; CARVALHO, 2010)

A Lei nº 9787 de 1999 instituiu o medicamento genérico no Brasil com o objetivo de estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e promover um maior acesso da população ao tratamento medicamentoso (ARAÚJO *et al*, 2010; BRASIL, 1999).

**Medicamento genérico** é um medicamento similar e intercambiável com um produto de referência ou inovador, cuja eficácia, segurança e qualidade tenham sido cientificamente comprovadas. Estes devem apresentar o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento eleito como referência, e devem ter comprovada a sua equivalência farmacêutica com o medicamento referência e sua bioequivalência. O genérico deve ser sempre designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional) (BRASIL, 1999; RUMEL *et al*, 2006, BRASIL, 2003a).

**Equivalentes farmacêuticos** são medicamentos que, comprovadamente (por meio de testes *in vitro*), contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (WHO, 1999; ARAÚJO, *et al*, 2010).

A equivalência terapêutica pode ser comprovada de diversas formas: por meio de ensaios clínicos que compararem a segurança e a eficácia entre droga teste e droga referência, e que comprovem as propriedades farmacodinâmicas; por meio de teste de biodisponibilidade relativa, no qual são comparadas as curvas farmacocinéticas do medicamento teste e o medicamento de referência, e comprovam a bioequivalência; ou por testes *in vitro* que

comprovem equivalência farmacêutica, demonstrando as mesmas especificações farmacotécnicas dos produtos teste e referência (RUMEL *et al*, 2006).

**Medicamento similar** é aquele que contém o mesmo princípio ativo, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento inovador, podendo haver diferenças em aspectos como tamanho, forma, excipientes e veículos. Esse medicamento deve ser identificado pelo nome comercial ou marca (BRASIL, 2001).

A promulgação da lei nº 6360 em 1976 instituiu os medicamentos similares devido à necessidade de disponibilização de medicamentos de baixo custo à população. Nessa época não houve o estabelecimento de critérios técnicos para regulamentar seu desenvolvimento e registro. Apenas a partir da publicação das RDCs 92/2000 e 36/2001 começaram a haver mudanças em relação ao registro e comercialização dos medicamentos similares, até que, com a publicação da RDC 133 de 2003, testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica passaram a ser exigidos para seu registro, como já acontecia com os genéricos (MELO *et al*, 2006). Em 2007, a RDC 17 (BRASIL, 2007) revogou a RDC 133/2003 e passou a trazer o regulamento técnico para medicamentos similares.

**As formulações magistrais** também representam uma forma muito utilizada na dispensação de fármacos devido à vantagem da personalização da terapêutica e atendimento às necessidades específicas do prescritor e paciente, associação de fármacos e baixo preço. Estes aspectos levaram ao crescimento do segmento da farmácia magistral nos últimos anos, tanto no Brasil quanto em outros países. Esse crescimento aumenta a competitividade do mercado e necessidade de oferta de produtos de qualidade e baixo custo, atendendo melhor as expectativas do consumidor (FERRAZ; SILVA, 2008; BRANDÃO; FERREIRA, 2006).

A qualidade de um medicamento manipulado deve ser comprovada por ensaios de controle de qualidade. É necessário que todas as etapas envolvidas no processo magistral sejam controladas e monitoradas de forma a assegurar a qualidade do produto final. O monitoramento do processo produtivo magistral pode ser realizado pelo controle de qualidade da matéria prima e embalagens, de amostras de produtos acabados e do controle do ambiente de manipulação, entre outros parâmetros. Testes a serem realizados na matéria primas e produtos acabados incluem as características organolépticas, solubilidade, pH, ponto de fusão, densidade, peso médio, viscosidade dentre outros (BRASIL, 2007).

Para garantir a qualidade de seus produtos, as farmácias magistrais devem cumprir com as determinações previstas pela ANVISA e definidas pela RDC nº 67, de 08 de outubro de

2007 (BRASIL, 2007) que revogou as resoluções RDC n° 33 (BRASIL, 2003d) e RDC n° 214 (BRASIL, 2006), referentes às Boas Práticas de Manipulação em Farmácias.

Conforme RDC n° 67/2007, as boas práticas de manipulação em farmácia definem os requisitos mínimos para a aquisição e controle de qualidade da matéria prima, armazenamento, manipulação, fracionamento, conservação, transporte e dispensação de preparações magistrais e oficinais, além de abordar itens como adequação das áreas físicas, elaboração de procedimentos operacionais padrão, treinamento de funcionários, montagem do manual de gestão da qualidade, entre outros. Brandão e Ferreira (2006) sugerem que o controle de qualidade na farmácia magistral muitas vezes representa um desafio devido à grande variedade de matérias-primas utilizadas, especialmente daquelas que não apresentam métodos de análises farmacopeicos e necessitam de validação. A dificuldade de realização do controle de qualidade aumenta quando se trata de produto acabado, uma vez que métodos farmacopeicos não abrangem a grande diversidade de formulações possíveis.

### 3.6 IMPORTÂNCIA DO PAPEL DESEMPENHADO PELOS EXCIPIENTES

Os fármacos em geral são administrados incorporados em formas farmacêuticas, que, usualmente, são compostas do princípio ou princípios ativos associados a um número variável de outras substâncias denominadas adjuvantes ou excipientes (ASHFORD, 2005).

A qualidade final de um medicamento depende de inúmeros fatores que incluem, além das características das substâncias ativas e do processo de produção, a escolha e qualidade dos excipientes. Em geral, estes contribuem notavelmente com o desempenho do fármaco e são fundamentais para se garantir a segurança e eficácia do produto farmacêutico final (PIFFERIA *et al*, 1999).

O Conselho Internacional de Excipientes (IPEC) e a USP 32 definem excipientes como substâncias que são adicionadas à formulação farmacêutica juntamente com os princípios ativos, que foram apropriadamente avaliadas quanto à segurança a fim de auxiliar no processamento e manufatura; oferecer proteção ao fármaco e suporte à estabilidade; melhorar a biodisponibilidade e aceitabilidade do paciente; aperfeiçoar qualquer outro atributo relativo à segurança, efetividade ou liberação do fármaco durante armazenamento ou uso (ABDELLAH, *et al* 2013; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

Os excipientes comercialmente disponíveis oferecem uma ampla gama de funções. Tais substâncias contribuem tanto para o processo de fabricação, como aquelas que aumentam a lubrificação, melhoram a fluidez e a compressibilidade, como para a performance, como

aqueles que oferecem uma propriedade funcional específica ao produto final (medicamentos com liberação modificada). Idealmente, excipientes devem ser quimicamente estáveis, não reagir com o fármaco e outros excipientes, devem ser inertes no corpo humano, ter baixa sensibilidade ao equipamento e processo, ter propriedades organolépticas agradáveis, e ser bem caracterizados e bem aceitos pela indústria e agências regulatórias. Existe uma limitação na escolha de excipientes que apresentem todos esses atributos e estejam atualmente disponíveis no mercado, o que representa um desafio ao processo de formulação e seleção de excipientes (CHANG, 2007).

Além dessas funções tradicionais associadas aos excipientes, existem ainda aqueles que influenciam no controle e regulação da taxa de desintegração e dissolução, com repercussões favoráveis no perfil de liberação do princípio ativo e sua biodisponibilidade, como a velocidade e quantidade de princípio ativo liberado a partir da forma farmacêutica e que atinge a circulação (PIFFERIA, 1999). As propriedades da forma farmacêutica final, assim como a biodisponibilidade e a estabilidade do princípio ativo são altamente dependentes dos excipientes escolhidos e suas concentrações (KUBBINGAA, 2014).

Algumas diretrizes regulamentares em bioisenção para formulações de liberação imediata (europeia e norte americana) exigem uma aprofundada compreensão dos efeitos biofarmacêuticos dos excipientes a fim de se estabelecer a bioequivalência, baseando-se em ensaios de dissolução entre dois diferentes produtos contendo o mesmo princípio ativo. Excipientes não devem ser definidos como simples ingredientes inativos ou inertes e um conhecimento detalhado desses materiais é essencial para o preparo de novas formulações (KUBBINGAA, 2014).

### 3.7 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO

O processo de validação é essencial para definir a adequação de um método desenvolvido aos objetivos a que se destina, para que os resultados obtidos sejam confiáveis e satisfatoriamente interpretados. A validação pode ser considerada um dos principais instrumentos de garantia da qualidade, uma vez que possibilita o conhecimento das limitações e da confiabilidade de um método analítico, da instalação de um equipamento ou de um processo produtivo (BRITO, 2003 *apud* PEREIRA, 2007).

Conforme a Resolução N° 899, de 29 de Maio de 2003 e as recomendações da ICH (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), os parâmetros que devem ser avaliados durante a



validação de um método são: especificidade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão e robustez.

### 3.7.1 Especificidade

O termo especificidade define a capacidade do método em detectar o analito de interesse na presença de outros componentes que possam estar presentes no material analisado (ICH, 1996). Uma das maneiras de avaliar a especificidade envolve a adição de padrão analítico ou a comparação com padrão externo (BRESSOLLE, 1996 *apud* BRITO *et al*, 2003).

### 3.7.2 Linearidade

É a capacidade do método proposto de gerar resultados linearmente proporcionais à concentração da substância em análise dentro de uma faixa analítica especificada. Pode ser determinada mediante a análise estatística de regressão linear (HUBERT, 1999 *apud* BRITO *et al*, 2003; ICH, 1996).

### 3.7.3 Precisão

A precisão de um procedimento analítico é o parâmetro que avalia a proximidade entre várias medidas efetuadas na mesma amostra. Usualmente, é expressa como o desvio-padrão, variância ou desvio padrão relativo (DPR) de diversas medidas (BRITO *et al*, 2003, ICH, 2006).

#### 3.7.3.1 Repetibilidade

É a concordância entre os resultados dentro de um determinado período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste (BRASIL, 2003c).

#### 3.7.4 Exatidão

É a concordância entre o valor real da substância analisada na amostra e o estimado pelo método analítico. A exatidão pode ser definida a partir de um ensaio de recuperação de amostra a qual é adicionada de uma mistura dos componentes da forma farmacêutica (placebo contaminado) (BRASIL, 2003c; BRITO *et al*, 2003). O ensaio indica a quantidade de determinado analito recuperada em relação à quantidade adicionada na amostra analisada. A exatidão é expressa como erro sistemático percentual, inerente ao processo que ocorre pela perda da substância devido à baixa recuperação da extração, medidas volumétricas imprecisas ou substâncias interferentes na amostra. (BRITO *et al*, 2003).

#### 3.7.5 Robustez

É a medida da capacidade do método de permanecer inalterado sob pequenas, mas estudadas variações nos parâmetros do método. Os testes de robustez, em geral, servem para indicar os fatores que podem influenciar significativamente a resposta do método estudado fornecendo a dimensão da influência de diferentes condições e ambientes (BRITO *et al*, 2003).

### 3.8 DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A nimesulida é classificada como um fármaco de classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (RUELA *et al*, 2009; SILVA; VOLPATO, 2002). Este sistema é um guia com foco na elucidação dos processos cinéticos e dinâmicos de um fármaco no trato gastrointestinal, que os classifica conforme suas propriedades de solubilidade e permeabilidade dividindo os fármacos em quatro grupos: I – alta solubilidade e alta permeabilidade; II – baixa solubilidade e alta permeabilidade; III – alta solubilidade e baixa permeabilidade; IV – baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Os fármacos de administração oral devem ter adequada solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal para que possam atingir a concentração terapêutica na circulação de maneira eficaz. Porém, apenas recentemente tem se dado a devida importância aos processos de dissolução na biodisponibilidade dos fármacos (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006; SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007; REDDY; KARUNAKAR, 2011).

A eficácia clínica de um medicamento após administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores relacionados ao fármaco ou à forma farmacêutica (composição),

fatores fisiológicos e outros fatores externos, como a alimentação do paciente e a administração concomitante de outros medicamentos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). Entre os fatores que podem alterar a desintegração da forma farmacêutica e a dissolução do fármaco destacam-se o processo de obtenção do fármaco e suas propriedades físico-químicas (a existência de polimorfismo, por exemplo, pode influenciar a biodisponibilidade e a estabilidade química e física do fármaco), a estereoquímica da molécula, o tamanho das partículas, a solubilidade, os excipientes utilizados na formulação e a higroscopicidade (STORPIRTIS *et al*, 2004).

A avaliação da dissolução de fármacos de classe II é necessária uma vez que a solubilidade intrínseca de um fármaco influencia diretamente na sua dissolução a partir de uma forma farmacêutica e a velocidade de dissolução pode ser a etapa limitante na absorção e biodisponibilidade dessa classe de fármacos. Dessa forma, dados obtidos por meio de testes de dissolução *in vitro* podem ser relacionados com a farmacocinética *in vivo* resultando em uma correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV). O perfil de dissolução pode fornecer importantes informações relativas à liberação *in vivo* e conseqüentemente elucidar a maneira como esses fármacos são absorvidos, garantindo a biodisponibilidade e terapêutica adequada (SILVA; VOLPATO, 2002; RUELA; ARAÚJO; PEREIRA, 2009; REDDY; KARUNAKAR, 2011; BAI; WANG; ARMENANTE, 2011).

Uma CIVIV é definida como um modelo matemático preditivo que descreve a relação entre o comportamento *in vitro* de uma forma farmacêutica de administração oral e sua resposta *in vivo*. O comportamento *in vitro* geralmente é a taxa ou extensão de fármaco dissolvido ou liberado, enquanto a resposta *in vivo* é a concentração plasmática do fármaco ou a quantidade absorvida (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1997). Pelo desenvolvimento e aplicação bem sucedidos de uma CIVIV, pode-se prever o desempenho de um fármaco baseando-se em seu comportamento *in vitro*. O estabelecimento de uma CIVIV significativa poder oferecer um substituto para estudos de bioequivalência, melhoria na qualidade do produto e redução das dificuldades relacionadas à regulamentação (LU, *et al*, 2011). Uma CIVIV pode ser encontrada em fármacos de classe I e classe II (REDDY; KARUNAKAR, 2011; SEEMA *et al*, 2011; BRASIL, 2003b).

Para que um fármaco seja absorvido e chegue à circulação sistêmica a partir de uma forma farmacêutica sólida, esta deve passar por um processo de dissolução nos fluidos biológicos do sistema gastrointestinal, o que pode modular a absorção. Durante muito tempo o teste realizado para avaliar a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica foi o de desintegração, apesar de este estar apenas indiretamente relacionado com a biodisponibilidade.

Com a modernização da tecnologia, avanços nos estudos em liberação de fármaco e maior ênfase na predição do efeito terapêutico *in vivo* a partir de testes *in vitro*, os testes de dissolução têm ganhado maior popularidade (ZAHIRUL; KHAN, 1996; MARCOLONGO, 2003).

Os resultados da dissolução *in vitro* podem ser utilizados como um guia para a otimização da formulação e para comparar diferentes formulações. As especificações da dissolução são utilizadas com o propósito de demonstração da consistência do produto, sua conformidade com as boas práticas de fabricação e a ausência de mudanças no comportamento nos ensaios de dissolução durante a avaliação da estabilidade (ANDERSON *et al*, 1998).

A taxa de dissolução de um fármaco a partir do estado sólido é definida como a quantidade de fármaco que é liberada da forma farmacêutica para um determinado volume do solvente por unidade de tempo (BANAKAR, 1992 *apud* MARCOLONGO, 2003).

A teoria da dissolução, primeiramente estabelecida por Noyes e Whitney em 1897, relaciona a velocidade de dissolução, a solubilidade máxima do soluto (constante de saturação) e a concentração ao tempo. Em 1904, Nernst e Brunner incluíram o coeficiente de difusão, a área de superfície, a espessura da camada de difusão e o volume do meio como parâmetros influentes no processo de dissolução. A equação obtida a partir dessas teorias foi a seguinte:

$$\frac{dC}{dt} = K \frac{DS}{Vh} (C_s - C_t)$$

Onde  $\frac{dC}{dt}$  é a velocidade de dissolução,  $K$  representa o coeficiente de dissolução ou de transferência de massa,  $C_s$  é a solubilidade máxima no meio de dissolução,  $C_t$  é a concentração ao tempo,  $D$  é o coeficiente de difusão,  $S$  é a área de superfície,  $h$  é a espessura da camada de difusão e  $V$  o volume do meio de dissolução (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Existem três categorias de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação imediata, os quais permitem avaliar e comparar a cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto, ensaio de dissolução de dois pontos e perfis de dissolução. Os perfis de dissolução, os quais são obtidos a partir da porcentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva. Entretanto, a grande dificuldade está em relação à forma como estas curvas serão comparadas (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

Vários métodos têm sido propostos para a avaliação comparativa entre perfis de dissolução. Estes podem ser classificados em: método baseado na análise de variância (ANOVA); métodos modelo dependentes e método modelo independentes (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

Os métodos modelo dependentes são aqueles que consideram modelos matemáticos para associar os perfis. A interpretação quantitativa dos valores obtidos no ensaio de dissolução é feita por meio de uma equação genérica que traduz, matematicamente, a curva de dissolução em função de parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. Em alguns casos essa equação pode ser deduzida através de uma análise teórica do processo, mas na maioria dos casos não existe um fundamento teórico, sendo usada uma equação empírica mais adequada uma vez que vários fatores podem influenciar na cinética de liberação do fármaco (CARVALHO-SILVA *et al*, 2004; COSTA; LOBO, 2001). Têm sido desenvolvidos vários modelos matemáticos com o objetivo de descrever a cinética de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, sendo os mais relevantes: modelos de ordem zero, primeira ordem, segunda ordem, Weibull, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Baker-Lonsdale, Hopfenberg, Quadrático, Logístico e Gompertz (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002)

Métodos modelo independentes comparam diretamente a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvida em uma unidade de tempo para os produtos teste e referência ou baseia-se na área sob a curva dos perfis de dissolução. O método modelo independente mais utilizado é aquele que utiliza  $f_1$  (fator de diferença) e  $f_2$  (fator de similaridade). A aplicação desse método exige a análise de pelo menos 12 unidades individuais, mas só pode ser utilizado para a comparação de apenas duas formulações diferentes, considerando que uma delas seja a de referência, sob as mesmas condições experimentais (SERRA; STORPIRTIS, 2007)

Outro parâmetro utilizado para caracterizar o perfil de liberação de um fármaco é a eficiência de dissolução (ED%). A ED% é definida como a área sobre a curva de dissolução até determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do retângulo descrito pela dissolução de 100% do fármaco no mesmo tempo (COSTA, LOBO, 2001).

Ensaio de dissolução estão descritos em métodos Farmacopeicos e são frequentes e rotineiramente realizados para demonstrar a concordância do produto com os requisitos apresentados nas respectivas monografias de formas farmacêuticas sólidas de administração oral. Esse ensaio fornece a avaliação da uniformidade entre lotes de formas farmacêuticas sólidas e informações críticas sobre a liberação *in vitro* (BAI; WANG; ARMENANTE, 2011; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

O método e aparelhagem previstos pela Farmacopeia Brasileira (2010) para a realização do ensaio de dissolução em comprimidos de nimesulida é o método USP 2 com o dispositivo de pás onde se utiliza como agitador uma haste de aço inoxidável, revestida ou não

de material inerte, cuja extremidade apresenta a forma de uma pá capaz de girar suavemente e sem desvio de eixo por 45 minutos a 75 RPM em tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v), volume de 900 mL.

O método das pás é um dos mais utilizados, além de ser simples, robusto, bem padronizado e universal (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

Há uma grande variedade de medicamentos disponíveis hoje no mercado e o desempenho esperado daquele administrado depende de inúmeros fatores. A existência de estudos de qualidade desses medicamentos é importante, uma vez que eficácia e segurança devem ser oferecidas ao paciente juntamente com a forma farmacêutica que ele administra. Por ser um teste que pode ser diretamente relacionado ao comportamento *in vivo*, a avaliação dos perfis de dissolução torna-se bastante relevante, pois prevê a maneira como a forma farmacêutica administrada liberará o fármaco e elucida o comportamento, diferenciado ou não, entre genéricos, similares e referência. A realização desse tipo de ensaio também em formas farmacêuticas magistrais oferece ainda uma maior segurança quanto à administração desse tipo de medicamento.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 AMOSTRAS

Foram avaliadas amostras de comprimidos de liberação imediata contendo 100 mg de nimesulida de 7 laboratórios farmacêuticos, incluindo o medicamento referência, adquiridos em drogarias da cidade de Brasília. A escolha dos fabricantes de genéricos foi baseada no ranking de faturamento no período de 2012, divulgado pelo website do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo. Os medicamentos similares foram selecionados de maneira eletiva e o medicamento referência está disponível na Lista de Medicamentos de Referência elaborada pela Anvisa. As cápsulas magistrais foram adquiridas de cinco farmácias de manipulação da cidade de Brasília, sendo que os produtos M1, M2 e M3 foram doados por farmácias de manipulação que concordaram em participar do presente estudo, juntamente com amostras de seus respectivos placebos e sua composição. Os produtos M4 e M5 foram adquiridos no mercado, e para estes produtos, o placebo nem a descrição da composição do mesmo estavam disponíveis para este estudo. A Tabela 1 resume as características das amostras dos medicamentos contendo nimesulida avaliados e a Tabela 2 sua composição.

TABELA 1 – Amostras avaliadas, número do lote e datas de fabricação e validade

<b>Apresentações nimesulida 100 mg</b>	<b>Lote</b>	<b>Fabricação</b>	<b>Validade</b>
Comprimido referência Nisulid® - Achè (R)	1303031	03/2013	03/2015
Comprimido genérico 1 (G1)	542552	05/2013	05/2015
Comprimido genérico 2 (G2)	1304462	04/2013	04/2015
Comprimido genérico 3 (G3)	295884	08/2013	08/2015
Comprimido similar 1 (S1)	1301848	02/2013	02/2015
Comprimido similar 2 (S2)	B13F0528	06/2013	06/2015
Comprimido similar 3 (S3)	130265	08/2013	08/2016
Cápsulas magistrais 1 (M1)	169424-1	02/2014	08/2014
Cápsulas magistrais 2 (M2)	1140200581-2	02/2014	08/2014
Cápsulas magistrais 3 (M3)	860132487-01	06/2014	10/2014
Cápsulas magistrais 4 (M4)	220291699-02	06/2014	10/2014
Cápsulas magistrais 5 (M5)	223657	08/2014	02/2015

TABELA 2 – Composição dos comprimidos industrializados e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg

<b>Amostra</b>	<b>Composição</b>
<b>R</b>	Lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, docusato de sódio, amidoglicolato de sódio, hiprolose, óleo vegetal hidrogenado.
<b>G1</b>	Povidona, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, celulose microcristalina, álcool etílico.
<b>G2</b>	Lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio, estearato de magnésio, hiprolose, óleo vegetal hidrogenado, amidoglicolato de sódio.
<b>G3</b>	Celulose microcristalina, lactose, docusato de sódio, povidona, crospovidona, óleo vegetal hidrogenado.
<b>S1</b>	Laurilsulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica.
<b>S2</b>	Lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, docusato de sódio, hidroxipropilcelulose, óleo vegetal hidrogenado, estearato de magnésio.
<b>S3</b>	Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, óleo vegetal hidrogenado, lactose, povidona.
<b>M1</b>	Ácido Esteárico, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, silicato de magnésio, celulose microcristalina.
<b>M2</b>	Lauril sulfato de sódio, celulose micocristalina, amido.
<b>M3</b>	Laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, amido, celulose microcristalina.

As amostras foram analisadas quanto aos aspectos físico-químicos, empregando-se os ensaios exigidos pelos compêndios oficiais, como peso médio, espessura, dureza, friabilidade, desintegração, perfil de dissolução *in vitro* e uniformidade de conteúdo. Todos os testes foram realizados respeitando-se os limites estabelecidos para aprovação das formulações comercializadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

#### 4.2 EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS

- Dissolutor Nova Ética®, modelo 299/6;
- Desintegrador Ethiktechnology®, modelo 301-1
- Durômetro Nova Ética®, modelo 298-AT
- Friabilômetro Nova Ética®, modelo 300
- Espectrofotômetro Ultravioleta, Unico®, modelo UV-2100
- Balança Analítica Celtac®, modelo FA2104N



- Purificador de água Quimis®, modelo Q842-210
- Medidor de pH Marte®, modelo MB-10
- Papel filtro qualitativo 80 e 250 g/cm<sup>2</sup> Prolab®
- Chapa aquecedora Fisatom®, modelo 752<sup>a</sup>
- Ponto de fusão Gehaka®, modelo PF 1000
- Espectrofotômetro ultravioleta de varredura, Shimadzu®, modelo UV-1650PC
- Balança analítica Shimadzu®, modelo AUW220D
- Chapa aquecedora Marca Tecnal®, modelo TE-085
- Espectrofotômetro infravermelho Varian®, modelo 640-FTIR

#### 4.3 PADRÃO E REAGENTES

- Padrão de referência nimesulida 100% – Farmacopeia Europeia (Fluka®)
- Fosfato de potássio monobásico anidro (Dinâmica®)
- Hidróxido de sódio P.A (Dinâmica®)
- Ácido fosfórico 85% P.A. (Dinâmica®)
- Tween 80 (Dinâmica®)

#### 4.4 PREPARO DA SOLUÇÃO TAMPÃO

Para o preparo do meio de dissolução tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80, dissolveu-se 27,22 g de fosfato de potássio monobásico anidro em 1000 mL de água purificada por osmose reversa. Transferiu-se 250 mL desta solução para balão de 1000 mL ao qual foram adicionados 195,5 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) 0,2 M e 450 mL de água purificada. O pH foi ajustado para 7,4 com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio 0,2 M e o volume ajustado. Em seguida, o polissorbato 80 foi incorporado na solução a uma concentração final de 2% (v/v).

## 4.5 ENSAIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PADRÃO DE REFERÊNCIA NIMESULIDA

### 4.5.1 Espectrofotometria na região do infravermelho médio (MIR)

Após secagem do padrão de referência nimesulida a 105°C, foi preparada uma dispersão triturando-se cerca de 1 mg com aproximadamente 300 mg de brometo de potássio de grau espectroscópico. A partir dessa dispersão foram preparadas pastilhas para a leitura no espectrofotômetro de infravermelho na região entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro de absorção obtido foi analisado e comparado com o espectro característico da estrutura química da amostra (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### 4.5.2 Espectrofotometria de absorção na região do UV/Visível

Foi preparada uma solução estoque pesando-se 20 mg do padrão que foram adicionados a 50 mL de solução de NaOH 0,01 M e deixados sob agitação magnética por 40 minutos. Em seguida, a solução obtida foi transferida para balão de 100 mL onde se completou o volume com NaOH 0,01 M, obtendo-se assim uma solução estoque a 200  $\mu\text{g/mL}$ . A partir desta solução, foi retirada uma alíquota de 1 mL que foi transferida a um balão de 100 mL completando-se o volume com NaOH 0,01M (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a varredura entre 300 e 600 nm.

Para o preparo da solução estoque do padrão em tampão, foram pesados 15 mg de nimesulida padrão de referência que foram adicionados a 50 mL de solução tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato a 2% e deixados sob agitação magnética por 45 minutos a 37°C. Em seguida, a solução obtida foi transferida para balão de 100 mL onde se completou o volume com a mesma solução tampão obtendo-se assim uma solução estoque a 150  $\mu\text{g/mL}$ . A partir desta solução, foi retirada uma alíquota de 1 mL que foi transferida a um balão de 100 mL completando-se o volume com o tampão. Após a calibração do espectrofotômetro com tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2%, efetuou-se a varredura entre 300 e 600 nm.

#### 4.5.3 Faixa de fusão

O aparelho de determinação do ponto de fusão foi aquecido até 10°C abaixo da faixa de fusão 143 a 144,5°C, e em seguida foi colocado no orifício adequado o capilar contendo uma quantidade de padrão de referência de nimesulida. A determinação da faixa de fusão foi feita analisando-se o aspecto da substância (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

#### 4.6 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA UV/VISÍVEL PARA A DETERMINAÇÃO DO TEOR DE NIMESULIDA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS

As validações de metodologias analíticas do presente trabalho foram feitas baseando-se na Resolução 899 de 2003 (ANVISA), que trata da validação de métodos analíticos e bioanalíticos e nos documentos de validação da ICH (1996).

##### 4.6.1 Especificidade

Foi pesada uma quantidade de cada um dos placebos referentes às amostras M1, M2 e M3 equivalente a 20 mg de nimesulida. O material foi adicionado a de 50 mL de solução de NaOH 0,01 M e deixado sob agitação magnética por 40 minutos. Em seguida, a dispersão obtida foi transferida para balão de 100 mL onde se completou o volume com a mesma solução de NaOH e filtrou-se em papel filtro de gramatura 80g/m<sup>2</sup>. Desta solução, foi transferida uma alíquota de 1 mL a um balão de 100 mL completando-se o volume.

Para o preparo da solução padrão procedeu-se conforme descrito no item 4.5.2. A partir da solução estoque obtida, foi transferida uma alíquota de 1 mL a um balão de 100 mL completando-se o volume com NaOH 0,01 M.

Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a varredura entre 300 e 600 nm. O comportamento espectrofotométrico dos excipientes contidos nos placebos de cada amostra foi comparado com o espectro do padrão.

##### 4.6.2 Linearidade

A linearidade do método foi avaliada construindo-se uma curva de calibração para a nimesulida. Para o preparo da solução estoque do padrão, foram pesados 20 mg do padrão de

referência que foram adicionados a 50 mL de solução de NaOH 0,01 M e deixados sob agitação magnética por 40 minutos. Em seguida, a solução obtida foi transferida para balão de 100 mL onde se completou o volume com a mesma solução de NaOH, obtendo-se uma solução estoque a 200 µg/mL.

A partir desta solução estoque, foram transferidas alíquotas para balões de 50 e 100 mL a fim de se obter soluções de concentração de 0,4; 1,0; 1,6; 2,0; 2,4; 3,0 e 3,2 µg/mL em NaOH 0,01 M. Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a leitura das soluções obtidas no comprimento de onda de 392 nm. O procedimento foi realizado em triplicata, a fim de se obter três curvas de calibração.

#### 4.6.3 Limite de detecção e quantificação

O limite de detecção (LD) representa a menor quantidade da substância presente na amostra que pode ser detectada, e foi calculado a partir dos dados da linearidade através da seguinte equação:

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC}$$

O limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade da substância em questão que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, e foi calculado de acordo com a equação:

$$LQ = \frac{DP_a \times 10}{IC}$$

Onde  $DP_a$  é o desvio padrão do intercepto com o eixo Y de pelo menos 3 curvas de calibração e IC é a inclinação da curva de calibração (BRASIL, 2003c).

#### 4.6.4 Precisão

A precisão do método foi avaliada pela determinação da repetibilidade obtendo-se os valores de precisão intra-dia e da precisão intermediária (inter-dia).

##### 4.6.4.1 Repetibilidade

Preparou-se uma solução estoque de cada amostra de medicamento pesando-se uma quantidade do conteúdo das cápsulas correspondente a 20 mg de nimesulida. O material foi adicionado a 50 mL de solução de NaOH 0,01 M e deixado sob agitação mecânica por 40

minutos. A solução obtida foi transferida para balão de 100 mL que, após completar-se o volume com NaOH 0,01 M, foi filtrada em papel filtro de gramatura 80g/m<sup>2</sup>. Desta solução obtida após filtração, foi transferida uma alíquota de 1 mL a um balão de 100 mL completando-se o volume com NaOH 0,01 M.

Para o preparo da solução padrão procedeu-se conforme descrito no item 4.5.2. A partir da solução estoque obtida, foi transferida uma alíquota de 1 mL a um balão de 100 mL completando-se o volume com NaOH 0,01 M. Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a leitura das soluções no comprimento de onda de 392 nm. O preparo das soluções das amostras foi efetuado em sextuplicata e a solução padrão em triplicata.

Os teores médios de nimesulida e o desvio padrão relativo (DPR) foram calculados para cada formulação em estudo (n = 6). A precisão foi expressa na forma de desvio padrão relativo, considerando-se aceitos valores inferiores a 5% (BRASIL, 2003c).

#### 4.6.4.2 Precisão intermediária (inter-dia)

A precisão intermediária foi determinada com a realização do mesmo procedimento descrito para a repetibilidade para as 6 soluções de cada amostra em 2 dias consecutivos. As médias das determinações, assim como os valores de desvio padrão relativo foram calculados.

#### 4.6.5 Exatidão

Para a avaliação da exatidão foi utilizado o método do placebo contaminado (BRASIL, 2003c), onde uma quantidade conhecida do padrão é adicionada ao placebo. Foram pesadas 3 quantidades diferentes e conhecidas do padrão as quais foram dissolvidas em NaOH 0,01 M. A essas soluções foram adicionadas quantidades da mistura dos excipientes utilizados no preparo de cada uma das formulações M1, M2 e M3 e em seguida foram deixadas sob agitação magnética por 40 minutos. Foram feitas diluições a partir dessas soluções estoque a fim de se obter soluções finais contemplando 3 níveis de concentração da curva de calibração: 1,6; 2,0 e 2,4 µg/mL.

Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a leitura das soluções em comprimento de onda de 392 nm. Foram calculados os valores de recuperação do padrão. A recuperação foi expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, utilizando-se a equação:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

#### 4.6.6. Robustez

Para o preparo da solução padrão procedeu-se conforme descrito no item 4.5.2. Parte da solução obtida foi filtrada em papel filtro 80 g/cm<sup>2</sup> e outra parte, em papel filtro 200 g/cm<sup>2</sup>. Destas soluções, foram transferidas alíquotas de 1 mL a balões de 100 mL completando-se o volume com NaOH 0,01 M.

Após a calibração do espectrofotômetro com NaOH 0,01 M, efetuou-se a leitura das soluções em comprimento de onda de 392 nm.

A estabilidade das soluções também foi avaliada. Foram feitas leituras de hora em hora durante 4 horas das soluções diluídas do padrão a 2 µg/mL.

### 4.7 VALIDAÇÃO DE ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg

#### 4.7.1 Especificidade

Foi pesada uma quantidade de cada um dos placebos referentes às amostras M1, M2 e M3 equivalente a 100 mg de Nimesulida. O material foi adicionado a 900 mL de solução tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbatato a 2% e deixado sob agitação magnética por 45 minutos a 37°C. Em seguida, a solução foi filtrada em papel filtro de gramatura 80g/m<sup>2</sup> e foram feitas diluições com água purificada por osmose reversa.

Para o preparo da solução estoque padrão, procedeu-se como descrito no item 4.5.2. Desta solução, foi transferida uma alíquota de 1 mL a um balão de 100 mL completando-se o volume com água purificada.

Após a calibração do espectrofotômetro com água purificada, efetuou-se a varredura entre 300 e 600 nm. O comportamento espectrofotométrico dos excipientes contidos nos placebos de cada amostra foi comparado com o espectro do padrão.

#### 4.7.2 Linearidade

A linearidade do método foi avaliada construindo-se uma curva de calibração para a nimesulida em meio de dissolução. Para o preparo da solução estoque do padrão, procedeu-se como descrito no item 4.5.2.

A solução foi filtrada em papel filtro de gramatura 80 g/m<sup>2</sup> e a partir do filtrado, foram feitas diluições com água purificada por osmose reversa a fim de se obter soluções de concentrações 0,45; 0,75; 1,2; 1,5; 1,8; 2,25 e 2,7 µg/mL. Após a calibração do espectrofotômetro com água purificada por osmose reversa, efetuou-se a leitura das soluções obtidas no comprimento de onda de 392 nm. A curva analítica foi avaliada estatisticamente, sendo os critérios de aceitação da linearidade, a equação da reta obtida da regressão linear e o coeficiente de correlação.

#### 4.7.3 Limite de detecção e quantificação

O limite de detecção foi calculado a partir dos dados da linearidade assim como descrito no item 4.6.3

#### 4.7.4 Precisão

A precisão do método foi avaliada através da determinação da repetibilidade obtendo-se os valores de precisão intra-dia e da precisão intermediária (inter-dia)

##### 4.7.4.1 Repetibilidade

A repetibilidade foi avaliada pela análise de 6 cápsulas de cada uma das amostras M1, M2 e M3. O teste de dissolução foi realizado em aparelho dissolutor utilizando-se o método 1 (dispositivo de cestas) em meio de dissolução tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v). Uma unidade de cada amostra foi adicionada a cada uma das 6 cubas do aparelho contendo 900 mL de meio de dissolução com imediato início do teste, o qual decorreu a uma temperatura constante do meio de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  com rotação das cestas a 75 RPM.

Foram feitas coletas de um volume de 5 mL dos conteúdos de cada cuba após 45 minutos, os quais foram imediatamente filtrados. Em seguida, foi retirada uma alíquota de 1 mL do filtrado que foi transferida para balão de 100 mL completando-se o volume com água purificada por osmose reversa. As soluções foram analisadas por espectrofotometria UV no

comprimento de onda de 392 nm com a utilização de água purificada para ajuste do zero do aparelho.

Os teores médios de nimesulida e o desvio padrão relativo (DPR) foram calculados para cada formulação em estudo (n = 6). A precisão foi expressa na forma de desvio padrão relativo, considerando-se aceitos valores inferiores a 5% (BRASIL, 2003).

#### 4.7.4.2 Precisão intermediária (inter-dia)

A precisão intermediária foi determinada com a realização do mesmo procedimento descrito para a repetibilidade para as 6 soluções de cada amostra em 2 dias consecutivos. As médias das determinações, assim como os valores de desvio padrão relativo foram calculados.

#### 4.7.5 Exatidão

Para a avaliação da exatidão do método de dissolução foi utilizado também o método do placebo contaminado (BRASIL, 2003c). Três quantidades diferentes e conhecidas do padrão foram adicionadas às cubas de dissolução contendo o meio de dissolução fosfato de potássio monobásico pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% v/v. Adicionou-se também uma quantidade da mistura dos excipientes utilizados no preparo de cada uma das formulações M1, M2 e M3 e foi iniciado o processo de dissolução. Foram feitas coletas de um volume de 5 mL dos conteúdos de cada cuba após 45 minutos, os quais foram imediatamente filtrados. Foram feitas diluições em água purificada por osmose reversa contemplando-se 3 diferentes concentrações da curva de calibração: 1,2; 1,5 e 1,8 µg/mL.

Após a calibração do espectrofotômetro com água purificada, efetuou-se a leitura das soluções em comprimento de onda de 392 nm. Foram calculados os valores de recuperação do padrão. A recuperação foi expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, utilizando-se a equação citada no item 4.6.5.

#### 4.7.6. Robustez

Para a avaliação da robustez do método, uma quantidade do padrão de referência nimesulida foi submetida às condições padronizadas do processo de dissolução utilizando tampões preparados com diferentes marcas de fosfato de potássio monobásico. Alíquotas



retiradas foram filtradas em papel filtro 80 g/cm<sup>2</sup> ou em papel filtro 200 g/cm<sup>2</sup>. Em seguida, foram feitas diluições em balão de 100 mL completando-se o volume com água purificada por osmose reversa com concentração final de 1,5 µg/mL.

Após a calibração do espectrofotômetro com água purificada, efetuou-se a leitura das soluções em comprimento de onda de 392 nm. Os resultados foram comparados a fim de se verificar a influência das variações dos parâmetros analíticos.

A estabilidade das soluções também foi avaliada. Foram feitas leituras de hora em hora durante 4 horas das soluções diluídas do padrão a 1,5 µg/mL.

#### 4.8 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DAS APRESENTAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg

##### 4.8.1 Aspecto

As amostras foram analisadas visualmente considerando-se o aspecto, forma e cor. O tamanho das cápsulas e comprimidos foi determinado com o auxílio de um paquímetro.

##### 4.8.2 Determinação do peso médio

Para produtos em dose unitária, o teste de determinação do peso médio permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada medicamento analisado em balança analítica. Para a determinação do peso médio das cápsulas magistrais, foram pesadas, individualmente, 20 unidades. O conteúdo de cada uma foi removido, e após limpeza adequada foram pesadas novamente. Com os valores obtidos, foi determinado o peso médio do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 3, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

TABELA 3 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<b>Forma farmacêutica em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limites de variação</b>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos ± 10,0%	± 10,0%
	Mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	Menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

FONTE: Farmacopeia Brasileira (2010)

#### 4.8.3 Dureza e friabilidade

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos e consiste em submeter o comprimido à ação do durômetro que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. O teste foi realizado com 10 comprimidos e o resultado expresso em valores médios de força em Newtons (N). O resultado desse teste é informativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2008), mas a Farmacopeia Brasileira trazia até sua quarta edição (1988) a especificação de que este teste tenha um valor mínimo aceitável de 30 N.

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. Para a realização deste teste foram pesados 20 comprimidos que em seguida foram submetidos à ação do friabilômetro. O teste foi realizado a 25 rotações por minuto durante 4 minutos. Após remoção de qualquer resíduo contido nos comprimidos, a friabilidade foi determinada a partir da diferença entre o peso inicial e o final representando a porcentagem de massa perdida. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

#### 4.8.4 Desintegração

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), a desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. O aparelho desintegrador consiste de um sistema de cestas e tubos, um recipiente apropriado para conter o líquido de imersão (um béquer com capacidade de 1 litro), termostato para manter o líquido a  $37 \pm 1$  °C e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico.

Para a realização do teste foram utilizadas 6 unidades de cada amostra, comprimidos ou cápsulas magistrais, adicionando-as em cada um dos 6 tubos da cesta do aparelho desintegrador. No caso dos comprimidos, um disco cilíndrico de material acrílico foi adicionado a cada tubo antes do teste ser iniciado. Foi utilizado um volume de 900 mL de água purificada por osmose reversa (mantida a  $37 \pm 1$ °C) como líquido de imersão, o suficiente para que, ao atingir o ponto mais alto do percurso, a parte inferior da cesta ficasse a pelo menos 25 mm abaixo da superfície do líquido, e que no ponto mais baixo, ficasse a pelo menos 25 mm do fundo do béquer. Observou-se então o tempo levado para que todas as unidades utilizadas no teste estivessem completamente desintegradas e o valor expresso em minutos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, e o de cápsulas, 45 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

#### 4.8.5 Doseamento

Para a determinação do teor dos comprimidos, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. No caso das cápsulas, 20 unidades foram pesadas e, em seguida, retirou-se seu conteúdo. Conforme determinado pela Farmacopeia Brasileira (2010), transferiu-se quantidade do pó equivalente a 100 mg de nimesulida (tanto dos comprimidos como das cápsulas) para balão volumétrico de 100 mL ao qual foram adicionados 60 mL de hidróxido de sódio 0,01M e deixados sob agitação por 40 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente e filtrou-se a solução obtida. O filtrado foi diluído com o mesmo solvente até concentração de 2 µg/mL. Preparou-se uma solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram medidas em espectrofotômetro em comprimento de onda de 392 nm, utilizando-se hidróxido de sódio a 0,01M para ajuste do zero

do aparelho e a quantidade de nimesulida nos comprimidos e cápsulas foi calculada a partir das leituras obtidas.

#### 4.8.6 Uniformidade de doses unitárias

Para a determinação da uniformidade de dose dos comprimidos e cápsulas, foi utilizado o método de variação de peso conforme as especificações determinadas pela Farmacopeia Brasileira e disponíveis na Tabela 4.

TABELA 4 – Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo ou de Variação de peso de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma Farmacêutica	Tipo	Dose e proporção do fármaco	
		≥ 25 mg e ≥ 25%	< 25 mg ou < 25%
Comprimidos	Não revestidos	VP	UC
Cápsulas	Duras	VP	UC

UC: uniformidade de conteúdo. VP: variação de peso

FONTE: Farmacopeia Brasileira (2010)

Foram pesadas individualmente 10 unidades de cada amostra, comprimidos e cápsulas. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido e conteúdo de cada cápsula, foi estimada a quantidade de componente ativo em cada unidade e os resultados individuais expressos em porcentagem da quantidade declarada. Foram também calculados a média, o desvio padrão e o valor de aceitação como critérios de avaliação.

As quantidades individuais estimadas ( $x_i$ ) foram calculadas segundo a equação:

$$x_i = p_i \times \frac{A}{P}$$

Onde,  $p_i$  = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas; A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento; P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento

Os valores de aceitação de cada amostra (Tabela 5) foram calculados a partir da seguinte equação:

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

TABELA 5 – Termos do cálculo do Valor de Aceitação

Variável	Definição	Condições	Valores
$\bar{X}$	Média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada.	-	-
n	Número de unidades testadas	-	-
k	Constante de aceitabilidade	Se n = 10 Se n = 30	2,4 2,0
s	Desvio padrão da amostra	-	$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
M	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ Se $\bar{X} < 98,5\%$ Se $\bar{X} > 101,5\%$	M = $\bar{X}$ M = 98,5% M = 101,5%

FONTE: Farmacopeia Brasileira

Se VA for maior que L1, é necessário testar mais 20 unidades e calcular o VA. O produto cumpre com o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ . O valor de L1 é igual a 15,0 e L2 é igual a 25,0 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

#### 4.9 PERFIS DE DISSOLUÇÃO

##### 4.9.1 Perfis de dissolução dos comprimidos industrializados

O teste de dissolução foi realizado em aparelho dissolutor utilizando-se o método 2 (dispositivo de pás) para os comprimidos. O meio utilizado para a dissolução foi tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v). Para o preparo do meio procedeu-se como descrito no item 4.4.

Foram utilizadas 12 unidades de cada produto analisado. Uma unidade de cada amostra foi adicionada a cada uma das 6 cubas do aparelho contendo 900 mL de meio de dissolução com imediato início do teste, o qual decorreu a uma temperatura constante do meio de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  com rotação das pás ou cestas a 75 RPM.

Foram feitas coletas de um volume de 5 mL dos conteúdos de cada cuba nos intervalos de 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos com imediata reposição do meio. Os volumes coletados foram imediatamente filtrados. Em seguida, foi retirada uma alíquota de 1 mL do filtrado que foi transferida para balão de 100 mL completando-se o volume com água purificada por osmose reversa. As soluções foram analisadas por espectrofotometria UV no comprimento de onda de 392 nm para a determinação da porcentagem de fármaco dissolvida a cada intervalo, utilizando-se água purificada por osmose reversa para ajuste do zero do aparelho. Foram feitos perfis de dissolução comparativos entre o produto referência e cada produto genérico e similar.

#### 4.9.1.1 Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos industrializados

Para a comparação dos perfis de dissolução de cada produto similar ou genérico com o produto referência, foram utilizados métodos modelo-independentes (eficiência de dissolução e fatores de semelhança e de diferença) e métodos modelo-dependentes (cinética de dissolução).

A eficiência de dissolução (ED%) foi calculada a partir da área sob a curva de dissolução no tempo  $t_i$  (determinado pelo método dos trapezoides) e expresso como a porcentagem da área do retângulo traçado por 100% de dissolução (MENEGOLA *et al*, 2007).

A equação utilizada para o cálculo da ED% foi a seguinte:

$$ED\% = \frac{ASC_{(0-t)}}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

Onde ASC é a área sob a curva no intervalo de tempo compreendido entre 0 e t e  $ASC_{TR}$  é a área total do retângulo a 100% de dissolução (SERRA; SORPIRTIS, 2007).

Os resultados referentes à ED% foram submetidos a análise de variância e o teste-t de Tukey foi aplicado a fim de se determinar as diferenças entre as médias obtidas.

O fator de diferença ( $f_1$ ) foi calculado utilizando-se a seguinte equação:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n [R_t - T_t]}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

O fator de semelhança ( $f_2$ ) foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n [R_t - T_t]^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Onde,  $n$  é o número de unidades avaliadas;  $R_t$  é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto referência a cada tempo  $t$ ;  $T_t$  é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste a cada tempo  $t$  (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1997).

A cinética de dissolução foi avaliada utilizando-se os modelos matemáticos de zero ordem, Higuchi e quadrático. A equação do modelo matemático de zero ordem foi:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

A equação do modelo matemático de Higuchi foi:

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

E a equação do modelo matemático quadrático foi:

$$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$$

Onde  $Q$  é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo  $t$  e  $K$  representa valores de constantes de dissolução. Os valores de correlação e os níveis de significância foram calculados para os modelos aplicados a cada produto.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos programas Excel, GraphPad Prism, IBM SPSS 17 e Minitab 17.

#### 4.9.2 Perfis de dissolução das cápsulas magistrais

O teste de dissolução para as cápsulas magistrais foi realizado como descrito no item 4.9.1, porém utilizando-se método 1 (dispositivo de cestas).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 ENSAIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PADRÃO DE REFERÊNCIA NIMESULIDA

#### 5.1.1 Características físicas e organolépticas

O padrão de referência nimesulida é um pó amarelo pálido, cristalino e inodoro, características em concordância com as especificações farmacopeicas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

#### 5.1.2 Espectrofotometria na região do infravermelho médio (MIR)

Na espectrofotometria no MIR, que compreende o intervalo entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ , a radiação policromática incide sobre a amostra e os espectros são obtidos com auxílio da transformada de Fourier. Das regiões do infravermelho, a região do MIR é a mais utilizada para identificação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A Figura 5 mostra o espectro MIR do padrão de referência nimesulida.

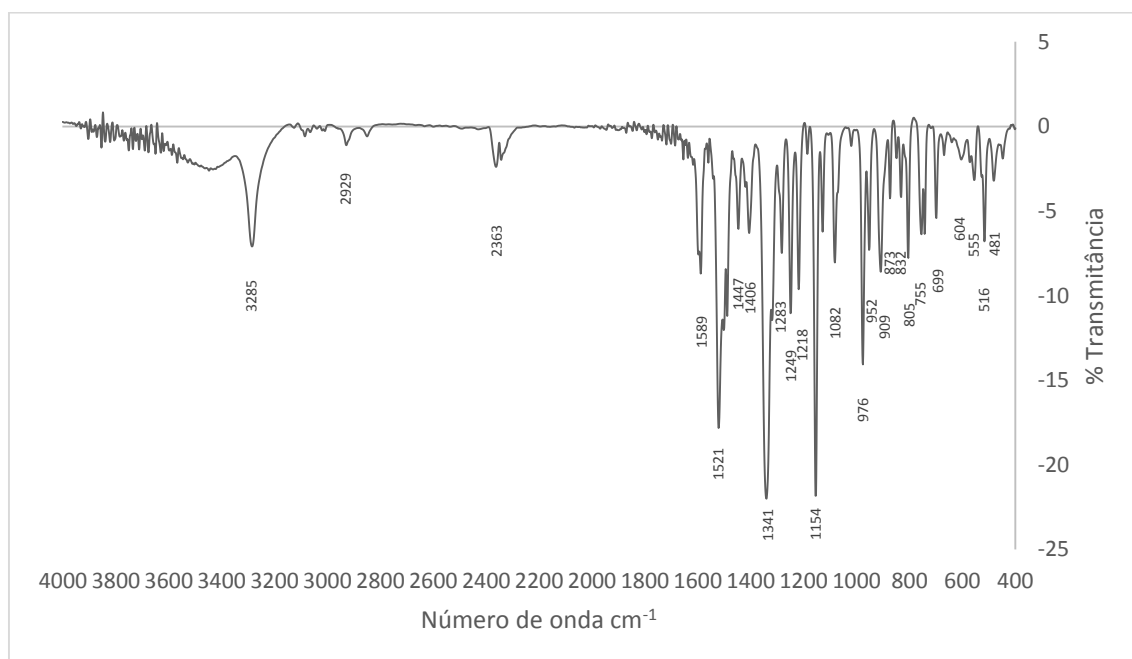


FIGURA 5 – Espectro na região do infravermelho médio do padrão de referência nimesulida

O espectro infravermelho da nimesulida (Figura 5) exhibe todas as bandas características das sulfonamidas. A banda vibracional da ligação (N–H) é observada entre 3320-



3250  $\text{cm}^{-1}$ , e as bandas características dos grupos sulfonil ( $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ ) são observadas em torno de 1350 e 1160  $\text{cm}^{-1}$ . As deformações características da molécula são identificadas entre 568–520  $\text{cm}^{-1}$  e 529–487  $\text{cm}^{-1}$ , e a banda vibracional da ligação ( $\text{C}-\text{S}$ ) é esperada entre 773–754  $\text{cm}^{-1}$  (PAIVA *et al*, 2012). A ligação ( $\text{N}-\text{H}$ ) é exibida a 3285  $\text{cm}^{-1}$ , os picos característicos dos grupos sulfonil aparecem bem intensos a 1341 e 1154  $\text{cm}^{-1}$  e as deformações geométricas características da molécula são observadas a 555 e 516  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.1.3 Espectrofotometria na região do UV/Visível

A Figura 6 ilustra o espectro na região do UV/visível da nimesulida em tampão e em NaOH 0,01 M. Foi possível observar o pico máximo de absorbância, em ambos os solventes, a 392 nm, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010).

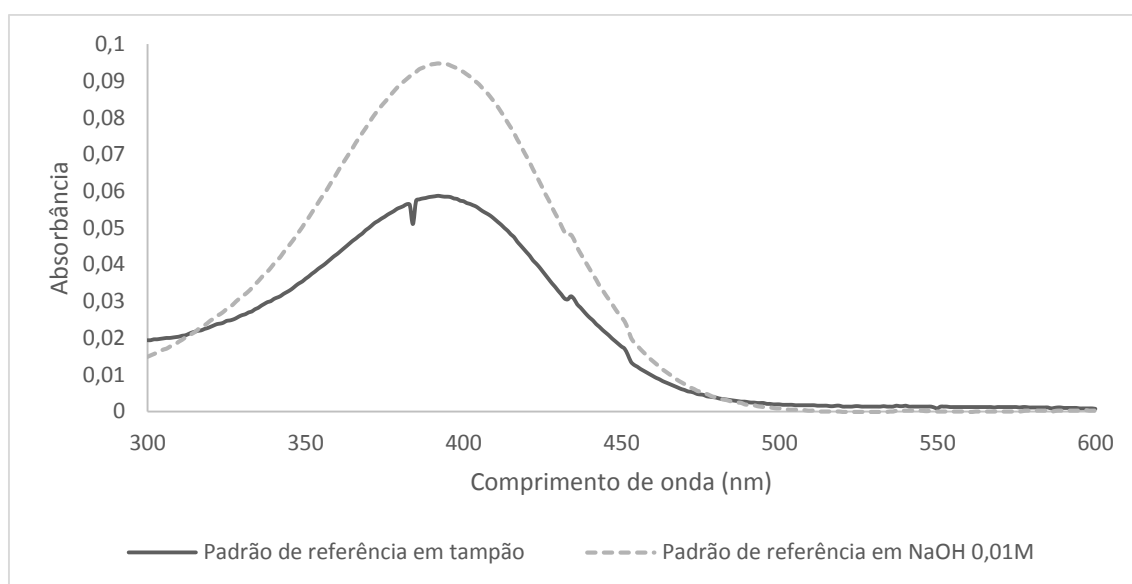


FIGURA 6 – Espectro na região do UV/visível do padrão de referência da nimesulida em tampão fosfato de potássio e em NaOH 0,01 M

A nimesulida, devido ao pKa que apresenta (6,56), encontra-se ionizada nos solventes utilizados. Quando está em solução nessa forma, o fármaco forma um produto colorido (amarelo) com absorbância máxima (392 nm) na região próxima do visível, exibindo uma banda de absorção simétrica e bem definida (YAKABE, 1998), como pode ser observado na Figura 6.

#### 5.1.4 Faixa de fusão

O ponto de fusão de um sólido é definido como a temperatura em que este encontra-se completamente fundido (USP, 2009; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O valor desse parâmetro de um determinado fármaco pode ser usado como um indicador de sua pureza química. Uma substância química é caracterizada por apresentar um ponto de fusão bem definido (ALLEN, 2011). De acordo com o Index Merck (2006), a faixa de fusão da nimesulida está compreendido entre 143 e 144,5 °C. O ensaio realizado em triplicata permitiu a determinação do ponto de fusão do padrão de referência da nimesulida a 144,0 °C, estando dentro da faixa preconizada pela literatura e constatando assim sua pureza.

## 5.2 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA A DETERMINAÇÃO DO TEOR DE NIMESULIDA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS POR ESPECTROFOTOMETRIA UV/VISÍVEL

Na validação do método analítico para cápsulas magistrais foram utilizadas as amostras M1, M2 e M3, das quais foram obtidos seus respectivos placebos. As demais amostras M4 e M5 foram compradas, e os placebos não estavam disponíveis, por isso não foi possível emprega-las na validação da metodologia.

### 5.2.1 Linearidade

Em um método analítico, a linearidade pode ser determinada mediante a análise estatística de regressão linear. Esse parâmetro pode ser demonstrado pelo coeficiente de correlação da curva analítica ( $r$ ) que não deve ser estatisticamente diferente de 1, sendo permitidos valores não menores do que 0,99, e pelo coeficiente angular (inclinação) da reta que deve ser diferente de zero (BRITO *et al*, 2003; BRASIL, 2003). Com isso, consegue-se determinar a proporcionalidade entre a resposta instrumental e a concentração da substância a ser determinada. A Figura 7 mostra uma curva analítica do padrão de nimesulida ( $y = 0,0621x + 0,0011$ ), com  $r = 0,9997$ .

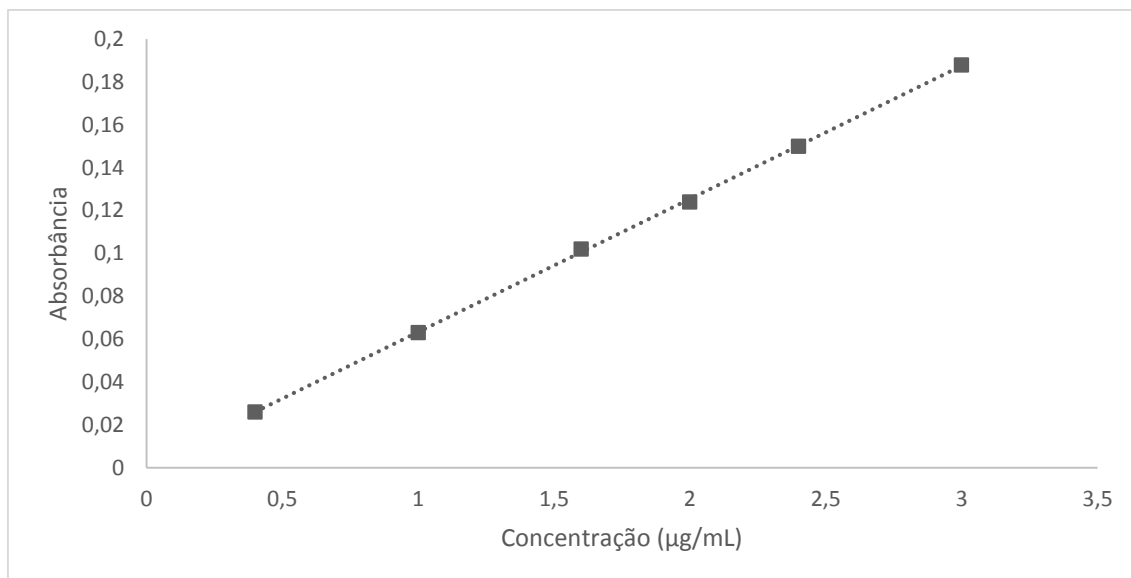


FIGURA 7 – Representação gráfica da linearidade do método de doseamento de nimesulida

A Tabela 6 apresenta os valores de desvio padrão e coeficiente de variação dos resultados das três curvas de calibração.

TABELA 6 – Valores de desvio padrão e coeficiente de variação das concentrações das curvas de calibração em NaOH 0,01 M (n = 3)

Concentração (µg/mL)	DP	CV%
0,4	0,015	3,85
1,0	0,009	0,91
1,6	0,009	0,57
2,0	0,016	0,81
2,4	0,009	0,38
3,0	0,016	0,53

DP: desvio padrão. CV%: porcentagem do coeficiente de variação

De acordo com os resultados obtidos e sua concordância com as exigências, o método analítico foi considerado linear na faixa de concentração entre 0,4 e 3,0 µg/mL.

### 5.2.2 Limite de detecção e quantificação

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados matematicamente a partir das curvas de calibração e demonstraram a sensibilidade do método validado, e foram estabelecidos como 0,003  $\mu\text{g/mL}$  e 0,009  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente.

### 5.2.3 Especificidade

Especificidade é a habilidade de um método de identificar o composto de interesse na presença de outros componentes presentes na amostra. Os resultados obtidos na análise da especificidade, pela sobreposição dos espectros traçados de soluções do padrão de referência nimesulida e dos placebos em NaOH 0,01 M (Figura 8), demonstraram que o método é adequado em relação ao parâmetro avaliado, pois não ocorreu pico de absorção dos excipientes no comprimento de onda de máxima absorção da nimesulida (392 nm). Os excipientes utilizados na preparação dos medicamentos não interferem na análise de cápsulas magistrais contendo o fármaco quando utilizado o método proposto nas condições experimentais deste estudo.

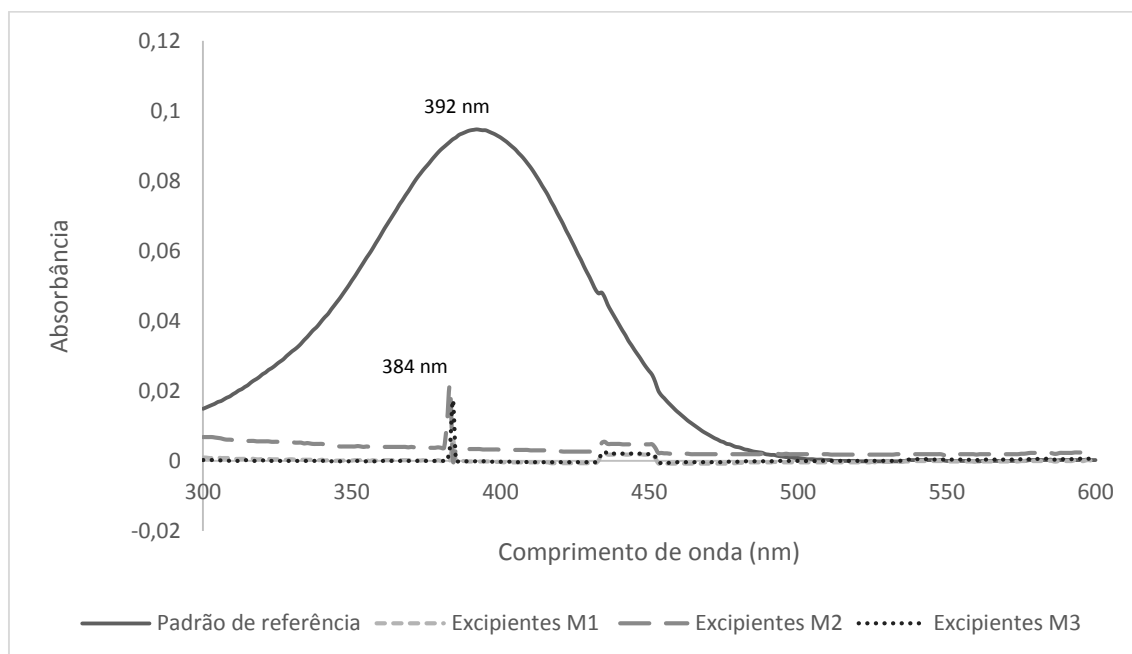


FIGURA 8 – Varreduras espectrofotométricas na região do UV/visível do padrão de referência e excipientes dos produtos M1, M2 e M3 em NaOH 0,01 M

#### 5.2.4 Precisão

A precisão do método é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma mesma amostra e no presente estudo foi avaliada através da repetibilidade e da precisão intermediária. Os valores percentuais do CV são importantes por mostrarem o grau de variação esperado quando o procedimento analítico é repetido diversas vezes em uma situação padronizada (RAVICHANDRAN, 2010).

De acordo com as normas vigentes, os valores de CV% não podem ser superiores a 5,0% (ICH, 1996; BRASIL, 2003c). Como todos os resultados obtidos estão abaixo desse limite (Tabelas 7 e 8), o método estudado foi considerado preciso. Os dados apresentados na Tabela 7 são resultados dos doseamentos de 6 replicatas realizados subsequentemente (ICH, 1996).

TABELA 7 – Dados obtidos para a avaliação da repetibilidade do método analítico para determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais (n = 6)

Amostra	M1	M2	M3
<b>Média</b>	<b>83,3</b>	<b>99,0</b>	<b>81,3</b>
<b>DP</b>	<b>0,83</b>	<b>1,12</b>	<b>0,53</b>
<b>CV %</b>	<b>1,00</b>	<b>1,13</b>	<b>0,65</b>

O objetivo da precisão intermediária é verificar que no mesmo laboratório o método oferecerá os mesmos resultados após a finalização da fase de desenvolvimento do método (ICH, 1996). Os dados representados na Tabela 8 são referentes ao doseamento de 12 replicatas, 6 em cada dia.

TABELA 8 – Dados obtidos para a avaliação da precisão intermediária do método analítico para determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais (n = 12)

Amostra	M1	M2	M3
<b>Média</b>	<b>83,5</b>	<b>98,9</b>	<b>81,6</b>
<b>DP</b>	<b>0,85</b>	<b>1,11</b>	<b>0,68</b>
<b>CV %</b>	<b>1,02</b>	<b>1,12</b>	<b>0,84</b>

### 5.2.5 Exatidão

A Resolução 899/2003 que orientou a validação do presente método analítico, não traz um critério de aceitação para a avaliação desse parâmetro. Entretanto, de acordo com vários autores como Menegola *et al.* (2007) e Marques e Brown (2002), os valores de recuperação na avaliação da exatidão de um método analítico devem estar compreendidos na faixa de 95 a 105% da quantidade real do padrão presente na solução. Ravichandran *et al.* (2010) afirmam ainda que ensaios realizados com medicamentos geralmente fornecem exatidão entre 3 e 5% em relação ao valor real.

A Tabela 9 apresenta os valores encontrados para a recuperação da nimesulida nas diferentes concentrações com cada um dos placebos referentes aos produtos M1, M2 e M3. Os resultados da avaliação deste parâmetro estão expressos como a média de 3 determinações  $\pm$  o desvio padrão. O método é considerado exato apresentando médias de recuperação dentro dos limites permitidos.

TABELA 9 – Valores de recuperação (n = 3) obtidos para a avaliação do parâmetro exatidão avaliando soluções de placebo contaminado com padrão de referência nimesulida em NaOH 0,01 M

Placebo contaminado	Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )	Recuperação (%)
M1	1,6	98,2 $\pm$ 0,93
	2,0	97,7 $\pm$ 0,46
	2,4	98,1 $\pm$ 0,47
M2	1,6	103,0 $\pm$ 0,96
	2,0	101,6 $\pm$ 0,82
	2,4	98,2 $\pm$ 0,24
M3	1,6	104,2 $\pm$ 0,93
	2,0	102,6 $\pm$ 0,47
	2,4	100,3 $\pm$ 0,23

### 5.2.6 Robustez

Na avaliação deste parâmetro pôde-se verificar que, a mudança da gramatura do papel filtro utilizado não influenciou na detecção da substância em questão. A Tabela 10 apresenta os valores de recuperação da nimesulida obtidos quando foram empregadas diferentes gramaturas de papel filtro. Ainda a fim de se avaliar a robustez do método analítico, foi realizada a verificação da estabilidade da solução padrão,

TABELA 10 – Resultados obtidos da avaliação da influência do uso de diferentes gramaturas de papel filtro exercida na detecção de nimesulida

Gramatura do papel filtro	Recuperação (%)
80 g/m <sup>2</sup>	100,0 ± 0,54
200 g/m <sup>2</sup>	100,3 ± 0,54

A estabilidade da solução do padrão de referência está representada na Figura 9. Foi possível observar que esta se manteve estável após 4 horas de preparo, com pequenas variações de 0,6% após 1 hora e 0,3% depois de 2 horas. O método pode ser considerado robusto, uma vez que a quantificação de nimesulida não foi prejudicada com variações no método ou com pequenas variações no tempo de análise.

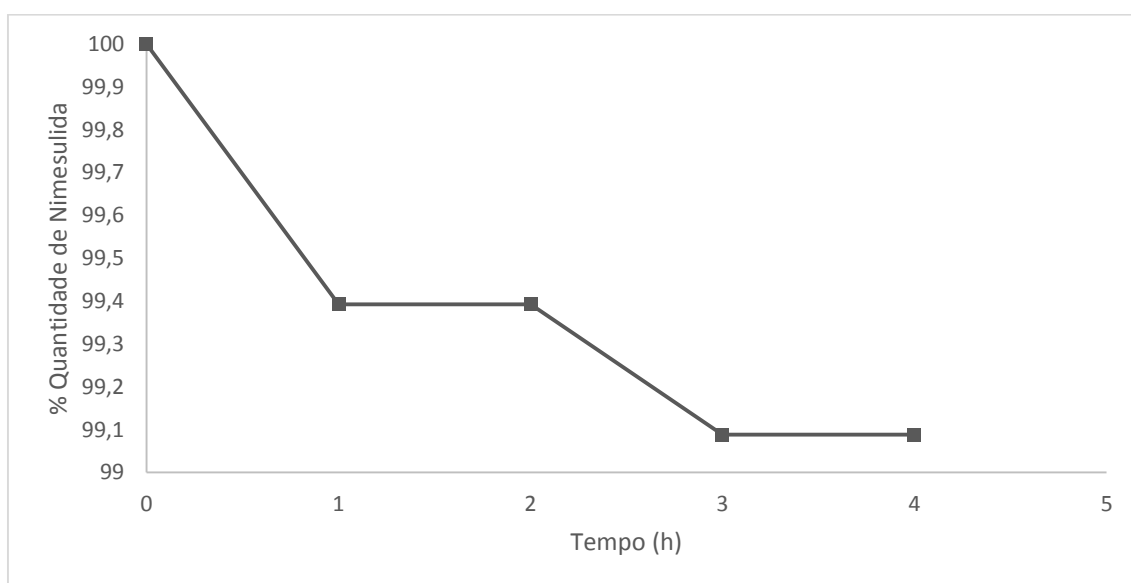


FIGURA 9 – Resultados da estabilidade da solução de nimesulida em NaOH 0,01M

Com os resultados obtidos da validação do método analítico podemos verificar que a determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais por espectrofotometria UV/visível foi validado quanto aos parâmetros exigidos e foi considerado específico, linear, preciso, exato e robusto.

### 5.3 VALIDAÇÃO DE ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg

A validação de um método analítico destinado à avaliação de perfis de dissolução é feita com a finalidade de demonstrar que o método é cientificamente seguro e que garante resultados exatos, precisos e reprodutíveis, além de assegurar a qualidade dos medicamentos. Em síntese, esse método analítico deve demonstrar sua habilidade em declarar corretamente dois perfis de dissolução como similares ou julgar produtos farmacêuticos de liberação imediata como estando em conformidade com as especificações farmacopeicas (ROZET *et al*, 2012).

#### 5.3.1 Especificidade

Os espectros de absorção de soluções do padrão de referência nimesulida e dos placebos de cada uma das amostras M1, M2 e M3 em tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (Figura 10) demonstraram que o método é adequado em relação ao parâmetro avaliado, pois não ocorreu pico de absorção dos excipientes no comprimento de onda de máxima absorção da nimesulida (392 nm). Este resultado indica que os excipientes utilizados nos medicamentos não interferem na análise das cápsulas magistrais contendo o fármaco quando utilizado o método proposto nas condições experimentais deste estudo.



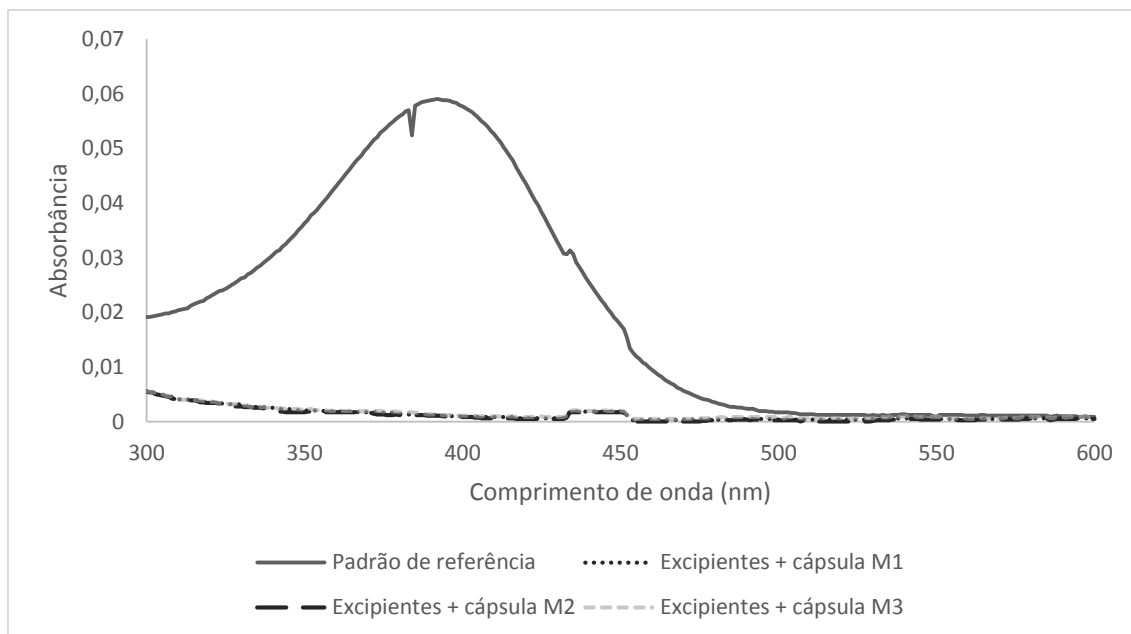


FIGURA 10 – Varreduras espectrofotométricas na região do UV/visível do padrão de referência e excipientes dos produtos M1, M2 e M3 em tampão fosfato de potássio

### 5.3.2 Linearidade

A Figura 11 mostra uma curva analítica de dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg ( $y = 0,0404x + 0,0003$ , com  $r = 0,9993$ .)

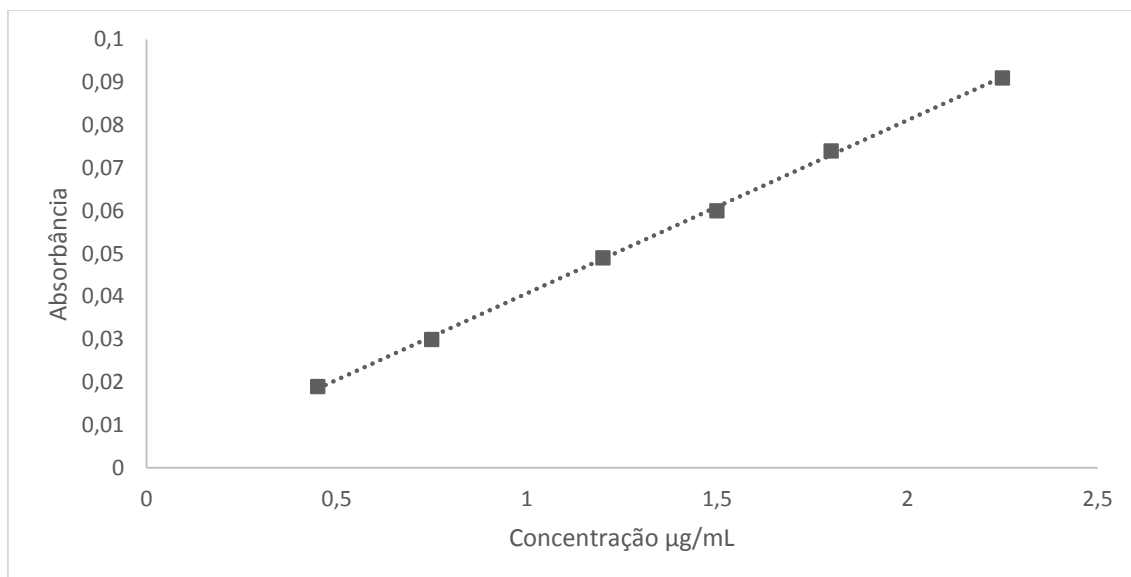


FIGURA 11 – Representação gráfica da linearidade do método de dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg

A Tabela 11 apresenta os valores de desvio padrão e coeficiente de variação das três curvas de calibração preparadas.

TABELA 11 – Valores de desvio padrão e coeficiente de variação das concentrações das curvas de calibração em tampão fosfato de potássio (n = 3)

<b>Concentração (µg/mL)</b>	<b>DP</b>	<b>CV %</b>
0,45	0,014	3,09
0,75	0,025	3,33
1,2	0,014	1,19
1,5	0,025	1,67
1,8	0,014	0,78
2,25	0,025	1,10

De acordo com os resultados obtidos e sua concordância com as exigências da Resolução 899/2003, o método é considerado linear entre as concentrações de 0,45 a 2,25 µg/mL.

### 5.3.3 Limite de detecção e quantificação

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados matematicamente a partir das curvas de calibração e foram estabelecidos em 0.004 µg/mL e 0,014 µg/mL, respectivamente.

### 5.3.4 Precisão

A precisão do método em questão foi avaliada pela repetibilidade e precisão intermediária. Conforme mencionado anteriormente, de acordo com as normas vigentes, os valores de CV% não podem ser superiores a 5,0% (ICH, 1996; BRASIL, 2003c). Os dados da repetibilidade são resultados dos doseamentos de 6 replicatas realizados subsequentemente e os dados da precisão intermediária são 6 replicatas realizadas no dia seguinte.

Como todos os resultados obtidos, representados nas Tabelas 12 e 13, estão abaixo desse limite, o método estudado foi considerado preciso.

TABELA 12 – Dados obtidos para a avaliação da repetibilidade do método analítico para dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg (n = 6)

Amostra	M1	M2	M3
<b>Média</b>	<b>30,4</b>	<b>20,2</b>	<b>32,0</b>
<b>DP</b>	<b>1,21</b>	<b>0,88</b>	<b>1,21</b>
<b>CV %</b>	<b>4,00</b>	<b>4,38</b>	<b>3,80</b>

TABELA 13 – Dados obtidos para a avaliação da precisão intermediária do método analítico para dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg (n = 12)

Amostra	M1	M2	M3
<b>Média</b>	<b>29,7</b>	<b>19,9</b>	<b>32,0</b>
<b>DP</b>	<b>1,5</b>	<b>0,79</b>	<b>1,16</b>
<b>CV %</b>	<b>4,90</b>	<b>3,99</b>	<b>3,62</b>

### 5.3.5 Exatidão

A Tabela 14 apresenta os valores encontrados para a recuperação da nimesulida nas diferentes concentrações com cada um dos placebos referentes aos produtos M1, M2 e M3. Os resultados da avaliação deste parâmetro estão expressos como a média de 3 determinações  $\pm$  o desvio padrão. O método foi considerado exato apresentando médias de recuperação dentro dos limites permitidos (95-105 %).

TABELA 14 - Valores de recuperação (n = 3) obtidos para a avaliação do parâmetro exatidão avaliando soluções de placebo contaminado com padrão de referência nimesulida em tampão fosfato de potássio

Placebo contaminado	Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )	Recuperação (%)
M1	1,2	$102,8 \pm 2,41$
	1,5	$104,4 \pm 0,96$
	1,8	$103,2 \pm 1,60$
M2	1,2	$99,3 \pm 1,20$
	1,5	$98,9 \pm 0,97$
	1,8	$103,7 \pm 0,80$
M3	1,2	$101,4 \pm 1,20$
	1,5	$102,2 \pm 0,96$
	1,8	$100,5 \pm 0,80$

### 5.3.6 Robustez

Na avaliação deste parâmetro pôde-se verificar que as pequenas variações às quais o método foi submetido (mudança da gramatura do papel filtro utilizado e marca do reagente fosfato de potássio utilizado), não influenciaram na detecção da substância em questão. A Tabela 15 apresenta os valores de recuperação da nimesulida obtidos nas diferentes condições experimentais.

TABELA 15 – Resultados obtidos da avaliação da influência do uso de diferentes gramaturas de papel filtro e diferentes marcas de fosfato de potássio exercida na detecção de nimesulida

Marca do reagente fosfato de potássio	Gramatura do papel filtro	Recuperação (%)
Dinâmica®	80 $\text{g/m}^2$	$100,0 \pm 0,89$
	200 $\text{g/m}^2$	$99,0 \pm 1,55$
Cinética®	80 $\text{g/m}^2$	$99,5 \pm 0,89$
	200 $\text{g/m}^2$	$100,5 \pm 1,55$

Um dos fatores que a Resolução 899/2003 sugere que seja considerado na avaliação da robustez de um método analítico é o fabricante do solvente utilizado. No presente estudo,

além da variação na gramatura do papel filtro utilizado, foram feitos ensaios com meios de dissolução preparados com o reagente fosfato de potássio de duas marcas diferentes.

A estabilidade da solução do padrão de referência também foi avaliada (Figura 12) e foi possível observar que esta se manteve estável após 4 horas de preparo, com uma pequena variação após 2 horas (0,5%). O método pode ser considerado robusto, uma vez que a quantificação de nimesulida não foi prejudicada com variações no método ou com pequenas variações no tempo de análise.

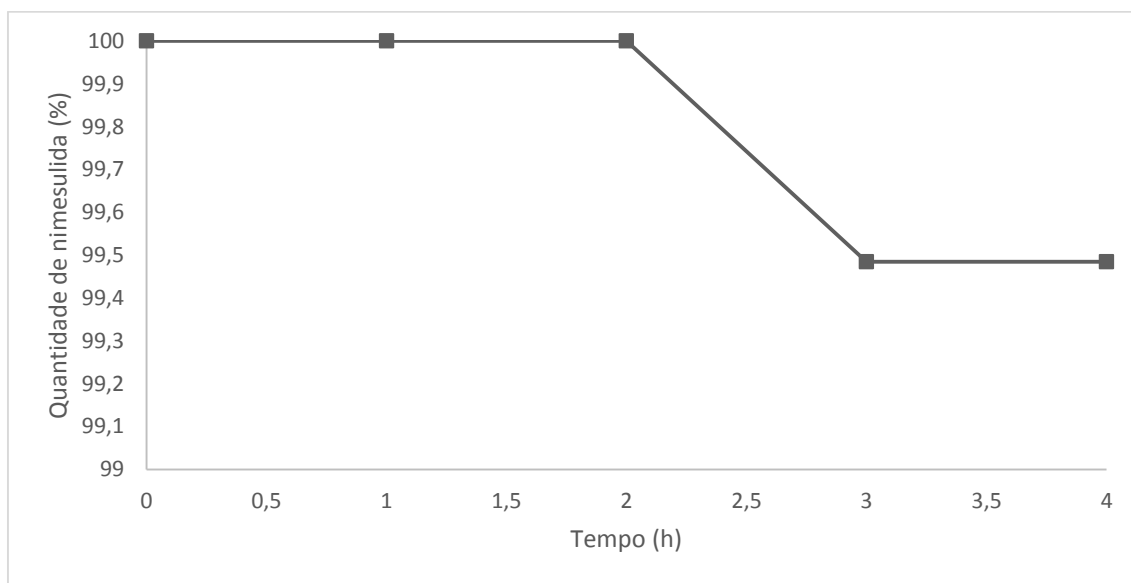


FIGURA 12 – Resultados da estabilidade da solução de nimesulida em tampão fosfato de potássio

O método analítico de dissolução de cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg foi avaliado quanto aos parâmetros exigidos e foi considerado específico, linear, preciso, exato e robusto, logo, foi validado para fins de avaliação do perfil de dissolução desses produtos.

#### 5.4 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DAS APRESENTAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE NIMESULIDA 100 mg

##### 5.4.1. Aspecto

A Tabela 16 mostra os parâmetros físicos dos medicamentos de nimesulida avaliados neste estudo.

TABELA 16 – Aspecto físico dos comprimidos e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg

<b>Amostra</b>	<b>Formato</b>	<b>Coloração</b>	<b>Espessura</b>	<b>Diâmetro/comprimento</b>
<b>R</b>	Circular, sulcado com gravação do logotipo da empresa	Amarelo pálido	5 mm	10 mm
<b>G1</b>	Circular, sulcado	Amarelo pálido	4 mm	10 mm
<b>G2</b>	Circular, liso	Amarelo pálido	5 mm	10 mm
<b>G3</b>	Circular, liso	Amarelo pálido	5 mm	10 mm
<b>S1</b>	Circular, liso	Amarelo pálido	5 mm	10 mm
<b>S2</b>	Circular, sulcado com gravação do logotipo da empresa	Amarelo pálido	5 mm	10 mm
<b>S3</b>	Circular, sulcado	Amarelo pálido	3,5 mm	10 mm
<b>M1</b>	Cilíndrica, extremos arredondados	Vermelha-escura e branca	5 mm	14 mm
<b>M2</b>	Cilíndrica, extremos arredondados	Verde e branca	6 mm	17 mm
<b>M3</b>	Cilíndrica, extremos arredondados	Vermelha e branca	7 mm	19 mm
<b>M4</b>	Cilíndrica, extremos arredondados	Transparente e incolor	7 mm	19 mm
<b>M5</b>	Cilíndrica, extremos arredondados	Verde e branca	6 mm	17 mm

#### 5.4.2 Determinação do peso

A Tabela 17 apresenta os resultados dos pesos médios de cada produto. Conforme as especificações da Farmacopeia Brasileira (2010) para comprimidos com peso médio superior a 250 mg, pode-se tolerar não mais que duas unidades com variação fora do limites de  $\pm 5,0\%$  em relação ao peso médio. Para cápsulas farmacêuticas com peso inferior a 300 mg o limite tolerado é de  $\pm 10,0\%$ , porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. O produto G1 apresentou o limite máximo de duas unidades com variação fora dos limites de  $\pm 5,0\%$ , enquanto as demais amostras não apresentaram nenhum tipo de variação, estando assim todos os produtos de acordo com os parâmetros estabelecidos pelos compêndios oficiais.

TABELA 17 – Resultados de peso médio  $\pm$  desvio padrão e das variações máxima e mínima dos comprimidos industrializados e das cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg (n = 20)

<b>Amostra</b>	<b>Peso médio (mg)</b>	<b>Variação mínima (%)</b>	<b>Variação máxima (%)</b>
<b>R</b>	403,7 $\pm$ 1,53	0,04	0,87
<b>G1</b>	405,1 $\pm$ 9,69	0,24	6,03
<b>G2</b>	399,5 $\pm$ 2,41	0,001	1,10
<b>G3</b>	400,6 $\pm$ 8,22	0,06	4,15
<b>S1</b>	399,4 $\pm$ 7,93	0,52	3,99
<b>S2</b>	392,0 $\pm$ 3,05	0,01	2,25
<b>S3</b>	298,6 $\pm$ 3,33	0,13	2,07
<b>M1</b>	107,3 $\pm$ 2,97	0,44	5,15
<b>M2</b>	170,5 $\pm$ 4,73	0,04	6,18
<b>M3</b>	277,3 $\pm$ 5,31	0,15	4,08
<b>M4</b>	259,3 $\pm$ 7,10	0,16	6,14
<b>M5</b>	169,5 $\pm$ 7,49	0,22	7,32

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, bem como o peso das cápsulas no processo de manipulação, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO *et al*, 2005)

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz da compressora. O volume do pó ou granulado na matriz é regulado, a princípio, para que todos os comprimidos produzidos apresentem peso e conteúdo finais ideais (ALLEN *et al*, 2011; PEIXOTO *et al*, 2005). O peso das cápsulas é definido no momento da formulação quando se define a proporção de excipientes que será utilizada e em seguida é feita a decisão do tamanho de invólucro que será mais apropriado para a formulação determinada (DUTRA, 2012).

Os dados da Tabela 17 mostra uma maior variação entre os pesos médios dos produtos magistrais do que entre os comprimidos industrializados, além de uma proporção de quantidade de excipientes menor. Como a quantidade do fármaco corresponde a 100 mg, a

quantidade de excipientes utilizada nas formulações equivale ao peso médio do produto menos 100 mg do princípio ativo.

O produto M1 foi o que apresentou menor valor de peso médio, de  $107,3 \pm 2,97$ . Esse valor indica que, se cada cápsula possui 100 mg do princípio ativo, cerca de 7,3 mg correspondem aos excipientes. Os demais produtos magistrais avaliados tiveram peso médio variando entre  $169,5 \pm 7,49$  e  $277,3 \pm 5,31$ , ilustrando a inconsistência encontrada entre diferentes estabelecimentos magistrais quanto às proporções de excipientes utilizados nas formulações de um mesmo fármaco.

No caso dos comprimidos industrializados, apenas o produto S3 apresentou peso médio com variação de cerca de 100 mg em relação aos demais ( $298,6 \pm 3,33$ ). Dentre os produtos R, G1, G2, G3, S1 e S2, os valores de peso médio variaram entre  $392,0 \pm 3,05$  e  $405,1 \pm 9,69$ ; uma variação bem menor do que aquela encontrada entre os produtos magistrais. Além disso é possível observar que esses valores indicam uma quantidade bem maior de excipientes utilizados nas formulações desse comprimidos.

#### 5.4.3 Dureza e friabilidade

A Tabela 18 apresenta os resultados de dureza dos comprimidos analisados, os quais, segundo a Farmacopeia Brasileira na sua 5ª edição (2010) assim como a Farmacopeia Britânica (2008), são valores de caráter informativo.

TABELA 18 – Resultados dos valores obtidos de dureza dos comprimidos de nimesulida 100 mg expressos como o valor da média  $\pm$  desvio padrão. (n = 10)

<b>Amostra</b>	<b>Dureza média (N)</b>
<b>R</b>	$25,50 \pm 1,31$
<b>G1</b>	$73,23 \pm 9,39$
<b>G2</b>	$30,01 \pm 3,92$
<b>G3</b>	$76,49 \pm 4,94$
<b>S1</b>	$80,32 \pm 16,82$
<b>S2</b>	$77,96 \pm 8,22$
<b>S3</b>	$72,28 \pm 13,93$



A resistência mecânica de um comprimido está associada com a resistência à fratura e ao atrito. Um comprimido adequado deve permanecer intacto durante os vários manuseamentos que sofre (ALDERBORN, 2005).

Os testes de dureza e friabilidade são ensaios utilizados para a avaliação da resistência mecânica dos comprimidos. O resultados de tais testes são elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos e visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Durante o processo de produção dos comprimidos, são realizadas determinações de dureza a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão nas máquinas de compressão, etapa que define a dureza final do produto (PEIXOTO *et al*, 2005).

O produto de referência R, assim como o medicamento G2, apresentaram resultados de dureza bastante baixos, quando comparados com os demais comprimidos analisados. A dureza de um comprimido é determinada no momento da produção pela força exercida pelas punções da compressora, aspecto ajustado para que haja dureza adequada, o suficiente para que o comprimido tenha resistência mecânica e para que se desintegre apropriadamente quando administrado. A quarta edição da Farmacopeia Brasileira preconizava que um comprimido de adequada dureza deveria apresentar valores de no mínimo 30 N. Como atualmente um valor mínimo de dureza não é exigido, não se reprova um medicamento que apresente valores relativamente baixos. Porém, sabe-se que uma baixa dureza pode acarretar quebras ou fissuras indesejáveis ao comprimido, comprometendo sua qualidade e também sua eficácia, uma vez que o comprimido fragmentado interfere na dose correta que deve ser administrada.

Para o ensaio de friabilidade, são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Conforme a Tabela 19, todas as formulações analisadas atendem às especificações previstas.

TABELA 19 – Resultados da friabilidade dos comprimidos de nimesulida 100 mg

<b>Amostra</b>	<b>% de perda de massa</b>
<b>R</b>	0,33
<b>G1</b>	0,22
<b>G2</b>	0,21
<b>G3</b>	0,04
<b>S1</b>	0,12
<b>S2</b>	0,13
<b>S3</b>	0,33

A friabilidade é um importante ensaio, uma vez que verifica a resistência dos comprimidos à perda de massa, quando submetidos a choques mecânicos tanto no processo industrial (armazenamento, transporte, distribuição) como decorrentes de ações cotidianas (manuseio e acondicionamento pelo paciente) (PEIXOTO, 2005).

Foi possível verificar que o medicamento referência apresentou maior porcentagem de perda de massa, 0,33%, o que condiz com o fato de ter uma baixa dureza, conforme a Tabela 18. No entanto, não apresentou valor acima de 1,5% de perda de massa, logo está adequado quanto à resistência exigida.

Outro ponto a ser observado é o produto S3 que, apesar de ter um valor de dureza de 72,3 N, também apresentou uma friabilidade igual à do produto de referência. Isso foi algo que chamou a atenção devido ao elevado valor de dureza de S3, mas valor de friabilidade idêntico ao do produto de referência. Esse resultado pode ter sido por uma imprecisão do equipamento, pois fugiu completamente ao esperado.

#### 5.4.5 Desintegração

A primeira etapa em direção à dissolução é a desintegração total de uma forma farmacêutica sólida. Um medicamento administrado pela via oral deve desintegrar adequadamente a fim de que seja garantida uma absorção apropriada do princípio ativo (DILSHAD, *et al.* 2014). A princípio, o líquido molha o sólido e penetra nos poros do comprimido. Em seguida, o comprimido rompe-se em fragmentos menores, os quais, por sua vez, se desagregam subsequentemente nas partículas primárias do fármaco (ALDERBORN, 2005).

A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece 30 minutos como tempo limite para a desintegração de comprimidos convencionais e 45 minutos para cápsulas duras. Todos os produtos avaliados cumprem com as especificações, conforme disposto na Tabela 20.

TABELA 20 – Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg expressos em minutos e segundos

<b>Amostra</b>	<b>Tempo de desintegração</b>
<b>R</b>	1'41''
<b>G1</b>	2'52''
<b>G2</b>	56''
<b>G3</b>	1'30''
<b>S1</b>	1'16''
<b>S2</b>	1'16''
<b>S3</b>	1'15''
<b>M1</b>	2'25''
<b>M2</b>	1'50''
<b>M3</b>	2'33''
<b>M4</b>	2'41''
<b>M5</b>	4'20''

Ensaio de desintegração são geralmente utilizados para se estabelecer correlação com o comportamento *in vivo* de comprimidos e são úteis para verificar a importância potencial das variáveis no processo de formulação e as propriedades biofarmacêuticas de comprimidos, além de ser um importante procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade dos comprimidos durante a produção (ALDERBORN, 2005).

Um desintegrante é incluído em uma formulação a fim de assegurar que o comprimido, quando em contato com um líquido, desintegre-se em fragmentos menores. Idealmente, o comprimido deve desagregar-se nas partículas individualizadas do fármaco a fim de se obter a maior área superficial efetiva possível durante a dissolução. Esses excipientes atuam de duas principais maneiras: facilitando a penetração de água ou promovendo a ruptura do comprimido. Os primeiros agem facilitando o transporte de líquidos para os poros do comprimido, como por exemplo os tensoativos, que tornam as superfícies das partículas mais hidrofílicas promovendo a molhabilidade do sólido. Os excipientes que promovem a ruptura do

comprimido podem atuar pelo intumescimento de suas partículas, pela repulsão entre as partículas em contato com a água ou pela recuperação das partículas que foram deformadas pela compressão quando em contato com a água (ALDERBORN, 2005; ALLEN, *et al*, 2011).

O produto G1 foi, dentre os comprimidos analisados, o que teve maior tempo de desintegração. Como pode ser visto na Tabela 2 (no item 4.1), esse produto contém em sua formulação 3 excipientes com função desintegrante: a celulose microcristalina, a povidona e a croscarmelose sódica. Comparando-se sua composição com a dos demais comprimidos, não é possível observar diferenças expressivas que acarretariam nesse resultado, o que pode relacionar tal comportamento com as quantidades utilizadas de cada excipiente.

O produto G2 apresentou o menor tempo de desintegração. Como sua composição é idêntica à dos produtos R e S2, também é possível relacionar essa diferença no comportamento de desintegração com as quantidades utilizadas dos excipientes utilizados.

Dentre as cápsulas magistrais, o produto que levou mais tempo para desintegrar foi M5. As variações em relação aos tempos de desintegração das cápsulas podem estar relacionadas às diferentes condições de armazenamento dos invólucros de gelatina em cada estabelecimento de manipulação. Esse produto, durante o armazenamento, pode absorver umidade do ambiente com conseqüente aumento de seu tamanho. Podem também perder água em situações de baixa umidade, o que leva ao ressecamento do invólucro. Essas variações podem influenciar no processo de enchimento das cápsulas e ainda no seu desempenho no momento da desintegração.

#### 5.4.6 Doseamento

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), os medicamentos devem conter no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada do princípio ativo. O método para a determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais aqui validada foi elaborada utilizando-se a metodologia farmacopeica para comprimidos industrializados. Portanto, o limite de teor de ativo presente na formulação respeita o mesmo limite de 95,0% a 105,0%.

Conforme Tabela 21, os teores médios de nimesulida determinados no ensaio de doseamento para todos os comprimidos analisados encontram-se dentro dos limites especificados. No entanto, os teores determinados para as cápsulas magistrais M1, M2 e M4 estão abaixo do limite inferior determinado pela literatura. Esse desvio da qualidade dos produtos pode estar relacionado ao processo de pesagem inexata do princípio ativo, ao uso de

balanças descalibradas, à atuação de manipuladores não treinados ou a perda de fármaco durante o processo de encapsulação.

TABELA 21 – Resultados do doseamento dos comprimidos industrializados e cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg expressos pelo valor médio obtido ( $n = 3$ )  $\pm$  desvio padrão

<b>Amostra</b>	<b>Teor (%)</b>
<b>R</b>	102,1 $\pm$ 1,13
<b>G1</b>	103,6 $\pm$ 0,65
<b>G2</b>	100,9 $\pm$ 0,53
<b>G3</b>	99,4 $\pm$ 0,75
<b>S1</b>	99,0 $\pm$ 1,03
<b>S2</b>	97,9 $\pm$ 0,65
<b>S3</b>	95,9 $\pm$ 0,48
<b>M1</b>	88,9 $\pm$ 0,55
<b>M2</b>	94,3 $\pm$ 0,56
<b>M3</b>	96,0 $\pm$ 1,05
<b>M4</b>	91,9 $\pm$ 0,58
<b>M5</b>	102,1 $\pm$ 1,06

Os processos de manipulação em farmácias magistrais podem variar bastante entre diferentes estabelecimentos. Desde a etapa de pesagem até a etapa de enchimento das cápsulas, diferentes combinações de processos podem ser utilizadas em cada local.

O presente trabalho envolveu a aquisição de cápsulas magistrais de cinco 5 diferentes estabelecimentos, impossibilitando ter conhecimento sobre a forma de mistura e encapsulamento das cápsulas, que podem ter sido determinantes no teor final dos produtos. Diante disso, é importante que haja padronização quanto às etapas de mistura e encapsulamento para produtos magistrais, pois a variabilidade dessas etapas nos diversos estabelecimentos farmacêuticos compromete a qualidade desses medicamentos. Outro ponto a ser ressaltado é a importância da calibração das balanças utilizadas a fim de se evitar variações entre as várias manipulações magistrais. A baixa concentração do fármaco em um medicamento pode resultar em comprometimento na terapêutica e consequente risco à saúde do paciente (BIANCHIN, *et al.* 2012).

#### 5.4.7. Uniformidade de doses unitárias

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade adequada do princípio ativo que seja próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de fármaco em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas.

É fundamental que um produto farmacêutico de qualidade apresente homogeneidade de dose do fármaco. Quando o princípio ativo constitui a maior parte da massa de um comprimido, qualquer variação de peso influencia diretamente no teor do componente ativo em cada dose (ALDERBORN, 2005).

Todos os comprimidos analisados (Tabela 22) cumprem com o teste de uniformidade de doses unitárias, uma vez que o valor de aceitação não ultrapassou o valor de 15,0 (L1), conforme especificações da Farmacopeia Brasileira.

TABELA 22 – Variação do teor unitário dos comprimidos de nimesulida 100 mg

<b>Amostra</b>	<b>R (%)</b>	<b>G1 (%)</b>	<b>G2 (%)</b>	<b>G3 (%)</b>	<b>S1 (%)</b>	<b>S2 (%)</b>	<b>S3 (%)</b>
1	102,0	103,0	100,5	99,3	100,9	97,8	95,8
2	102,7	105,2	101,4	101,2	100,5	98,5	97,6
3	102,1	104,4	100,8	101,1	101,2	98,2	94,5
4	102,2	102,7	101,9	95,5	100,2	98,3	95,3
5	101,7	101,4	101,9	96,9	100,5	97,9	96,1
6	101,7	102,6	100,8	98,0	98,2	97,5	96,8
7	102,4	105,6	100,3	99,4	99,9	97,9	94,1
8	101,9	103,2	100,1	96,9	99,8	97,5	94,8
9	102,2	104,1	100,7	95,3	97,8	97,9	97,2
10	101,6	104,7	100,8	99,6	100,4	97,6	95,0
<b>Média</b>	<b>102,0</b>	<b>103,7</b>	<b>100,9</b>	<b>98,3</b>	<b>99,9</b>	<b>97,9</b>	<b>95,7</b>
<b>Desvio padrão</b>	<b>0,35</b>	<b>1,32</b>	<b>0,64</b>	<b>2,16</b>	<b>1,10</b>	<b>0,33</b>	<b>1,20</b>
<b>Valor de aceitação (VA)</b>	<b>0,30</b>	<b>1,01</b>	<b>1,53</b>	<b>5,17</b>	<b>2,64</b>	<b>1,39</b>	<b>5,64</b>

Dentre as amostras magistrais analisadas, a maioria, com exceção de M1, cumpre com o teste de uniformidade de doses unitárias estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (Tabela 23).

TABELA 23 – Variação do teor unitário das cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg

<b>Unidade</b>	<b>M1 (%)</b>	<b>M2 (%)</b>	<b>M3 (%)</b>	<b>M4 (%)</b>	<b>M5 (%)</b>
1	90,5	94,3	93,6	93,6	106,7
2	86,7	95,6	97,0	94,9	107,3
3	92,4	93,4	95,7	91,4	96,0
4	88,4	95,1	98,1	93,2	97,1
5	89,6	95,5	99,9	86,3	104,7
6	86,0	97,6	96,5	91,5	104,8
7	87,6	93,0	94,4	88,9	106,2
8	90,7	89,8	93,6	93,1	96,0
9	88,1	91,9	95,4	92,6	95,9
10	84,6	97,7	95,6	93,4	106,4
<b>Média</b>	<b>88,5</b>	<b>94,4</b>	<b>96,0</b>	<b>91,9</b>	<b>106,7</b>
<b>Desvio padrão</b>	<b>2,38</b>	<b>2,48</b>	<b>2,00</b>	<b>2,57</b>	<b>5,12</b>
<b>Valor de aceitação (VA)</b>	<b>15,75</b>	<b>10,08</b>	<b>7,33</b>	<b>12,77</b>	<b>8,69</b>

O teste com o produto M1 foi repetido com 30 capsulas. O valor de aceitação foi de 19,7, confirmando o resultado anterior de que a uniformidade de doses unitárias é maior que o valor de aceitação preconizado ( $L1 = 15$ ).

A uniformidade de conteúdo de uma formulação magistral sólida pode ser afetada por diversas etapas do processo de manipulação. Novamente, deve-se enfatizar a importância do processo de mistura de pós, pois é considerado uma das etapas mais críticas quando se refere a pós farmacêuticos por causar segregação. Esse processo tem a finalidade de originar um material com distribuição homogênea dos constituintes da formulação. Caso haja falha nessa etapa, a distribuição dos componentes da formulação deixa de ficar homogênea causando variações na uniformidade.

Além disso, as metodologias de mistura utilizadas pelas farmácias magistrais podem apresentar variações, como a mistura pelo uso de sacos plásticos ou gral e pistilo de

porcelana (DUTRA, 2012). Como não há uma padronização e cada estabelecimento utiliza o método que julga mais conveniente e disponível dentro de suas condições, é de se esperar que ocorra variações na reprodutibilidade do método de manipulação de cápsulas.

Outra etapa que pode resultar em inadequação da uniformidade de doses unitárias é a etapa de enchimento das cápsulas. Diversas técnicas e diferentes modelos de encapsuladoras manuais e semiautomáticas são comumente utilizados. No caso das encapsuladoras manuais, estas podem se danificar conforme o tempo de uso sofrendo abaulamentos e impossibilitando uma adaptação adequada das cápsulas aos orifícios, o que dificulta o espalhamento apropriado do pó e conseqüentemente causa variações na uniformidade de dose (PINHEIRO, 2008). Além disso, o nivelamento manual dos pós pode ser mais uma fonte de erro e variações, uma vez que a técnica varia entre diferentes manipuladores.

A RDC nº 67 de 2007 que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias preconiza a realização de pelo menos os testes de descrição; aspecto; características organolépticas; e peso médio, para todas as preparações magistrais produzidas em farmácias de manipulação. Entretanto, a RDC 17/2010, que regulariza as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos na Indústria Farmacêutica, exige outros aspectos de qualidade para os mesmos processos de fabricação. A diferença está relacionada apenas à escala de produção. Logo, a reflexão a ser feita é se a mudança de escala de fabricação deve permitir maiores ou menores exigências. Uma vez que o órgão regulador é o mesmo, logo, dever-se-ia conduzir o processo de forma equivalente para os mesmos tipos de formulações sólidas de administração oral. Esse é um questionamento que nós profissionais farmacêuticos devemos refletir quando nos referimos a medicamentos magistrais. Cumprir as normas reguladoras da farmácia de manipulação significa trabalhar com a mesma visão da indústria, seguindo os procedimentos operacionais padrão (POPs) a cada formulação manipulada para evitar desvios de qualidade.

Todos os estabelecimentos farmacêuticos fabricam seus produtos visando o mesmo objetivo: o bem-estar do paciente. Se diferentes estabelecimentos oferecem ao paciente produtos com a mesma finalidade, é necessário que a qualidade de todos os produtos seja igualmente garantida.



## 5.5 PERFIS DE DISSOLUÇÃO

### 5.5.1 Perfis de dissolução comparativos dos comprimidos industrializados

Foram utilizadas 12 unidades de comprimidos para a realização dos perfis de dissolução. Foram feitos perfis comparativos entre o produto de referência R e os demais comprimidos G1, G2, G3, S1, S2 e S3.

Os perfis de dissolução dos comprimidos foram comparados estatisticamente pelos cálculos dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e de semelhança ( $f_2$ ) e estudos de cinética de dissolução e eficiência de dissolução (ED%).

A comparação do desempenho terapêutico entre dois produtos farmacêuticos contendo o mesmo princípio ativo é um meio de se avaliar a possibilidade de intercambialidade entre produto referência e algum produto similar. A absorção de um fármaco após administração oral depende da sua liberação da forma farmacêutica, de sua dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e de sua permeabilidade no trato gastrointestinal. Como as duas primeiras etapas são de caráter crítico no processo de absorção, a dissolução *in vitro* pode ser bastante relevante na previsão do desempenho terapêutico do medicamento *in vivo* (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1997), especialmente no caso de medicamentos pertencentes à classe 2 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, como a nimesulida.

As porcentagens de dissolução dos comprimidos em função do tempo são mostradas na Tabela 24. Todos os sete 7 medicamentos industrializados analisados exibiram 75% de dissolução dentro do tempo preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 45 minutos. É possível observar que após 15 minutos de dissolução, todos os medicamentos já haviam liberado mais de 75% do fármaco no meio de dissolução.

TABELA 24 – Valores médios da quantidade de nimesulida dissolvida a partir dos comprimidos em função do tempo. Resultados expressos como a média de 12 unidades  $\pm$  desvio padrão

Tempo (minutos)	Quantidade de fármaco dissolvida (%)						
	R	G1	G2	G3	S1	S2	S3
5 min	73,1 $\pm$ 2,54	79,5 $\pm$ 4,20	85,3 $\pm$ 2,91	84,4 $\pm$ 5,26	75,5 $\pm$ 5,44	81,3 $\pm$ 3,86	54,2 $\pm$ 1,72
10 min	82,7 $\pm$ 2,17	86,0 $\pm$ 3,28	93,4 $\pm$ 4,50	88,9 $\pm$ 3,69	86,0 $\pm$ 6,47	86,4 $\pm$ 2,98	68,0 $\pm$ 1,90
15 min	87,8 $\pm$ 2,14	89,5 $\pm$ 2,54	95,1 $\pm$ 2,98	92,7 $\pm$ 3,88	92,2 $\pm$ 2,98	90,4 $\pm$ 3,66	76,2 $\pm$ 1,31
20 min	90,0 $\pm$ 2,84	92,0 $\pm$ 2,10	95,6 $\pm$ 2,70	94,2 $\pm$ 3,10	93,5 $\pm$ 3,28	92,0 $\pm$ 4,27	82,9 $\pm$ 2,54
30 min	93,6 $\pm$ 2,27	93,6 $\pm$ 2,08	95,6 $\pm$ 2,70	95,3 $\pm$ 2,80	96,0 $\pm$ 2,17	92,9 $\pm$ 3,75	89,6 $\pm$ 1,26
45 min	94,9 $\pm$ 3,00	94,0 $\pm$ 2,04	96,9 $\pm$ 1,97	96,0 $\pm$ 1,96	96,5 $\pm$ 1,42	93,4 $\pm$ 4,20	95,4 $\pm$ 0,85

Como a nimesulida é um fármaco de baixa solubilidade aquosa (cerca de 10  $\mu\text{g/mL}$ ; PIEL, 1997), formulações sólidas orais contendo esse princípio ativo devem escolher excipientes adequados que promovam sua dissolução nos fluidos biológicos e garantam sua biodisponibilidade e terapêutica adequadas (PIFFERIA, 1999; KUBBINGAA, 2014). Os excipientes adicionados a uma formulação que atuam promovendo a dissolução podem ser agentes desintegrantes, molhantes e tensoativos. Segundo Ashford (2005), para otimizar a dissolução de fármacos pouco solúveis, os melhores resultados são obtidos empregando-se um diluente solúvel como a lactose, e um agente molhante, como o lauril sulfato de sódio.

Como é possível observar na Tabela 2, todos os comprimidos possuem em sua composição a lactose como diluente solúvel, dois ou mais agentes desintegrantes (amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, crospovidona) e pelo menos um agente molhante. Os produtos R, G2, G3 e S2 possuem em sua composição o agente molhante docusato de sódio, que é utilizado especificamente a fim de auxiliar a dissolução do princípio ativo. Os medicamentos G1 e S1 têm como agente molhante em sua composição o tensoativo lauril sulfato de sódio e S3 tem o desintegrante povidona que atua como um melhorador de solubilidade.

As Figuras de 13 a 18 ilustram os perfis de dissolução dos medicamentos industrializados em comparação com o produto de referência R.

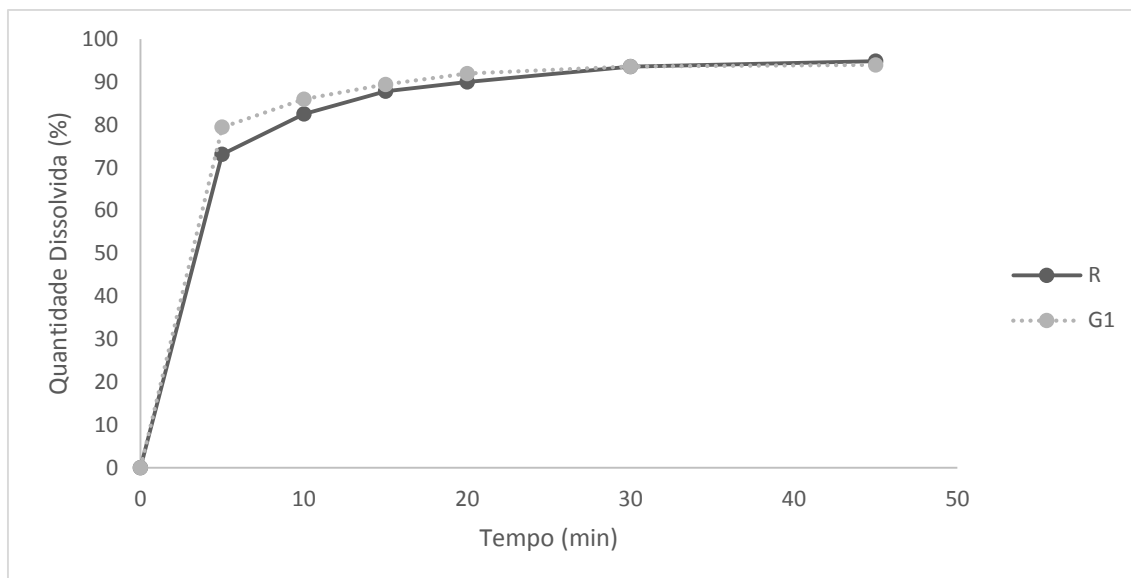


FIGURA 13 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos G1 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

O perfil de dissolução do produto G1 (Figura 13) se mostrou bastante similar ao perfil do produto de referência, com o início da dissolução ocorrendo mais rapidamente do que no caso do produto R. Ao se observar a composição desses medicamentos, nota-se que, dentre os 7 excipientes utilizados na formulação de cada um, apenas 3 tem ocorrência em ambas. Os excipientes em comum nas formulações são lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, substâncias que, de acordo com Rowe (2010), têm funções diluente, desintegrante e lubrificante, respectivamente. Logo, os excipientes que diferem entre as formulações são aqueles que têm função molhante e promovem a dissolução do fármaco. Com isso pode-se perceber que diferentes combinações de excipientes com a mesma finalidade podem em algumas situações originar resultados igualmente satisfatórios. O início levemente mais rápido da dissolução do produto G1 pode estar relacionado à presença da povidona (melhoradora da solubilidade) associada ao lauril sulfato de sódio (molhante), em detrimento à associação entre docusato de sódio (molhante) e amidoglicolato de sódio (desintegrante de alta eficiência na presença de componentes hidrofóbicos) na formulação do produto R.

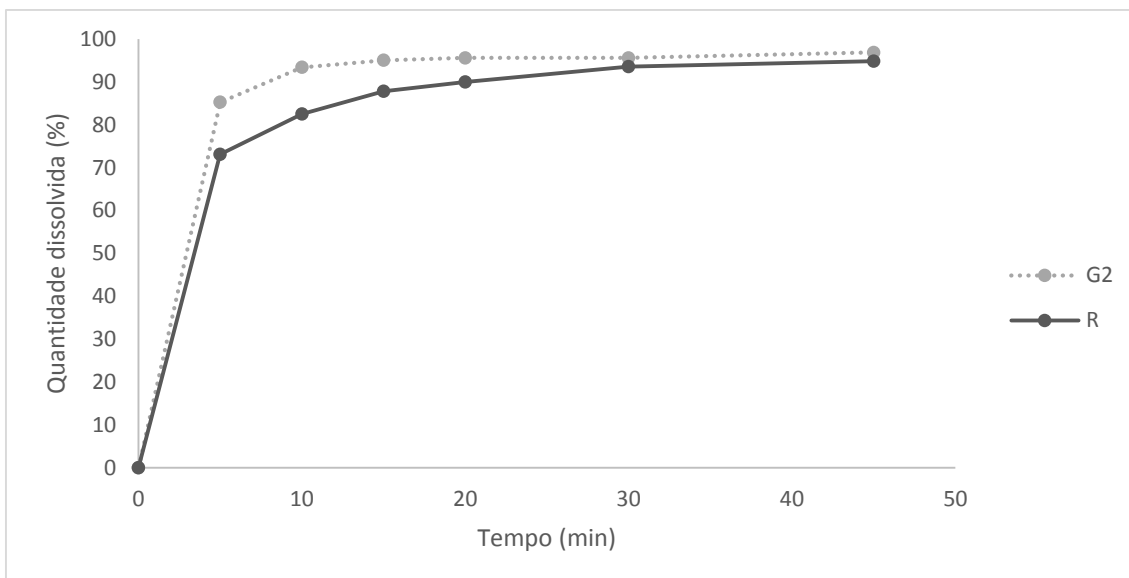


FIGURA 14 - Perfil de dissolução comparativo dos produtos G2 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

O produto G2, assim como G1, apresentou perfil de dissolução melhor (85,3% dissolvido após 5 minutos) do que o perfil de R (73,1%; Figura 14), devido a um início de dissolução mais rápido. A composição das duas formulações é idêntica e a explicação na diferença do comportamento de dissolução desses medicamentos pode estar relacionada às proporções utilizadas de cada excipiente, o que não é apresentado na bula do medicamento.

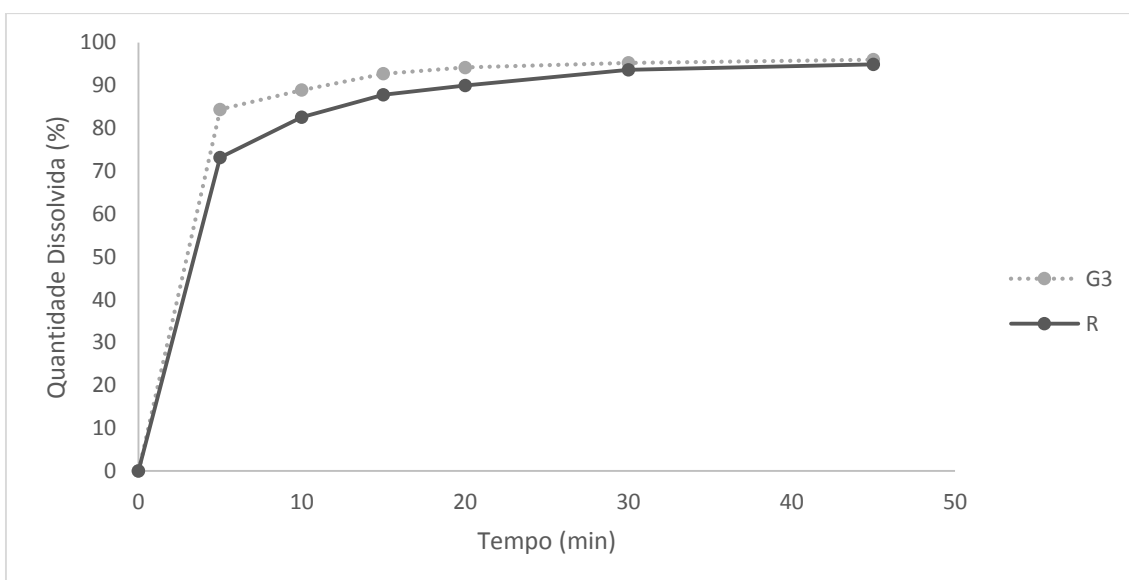


FIGURA 15 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos G3 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

O produto G3 (Figura 15) apresentou perfil superior ao do produto de referência com início da dissolução ocorrendo mais rapidamente. Esse produto tem em sua formulação, além do agente molhante docusato de sódio, o agente melhorador da solubilidade povidona, fato que pode estar relacionado com um desempenho de dissolução mais rápido.

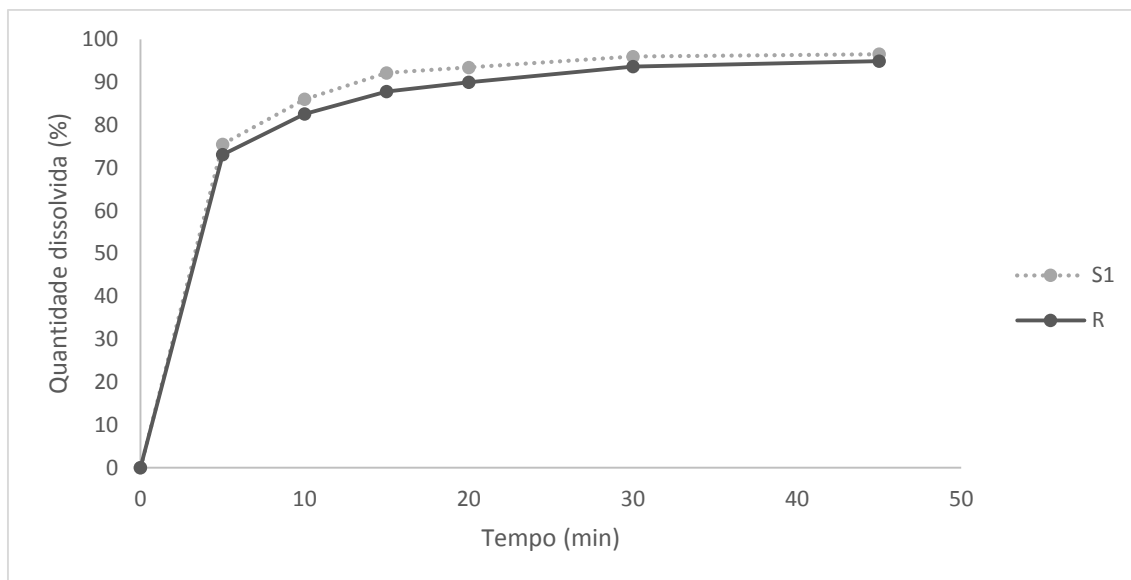


FIGURA 16 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S1 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

O medicamento similar S1 (Figura 16) apresentou um perfil de dissolução bastante semelhante ao produto de referência, porém ligeiramente superior. O agente molhante presente nessa formulação é o lauril sulfato de sódio, que, como já previamente mencionado, é considerado um bom promotor da dissolução de fármacos insolúveis quando associado a desintegrantes.

O produto S2 (Figura 17) possui a composição idêntica aos produtos R e G2, logo, as observações feitas anteriormente são válidas também para este produto S2.

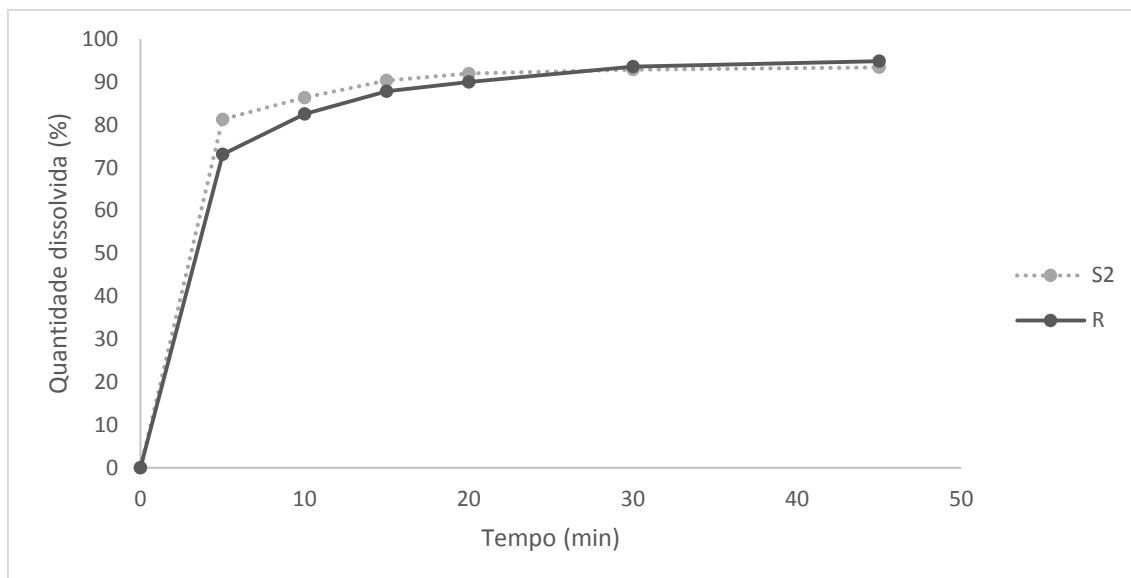


FIGURA 17 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S2 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

O medicamento S3 foi o único que apresentou perfil de dissolução inferior ao perfil do produto referência (Figura 18). A dissolução final foi satisfatória, com  $95,4\% \pm 0,85$  de nimesulida dissolvida no meio após 45 minutos de dissolução (Tabela 24). Porém, quando comparado aos outros produtos, nota-se que o início da dissolução foi mais lenta e o processo se deu mais vagarosamente do que a dissolução de R. Observa-se que esse medicamento é o único, dentre os comprimidos analisados, que não contém na formulação nenhum dos dois excipientes molhantes, docusato de sódio ou lauril sulfato de sódio presentes nos demais produtos analisados. Pode-se relacionar o seu desempenho inferior ao do produto R e dos demais comprimidos analisados com a ausência, em sua formulação, desses excipientes mencionados.

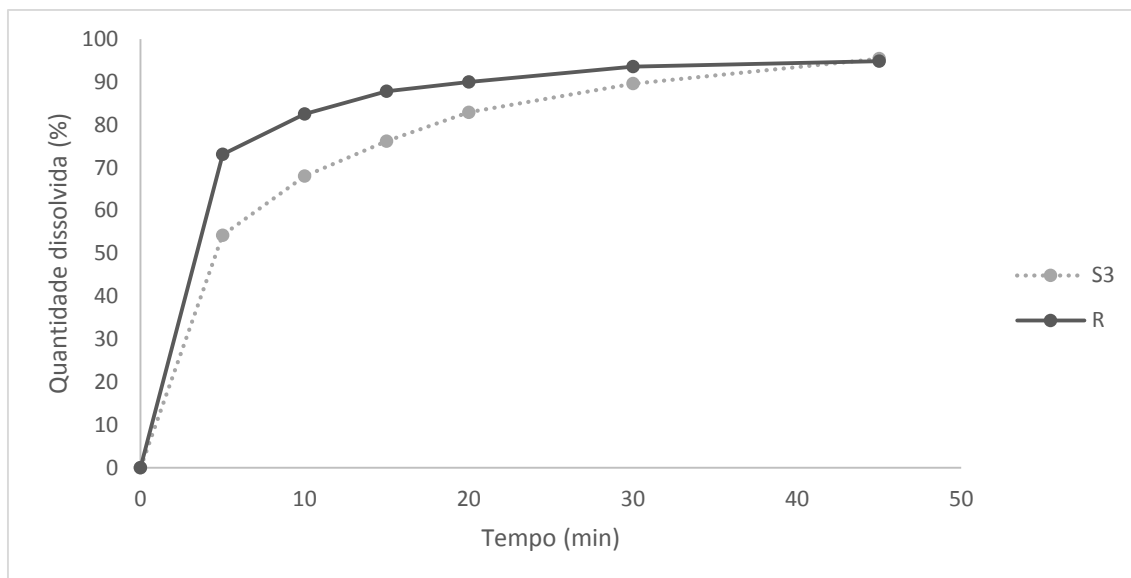


FIGURA 18 – Perfil de dissolução comparativo dos produtos S3 e R. Dados expressos como média dos resultados obtidos com 12 unidades

Diante da análise dos resultados obtidos, é possível afirmar que, em relação ao perfil de dissolução e às características físico-químicas, todos os medicamentos industrializados analisados são adequados ao consumo e estão dentro das condições de qualidade farmacêutica. As análises estatísticas dos perfis de dissolução darão mais informações em relação à equivalência dos medicamentos com o produto referência e sua intercambialidade.

A Tabela 25 mostra os resultados dos fatores de diferença e semelhança ( $f_1$  e  $f_2$ ). De acordo com a Farmacopeia Americana (2009) o fator de semelhança  $f_2$  não é necessário quando mais de 85% do fármaco foi dissolvido em 15 minutos, pois dessa forma tal parâmetro perde seu poder discriminativo. Esse fator pode ainda ser utilizado caso se tenha ao menos dois 2 pontos de coleta feitos antes de 85% de dissolução. No presente estudo,  $f_2$  foi um parâmetro adequado de comparação apenas no caso do produto S3 que apresentou dissolução de  $76,2\% \pm 1,31$  no tempo de 15 minutos (Tabela 24). O Produto R se encaixa na exigência, uma vez que apresentou  $73,1\% \pm 2,54$  de dissolução em 5 minutos e  $82,7\% \pm 2,17$  de dissolução em 10 minutos, ou seja, pelo menos dois 2 pontos de coleta com dissolução inferior a 85%.

TABELA 25 – Resultados dos fatores de diferença e de semelhança entre cada produto similar ou genérico e o produto de referência R

Produto comparado com R	Fator de Diferença ( $f_1$ )	Fator de Semelhança ( $f_2$ )
G1	2,75	-
G2	7,65	-
G3	5,63	-
S1	3,37	-
S2	3,58	-
S3	10,84	47,24
Valor de referência	0 a 15	50 a 100

O fator de diferença  $f_1$  mede a porcentagem de erro entre duas curvas de dissolução considerando todos os tempos de coleta. É igual a zero quando os perfis do produto referência e o produto teste são idênticos e tende a aumentar proporcionalmente com a diferença entre os dois perfis. O fator de semelhança  $f_2$  é a transformação logarítmica do erro da soma quadrática das diferenças entre o produto teste e o produto referência considerando todos os tempos de coleta. Esse fator é igual a 100 quando os perfis comparados são idênticos e tende a zero à medida que a diferença aumenta. Dois perfis de dissolução são considerados similares quando o valor de  $f_1$  está dentro do intervalo de 0 a 15 e  $f_2$  está dentro do intervalo de 50 a 100 (MENEGOLA *et al*, 2007).

De acordo com os resultados obtidos dos fatores de diferença e semelhança, pode-se considerar que os perfis de dissolução dos produtos G1, G2, G3, S1 e S2 são similares ao perfil de dissolução do produto de referência R. No entanto, o produto S3 apresentou fator de semelhança fora dos limites estabelecidos como aceitáveis,  $f_2 = 47,24$  (Tabela 25). Esse medicamento, de acordo com esse modelo estatístico de comparação, não pode ser considerado similar ao produto de referência R. As comparações estatísticas são feitas a fim de se determinar se um determinado produto é ou não bioequivalente ao produto de referência.

O segundo método utilizado para a comparação dos perfis de dissolução foi baseado no cálculo da eficiência de dissolução (ED%) e os resultados obtidos estão na Tabela 26.



TABELA 26 – Eficiência de dissolução dos comprimidos de nimesulida em 45 minutos

Produto	ED%
R	83,88 ± 1,48
G1	86,51 ± 2,68
G2	85,38 ± 3,3
G3	76,68 ± 0,83
S1	85,33 ± 1,67
S2	89,07 ± 2,33
S3	87,71 ± 2,67

Segundo Serra e Storpirtis (2007), a ED% pode ser teoricamente relacionada com os dados *in vivo*, uma vez que esse parâmetro se refere à quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio.

A comparação estatística entre as médias de ED% realizada através da aplicação do teste-t de Tukey demonstrou diferenças significativas entre o produto de referência R e os produtos S3, G2 e G3 ( $p < 0,05$ ), enquanto em relação aos produtos S1, S2 e G1, não houve diferenças estatisticamente significativas. É importante observar que com a avaliação dos parâmetros  $f_1$  e  $f_2$  foi possível identificar apenas a diferença do perfil de dissolução do produto S3 em relação a R. O cálculo desses fatores é útil na comparação de duas formulações, mas um número suficiente de pares de lotes de cada produto deve ser comparado a fim de se obter resultados estatisticamente significantes.

Esses procedimentos que utilizam dados pareados refletem apenas as similaridades principais entre dois perfis, mas são considerados boas ferramentas para julgar a equivalência da dissolução de duas formulações. Quando uma comparação quantitativa é exigida, ED% é um parâmetro mais adequado e pode ainda ser utilizado no controle de qualidade de medicamentos substituindo a dissolução convencional (ANDERSON *et al*, 1997; COSTA; LOBO, 2001).

Diante dos resultados obtidos é possível observar que os vários métodos de comparação de perfis de dissolução podem originar resultados diferentes. Isso demonstra a importância da escolha correta dos métodos de comparação que serão aplicados. O uso de métodos de comparação diversos torna o processo mais discriminativo e possibilita a coleta de uma maior quantidade de informações para melhor elucidar o comportamento de um

determinado fármaco e facilitar o desenvolvimento ou otimização de formulações farmacêuticas.

Para o estudo da cinética de dissolução dos medicamentos avaliados, foram aplicados os modelos matemáticos de ordem zero, de Higuchi e quadrático. O modelo de primeira ordem não foi aplicado pois, de acordo com Costa e Lobo (2001), as formas farmacêuticas que seguem essa cinética de dissolução são aquelas contendo fármacos hidrofílicos em matrizes porosas, onde a liberação acontece proporcionalmente à quantidade de fármaco não dissolvida.

Por meio do coeficiente de correlação (r) e do índice de significância (F) obtidos a partir da regressão linear, o modelo cinético mais adequado aos perfis de cada produto foi determinado. Tais dados estão na Tabela 27. Como sugerido por Anderson *et al.* (1997) e Costa e Lobo (2001), foram utilizados os dados obtidos no tempo de coleta de 30 minutos, momento onde se observa um patamar na curva de dissolução indicando o término do processo.

TABELA 27 – Matriz de correlação dos dados com as estimativas dos modelos de ordem zero, quadrático e Higuchi

Produto	Ordem Zero		Quadrático		Higuchi	
	R	F	R	F	r	F
R	0,895	236,233	0,966	826,247	0,969	918,689
G1	0,904	262,858	0,958	675,85	0,974	1097,733
G2	0,895	236,323	0,955	626,552	0,969	918,689
G3	0,898	245,875	0,954	608,498	0,971	969,231
S1	0,911	289,028	0,966	825,853	0,978	1301,323
S2	0,900	250,368	0,956	633,717	0,972	1002,249
S3	0,943	470,716	0,982	1645,45	0,992	3849,665

O modelo considerado mais adequado aos perfis de dissolução dos produtos avaliados foi o de Higuchi, com o valor de correlação (r) e nível de significância (F) mais elevados dentre os modelos aplicados (Tabela 28). Segundo Paul (2010) esse modelo matemático aborda a taxa de liberação do fármaco a partir de uma matriz onde a quantidade de soluto excede sua solubilidade no meio de dissolução. Os gráficos contendo a linearização dos dados estão representados nas Figuras 19 a 25.

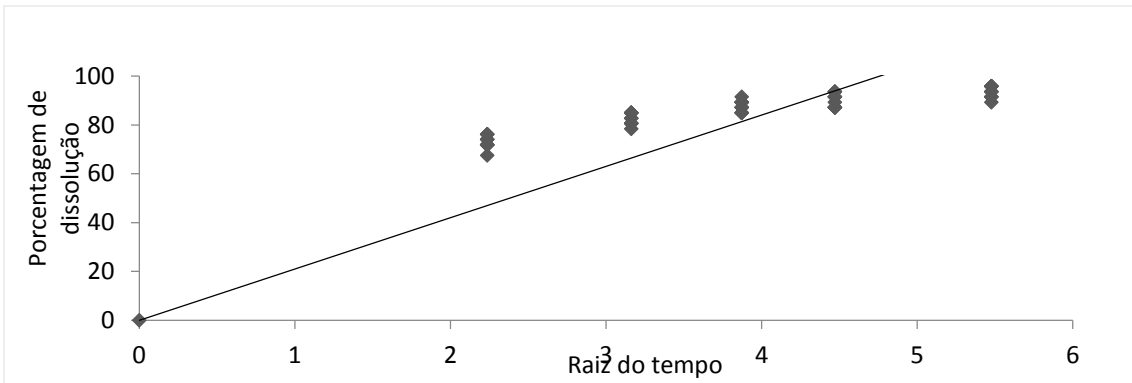


FIGURA 19 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto R

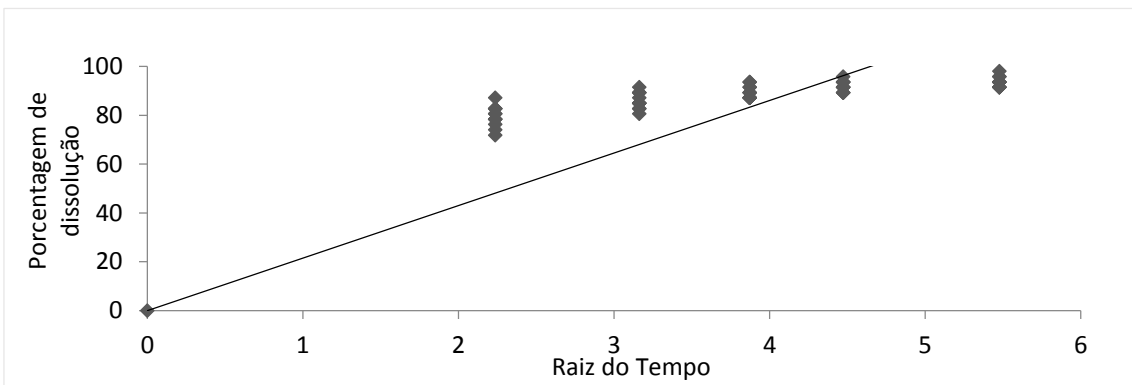


FIGURA 20 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G1

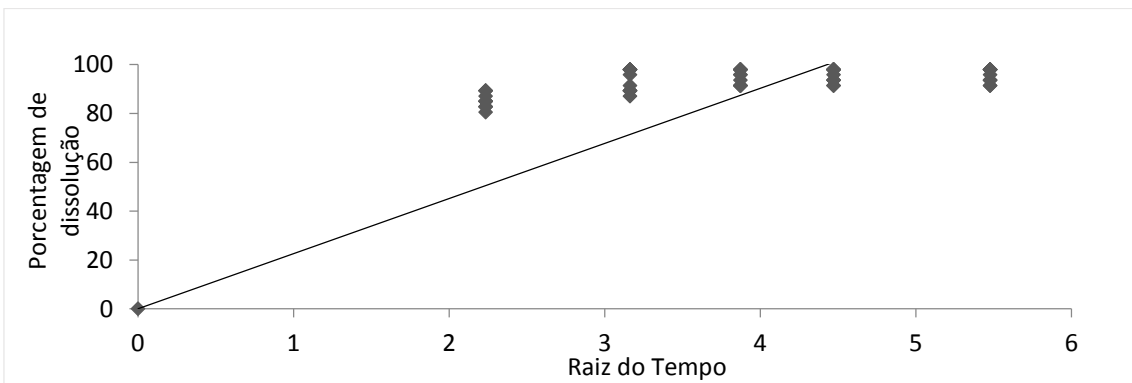


FIGURA 21 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G2

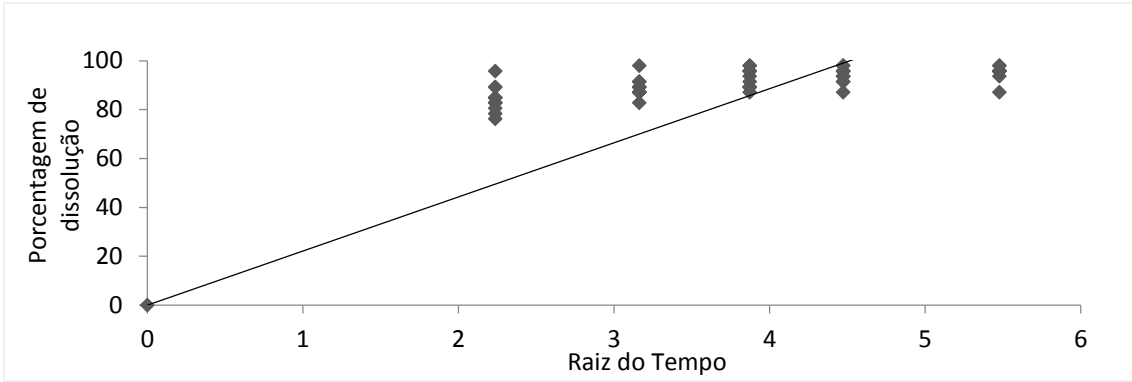


FIGURA 22 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto G3

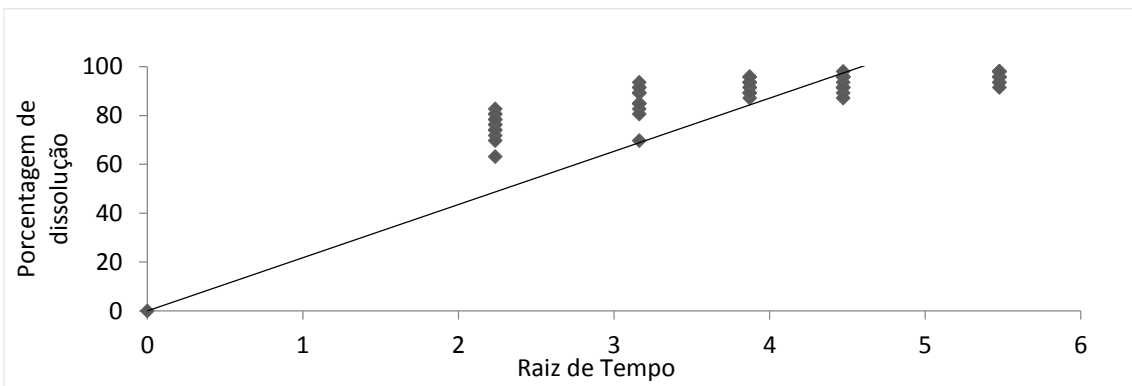


FIGURA 23 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S1

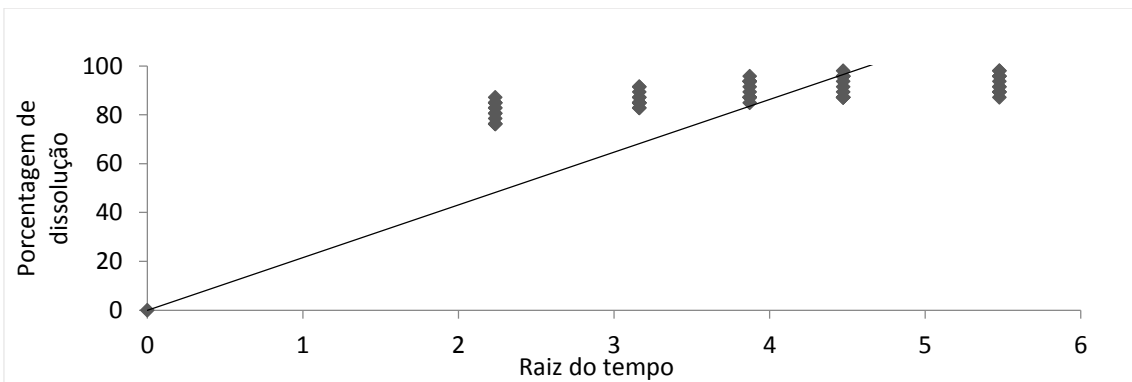


FIGURA 24 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S2

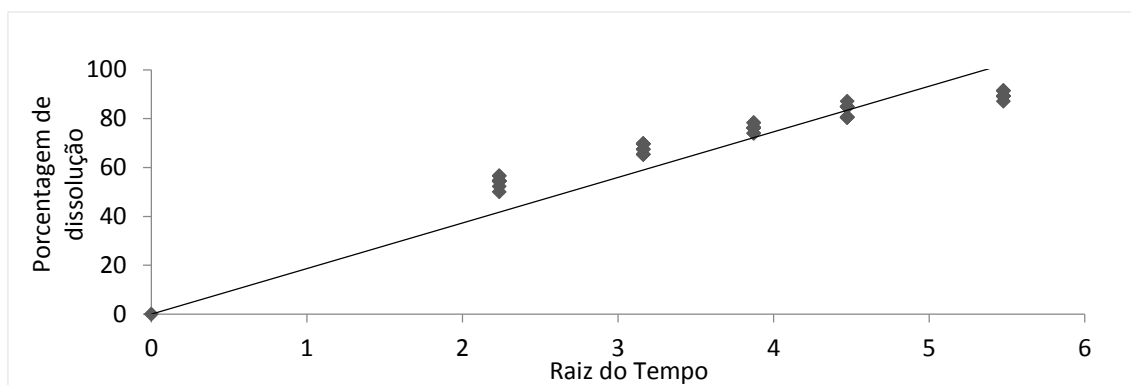


FIGURA 25 – Modelo Cinético de Higuchi para o produto S3

### 5.5.2 Perfis de dissolução das cápsulas magistrais

Os perfis de dissolução dos produtos magistrais M1, M2, M3, M4 e M5 não foram comparados com o produto de referência R (comprimido) por se tratarem de formas farmacêuticas diferentes. Mas foi possível verificar que há diferenças na liberação do fármaco quando se observa o desempenho da liberação da mesma dose de nimesulida (100 mg) nos diferentes produtos que são ambas formas farmacêuticas sólidas de administração oral.

As porcentagens de dissolução das cápsulas magistrais em função do tempo são mostradas na Tabela 28.

TABELA 28 – Valores médios da quantidade de nimesulida dissolvida a partir das cápsulas magistrais em função do tempo. Resultados expressos como a média de 12 unidades  $\pm$  desvio padrão

Tempo (minutos)	Quantidade de fármaco dissolvida (%)				
	M1	M2	M3	M4	M5
5 min	23,4 $\pm$ 3,61	11,1 $\pm$ 1,96	19,6 $\pm$ 5,41	19,2 $\pm$ 4,99	18,5 $\pm$ 3,58
10 min	35,6 $\pm$ 2,98	21,4 $\pm$ 3,45	32,5 $\pm$ 5,90	41,4 $\pm$ 4,15	32,3 $\pm$ 3,75
15 min	41,7 $\pm$ 1,82	24,3 $\pm$ 2,24	37,6 $\pm$ 5,34	47,9 $\pm$ 2,27	35,9 $\pm$ 1,82
20 min	44,1 $\pm$ 2,48	26,7 $\pm$ 2,30	42,8 $\pm$ 4,85	54,1 $\pm$ 2,43	38,1 $\pm$ 2,28
30 min	47,4 $\pm$ 1,89	31,2 $\pm$ 3,39	45,9 $\pm$ 3,65	59,9 $\pm$ 2,86	41,4 $\pm$ 2,75
45 min	51,4 $\pm$ 3,14	34,3 $\pm$ 4,06	49,7 $\pm$ 3,92	62,1 $\pm$ 2,54	43,9 $\pm$ 3,49

Os perfis de dissolução das cápsulas magistrais estão representados na Figura 26.

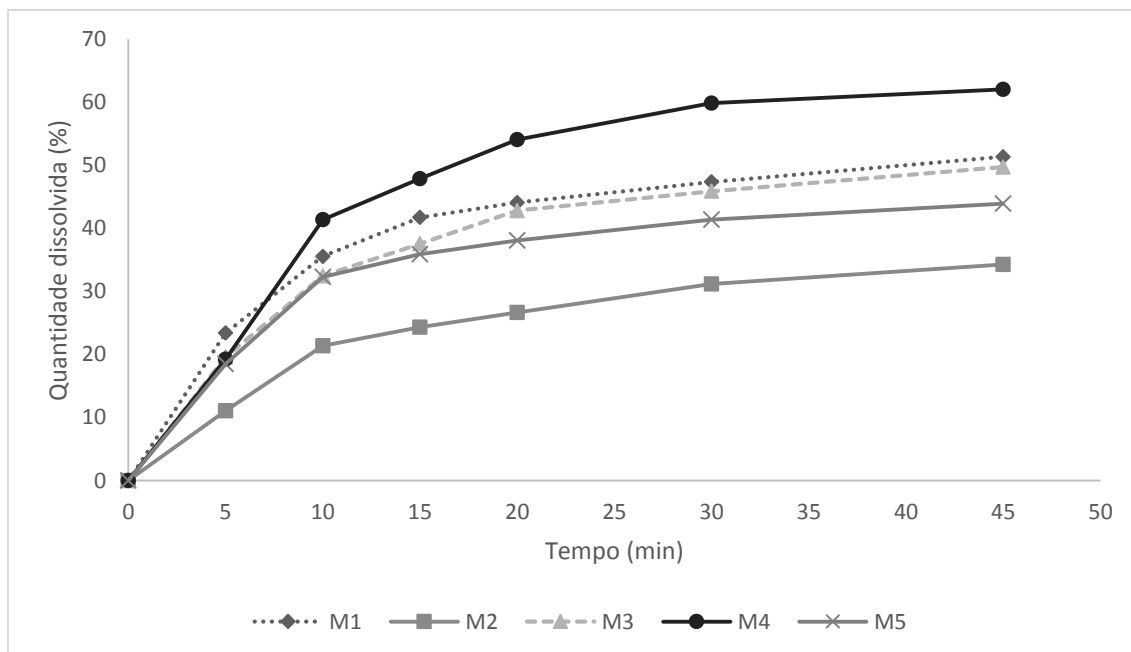


FIGURA 26 – Perfis de dissolução das cápsulas magistrais analisadas

Nenhum dos produtos em questão obteve dissolução de 75% após 45 minutos. Isso certamente está relacionado aos tipos de excipientes utilizados em cada formulação. O produto que obteve pior desempenho foi M2. Os excipientes utilizados no preparo desse produto foram lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina e amido. Esse tipo de combinação de excipientes não é o mais adequado para o preparo de formulações sólidas orais contendo fármacos de baixa solubilidade aquosa. O lauril desempenha o papel de agente molhante, mas deveria estar associado a um excipiente hidrossolúvel, o que não é o caso dos outros dois excipientes utilizados.

O produto M1 apresenta em sua composição uma adequada combinação de excipientes para promover a dissolução e produziu um perfil de dissolução mais satisfatório, mas mesmo assim, ainda foi inferior ao preconizado pelos métodos farmacopeicos vigentes. O produto M3 obteve perfil de dissolução muito semelhante ao perfil de M1. Ambos têm em sua composição a presença dos mesmos excipientes de função desintegrante: a croscarmelose sódica e a celulose microcristalina.

O produto que obteve melhor perfil de dissolução foi M4, um dos medicamentos adquiridos por meio de compra no mercado farmacêutico. Como a RDC nº 67/2007 não exige que a composição desse tipo de medicamento venha descrita no rótulo da embalagem, não é possível discutir sobre a influência dos excipientes utilizados no seu preparo relacionando com o seu desempenho.

Como a nimesulida é um fármaco pertencente à classe 2 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, e sabe-se que a dissolução *in vivo* é a etapa limitante da absorção. É, portanto, de extrema importância que haja preocupação e cuidado na escolha dos excipientes utilizados na formulação. Uma dissolução inadequada do fármaco leva à ineficácia terapêutica e até mesmo riscos à saúde do paciente.

Como a normatização na farmácia magistral não apresenta o mesmo rigor do que na Indústria Farmacêutica quanto ao controle de qualidade dos produtos farmacêuticos, e a norma vigente (RDC nº 67/2007) exige apenas a realização de alguns testes (aspecto, características organolépticas e peso médio) o uso desses medicamentos manipulados pode vir a comprometer o tratamento terapêutico, uma vez que alterações em parâmetros como doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução pode influenciar negativamente no comportamento do medicamento *in vivo* e afetar a qualidade farmacêutica.

Uma sugestão para evitar essa incidência de desvios de qualidade seria a inserção de um setor de pesquisa e desenvolvimento que desse suporte quanto à variedade de composição de formulações magistrais, muitas vezes estabelecidas pelas farmácias sem um estudo prévio de pré-formulação com os vários tipos de fármacos dispensados na rotina da farmácia de manipulação. Isso minimizaria os desvios de qualidade ocorridos, como por exemplo, devido à escolha inadequada dos excipientes utilizados assim como as quantidades dos mesmos na composição.

## 6 CONCLUSÕES

- O método espectrofotométrico no UV/visível para a determinação do teor de nimesulida em cápsulas magistrais demonstrou especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez adequados à análise do fármaco.
- O ensaio de dissolução para cápsulas magistrais de nimesulida 100 mg também foi considerado validado e adequado para a avaliação desses produtos.
- Todos os comprimidos analisados se encontram dentro das especificações previstas pelos compêndios oficiais quanto às características físico-químicas.
- Todos os comprimidos analisados obtiveram dissolução de mais de 75% de nimesulida dentro do tempo de 45 minutos estabelecido pelos compêndios oficiais.
- Apenas os comprimidos industrializados S1, S2 e G1 foram considerados estatisticamente similares quanto ao perfil de dissolução *in vitro* em relação ao produto de referência.
- A dissolução de todos os medicamentos industrializados seguiu o modelo cinético de Higuchi.
- As cápsulas magistrais apresentaram aspectos físico-químicos adequados, exceto o doseamento. Os produtos M1, M2 e M4 exibiram teor de nimesulida abaixo do estabelecido pelos compêndios oficiais, sendo considerados não adequados para o uso.
- O medicamento M1 não se mostrou adequado quanto à uniformidade de doses unitárias.
- Nenhum dos medicamentos magistrais analisados obteve dissolução de 75% de nimesulida no tempo estabelecido de 45 minutos.
- Considerando os resultados obtidos pode-se concluir que existe a necessidade de uma revisão da legislação atual e uma adequação à maneira como a farmácia magistral é regulamentada. A Resolução nº 67 de 2007 que trata das Boas Práticas de Manipulação deve ser aprimorada, com mais rigor na exigência do controle da qualidade em farmácias magistrais. Dessa forma há uma garantia de qualidade equivalente para todos os tipos de formulações orais sólidas disponíveis ao paciente. Além disso, o profissional da farmácia de manipulação deve ter a responsabilidade de oferecer um produto de qualidade ao paciente e se preocupar com a qualificação de equipamentos e pessoal dentro do estabelecimento.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDELLAH, A.; NOORDIN, M. I.; ISMAIL, W. A. W. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Kuala Lumpur, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.06.003>.
2. ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In\_\_\_ AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
3. ANDERSON, N. H. *et al.* An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Northumberland, v. 17, p. 811-822, 1998.
4. ALLEN, V. L.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
5. ARAÚJO, L. U. *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Ouro Preto, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010.
6. ASHFORD, M. Biodisponibilidade – Fatores Físico-químicos e Relacionados à Forma Farmacêutica. In\_\_\_ AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
7. BAI, G.; WANG, Y.; ARMENANTE, P. M. Velocity profiles and shear strain rate variability in the USP Dissolution Testing Apparatus 2 at different impeller agitation speeds. **International Journal Of Pharmaceutics**, Newark, v. 403, p.1-14, 2011.
8. BIANCHIN, M. D. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril ditribuidos no Sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.
9. BRANDÃO, M. A. F.; FERREIRA, A. O. Controle de qualidade na farmácia magistral – especificação de matérias-primas, leitura crítica dos certificados de análise. **Revista Anfarmag**, 2006.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Lista Medicamentos Genéricos já Registrados na ANVISA. DOU 30 de janeiro de 2013. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8ca559804e5f54a09761dfd762e8a5ec/Registros\\_por\\_ordem\\_alfabetica\\_DCB.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8ca559804e5f54a09761dfd762e8a5ec/Registros_por_ordem_alfabetica_DCB.pdf?MOD=AJPERES). Acesso em: janeiro de 2014.
11. BRASIL, Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
12. BRASIL, Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Medida Provisória nº 2.190-34, de 23 de Agosto de 2001.

13. BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução RDC nº 133 de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos, 2003a
14. BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução – RE nº 901, de 29 de maio de 2003b.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução - RDC nº 899, de 29 de maio de 2003c.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 33, de 19 de abril de 2003d.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.
19. BRITO, N. M.; AMARANTE JUNIOR, O. P.; POLESE, L. *et al.* Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e meio ambiente**, Curitiba, v. 13, p. 129-146, 2003.
20. **BRITISH PHARMACOPEIA 2009**, The Stationery Office; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: London, 2008.
21. BROOKS, P. *et al.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology**, Herston, v. 38, p. 779-788, 1999.
22. CARVALHO, W, A. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In\_\_\_ SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
23. CARVALHO-SILVA *et al.* Optimization and statistical evaluation of dissolution testsfor indinavir sulfate capsules. **II Farmaco**, Belo Horizonte, v. 59, p. 921-927, 2004.
24. CHANG, D.; CHANG, R. Review of Current Issues in Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutical Technology**, v. 31, n. 5, p. 56-64, may/2007.
25. COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Science**, Porto Alegre, v. 13, p. 123-133, 2001.
26. DILSHAD, H.; NAVEED, S.; WAHEED, N. Comparative study of four different brands of captopril available in Karachi, Pakistan. **International Research Journal of Pharmacy**, Karachi, v. 5, n. 5, p. 374-377, 2014.

27. DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. **International Journal of Pharmaceutics**, Athens, v. 321, p.1-11, 2006.
28. DUTRA, V. C. **Manipulação de cápsulas**. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro. 16 p. 2012.
29. FABIOLA, G. F.; PATTABHI, V.; NAGARAJAN, K. Structural Basis for Selective Inhibition of COX-2 by Nimesulide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Madras, v.6, p. 2337-2344, 1998.
30. FAMAHEY, J. P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: An overview. **Inflammation Research**, Brussels, v. 46, p. 437-446, 1997.
31. **FARMACOPEIA BRASILEIRA**; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v.1 e v.2, 2010.
32. FERRAZ, C. C.; SILVA, M. L. O. Avaliação do controle de qualidade em farmácias com manipulação na cidade de Sorocaba, SP. **Revista de Estudos Universitários**, Sorocaba. v.34, p. 135-148, 2008.
33. FIRESTEIN, G. S. Mecanismos da Inflamação e da Regeneração Tissular. In\_\_\_ GOLDMAN, L; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 324-332, 2009.
34. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Center for Drug Evaluation and Research. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. **Guidance for Industry**, U.S. Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, September, 1997.
35. GROSSER, T.; SMYTH, E. M.; FITZGERALD, G. A. Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos; farmacoterapia da gota. In\_\_\_ BRUNTON L. L; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
36. HILÁRIO, M. O. E; TERRETI, M. T; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, 2006.
37. ICH harmonised tripartite guideline: Validation of analytical procedures methodology. In\_\_\_ **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**, 1996. 8 p.
38. JONES, B. Cápsulas duras de gelatina. In\_\_\_ AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
39. Kam, P.C.A.; SO, A. COX-3: Uncertainties and controversies. **Current Anaesthesia & Critical Care**, Camperdown, v. 20, p. 50–53, 2009.

40. KIS, B. *et al.* Cloning of cyclooxygenase-1b (putative COX-3) in mouse. **Inflammation Research**, Basel, v. 54, p. 274-278, 2005.
41. KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
42. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 1. v. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
43. KUBBINGAA, M.; MOGHANI, L.; LANGGUTH, P. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Bilthoven, v. 61, p. 27-31, 2014.
44. LACHMAN L. H. A.; LIEBERMAN H. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3<sup>rd</sup> ed. CBS Publishers & Distributors; 902p. 2009.
45. LU, Y.; KIM, S.; PARK, K. In vitro–in vivo correlation: Perspectives on model development. **International Journal of Pharmaceutics**, West Lafayette, v. 418, p. 142-148, 2011.
46. MANADAS, R.; PINA, A. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Coimbra, v. 38, n. 4, p. 375-399, out/dez, 2002.
47. MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo, 2003, 114p. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo].
48. MARQUES, M. R. C.; Brown, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **REVISTA ANALYTICA** N 1 P. 48-51, 2002.
49. MCCORMACK, K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. **Pain**, Leighton Buzzard, v. 59, p. 9-43, 1994.
50. MICHAUX, C.; CHARLIER, C. Structural Approach for COX-2 Inhibition. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, Namur, v. 4, p. 603-615, 2004.
51. MITCHELL, J. A; WARNER, T. D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. **British Journal of Pharmacology**, Londres, v. 128, p. 1121-1132, 1999.
52. MONEGHINI, M. *et al.* Characterisation of nimesulide–betacyclodextrins systems prepared by supercritical fluid impregnation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 58, n. 3, p. 637–644, 2004.

53. PAIVA *et al.* Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial assays of a novel silver(I) complex with the anti-inflammatory Nimesulide. **Polihedron**, Campinas, v. 36, p. 112-119, 2012.
54. PAUL, D. R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, Austin, v. 418, n. 1, p. 13-17, 2011.
55. PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, Feira de Santana, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.
56. PEREIRA, F. E. L. Inflamações. In\_\_\_\_ BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
57. PIEL, G. *et al.* Study of the influence of both cyclodextrins and L-lysine on the aqueous solubility of nimesulide: isolation and characterization of nimesulide-L-lysine-cyclodextrin complexes. **Journal of Pharmaceutical Science**, Liège, v. 86, p. 475-480, 1997.
58. PIFFERIA, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, Milan, v. 54, p. 1-14, 1999.
59. PINHEIRO, G. M. Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras. Rio de Janeiro, 2008, 124 p. [Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro].
60. PORTANOVA, J. P. *et al.* Selective Neutralization of Prostaglandin E 2 Blocks Inflammation, Hyperalgesia, and Interleukin 6 Production In Vivo. **The Journal of Experimental Medicine**, St. Louis, v. 184, p. 883-891, 1996.
61. PURCARU, S. *et al.* Study of Nimesulide Release from Solid Pharmaceutical Formulations in Tween 80 Solutions. **Current Health Sciences Journal**, Bucharest, v. 36, n. 1, 2010.
62. RAINSFORD, K. D. The Discovery, development and novel actions of nimesulide. In\_\_\_\_ RAINSFORD K. D. **Nimesulide, Actions and Use**. Basel: Birkhauser Verlag, 2005.
63. RAINSFORD, K. D. and Members of the Consensus Report Group on Nimesulide (United Kingdom). Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. **Librafarm Limited: Current Medical Research and Opinion**, Sheffield, v. 22, n. 6, p.1161-1170, may, 2006.
64. RAINSFORD, K. D. Relationship of nimesulida safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. **Rheumatology**, Sheffield, v. 38, p. 4-10, 1999.
65. RAVICHARANDRAN, V. Validation of analytical methods – Strategies & importance. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Kedah, v. 2, n. 3, p. 18-22, 2010.

66. REDDY, B. B. K.; KARUNAKAR, A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. **Dissolution Technologies**, Mumbai, p.31-37, feb, 2011.
67. ROBERTS II, L. J.; MORROW, J. D. Analgésico-antipiréticos, agentes anti-inflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In\_\_\_ GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **Goodman e Gilman, as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. p. 538.
68. ROZET, E. *et al.* Validation of analytical methods involved in dissolution assays: Acceptance limits and decision methodologies. **Analytica Chimica Acta**, Liège, v. 751, p. 44-51, 2012.
69. ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; QUINN, Marian E. (Ed.). **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2010. xxvii, 888 p.
70. RUELA, A. L.; ARAÚJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento de um Teste de Dissolução para Comprimidos de Nimesulida em Meio que assegure Condições Sink. **Latin American Journal of Pharmacy**, Alfenas, v. 28, n. 5, p.661-667, 2009.
71. RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de Medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de Saúde Pública**, Brasília, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.
72. SEEMA, R. *et al.* Biopharmaceutics Classification System: A strategic tool for classifying drug substances. **International Research Journal of Farmacy**, Haryana, v. 2, n. 7, p. 53-59, 2011.
73. SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 1, jan/mar, 2007.
74. SILVA, R. L.; VOLPATO, N. M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p.163-172, abr/jun. 2002.
75. SINGH, S.; SHARDA, N.; MAHAJAN, L. Spectrophotometric determination of pKa of nimesulide. **International Journal Of Pharmaceutics**, Nagar, v. 176, p. 261-264, 1999.
76. SMYTH, E. M.; GROSSER, T.; FITZGERALD, G. A. Autacoides derivados de lipídeos: eicosanoides e fator ativador plaquetário. In\_\_\_ BRUNTON L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
77. SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Ouro Preto, v. 43, n. 4, p.515-527, out/dez. 2007.

78. SOSTRES, C. *et al.* Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Zaragoza, v. 24, p. 121-132, 2010.
79. SOZER, S.; ORTAC, R.; LERMIOGLU, F. An investigation of toxicity potencial of nimesulide in juvenile rats. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, İzmir, v. 8, n. 2, p. 147-158, 2011.
80. STORPIRTIS, S. *et al.* A Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, São Paulo, v. 16, n. 9-10, 2004.
81. SULEYMAN, H. *et al.* Nimesulide is a selective COX-2 Inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory Drug. **Current Medicinal Chemistry**, Erzurum, v. 15, n. 13, p. 278-283, 2008.
82. SÜLEYMAN, H. *et al.* Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. **Polish Journal of Pharmacology**, Erzurum, v. 56, p. 775-780, 2004.
83. SWEETMAN, S. C. **Martindale: the complete drug reference**. 35. ed. London: Pharmaceutical, 2007.
84. THE MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14. ed. Whitehouse Station: Merck, 2006.
85. **UNITED STATES PHARMACOPEIA**, 32 ed, United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2009
86. UNZUETA, A.; VARGAS H. E. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug–Induced Hepatotoxicity. **Clinics in Liver Disease**, Phoenix, v. 17, n. 4, p. 643-656, 2013.
87. VOLTARELLI, J. C. Febre e Inflamação. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 27, n. 1/2, p.7-48, jan/jun, 1994.
88. VONKEMAN, H, E; VAN DE LAAR, M. A. F. J. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Enschede, v. 39, n. 4, p. 294-312, 2010.
89. WILLOUGHBY, A. *et al.* COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **The Lancet**, London, v. 355, p. 646–648, 2000.
90. World Health Organization (WHO). Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. Geneva: WHO; 1999.
91. YAKABE, C. Determinação espectrofotométrica da nimesulida em formulações farmacêuticas. São Paulo, 1998. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Universidade de São Paulo].

92. YAZID, S.; NORLING, L. V.; FLOWER, R. J. Anti-inflammatory drugs, eicosanoids and the annexin A1/FPR2 anti-inflammatory system. **Prostaglandins & other Lipid Mediators**, Londres, v. 98, p. 94–100, 2012.
93. ZAHIRUL, M.; KHAN, I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **International Journal of Pharmaceutics**, Melbourne, v. 140, p. 131-143, 1996.