

Comparação da qualidade de comprimidos de nimesulida ao longo do seu prazo de validade utilizando ensaios físico-químicos

Comparison of the quality of nimesulide tablets over their shelf life using physical-chemical tests

Mariana Alves Feliciano de Souza¹, Diego Ferrari Miranda¹, Marcelo Antônio de Oliveira¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Marcelo Antônio de Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1749

Email: marcelo.oliveira@ufes.br

Submetido em 21/12/2020

Aceito em 09/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v2i1.33658>

RESUMO

A nimesulida pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Em virtude de seu potencial terapêutico, este medicamento acaba sendo usado em larga escala no Brasil. Seu mecanismo de ação está associado à inibição das enzimas ciclo-oxigenases, preferencialmente da COX-2. A menor afinidade pela COX-1 reduz os efeitos adversos que os AINEs podem causar. O uso desse medicamento teve início na Itália a partir de 1985, porém anos após seu lançamento surgiram casos de hepatotoxicidades e insuficiência hepática, alguns deles fatais. Para minimizar os riscos e padronizar a fabricação dos medicamentos, a ANVISA, por meio da Farmacopeia Brasileira, estabelece requisitos mínimos de qualidade a serem seguidos. Na avaliação da qualidade da nimesulida comprimidos, foram escolhidos o medicamento de referência, um medicamento similar e dois medicamentos genéricos com data de fabricação recente e próxima ao vencimento, para acompanhar possíveis alterações de qualidade. A partir dos resultados obtidos foi possível observar que o fármaco se demonstrou estável ao longo do seu prazo de validade em todas as amostras analisadas, com ausência de identificação de produtos de degradação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), ou alteração significativa nos parâmetros de qualidade dos medicamentos. A CLAE também se mostrou adequada diante dos parâmetros de performance cromatográficos obtidos. No entanto, a cedência do fármaco foi alterada ao longo do tempo, comprovado pelos ensaios de dissolução e perfil de dissolução, com uma pequena perda de cedência, o que não compromete a qualidade do medicamento ao longo do prazo de validade.

Palavras-chave: Nimesulida. Controle de Qualidade. Prazo de Validade. Estabilidade. Armazenamento.

ABSTRACT

Nimesulide belongs to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Due to its therapeutic potential, this medication has been used on a large scale in Brazil. Its mechanism of action is associated with the inhibition of cyclooxygenase enzymes, preferably COX-2. The lower affinity for COX-1 reduces the adverse effects that NSAIDs can cause. The use of this medication started in Italy in 1985, but years after its launch, there were cases of hepatotoxicities and liver failure, which in some cases were fatal. To minimize risks and standardize the manufacture of medicines, ANVISA, through the Brazilian Pharmacopoeia, establishes the minimum quality requirements to be followed. To assess the quality of nimesulide tablets the reference drug, a similar drug and two generic drugs with a recent manufacturing date and close to the expiration date were chosen to monitor possible quality changes. From the results obtained, it was possible to observe that the drug proved to be stable, throughout its validity period in all analyzed samples, with the absence of identification of degradation products by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), or significant change in the quality parameters of the drugs. HPLC was also shown to be adequate in view of the chromatographic performance parameters obtained. However, the dissolved percentage of the drug was changed over time, as evidenced by the dissolution tests and dissolution profile, which does not compromise the quality of the drugs over the expiration date.

Keywords: Nimesulide. Quality Control. Expiration Date. Stability. Storage.

INTRODUÇÃO

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) amplamente utilizado no Brasil. Além da sua ação anti-inflamatória, apresenta atividades antipiréticas e analgésicas, sendo bastante prescrita por apresentar maior eficácia que outros medicamentos da mesma classe (ARAUJO, 2012).

Os anti-inflamatórios não esteroidais apresentam como mecanismo de ação a inibição das enzimas ciclo-oxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2) e podem ser classificados como não-seletivos (inibem COX-1 e COX-2) e seletivos (inibem apenas COX-2).

A COX-1 é chamada de constitutiva, expressada por grande parte dos tecidos e responsável por diversos processos fisiológicos. Com isso, quando o AINE é classificado como não-seletivo, ao inibir esta enzima faz com que os efeitos adversos apareçam.

A COX-2 é chamada de induzida, costuma ser ativada apenas por processos inflamatórios e irá catalisar a síntese das prostaglandinas que são responsáveis pela dor, febre e edema encontrados nos processos inflamatórios. Ao inibir a COX-2 não há síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, os sinais e sintomas são minimizados (RANG & DALE, 2011). No que diz respeito a nimesulida, há evidências de que a inibição é preferencialmente da COX-2 e que sua ação sobre a COX-1 é muito pequena, o que reduz os riscos de lesões gastrointestinais (ARAUJO, 2012).

Quanto à classificação biofarmacêutica, a nimesulida pertence a categoria II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) (SILVA & VOLPATO, 2002). Possui pKa próximo a 6,5 (FONSECA, 2007), sendo um diferencial a presença de um radical sulfonânido no lugar do radical carboxílico que está presente em outros compostos da classe. A nimesulida (figura 1) apresenta nomenclatura química de *N*-(4-nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida e a presença do grupo metanossulfonamida que determina seu caráter de ácido fraco, o que leva a ter boa tolerabilidade gástrica. É praticamente insolúvel em água, com baixa solubilidade em etanol, e com maior solubilidade em acetona (PEREIRA et al., 2011).

Na Itália, a nimesulida foi comercializada a partir de 1985 e anos após ser lançada foram registrados casos de hepatotoxicidade, porém este mecanismo ainda é desconhecido. Devido aos casos de hepatotoxicidade e insuficiência hepática fatal, alguns países voltaram os olhos para a eficácia e para o perfil de segurança da nimesulida (ARAUJO, 2012).

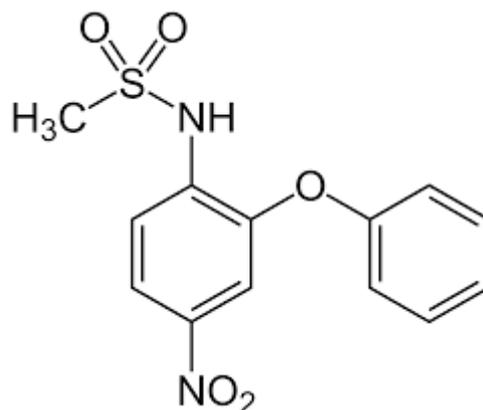


Figura 1. Estrutura molecular da nimesulida. Fonte: BRASIL, 1999a.

A EMEA (“*European Medicines Agency*” - “*Agência Europeia de Medicamentos*”) recomenda que o tempo de uso deste medicamento seja restrito, a fim de reduzir riscos de dano hepático (OMS, 2007). Essa medida foi adotada devido aos diversos casos de insuficiência hepática, já relatados, relacionados ao seu uso prolongado (GONSALVES et al., 2013).

Com o registro de casos fatais, efeitos adversos que podem prejudicar os usuários e outros fatores mostram a importância e necessidade de fiscalização de produtos. No Brasil, atualmente, a fiscalização é realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 1999a).

A história da Vigilância Sanitária em medicamentos no Brasil começa em 1976. A Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 foi a primeira legislação que definiu os conceitos de controle de qualidade de medicamentos e dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências (BRASIL, 1976a). A Lei 6.360/76 define como controle de qualidade o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamento e demais produtos, para que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade.

Até 1977 a equivalência terapêutica era responsabilidade única e exclusiva do próprio fabricante e após 1977, com o decreto 79.094 que regulamentou a Lei 6.360/76, todos os medicamentos estavam sob o controle da Vigilância Sanitária (BRASIL, 1976a; BRASIL, 1976b).

Em 1988, com a aprovação da Constituição Federal, a Vigilância Sanitária ganha mais um enfoque dentro da Saúde, que foi ainda reforçado pela Lei Orgânica da Saúde 8080/90, lei que regulamenta os preceitos constitucionais do SUS, reforçando o papel da Vigilância Sanitária de garantir a melhoria da qualidade de vida da população. E desta forma houve um

Health and Biosciences, v.2, n.1, abr. 2021

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

aumento na demanda de trabalho da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS), que era o setor criado pelo Ministério da Saúde com o objetivo de fiscalizar a vigilância sanitária nas indústrias farmacêuticas (BRASIL, 1990).

Em 1996 entra em vigor no Brasil a Lei 9.279 de 14 de maio, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial e a proteção dos direitos relativos à propriedade industrial, considerando o seu interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País (BRASIL, 1996). Assim, o Brasil passa a respeitar o acordo de Patentes da Organização Mundial do Comércio (OMC).

A Lei de Propriedade Industrial permite que patentes expedidas no exterior sejam reconhecidas no Brasil e só pode ser produzido o medicamento após expirar o tempo de patente. Assim, a invenção cairia em domínio público, sendo permitido explorar tal produto. Este acordo de patentes é válido para qualquer tipo de mercadoria, incluindo medicamentos e produtos de saúde. O Supremo Tribunal de Justiça (STJ) determinou que os produtos que não tivessem entrado no Brasil até 14 de maio de 1997 deveriam respeitar o tempo de patente. É importante relatar que até 1996 qualquer medicamento que era lançado no exterior poderia ser produzido no Brasil e comercializado livremente.

No fim da década de 90, o Brasil também teve um “boom” dos medicamentos falsificados e adulterados relatados na imprensa na época, inclusive com ausência do fármaco em algumas vezes (OLIVEIRA et al., 2006).

Assim, impulsionado pelo Sistema de Saúde para garantir a Vigilância Sanitária no Brasil, pelo contexto da situação de fiscalização de medicamentos, pelo acordo firmado junto à OMC, pelas falhas de qualidade de medicamentos no mercado nacional, pela importância de se produzir medicamentos com qualidade, houve em 26 de janeiro de 1999, através da Lei 9782/1999, a criação da ANVISA, uma agência reguladora, sob a forma de autarquia vinculada ao Ministério da Saúde, que apresenta como finalidade institucional:

“Promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (BRASIL, 1999a).”

Logo em seguida à criação da ANVISA houve, também, a criação e implementação do medicamento genérico na Lei 9787/1999, que já era produzido nos Estados Unidos desde 1984 (BRASIL, 1999b). A ideia era garantir, fiscalizar e produzir medicamentos com maior qualidade, respeitando o direito de patente. Atualmente, tem-se as resoluções nº 16 e 17 de 2

de março de 2007 que aprovam o Regulamento Técnico para registro de Medicamento Genérico e Similar, respectivamente (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b). As empresas interessadas em produzir esses tipos de medicamento devem estar de acordo com os dispositivos destes regulamentos e para o cumprimento das exigências das legislações de genéricos e similares, ambos os medicamentos devem cumprir com o estabelecido na monografia da Farmacopeia Brasileira vigente (BRASIL, 2019a), bem como os testes *in vitro* de equivalência farmacêutica e *in vivo* de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa dependendo da forma de registro do medicamento.

A indústria farmacêutica é de extrema importância para desenvolver os cuidados à saúde, o que torna necessário um controle de qualidade adequado e rigoroso. Para que os produtos farmacêuticos estejam de acordo com as normas da ANVISA, as indústrias devem seguir o regulamento das Boas Práticas de Fabricação na Indústria Farmacêutica por meio da Resolução RDC no 301 de 2019 que “dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos” (BRASIL, 2019b).

Para o gerenciamento da qualidade é necessário que a indústria invista em equipamentos de qualidade para a realização dos procedimentos, recursos humanos qualificados e infraestrutura adequada. A higiene e sanitização devem ser checadas em todas as etapas de produção de medicamentos visto que é exigido alto nível destas. Quando o controle de qualidade é bem feito garante a confiabilidade de seus produtos para a população, além de garantir eficácia e segurança (GIL, 2010).

O controle de qualidade (CQ) é dividido em: físico, químico, microbiológico e de material de embalagem.

No CQ físico são realizados testes que avaliam a integridade do produto e formas farmacêuticas. No CQ químico os testes são realizados para avaliar a integridade da molécula, teor do fármaco, solubilização e outros. O CQ microbiológico permite a avaliação da contaminação microbiana nos produtos e no CQ de material de embalagem são analisadas as características das embalagens (BRASIL, 2019a).

Os testes realizados para o controle de qualidade dos medicamentos estão dispostos na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2019), sendo esta definida como “[...] o compêndio que define as especificações para o controle de qualidade medicamentos e insumos para saúde” (ANVISA, 2013).

O perfil de dissolução é mais um teste de qualidade de produtos sólidos e pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco

dissolvido em função do tempo, empregando-se, geralmente, as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na monografia do medicamento inscrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a). Este teste é utilizado para estabelecer a equivalência farmacêutica entre produtos, avaliados pelo fator de similaridade (F2). Para registro de quaisquer medicamentos como genéricos ou similares, sendo estes nas formas de comprimidos ou cápsulas é exigido o F2. O F2 não é um teste de controle de qualidade para aprovação de lotes, mas é um teste descrito em legislação específica (BRASIL, 2010) para efeito de registro do medicamento como similar ou genérico. Esta avaliação do F2 não é parte integrante das análises de aprovação de um lote produzido Ela é realizada apenas para registro e renovação de registro de medicamentos em lotes estabelecidos pela própria indústria.

Outro parâmetro muito importante para a produção de produtos farmacêuticos é a estabilidade, que pode ser afetada por diversos fatores como calor, umidade, incidência de luz, excipientes, solventes, processos de fabricação, entre outros. Para minimizar problemas relacionados à estabilidade, a resolução RDC nº 318 de 2019 “estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências”. Entre as diversas informações contidas nessa resolução destacam-se: o estudo de estabilidade acelerada, onde degradação do produto farmacêutico é acelerada de forma forçada; o estudo de estabilidade de acompanhamento, onde verificam-se se as características do produto são mantidas; e o estudo de estabilidade de longa duração, realizado para verificar as características do produto durante o prazo de validade, e de forma opcional após o prazo de validade para que seja possível confirmá-lo e recomendar as condições de armazenamento. O teste de estabilidade é definido como um conjunto de testes projetados para que, a partir das informações sobre estabilidade, seja possível definir seu prazo de validade e condições adequadas de armazenamento (BRASIL, 2019c).

Considerando que a nimesulida é um medicamento de grande uso no Brasil e deve-se atentar para a real qualidade deste produto no mercado brasileiro, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade da nimesulida comprimidos em medicamentos de referência, similares e genéricos do mercado brasileiro. Estes medicamentos foram selecionados com data de fabricação recente e próxima ao vencimento para garantir que os medicamentos tenham qualidade e estabilidade ao final da validade, avaliando-se de acordo com os parâmetros farmacopeicos e com o F2.

Diante das evidências de problemas de qualidade já relatados com tal medicamento e da necessidade de minimizá-los a fim de melhorar a segurança e eficiência do mesmo frente aos

usuários é notória a importância da realização dos testes de controle de qualidade físico-químicos. Além disto, existem dúvidas quanto ao real prazo de validade destes medicamentos, o que também pode ser melhor elucidado a fim de determinar se possuiu qualidade adequada ao final do prazo de validade recomendado pelas empresas fabricantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras

Foram comparadas as formulações de um medicamento referência novo após fabricação (REFn) e o mesmo medicamento referência próximo do vencimento da validade (REFv), um medicamento similar novo após fabricação (SIMn) e o mesmo medicamento similar próximo do vencimento da validade (SIMv) e dois medicamentos genéricos após a fabricação (GEN_{1n} e GEN_{2n}) e próximo do vencimento do prazo de validade (GEN_{1v} e GEN_{2v}). As formulações farmacêuticas descritas pelo fabricante foram:

- Medicamento Referência (REFn e REFv): Contém 100 mg de nimesulida.

Excipientes: celulose microcristalina, docusato de sódio, amidoglicolato de sódio, hidroxipropilcelulose, lactose monoidratada, óleo vegetal hidrogenado e estearato de magnésio.

- Medicamento Similar (SIMn e SIMv): Contém 100mg de nimesulida.

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio e lactose monoidratada.

- Medicamento Genérico (GEN_{1n} e GEN_{1v}): Contém 100mg de nimesulida.

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio, lactose monoidratada e álcool etílico.

- Medicamento Genérico (GEN_{2n} e GEN_{2v}): Contém 100mg de nimesulida.

Excipientes: docusato de sódio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, hiprolose, amidoglicolato de sódio, óleo vegetal hidrogenado e estearato de magnésio.

Parâmetros em estudo

Para o desenvolvimento do trabalho foram analisados os parâmetros disponíveis na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, na monografia de nimesulida comprimidos de 100 mg. Além destes, realizou-se o perfil de dissolução dos medicamentos para efeito de comparação de F2 (fator de similaridade), conforme a legislação pertinente (BRASIL, 2019b).

Identificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

A nimesulida foi identificada a partir da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), onde o tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida no método de doseamento, deve corresponder ao pico principal da solução padrão (BRASIL, 2019b). Utilizou-se um cromatógrafo provido de detector ultravioleta/DAD (marca Waters) a 220 nm; coluna C18 (octadecilsilano) 250 x 4,6 mm, 5 μm ; temperatura ambiente (30 °C); fluxo 1,8 mL.min⁻¹; fase móvel: água e acetonitrila (50:50); solução amostra e padrão diluídas a 0,02 mg.mL⁻¹.

Teste de dureza

O teste de dureza, segundo descrito na Farmacopeia Brasileira 6^a edição, permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O ensaio foi realizado com 10 comprimidos, os quais foram testados individualmente. Os resíduos superficiais foram eliminados antes da realização do teste, a força foi medida em newtons (N) e o resultado analisado através da avaliação individual dos comprimidos. O resultado é apenas informativo, sem caráter de reprovação (BRASIL, 2019b).

Teste de friabilidade

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6^a edição, o teste de friabilidade determina a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Para os comprimidos com peso médio inferior a 0,65 g deve-se utilizar 20 comprimidos. Já com peso médio superior a 0,65 g utilizam-se 10 comprimidos. Pesou-se, com exatidão os comprimidos, e em seguida, foi inserido no friabilômetro. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto (rpm) e o tempo de teste para 4 minutos. Após os 4 minutos, qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos foi removido e pesou-se novamente. Neste teste foi considerado aceitável uma perda igual ou inferior a 1,5% (BRASIL, 2019b).

Teste de desintegração

No teste de desintegração, foram utilizados seis comprimidos do lote, os quais se desintegram dentro do limite de tempo especificado quando submetidos à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas na Farmacopeia Brasileira 5^a edição. Cada comprimido foi colocado em um tubo da cesta e adicionou-se um disco a cada tubo para depois ligar o aparelho. Como líquido de imersão utilizou-se a água, e foi mantida a 37° C, conforme

descrito na Farmacopeia. Após 30 minutos, todos os comprimidos devem desintegrar (BRASIL, 2019b).

Quantificação por UV

O teor foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (equipamento GTA 96) descrito na monografia da nimesulida comprimidos. Foram pesados, e posteriormente macerados, 20 comprimidos e, logo após, aproximadamente 0,1 g da amostra foi transferida para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se ao balão 60 mL de hidróxido de sódio 0,01 M agitando-se por 40 minutos em agitador mecânico. Logo após, completou-se o volume com o mesmo solvente e filtrou-se. Em seguida, diluiu-se sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). A solução padrão do fármaco foi preparada na mesma concentração, utilizando-se o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram medidas em 392 nm e o hidróxido de sódio 0,01 M foi utilizado para ajuste do zero. Calculou-se o teor de nimesulida na amostra a partir das leituras obtidas (BRASIL, 2019b).

Teste de dissolução

Para o teste de dissolução (equipamento Nova Ética (Ethyk), modelo 299) foi utilizado o tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v), 900 mL como meio de dissolução, pás com 75 rpm por 45 minutos. Após o teste, retirou-se alíquota do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se em água até concentração adequada e, posteriormente, foram medidas as absorvâncias em 392 nm no espectrofotômetro, utilizando-se o mesmo solvente para ajuste do zero. Foi calculada a quantidade de nimesulida dissolvida no meio, comparando-se as leituras obtidas com a da solução padrão de nimesulida na concentração de 0,0015% (p/v), preparada nas mesmas condições que as amostras. Não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de nimesulida se dissolvem em 45 minutos (BRASIL, 2019b).

Perfil de dissolução

O perfil de dissolução é um estudo comparativo com ensaios analíticos e coletas em múltiplos tempos que permite avaliar a dissolução de um determinado fármaco e comparar duas formulações. O medicamento referência novo, após fabricação (REFn,) foi comparado com o medicamento referência velho, próximo do vencimento da validade (REFv), com o medicamento similar novo após fabricação (SIMn) e com o medicamento similar velho, próximo do vencimento da validade (SIMv). Dois medicamentos genéricos, GEN₁ e GEN₂

também foram avaliados sob as mesmas condições, após fabricação e perto do vencimento.

Foram traçados gráficos e a comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações foi realizada pelo cálculo do fator de similaridade (F2) (BRASIL, 2019b).

Segundo a RDC nº 31/2010, para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes o valor do fator de semelhança deve estar compreendido entre 50 e 100, os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações, sendo que o número de pontos de coleta deve ser representativo (até que se obtenha platô na curva) e deve-se ter, no mínimo, cinco tempos para utilizar as médias no cálculo de F2 e os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. O cálculo de F2 segue a equação:

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

Onde: n = número de tempos de coleta; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); Tt = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados, o tempo de retenção encontrado para o fármaco na solução padrão (5,6 min) foi o mesmo encontrado nas soluções das amostras dos medicamentos avaliados, considerando-se assim as amostras como identificadas quanto à presença do fármaco nimesulida. A figura 2 apresenta apenas os cromatogramas das amostras após fabricação (REF_n, SIM_n, GEN_{1n} e GEN_{2n}) e todas apresentaram-se de acordo.

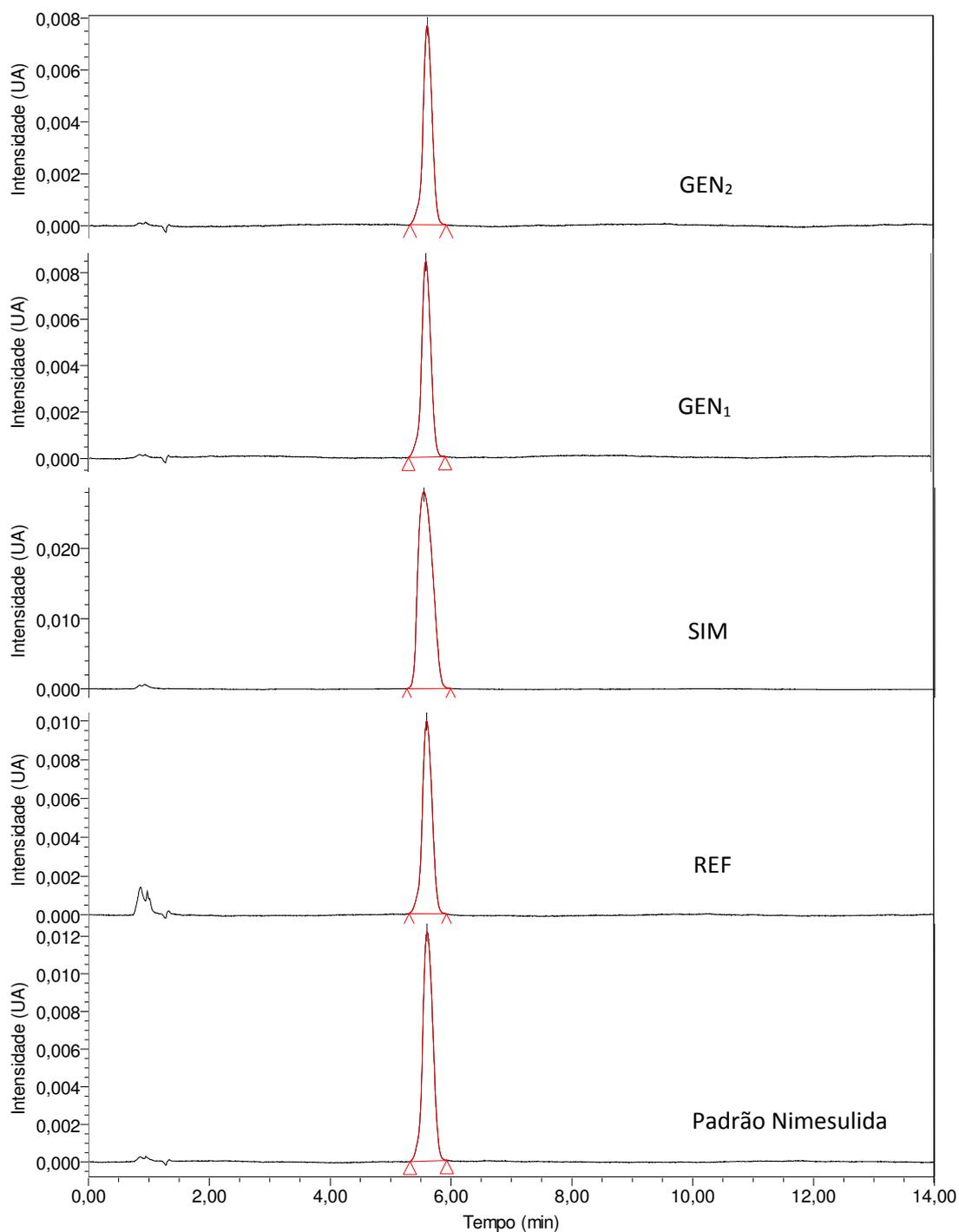


Figura 2. Cromatograma da solução padrão de nimesulida e das soluções das amostras das especialidades farmacêuticas SIM_n, REF_n, GEN_{1n} e GEN_{2n}.

Para avaliar a qualidade do cromatograma obtido na CLAE, os parâmetros de performance cromatográficos foram calculados. O fator de retenção (k') avalia o grau de afinidade do analito com a fase estacionária e o valor ideal de k' deve estar entre 0,5 e 20. O número de pratos teóricos (N) estima a eficiência da coluna na separação do analito e o número

de pratos teóricos por coluna deve ser de, no mínimo, 2000. O fator de cauda (Tf) avalia a simetria do pico e apresenta valor igual a 1 quando o pico é perfeitamente simétrico (SILVEIRA et al., 2018). À medida que Tf aumenta, a precisão da análise se torna menos confiável, e autores relatam que valores menores ou igual a 2 são aceitáveis. A partir dos valores dispostos na tabela 1 pode-se confirmar a qualidade dos cromatogramas obtidos, uma vez que todos os parâmetros avaliados de adequabilidade do sistema estão dentro do especificado.

Tabela 1. Parâmetros de performance cromatográficos para análise de nimesulida por CLAE.

Parâmetros de performance	Valor
Fator de retenção (k')	5,23
Nº de pratos teóricos (N)	5154 pratos/coluna
Fator de cauda (Tf)	1,04

Na avaliação dos cromatogramas dos medicamentos não foi possível visualizar nenhum pico referente a possíveis produtos de degradação, observando-se, apenas, o pico do fármaco, não havendo redução de área do fármaco, o que caracterizaria uma perda do fármaco. Isto demonstra que nos medicamentos avaliados (REF_v, REF_n, SIM_v, SIM_n, GEN_{1n}, GEN_{1v}, GEN_{2n} e GEN_{2v}), mesmo que próximo ao prazo de vencimento da validade, não há produtos de degradação, demonstrando assim a estabilidade do fármaco durante todo prazo de validade.

Determinação de peso

Os resultados obtidos na determinação de peso para as amostras podem ser observados na tabela 2. De acordo com os resultados, as amostras cumpriram com os requisitos do teste, uma vez que a Farmacopeia Brasileira (2019) determina que para comprimidos com peso acima de 250 mg deve-se tolerar variação de $\pm 5,0\%$. Observa-se que todos os medicamentos cumpriram a especificação.

Tabela 2. Resultados obtidos na determinação de peso.

Amostras	Peso médio (mg)	Menor variação	Maior variação
	n = 20	observada (%)	observada (%)
REFn	403,0	-4,04	1,86
REFv	409,1	-3,01	2,44
SIMn	408,0	-2,89	2,16
SIMv	415,9	-2,55	2,12
GEN ₁ n	395,8	-2,59	2,84
GEN ₁ v	399,8	-3,02	3,12
GEN ₂ n	405,8	-4,01	2,58
GEN ₂ v	408,4	-2,54	1,97

Dureza

Os resultados obtidos no teste de dureza podem ser observados na tabela 3. Os comprimidos apresentaram resistência superior a 3 kgf (30 N), com exceção do REFn. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019b) a dureza tem caráter apenas informativo na legislação atual. Entre os possíveis fatores que podem estar relacionados a baixa resistência de REFn, citam-se: alta velocidade de compressão que é um fator conhecido; ajuste de força de compressão na máquina de comprimir; e baixa concentração do aglutinante (hidroxipropilmetilcelulose). A ANVISA, no entanto, não reconhece possíveis alterações nos medicamentos de referência se este estiver fora dos padrões, visto que o medicamento referência é protegido por patente e não é obrigado pela ANVISA a expor os testes de Controle de Qualidade e especificações internas da Indústria produtora do mesmo.

Pode-se observar que REFv apresenta uma dureza bem maior em relação à REFn. Isto poderia ser explicado pelo efeito tardio da aglutinação, que com o passar do tempo promove o aumento da dureza. Aliás, o efeito do aumento da dureza nos comprimidos no fim do prazo de validade pode ser observado em quase todas as amostras, corroborando com o fato do efeito aglutinante ao longo do tempo.

Tabela 3. Resultados dos testes de dureza.

Amostras	Valor médio (kgf)	Menor valor	Maior valor
	n = 10	observado (kgf)	observado (kgf)
REFn	2,43	2,3	2,5
REFv	3,8	3,4	4,0
SIMn	5,85	5,4	6,0
SIMv	5,68	5,4	5,9
GEN ₁ n	5,25	4,8	5,6
GEN ₁ v	6,30	5,8	6,7
GEN ₂ n	5,10	4,8	5,4
GEN ₂ v	5,85	5,4	6,5

Friabilidade

De acordo com a Farmacopeia Brasileira são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Foi observada uma perda de peso acima do limite estabelecido no REFn (BRASIL, 2019b) (Tabela 4). O desvio de qualidade observado no REFn reforça a ideia de que pode ter ocorrido problemas de compressão ou problema de aglutinação como uma quantidade insuficiente de hidroxipropilmetilcelulose ou outro problema de processo produtivo. No entanto, ressalta-se que se trata do medicamento de referência. Sugere-se então que a dureza baixa de REFn influenciou diretamente no seu resultado de friabilidade.

Tabela 4. Resultados dos testes de friabilidade.

Amostras	Perda (%)
REFn	1,8872
REFv	0,5369
SIMn	0,3334
SIMv	0,3725
GEN ₁ n	0,4251
GEN ₁ v	0,4589
GEN ₂ n	0,6412
GEN ₂ v	0,6584

Desintegração

O teste de desintegração foi realizado utilizando-se água como líquido de imersão à temperatura de 37 ± 1 °C, conforme as especificações farmacopeicas. Os tempos de desintegração de cada amostra podem ser observados na tabela 5 e todos apresentaram tempos inferiores a 30 minutos, portanto, todas estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Como era de se esperar, observou-se que os medicamentos com menor dureza apresentaram uma desintegração mais rápida.

Tabela 5. Resultados do teste de desintegração.

Amostras	Desintegração (tempo)
REF _n	1'8''
REF _v	2'
SIM _n	3'5''
SIM _v	2'35''
GEN _{1n}	3'
GEN _{1v}	5'20''
GEN _{2n}	3'30''
GEN _{2v}	5'50''

Teor (doseamento)

Os resultados obtidos da determinação do teor de cada amostra por espectrofotometria UV estão apresentados na tabela 6. Todas as amostras estão de acordo com as especificações farmacopeicas (no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de nimesulida), indicando a estabilidade química do fármaco ao longo do prazo de validade.

Tabela 6. Resultados das leituras (absorvâncias) e dos teores obtidos por espectrofotômetro UV a 392 nm.

Amostras	Absorvância	Teor (%)
Padrão	0,898	
REF _n	0,893	99,44
REF _v	0,880	98,00
SIM _n	0,925	103,01
SIM _v	0,864	96,21
GEN _{1n}	0,892	99,33
GEN _{1v}	0,886	98,66
GEN _{2n}	0,899	100,11
GEN _{2v}	0,856	95,32

Dissolução

A tabela 7 apresenta os resultados de dissolução dos medicamentos avaliados. Para aprovação no primeiro estágio todas as cubas devem apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$. A tolerância (Q) descrita para nimesulida é 80%. Assim, todos os produtos analisados estão em conformidade com o especificado, acima de 85% ($80 + 5$).

Tabela 7. Porcentagem do fármaco dissolvido após 45 minutos.

Amostras	Valor médio (% dissolvida) n = 6	Menor valor observado (% dissolvida)	DPR
REFn	95,46	92,81	2,22
REFv	98,57	93,48	2,67
SIMn	103,45	100,12	2,04
SIMv	93,89	91,47	3,51
GEN ₁ n	94,78	91,25	3,12
GEN ₁ v	92,54	90,46	2,86
GEN ₂ n	98,89	95,28	3,49
GEN ₂ v	94,58	92,94	2,09

Perfil de Dissolução

Os resultados do perfil de dissolução, porcentagem de liberação ao longo do tempo encontram-se na tabela 8.

Tabela 8. Porcentagem do fármaco dissolvido em seis tempos distintos.

Amostra	Tempo					
	5 min	10 min	15 min	20 min	30min	45 min
REFn	42,51	64,24	82,05	87,46	92,12	95,46
REFv	43,52	65,42	82,59	90,58	96,78	98,57
SIMn	41,15	69,42	90,16	97,45	102,49	103,45
SIMv	38,41	67,54	84,57	89,45	92,45	93,89
GEN ₁ n	38,54	63,85	80,96	87,12	91,49	94,78
GEN ₁ v	32,49	58,16	72,89	81,85	90,24	92,54
GEN ₂ n	44,89	66,48	84,95	90,45	95,46	98,89
GEN ₂ v	41,58	65,48	81,76	86,89	90,48	94,58

A figura 3 representa a cedência do fármaco ao longo do tempo no perfil de dissolução das amostras de nimesulida.

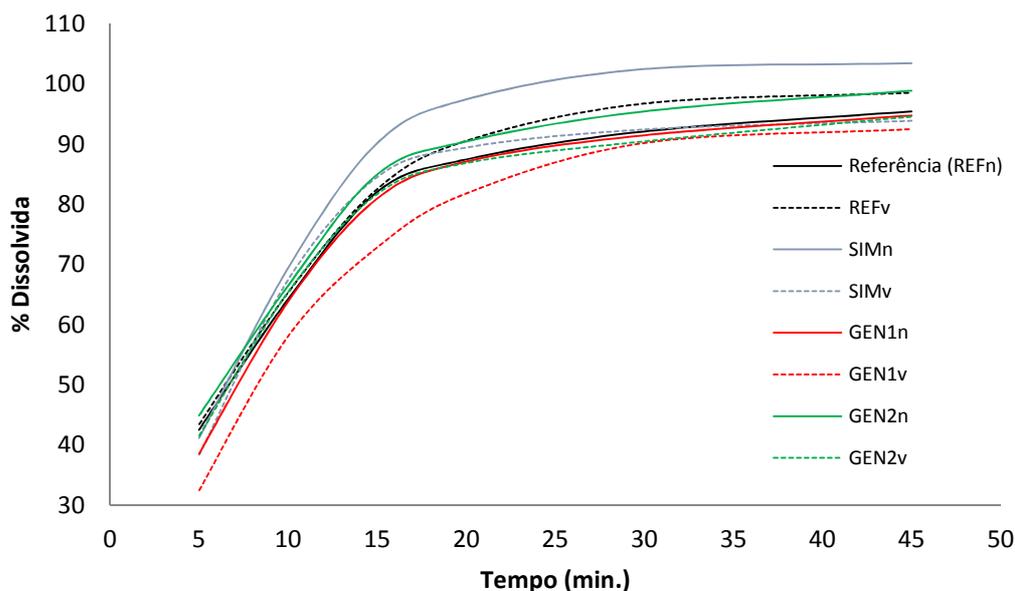


Figura 3. Perfil de dissolução das amostras.

O medicamento considerado como referência foi o REF_n, medicamento estabelecido como tal pela ANVISA, que tinha a característica de ser recém fabricado. Assim, o REF_n foi o medicamento colocado como padrão para liberação do fármaco. Todos os medicamentos comparados a REF_n tiveram curvas de liberação com certa similaridade como pode ser visualizado na figura 3.

O valor do fator de similaridade foi avaliado considerando REF_n como referência para o cálculo de F2. Desta forma, foi observado que todos os fatores de similaridade (F2) calculados foram satisfatórios, estando entre 50 e 100, conforme a legislação preconizada (Tabela 9). De acordo com a figura 3 observa-se que todos os medicamentos atingem o platô de liberação do fármaco após 30 minutos, com alta solubilização do fármaco, acima de 90% de cedência. Foi observado, ainda, que nos medicamentos similares e genéricos houve uma liberação (cedência) menor do fármaco nos medicamentos próximos do prazo de validade. No entanto, ainda assim, apresentaram F2 e cedência satisfatórios na dissolução após 45 minutos.

Tabela 9. Valores de F2 considerando REF_n como referência.

Amostra	F2
REF _v	77,02
SIM _n	55,20
SIM _v	77,75
GEN _{1n}	84,91
GEN _{1v}	58,64
GEN _{2n}	75,57
GEN _{2v}	92,23

CONCLUSÕES

Todos os medicamentos avaliados não demonstraram qualquer indício de degradação após análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, demonstrando teor adequado e nenhuma formação de picos que poderiam indicar possíveis produtos de degradação. O fármaco demonstrou-se estável ao longo do seu prazo de validade.

A metodologia de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência utilizada neste estudo foi otimizada e apresentou parâmetros de performance cromatográficos dentro dos limites especificados.

Os medicamentos avaliados SIMn, SIMv, GEN1n, GEN1v, GEN2n e GEN2v apresentaram resultados de controle de qualidade satisfatórios para todos os testes farmacopeicos: identificação, determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e teor. Assim, em ambas as condições de fabricação, recém-fabricados ou perto do vencimento da validade, os medicamentos mantêm a qualidade de acordo com o preconizado.

Para o medicamento de referência, REFn houve um valor de friabilidade superior ao estabelecido na monografia, o que pode ser explicado pela baixa dureza e isto também levou a um menor tempo de desintegração. REFv apresentou-se com todos os parâmetros adequados de acordo com a farmacopeia. Deve-se ressaltar que REF (medicamento de referência) não é alvo de fiscalização tendo como base a Farmacopeia. Para estes medicamentos, os medicamentos inovadores ou de referência, a metodologia a ser seguida em uma possível análise fiscal pode ser fornecida pelo fabricante. Daí, não se pode inferir maiores informações sobre a qualidade do medicamento referência.

Quanto ao perfil de dissolução, todos os medicamentos foram considerados similares, com F2 maior que 50, independente do tempo de fabricação e isto é um fator muito importante que demonstra a estabilidade e qualidade destas formulações de similares e genéricos avaliados do mercado. Existe uma pequena perda na cedência do fármaco no medicamento, o que não compromete a qualidade dos medicamentos ao longo do prazo de validade.

Nenhum estudo foi conduzido para medicamentos manipulados e é conhecido que estes medicamentos não têm um controle de liberação do fármaco estudado. A Nimesulida é um dos medicamentos mais manipulados do mercado brasileiro, o que inspira maiores cuidados e estudos (ALMEIDA & SILVA, 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA PC, SILVA DA. Antiinflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia de manipulação do município de Itaperuna - Rio de Janeiro, Brasil. *Acta Biomed. Bras* 4(1): 24-35, 2013.
2. ARAUJO MAR. Hepatotxicidade associada à nimesulida: uma revisão da literatura. *Rev. bras. Farm* 93(3): 283-289, 2012.
3. BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1976a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
4. BRASIL. Decreto nº 79.056, de 30 de dezembro de 1976. Dispõe sobre a organização do Ministério da Saúde e dá outras providências. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1976b. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-79056-30-dezembro-1976-428077-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
5. BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm#art15. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
6. BRASIL. Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
7. BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1999a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
8. BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe

- sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 1999b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm. Acesso em 08 de dezembro de 2020.
9. BRASIL. Resolução RE nº 16, de 2 de março de 2007. Aprovar o “Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos”. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, 2007a.
 10. BRASIL. Resolução RE nº 17, de 2 de março de 2007. Aprovar o “Regulamento Técnico para registro de Medicamento Similar”. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, 2007b.
 11. BRASIL. RDC nº 31, 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a “Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo”. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8. Acesso em 08 dezembro 2020.
 12. BRASIL. RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Publicada no DOU nº 156, de 14 de agosto de 2019, 2019a.
 13. BRASIL. RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019b. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Publicada no DOU nº 162, de 22 de agosto de 2019, 2019b.
 14. BRASIL. RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019c. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Publicada no DOU nº 216, de 07 de novembro de 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805>. Acesso em 09 fevereiro 2021.
 15. FONSECA LB. Desenvolvimento e Validação de Método de Dissolução Aplicado a Suspensões Oraís de Nimesulida. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007, 151f.
 16. GIL ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos, 3.ed., São Paulo: Pharmabooks, 2010, 512p.
 17. GONSALVES AA, ARAÚJO CRM, LEITE FILHO CA, MEDEIROS FS. Contextualizando reações ácido-base de acordo com a teoria protônica de Brønsted-Lowry usando comprimidos de propranolol e nimesulida. *Quim. nova* 36(8): 1236-1241, 2013.

18. OLIVEIRA EA, LABRA ME, BERMUDEZ J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad. saúde pública* 22(11): 2379-2389, 2006.
19. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. Boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos, 5. Suécia. 2007. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2895105/boletim_OMS_03_07.pdf/ed727540-5a3f-41d5-8fb1-e5e3faf32d73?version=1.0. Acesso em 10 de fevereiro de 2021.
20. PEREIRA AV, GARABELI AA, SCHUNEMANN GD, BORCK PC. Determinação da constante de dissociação (k_a) do captopril e da nimesulida: experimentos de química analítica para o curso de farmácia. *Quim. Nova* 34(9): 1656-1660, 2011.
21. RANG HP, DALE MM. Farmacologia, 8.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 1936p.
22. SILVA RL, VOLPATO NM. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm* 38(2): 163-172, 2002.
23. SILVEIRA LM, FIOROT AB, XAVIER TP, YOSHIDA MI, OLIVEIRA MA. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. *Eur. j. pharm. Sci* 112: 146-151, 2018.