



Desenvolvimento de um Teste de Dissolução para Comprimidos de Nimesulida em Meio que assegure Condições *Sink*

André L.M. RUELA, Magali B. ARAÚJO & Gislaïne R. PEREIRA*

Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714, 37130-000, Alfenas, MG, Brasil

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um teste de dissolução para comprimidos de nimesulida em um meio que assegure condições *sink*. Para auxiliar na seleção do meio de dissolução foi elaborado um estudo de solubilidade da nimesulida em meios com diferentes valores de pH e com adição de agentes tensoativos. O meio pH 7,40 contendo Tween 80 apresentou os resultados mais satisfatórios para solubilidade da nimesulida, assegurando condições *sink*. As melhores condições para estudos de dissolução foram obtidas em 900 mL de meio tampão fosfato (0,05 M, pH 7,40) + 1,0% m/v Tween 80 usando o aparato da pá a 75 rpm. O estudo de dissolução nestas condições experimentais foi validado utilizando metodologias por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectrofotometria. A validação apresentou parâmetros satisfatórios (linearidade, seletividade, precisão, exatidão e sensibilidade). Deste modo, foram estabelecidas condições e especificações para testes de dissolução para comprimidos de nimesulida como uma ferramenta de controle de qualidade, bem como padronizados métodos analíticos apropriados para quantificação do fármaco no meio de dissolução.

SUMMARY. "Development of a Dissolution Test for Nimesulide Tablets in a Medium that assures *Sink* Conditions". The aim of this work was to develop a dissolution test for nimesulide immediate release tablets in a medium that assure *sink* conditions. A solubility study was elaborate to assist in the selection of a dissolution medium. Media containing surfactants and with modification of the pH were evaluated. Medium pH 7.40 containing Tween 80 presented the larger nimesulide solubility. The best dissolution results were obtained in 900 mL of medium phosphate buffer (0.05 M, pH 7.40) + 1.0% m/v Tween 80 using paddle apparatus at 75 rpm. Dissolution study was validated performing the drug quantification by HPLC and spectrophotometry. The validation presented satisfactory parameters (linearity, selectivity, precision, accuracy and sensibility) for both methods. This way, it was possible to establish conditions and specifications for dissolution test of nimesulide tablets as a quality control tool, as well to standardize appropriate analytical methods for drug quantification in dissolution medium.

INTRODUÇÃO

A nimesulida [4-nitro-2-fenoxi-metano-sulfonilida] é um fármaco classificado como classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico^{1,2}. O fármaco apresenta-se como ácido fraco (pKa 6.5) praticamente insolúvel em água e com propriedades antiinflamatórias devido à inibição seletiva da enzima ciclooxigenase-2³.

Atualmente é interessante o estabelecimento de condições para testes de dissolução de fár-

macos classe II, pois a velocidade de dissolução pode ser a etapa limitante da absorção desta classe de fármacos^{1,4}. Neste caso, a proposição de um teste de dissolução bem concebido, simulando as condições do trato gastrointestinal, pode gerar importantes informações a respeito da liberação do fármaco *in vivo*⁵⁻⁷. Entretanto, o desenvolvimento de estudos de dissolução para fármacos classe II tem sido um trabalho difícil para pesquisadores devido às dificuldades na proposição e seleção de um meio de dissolução

PALAVRAS CHAVE: CLAE, Dissolução, Espectrofotometria, Nimesulida, Validação.

KEY WORDS: Dissolution, HPLC, Nimesulide, Spectrophotometry, Validation.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: gribeiro@unifal-mg.br

que assegure condições *sink*^{8,9}. As práticas mais aceitáveis para aumentar a solubilidade do fármaco pouco solúvel em água é a modificação do pH do meio e o uso de tensoativos sintéticos como lauril sulfato de sódio (LSS) ou Tween 80. Os tensoativos sintéticos podem simular o efeito de tensoativos endógenos como ácidos biliares, sais biliares e lecitina na proposição de um meio de dissolução mais simples e de menor custo¹⁰⁻¹³.

Outros trabalhos realizaram testes de dissolução para formas farmacêuticas contendo nimesulida e o parâmetro mais variável foi a composição do meio de dissolução: diferentes valores de pH foram utilizados e tensoativos ou solventes orgânicos foram incorporados ao meio¹⁴⁻¹⁶. Silva & Volpato¹⁷ estudaram vários meios para proposição de um estudo de dissolução para comprimidos de nimesulida, mas as condições para realização do teste não foram estabelecidas.

O objetivo deste trabalho foi a proposição de um teste de dissolução para comprimidos de nimesulida, o que ainda não está descrito em farmacopéias^{2,18}. Deste modo, a seleção do meio de dissolução foi baseada em estudo de solubilidade do fármaco em diferentes valores de pH combinado ao efeito de diferentes tipos de agentes tensoativos (iônicos e não-iônicos). Para a seleção de um ensaio de dissolução apropriado foram analisadas diferentes condições experimentais como velocidade de agitação, aparato experimental e métodos analíticos para quantificação do fármaco. Por fim, o teste de dissolução foi validado e uma especificação para dissolução da nimesulida foi proposta baseada em dados farmacocinéticos do fármaco descritos na literatura por Bernareggi¹⁹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Equipamentos

Os testes de dissolução foram realizados em aparelho dissolutor com 6 cubas modelo 299/6 (Nova Ética, Brasil) de acordo com os métodos gerais da Farmacopéia Americana¹⁸. O pHmetro digital modelo PA200 (Marconi, Brasil) foi utilizado na determinação do pH de todas as soluções. O banho de ultrassom modelo USC2800A (Unique, Brasil) foi utilizado para degaseificar os meios de dissolução.

Para análise de nimesulida utilizaram-se espectrofotômetro UV-VIS duplo-feixe Shimadzu (modelo UV-1601, Japão), cromatógrafo a líquido LC-10A Shimadzu equipado com detector UV (modelo SPD-10AVP, Japão) e detector de arranjo de diodos (modelo SPD-M10AVP, Japão).

Reagentes e solventes

Utilizaram-se padrão primário de nimesulida 100,0 % (European Pharmacopeia, Lote 1a) e matéria-prima de nimesulida marca Galena (Brasil) como padrão secundário. Duas diferentes formulações (produto 1 e produto 2) contendo 100 mg de nimesulida foram adquiridos no comércio local. Utilizaram-se acetonitrila e metanol grau HPLC (Merck, Germany) e os demais reagentes utilizados possuíam grau analítico.

Soluções-padrão

Prepararam-se soluções estoque de nimesulida padrão em acetonitrila nas concentrações de 80,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 500,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para espectrofotometria no UV-VIS e CLAE, respectivamente. Soluções-padrão de trabalho foram preparadas por diluições das soluções estoque. As diluições foram preparadas de acordo com a faixa linear de cada método.

Estudo de solubilidade

A solubilidade da nimesulida foi determinada em diferentes meios. Para isso, um excesso de nimesulida foi colocado em frascos contendo 25 mL de cada meio avaliado e em seguida, os frascos foram protegidos da luz e submetidos à agitação magnética por 24 h a temperatura ambiente. Após o tempo de equilíbrio, amostras foram coletadas e filtradas usando filtros quantitativos. As absorvâncias das soluções foram medidas por espectrofotometria no UV-VIS no comprimento de onda de máxima absorção da nimesulida determinado em cada meio. A quantidade solúvel do fármaco foi determinada usando curva de calibração preparada no respectivo meio. O estudo em cada meio foi realizado em triplicata.

Os veículos utilizados no estudo de solubilidade foram água ultra-pura e soluções tampão (0,05 M; pH 6,80 e pH 7,40). O tampão fosfato (0,05 M) foi preparado pela dissolução de 1,5 g. de fosfato de sódio monobásico (anidro) em 100 mL de água ultra-pura e o pH ajustado com solução de hidróxido de sódio 5 M para o valor desejado. Além disso, o efeito do pH combinado ao efeito dos agentes tensoativos LSS e Tween 80 foi estudado. Diferentes concentrações de LSS e Tween 80 foram testadas.

Desenvolvimento de teste de dissolução

O perfil de dissolução da nimesulida foi estudado no meio tampão fosfato (0,05 M, pH 7,40) selecionado de acordo com dados de solubilidade do fármaco. Os ensaios de dissolução

incluíram a avaliação de diferentes concentrações de Tween 80 no meio (0,25, 0,5, 1,0 e 1,5% m/v). Considerou-se que condições sink foram asseguradas quando a solubilidade da nimesulida fosse três vezes superior a completa dissolução de um comprimido de 100 mg em 900 mL do meio, o que corresponde a 111 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Tampão fosfato (0,05 M, pH 7,40) foi preparado pela dissolução de 1,5 g de fosfato de sódio monobásico (anidro) e 0,39 g de hidróxido de sódio em água ultra-pura. O volume foi ajustado com água ultra-pura para 1000 mL. A adição de Tween 80 foi realizada antes do ajuste final de volume. Em todos os casos, o pH foi ajustado com hidróxido de sódio (0,5 M) ou ácido fosfórico 85%. O volume de meio utilizado em todos os testes foi de 900 mL a 37 °C e os valores de pH foram medidos antes e após a realização dos estudos.

Outras variáveis experimentais analisadas foram o aparato experimental (pá ou cesta) e a velocidade de agitação. Alíquotas de 10 mL foram coletadas nos tempos de 5, 10, 15, 30 e 60 min e imediatamente realizou-se a reposição do meio. As amostras foram filtradas e diluídas cinco vezes para análise por espectrofotometria UV-VIS a 398 nm. A eficiência de dissolução (ED %) foi calculada para cada condição experimental.

Durante a etapa de desenvolvimento do teste de dissolução, realizaram-se estudos do papel de filtro utilizado e da estabilidade do fármaco no meio utilizando os métodos por CLAE e espectrofotometria no UV-VIS. O estudo do papel de filtro foi realizado pela análise de soluções padrão antes e após o processo de filtração (n = 3). A estabilidade foi determinada mantendo-se soluções padrão e amostras protegidas da luz a temperatura ambiente durante 24 h. Os resultados obtidos foram comparados usando soluções padrão recém-preparadas (n = 3).

A quantificação da nimesulida foi realizada empregando um método alternativo por CLAE previamente validado²⁰. Utilizou-se coluna LiChrospher select-B RP-18 coluna Merck (125 mm x 4,0 mm i.d., 5 μm partículas) a 25 °C. A fase móvel utilizada foi acetonitrila: tampão fosfato de potássio (0,02 M, pH 6,00) (55:45, v/v) na vazão de 1,0 mL $\cdot\text{min}^{-1}$. A detecção foi realizada a 300 nm. Não foram necessárias diluições das amostras coletadas em ensaio de dissolução. Os resultados obtidos por CLAE foram comparados estatisticamente aos obtidos por espectrofotometria utilizando o teste Tukey (P < 0,05).

Validação do teste de dissolução

A validação foi realizada conforme o ICH usando metodologias analíticas por espectrofotometria no UV-VIS e CLAE 21. O meio de dissolução utilizado para ambas as metodologias foi tampão fosfato (0,05 M, pH 7,40) + 1.0% m/v Tween 80.

Validação do teste de dissolução usando espectrofotometria no UV-VIS

O estudo da seletividade foi realizado pela comparação de varredura espectral (200-500 nm) de soluções padrão e amostra (com excipientes da formulação). As soluções foram preparadas em meio de dissolução a 37 °C com agitação a 150 rpm por 60 min. A linearidade foi determinada utilizando seis concentrações de soluções padrão na faixa de 8-28 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n = 3). A precisão foi determinada em dois dias consecutivos pela realização de perfis de dissolução do produto 1 (n = 6) em seis tempos diferentes (2, 5, 10, 15, 30 e 60 min). O coeficiente de variação (CV) foi determinado para cada tempo. A exatidão foi determinada pela recuperação (R %) de quantidades conhecidas de nimesulida padrão adicionadas em cubas do aparelho de dissolução. Primeiramente, excipientes da formulação foram adicionados a 1000 mL de meio a 37 °C com agitação a 150 rpm por 60 min. Em seguida, realizou-se adição de quantidades de nimesulida padrão (16, 20 e 24 mg) e alíquotas foram coletadas após 60 min (n = 3).

Validação do teste de dissolução usando CLAE

A seletividade foi determinada pela comparação de cromatogramas de soluções padrão e amostra de nimesulida (com excipientes da formulação). As soluções foram preparadas em meio de dissolução a 37 °C com agitação a 150 rpm por 60 min. Adicionalmente, determinou-se a pureza dos picos cromatográficos de soluções de padrão primário e amostra (produto 1) pela comparação de varredura espectral dos mesmos empregado detector de arranjo de diodos. A linearidade foi determinada pela análise de cinco soluções padrão na faixa de 30-150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n = 5). A precisão foi determinada em dois dias consecutivos pela realização de perfis de dissolução do produto 1 (n = 6) em seis tempos diferentes (2, 5, 10, 15, 30 e 60 min). O CV foi determinado para cada tempo. A exatidão foi determinada pela recuperação de quantidades conhecidas de nimesulida padrão adicionadas em cubas do

aparelho de dissolução. Primeiramente, excipientes da formulação foram adicionados a 1000 mL de meio a 37 °C com agitação a 150 rpm por 60 min. Em seguida, realizou-se adição de quantidades de nimesulida padrão (75, 100 e 125 mg) e alíquotas foram coletadas após 60 min (n = 3).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo de solubilidade

A solubilidade da nimesulida foi estudada em diferentes meios e os resultados estão apresentados na Tabela 1. De acordo com os resultados, a nimesulida foi mais solúvel em meios de pH alcalino, o que era esperado, pois uma vez que a molécula é um ácido fraco de pKa 6,5, a solubilidade da mesma deve aumentar a medida que a ionização acontece com a elevação do pH²²⁻²⁴. Em água, o fármaco foi considerado praticamente insolúvel conforme havia sido descrito por outros autores que também o classificaram como insolúvel em meios ácidos^{2,17,22-24}.

Apesar da solubilidade da nimesulida aumentar devido a modificação do pH do meio, isto não foi suficiente para assegurar condições sink. Nestes casos, a estratégia mais aceitável é a adição de agentes tensoativos¹¹. Tensoativos atuam reduzindo a tensão superficial do meio e facilitando a molhagem dos sólidos pela diminuição do ângulo de contato da interface sólido-líquido. Quando acima da concentração micelar crítica do tensoativo, o fármaco pouco solúvel começa a se solubilizar dentro de micelas em um processo denominado solubilização micelar¹⁷. Os resultados indicaram que a maior solubilidade da nimesulida foi encontrada em meio contendo o tensoativo não-iônico Tween 80 em pH 7,40.

Outros pesquisadores elaboraram estudos de solubilidade para nimesulida, mas os resultados obtidos foram contraditórios em alguns casos^{14,17,22-24}. Park & Choi¹⁴ descreveram uma solubilidade de 166 µg.mL⁻¹ em tampão fosfato pH 6,80 + 1,0 % Tween 80 enquanto Silva & Volpato¹⁷ descreveram uma solubilidade de 163 µg.mL⁻¹ em tampão fosfato pH 7,40 + 1,0% Tween 80, ambos a 37 °C. Os resultados não são compatíveis, pois a solubilidade do fármaco deveria aumentar com a elevação do pH. A solubilidade encontrada em nossos experimentos foi de 101 µg.mL⁻¹ em tampão fosfato pH 6,80 + 1,0% Tween 80 a temperatura ambiente, um resultado próximo ao de Park & Choi¹⁴. Entretanto, o resultado obtido (Tabela 1) em tampão fosfato pH 7,40 + 1,0 % Tween 80 foi de 323 µg.mL⁻¹, bem distinto ao apresentado por Silva & Volpato¹⁷. Para fármacos classe II, fatores como pH do meio, concentração do tensoativo e temperatura devem ser rigorosamente controlados, pois exercem grande influência nos resultados experimentais.

Desenvolvimento de teste de dissolução

Até o presente momento, não estão disponíveis monografias farmacopéicas que incluam teste de dissolução para comprimidos de nimesulida. Assim, tornou-se interessante a proposição de um teste para determinação da dissolução de nimesulida. A etapa de desenvolvimento foi realizada conforme recomendações do FDA²⁵. Para isso, estudaram-se as características físico-químicas da molécula, buscando um meio que assegurasse condições *sink* e o fármaco se mantivesse estável^{2,3,19}.

Para o desenvolvimento do ensaio de dissolução para comprimidos de nimesulida, fármaco praticamente insolúvel em água, o uso de ten-

Meio	Solubilidade (µg.mL ⁻¹) ± DP
Água ultra-pura pH 5,95	6,08 ± 0,16
Tampão fosfato pH 6,80	13,98 ± 0,18
Tampão fosfato pH 6,80 + 1,0 % m/v Tween 80	101,35 ± 6,58
Tampão fosfato pH 6,80 + 2,0 % m/v Tween 80	185,70 ± 10,75
Tampão fosfato pH 6,80 + 1,0 % m/v SLS	142,75 ± 2,19
Tampão fosfato pH 6,80 + 2,0 % m/v SLS	248,87 ± 1,70
Tampão fosfato pH 7,40	37,64 ± 0,99
Tampão fosfato pH 7,40 + 0,5 % m/v Tween 80	108,43 ± 7,54
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,0 % m/v Tween 80	322,65 ± 13,65
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,5 % m/v Tween 80	507,25 ± 4,27
Tampão fosfato pH 7,40 + 0,5 % m/v SLS	93,80 ± 3,22
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,0 % m/v SLS	171,12 ± 3,30
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,5 % m/v SLS	267,95 ± 12,67

Tabela 1. Solubilidade da nimesulida em diferentes meios (n = 3).

soativos foi de fundamental importância na promoção da solubilidade, evitando a proposição de um meio contendo solventes orgânicos. O uso de solventes orgânicos é considerado inadequado, pois não simula condições do trato gastrointestinal ¹². De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, pôde-se observar que a incorporação do tensoativo sintético Tween 80 favoreceu a dissolução da nimesulida, o que foi analisado pelo aumento na ED %.

Em meio pH 7,4 sem tensoativo, a quantidade de nimesulida solúvel foi inferior a 70% em 30 min para os dois produtos avaliados e não se observou aumento significativo na dissolução após este tempo, sugerindo a saturação do meio. A realização dos ensaios de dissolução neste meio foi importante para avaliar o efeito da formulação no perfil de dissolução, uma vez que excipientes podem atuar de modo direto nos processos de desintegração e dissolução. Ambas as formulações avaliadas continham o tensoativo aniônico docusato de sódio, um agente molhante que promove a dissolução, e devido à sua presença a concentração do fármaco no meio pH 7,40 sem Tween 80 durante os ensaios de dissolução foi superior aos valores obtidos durante os estudos de solubilidade em pH 7,40. O efeito da formulação foi um importante fator na velocidade e extensão da liberação dos comprimidos de nimesulida e, isso pode ser um fator de relevância na liberação *in vivo* do medicamento. Deste modo, torna-se interessante um método apropriado para avaliar *in vitro* a liberação de nimesulida e, se possível que simule características *in vivo* do ambiente gastrointestinal humano. De acordo com Zoeller & Klein ¹³, meios biorrelevantes podem ser propostos de modo simplificado usando tensoativos sintéticos e com modificação do pH.

De acordo com os resultados obtidos em estudo de solubilidade, condições sink foram alcançadas no meio pH 7,40 + 1,0% m/v Tween 80. Neste meio, a quantidade de fármaco dissolvido foi superior a 85 % em 60 min. Apesar da

maior solubilidade da nimesulida no meio pH 7,40 + 1,5% m/v Tween 80, é recomendável o uso de menores concentrações de tensoativo, pois isto pode aumentar o poder discriminativo do método 7. O uso do aparato pá a 75 rpm apresentou os melhores resultados no meio pH 7,40 + 1,0% m/v Tween 80 do que quando o aparato cesta foi utilizado a 50 e 100 rpm. O perfil de dissolução obtido usando o aparato pá apresentou as maiores quantidades de nimesulida dissolvida e os menores valores de CV. Os perfis de dissolução do produto 1 obtidos por CLAE e espectrofotometria no meio pH 7,40 + 1,0 % m/v Tween 80 usando aparato pá a 75 rpm estão apresentado na Figura 1. Nesta condição experimental, os perfis de dissolução apresentaram-se semelhantes, sendo que os fatores diferença e semelhança foram determinados segundo o FDA 25. Os fatores diferença e semelhança apresentaram valores de respectivamente 2,72 e 83,03.

A nimesulida apresentou-se estável no meio após 24 h. A determinação da estabilidade é um importante parâmetro durante o desenvolvimento de testes de dissolução, auxiliando na seleção

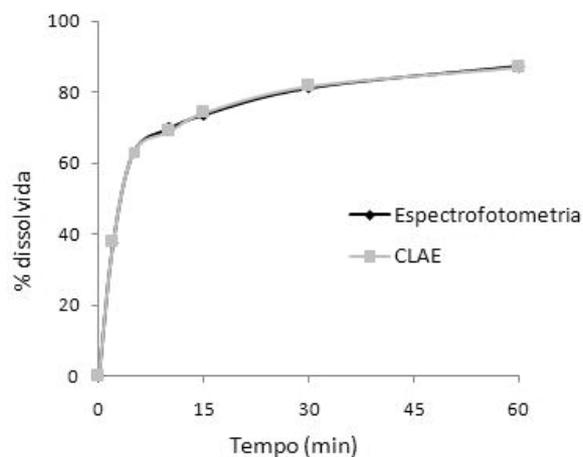


Figura 1. Perfis de dissolução da nimesulida (produto 1) obtidos por CLAE e espectrofotometria empregando meio tampão fosfato (0,05 M, pH 7,4) + 1,0 % m/v Tween 80 e aparato pá a 75 rpm (n = 12).

Meio de dissolução	ED % ± DP	ED % ± DP
	Produto 1	Produto 2
Tampão fosfato pH 7,40	66,09 ± 1,60	54,93 ± 0,66
Tampão fosfato pH 7,40 + 0,25 % m/v Tween 80	69,54 ± 0,69	66,58 ± 0,74
Tampão fosfato pH 7,40 + 0,5 % m/v Tween 80	70,25 ± 0,79	72,15 ± 0,97
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,0 % m/v Tween 80	78,84 ± 0,67	83,11 ± 0,79
Tampão fosfato pH 7,40 + 1,5 % m/v Tween 80	93,10 ± 1,44	97,28 ± 2,52

Tabela 2. Valores de eficiência de dissolução (ED %) de comprimidos de nimesulida em meio tampão fosfato (0,05 M, pH 7,4) considerando o efeito de diferentes concentrações de Tween 80. As determinações foram realizadas usando aparato pá a 75 rpm (n = 6).

do meio. Os resultados encontrados por espectrofotometria no UV-VIS foram de 100,35% para a solução padrão de nimesulida e 100,71% para solução do produto 1. Os resultados obtidos por CLAE foram 98,24% para a solução padrão de nimesulida e 98,90 % para solução do produto 1. Durante as corridas cromatográficas do estudo de estabilidade não foram observados o aparecimento de novos picos nos cromatogramas. Não foram encontradas diferenças significativas entre as soluções de nimesulida antes e após o processo de filtração. Os resultados obtidos por espectrofotometria foram de 99,81% e 99,52% para o método cromatográfico.

Apesar da baixa solubilidade em água da nimesulida, o fármaco é rápido e extensamente absorvido quando administrado via oral ^{2,19}. O pico plasmático de comprimidos de nimesulida 100 mg alcança concentrações em torno de 2,8 a 6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Os valores foram atingidos após 1.22 a 2.75 h ². Para comprimidos de liberação imediata contendo um fármaco com essas características farmacocinéticas é recomendável uma porcentagem de liberação igual ou superior a 85% em 60 min para assegurar a sua biodisponibilidade ^{1,4}.

Validação do teste de dissolução

A avaliação de diferentes metodologias analíticas é um importante parâmetro para a proposição de um novo teste de dissolução, ainda mais quando o meio for acrescido de agentes tensoativos. De acordo com Wang *et al.* ¹², o Tween 80 é um provável interferente durante a quantificação de fármacos no meio de dissolução, seja por CLAE ou espectrofotometria. Deste modo, ambas as metodologias foram avaliadas na quantificação da nimesulida.

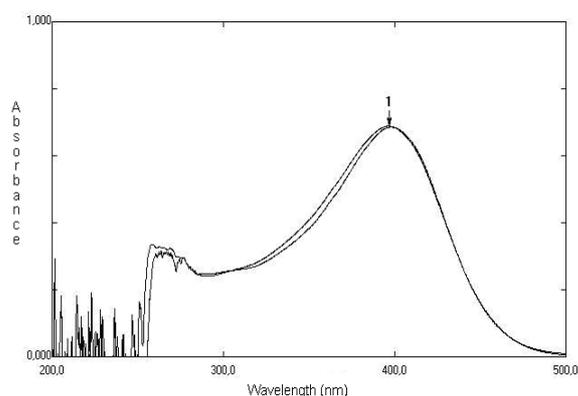


Figura 2. Espectros de absorção de soluções de nimesulida padrão e amostra (produto 1) preparadas no meio de dissolução (0,05 M, pH 7,4). + 1,0 % m/v Tween 80.

O estudo da seletividade por espectrofotometria não apresentou interferentes da formulação no comprimento de onda selecionado de 398 nm. Os espectros de absorção das soluções padrão e amostra (produto 1) estão apresentados na Figura 2. O estudo da seletividade por CLAE apresentou os mesmos resultados, sendo que ainda foi possível a determinação da pureza do pico cromatográfico utilizando detector de arranjo de diodos.

O método espectrofotométrico apresentou-se linear na faixa de 8-28 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. O coeficiente de correlação (r) foi de 0,9995, apresentando a equação de reta $y = 0,0344 (\pm 0,0001) x + 0,0079 (\pm 0,0036)$. A absorvidade molar da nimesulida no meio foi aproximadamente 11000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. O método por CLAE apresentou-se linear na faixa de 30-150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. O r foi de 0,9996, apresentando a equação de reta $y = 14321 (\pm 166) x + 10056 (\pm 7686)$.

Métodos analíticos	Tempos (min)	Precisão Intra-dias % dissolvida \pm CV (n = 6)	Precisão Inter-dias % dissolvida \pm CV (n = 12)
Espectrofotometria no UV-VIS	2	37,55 (\pm 21,32)	36,50 (\pm 15,45)
	5	62,97 (\pm 2,54)	61,55 (\pm 5,21)
	10	69,70 (\pm 1,86)	71,53 (\pm 3,47)
	15	73,52 (\pm 1,07)	76,86 (\pm 4,81)
	30	81,27 (\pm 1,34)	83,09 (\pm 2,83)
	60	87,08 (\pm 1,19)	89,23 (\pm 2,68)
CLAE	2	37,67 (\pm 22,35)	36,89 (\pm 16,22)
	5	63,04 (\pm 0,84)	62,46 (\pm 3,03)
	10	68,90 (\pm 1,14)	71,78 (\pm 5,08)
	15	74,17 (\pm 3,99)	77,62 (\pm 6,16)
	30	81,57 (\pm 1,32)	84,65 (\pm 4,37)
	60	86,98 (\pm 1,84)	89,15 (\pm 3,46)

Tabela 3. Precisão intra e inter-dias do teste de dissolução para comprimidos de nimesulida.

O perfil de dissolução do produto 1 foi determinado no meio pH 7,40 + 1,0% m/v Tween 80 usando aparato pá a 75 rpm em dois dias diferentes. A precisão foi avaliada intra e interdias por CLAE e espectrofotometria. Os resultados de porcentagem dissolvida do fármaco e CV para o produto 1 estão apresentados na Tabela 3. A comparação estatística dos resultados obtidos por ambos os métodos usando o teste Tukey ($P < 0,05$) não mostrou diferenças significativas entre os resultados alcançados.

A exatidão foi determinada pela R % de quantidades conhecidas de nimesulida. Recuperações entre 95 a 105% são recomendáveis. Os resultados encontrados para R% foram satisfatórios e estão apresentados na Tabela 4.

Método analítico	Quantidade adicionada (mg)	Recuperação (%)
Espectrofotometria no UV-VIS (n=3)	16	101.60
	20	101.88
	24	101.04
CLAE (n=3)	75	99.64
	100	97.88
	125	99.68

Tabela 4. Exatidão do teste de dissolução para comprimidos de nimesulida.

CONCLUSÕES

A avaliação da dissolução de formas farmacêuticas de uso oral contendo fármacos de baixa solubilidade é de grande importância para avaliação de desvios de qualidade e durante o desenvolvimento de novos produtos. Entretanto, o desenvolvimento de testes de dissolução para fármacos pouco solúveis pode ser um trabalho difícil. Para desenvolver um teste de dissolução para nimesulida, um fármaco praticamente insolúvel em água, realizou-se a adição de tensoativos e a modificação do pH do meio como estratégias para promover a solubilidade do fármaco. Deste modo, foi possível estabelecer condições para teste de dissolução de comprimidos nimesulida em meio que assegurou condições sink, bem como foram padronizadas metodologias analíticas por espectrofotometria no UV-VIS e CLAE para quantificação da droga no meio de dissolução.

Agradecimentos. Os autores agradecem ao apoio financeiro do CNPq e da Unifal MG.

REFERÊNCIAS

- Amidon, G.L., H. Lennernäs, V.P. Shah & J.R. Crison (1995) *Pharm. Res.* **12**: 413-20.
- Farmacopéia Portuguesa VII (2002) Edição Oficial. Imprensa Nacional, Casa da Moeda, Portugal.
- Dellis, D., C. Giaginis & A. Tsantili-Kakoulidou (2007) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **44**: 57-62.
- Yu, L.X., G.L. Amidon, J.E. Polli, H. Zhao, M.U., Mehta, D.P. Conner, V.P. Shah, L.J. Lesko, M. Chen, V.H.L. Lee & A.S. Hussein (2002) *Pharm. Res.* **19**: 413-20.
- Fortunato, D. (2005) *Dissol. Technol.* **12** (3): 12-4.
- Storey, D.E. (1996) *Drug Inf. J.* **30**: 1039-44.
- Qureshi, S.A. (2006) *Dissol. Technol.* **13** (1): 18-23.
- Noory, C., N. Tran, L. Ouderkirk & V. Shah (2000) *Dissol. Technol.* **7** (1): 12-4.
- Rohrs, B.R. (2001) *Dissol. Technol.* **8** (3): 1-5.
- Shah, V.P., J.J. Konecny, R.L. Everett, B. McCullough, A.C. Noorizadeh & J.P. Skelly (1989) *Pharm. Res.* **6**: 12-4.
- Brown, C.K., H.P. Chokshi, B. Nickerson, R.A. Reed, B.R. Rohrs & P.A. Shah (2004) *Pharm. Technol.* **28**: 56-65.
- Wang, Q., D. Ma & J. P. Higgins (2006) *Dissol. Technol.* **13** (3): 6-13.
- Zoeler, T. & S. Klein (2007) *Dissol. Technol.* **14** (4): 8-13.
- Park, S. & H. Choi (2006) *Int. J. Pharm.* **321**: 35-41.
- Abdelkader, H., O.Y. Abdallah & H.S. Sallem (2008) *AAPS Pharm. Sci. Tech.* DOI: 10.12081s12249-008-9094-0.
- Dashora, K., K. Saraf & S. Saraf, (2007) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **43**: 555-62.
- Silva, R.L. & N.M. Volpato (2002) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **38**: 163-72.
- US Pharmacopoeia, 31th. NF-26 (2008) <1092> The Dissolution Procedure: Development e Validation. US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD.
- Bernareggi, A. (1998) *Clin. Pharmacokinet.* **4**: 247-74.
- Ruela, A.L.M., M.B. Araújo & G.R. Pereira (2009) *Quim. Nova.* **32**: 165-8.
- ICH (2005) *Validation of Analytical Procedures: Text e Methodology (Q2R1)*. International Conference on Harmonization, Geneva.
- Seedher, N. & S. Bhatia (2003) *Pharm. Sci. Technol.* **4**: 1-9.
- Piel, G., B. Pirotte, I. Delneuve, P. Neven, G. Llabres, J. Delarge & L. Delattre (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**: 475-80.
- Agrawal, S., S.S. Pancholi, N.K. Jain & G.P. Agrawal (2004) *Int. J. Pharm.* **274**: 149-55.
- FDA (1997) Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Food & Drug Administration, Rockville, MD.