



Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco

Gabriela Santos de Oliveira Muniz¹; Antônio Zuza de Oliveira Júnior¹; Maria Teresa Junqueira Garcia^{1*}

¹Universidade de Uberaba - UNIUBE, Curso de Farmácia, Bairro Universitário, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O presente trabalho avaliou a influência do Amido Glicolato de Sódio (AGS) na dissolução da nimesulida veiculada em cápsulas gelatinosas duras. Para tanto, foram caracterizados alguns parâmetros físico-químicos da nimesulida; e formulações, contendo diferentes concentrações de AGS, foram preparadas para compor as cápsulas gelatinosas duras de nimesulida. As cápsulas obtidas, bem como o medicamento referência, foram submetidos aos ensaios de dissolução *in vitro*. Determinou-se, para o tempo de dissolução máximo farmacopeico, a quantidade da substância ativa dissolvida, bem como traçou o perfil de dissolução a partir da quantidade de substância dissolvida em cada intervalo de tempo. A comparação dos perfis de dissolução foi realizada pelo Método Modelo Independente Simples, pela avaliação estatística dos dados dos perfis de dissolução para cada intervalo de tempo e pela Eficiência de Dissolução (ED). Os resultados mostram que o AGS, utilizado como desintegrante, tem características que interferem positivamente na dissolução da nimesulida, facilitando a desintegração da forma farmacêutica, aumentando a superfície de contato do ativo com a água e, com isso, a velocidade de dissolução. As cápsulas N3, que possuem 13% (p/p) de AGS, cumprem com as especificações farmacopeicas para os testes de dissolução, e ensaios comparativos de perfis de dissolução mostram que as cápsulas N3 apresentam dissolução rápida e perfil de dissolução *in vitro* semelhante ao medicamento referência. Logo, as cápsulas N3 podem ser consideradas como alternativas farmacêuticas aos comprimidos referência.

Palavras-chave: Cápsulas gelatinosas duras. Nimesulida. Estudos de dissolução. Excipientes. Amido glicolato de sódio.

INTRODUÇÃO

Devido à sua versatilidade, facilidade de produção, aceitabilidade pelo paciente e ao custo, as cápsulas gelatinosas duras constituem uma das formas farmacêuticas mais comercializadas nos estabelecimentos de manipulação de medicamentos (Allen Jr, 2002; Ferreira, 2006). Entretanto, para se obter uma adequada biodisponibilidade do fármaco, expressa pela extensão e velocidade que a substância ativa é absorvida, faz-se necessário avaliar os aspectos de notável impacto sobre a mesma, pois qualquer fator que altere os processos de desestruturação, desagregação e dissolução da preparação farmacêutica poderá afetar a biodisponibilidade (Dressman et al., 1998; Storpirtis & Consiglieri, 1995; Azevedo et al., 2008).

Os excipientes são adicionados a uma formulação para fornecer determinadas propriedades funcionais como fluxo e estabilidade e controlar a velocidade de liberação (Shargel et al., 2005). A variação qualitativa e quantitativa dos adjuvantes farmacotécnicos em uma formulação pode interferir no desempenho da forma farmacêutica (Kalasz & Antal, 2006). Como exemplo, podemos citar os lubrificantes e deslizantes que são incorporados em baixas concentrações e na etapa final de fabricação, pois apresentam características hidrofóbicas que dificultam a dissolução do fármaco. Adicionalmente, alguns compostos, administrados em pequenas quantidades, podem ficar adsorvidos na superfície de algum diluente ou desintegrante, ocasionando a redução da biodisponibilidade destes fármacos (Oliveira & Manzo, 2009). Por outro lado, a incorporação de adjuvantes como: desintegrantes, tensoativos e diluentes hidrofílicos, pode favorecer a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis e hidrofóbicos, pois promove a penetrabilidade dos fluidos corpóreos no conteúdo da cápsula, favorecendo a dispersão e a subsequente dissolução dos mesmos (Aulton, 2005).

Além dos excipientes, fatores relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco (forma cristalina, o estado físico e a dimensão das partículas) e ao processo de produção devem ser considerados durante o planejamento da formulação, com o objetivo de desenvolver um medicamento efetivo e seguro (Storpirtis et al., 1999).

A nimesulida é um fármaco antiinflamatório não esteróide, que possui efeito antipirético e analgésico. É

Autor correspondente: Maria Teresa Junqueira Garcia - Curso de Farmácia Universidade de Uberaba - UNIUBE - Av. Nené Sabino, nº 1801 - Bairro Universitário - CEP.38055-550 - Uberaba - Minas Gerais - Brasil - e-mail: mtjgarcia@yahoo.com

um inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase -2 (COX-2) com incidências de efeitos colaterais gástricos moderados (Biscarini et al., 1988). De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, a nimesulida pertence à categoria II, apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade, ou seja, a dissolução pode vir a ser o passo limitante da absorção oral do fármaco (Amidon et al., 1995; Meriani et al., 2003)

Adicionalmente, a nimesulida tem a capacidade de se cristalizar em diferentes formas, cada uma com diferentes propriedades físico-químicas (Kapoor et al., 1998; Di Martino et al., 2007). A existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco influencia a solubilidade e, portanto, a velocidade de dissolução de muitos fármacos.

A composição das formas farmacêuticas sólidas orais consiste em um dos maiores desafios no desenvolvimento farmacotécnico, particularmente quando se veiculam fármacos com baixa hidrossolubilidade e com prováveis problemas de dissolução e de biodisponibilidade (Viçosa et al., 2009), como a nimesulida.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da promulgação da Resolução de Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007 (Brasil, 2007), e suas alterações (Brasil, 2008), regulamentou as Boas Práticas de Manipulação (BPM), fixando os requisitos mínimos exigidos para exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais. Segundo o regulamento, devem ser realizados os ensaios de controle de qualidade da matéria prima, respeitando suas características físicas, como propriedades organolépticas, solubilidade, pH, volume, ponto de fusão e densidade; e das preparações magistrais sólidas, como: descrição, aspectos, propriedades organolépticas e peso médio. Os adjuvantes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico. A resolução preconiza ainda o monitoramento do processo magistral através da realização de análises bimestrais, de pelo menos uma fórmula, de teor e uniformidade de conteúdo dos princípios ativos de fórmulas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg. O anexo II, desta mesma resolução, preconiza que as farmácias devem apresentar comprovação da formulação para os produtos sólidos manipulados, quando da utilização de substâncias de baixo índice terapêutico, por meio de perfil de dissolução. Considerando ser de 100 mg a dose terapêutica da nimesulida, ensaios de teor, uniformidade e dissolução não são aplicados à preparação como forma de monitoramento da qualidade. Entretanto, a qualidade destas formas farmacêuticas tem sido questionada. Estudo recente mostra que algumas cápsulas magistrais não cumprem com alguns parâmetros de qualidade, particularmente no que se refere aos estudos de dissolução, em que a quantidade de nimesulida dissolvida encontra-se bem inferior aos parâmetros farmacopeicos e ao comprimido referência. Fatores relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco e dos excipientes foram apontados como possíveis causas que culminaram na ineficiência das preparações farmacêuticas (Oliveira et al., 2010).

Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a influência dos excipientes, particularmente do AGS, em diferentes concentrações, na dissolução da nimesulida veiculada em cápsulas gelatinosas duras, caracterizando

o perfil de dissolução e a quantidade da substância ativa dissolvida para o tempo de dissolução máximo farmacopeico; e comparando-os com o medicamento referência.

O desintegrante Amido Glicolato de Sódio (AGS), também denominado superdesintegrante, foi introduzido em tempos mais recentes, em substituição ao amido, para a ruptura do cilindro de pó em cápsulas dura (Aulton, 2005). De acordo com a literatura, os superdesintegrantes podem intumescer por absorção de água, aumentando várias vezes o seu volume original; promovendo a desagregação do cilindro de pó da cápsula (Aulton, 2005), favorecendo, assim, a liberação, bem como a dissolução dos fármacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Foram utilizados os seguintes componentes: nimesulida (Galena[®], Índia), Nisulid[®] 100 mg (Aché, Guarulhos, SP, Brasil), fosfato de potássio monobásico (Nuclear[®], Brasil), polissorbato 80 (tween 80) (Synth[®], Brasil), hidróxido de sódio (F. Maia[®], Brasil), acetona (Dinâmica[®], Brasil), celulose microcristalina (Pharma Special[®], Taiwan), Dióxido de silício coloidal - Aerosil (Henrifarma[®], Alemanha), estearato de magnésio (Henrifarma[®], Brasil), amido (Henrifarma[®], Brasil), amido glicolato de sódio (Henrifarma[®], Índia), lauril sulfato de sódio (Nuclear[®], Brasil) e água destilada.

Equipamentos utilizados: Espectrofotômetro UV/Vis (PG Instruments[®]); balança analítica (Gehaka[®]) com 0,0001g de precisão; balança semi-analítica (Gehaka[®]); estufa (Nova Ética[®]); analisadores de ponto de fusão (PF1000-Gehaka[®]); dissolutor (Nova Ética[®]).

Métodos

Caracterização física da Nimesulida

A nimesulida utilizada no presente trabalho foi caracterizada quanto às propriedades organolépticas (aspecto, cor e odor), à solubilidade em água, álcool e acetona; ao espectro de absorção em espectrofotômetro UV/Vis, à presença de componentes voláteis por perda por dessecação, e ao ponto de fusão, de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) e British Pharmacopoeia (2001).

Para a caracterização das propriedades organolépticas, as amostras foram visualmente analisadas quanto ao aspecto e cor, bem como olfativamente depois de expostas ao ar, por 15 minutos, a embalagem recentemente aberta contendo o fármaco (Farmacopeia Brasileira, 2010).

A solubilidade da nimesulida em água, álcool e acetona foi determinada pela dissolução de 1 g do sólido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes, como descrito na Farmacopeia Brasileira (2010).

Para a caracterização quanto ao espectro de absorção, utilizando a espectrofotometria UV/Vis, o

fármaco foi dissolvido em acetona (1g/10mL) e a solução obtida foi submetida à leitura em espectrofotômetro UV/Vis operando em 450 nm (British Pharmacopoeia, 2001).

A fim de caracterizar a presença de componentes voláteis de qualquer natureza, foi determinada a perda por dessecação. Para tanto, pesou-se em balança analítica, exatamente, 1g de nimesulida, que foi transferida para pesa-filtro chato previamente dessecado, durante 30 minutos em estufa a 105°C. Após resfriamento em dessecador, o pesa-filtro, tampado, contendo a amostra, foi pesado. Agitou-se o pesa-filtro brandamente para distribuir a amostra de maneira o mais uniforme possível. O pesa-filtro foi colocado na estufa, sua tampa foi retirada e mantida na estufa. Secou-se a amostra a 105 °C, por 1 hora. Após esfriada, à temperatura ambiente, em dessecador, esta foi, também, pesada. O procedimento foi repetido até a obtenção do peso constante (British Pharmacopoeia, 2001; Farmacopeia Brasileira, 2010).

O ponto de fusão, que corresponde à temperatura na qual a substância se encontra completamente fundida, foi determinado em analisadores de ponto de fusão. Amostras de nimesulida, previamente dessecadas em estufa a 105°C por 2 horas (Farmacopeia Brasileira, 2010), foram introduzidas em capilares e dispostos nos analisadores de ponto de fusão. Empregou-se razão de aquecimento de 1°C/min.

Os ensaios para a caracterização da nimesulida foram conduzidos em triplicatas.

Distribuição de tamanho de partícula

A determinação da distribuição de tamanho de partícula da nimesulida foi baseada no método proposto pela Farmacopeia Brasileira (2010), com algumas modificações.

Para determinação da distribuição de tamanho de partícula da nimesulida, um conjunto de tamises, com orifícios de 850 µm (Nº ABNT 20), 425 µm (Nº ABNT 40), 250 µm (Nº ABNT 60) e 212 µm (Nº ABNT 70), foi empregado (ABNT, 2010). Os tamises, bem como o coletor, foram pesados individualmente para a determinação da massa. Os tamises foram dispostos em distribuição decrescente de tamanho de abertura (ou seja, tamis nº 20, 40, 60 e 70), seguido do coletor. Foram colocados 20g de nimesulida sobre a malha nº 20 e movimentos alternados foram conferidos ao conjunto de tamises por 1 minuto. Após a tamisação, os tamises foram pesados individualmente e a determinação da massa de nimesulida retida em cada malha foi determinada pela diferença dos tamises antes e após a tamisação da mesma.

Os ensaios para determinação da distribuição de tamanho de partícula da nimesulida foram conduzidos em triplicatas.

Manipulação das cápsulas magistrais de nimesulida

Composição das formulações

Empregou-se, para composição das formulações, o ativo nimesulida, na dose terapêutica de 100 mg.

Partindo do comprimido referência (Nisulid®), para compor a formulação, alguns excipientes foram

selecionados. A composição quantitativa foi baseada na literatura (Aulton, 2005; Prista et al., 2003). A Tabela 1 apresenta a composição qualitativa e quantitativa dos excipientes selecionados para compor as cápsulas magistrais de nimesulida.

Tabela 1. Composição das cápsulas magistrais de nimesulida.

Formulação	N1	N2	N3
Lauril Sulfato de Sódio	1% p/p	1% p/p	1% p/p
Estearato de Magnésio	1% p/p	1% p/p	1% p/p
Dióxido de Silício Coloidal - Aerosil	1% p/p	1% p/p	1% p/p
Amido Glicolato de Sódio	–	5% p/p	13% p/p
Celulose Microcristalina	qsp 100g	qsp 100g	qsp 100g

Determinação da quantidade de excipiente

A quantidade de excipientes foi determinada a partir da densidade aparente do fármaco e das misturas.

A densidade aparente (densidade bruta) corresponde ao volume ocupado por uma determinada massa de sólido (pó ou granulado), incluindo a porosidade (poros intragranulares) (Aulton, 2005).

Para determinar a densidade aparente da nimesulida e das misturas de excipientes (N1, N2 e N3), uma quantidade conhecida de nimesulida (10 g) ou das misturas de excipiente foi pesada e transferida para uma proveta de 25 mL e movimentos alternados da proveta contra a bancada (30 vezes) foram conferidos, objetivando a compactação do sistema (Prista, 2003). O volume aparente ocupado pelo componente foi verificado, sendo a densidade aparente determinada pela divisão da massa (g) pelo volume (mL). Os ensaios foram realizados em triplicatas.

Cápsulas de tamanho número 2, com capacidade volumétrica igual a 0,37 mL, foram empregadas. Pela diferença do volume total da cápsula (0,37 mL) e o volume do ativo correspondente a 100 mg, obteve-se o volume de excipiente para compor as cápsulas. Com a densidade aparente de excipiente, determinou-se a massa da mistura de excipientes para compor 1 cápsula.

Preparo e Encapsulação

Os valores de massa do fármaco e de excipientes, para uma cápsula, foram proporcionalmente calculados para a obtenção de 20 cápsulas.

As cápsulas foram preenchidas em encapsuladores manuais. Depois de efetuados os cálculos, os pós foram pesados em balança semi-analítica. Procedeu-se à mistura dos pós em gral de vidro, empregando-se a técnica de diluição geométrica, de modo a garantir a sua homogeneidade. O pó foi distribuído sobre as cápsulas com a utilização de espátula plástica, para facilitar a uniformidade do espalhamento entre estas. Movimentos alternados do encapsulador contra a bancada foram efetuados, objetivando a compactação do pó dentro das cápsulas. Esse processo foi repetido até que todo o pó fosse acondicionado.

Após serem fechadas, removidas do encapsulador e devidamente limpas, as cápsulas foram contadas e acondicionadas.

Quantificação da nimesulida por espectrofotometria UV/Vis

A metodologia analítica por espectrofotometria UV/Vis operando em 398 nm foi empregada para a quantificação da nimesulida nos ensaios de dissolução.

O método por espectrofotometria UV/Vis foi previamente validado por nossa equipe (dados não publicados), de acordo com a Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, (Brasil, 2003), quanto aos parâmetros linearidade, intervalo, precisão e exatidão. O método apresentou proporcionalidade entre as absorvâncias e as concentrações de 30,7; 15,35; 6,14; 3,07 e 1,23 µg/mL. A análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados demonstrou um coeficiente de correlação superior ao preconizado pela legislação ($r > 0,99$). O método demonstrou, ainda, reprodutibilidade, estando dentro dos critérios de aceitação para os parâmetros exatidão e precisão inter- e intra-dia, em que o DPR (Desvio Padrão Relativo) não ultrapassou o valor de 5% (dados não publicados).

Considerando que o método analítico quantitativo não é seletivo, fez-se o branco de excipiente, a fim de verificar possíveis interferências dos excipientes na quantificação, por espectrofotometria, da nimesulida. Assim, foram feitas 6 cápsulas, sendo que cada uma foi preenchida individualmente com a massa e composição qualitativa e quantitativa correspondente às cápsulas contendo o ativo. Estas foram submetidas aos estudos de dissolução, empregando as mesmas condições experimentais. As amostras foram filtradas, diluídas e analisadas por espectrofotometria UV/Vis operando em 398 nm, utilizando como branco, o líquido de dissolução. A partir das leituras, determinou-se a média. A quantidade de ativo em solução foi obtida pela subtração das cápsulas contendo o ativo e excipiente, o valor referente ao excipiente.

Teste de dissolução e estudo do perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados de acordo com o método preconizado por Silva & Volpato (2002), com algumas modificações.

Foram empregadas, para o ensaio de dissolução, 6 cápsulas de cada formulação. Cada cápsula foi colocada na cuba do dissolutor contendo 900 mL do meio de dissolução tampão fosfato (pH 7,4) e polissorbato 80 (Tween 80) 2,5% (p/v). Empregou-se aparato 1, cesto, à velocidade de 100 rpm. O sistema foi mantido à temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Silva & Volpato, 2002). Em tempos pré-determinados (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 e 60 minutos) foram amostrados 10 mL da solução receptora e o mesmo volume da solução receptora foi adicionado ao meio. O mesmo procedimento foi empregado para o ensaio de dissolução dos comprimidos referências - Nisulid®, objetivando-se reproduzir as condições experimentais. As amostras foram filtradas, diluídas e analisadas por espectrofotometria UV/Vis operando em 398 nm, utilizando como branco o meio de dissolução.

O critério de aceitação, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), estabelece que não menos que 85% (Q) da substância ativa devem ser liberados em 45 minutos.

Os perfis de dissolução foram traçados a partir da quantidade de substância dissolvida em cada intervalo de

tempo. A comparação dos perfis de dissolução das cápsulas magistrais, em relação ao medicamento referência, foi realizada a partir das médias da concentração da dissolução em cada intervalo de tempo. Estes resultados foram submetidos aos testes estatísticos de Análise de Variância (ANOVA), seguido do teste de Tukey.

Os resultados foram também analisados pelo método de modelo independente simples, propostos pela RDC 31/2010 (Brasil, 2010), que emprega fatores de diferença (F1) e de semelhança (F2). Esta mesma resolução preconiza que os perfis de dissolução comparativos são avaliados utilizando-se apenas o cálculo de fator de semelhança (F2), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (Brasil, 2010).

O F2 foi determinado pela seguinte equação (Brasil, 2010):

$$F2 = 50 \cdot \log \left\{ 100 \cdot \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\}$$

Onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência; T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste no tempo t .

Eficiência de dissolução

A ED é expressa matematicamente pela razão entre a área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução do ativo em relação a área total sob a curva para 100% de dissolução pelo tempo total de ensaio. A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução da nimesulida no intervalo de tempo (t), através do método dos trapezóides (Khan & Rhodes, 1975). Determinou-se a ED através da razão entre a área sob a curva de dissolução da nimesulida no intervalo de tempo compreendido entre zero e 60 minutos ($ASC_{0-60\text{minutos}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 60 minutos). A ED foi expressa em porcentagem e pode ser definida pela equação:

$$ED = \frac{ASC_{0-60\text{ minutos}}}{ASC_{TR}}$$

Os resultados referentes à ED foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (Bolton, 1997; Montgomey, 1991; Serra & Storpirtis, 2007).

RESULTADOS

Caracterização física da Nimesulida

A nimesulida empregada no presente trabalho se apresentou na forma de cristais amarelo pálido, sem odor, solubilidade em acetona (1:10), pouca solubilidade em álcool (1:200) e insolubilidade em água. A nimesulida apresentou absorvância em 450 nm, de 0,25; e ponto de fusão em $148^{\circ}\text{C} (\pm 1,0^{\circ}\text{C})$. A perda por dessecação apresentou valor de 0,049% ($\pm 0,019\%$).

Distribuição de tamanho de partícula

A **Tabela 2** apresenta a distribuição de tamanho de partícula através da porcentagem de nimesulida retida nos conjuntos de tamises. Observa-se uma pequena quantidade de nimesulida retida nos orifícios dos tamises, estando a maior parte da matéria prima, junto ao fundo do tamis. Considerando-se que a menor abertura utilizada foi de 212 µm, podemos inferir que as partículas de nimesulida, em sua maioria, possuem dimensão inferior a 212 µm.

Tabela 2. Distribuição de tamanho de partícula.

Nº do tamis (ABNT)	Orifício do tamis	Porcentagem retida (±DP)
Tamis 20	850 µm	1,03 (±0,36)
Tamis 40	425 µm	4,70 (±1,94)
Tamis 60	250 µm	6,40 (±1,60)
Tamis 70	212 µm	9,68 (±1,76)
Coletor	-	79,35 (±4,35)

Teste de dissolução e estudo do perfil de dissolução

A **Tabela 3** apresenta a porcentagem de nimesulida dissolvida em função do tempo das cápsulas N1, N2 e N3, bem como do medicamento referência (Nisulid®). A quantidade de nimesulida dissolvida em 45 minutos para as cápsulas em estudos, bem como para os comprimidos referência, pode ser observada na **Tabela 3**. A dissolução da nimesulida nas cápsulas N3 é superior às cápsulas N1 e N2, e próxima ao medicamento referência.

A **Tabela 3** exibe também a comparação estatística dos perfis de dissolução das cápsulas magistrais, em relação ao medicamento referência, a partir das médias da concentração da dissolução para cada intervalo de tempo. As formulações N1 e N2 apresentam diferença significativa, em relação ao comprimido referência, para cada intervalo de tempo.

A **Figura 1** ilustra o perfil de dissolução do comprimido referência 100 mg (Nisulid®) e das cápsulas gelatinosas duras de nimesulida 100 mg, com diferentes concentrações de AGS (**Tabela 1**). Os resultados mostram que as formulações produzem distintos perfis de dissolução, em função da quantidade de AGS no sistema.

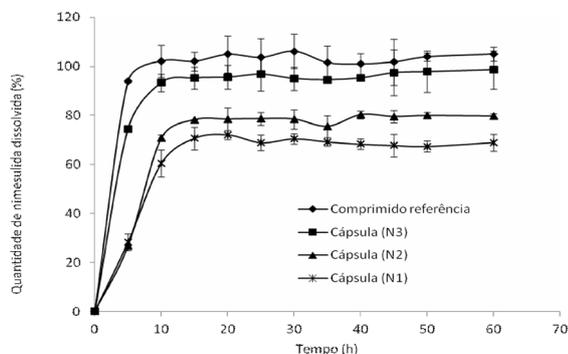


Figura 1. Perfil de dissolução do comprimido referência 100 mg (Nisulid®) e das cápsulas gelatinosas duras de nimesulida 100 mg, com diferentes concentrações de AGS.

Tabela 3. Valores de média ± desvio padrão da porcentagem de nimesulida dissolvida em função do tempo, para as cápsulas e o comprimido referência.

Tempo (min)	% de nimesulida dissolvida							
	Referência	N1		N2		N3		
0	0,00	(±0,00)	0,00	(±0,00)	0,00	(±0,00)	0,00	(±0,00)
5	93,93	(±0,58)	28,28	(±3,44)*	26,72	(±0,19)*	74,55	(±1,16)*
10	102,15	(±6,53)	60,46	(±5,45)*	70,70	(±1,36)*	93,35	(±3,50)
15	102,06	(±3,85)	70,72	(±4,59)*	78,23	(±0,19)*	95,27	(±4,48)
20	104,91	(±7,52)	72,13	(±1,87)*	78,49	(±4,65)*	95,56	(±4,86)
25	103,62	(±7,79)	68,91	(±3,19)*	78,68	(±2,66)*	96,77	(±6,81)
30	106,19	(±6,85)	70,47	(±2,22)*	78,49	(±3,93)*	94,99	(±4,86)
35	101,51	(±6,93)	69,22	(±1,75)*	75,52	(±4,48)*	91,49	(±4,28)
40	100,96	(±4,43)	68,27	(±2,10)*	80,30	(±1,55)*	95,22	(±0,00)
45	101,79	(±9,37)	67,75	(±4,70)*	79,52	(±2,53)*	97,39	(±9,35)
50	103,85	(±1,75)	67,38	(±2,18)*	79,93	(±1,29)*	97,82	(±8,37)
60	105,00	(±2,78)	68,97	(±3,40)*	79,75	(±1,10)*	98,61	(±7,79)

*Significativamente diferente, em relação ao respectivo tempo, do medicamento referência.

As **Tabelas 4 e 5** apresentam os valores referentes ao Fator de Semelhança e Eficiência de Dissolução (ED), respectivamente.

Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, o valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100 (Brasil, 2010). Os resultados referentes ao Fator de Semelhança (**Tabela 4**) mostram que as cápsulas N1 e N2 apresentam valor inferior a 50. As cápsulas N3, por outro lado, apresentam valor de F2 entre 50 e 100. Os resultados de ED apresentados na **Tabela 5** foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e mostram que as cápsulas N1 e N2 são significativamente diferentes do comprimido referência.

Tabela 4. Fator de Semelhança (F2) entre as cápsulas (N1, N2 e N3) e o comprimido referência (CR).

	F2
Cápsula (N1) x CR	20,60
Cápsula (N2) x CR	25,02
Cápsula (N3) x CR	51,02

Tabela 5. Eficiência de dissolução (ED)

	% ED
Cápsula (N1)	64,50(0,39)*
Cápsula (N2)	71,74(3,68)*
Cápsula (N3)	91,37(0,12)
Comprimido referência	102,12 (4,02)

* Significativamente diferente em relação ao comprimido referência (p < 0,05).

DISCUSSÃO

Com o objetivo de estabelecer uma especificação para o processo e impor a mesma na qualificação de fornecedor, para que a eficiência produtiva e a qualidade sejam alcançadas, caracterizou-se a nimesulida quanto aos seguintes parâmetros: propriedades organolépticas, solubilidade, absorvância, perda por dessecação e ponto de fusão.

Os resultados referentes às propriedades organolépticas da nimesulida condizem com as especificações farmacopeicas (British Pharmacopoeia, 2001), apresentando aspecto, cor e odor característicos. A solubilidade da nimesulida também se harmoniza com as especificações compendiais, demonstrando baixa solubilidade em água. Logo, a dissolução pode vir a ser o passo limitante da absorção oral do fármaco.

As amostras de nimesulida analisadas por espectrofotometria UV/Vis encontram-se de acordo com parâmetros farmacopeicos, apresentando valores de absorvância, para o comprimento de onda especificado (450 nm), inferiores ao valor de referência máximo de 0,5 (British Pharmacopoeia, 2001).

A presença de componentes voláteis de qualquer natureza foi caracterizada pela técnica de perda por dessecação. Os resultados encontram-se dentro do limite permitido, apresentando valores abaixo do valor de referência máximo de 0,5% (British Pharmacopoeia, 2001).

A nimesulida possui habilidade de cristalizar-se em diferentes formas, cada uma com propriedades físico-químicas diferentes (Kapoor et al., 1998; Di Martino et al., 2007). A existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco influencia a solubilidade e, portanto, a velocidade de dissolução. Desta forma, são de fundamental importância a identificação e controle de polimorfos, tanto na fase de desenvolvimento e produção, bem como durante a fase de comercialização do produto (Raw et al., 2004; Bonamici, 2009)

Diferentes técnicas físico-químicas têm sido empregadas para caracterizar e diferenciar os polimorfos, tais como: microscopia eletrônica, difração de raios X, espectroscopia no infravermelho, métodos termoanalíticos (termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial) e ressonância magnética nuclear (Lachman et al., 2001; Brandão, 2006; Cuffini et al., 2009). Entretanto, estes métodos requerem equipamentos sofisticados e com custo alto, o que inviabiliza o uso em farmácias magistrais. Por outro lado, metodologias analíticas mais simples, tais como a determinação do ponto de fusão, associadas ao emprego da literatura de apoio, como a Farmacopéia ou outro compêndio oficial, que descrevem especificações técnicas, permitem caracterizar a forma polimórfica mais estável (Brandão, 2006).

De acordo com a literatura, é possível estabelecer uma correlação do ponto de fusão com o polimorfismo (Aulton, 2005). A forma mais cristalina de um polimorfo é a mais estável, apresentando baixa energia livre e alto ponto de fusão (Das & Das, 2006). A forma mais estável, com elevado ponto de fusão, dificilmente cederá uma molécula durante a dissolução, resultando em uma baixa velocidade de dissolução (Aulton, 2005). Como exemplo, podemos mencionar a nifedipina que apresenta três formas polimórficas. A forma polimórfica I apresenta ponto de fusão de 172 °C. Por outro lado, a forma II apresenta ponto de fusão de 163 °C e a forma III de 140 °C. A forma polimórfica I é a mais estável, com maior ponto de fusão e menor solubilidade em água (Durán et al., 2010)

Assim, o ponto de fusão da nimesulida, temperatura na qual a substância se encontra completamente fundida, foi determinado, apresentando valor igual a 148°C (±1,0°C). O valor obtido condiz com as especificações

da British Pharmacopoeia (2001). Considerando a falta de especificação dos compêndios oficiais (British Pharmacopoeia, 2001; Farmacopéia Brasileira, 2010) no que se refere ao polimorfismo da nimesulida, não se pode afirmar a forma cristalina encontrada.

Sumarizando, as propriedades físicas (propriedades organolépticas, solubilidade, ponto de fusão, absorvância, perda por dessecação) da nimesulida encontram-se dentro das especificações farmacopeicas, e tais especificações são prova de identificação e caracterização da pureza da matéria prima, podendo ser empregadas como especificações para a qualificação da matéria prima, bem como do fornecedor.

O tamanho da partícula é de importância indiscutível em relação a sua velocidade de dissolução, particularmente quando a dissolução é inferior à velocidade de absorção. Um aumento na área de superfície total do fármaco em contato com os fluidos corpóreos ocasiona um aumento da velocidade de dissolução. Em outras palavras, quanto menor o tamanho da partícula, maior a superfície de contato entre o sólido e os fluidos corpóreos, favorecendo a sua dissolução e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade (Prista et al., 2003; Storpirtis et al., 1999; Aulton, 2005; Fincher, 1968 apud Storpirtis et al., 1999).

Um estudo realizado por Brandão et al. (2008) mostra que a matéria prima procedente de diferentes fornecedores apresenta forma, tamanho e distribuição de tamanho de partículas distintos. Outro estudo mostra, para diferentes lotes de um mesmo fornecedor, diferenças significativas em faixas mais estreitas de perfil de distribuição granulométrica (Nery et al., 2008)

Logo, o conhecimento e o controle de tamanho de partículas são fundamentais, particularmente para os fármacos pouco solúveis, e o estabelecimento de especificações torna-se necessário para que a qualidade seja alcançada (Marson & Da Rosa, 2011).

Diferentes técnicas são empregadas na caracterização da distribuição do tamanho de partícula. A tamisação constitui-se, na atualidade, como um procedimento simples, versátil e de baixo custo na caracterização da distribuição do tamanho de partícula.

A técnica consiste no emprego de pelo menos quatro tamises, com aberturas das malhas distintas. O conjunto é montado com o tamis de maior abertura sobre o de menor abertura. Uma quantidade conhecida da substância é adicionada no tamis de abertura maior. O conjunto é submetido à vibração, objetivando promover a mobilidade das partículas. Partículas com dimensão maior que a abertura da malha ficam retidas e partículas com dimensão menor que a abertura da malha atravessam a mesma. Partículas não retidas pelo conjunto de tamises são retidas no coletor de tamises (Farmacopéia Brasileira, 2010; Aulton, 2005).

Os ensaios para a caracterização granulométrica da nimesulida (Tabela 2) por tamisação demonstram que as partículas de nimesulida ficam, em sua maioria, retidas no coletor (79,35%).

A Farmacopéia Brasileira (2010) classifica como: pó semifino aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm; pó fino aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de

180 µm; e pó finíssimo aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 µm.

Considerando que aproximadamente 79% das partículas passam pela abertura de 212 µm, com abertura menor que a preconizada pela farmacopeia (355 µm), pode-se inferir que a nimesulida em estudo possui características de pó semifino, ou mesmo fino e finíssimo, visto que a menor abertura empregada no presente estudo foi de 212 µm.

De modo geral, as cápsulas de gelatina desintegram-se rapidamente, expondo seu conteúdo aos líquidos do trato gastrointestinal, entretanto, a tecnologia de fabricação e os excipientes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado (Gibaldi, 1991; Oliveira et al., 2009; Marcolongo, 2003).

Embora sejam considerados inertes, os excipientes podem influenciar na biodisponibilidade farmacológica de fármacos, quando adicionados na formulação. A magnitude do efeito dependerá das características do fármaco e da propriedade e quantidade dos excipientes (Jackson et al., 2000).

Em geral, os excipientes contidos na formulação exercem alguma influência na dissolução. Excipientes com características hidrofóbicas e/ou pouco hidrossolúveis, tais como: estearato de magnésio, aerossil e celulose microcristalina, podem dificultar a umectação e, conseqüentemente, a dissolução da formulação (Scheshowitsch et al., 2007). Por outro lado, a presença de tensoativos (lauril sulfato de sódio, polissobato 80, ducosato de sódio) em uma formulação pode facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água. Os diluentes, como: amido, lactose, celulose microcristalina, sorbitol, manitol, dextrose, por sua vez, podem aumentar ou diminuir a taxa de dissolução do fármaco conforme suas próprias características físico-químicas (Banakar, 1992; Gibaldi, 1991).

Um episódio australiano demonstra a influência dos excipientes, particularmente dos diluentes, sobre a dissolução do fármaco, bem como na biodisponibilidade deste. Um quadro clínico de intoxicação com difenil hidantoína foi desenvolvido em pacientes epiléticos em consequência da substituição do diluente sulfato de cálcio por lactose, embora a dosagem do ativo em ambas as formulações fosse a mesma (Ashford, 2005). Segundo os autores, a lactose por ser mais solúvel em água do que o sulfato de cálcio, favorece a dissolução do fármaco nos fluidos biológicos e por conseguinte a sua biodisponibilidade, conduzindo a um aumento dos efeitos colaterais. Relatos semelhantes foram evidenciados para outros fármacos (Ashford, 2005).

Assim, para a obtenção de uma liberação adequada do fármaco, são necessários que a composição e a escolha dos excipientes sejam devidamente fundamentadas em estudos de pré-formulação.

O medicamento referência, segundo a literatura, é um medicamento inovador, registrado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente, no momento do registro junto à ANVISA (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Na composição do medicamento de referência (comprimido) constam os seguintes excipientes: celulose

microcristalina, lactose monoidratada, hiprolose, estearato de magnésio, óleo vegetal hidrogenado, ducosato de sódio e AGS.

De acordo com a literatura, os excipientes podem influir de diversas maneiras nas propriedades de um material particulado, por isso podem ser entendidos como multifuncionais (Aulton, 2005).

A celulose microcristalina tem sido comumente empregada como material de enchimento e possui boas propriedades compressionais e de desintegração. É insolúvel em água e higroscópica, dependendo do grau de cristalinidade. Associada à celulose, tem-se empregado a lactose que possui uma série de propriedades adequadas, tais como: boa solubilidade em água, sabor agradável, não é higroscópica; entretanto seu uso é inadequado para pessoas intolerantes à lactose (Aulton, 2005).

A hiprolose, também conhecida como hidroxipropilcelulose, é solúvel em água e pode ser empregada como aglutinante ou desintegrantes em comprimidos (Villanova et al., 2010).

O estearato de magnésio e o óleo vegetal hidrogenado são lubrificantes amplamente utilizados para o bom desempenho da máquina de enchimento, entretanto podem retardar a desintegração, bem como a dissolução, devido às suas características de hidrofobicidade. O AGS é um superdesintegrante que favorece a desestruturação e dissolução da forma farmacêutica (Aulton, 2005).

O ducosato de sódio é um tensoativo que reduz a tensão superficial, favorecendo a penetração da água, bem como a molhabilidade das partículas.

Diante do contexto apresentado, foram propostos, para preparar as cápsulas gelatinosas duras de nimesulida, os seguintes excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal (Aerossil), lauril sulfato de sódio, bem como o AGS, nas diferentes concentrações (Tabela 1).

Considerando a baixa solubilidade da nimesulida em água e a insolubilidade da celulose microcristalina em água, associou-se à preparação o desintegrante AGS, nas diferentes concentrações (Tabela 1). O desintegrante associado a sua concentração, à solubilidade do ativo e do diluente vai, de certa forma, definir a força de desagregação da forma farmacêutica (Aulton, 2005), repercutindo na dissolução, bem como na absorção do componente ativo.

Com objetivo de melhorar as propriedades de enchimento durante o encapsulamento, empregou-se o estearato de magnésio. Considerando a baixa molhabilidade da nimesulida (Fonseca et al., 2009) e a presença do lubrificante hidrofóbico estearato de magnésio, o tensoativo lauril sulfato de sódio foi adicionado à formulação. O dióxido de silício coloidal (Aerossil), que tem propriedades de sorção, foi incorporado à preparação, objetivando melhorar a estabilidade da celulose microcristalina frente à umidade.

Para que o fármaco seja absorvido e alcance o sistema circulatório, o mesmo deve ser liberado da sua forma farmacêutica, dissolvido ou solubilizado sob condições fisiológicas e permear o trato gastrointestinal (Chowdary & Rajyalakshmi, 1987; Marcolongo, 2003; Pita et al., 2004; Malesuik et al., 2006). Desse modo, os testes de dissolução *in vitro* constituem um dos instrumentos essenciais para avaliação das propriedades

biofarmacotécnicas das formulações, de modo a assegurar a biodisponibilidade e promover a homogeneidade entre os lotes (Pinho & Storpirtis, 2001)

O ensaio de dissolução mede a velocidade e a extensão do fármaco que se dissolve, em um meio aquoso, na presença de um ou mais excipientes contidos na forma farmacêutica avaliada (CDER/FDA, 2002). Em outras palavras, o teste determina a quantidade de fármaco dissolvida no meio de dissolução, em função do tempo, quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais definidas (Farmacopeia Brasileira, 2010; United States Pharmacopeia, 2002; Viçosa et al., 2009).

Assim, ensaios foram conduzidos, objetivando caracterizar as cápsulas de nimesulida em estudo quanto à quantidade da substância ativa dissolvida no tempo de dissolução máximo farmacopeico e ao perfil de dissolução.

Os resultados referentes à quantidade da substância ativa dissolvida no tempo de dissolução máximo farmacopeico das cápsulas magistrais desenvolvidas e dos comprimidos referência estão apresentados na Tabela 3. Os resultados mostram que a formulação isenta de AGS liberou 67,75% em 45 minutos. As formulações contendo 5 e 13% de AGS liberaram, em 45 minutos, 79,52 e 97,39%, respectivamente. O comprimido referência de nimesulida liberou, em 45 minutos, 105,09%. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), não menos que 85% da substância ativa devem ser liberados em 45 minutos. Com base neste parâmetro, as cápsulas magistrais N1 e N2 não cumprem com as especificações farmacopeicas, enquanto as cápsulas magistrais N3 e os comprimidos referência cumprem com as especificações farmacopeicas.

Os resultados de perfis de dissolução (Figura 1) mostram que as cápsulas em estudo apresentam distintos perfis de dissolução. A formulação N1, que é isenta de AGS, apresenta uma baixa porcentagem de nimesulida dissolvida em função do tempo, em relação ao comprimido referência. A incorporação do desintegrante AGS na formulação ocasiona um aumento progressivo da porcentagem de nimesulida dissolvida, dependente da concentração do AGS no sistema, aproximando-se da porcentagem de nimesulida dissolvida do medicamento referência. Em outras palavras, o AGS tem características que interferem positivamente na dissolução da nimesulida.

A comparação de perfis de dissolução constitui um procedimento válido a fim de se conhecer o comportamento dos medicamentos antes dos testes clínicos de biodisponibilidade/bioequivalência (Brasil, 2010).

Para a comparação dos perfis de dissolução (Figura 1), de acordo com a RDC 31/2010 (Brasil, 2010), deve-se avaliar a curva como um todo empregando o Método Modelo Independente Simples, que utiliza um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). Esta mesma resolução preconiza que os perfis de dissolução comparativos são avaliados utilizando-se apenas o cálculo do fator de semelhança (F2), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (Medicamentos Teste e de Referência). Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, os Medicamentos Teste e de Referência devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes e o valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100.

Os resultados (Tabela 4) mostram que as cápsulas N3 cumprem com as especificações, apresentando valor de F2 entre 50 e 100, entretanto as cápsulas N1 e N2 não cumprem com as especificações, apresentando valor inferior a 50.

Por outro lado, a RDC 31/2010 (Brasil, 2010) estabelece que na formulação de liberação imediata, que apresenta dissolução muito rápida para ambos os medicamentos (Medicamentos Teste e de Referência), o fator F2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos, deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. O coeficiente de variação no ponto de 15 minutos não pode exceder 10%.

Considerando a liberação rápida da nimesulida nas cápsulas N3 e no comprimido referência, em que mais de 95% do ativo foram liberados em 15 minutos, avaliaram-se estatisticamente os dados dos perfis de dissolução das cápsulas N3, e adicionalmente das cápsulas N1 e N2, por meio dos testes de ANOVA e Tukey. A comparação estatística dos perfis de dissolução das cápsulas magistrais, em relação ao medicamento referência, a partir das médias da concentração da dissolução em cada intervalo de tempo (Tabela 3), mostra que as formulações N1 e N2 são significativamente diferentes em relação ao medicamento referência, para cada intervalo de tempo. A formulação N3, por sua vez, não apresenta diferença significativa, em relação ao medicamento referência, para os intervalos de tempo de 10 a 60 minutos.

Com o objetivo de complementar o estudo comparativo dos perfis de dissolução das cápsulas de nimesulida, calculou-se a eficiência de dissolução (ED) e os dados foram estatisticamente avaliados por meio dos testes de ANOVA e Tukey (Tabela 4).

A ED é expressa matematicamente pela razão entre a área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução do ativo em relação a área total sob a curva para 100% de dissolução pelo tempo total de ensaio. A comparação entre as preparações farmacêuticas empregando a eficiência de dissolução tem sido defendida por alguns pesquisadores, uma vez que a biodisponibilidade é também determinada pelo cálculo da ASC de concentrações plasmáticas (Khan & Rhodes, 1975; Serra & Storpirtis, 2007)

Os resultados de eficiência de dissolução (Tabela 5) mostram que não há diferença significativa entre as cápsulas N3 e o comprimido referência. Por outro lado, os resultados de eficiência de dissolução mostram que há diferença significativa entre as cápsulas N1 e N2, em relação ao comprimido referência.

Diante do contexto apresentado, pode-se concluir que as cápsulas N3 podem ser consideradas como alternativas farmacêuticas, pois são de dissolução rápida e apresentam uma grande semelhança com o comprimido referência quanto ao perfil de dissolução *in vitro*. Entretanto, para assegurar a bioequivalência, faz-se necessária a realização de ensaios *in vivo*, verificando a velocidade e extensão de absorção do fármaco para as amostras em estudo, demonstrando desta forma a sua biodisponibilidade (Marzo & Balant, 1995; Storpirtis & Consiglieri, 1995; Benet, 1999; Chorilli et al., 2010).

Conclui-se, ainda, que os excipientes empregados influenciam na dissolução da nimesulida. A celulose microcristalina, a sílica coloidal e o estearato de magnésio (Cápsulas N1), por possuírem características hidrofóbicas e/ou pouco hidrossolúveis, dificultam a umectação e, conseqüentemente, a dissolução da nimesulida. Entretanto, a adição do AGS, com função farmacotécnica superdesintegrante, resultou na otimização gradativa da dissolução do fármaco (Cápsulas N2 e N3). A adição de 13% do AGS (Cápsulas N3) resultou na dissolução condizente com os parâmetros farmacopeicos e em um perfil de dissolução similar ao comprimido referência.

De acordo com a literatura, os superdesintegrantes podem intumescer-se por absorção de água, aumentando várias vezes o seu volume original; ou podem atuar como pontos de atração de água para o interior do cilindro de pó, promovendo a desagregação do cilindro de pó da cápsula (Aulton, 2005), facilitando a desagregação da forma farmacêutica, bem como o contato do ativo com os fluidos corpóreos.

Além da escolha criteriosa dos excipientes, outros procedimentos têm sido utilizados, objetivando promover a dissolução de fármacos pouco solúveis. Nanocompósitos feitos de nimesulida e crospovidona têm sido empregados para promover a solubilidade da nimesulida. A microestrutura e o polimorfismo dos compósitos afetam a razão de dissolução do fármaco e a cinética de absorção (Bergese et al., 2003).

Adicionalmente, os resultados mostram que os estudos de dissolução *in vitro* são essenciais no controle de qualidade e no desenvolvimento farmacotécnico para assegurar a qualidade das preparações farmacêuticas sólidas de uso oral, bem como para permitir a otimização das mesmas quando em desenvolvimento, particularmente quando se trabalha com fármacos pertencentes à classificação biofarmacêutica II (Banakar, 1992; Adams et al., 2001; Manadas et al., 2002; Nery et al., 2007; Chorilli et al., 2010; Serra & Storpirtis, 2007).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Uberaba, particularmente à Profª. Renata Cristina da Cunha Frange, pelo incentivo e apoio para a realização deste trabalho e aos revisores, pela dedicação e pelas valiosas sugestões.

ABSTRACT

Hard gelatin capsules of nimesulide: the influence of sodium starch glycolate, and its concentration, on the dissolution of the drug

This article reports a study of the influence of sodium starch glycolate (SSG) on the dissolution of nimesulide carried in hard gelatin capsules. Some physicochemical parameters of nimesulide were characterized and formulations containing three different contents of SSG were prepared, to compound the hard gelatin capsules of nimesulide. The capsules obtained, as well as the reference drug, were subjected to *in vitro* dissolution tests. During the maximum pharmacopeial dissolution time, the amount of drug substance dissolved was

determined and the dissolution profile was traced from the amount of drug dissolved in each time interval. The dissolution profiles were compared by the simple Model-Independent Method, by statistical assessment of the dissolution profile data for each time interval and by the dissolution efficiency (DE). The results show that SSG, used as a disintegrant, has a positive influence on the dissolution of nimesulide, facilitating the disintegration of the dosage form, increasing the contact surface of the drug with water and with it the dissolution rate. The N3 capsules, which had the highest content of SSG, 13% (w/w), complied with the pharmacopeial specification for dissolution tests and the comparative tests of dissolution profiles showed that the N3 capsules exhibited rapid dissolution and an *in vitro* dissolution profile similar to that of the reference drug. Thus, the N3 capsules can be considered as a pharmaceutical alternative to the reference drug.

Keywords: Hard gelatin capsules. Nimesulide. Dissolution studies. Excipients. Sodium starch glycolate.

REFERÊNCIAS

- Adams E, Coomans D, Smeyers-Verbeke J, Massart D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int J Pharm.* 2001;226:107-25.
- Allen Jr LV. The art, science and technology of pharmaceutical compounding. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2002.
- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12:413-20.
- Ashford M. Biodisponibilidade: fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. NBR NM ISO 3310/1: Peneiras de ensaio. Requisitos técnicos e verificação. Parte 1: Peneiras de ensaio com tela de tecido metálico; 2010.
- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
- Azevedo RCP, Ribeiro GP, Araújo MB. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Rev Bras Cienc Farm.* 2008;44(2):261-9.
- Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. New York: Marcel Dekker; 1992.
- Benet LZ. Understanding bioequivalence testing. *Transplant Proc.* 1999; 31(suppl.3):75-95.
- Bergese P, Bontempi E, Colombo I, Gervasoni D, Depero LE. Microstructural investigation of nimesulide-

- crospovidone composites by X-ray diffraction and thermal analysis. *Comp Sci Technol.* 2003;63(8):1197-1201.
- Biscarini L, Patoia L, Favero AD. Nimesulide – a new non-steroidal antiinflammatory agent. *Drugs Today.* 1988;24:23-7.
- Bolton S. *Pharmaceutical statistics, practical and clinical applications.* New York: Marcel Dekker; 1997.
- Bonamici D. *Sistemas de classificação biofarmacêutica e bioensaios [Dissertação].* São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2009.
- Brandão ALA. *Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral.* Revista Racine [Internet]. 2006;91. Disponível em: http://www.intecq.com.br/files/artigos/polimorfismo_e_farmacocinetica.pdf
- Brandão FC, Berti LF, Silva MAS, Stulzer HK. *Avaliação da qualidade e caracterização físico-química de piroxicam - matéria-prima.* *Lat Am J Pharm.* 2008;27(4):560-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. *Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos.* Diário Oficial da União, 2 de junho de 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. *Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.* Diário Oficial da União, 09 de outubro de 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87 de 21 de novembro de 2008. *Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias.* Diário Oficial da União, 24 de novembro de 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010. *Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.* Diário Oficial da União, 12 de agosto de 2010.
- British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2001. 2 v.
- CDER/FDA. *Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release of solid oral dosage forms.* 2002. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- Chorilli M, Souza AA, Corrêa F, Salgado HRN. *Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula.* *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(1):69-73.
- Chowdary KPR, Rajalakshmi Y. *Dissolution rate in modern pharmacy.* *East Pharm.* 1987;30(350):51-4.
- Cuffini SL, Pitaluga A, Tombari D. *Polimorfismo em fármacos.* In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN, editors. *Biofarmacotécnica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 21-31.
- Das NG, Das SK. *Formulation of poorly soluble drugs.* *Drug Deliv Rep.* 2006;52-5
- Di Martino P, Censi R, Barthélémy C, Gobetto R, Joiris E, Masic A, Odoub P, Martelli S. *Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms.* *Int J Pharm.* 2007;342:137-44.
- Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. *Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms.* *Pharm Res.* 1998;15(1):11-22.
- Durán N, Durán M, Tasic L, Marcato, PD. *Tecnologia de nanocristais em fármacos.* *Quim Nova.* 2010;33(1):151-8.
- Farmacopéia Brasileira.* 5. ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2010. v. 1.
- Ferreira AO. *Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica [Dissertação].* Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia, Universidade federal do Rio de Janeiro; 2006.
- Fincher JH. *Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity.* *J Pharm Sci.* 1968;57(11):1825-35.
- Fonseca LB, Labastie M, Sousa VP, Volpato NM. *Development and Validation of a Discriminative Dissolution test for Nimesulide Suspensions.* *AAPS PharmSciTech.* 2009;16:1-8.
- Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics.* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
- Jackson K, Young D, Pant S. *Drug-excipient interactions and their affect on absorption.* *PSTT.* 2000;3(10):336-45.
- Kalasz H, Antal I. *Drug excipients.* *Curr Med Chem.* 2006;13(21):2535-63.
- Kapoor A, Majumdar DK, Yadav MR. *Crystal forms of nimesulide asulfonamide (non-steroidal anti-inflammatory drug).* *Ind J Chem.* 1998;37B:572-5.
- Khan KA, Rhodes CT. *The concept of dissolution efficiency.* *J Pharm Pharmacol.* 1975;27:48-9.
- Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. 2v.
- Malesuik MD, Cardoso SG, Bajerski L, Lanzanova FA. *Determination of amlodipine in pharmaceutical dosage forms by liquid chromatography and UV-spectrophotometry.* *J AOAC Int.* 2006;89(2):359-64.
- Manadas R, Pina ME, Veiga F. *A dissolução in vitro na previsão da absorção de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada.* *Rev Bras Ciênc Farm.* 2002;38(4):375-99.

- Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.
- Marson BM, Rosa MF. Importância do controle das características físico químicas de insumos farmacêuticos na qualificação de fornecedores. Rev Anal. [Internet]. 2011;52:86-92. Disponível em: <http://www.revistaanalytica.com.br/paginas/artigos-6.pdf>
- Marzo A, Balant LP. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications o interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneim Forsch Drug Res.* 1995;45(2):109-15.
- Meriani F, Coceani N, Sirotti C, Voinovich D, Grassi M. Characterization of a quaternary liquid system improving the bioavailability of poorly water soluble drugs. *J Colloid Interface Sci.* 2003;263:590-6.
- Montgomery DC. Diseño y análisis de experimentos. México: Iberoamérica; 1991.
- Nery CGC, Pianetti GA, Pires MAS, Moreira-Campos LM, Vianna-Soares CD. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2007;43(3):413-9.
- Nery CGC, Pires MAS, Pianetti GA, Vianna-Soares CD. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008;44(1):61-71.
- Oliveira EFS, Azevedo RCP, Bonfilio R, Oliveira DB, Ribeiro GP, Araújo MB Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45(1):67-73.
- Oliveira GC, Ferreira RS, Barcelos CV, Frange RCC, Bortocan R, Garcia MTJ. Controle de Qualidade Físico-Químico de Cápsulas Magistrais de Nimesulida. In: XI Seminário de Iniciação Científica; 2010; Uberaba. Uberaba; Uniube; 2010. p. 111.
- Olivera ME, Manzo RH. O sistema de classificação biofarmacêutica e as bioisenções. In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN, editors. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 186-203.
- Pinho JJRG, Storpirtis S. Estudo comparativo *in vitro* das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2001;37(1):95-105.
- Pita NOG, Prates EC, Ferraz HG. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2004;40(3):309-45.
- Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. v.1.
- Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO, Yu LX. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):397-414.
- Scheshowitsch K, Pereira A, Cruz A, Silva MAS, Stulzer HK. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(5):645-51.
- Serra CHR, Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Braz J Pharm Sci.* 2007; 43(1):79-88.
- Shargel L, Yu ABC, Pong SW. Applied biopharmaceuticals & pharmacokinetics. 5th ed. New York: Appleton & Lange Reviews/MacGraw-Hill; 2005. 892 p.
- Silva RL, Volpato NM. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2002;38(2):163-72.
- Storpirtis S, Consiglieri VO. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev Farm Bioquím Univ S Paulo.* 1995;31(2):63-70.
- Storpirtis S, Oliveira PG, Rodríguez D, Maranhão D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev Bras Ciênc Farm.* 1999;35(1):1-16.
- United States Pharmacopeia. 25th ed. Rockville: USP Convention; 2002. Cap. 711. Dissolution.
- Viçosa AL, Chatah EM, Santos TC, Jones Jr LF, Dantas CB, Dornelas CB, Rodrigues CR, Castro HC, Sousa VP, Dias LRS, Cabral LM. Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method. *Pharm Dev Technol.* 2009;14:530-9.
- Villanova JCO, Oréfice RL, Cunha AS. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros.* 2010;20(1):51-64.

Recebido em 30 de novembro de 2011.

Aceito para publicação em 7 de março de 2012.

